

雑誌名：YAKUGAKU ZASSHI

論文類別：ノート

領域分類：医療薬学

論文表題：薬局薬剤師による心電図モニタリング：塩酸ドネペジル服用に伴い延長した QTc が相互作用薬の変更により短縮した一例。Shortening of donepezil-induced QTc prolongation with a change in the interacting drug, after electrocardiograph monitoring by community pharmacists: A case report

著者名：篠崎幸喜。Kohki Shinozaki

所属機関：ひくま薬局。Hikuma Pharmacy

所属住所：〒430-0901 静岡県浜松市中区曳馬 5-17-8。5-17-8 Hikuma, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 430-0901, Japan.

電話番号：053-471-0990

Fax 番号：053-471-0991

脚注：pharmhikuma@gmail.com

Summary

We used a mobile electrocardiograph to manage the adverse effects and interactions of drugs, especially QT-prolonging drugs, in a community pharmacy setting. We report the case of a patient in whom the risk of drug-induced torsades de pointes (TdP) was lowered, after monitoring by community pharmacists.

Case: An 80-year-old woman was under donepezil (5 mg/day) therapy for Alzheimer's disease and also taking other drugs that interact with donepezil, namely, benidipine (8 mg/day) and atorvastatin (10 mg/day).

The patient was visited almost every month, and an electrocardiogram was usually obtained. QTc prolongation (avg. 470 ± 9 ms) was observed in the first to third tests. Her doctor was informed about these results and the risk factors (advanced age, gender, and drugs interactions (benidipine and atorvastatin)) associated with TdP and asked to respond promptly since several cases of donepezil-induced TdP have been reported. As a result, benidipine was replaced with amlodipine, while the remaining drugs were continued. After the change, a significant decrease in QTc values were observed in the fourth to seventh tests (avg. 441 ± 9 ms, $p=0.010$), thereby indicating a decrease in TdP risk. The Drug Interaction Probability Scale (object drug, donepezil; precipitant drug, benidipine) score was +6 (probable). Thus, QTc shortening was a result of differences in donepezil-benidipine and donepezil-amlodipine interactions.

Key word – QT-prolongation, donepezil, drug-drug interaction, risk management, mobile electrocardiograph, community pharmacy

緒言

当薬局では、薬剤の適正使用の向上を目指し、携帯型心電計を用いた薬剤リスク管理を実施している。

¹⁾携帯型心電計リードマイハート (RMH) は、両親指を心電計本体の電極にのせる、もしくは外部電極を両腕につけて心電図を得るもので、標準 12 誘導心電図の第 I 誘導に相当する (修正心電図第 I 誘導)。

²⁾ RMH にて得られる心電図 (RMH-ECG) において、QT 間隔等各パラメーターが 12 誘導心電図と関連することは我々等が既に示している。^{1,2)}

QT 延長は致死性不整脈である torsade de pointes (TdP) 発現の危険因子である。薬剤師としては、服用により QT 間隔の延長を来し得る薬剤、すなわち、QT 延長薬の服用による薬剤性 QT 延長や TdP 発現に注意する必要がある。薬剤性 TdP 発現の危険因子として、QTc > 500 ミリ秒 (ms) や高齢、女性、相互作用薬等が挙げられている。^{1,3)} QT 延長の機序として心室再分極予備力 (repolarization reserve) の概念があり、危険因子が多いほどそれが傷害され、QTc が延長すると考えられる^{3,4)} ことから、QT 延長薬を服用中かつ危険因子を多く持った患者については細心の注意を要する。

QTc 延長の程度については議論のあるところであり、知見の蓄積と慎重な判断が重要である。QTc が 500 ms 以下であっても TdP が発現していること、⁵⁾ また、QTc が 10 ms 延長する毎に TdP 発現リスクが 5-7% 増加することが先天性の QT 延長症候群患者で示されていることから、³⁾ QTc が 500 ms 以下であっても、QTc の状態を把握しておくことは重要である。我々は、QT/QTc > 450 ms (男性)、> 460 ms (女性) を QT 延長として必要な措置をとるようにしている。¹⁾

