

添付文書だけではわからない薬の情報 ウブレチド®錠

大中博晶、中村敏明、矢野良一、政田幹夫*

福井大学医学部附属病院 薬剤部 *薬剤部長

ウブレチド®錠の薬剤情報のためのポイント

1. 初期投与量は 5mg/日を超えない！
2. コリン作動性クリーゼの前駆症状の発現を見逃すな！
3. 血清コリンエステラーゼ値の測定は重要であるが、それだけで副作用発現を予測する指標とはならない。
4. ジスチグミンの血中濃度は 2 相性で、その半減期は長い。服薬を中止しても、作用が完全に消失するまでに約 1 週間を要する。
5. コリン作動性クリーゼを発症した場合の対処法は？

はじめに

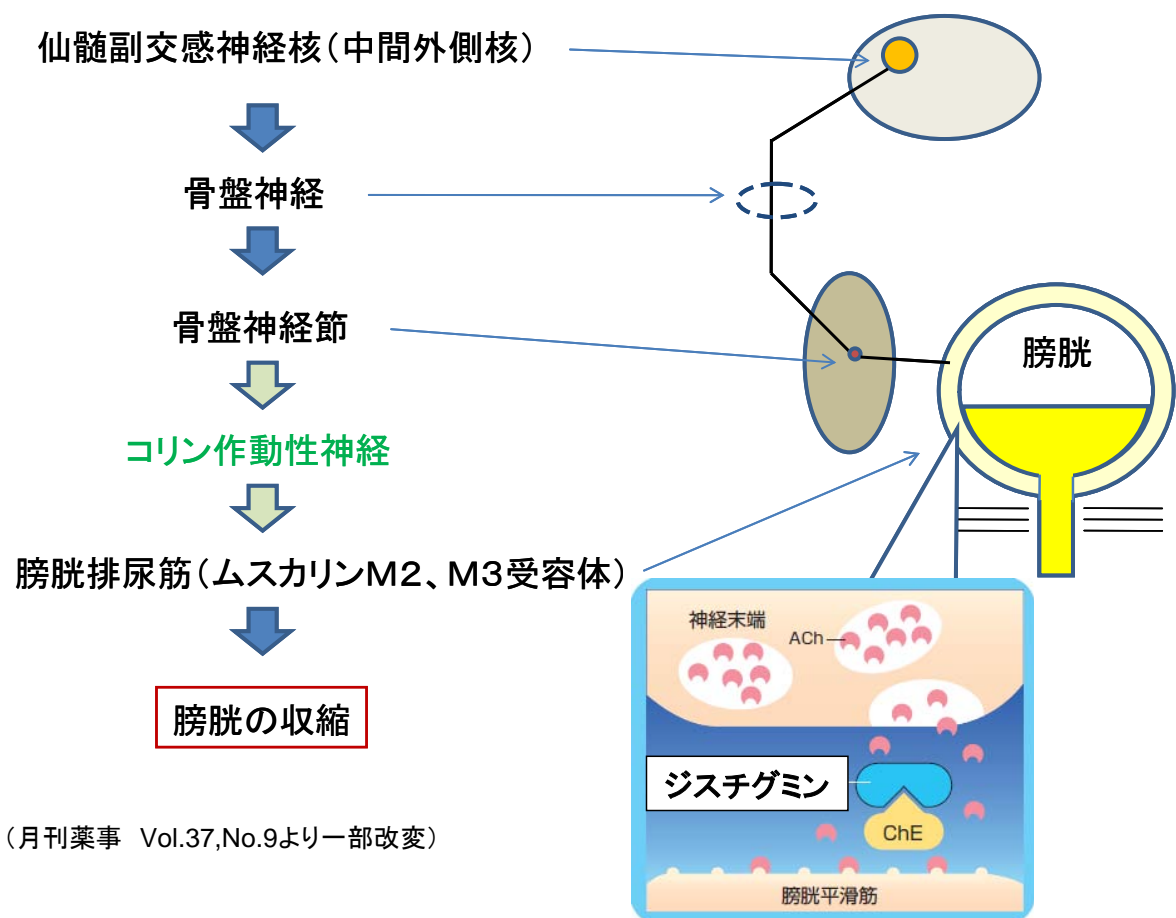
ウブレチド®錠（ジスチグミン臭化物、以下ジスチグミン）は、カルバメート系の可逆的コリンエステラーゼ阻害薬で、重症筋無力症および低緊張性膀胱による排尿障害に適応がある。近年は、ジスチグミンの重症筋無力症における使用頻度は減少してきており、主に泌尿器科領域の膀胱排尿筋収縮促進目的で、脊髄損傷や糖尿病に起因する神経因性膀胱機能障害、さらに前立腺肥大症に起因する排尿障害等に頻用されている^{1,2)}。

