

[短 報]

クエチアピンおよびメサドン投与中に重篤な低血糖を
発症したがん患者の1症例金子 睦志^{*1} 市川友莉恵^{*2} 本間章太郎^{*1} 吉野 真樹^{*3}
霍間 尚樹^{*1} 山下 正秀^{*4} 桜井 金三^{*5}^{*1}JA 新潟厚生連佐渡総合病院薬剤部^{*2}JA 新潟厚生連長岡中央総合病院薬剤部^{*3}新潟県立がんセンター新潟病院薬剤部^{*4}JA 新潟厚生連新潟医療センター薬剤部^{*5}JA 新潟厚生連新潟医療センター緩和ケア科

(2019年6月17日受理)

【要旨】 耐糖能異常のないがん患者において、クエチアピン（以下、QTP）とメサドン（以下、MD）服用中に重篤な低血糖が発症した。継続服用したMDによる内分泌機能異常を介在した血糖値低下作用と、低栄養を契機としてQTPが低血糖代償反応を抑制した、これらの相加的な影響で発症したと推察した。栄養状態の悪くなりがちながん患者で、特にMDとQTP併用下では、突発的な低血糖のリスクがあることに配慮すべきである。

キーワード：クエチアピン、メサドン、低血糖

緒 言

クエチアピンフマル酸塩錠（以下、QTP）は多元受容体作用抗精神病薬に分類される薬剤であり、錐体外路症状を誘発するリスクが最も低く、半減期の短さや、もち越しの影響が少ないこと、鎮静・催眠作用が比較的強いといった諸々の特徴からせん妄のリスクが高い症例における睡眠導入薬の代用薬としても汎用されている^{1,2)}。一方、QTPの添付文書上において、糖尿病、もしくは糖尿病既往歴のある患者では使用禁忌とされ、血糖変動への配慮が重要である。

がん疼痛治療剤のメサドン塩酸塩錠（以下、MD）は、本邦においてWHO方式3段階目のオピオイドとして承認され、他の強オピオイドでは疼痛管理が困難な場合の選択肢として使用されることが多い。これまでに、MDの副作用情報として血糖異常の報告はない。一方、オピオイド使用では、副腎機能低下の結果として低血糖が惹起される可能性があること、また、オピオイドによるヒト成長ホルモン（growth hormone；以下、GH）の分泌不全が糖代謝異常につながる事が報告されており³⁾、QTPとは異なり耐糖能異常の有無にかかわらず注意が必要である。

本邦では、MD継続投与中にQTP単回投与により低血糖を発症した症例報告⁴⁾があるが、ここでは耐糖能異常について明確とされていない。したがって、耐糖能異常のな

い患者において、MD継続下でQTP併用時における血糖への影響（特に低血糖）については現段階において情報がない。今回、新潟医療センター緩和ケア病棟において、耐糖能異常のないがん患者で、QTPとMDを服用中に低血糖を発症した症例を経験したので、文献考察をまじえて報告する。

なお、本稿では個人が特定できないように内容の記述に倫理的配慮を行った。

症 例

1. 症 例

72歳、女性。身長145cm、体重34kg、Body Mass Index 16.2 kg/m²。Performance Status 3。

2. 既 往 歴

胃潰瘍。

3. 現 病 歴

入院3カ月前に頸部痛、右上肢痛、左手指に痺れ感が出現し近医を受診した。C6圧迫骨折が認められ前病院整形外科を紹介され、腓尾部がん、第6頸椎転移、多発肺転移、左副腎転移疑いと診断された。前病院主治医より腓尾部がんに対する化学療法を提案されたが治療は希望されずbest supportive careの方針となった。入院2カ月前に頸部痛、左上肢痛に対し、放射線療法30Gyを施行し、疼痛緩和目的に医療用麻薬を含めた内服療法を開始した。放射線療法の効果は全く得られず、タペンタドール塩酸塩、プレガバリン、オキシコドン塩酸塩、アセトアミノフェン等で除痛を試みたが効果は少なく、入院1カ月前からMD