アルツハイマー病治療薬の一つであるドネペジル塩酸塩 (アリセプト®) は、QT 延長薬には分類されていないが、^{1,3)} 添付文書には重大な副作用として QT 延長が記載されており、⁶⁾ また、TdP 発現例についても複数例報告がある。^{7,8,9)} Tanaka らによれば、ドネペジルを継続服用している患者がシロスタゾールを追加服用した 1 ヶ月後、顕著な QTc の延長及び TdP を発現している。⁸⁾ 同報告に記載はないが、ドネペジル^{6,10)} 及びシロスタゾール¹¹⁾ は共に CYP3A4 による代謝が主であり、シロスタゾールが追加された結果、相互作用によりドネペジルによる QT 延長が助長または誘発され、TdP が発現したとも推察される症例である。従って、処方医はドネペジル処方の際は薬剤相互作用の可能性についても注意することが求められ、⁹⁾ 処方を受ける薬剤師もこれらのことを考慮した慎重な監査や服薬指導が必要である。

今回、TdP 発現の危険因子を多数持つ患者に対する ECG モニタリングの過程で、塩酸ドネペジル服用に伴い延長していた QTc が相互作用薬剤の変更により短縮した症例を経験したのでここに報告する。

症例

患者：80歳、女性。これまで院内処方であったが、ケアマネージャーの紹介により訪問薬剤管理指導を開始した。

現病歴：アルツハイマー型認知症、高血圧症、脂質異常症、骨粗鬆症。

主な服用薬（1日量）：ドネペジル塩酸塩 5 mg、ベニジピン塩酸塩 8 mg、アトルバスタチンカルシウム 10 mg、アルファカルシドール 0.5 μ g、リセドロン酸ナトリウム 17.5 mg（週1回服用）。

方法：先の報告¹⁾に準じて実施。データの論文化については当該患者からの同意を口頭にて得ている。

上記薬剤を3年以上継続服用。病状は安定に推移。28日毎に受診、処方箋発行。それを受けて訪問薬剤管理指導を行った（午後4時頃訪問）。この患者は危険因子を多数（高齢・女性・ドネペジルとその相互作用薬）持ったため ECG モニタリングを実施した。RMH-ECG 検査は少なくとも10分以上安静にした後に実施した。

平成22年6月4日の検査では、QT/心拍数（HR）/QTc は 440 ms/68 拍毎分（bpm）/469 ms であり、7月2日はそれぞれ 420 ms/78 bpm/480 ms で QTc 延長を認めた（Fig. 1-1）。何れの場合も不整脈は認めず、めまい、動悸、胸部の不快感といった自覚症状の訴えはなかった。しかしながら、ドネペジルによる薬剤性 QT 延長、相互作用薬剤（アトルバスタチン、ベニジピン）によりその副作用が助長または誘発されている可能性があるため、その旨文書にて処方医への報告を行った。その結果、9月1日にベニジピン塩酸塩 8 mg からアムロジピン 5 mg へ変更となった。同日すなわち、アムロジピン服用前（ベニジピン服用）の ECG 検査では、QT/HR/QTc は 428 ms/70 bpm/462 ms であった。同年10月28日、平成23年2月24日、3月25日、4月22日の検査では、QT/HR/QTc はそれぞれ 392 ms/72 bpm/431 ms、416 ms/65 bpm/435 ms、412 ms/71 bpm/449 ms、424 ms/67 bpm/448 ms となり、ベニジピン服用期間（avg. 470 \pm 9 ms）に比し QTc が有意に短縮した（avg. 441 \pm 9 ms）（paired-*t* test、*p*=0.010）（Fig. 1-2, 3）。

上記の薬剤相互作用の因果関係を判断するために、その指標のひとつである DIPS（Drug Interaction Probability Scale）^{12,13)} を用いて評価した。object drug をドネペジル、precipitant drug をベニジピンとした。その結果、スコアは6「Probable（可能性が高い）」であった（Table）。

