

高脂血症治療薬服用開始 15 年以後に発現した 2 件の副作用例

大熊哲汪^{1*}

A patient with two adverse reactions 15 years or more after the start of drug therapy for hyperlipidemia

Tetsuo Ohkuma

During hyperlipidemia treatment, two adverse reactions, differing in the timing of appearance, were observed in 1 patient. They have been reported, and were mild. However, in the package inserts, they are described as serious adverse reactions. They appeared 15 years or more after the start of oral administration.

1. Two 250-mg probucol tablets per day (2 divided doses, after breakfast and dinner) had been administered for 24 years or more. The prolongation of the QT wave (QTc: 0.466 sec) was noted. Discontinuation led to recovery.
2. Two 10-mg atorvastatin tablets (once a day, after dinner) had been administered for 15 years or more. There was a slight increase in the CK level (492 IU/L). Discontinuation led to recovery.

Key words; side effects, probucol, atorvastatin, long QT, increase in the CK level

Received October 8, 2015; Accepted November 23, 2015

1. 緒言

地域薬局の薬剤師には、「医薬品の適正使用を確保し、安全性を守る」ことが求められている¹⁾。慢性疾患患者で服用薬の効果が認められ、長期間同じ薬剤での治療が継続している場合、副作用に対する考えが希薄になりがちであ

る。この度、1名の患者でプロブコール²⁾を24年以上、またアトルバスタチン³⁾を15年以上服用していたことが原因と考えられる、軽度ではあるが重大な副作用が2件認められた、その理由は明らかではないが、これら薬剤の服薬期間が長くなり、それに伴い患者が高齢化し、代謝能などに変化が起きていることも推測される。今後の超高齢社会における薬物治療で注意が必要である。

¹ 株式会社メディカルアソシエイツ オオクマ薬局
Medical Associates Co. Ltd.

*連絡先：大熊哲汪 info@med-aso.com

〒382-0003 長野県須坂市旭ヶ丘 1-10

2. 方法

2.1. 個人情報および医学データ

本報告で用いた個人情報の入手および公表は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」等に則り行われた。また、心電図データは小池医院(長野県須坂市)より、生化学データはおぶせの里クリニック(長野県上高井郡小布施町)より医師の了解のもと提供された。

2.2. QT 波延長

心電図より QT 間隔を求め、次式で補正 QT 間隔 (QTc と略) を算出し指標とした。なお、成人男子の正常範囲は 0.36~0.44 秒である。

$$QTc = \frac{QT \text{ 間隔}}{\sqrt{RR \text{ 間隔}}} \text{ (秒)}$$

2.3. クレアチニンリン酸キナーゼ

横紋筋融解症の指標として筋特異的な逸脱酵素であるクレアチニンリン酸キナーゼ (CK と略) を用いた。血漿 CK 値の測定は医療機関より株式会社ビー・エム・エル (東京都) に依頼した。なお、成人男子の正常範囲は 50~230 IU/L である。

2.4. コレステロール値

LDL-, HDL-, コレステロール値の測定は医療機関より株式会社ビー・エム・エル (東京都) に依頼した。

2.5. 患者背景および薬剤服用歴

2.5.1 患者背景

70 才, 男性, 家族性高コレステロール血症

2.5.2. 服用薬剤および服用歴

プロブコール錠 250mg

2 錠, 分 2 朝夕食後

(1989 年 44 才で服用開始,
2013 年 10 月 3 日中止)

アトルバスタチン錠 10mg

2 錠, 分 1 夕食

(2000 年 55 才で服用開始,
2015 年 2 月 1 日中止)

エゼチミブ錠 10mg

1 錠, 分 1 夕食後

(2013 年 10 月 18 日 68 才で服用開始:
プロブコール中止後)

ロスバスタチンカルシウム錠 5mg

1 錠, 分 1 夕食後

(2015 年 4 月 24 日 70 才で服用開始:
アトルバスタチン中止後)

4. 結果

4.1. QTc 値

2013 年脊椎管狭窄症手術の術前検査で QT 波の軽度延長を指摘された。服用薬剤のうちプロブコールに可能性を認めたため、同日他の医療機関で心電図再検査後、即日被疑薬を中止し、経過観察した (表 1)。

2008 年の QTc 値が 0.427 秒で正常、2013 年 10 月 3 日 0.466 秒で異常、プロブコール中止 14 日後 0.450 秒と異常値ではあるが回復傾向を認め、2015 年 3 月 19 日 0.437 秒と正常値に戻った。

4.2. CK 値

2010 年までは正常範囲内であったが、2013 年 6 月より正常範囲の上限である 230 IU/L を超えるようになった。2015 年 2 月 9 日に 492 IU/L となり、主治医より処方変更の必要性を指摘された。

