

表1. モニタリング重視薬剤と主な重篤な副作用

	薬剤	主な重篤な副作用
糖尿病用剤	スルホニルウレア剤	肝障害、血液障害、低血糖
	α -グルコシダーゼ阻害剤	肝障害、腸閉塞、低血糖
	ビグアナイド剤	肝障害、乳酸アシドーシス、低血糖
	ピオグリタゾン	肝障害、浮腫、低血糖
高脂血症治療剤	HMG-CoA還元酵素阻害剤	肝障害、横紋筋融解症(ミオパチー)、腎障害
	フィブラート系薬剤	肝障害、横紋筋融解症(ミオパチー)、腎障害
消化性潰瘍用剤	H ₂ 受容体拮抗剤	肝障害、血液障害、精神神経症状
痛風治療剤	アロプリノール	肝障害、血液障害、スティーブンスジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症

[男性44名, 女性33名, 年齢: 62.4±11.6歳(平均±標準偏差)], 腎内科患者35名 [男性15名, 女性20名, 年齢: 57.1±17.5歳(平均±標準偏差)]の計112名であった。糖代内科での入院目的は88.3%が糖尿病教育入院であり, 腎内科での主な入院目的は, 透析導入(37.1%), ネフローゼ症候群(20.0%), 甲状腺・副腎疾患(20.0%)であった。そのうちモニター重視患者として選出された患者は糖代内科40名(51.9%), 腎内科19名(54.3%)の計59名(52.7%)であった。図6にモニター重視理由の内訳を示した。

これらのモニタリングの結果, 副作用回避の観点からの薬剤師の処方提言はすべて受け入れられ, その症例は, 11名(14件)[糖代内科: 8名(9件), 腎内科: 3名(5件)]で, 全指導患者の9.8% [糖代内科: 10.4%, 腎内科: 8.6%]であった。それらの薬剤師からの処方提言とその結果の例の一部について表2および図7に示した。受け入れられた処方提言の内容は, 副作用あるいは副作用の疑いによる処方変更5件, 副作用発現回避のための処方変更7件, 相互作用回避のための処方変更1件, 処方ミスの指摘1件であった。

考 察

薬剤管理指導業務における薬剤師の役割は, 患者個々の病態, 検査値, 薬歴などを把握したうえで薬学的知識を活用することにより, 服薬アドヒアランスの向上, 薬物治療効果の向上および副作用の回避など患者個々における適正な薬物治療に貢献することである。そのためには, 薬剤師は全般的な薬学的知識のほか, その疾患あるいは診療科における専門的知識を修得することも必要と

なる。しかし, 現実には個々の薬剤師の薬学的知識および専門的知識には個人差が生じており, 薬剤管理指導業務の質は, 薬剤師個人の能力に依存しやすい⁷⁾。一方, 医師の診療では, 疾病あるいは診療科における専門医化が行われており, また入院患者一人に対し, 研修医と指導医のように複数の医師が担当している場合が多い。さらにカンファランスなどで, 多くの医師により患者の治療方針についての検討が行われるため, 担当医師による診療の差が生じにくい体制ができてきているといえる。

また, 看護師においても, 看護計画が適切に行われているかどうかの監査会が行われている場合が多い。したがって, 薬剤管理指導業務においても, 患者個々の薬学的管理が適切に行われるためには, 薬剤師の薬学的知識および専門的知識の向上に加え, その個人差を最小限にするための標準化と監査体制の構築が重要である。

当院では糖代内科および腎内科の薬剤管理指導業務を3人の薬剤師が担当している。担当者の薬剤師経験年数は2年から8年と大きな差があり, 業務経験の内容も異なっているため, 薬剤管理指導業務における指導内容においても差異が生じていた。また, その指導の内容は観察・ケア的な指導である副作用モニタリングよりも, 教育的な指導に重点が置かれ, 特に新人薬剤師の場合は, 副作用モニタリングを実施することは理解しているが, 臨床上での薬剤の副作用モニタリングが重要なのか, あるいは何をモニターすればよいのかの抽出が困難であった。そのため, 観察・ケア的な指導が重要となる副作用モニタリングの標準的指針を構築し, そのモニタリング計画の適否について監査を行ったことの意義は非常に大きいと思われる。われわれの構築した副作用モニタリングの標準的指針は, 副作用モニター対象薬剤とモニター