問合先：金子睦志 〒952-1209 佐渡市千種161

JA 新潟厚生連佐渡総合病院薬剤部

E-mail：@drug01@sado-hp.jp

15 mg/日を開始し、入院3週間前に20 mg/日へ増量したところ、若干除痛が得られた。その後、漸増し入院1週間前からMD 45 mg/日へ増量した。レスキュー薬はオキシコドン塩酸塩散10 mg/回を毎食前(30 mg/日)に使用することで疼痛コントロールを図っていた。副作用確認事項として、心電図QTc417 msecとQT延長はなく、眠気、悪心嘔吐、便秘などもみられなかった。15分程度だが座位・立位の保持ができるようになり、ADLに明らかな改善を認めた。入院2週間前のCTで転移巣増大、左胸水、腹水の出現を認めた。明らかな閉塞機転は指摘できないが、肝内胆管から総胆管の拡張所見がみられた。採血上、黄疸の出現はなかった。介護者の通院負担軽減のため、新潟医療センター緩和ケア科に転院となった。

4. 服用薬

メサドン塩酸塩錠45 mg/日、オキシコドン塩酸塩散10 mg/回2～6回(20～60 mg/日)、プレガバリンカプセル150 mg/日、セレコキシブ錠200 mg/日、オランザピン口腔崩壊錠2.5 mg/日使用。ステロイド剤投与歴の記載なし(図1)。

5. 臨床経過

入院

1日目、悪心のためオランザピン口腔崩壊錠2.5 mg/日からQTP 12.5 mg/日に変更し、5日目から食事摂取量が増加した。

11日目、体動時にめまい・悪心症状が出現したためd-クロルフェニラミンマレイン酸錠2 mgを服用し軽減した。

12日目、がんによる凝固能亢進のため一過性右片麻痺TIA様症状が出現した。脳CT上では異常なし。抗凝固療法として、アピキサバン錠5 mg/日を開始した。また、悪心増強のためQTP 12.5 mg/日を25 mg/日に増量した。

14日目、体動時のめまい・悪心症状の継続に対して、d-クロルフェニラミンマレイン酸錠6 mg/日の定時内服が開始された。

16日目、TIA様症状、悪心症状は軽減し、食事摂取量も増加した。

25日目、排便で軟便あり。特に出血はみられなかった。上下肢の振戦脱力がみられ、28日目には病院食についてきた果物以外摂取できなくなった。

29日目、羽ばたき振戦が出現したため神経内科を受診したところ、低血糖28 mg/dL、pCO₂の上昇がみられた。CTで脳病変の出現はなく、脊髄病変も著変なし。血中アンモニア値上昇、肝腎機能障害もみられなかった。

30日目、24時間の輸液と意識レベルの低下からMDを30 mg/日に減量し、レスキュー薬のオキシコドン塩酸塩散10 mg/回は継続した。それ以外の内服薬を中止した。血糖値69 mg/dL。

31日目、血糖値230 mg/dL。尿路感染により40度の発

熱がみられたため抗菌剤が開始された。

32日目、意識レベルは正常になり振戦は消失し、血糖値160 mg/dLとなった。

その後、全身状態の悪化により、転院後の93日目に永眠された。入院後の臨床経過(図1)および前病院から当院転院後の検査値を示す(表1)。

考 察

本症例は耐糖能異常がなく、基礎代謝量はHarris-Benedictの式で約900 kcalに対して、低血糖発症2日前まで1日量680 kcalのうち少なくとも1/3量の摂取を維持していたにもかかわらず低血糖を発症した。低血糖発症時の輸液の糖負荷は、発症直前で21.5 g/日、発症時は64.5～109 g/日(加えて緊急対応で8 g/1回/日)、回復後137.5 g/日であり、速やかな回復に寄与したものと考えられるが、一方で、低血糖時の急激な糖負荷増量にもかかわらず血糖の回復が遅延し、QTPなどの内服薬の中止やMDなどのオピオイドの減量以降に急激な回復を認めていることが特徴的であった。回復後に高血糖も認めたが、同時期に尿路感染症も認めており、いわゆるsick dayの影響も推察された。