考察

本症例における薬剤のうち、QT 延長についての報告や添付文書への記載があるのはドネペジルのみである。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として他にガランタミン、リバスチグミンが使

用されているが、この2剤についても例数は少ないもののQT延長及びTdP発現の報告があり、重大な副作用として添付文書に記載されている。^{14, 15, 16, 17, 18, 19)}すなわち、QT延長はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に共通した副作用であり、本症例におけるQTc変化の被疑薬はドネペジルである。

ドネペジルは薬剤相互作用が比較的多い薬剤であり、処方監査に注意が必要である。ドネペジルは主として代謝酵素CYP3A4で、次いでCYP2D6で代謝され、^{6, 10)}相互作用による血中濃度の上昇も報告されている。¹⁰⁾また、その他の薬剤相互作用の要因として、P-glycoprotein (P-gp)に関する報告がある。Tiseoらは、ドネペジル5mgとP-gpの基質であるジゴキシン0.25mgとの単回投与試験において、単独投与と併用投与に血中濃度の差がないことから、相互作用は認められなかったと報告している。²⁰⁾一方、Ishikawaらは、P-gpは脳血管系に発現しており、マウスの脳へのドネペジルの取り込みはP-gpのmodulatorであるcyclosporin A存在下で増加することから、ドネペジルがP-gpの基質であることを示している。²¹⁾また、Meissnerらは、P-gpはヒトの心血管系にも発現していることを示しており、βブロッカーやアントラサイクリン等の心毒性のある薬剤の心筋細胞内濃度がP-gpの制御を受けている可能性を示している。²²⁾従って、ドネペジルにおいても心臓や脳などのP-gpの発現部位において、他の基質と相互作用している可能性がある。

本症例において、ドネペジルと相互作用し得る薬剤として、ベニジピン、アトルバスタチン、アムロジピンが挙げられる。ベニジピン^{23, 24, 25, 26)}とアトルバスタチン^{27, 28)}はCYP3A4及びP-gpの基質であり、ドネペジルと相互作用し、ドネペジルの体内での利用率を上げていると推察される。一方、アムロジピンもCYP3A4及びP-gpの基質であるが、相互作用の寄与の程度はベニジピンよりも低いことが示されている。^{25, 26, 27)}これらのことから、ベニジピンからアムロジピンへの薬剤変更により、その相互作用の差から、ドネペジルの利用率が低下し、その結果QT延長作用が減じたまたは消失したと考えることができる。

ただし、本症例において、ドネペジル服用前のQT値は不明であり、また、アムロジピンからベニジピンに戻した場合のQT値も不明である。そこで、本症例におけるQT短縮と処方変更との因果関係を客観的に評価するため、薬剤相互作用の因果関係を判定する指標であるDIPSを適用したところ、「可能性は高い」となった。以上のことから、本症例におけるQT値の有意な短縮はベニジピンからアムロジピンに変更したことに由来する可能性は高い。

QTcには日内変動があり、10数ms程度の幅がある。²⁹⁾QT/QTcのベースラインからの延長の上限值については議論のあるところであるが、一つの指標として、30msを超える延長をQT延長と

することが示されている。³⁰⁾本症例において、ベニジピン併用時及びアムロジピン併用時ともに変動幅は 18 ms であり、固体内変動幅の範疇であると考ええる。一方、併用薬変更に伴う QTc の変動幅は 29 ms で「QT 延長」程度、かつ併用薬変更前後で QTc に有意差があり、要注意な延長である。

本症例において、ドネペジルとの薬剤相互作用の観点からすれば、P-gp 及び CYP3A4、CYP2D6 に関与しないまたは関与が少ない薬剤への変更も効果的であったと考えられる。すなわち、アトルバスタチンからフルバスタチン³¹⁾等への変更等が考えられる。今後の QT 値の推移や、併用薬の追加によっては、これらの薬剤への変更について考慮するよう処方医へ情報提供して行くことが重要であろう。