膀胱は神経支配の強い臓器であり、神経間の調節によって蓄尿および排尿の機能を営んでいる。膀胱の収縮時には仙髄に中枢をもつ骨盤神経遠心路が興奮して膀胱の神経筋接合部にアセチルコリン（以下、ACh）が放出される。ジスチグミンはコリンエステラーゼ（以下、ChE）を阻害してAChの分解を抑制することで間接的に膀胱平滑筋のムスカリン受容体へ作用し、膀胱平滑筋の収縮を増強させる（図1）^{3,4)}。

ジスチグミンの重大な副作用として、稀にコリン作動性クリーゼが引き起こされることがある。コリン作動性クリーゼは、ジスチグミンの作用によりAChが過剰となり、呼吸困難そしてショック状態となり、死亡に至ることのある重篤な副作用である。以前より、コリン作動性クリーゼの発症予防を目的とした注意喚起は多くなされている。しかし、毎年10例以上の発症例が認められ、なかには死亡例も報告されている⁵⁾。この背景には、副作用発現の予測が困難であり、他に有効な薬剤もなく様々な背景要因をもつ症例に用いられることから、適正使用が厳守されにくい現状があげられる。新たなアセチルChE阻害薬としてTAK-802の開発が進められていたが、2005年に治療効果の評価基準を満たさなかったとして開発が中止された⁶⁾。

そこで今回、ジスチグミンの適正使用およびコリン作動性クリーゼ回避のためのポイントについて解説し、重篤な副作用の回避に役立てていただきたい。

図1 排尿に至る神経伝達とジスチグミンの作用点



(月刊薬事 Vol.37, No.9より一部改変)

Point 1 初期投与量は 5mg/日を超えない！

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な監督のもとに通常成人 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）。

なお、効果が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療法を検討すること。

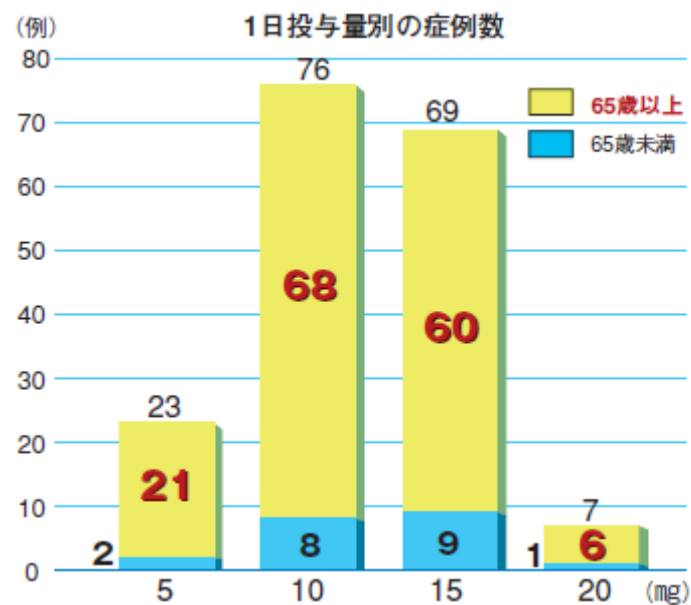
（ウブレチド®錠 5mg 添付文書 2007 年 12 月改定（第 7 版）より一部引用）

コリン作動性クリーゼの報告症例数は、1 日投与量が 10mg 以上で多くなる傾向がある（図 2）。また、コリン作動性クリーゼを発症した患者の多くは、血清 ChE 値が検出限界以下もしくは検出限界付近まで減少していたとの報告がある^{7~10)}。さらに宮下ら¹¹⁾は、血清 ChE の残存率がジスチグミンの用量依存的に減少することを報告している（図 3）。したがって、添付文書には、ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを回避するため 1 日 5 mg から投与を開始することが明記され、注意喚起がなされている。

福井大学医学部附属病院（以下、当院）において、ジスチグミンの使用状況を調査したところ、104 例中、約 2/3 の患者で初回投与量 5mg/日以下の使用上の注意が守られていたが、未だ十分とはいえないのが現状である（図 4）。