QTPによる薬剤性低血糖発現中に血中インスリン濃度、C-ペプチドの低下が観察されている症例がある^{5,6)}が、作用機序は高血糖の場合と同じく明らかになっていない。一方、がん患者において比較的少量のQTP投与時または増量時、絶食を契機に低血糖を発症した例⁵⁻⁷⁾が報告されている。QTPには脂肪分解抑制作用があり⁸⁾、悪液質時のエネルギー供給を抑制し、加えてその副腎皮質抑制作用から低コルチゾール血症を惹起し、飢餓時における低血糖代償反応を抑制する可能性が指摘されている⁷⁾。本症例と表2に列挙した報告症例との共通点として、耐糖能異常の既往がない、もしくは明確ではないこと、摂食不良や絶食が発症の契機となっていること、糖負荷に対する反応が悪い一方でQTP中止後に急速な血糖値の回復を認めた点は、臨床経過において類似性も高く、QTPによる薬剤性低血糖は発症要因の一つとして可能性が高いと考えられた。

Floryら⁹⁾は、MD用量40 mg/日(経口)を超える場合において低血糖との間に有意な相関を示し、用量依存(反応)関係を報告している。本症例では、入院1週間前から減量までの36日間と比較的長期に渡りMD用量が1日あたり40 mg前後で維持されていたことから、背景因子として、MDによる血糖低下の内在も可能性の一つとして考えられる。オキシコドンは低血糖後の減量まで食前定時使用となっていたため、MD同様継続使用として考慮してよいだろう。通常、低血糖が数時間持続した場合には、コルチゾールやGHが増加してグルコースの利用抑制や肝糖新生増加といった反応が惹起される。一方、オピオイドによ

入院後日数	第11日目	12日	13日	14日	15日	16日	17日	18日	19日	20日	21日	22日	23日	24日	25日	26日	27日	28日	29日	30日	31日	32日
食事摂取	果物 0%	0%	0%	0%	0%	果物 アイス	果物 アイス	果物 アイス	0%	果物 アイス	果物 アイス	80%	80%	90%	33%	33%	66%	果物	0%	0%	0%	0%
症状	右手のしびれ																					
	悪心																					
TIA様症状	めまい																					
検査値	CRP3.47 血糖 28(11時) 69(10時) 230(11時半) 160(16時) 31(11時) 33(14時) 58(13時) 119(14時半)																					
使用内用剤	メトドン塩酸塩錠 45mg 30mg 30mg 45mg オキコドン塩酸塩錠10mg 30mg 40mg 30mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg 40mg アレオパリンコブセル75mg 150mg ケエパピノンアミン酸塩錠25mg クロロフェニレンジアミン酸塩錠2mg 6mg アピキパリン錠2.5mg セレコキシブ錠100mg 200mg クラザベラム錠0.5mg 0.5mg																					
使用内用剤	リリタ [®] T1号輸液 500ml リリタ [®] T3号輸液 500ml ヒタダリン [®] 静注用 500ml フライゾ35 [®] 輸液 500ml アラズミン [®] 輸液 500ml アトグ [®] 糖液注20% 500ml ストロブ [®] ラミド [®] 注射液10mg生食20mL 500ml ミダゾラム注射液10mg 500ml セフトリキソンNa [®] 静注用0.5g生食100mL 500ml オキコドン塩酸塩錠10mg 500ml																					

図1 入院後臨床経過。横軸は入院後日数。使用薬剤、症状、検査値を表示した。処方量は1日あたりで表示した。注射剤ボトルの単位はB、バイアルの単位はVと示した。ブドウ糖含有量：ソリター[®]T1号輸液13g/500mL、ソリター[®]T3号輸液21.5g/mL、フィゾ35[®]輸液50g/500mL、アラズミン[®]輸液37.5g/mL、ブドウ糖液注20% 4g/mL、食事摂取：1日3食完食を100%で表示した。絶食は0%と表示した。