今回、薬剤師による ECG モニタリングにより得た情報を医師に提供し、結果としてドネペジル服用に伴う QT 延長の副作用が軽減または消失した。延長された QTc の短縮は TdP 発現リスクの低減に繋がることから、本取り組みはプレアボイドに寄与できたと考える。また、本報告はドネペジルに関連した QT 延長例として 4 報目であり、薬剤相互作用によりドネペジルの QTc が変化したことを示した 2 例目の報告である。QT 延長の知見の蓄積にも寄与できたと考える。

REFERENCES

1. Shinozaki K., *Yakugaku Zasshi*, 130, 1597-1601 (2010).
2. ReadMyHeart PLUS manual and manufacturer data.
3. Drew B. J., Ackerman M. J., Funk M., Gibler W. B., Kligfield P., Menon V., Philippides G. J., Roden D. M., Zareba W., *Circulation*, 121, 1047-1060 (2010).
4. Kamiya K., *Saishin Igaku*, 60, 2309-2316 (2005).
5. Chan A., Isbister G.K., Kirkpatrick C.M.J., Dufful S.B., *QJM*, 100, 609-615 (2007).
6. Package Insert of Aricept tablets, 2011.
7. Takaya T., Okamoto M., Yodoi K., Hata K., Kijima Y., Nakajima H., Nishikawa Y., Kita T., Ito M., Seo T., Kawashima S., *J.Cardiol.*, 54, 507-511 (2009).
8. Tanaka A., Koga S., Hiramatsu Y., *Intern. Med.*, 48, 1219-1223 (2009).
9. Leitch A., McGinness P., Wallbridge D., *Br. Med. J.*, 335, 557 (2007).
10. Tiseo P.J., Perdomo C.A., Friedhoff L.T., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 46, 30-34 (1998).
11. Package Insert of Pletaal tablets, 2011.

12. Horn J.R., Hansten P.D., Chan L.N., *Ann. Pharmacother.*, 41, 674-680 (2007).
13. Otani H., Satoh H., Sawada Y., *Yakkyoku*, 61, 2767-2775 (2010).
14. Pacage Insert of Reminyl tablets, 2011.
15. Nelson M.W., Buchanan R.W., *J. Clin. Psychiatry*, 67, 166-167 (2006).
16. Robert Brashear H., Spivey J.M., *J. Clin. Psychiatry*, 68, 169 (2007).
17. Fisher A.A., Davis M.W., *Ann. Pharmacother.*, 42, 278-283 (2008).
18. Walsh E., Dourish J., *Br. J. Psychiatry*, 180, 466 (2002).
19. Inglis F., *Br. J. Psychiatry*, 182, 549-551 (2003).
20. Tiseo P.J., Perdomo C.A., Friedhoff L.T., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 46, 40-44 (1998).
21. Ishikawa K., Kawamura K., Yanai K., Hendrikse N.H., *J. Nucl. Med.*, 48, 81-87 (2007).
22. Meissner K., Sperker B., Karsten C., Meyer Zu Schwabedissen H., Seeland U., Böhm M., Bien S., Dazert P., Kunert-Keil C., Vogelgesang S., Warzok R., Siegmund W., Cascorbi I., Wendt M., Kroemer H.K., *J. Histochem. Cytochem.*, 50, 1351-1356 (2002).
23. <<http://www.carenet.com/hypertension/calgre/index.html>>, cited 18 September, 2011.
24. Katoh M., Nakajima M., Yamazaki H., Yokoi T., *Pharmaceutical Res.*, 17, 1189-1197 (2000).
25. Katoh M., Nakajima M., Shimada N., Yamazaki H., Yokoi T., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 55, 843-852 (2000).
26. Pacage Insert of Coniel tablets, 2011.
27. Pacage Insert of Lipitor tablets, 2011.
28. Holtzman C.W., Wiggins B.S., Spinler S.A., *Pharmacotherapy*, 26, 1601-1607 (2006).
29. Nakagawa M., , "QT kankaku no Mikata Kangaekata," eds. by Arita M., Saigawa T., Ono S., Igakushoin Co. Ltd., Tokyo, 2007, pp. 243-252.
30. Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.pmda.go.jp/ich/e/e14_09_10_23.pdf>, cited 18 September, 2011.
31. Pacage Insert of Lochol tablets, 2011.