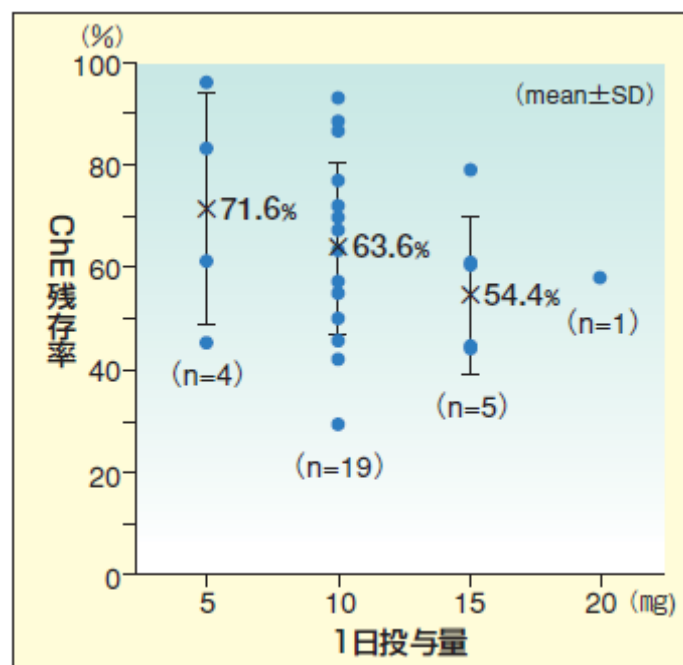
調査結果を踏まえ、投与開始量適正化の為の一つの対策として、現在本院では医師がジスチグミンをオーダー入力する際に、「初期投与量は 5mg/日以下から開始すること」のアラートによる注意喚起を行っている。また、薬剤師が初回投与患者を把握し、投与量に関する疑義照会を徹底するなどの対策も必要である。

図2 1日投与量別のコリン作動性クレーゼ症例数



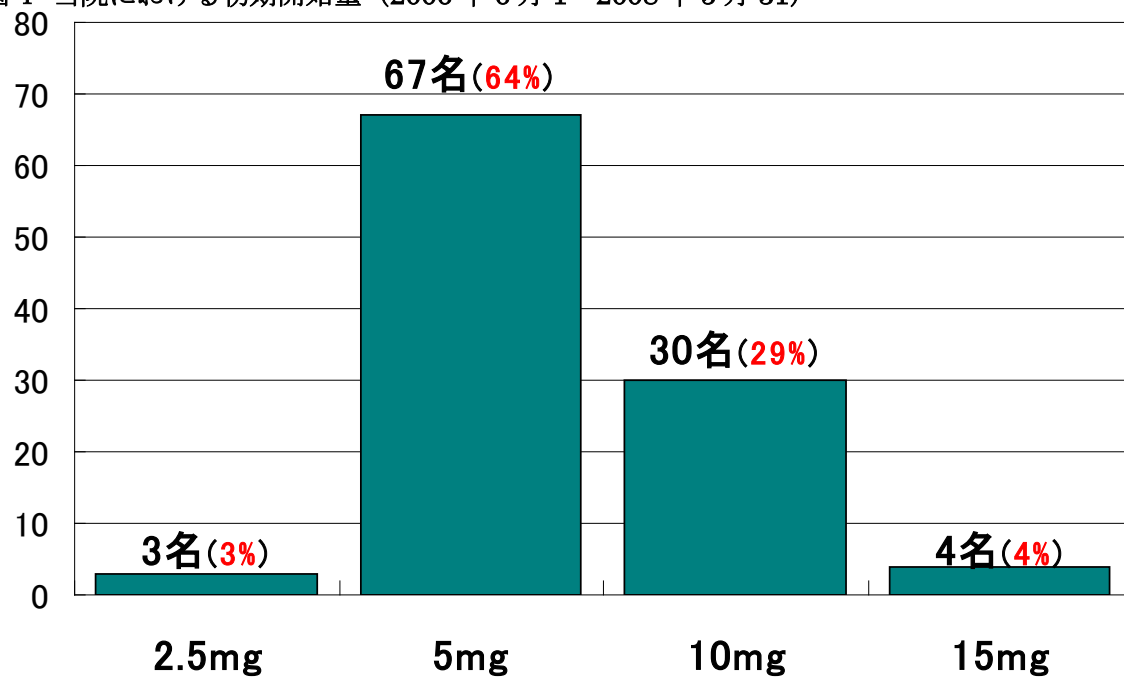
(ウブレチド®錠5mg ご使用時の注意事項 2008年度版より引用)

図3 投与量別の血清ChE残存率



(宮下理恵子 他: 日病薬誌38(10):1261,2002)

図4 当院における初期開始量（2006年6月1～2008年5月31）



Point2 コリン作動性クリーゼの前駆症状の発現を見逃すな！

重要な基本的注意

- 1) 投与開始2週間以内での発現が多く報告されていることから、特に投与開始2週間以内は初期症状(徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮腫、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等、「重大な副作用」の項参照)の発現に注意すること。
- 3) 患者に対し、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多等の異常が認められた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに医師等に相談するよう説明すること。

(ウブレチド®錠 5mg 添付文書 2007 年 12 月改定(第 7 版)より一部引用)