表1 本症例の検査値一覧

検査項目 (単位)	前病院			転院後			
	前病院 - 7日目	12日目	29日目	検査項目 (単位)	前病院 - 7日目	12日目	29日目
AST (U/L)	20	19	25	クレアチニン (mg/dL)	0.78	0.74	0.92
ALT (U/L)	9	8	11	CK (U/L)			58
γ-GTP (U/L)	22		16	BUN (mg/dL)	9.7	10.2	9
ALP (U/L)	213		233	eGFR (mL/min)		59	46
LDH (U/L)	173		156	Na (mEq/L)	140	138	139
ChE (U/L)			202	K (mEq/L)	3.9	4.1	4.1
アンモニア (μg/dL)			2.9	Cl (mEq/L)	104	103	102
血糖値 (mg/dL)			28	PT 秒 (秒)		12.3	16
尿酸 (mg/dL)			6	PT% (%)		101	57
血清-アミラーゼ (U/L)			200	PT-INR		1.0	1.31
BNP (pg/mL)			22.5	APTT (秒)		29.3	43.4
総蛋白 (g/dL)	5.7		5.6	FIBG (mg/dL)		410	
アルブミン (g/dL)	3	3.5	2.9	FDP (μg/mL)		11.1	
CRP (mg/dL)	0.78		3.47	D-ダイマー (μg/dL)		3.6	
白血球数 (/μL)	5,510	7,140	5,620				

転院日を1日目とした。前病院の検査値は転院日より7日前であり、-7日目と表記した。

る副腎機能低下症の報告では、低血糖に対するコルチゾールの反応性が低下しているとされる¹⁰⁾。まとめると、MDとオキシコドン両者の共存により、相加的な作用でGH分泌低下や副腎機能低下症などの内分泌異常をきたし、低血糖に対する反応性が低下した結果低血糖が助長された可能性は高い。また、低用量ではあるがいずれも継続投与されているため、注意が必要である。

その他の薬剤による影響を考察する。プレガバリンは添付文書に低血糖 (0.1% 未満) の表記があり、その他、近年では有痛性糖尿病性神経障害や脳卒中後の痛みに対する使用で、低血糖が報告されている^{11, 12)}。しかし、いずれも低血糖との関連性は考察されておらず、治療期間中の有害事象として報告されるのみである。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より公開される副作用 (低血糖) 症例の報告情報¹³⁾ においても、症例背景や既往疾患などにおいて一定の傾向は示されていない。一方、類薬γ-aminobutyric acid (GABA) 類似体の薬剤であるガバペンチンで、難治性低血糖症例が報告されているが、その原因は膵β細胞のGABA_A レセプターの活性化を介し、内因性のインスリン分泌が増加したためと考察されている¹⁴⁾。プレガバリンはGABA 受容体に結合せず直接的な作用はない¹⁵⁾ が、臨床的にはGABA 様作用が発揮されることから、何かしらの関連性を有していると思われるが、詳細は不明である。したがって、プレガバリンにおいて現時点集積される情報から評価することは困難である。しかし、QTP 同様の継続・中止といった状況から、因果関係を完全に否定することはできない。アピキサパンは添付文書に血中ブドウ糖増加および血中ブドウ糖変動 (1% 未満) の表記が、また、セレコキシブは添付文書に糖尿病 (0.1% 未満)、尿糖陽性 (0.1 ~ 1% 未満) の表記があるが、低血糖の報告はない。報告症例の背景はいずれも不明であり詳細な検討はできな