副作用確認用紙 No. 8 患者氏名 () 室 投与開始日

アロプリノール (ザイロリック[®]、アロシトール[®]等)

副作用	危険因子、好発時期、対策等	モニター項目							
		検査値 等	検査値	症状					
肝機能障害	腎機能障害のある患者では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。	GOT GPT γ-GTP AL-P LDH 等	全身倦怠感 嘔気・嘔吐 黄疸 発熱 等						
溶血性貧血	特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されている。	RBC Hb Ht LDH i-Bil	貧血症状 (動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭痛、顔面蒼白など) 黄疸						
再生不良性貧血 汎血球減少 無顆粒球症		WBC RBC PLT	顆粒球減少症状 (発熱、咽頭痛、倦怠感、感染) 血小板減少症状 (紫斑出血、点状出血、鼻出血、歯肉出血)、 貧血症状 (動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭痛、顔面蒼白など)						
スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜剥離症候群)	投薬から発症までの期間は、早いもので3日以内、多くは15~21日までに発症している。大半は1~3週で、なかには1カ月以上も経って発症したものも報告されているが、極めてすくない。		発熱、頭痛、関節痛、関節背面を中心に紅斑 口腔粘膜、外陰部粘膜、眼粘膜などの紅斑、水膨れ						
中毒性表皮壊死症			発熱や脱屑、外陰部、体幹などに広範囲な紅斑が出現した後、急速に水泡が生じる						

主として腎排泄型であり、腎機能に応じた投与量の減量および投与間隔の延長が必要である。(裏面参照) 平成15年5月作成

(おもて)

服薬指導チェック欄

肝機能障害 (指導日)

感染、出血、貧血症状 (指導日)

理解度確認 (指導日)

【腎機能に応じたアロプリノールの使用量の目安】

$C_{cr} > 50 \text{ mL/min}$	100~300mg/日
$30 \text{ mL/min} < C_{cr} \leq 50 \text{ mL/min}$	100mg/日
$C_{cr} \leq 30 \text{ mL/min}$	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に100mg
腹膜透析施行例	50mg/日

(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版、日本痛風・核酸代謝学会、2002)

併用注意薬剤：6-メルカトプリン、アザチオプリン、ピダラビン、ワルファリン、シクロフォスファミド、フェニトイン、テオフィリンなど

併用により過敏反応が発現するとの報告：ベントスタチン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、アンピシリン

特記事項

(うら)

図4. モニタリングシート(アロプリノールの例)

項目が抽出されているため薬剤師間でのモニタリングの差異が少ないと考えられる。本指針では、選出したモニター重視薬剤に関してはすべて、6カ月以内に使用を開始している患者をモニター重視患者とした。その根拠としては、これらの薬剤の多くの副作用の好発時期の報告

が6カ月以内であるためである⁸⁻¹⁰⁾。効果的な副作用モニタリングには、選出した薬剤分類毎にさらに詳細なモニター重視期間を設定することが有用であると考えられる。しかし、実際には効率性は低下するため、選出したすべてのモニター重視薬剤について6カ月以内に使用を

患者番号	患者氏名	診療科	室	担当薬剤師	モニター重視理由	モニター項目	備考
3927〇〇〇	東大花子	腎内	1245	大野	7/11 腎障害あり (HD導入) 7/22 リビトール開始 7/26 ベイスン開始	使用薬剤 モニタリングシート参照 モニタリングシート参照	CK高値(甲状腺機能低下症) ローコールで食欲不振あり中止 リボバスでCK更に上昇あり中止 の副作用歴あり
5541〇〇〇	本郷太郎	糖代内	462	草間	7/11ベイスン開始	モニタリングシート参照	
4504〇〇〇	池之端一郎	腎内	1231	大野	7/18 腎障害あり (Cre 5.6) 汎血球減少症	使用薬剤 血算	ザイロリックによる汎血球減少症 の可能性を指摘→投与中止 7/17 ガスター 常用量の指示 →タケブロンへ変更
5659〇〇〇	赤門二郎	糖代内	463	伊藤	7/17 肝障害あり LC, HCC		