コリン作動性クリーゼを発症する患者の多くは、前駆症状としてコリン作動性症状(嘔吐、腹痛、下痢、発汗、徐脈、唾液分泌過多等)を示す。コリン作動性クリーゼの発症を回避するためには、これらの症状に注意し、何らかの徴候を認めた時点でジスチグミンの投与を速やかに中止する必要がある。

当院でジスチグミンの投与が開始となった 104 例の患者の処方は、80%が泌尿器科医によるものであった。しかし、原疾患の診療科の調査では泌尿器科以外が 80%を占めており(図 5)、多くの専門外の医師によるフォローアップが行われているのが現状である。このため、コリン作動性症状の発症を早期に発見するには、薬剤師による泌尿器科をはじめ、全科の医師や看護師に対する積極的な情報提供が必要である。

また、当院のジスチグミン投与患者の約 10%にコリン作動性症状が認められた。その発現時期は 70%が投与開始 3 日以内と短期間で発症していた(図 6)。他の報告では、コリン作動性クリーゼの約 40%が投与開始 2 週間以内と早期に発症していることが示されている(図 7)。一方、服用開始から半年を越えて発現している症例も多いことから、発現時期は予測困難であり、投与開始直後からの継続したモニタリングが不可欠である。

外来フォローにおいては、患者本人ならびに家族に対して、初期症状、症状発現時の対処法に関する十分な説明をし、理解が得られたことを確認した上で服用を開始することが重要である。単に「何か変わったことがあったら来てください。」では、対処が遅れる可能性があり望ましくなく、毎回初期症状について確認することが必要である。

図5 ジスチグミンが当院で初回投与された患者における原疾患の診療科(2006 年 6 月 1～2008 年 5 月 31)

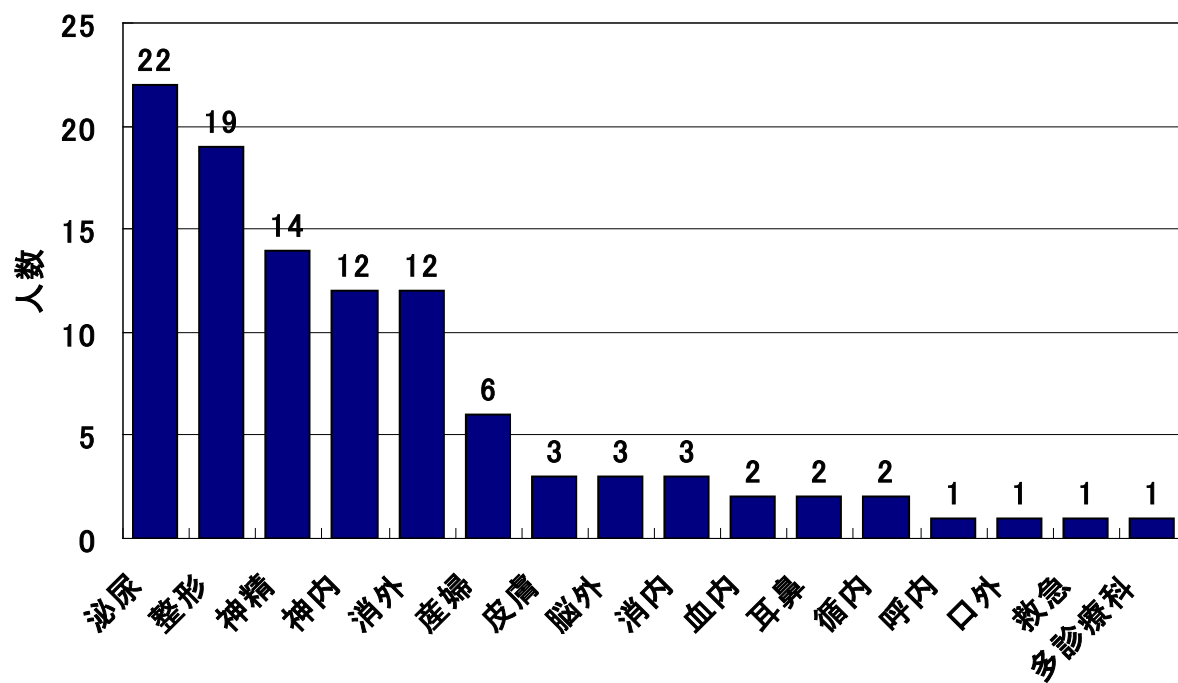


図6 「コリン作動性症状」発現の有無および発現時期(2006年6月1～2008年5月31)