い。d-クロロフェニラミンマレイン酸塩は添付文書に該当の記載はない。以上の結果、これらの薬剤はこの度の被疑薬の対象から除外した。

薬剤以外の可能性について考察する。膵体部が発生源とする神経内分泌腫瘍にβ細胞腫瘍性低血糖 (インスリンノーマ) があり、糖代謝機能に支障をきたすといわれている。本症例ではCTのみで膵生検はしておらず、糖尿病の既往がないことから随時血糖値、血中インスリン値の測定はされていない。しかし、遷延的な血糖値異常の所見はみられていないことから可能性は低いと考えた。膵外腫瘍 (non-islet cell tumor hypoglycemia; 以下、NICTH) はインスリンノーマ以外の腫瘍で空腹時低血糖を発症することが多く、特に中胚葉腫瘍 (繊維肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、中皮腫、肝細胞癌、副腎癌) などの腹腔内巨大腫瘍で重篤な低血糖をきたすといわれている。臨床診断・評価においては確認されていないことから、NICTHによる影響は除外した。自己免疫性低血糖は、インスリン治療歴がないにもかかわらず空腹時低血糖、血清インスリン高値・インスリン自己抗体の存在を呈する疾患とされている。約80%の症例において他の自己免疫性疾患を合併し、SH基を有する薬剤の内服歴は危険因子とされる。本症例では確定診断に至っていないものの、既往疾患や薬歴、また、潜在的な臨床所見を認めていなかったことから、該当の可能性は低いと考えた。また、胃潰瘍歴を有したうえでのセレコキシブやアピキサパン使用であり、消化管出血による低血糖の可能性も否定できない。ハイリスクな状況ではあったが、発症前後の時期において消化管出血などは認めなかったため、可能性は低いと評価した。

以上を踏まえ、本症例の低血糖発症の機序について考察をまとめた。本症例は、ある程度の摂食はあったものの栄養状態は悪かった。高齢、膵がんということで、何かしら

表2 クエチアピンによる低血糖症例報告（文献報告例との比較）

引用論文	年齢	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	主病名	糖尿病既往	低血糖発症時 QTP 量 (mg)	経口摂取有無	最小血糖値 (mg/dL)	低血糖の期間	転帰	血中インスリン測定 IRI C-ペプチド測定 CPR
4)	70代	男性	記載なし	記載なし	記載なし	直腸がん再発	不明	25	有 (少量)	32.0	一過性 (1日間)	回復・メサドン服用中	なし
5)	78歳	男性	記載なし	記載なし	20.3	胃がん	なし	50	記載なし	43.0	一過性 (3日間)	回復	IRI・CPR (低下)
6)	36歳	男性	記載なし	記載なし	記載なし	うつ病	なし	50	なし (2日目)	42.0	一過性	回復	IRI (低下)
7)	70代	男性	167.0	37.5	13.4	胃がん	なし	50	なし (2日目)	20以下	第22病日～死亡日	死亡 (第33病日)	なし
7)	60代	女性	153.0	64.0	27.3	膀胱がん	なし	75	なし (3日目)	49.0	一過性 (1日間)	回復	なし
当院症例	72歳	女性	145.0	34.0	16.2	膵がん尾部	なし	25	なし (2日目)	28.0	一過性 (2日間)	回復・メサドン服用中	なし

IRI: immunoreactive insulin (血中インスリン測定), CPR: C-peptide immunoreactivity (C-ペプチド測定).

の要因で容易に低血糖を誘発する状況にあったといえる。また、広範囲の転移性腫瘍による糖消費亢進が高まり、持続的低血糖状態を助長していたのではないかと推測した。このような状況下、既報との類似性を考慮し、低栄養を契機としてQTPが低血糖代償反応を抑制した結果として、重篤な低血糖が誘発されたと推測した。また、この間継続的なオピオイドの服用があったことから、オピオイドによる内分泌異常を介した持続的な血糖降下状態が形成された可能性もあると考えた。特に、文献報告を踏まえ、MD 40mg 前後の継続投与の寄与が大きいと考えられるが、同じく継続服用したオキシコドンにもその可能性はあったものとする。また、詳細は不明確ではあるが、近年併用例の多いプレガバリンによる影響も否定はできない。したがって、MDとQTPを重要な発症要因とするが、検討したこれらすべての要因が相加的に影響を及ぼした結果として、重篤な低血糖を発症したものと結論した。

本調査における臨床情報は希薄であり、他の種々の要因を完全に除外することはできない。しかし、既存の報告や本症例の経験を踏まえ、栄養状態の悪いがん患者において、MDをはじめとしたオピオイドとQTPを併用する際には、突発的な低血糖発症のリスクがあることに配慮すべきと考える。緩和ケアの対象となる患者において、両剤をはじめとした血糖に影響しうる薬剤の多剤併用、また、低血糖を誘発する危険因子（高齢、悪液質など）の存在は避けられない。したがって、このような臨床背景を踏まえ薬理的な観点からかわることは、緩和医療を支える薬剤師における重要な責務と考える。

