

## 薬剤師の薬学的介入がリチウム中毒の進行を防いだ症例

井出直仁,<sup>\*,a</sup> 後藤誠一,<sup>a</sup> 森 雅美<sup>b</sup>**Hospital Pharmacists Prevented Advance of Lithium Intoxication Through Pharmaceutical Interventions**Naohito IDE,<sup>\*,a</sup> Seiichi GOTOU,<sup>a</sup> and Masami MORI<sup>b</sup><sup>a</sup>Department of Pharmacy, Kakegawa City General Hospital, 1-1-1, Sugiya-minami, Kakegawa-shi, Shizuoka 436-8502, Japan, and <sup>b</sup>College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University, 2-1723 Omori, Moriyama-ku, Nagoya 463-8521, Japan

(Received February 15, 2009; Accepted April 20, 2009)

Lithium carbonate is used to treat depressive episodes in patients with manic depressive disorder. Lithium toxicity is closely related to serum levels of lithium, and can occur with doses of lithium carbonate close to those used in therapy. Herein we report a case in which pharmaceutical intervention led to a patient's early recovery. The patient was hospitalized with a complaint of dyspnea, and clinical findings revealed signs of bradyarrhythmia. We investigated the medications the patient brought with him and the record of his prescribed medications in his drug notebook. From this we found that he had been taking imidapril (an angiotensin-converting enzyme inhibitor) in addition to lithium carbonate, and surmised that lithium toxicity may have occurred from the drug interactions between the lithium carbonate and imidapril in this patient. To prevent the level of toxicity from advancing, we proposed to the physician in charge that the patient's serum lithium levels be measured immediately and that all drugs be discontinued. By receiving care centered on detoxification, the patient avoided measures such as placement of a permanent pacemaker and thereby made a quick recovery from a dangerous state. This is a good example of a case in which pharmaceutical intervention improved the patient's quality of life (QOL) and contributed to conserving limited medical resources. As shown by this case, regular checks of patients' current medications and drug notebooks at the time of hospitalization are an effective means of implementing pharmaceutical interventions that can contribute to medical care.

**Key words**—pharmacist's intervention; lithium intoxication; drug interaction; angiotensin-converting enzyme inhibitor

## 緒 言

薬剤師の臨床業務の有用性が報告され,<sup>1)</sup>その後も薬剤管理指導業務の質の担保とその評価が数多く論じられている。<sup>2-7)</sup>先に筆者らは、薬剤管理指導業務の質の担保を図るために薬学的介入の医療処置への反映度に基づいた薬剤管理指導業務評価法の開発を報告した。<sup>8)</sup>今回は、これに基づいた業務実践の中で、薬物相互作用によりリチウム中毒を来した症例に遭遇し、薬学的介入によって早期治療策が遂行できた。

炭酸リチウム ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) は、躁うつ病及び躁状態に対して古くから用いられている薬剤であるが、治療域と中毒域が非常に近いためにそれによるリチ

ウム中毒事例が多数報告されている。<sup>9-12)</sup>また、日頃汎用される Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) との併用によって中毒を来した例も多数みられる。<sup>13-20)</sup>さらに、高血圧や糖尿病性腎症、心不全の治療として昨今汎用されている Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) との併用でのリチウム中毒の例も報告されている。<sup>21-24)</sup>

当院の薬剤師は、患者持参の「お薬手帳」を主な情報源として入院時に患者が持参する薬の確認作業を行っている。今回経験した症例においても、お薬手帳と持参薬を合わせて確認することで、炭酸リチウムと ACEI のイミダプリルが同時処方されている事を見出し、患者の訴えの原因が「リチウム中毒」による可能性の高いことを確信して、その旨を医師へ進言した。医師はそれを受けて解毒を中心とした措置をとることにより早期回復がなかった。