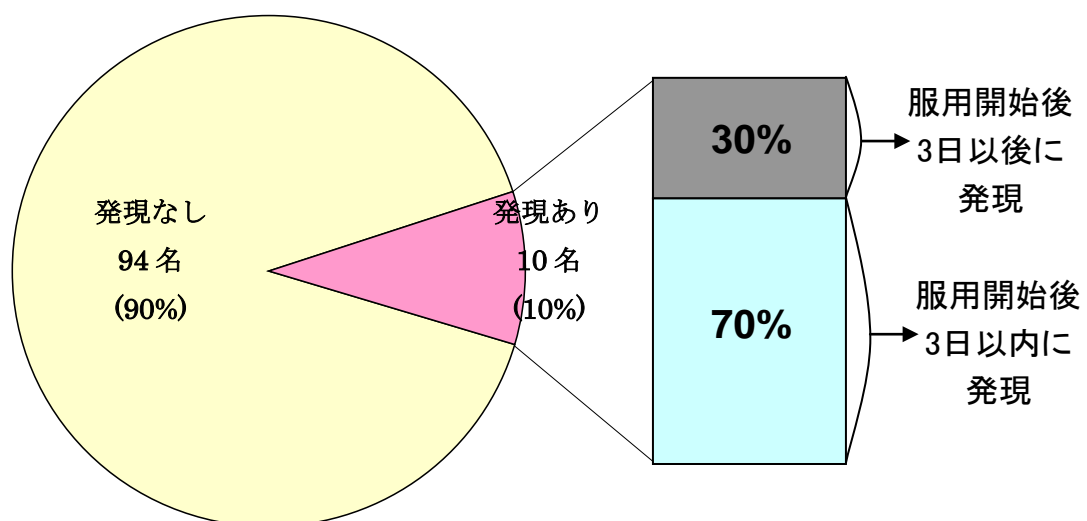
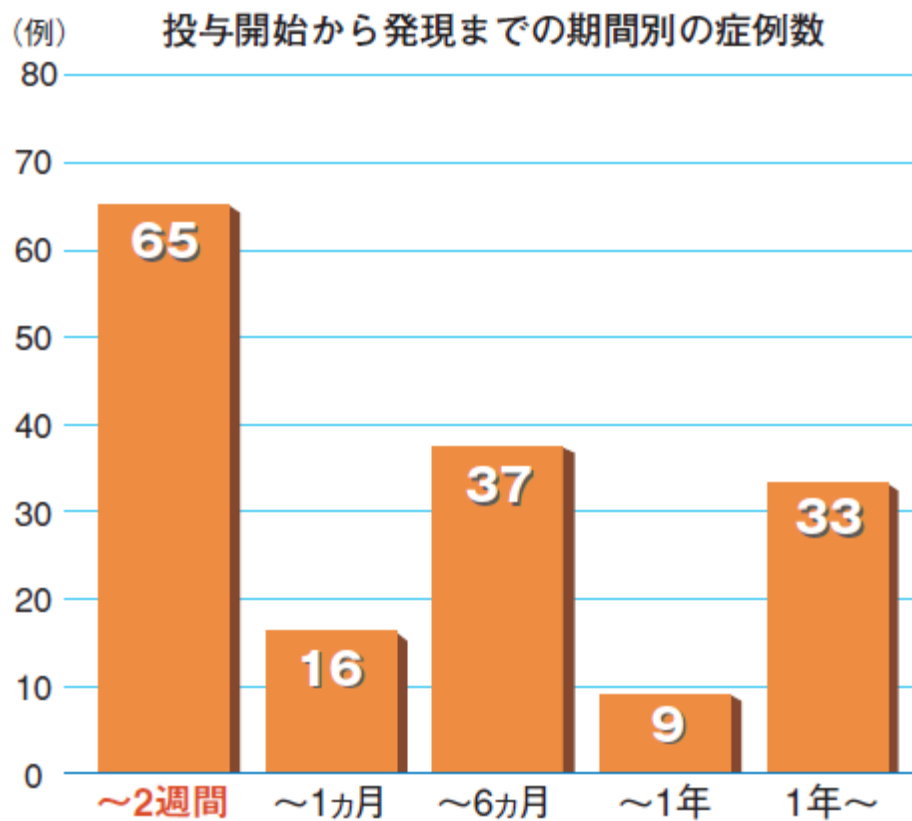


図7 「コリン作動性クリーゼ」の発現期間およびその症例数



(ウブレチド®錠 5mg ご使用時の注意事項 2008 年度版より引用)