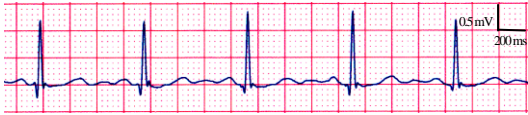


Figure 1-1. ECG of the patient taking donepezil and benidipine with several risk factors (advanced age, gender, and drug-drug interactions) for TdP. The QT interval was 420 ms; heart rate, 78 bpm; and QTc, 480 ms.

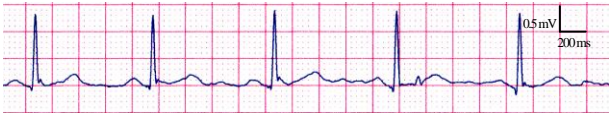


Figure 1-2. ECG of the patient after replacing benidipine with amlodipine and continuing the other drugs. The QT interval was 392 ms; heart rate, 72 bpm; and QTc, 431 ms.

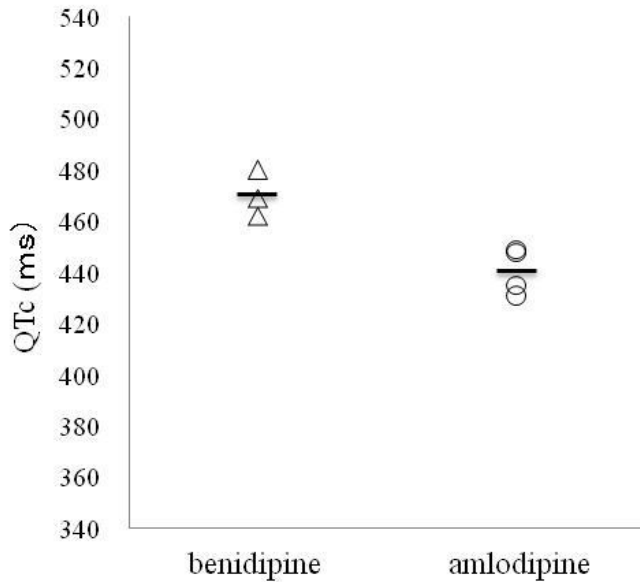


Figure 1-3. Comparison of the QTc values obtained when taking donepezil with benidipine (Δ) and when taking donepezil with amlodipine (\circ). p value was 0.010. The horizontal lines represent the mean values.

Table. Drug Interaction Probability Scale Calculated for the Presented Case

No	設問	回答	スコア	コメント
1	過去にヒトにおける当該相互作用の信頼できる報告があるか	不明	0	非該当
2	観察された相互作用は precipitant drug の既知の相互作用の特徴と一致するか	はい	+1	文献(24, 25, 26, 27)
3	観察された相互作用は object drug の既知の相互作用の特徴と一致するか	はい	+1	文献(6, 10, 20)
4	有害事象は相互作用の既知の、もしくは妥当な時間経過と一致するか	はい	+1	ベニジピンからアムロジピンへの変更 1 ヶ月後以降にデータ取得
5	object drug は変更せずに precipitant drug を中止した場合に相互作用は緩解したか	はい	+1	ベニジピンからアムロジピンへの変更で QTc が短縮
6	object drug を維持したままで precipitant drug を再投与した場合に相互作用は再現したか	不明	0	未実施
7	有害事象に妥当なその他の原因はあるか	いいえ	+1	考察
8	object drug の血中濃度やほかの体液中濃度は想定される相互作用と一致していたか	不明	0	濃度未測定
9	相互作用は object drug への影響と一致する客観的エビデンスによって確認されたか	はい	+1	QTc 測定
10	precipitant drug の投与量を増量した場合は相互作用が増強し、減量した場合は減弱したか	不明	0	アムロジピンからベニジピンへの再変更未実施
	スコア合計		+6	

object drug: donepezil, precipitant drug: benidipine.