<sup>a</sup>掛川市立総合病院薬剤室, <sup>b</sup>金城学院大学薬学部

\*e-mail address: prunus\_mume\_2@bridge.ocn.ne.jp

以下に詳細を報告する。

### 症 例

年 齢：76 歳  
 性 別：男性  
 主 訴：嘔吐，呼吸困難，歩行障害  
 既往歴：アルコール依存症（1985 年以降禁酒）  
 躁うつ病（1985 年より近医精神科通院中）  
 膀胱腫瘍疑い（2007 年 2 月より当院泌尿器科にて精査中）  
 習慣歴：アルコール 1985 年以前は日本酒 5 合／日，1985 年以後は禁酒  
 喫煙 40-60 本／日×50 年以上  
 副作用歴：なし  
 現病歴：元々 Activity of Daily Living (ADL) は問題なく独歩で散歩もできる状態であったが，2007 年 2 月初旬より両手指の震えが出現し，箸や茶碗を持てなくなっていた。2 月中旬より下肢に力が入らなくなり徐々に悪化，2 月 18 日頃より室内を這って移動するような状態となっていた。嘔下状態は，時々ムセがみられていたが飲食は可能な状態であった。2007 年 2 月 25 日，22 時 30 分頃，胸痛や呼吸苦などの前駆症状などなく突然に嘔吐した。その後より呼吸苦が出現したために救急要請して当院を受診した。  
 来院時所見：身長 167.1 cm，体重 57.8 kg，体温 36.4 °C，血圧 162/90 mmHg，脈拍 35/分，意識清明，酸素飽和度 96%（リザーバマスク O<sub>2</sub> 5 l/分），四肢に粗大麻痺はみられなかったが，下肢筋力低下あり自力での立位保持は不可能，両上肢に姿勢時振戦がみられた。胸部レントゲン写真での所見：心胸郭比 56.2%，軽度肺うっ血あり，心電図の所見：徐脈性心房細動（脈拍 24-32/分）・完全右脚ブロック（QRS0.17 秒），頭部単純コンピュータ断層撮影：出血なし，血液検査（Table 1）にて血清尿素窒素 56.9 mg/dl，血清クレアチニン 3.37 mg/dl と上昇がみられ，血液ガス検査（Table 2）では pH7.285，重炭酸イオン 15.0 mEq/l と高度の代謝性アシドーシスがみられた。上記所見より徐脈性心房細動が表れて

Table 1. Changes in Laboratory Data of the Patient

	2/17	2/25
White Blood Cell	7900	9900 count/ $\mu$ l
Red Blood Cell	341 $\times$ 10 <sup>3</sup>	309 $\times$ 10 <sup>3</sup> count/ $\mu$ l
Hemoglobin	11.6	10.5 g/dl
Hematocrit	34.9	31.6%
Platelet	25.3 $\times$ 10 <sup>3</sup>	33.2 $\times$ 10 <sup>3</sup> count/ $\mu$ l
Total Protein	7.7	7.4 g/dl
Total Bilirubin	0.3	0.3 mg/dl
Aspartate Aminotransferase	26	39 IU/l
Alanine Aminotransferase	16	29 IU/l
Lactate Dehydrogenase	174	217 IU/l
Total Amylase	230	194 IU/l
Cholinesterase	298	266 IU/l
Creatine Phosphokinase	93	86 IU/l
Blood urea nitrogen	30.0	56.9 mg/dl
Serum creatinine	1.77	3.37 mg/dl
Sodium	134	125 mEq/l
Potassium	5.1	5.6 mEq/l
Chlorine	106	99 mEq/l
C-reactive protein	0.06	3.09 mg/dl
Ammonia	N.D.	39 $\mu$ g/dl

Table 2. Blood Gas Analysis Data upon Hospitalization

pH	7.285
Saturation of oxygen	95.6%
Base excess	-10.6 mEq/l
Partial pressure of oxygen	86 mmHg
Partial pressure of carbon dioxide	32.2 mmHg
Bicarbonate ion	15 mEq/l

いたため，一時的ペースメーカーを挿入して入院となった。

入院経過：近医精神科へ通院中であり，入院時の指示では外来薬はすべて継続となっていた。2 月 25 日夜間の入院であったため，薬剤師による持参薬の確認は翌 26 日に行った。入院時持参薬は Table 3 に示した内容である。炭酸リチウム 400 mg/day を内服しており，2 月 17 日当院受診時の採血結果に比べ，入院時採血では血清クレアチニンの上昇がみられたため，当初は症状と合わせて腎機能低下に起因するリチウム中毒の可能性が疑われた。しかし，持参薬と合わせてお薬手帳を確認したところ，炭酸リ

チウムの用量は以前と同じであったが、入院約1ヵ月前の1月20日より近医精神科にてイミダプリルが追加になっていた。それ以降ADLが低下していることから、炭酸リチウムとイミダプリルとの相互作用によるリチウム中毒の招来で、その結果として腎機能も低下していると考えた。

筆者らは主治医へ内服薬の中止と併せてリチウム血中濃度の測定を進言した。結果、入院翌日の2月26日のリチウム血中濃度は1.60 mEq/lと中毒域に達していたことからリチウム中毒と診断された。以後、内服薬はすべて中止した上で生理食塩液の点滴とフロセミド静注による治療が開始された。翌27日のリチウム血中濃度は1.68 mEq/lと軽度の上昇がみられたが、慢性中毒が疑われたため、透析は行わずに補液と利尿剤投与が継続された。血清ナトリウム濃度に関しては27日129 mEq/l、28日136 mEq/lと低ナトリウム血症は速やかに改善し、そ