図5. モニター重視患者リスト(糖尿病代謝内科・腎臓内分泌内科)と記載例

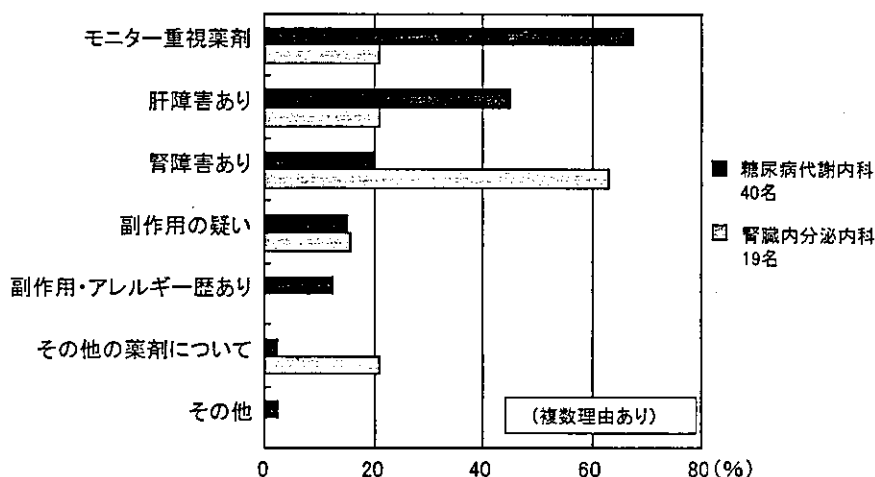


図6. モニター重視患者のモニター重視理由の内訳 (2003年6月16日～8月15日)

開始した患者をモニター重視患者と設定し、それぞれの副作用の好発時期をモニタリングシートに取り入れた。

本指針では副作用モニタリングの標準化あるいは効率性の面から、8分類のモニター重視薬剤を設定したが、設定した薬剤以外の薬剤の副作用モニタリングが重要となる例もある。その判断が薬剤師個々の能力のみによらないように、定期的な監査の場で処方薬を確認し、担当薬剤師間でモニタリング計画について協議した。副作用危険因子の抽出に関しても、実際には標準化が困難な面も多い。例えば肝障害の有無の判断を単に検査値の基準値のみで判断することはできず、肝酵素の上昇にしても、その上昇の時間的経過や上昇の度合いなども考慮すべきであり、判断の基準を標準化することは非常に難しい。したがって、他の薬剤師や医師の見解を聞いたうえで、副作用モニタリングの適否について協議することも

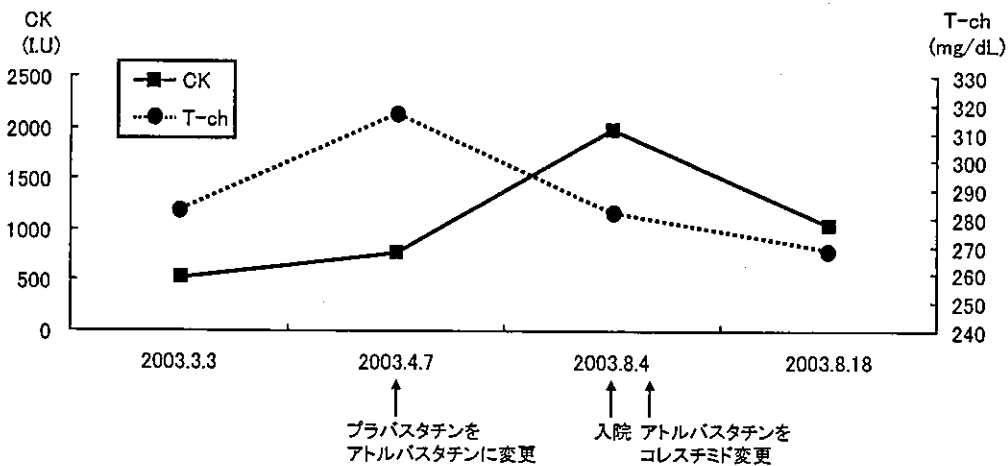
重要であり、標準化できない面を補う目的からも、監査の実施は有用であった。

本指針の試みにより、全指導患者のうち52.7%の患者がモニター重視患者として抽出され、そのうち18.6%の患者(全指導患者の9.8%)において、副作用の早期発見・回避の観点からの薬剤師の積極的処方提言が行われ、受け入れられた。また、非モニター重視患者群において特に問題となる副作用が発現した症例はなかった。副作用の早期発見・回避の観点からの薬剤師の積極的処方提言はすべて受け入れられ、効率的かつ効果的な副作用モニタリングが行われたものと考えている。処方提言例のなかには、薬剤師が介入しなくても重篤な副作用が発現しなかった可能性や、医師や患者が気づいて同じ結果になっていた可能性がある。しかし、重篤な副作用などが実際に発現してしまう一つの要因として、医師の確