Point3 血清 ChE 値の測定は重要であるが、それだけで副作用発現を予測する指標とはならない。

ジスチグミンを服用している患者での、定期的な血清 ChE 値の測定および減少傾向の観察を推奨している文献は多い。宮下ら¹¹⁾は、表 1 に示した有機リン中毒症状の表を用いて、約 50%の血中 ChE 値の低下でコリン作動性症状発現の危険性が生じると予想している。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の発現の関連性を明らかにした報告はない。角ら¹²⁾は、ジスチグミン投与中の患者について、血清 ChE 値とコリン作動性症状との関連性を検討し、いずれの症例においても血清 ChE 値の低下が認められたものの、血清 ChE 値の低下の程度と症状の間に相関はなかったと報告している。また、合田ら¹³⁾は、ジスチグミンを服用している院内すべての患者を対象に調査を行い、血清 ChE 値が基準値の約 15%に低下していても副作用の症状が認められなかった 2 症例を報告している。

当院の調査においても、血清 ChE 値の変動がコリン作動性症状発現の予測因子とはならない結果を得ている(図 8)。

古賀ら¹⁴⁾は、ジスチグミンによるコリン作動性症状の発現と ChE 類のサブタイプの関連性について検討し、血清 AChE(G₄ アイソザイム)値および血清 BChE(butyrylcholinesterase)値がコリン作動性症状発現の有用な指標となると報告している。また、血清 ChE 値の測定について古賀ら¹⁴⁾は、ジスチグミンの投与により血清 ChE 値がコリン作動性クリーゼの発現の有無にかかわらず投与時に減少しているため、通常の臨床検査で測定される血清 ChE 値はジスチグミンによるコリン作動性症状の発現の指標としては有用性に欠けると報告している。

以上の報告および当院での調査より、極端に血清 ChE 値が減少している症例は別として、コリン作動性クリーゼの発現を未然に防ぐ有用な指標として血清 ChE 値のみを使用することは好ましくないと考える。特異性が高く迅速な評価が可能な新たな指標が開発されるまでは Point2 で示した様に、初期症状であるコリン作動性症状発現のシグナルを早期に捉えることが重要である。

表1 有機リン中毒症状

分類	血中ChE活性性 残存率	ムスカリン様作用	ニコチン様症状	交感神経症状	中毒神経症状
軽症	50～20%	食欲不振、悪心、嘔吐、 腹痛、下痢、発汗、流 涎、胸内圧迫感			倦怠感、不安 感、頭痛、眩暈
中等度	20～10%	強制排尿便、蒼白、 眼がかすむ、縮瞳	筋繊維性攣縮 (眼瞼、顔、全身)	血圧上昇、頻脈	言語障害、興 奮
重症	10～0%	気管支より分泌増加(口 から泡をふく)、湿性ラ 音、呼吸困難、チアノー ゼ、肺水腫	全身痙攣、 呼吸筋麻痺		意識混濁、昏 睡、体温上昇(37 ～38℃)

(宮下恵理子 他:日病薬誌 38(10):1261,2002)