の後も低ナトリウム血症はみられなかった。約1週間でリチウム血中濃度も正常化した (Fig 1)。それに伴って自己心拍が出現してきたため、3月2日には一時的ペースメーカーが抜去され、その後、腎機能の改善さらに四肢運動能の改善が得られた。リチウム血中濃度は治療域を下回り、その後も炭酸リチウムの内服を再開しなかったが、躁うつ病などの精神症状が現れることはなかった。

考 察

リチウムは腎排泄が主の薬剤であり、95%が腎臓から排泄される。腎糸球体において血清よりろ過され、ナトリウムと同様、近位尿細管で再吸収される。ヘンレ係蹄と遠位尿細管においてはアルドステロンなどのホルモンによりナトリウムの再吸収は促進されるが、リチウムはそれらの影響を受けないので再吸収はほとんどされない。すなわち、腎糸球体でろ過されたリチウムの70-80%が近位尿細管にて再吸収されるが、その再吸収は血中ナトリウム濃度と逆相関で、血中ナトリウム濃度が低下している時ほどリチウムの再吸収が促進される。また、イミダプリル等のACEIはアンギオテンシン産生を抑制することでアルドステロン分泌を抑制し、遠位尿細管におけるナトリウムの排泄を促進させる。そのため近位尿細管におけるナトリウムの再吸収が促進されるが、リチウムの存在下ではナトリウムと同じ挙動を示すリチウムが代償的に再吸収されて血清リ

Table 3. Oral Medicines Brought by Patient at Time of Hospitalization

Lithium carbonate	400 mg/day
Losartan potassium	50 mg/day
Carbamazepine	200 mg/day
Biperiden Hydrochloride	2 mg/day
Nitrazepam	5 mg/day
Sodium Valproate	200 mg/day
Imidapril Hydrochloride	5 mg/day

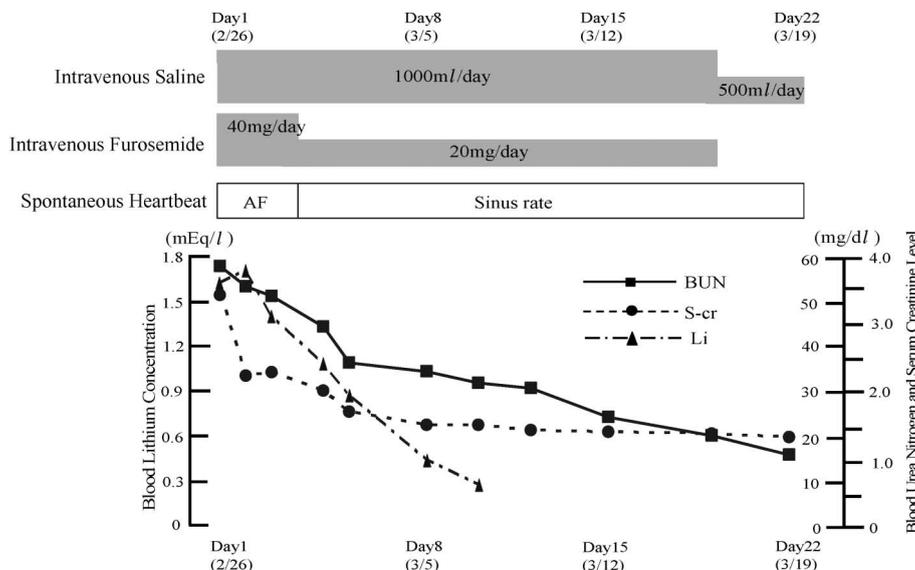


Fig. 1. Changes in Blood Lithium Concentration, Renal Function, and Spontaneous Heartbeat During Hospitalization

チウム濃度が上昇することとなる。<sup>25)</sup> 入院時採血 (Table 1) にて低ナトリウム血症がみられており、そのためリチウムの再吸収が促進され、リチウム血中濃度が上昇したことも考えられた。過去に報告されている ACEI との併用にてリチウム中毒を来した症例の多くは、3-5 週で症状が現れており、<sup>22,23,25)</sup> 本症例も例外ではなかった。ACEI を追加後、約 6 ヶ月後に中毒症状を呈した報告もあるが、<sup>21)</sup> 同じくリチウムの血中濃度を上昇させる作用をもつヒドロクロロチアジドからエナラプリルへ変更しているため、急激なリチウム血中濃度の変化に至らなかったのではないかと考えられる。今回遭遇した症例ではイミダプリルと同じようにアルドステロン分泌抑制作用のあるロサルタンを半年以上前から内服していた。その間には中毒症状はみられずに経過してきていたが、イミダプリルの追加でアルドステロン分泌が強く抑制された結果、低ナトリウム血症の進行を伴ってリチウムの再吸収が一段と促進されたために中毒を来したと考えられる。低ナトリウム血症が生じている状態で Angiotensin Receptor Blocker (ARB) と ACEI を併用しリチウム中毒となった症例は過去には報告されていない。併用していたカルバマゼピンとの相互作用で、錯乱・粗大振戦・失見当識などの精神症状が起こることがあるとの報告もあるが、<sup>26,27)</sup> カルバマゼピンもロサルタンと同じく半年以上前から併用していたが、その間には上記の精神症状はみられなかった。