表2. 薬剤師による提言とその結果の例

症例の背景	モニター重視理由	薬剤師からの提言とその結果
1 アサチオプリンを服用している患者にアロプリノールが処方された。	モニター重視薬剤 (アロプリノール) 肝障害あり(軽度)	アザチオプリンの代謝阻害による骨髄抑制の副作用増強の可能性があることを指摘。アロプリノールの投与は中止となった。
2 腹膜透析患者に酸化マグネシウムが継続的に投与され、血中マグネシウムが高値となった。	腎障害あり 副作用の疑い (高マグネシウム血症)	酸化マグネシウムからセンノシド錠での排便コントロールへの変更を依頼。その後、血中マグネシウムは低下し、排便コントロールも良好であった。
3 79歳女性、軽度腎障害あり。早期低血糖を示すが低血糖の自覚症状なし。グリメピリド 3mg/day、フホルミン 150mg/dayおよびアテノロール 100mg/dayを服用していた。	モニター重視薬剤 (グリメピリド) (フホルミン) 腎障害あり(軽度)	腎障害によるグリメピリドおよびフホルミンの排泄遅延の可能性とβ遮断薬であるアテノロールによる低血糖症状マスクの可能性を指摘。グリメピリド、フホルミンを中止しナテグリニドを開始した。また、アテノロールを漸減中止した。早期低血糖は改善し、血圧コントロールも良好であった。
4 フホルミンを服用しており、入院中に造影剤使用(心臓カテテル検査)の予定があった。	モニター重視薬剤 (フホルミン)	造影剤使用2日前にフホルミン一時中止の予定であったが、中止の指示がなかったため、指摘した結果中止となった。
5 腎障害あり、入院時汎血球減少傾向がみられていた。1か月前よりアロプリノールを開始していた。また、入院後ファモチジン (40mg/day)の投与開始の指示がされた。	モニター重視薬剤 (アロプリノール) (ファモチジン) 腎障害あり 副作用の疑い (汎血球減少症)	アロプリノールの投与量は腎機能に応じた投与量ではあるが、アロプリノールの副作用として汎血球減少症があることを指摘。また、ファモチジンは腎機能に応じた投与量の減量が必要であること、ファモチジンにも汎血球減少症の副作用があることを情報提供した。その結果、アロプリノールは投与中止となり、ファモチジンの投与開始も中止となった。
6 腎障害があり、ジゴキシンを0.25mg/day服用している患者。初回面接時、ジゴキシンの中毒症状の経験があることがわかった。	腎障害 副作用歴あり (ジゴキシン中毒)	ジゴキシンの減量を依頼。0.125mg/dayに減量となった。また、監査(Audit)時に退院処方にジゴキシンが0.25mg/dayで処方されていることが判明し、訂正を依頼した。
7 グリベンクラミドからグリメピリドへ変更。さらに、フホルミン、アカルボースが増量となった。	モニター重視薬剤 (グリメピリド) (フホルミン) (アカルボース)	薬剤変更日の昼食前および15時の血糖が60台と低いため、患者および看護師に低血糖の注意を促した。また、医師にグリメピリドの減量について提言した。翌日よりグリメピリドは減量となり低血糖を起こさずに血糖コントロールも良好となった。

クレアチニンキナーゼ(CK)および総コレステロール値(T-ch)の推移



66歳女性。4か月前より家族性高コレステロール血症のコントロール不良のため、プラバスタチンがアトルバスタチンに変更されていた。入院時のCKは1975 I.U.と高値であり、アトルバスタチンによる横紋筋融解症が疑われたため、医師にアトルバスタチンからコレステミドへの処方変更を提言し変更した結果、CKは低下し、T-chの上昇も認められなかった。

図7. クレアチニンキナーゼ(CK)上昇のため、アトルバスタチンからコレステミドへの処方変更を提言した症例

認不十分や思い込みなどの単純的なミスの積み重ねによる場合もある。そのなかで、早期に確実に副作用発現を未然に防止するために、薬剤師という立場から独自の提言を行うことは重要なことである。しかし、今後薬剤師による副作用モニタリングの意義をより明確にするため