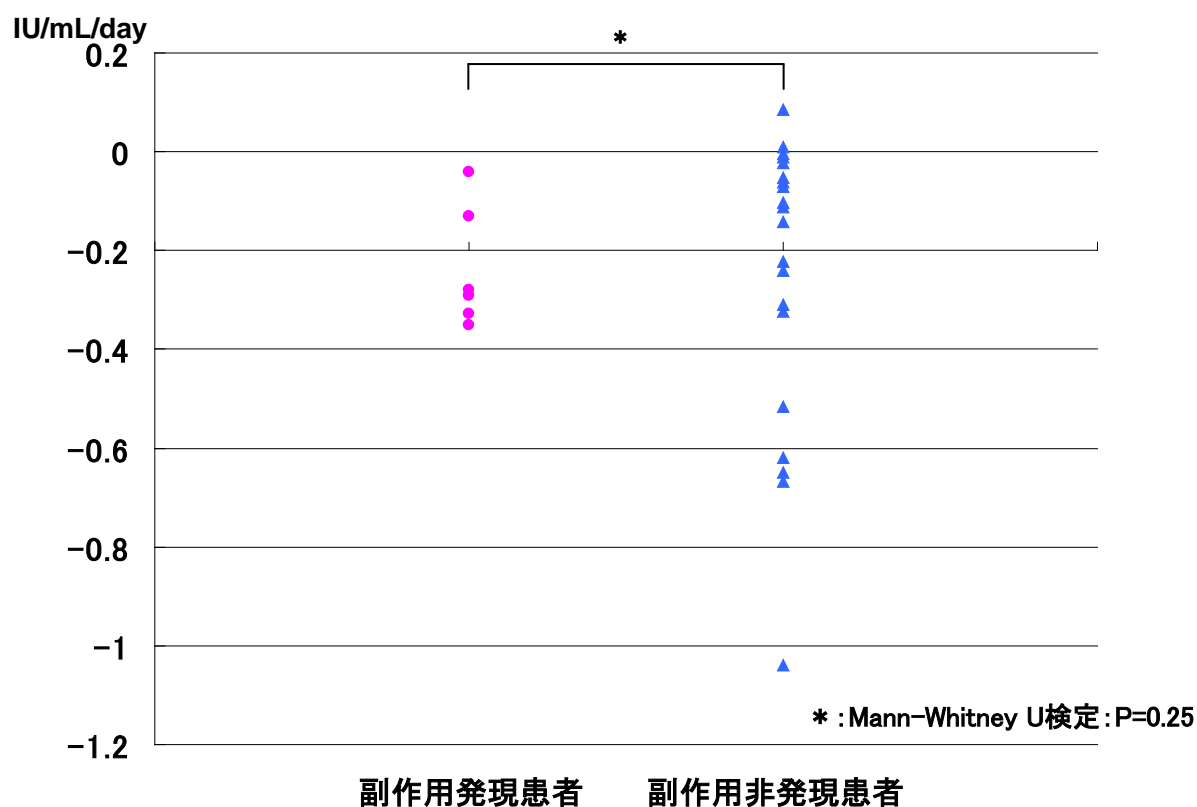


図 8 血清 ChE 値の変動(傾き)とコリン作動性症状の関連性 対象患者をジスチグミン服用開始後 2 週間以内に血清 ChE 値の測定を行っていた、コリン作動性症状発現群 (7 名) と非発現群 (25 名) とし、比較検討した。なお、血清 ChE 値の変動の程度は傾き(式 1)を評価した。

式 1) 減少速度 =
$$\frac{\text{開始後血清ChE値} - \text{開始前血清ChE値}}{\text{服用開始日から初回検査日までの日数}}$$

その結果、血清ChE値の変動とコリン作動性症状発現に有意差は認められなかった。また、血清ChE値が大きく減少しているが、コリン作動性症状を発現していない患者が多くみられる。

Point4 ジスチグミンの血中濃度は2相性で、その半減期は長い。服薬を中止しても、作用が完全に消失するまでに約1週間を要する。

【薬物動態】

* 1. 血漿中濃度

健常成人に¹⁴Cジスチグミン臭化物 5 mgを単回経口投与した結果、血漿中濃度は投与後1.58時間で最高値4.40ng/mLとなり、その後、二相性に漸減した。半減期は α 相で4.47 \pm 2.03時間、 β 相で69.5 \pm 5.1時間であった。

(ウブレチド®錠 5mg 添付文書 2007 年 12 月改定(第 7 版)より一部引用)

ジスチグミンは、経口投与での作用発現までの時間は約1～2時間、作用持続時間は約72時間で¹²⁾、すべての作用の消失には約1週間を要し、血中濃度の低い場合にもアセチルChEとの結合は持続的である¹⁵⁾。ただし、これら添付文書に記載されている薬物動態のデータは、Vreeら¹⁶⁾の外国人を対象に求められたものであり日本人における体内動態を直接示したものではないので注意したい。また、先に示した作用消失期間と同様に、コリン作動性クリーゼを発症した患者が症状の回復に至るまでの期間は、多くの症例^{17～19)}で約1週間と長期間を要している。

Point5 コリン作動性クリーゼを発症した場合の対処法は？

(2)処置

直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1 mg(患者の症状に合わせて適宜増量)を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

(ウブレチド®錠 5mg 添付文書 2007 年 12 月改定(第 7 版)より一部引用)

コリン作動性クリーゼの治療方法は、原因薬剤の除去と対象療法を中心に、有機リン中毒とほぼ同様の治療が行われる。以下に治療方法を示す⁴⁾。

【原因除去】

- 原因除去が有効な場合は、胃洗浄、下剤投与による消化管除染や血液浄化法によって原因物質を体外へ除去する。

【対症療法】

- ムスカリン様作用による副交感神経刺激症状に対する対症療法としてアトロピン硫酸塩を、呼吸筋麻痺に対しては呼吸管理を行う。
- アトロピン硫酸塩は、分泌物の亢進や縮瞳、徐脈に対して初回量として1～2 mg(0.05mg/kg)を静注し、効果がなければ倍量を5～10分おきに反復投与する。

一方、小野寺ら⁴⁾は、アトロピン硫酸塩の投与により腸管蠕動運動が抑制されるため、腸管内に残存しているジスチグミンの吸収が持続する危険性も指摘している。このようなケースにおいては、積極的な呼吸循環管理の有用性が示されているが、過剰に存在する ACh の作用に対し拮抗するアトロピン硫酸塩の投与を第一に考えることが基本である。