本症例においては、腎排泄型である炭酸リチウムが処方されていたために入院時採血結果から腎機能が低下していることが確認されたことと症状などを考え併せてリチウムによる中毒を疑った。さらに、お薬手帳の情報から約 1 ヶ月前よりイミダプリルが追加となっている点と炭酸リチウムの用量や他の併用薬は半年以上前から同じである点を確認できた結果、リチウム中毒の原因は、イミダプリルとの相互作用によるものであり、リチウム中毒の症状として腎不全が進行したと判断した。治療方針としては、炭酸リチウム、イミダプリルの内服中止はもちろん、低ナトリウム補正目的での生理食塩液点滴が、利尿目的でフロセミド静注が行われ、血中リチウム濃度は速やかに改善していった (Fig. 1)。

過去に持参薬関連の医療事故が発生したことに鑑み、2005 年 1 月には日本病院薬剤師会から「入院

時患者持参薬に関する薬剤師の対応について」が通知され、持参薬に関して薬剤師が患者安全確保に適切に関与する旨の呼びかけが出された。当院薬剤師も入院時持参薬管理の重要性を理解し、すべての入院患者を対象に持参薬の管理を行っている。持参薬管理とは、ただ単に持参薬の内容を確認するだけでなく、臨床所見や採血結果などと合わせて持参薬内容が現在の患者にとって適切かどうかを吟味することである。近年、病院薬剤師による入院患者の持参薬管理の業務の進め方とそれらの業務実践効果について多くの施設からの報告がある。<sup>28-34)</sup> 昨年度、当院では 168 件のプレアボイド報告をしているが (重篤化回避 32 件、未然回避 136 件)、そのうち持参薬関連の報告は 16 件で約 1 割を占めており、持参薬の管理が重要であることを改めて認識した。

本症例では、当院に精神科がないために躁うつ病の症状が出現することを危惧した主治医が相互作用などの面に配慮することなく近医精神科の内服薬の継続内服をする指示を出した。しかし、薬剤師がお薬手帳と合わせての持参薬確認作業から、リチウム中毒を確信して医師へその旨を進言した。医師はそれを受け入れて、全持参薬を内服中止とした上で補液・利尿剤が投与された。それによって中毒の症状は消失したうえで快方して退院できた。先に、筆者たちは薬剤管理指導業務の中で薬学的根拠に基づいて積極的に医師へ進言を行うことで、結果として薬剤師の見解が治療行ためへ多く反映されたことを報告した。<sup>8)</sup> 本症例は丁寧な薬剤管理指導業務の遂行によって治療方針が確定する際の決定的因子を提供した典型的な事例であり、薬剤師による入院時持参薬確認やお薬手帳による服薬履歴の確認が入院患者における薬学的介入の出発点となることが再認識された。

本件では、薬剤師の介入によって患者の早期回復が図られただけにとどまらず、永久ペースメーカー植え込みが回避できて患者の QOL 改善が図られ、永久ペースメーカー植え込みに関する高額な医療費の節約ができた。本事例は、薬剤師業務は多面的な貢献が可能であることを示したものであり、今後の業務遂行にとって示唆に富むものであると確信する。