同年 3 月 19 日から 4 月 23 日まで、服用していた薬剤を中止、抗コレステロール薬をウォッシュアウトした。4 月 22 日にその効果をみるための検査を実施、CK 値は 276 IU/L と低下してきたため、24 日よりエゼチミブの再開と新たな処方薬であるロスバスタチン 5mg の併用を開始した。その後 8 月 11 日には CK 値は正常値 187 IU/L となった (表 2)。

4.3. LDL-コレステロール値

高コレステロール血症の指標である LDL-コレステロール値は、2013 年 10 月までは 150～160 mg/dL と基準値より高かったが、エゼチミブとアトルバスタチンを併用した 2014 年～2015 年 2 月まで 125～139 mg/dL と基準範囲内となった。しかし、薬剤のウォッシュアウトにより 274 mg/dL と高値になり、エゼチミブとロスバスタチンの併用開始 4 ヶ月後には 151 mg/dL と低下した (表 2)。

表 1 補正 QT 間隔 (QTc) の変化

測定年月日	2008/3/3	2013/10/3	2013/10/17	2015/3/19
QTc 値 (秒)	0.427	0.466	0.450	0.437

正常値 (成人男性) : 0.36～0.44 秒

表 2 クレアチニンリン酸キナーゼ (CK), LDL および HDL-コレステロール値 (C) の変化

測定年月日	2010/10/13	2013/6/14	2013/10/17	2014/3/19	2015/2/9	2015/4/22	2015/8/11
CK 値 (U/L)	189	303	383	250	492	276	187
LDL-C (mg/dl)	162	165	158	139	125	274	151
HDL-C (mg/dl)	45	40	52	60	63	63	61

正常値 (成人男性) : CK 値 : 50～230U/L, LDL-C:70～139mg/dl, HDL-C : 40～80mg/dl

5. 考 察

家族性高コレステロール血症患者で 15 年以上服用していた薬剤 2 剤に副作用が発現した。1 件

は 24 年以上服用していたプロブコールであり、もう 1 件は 15 年以上服用していたアトルバスタチンであった。厚労省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル」によると、上記 2 剤の副作用の好発時期は下記のように記載されている。プロブコールは

服薬後数週間から数か月後に QT が延長してくることも知られている⁴⁾。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は服用開始後数か月を経過して徐々に発現することが多い⁵⁾。さらにこの2剤の副作用発現機序を考えると、QT 延長作用のある薬物はその電気生理学的作用に起因するため服薬後早期に発現し、また HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、体内のコレステロール低下に続く骨格筋細胞膜の不安定化により CK の遊離が起きると想定されるため、数か月後に発現すると考えられる。本症例での CK はアインザイムを検討した結果、MM 型であり骨格筋由来であった(データ略)。服薬開始 15、及び 24 年後の発症をどう理解するかが問題となる。

高齢者での副作用発現率についての研究があり、60 才以上で加齢とともに副作用発現頻度が増加し、その理由として高齢者では疾患数の増加による投薬数の増加、また、薬の副作用と気づかず服薬を続けることも一因と述べられている⁶⁾。本患者では代謝能や薬物の体内動態を調べていないので詳細は不明であるが、今回の副作用発現には長い期間の服用と、それに伴う高齢化が関与したとも考えられる。

老年科 5 施設の入院患者で薬物有害作用出現率が調べられ、9.2%と報告されている⁷⁾。これは有病高齢者の約 1 割に薬物有害作用が起きている可能性がある。高齢社会での地域薬局の役割として、副作用のモニタリングを再認識すべきであり、さらに腎・肝代謝機能に関する検査データの収集、医療機関との情報共有・連携なども重要と考えられる⁸⁾。

謝 辞

医学的指導を頂いた、東京大学医学部付属病院大島寧氏、おぶせの里クリニック伊藤道雄氏、小池医院小池清一氏に深甚の謝意を表します。

参考文献

- 1) 日本薬剤師会. 薬剤師の将来ビジョン. 2013; pp22.
- 2) 並木温, 矢島治夫, 山本田ヶ也. Probuconol による QT 延長の臨床的検討, *Pharma Medica*, 1989; 7; 131-135.
- 3) 中村治雄. スタチンと横紋筋融解症, *日本医事新報*, 2004; No4205; 43-50.
- 4) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「心室頻拍」, <http://www.pmda.go.jp/files/000144745.pdf>, 2015 年 9 月 1 日アクセス.
- 5) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」, <http://www.pmda.go.jp/files/000143227.pdf>, 2015 年 9 月 1 日アクセス.
- 6) 秋下雅弘, 大内尉善, 鳥羽研二, 他. 高齢者の服薬状況および副作用に関する検討, *日本老年医学会雑誌*, 1995; 32; 178-182.
- 7) 秋下雅弘, 寺本信嗣, 荒井秀典, 他. 大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査, *日本老年医学会雑誌*, 2004; 41; 303-306.
- 8) 厚生労働省医政局長. 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について, 医政発第 0430 第 1 号, 平成 22 年 4 月 30 日.