まとめ

ジスチグミンは、日本で発売されて以来、約 40 年が経過した使用経験の長い薬剤である。しかし、ジスチグミンに関する研究は積極的には行われておらず、未だに薬剤情報が少ないのが現状である。また、日本は海外と比較して、コリン作動性クリーゼ発症の報告数が極めて多い。その一つの理由として、海外と日本におけるジスチグミンの使用方法の違いが考えられる。海外では、ジスチグミンの投与は注射剤が一般的であり、補助療法として経口剤を使用する。また、服用タイミングは日本では食後投与が一般的であるが、海外では食前投与が一般的である²⁰⁾。しかしながら、これらの使用方法の違いによる、副作用発現との関連性に関する研究は行われていない。コリン作動性クリーゼ発症原因の追求のために、今後の研究に期待したい。

これは、全ての医薬品に共通して言えることであるが、どんなに良い薬を開発し、市場に供給したところで、使い方がずさんであっては薬の負の面のみが強調されてしまう。ジスチグミンの様に、上手に使えば多くの方が恩恵を享受することができるが、適正使用が周知されなければ重篤な副作用により不幸な転帰を招く結果にもなりかねない。薬の専門家を自認する薬剤師は、薬の適正使用に努め、副作用の発現ならびに重篤化の防止に貢献しなければならない。

<引用文献>

- 1) 他田正義, 藤田信也, 梅田麻衣子ほか: 排尿障害の治療として常用量を長期間服用中に発症した **distigmine bromide**(ウブレチド®)による急性中毒の1例. 脳神経, **56** (5) : 415-419, 2004
- 2) 小池勝夫: ウブレチド®錠の基礎: 薬理作用〜ジスチグミン臭化物の膀胱および尿道に対する作用〜. 医薬の門, **47** (4) : 404-409, 2007
- 3) 堀之内孝広, 青木智子, 秋山理恵ほか: Cholinesterase 阻害薬 **Distigmine bromide** の膀胱及び尿道に対する作用. 応用薬理, **64** (3/4) : 45-52, 2003
- 4) 小野寺誠: ジスチグミン臭化物の急性中毒. 中毒研究, **21** (2) : 161-167, 2008
- 5) 医薬品医療機器総合機構ホームページ 副作用が疑われる症例報告に関する情報, <http://www.info.pmda.go.jp/>
- 6) 武田薬品株式会社 社内資料より
- 7) 山中滋木, 藤田一郎, 室田卓之ほか: 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. 泌尿紀要, **48** : 21-23, 2003
- 8) 岩壁秀樹, 河本栄作, 高橋裕ほか: 排尿障害に使用したコリンエステラーゼ阻害剤 **Distigmine bromide** (Ubretid) による急性中毒の1例. 内科, **70** (4) : 765-767, 1992
- 9) 寺嶋正佳, 五十嵐丈太郎, 橋口良一ほか: ジスチグミンによると思われた低コリンエステラーゼ血症の1例. 臨床麻酔, **15** (7) : 931-932, 1991
- 10) 田村みずほ, 小原圭司, 本井ゆみ子ほか: 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** (4) : 424-425, 2000
- 11) 宮下理恵子, 大羽美津子, 小島康宏: 臭化ジスチグミンの適正使用を目指して コリン作動性クリーゼ回避の取り組み. 日病薬誌, **38** (10) : 1261-1263, 2002
- 12) 角徳文, 古賀聖名子, 児玉健ほか: 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, **13** (1) : 28-31, 1995
- 13) 合田庸, 水尾孝子, 内田正美ほか: 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. 日臨化学分析会四国誌, **5** : 149-154, 1988
- 14) 古賀聖名子, 宮田久嗣, 角徳文ほか: 抗コリンエステラーゼ薬ジスチグミン(ウブレチド®)によるコリン刺激症状と血清 AChE, BChE 活性の関連について. 日本神経精神薬理学雑誌, **17** : 143-147, 1997
- 15) 植木正明, 白川洋一, 相引眞幸ほか: 臭化ジスチグミン中毒の1症例. 中毒研究, **4** : 383-385, 1991
- 16) T.B.Vree, et al : Absolute bioavailability, pharmacokinetics, renal and biliary clearance of distigmine after a single oral dose in comparison to i.v. administration of ¹⁴C-distigmine-bromide in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol, **37**(8) : 393-403, 1999

- 17) 阪本哲一，三田正樹，古川律子ほか：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**（9）：2643-2645，2001
- 18) 森田修平，三輪英人，近藤智善：脳幹脳炎の経過中に臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを合併した1例．和歌山医学，**54**（4）：222-224，2003
- 19) 多田羅竜平，小林充，中村紀子ほか：臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを呈した長期臥床患者3例．日本内科学会雑誌，**87**（8）：118-119，1998
- 20) Martindale The Complete Drug Reference 35 Edition