## REFERENCES

- 1) Leape L. L., Cullen D. J., Clapp M. D., Bur-

- dick E., Demonaco H. J., Erickson J. I., Bates D. W., *JAMA*, **282**, 267–270 (1999).
- 2) Kubo T., Kaji M., Tsuji S., Asakura M., Higuchi K., Mukai E., Tsukamoto T., Morita S., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 221–232 (2001).
  - 3) Tanaka C., Kojima S., Kawai M., *Medicine and Drug Journal*, **37**, 3353–3359 (2001).
  - 4) Tanaka M., Orii T., Kawai N., Kondo Y., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 573–578 (2002).
  - 5) Ooi K., Katayama T., Fujioka M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci*, **29**, 107–110 (2003).
  - 6) Wakasugi H., Nakagiri M., Ishii J., Kaneko I., Takahasi K., Yano I., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci*, **29**, 415–420 (2003).
  - 7) Wakasugi H., Inui K., *The Pharmaceuticals Monthly*, **47**, 1409–1416 (2005).
  - 8) Ide N., Gotou S., Mori M., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 1215–1220 (2008).
  - 9) Morita S., Nakagawa Y., Inoue S., Kato H., Yamamoto I., Inokuchi Y., *KANTO J. Jpn. Association Acute Medicine*, **23**, 124–126 (2002).
  - 10) Amino M., Yoshioka K., Ban K., Sugihara T., Fujikura T., Handa S., Tanabe T., Nakagawa Y., Morita S., Yamamoto I., Inokuchi S., Ichimura A., *SHINZO*, **34**, 162–167 (2002).
  - 11) Shibasaki S., Matayoshi Y., Yoshitomi K., Haranishi Y., Oka H., Tamura H., *J. Clin. Anesthesia (Japan)*, **28**, 113–114 (2004).
  - 12) Harada K., Akai Y., Yamaguchi M., Kimura K., Yoshimoto S., Nakatani K., Nishino T., Iwano M., Saito Y., *Jpn. J. Intensive Care Medicine*, **30**, 165–166 (2006).
  - 13) Frolich J. C., Leftwich R., Ragheb M., Oates J. A., Reimann I., Buchanan D., *Br. Med. J.*, **1**, 1115–1116 (1979).
  - 14) Reimann I. W., Frolich J. C., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 348–352 (1981).
  - 15) Reimann I. W., Diener U., Frolich J. C., *Arch. Gen. Psychiatry*, **40**, 283–286 (1983).
  - 16) Reimann I. W., Golbs E., Fischer C., Frolich J. C., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 435–441 (1985).
  - 17) Regheb M., Powell AL., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **6**, 150–154 (1986).
  - 18) Ragheb M., *J. Clin. Psychiatry.*, **48**, 161–163 (1987).
  - 19) Tsujimoto T., Ishikawa M., Tsuruzono T., Matsumura Y., *Osaka Igaku*, **37**, 76–79 (2003).
  - 20) Wada K., Sasaki T., Yoshimura Y., Erabi H., *Jpn. J. Psychiatric Treatment*, **19**, 1249–1253 (2004).
  - 21) Navis G. J., de Jong P. E., de Zeeuw D., *Am. J. Med.*, **86**, 621 (1989).
  - 22) Baldwin C. M., Safferman A. Z., *DICP*, **24**, 946–947 (1990).
  - 23) Griffin J. H., Hahn S. M., *DICP Ann. Pharmacother.*, **25**, 101 (1991).
  - 24) Finley P. R., O'Brien J. G., Coleman R. W., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **16**, 68–71 (1996).
  - 25) Finley P. R., Warner M. D., Peabody C. A., *Clin. Pharmacokinet.*, **29**, 172–191 (1995).
  - 26) Chaudhry R. P., Waters B. G., *J. Clin. Psychiatry*, **44**, 30–31 (1983).
  - 27) Parmelee D. X., O'Shanick G. J., *Brain Inj.*, **2**, 305–308 (1988).
  - 28) Shiotani A., Takahashi Y., Shinohara Y., Kimura T., Hashimoto H., Kadobayashi M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 1135–1137 (2005).
  - 29) Hara C., Koeda M., Yamashita Y., Fujimaru S., Ohtaki K., Morita M., Ono T., Yamada T., Itagaki K., Suno A., Toshioka K., Ishioh M., Murakami T., Pak H. K., Suno M., Awaya T., Ogawa S., Takahashi M., Yamamoto K., Itagaki Y., Chiba K., Miyoshi T., Kasahara N., Fujita Y., Tasaki Y., Hayase N., Matsubara K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 360–366 (2005).
  - 30) Masa K., Fujii J., Tsuruta S., Tadakuma K., Yakushiji T., Saito H., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 951–958 (2005).
  - 31) Onoue M., Akazawa M., Terada T., Wakasugi H., Ishizu M., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 424–428 (2006).
  - 32) Tasaki M., Hirano K., Saita T., Fujito H., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 1236–1241 (2006).
  - 33) Yamashita R., Ido K., Okai A., Morioka J., Uramoto S., Ikegawa Y., Suemaru K., Araki H., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **43**, 520–523 (2007).
  - 34) Kadomura S., Suzuki T., Asano H., Fukuda Y., Yoshida M., Suzuki M., Takeuchi M., Shiga T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 671–676 (2008).