利益相反：本論文のすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本緩和医療薬学会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 2014. 金原出版. 東京. pp.206-208.
- 2) 三島和夫. 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. 2014. じほう. 東京. pp.102-104.
- 3) 田淵優希子, 安田哲行, 北村哲宏, 他. オピオイドによる内分泌機能異常. 日ペインクリニック会誌 2013; 20: 17-23.
- 4) 池垣淳一. 効果があった事例・ヒヤッとした事例. 緩和ケア 2016; 26: 428-430.
- 5) 弥山秀芳, 新崎孝夫, 米田敦司, 他. 抗精神病薬による重篤な低血糖発現事例とその考察. 日病薬誌 2010; 46: 673-677.
- 6) 浜松圭太, 松島隆作, 竹島 健, 他. クエチアピンによる薬剤性低血糖が示唆された1例. 糖尿病 2012; 55: 433.
- 7) 木村好江, 池垣純一, 駒澤伸泰. クエチアピン投与中に低血糖を生じたがん患者2症例. 日緩和医療会誌 2013; 8: 566-569.
- 8) Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, et al. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 765-772.

- 9) Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, et al. Methadone use and the risk of hypoglycemia for inpatients with cancer pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2016; 51: 79-87.
- 10) Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2215-2222.
- 11) Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized withdrawal trial. *Clin. J. Pain* 2014; 30: 379-390.
- 12) Kim JS, Bashford G, Murphy TK, et al. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152: 1018-1023.
- 13) http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/fukusayouMainServlet?scrid=SCR_LIST&evt=SHOREI&type=1&pID=1190017&name=%A5%EA%A5%EA%A5%AB&fuku=%C4%E3%B7%EC%C5%FC&root=1&srtnendo=2&rdoMatch=false&page_max=100&page_no=0
- 14) Penumalee S, Kissner PZ, Migdal SD, et al. Gabapentin-induced hypoglycemia in a long-term peritoneal dialysis patient. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: E3-5.
- 15) 越智靖夫, 原田拓真, 鈴木美咲, 他. 末梢神経障害性疼痛治療薬プレガバリン (リリカ®カプセル) の薬理作用機序および臨床効果. *日緩和医療誌* 2011; 4: 53-64.

A Case of Patients with Cancer Who Showed Serious Hypoglycemia during Quetiapine and Methadone Administration

Chikashi KANEKO^{*1}, Yuriko ICHIKAWA^{*2}, Syoutarou HONMA^{*1},
Masaki YOSHINO^{*3}, Naoki TSURUMA^{*1}, Masahide YAMASHITA^{*4},
and Kinzou SAKURAI^{*5}

^{*1} Department of Pharmacy, Sado General Hospital,
161, Chigusa, Sado 952-1209, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, Nagaoka Chuo General Hospital,
2041, Kawasaki-cho, Nagaoka 940-8653, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Niigata Prefectural Cancer Center Hospital,
2-15-3, Kawagishi-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8566, Japan

^{*4} Department of Pharmacy, Niigata Medical Center,
3-27-11, Kobari, Nishi-ku, Niigata 950-2022, Japan

^{*5} Department of Palliative Care, Niigata Medical Center,
3-27-11, Kobari, Nishi-ku, Niigata 950-2022, Japan

Abstract: In patients with cancer who do not have impaired glucose tolerance, serious hypoglycemia might develop during quetiapine (QTP) and methadone (MD) administration. We speculated that endocrine function abnormality owing to MD, which was administered continuously, developed during QTP therapy by the additive effect that inhibited a hypoglycemia compensation response with blood glucose level decrease effects and the undernutrition that intervened. In patients with cancer, who are apt to become malnourished, we should consider that they are at risk of sudden hypoglycemia especially during MD and QTP combination therapy.

Key words: quetiapine (QTP), methadone (MD), hypoglycemia