には、その貢献度の定量的評価や薬剤師だからこそ回避することができた症例の提示を積極的に行っていくことが必要である。また、今後はこのような監査を副作用モニタリングに限定せず、患者個々の薬剤管理指導計画全般に対して行い、他の診療科担当薬剤師による監査も導

入し、より質の高い薬剤管理指導業務への展開を行っていきたいと考えている。

引用文献

- 1) 日病薬医薬情報委員会, 平成13年度プレアポイド報告の概要, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 329-330 (2003).
- 2) 片山巖也, 大井一弥, アカルボース誘発性肝障害の重篤化を防止できた一症例, 医療薬学, **29**, 300-304 (2003).
- 3) 石坂敏彦, 向井淳治, 阪口恵子, 浅香清一, 整形外科術後の疼痛緩和における薬剤師の介入-NSAIDsの副作用に対する有用性の検討-, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 1261-1264 (2003).
- 4) L.L. Leape, D.J. Cullen, M.D. Clapp, E. Burdick, H.J. Demonaco, J.I. Ericson, D.W. Bates, Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit, *JAMA*, **282**, 267-270 (1999).
- 5) S.N. Kucukarslam, M. Peters, M. Mlynarek, D.A. Nafziger, Pharmacist on round teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units, *Arch. Intern. Med.*, **163**, 2014-2018 (2003).
- 6) A.P. Guignard, S. Couray-Targe, C. Colin, G. Chamba, Economic impact of Pharmacist' interventions with nonsteroidal antiinflammatory drug, *Ann. Pharmacother.*, **37**, 332-338 (2003).
- 7) 芹沢いづみ, 金子重雄, 服薬指導業務の標準化および積極的プレアポイド報告に向けて, 月刊薬事, **42**, 2039-2048 (2000).
- 8) 戸田剛太郎, 北見啓之, 杉山雄一, 赤尾光昭, 岡芳知, 後藤由夫, アカルボース投与例に発生した肝障害の臨床的特徴に関する検討, 臨床医薬, **7**, 1047-1054 (2000).
- 9) K.A. Chan, A. Truman, J.H. Gurwitz, J.S. Hurley, B. Martison, R. Platt, J.E. Everhart, R.H. Moseley, N. Terrault, L. Ackerson, J.V. Selby, A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hyperglycemic agents, *Arch. Intern. Med.*, **163**, 728-734 (2003).
- 10) 北見啓之, 薬剤アレルギー性肝障害のまとめ, 肝臓病学の進歩, **16**, 44-51 (1990).
- 11) 溝口靖紘, 宮島慶治, 申東桓, 木岡清英, 関守一, 小林絢三, 門奈丈之, 森沢成司, 山本祐夫, 薬物アレルギー性肝炎の研究-過去20年間の症例について-, 大阪市医学会雑誌, **38**, 861-870 (1989).
- 12) M.L. William, Drug-induced hepatotoxicity, *N. Engl. J. Med.*, **349**, 474-485 (2003).
- 13) 厚生省医薬品副作用情報, No. 112, 119, 128, 129.
- 14) 澤田康文, 山田安彦, 伊賀立二, HMG-CoA還元酵素阻害剤によるQOLの悪化, 月刊薬事, **36**, 807-817 (1994).

GUIDELINE & RULE/DRUG & FOOD/COST & MANAGEMENT/LIFE-STYLE & WORK/PROJECT & SYSTEM

医療経済学からみた 脳卒中予防の重要性

—アスピリンの果たす役割—

脳梗塞の年間医療費は、およそ1兆2,000億円。そのうち薬剤費が3,000億円余りを占める。昨今の医療トレンドは、限られた医療資源をいかに有効に使うか、つまり費用対効果分析が医療の現場でも必須の課題になっている。そこで注目すべきはアスピリンである。脳・心血管系イベントに関する主要国の診療ガイドラインをみると、多くの国がアスピリンを推奨している。なぜなら、死亡リスクを減少させ、ほかの抗血小板薬に比べて費用対効果に優れているからである。

そこで、臨床薬理学の専門家で医療経済にも造詣が深い津谷喜一郎教授に、脳卒中予防におけるアスピリンの有用性とそのコスト・エフェクティブネスについて解説していただいた。同教授は「治療ガイドラインでも、治療の有効性のエビデンスだけでなく、費用対効果に優れた治療法をガイドラインにどう反映させるかの議論をすべき時期にきている」という。



限られた医療資源をどう活用するか

かつて日本の医療は、治療効果に優れた薬剤なら、医療費を度外視してでも使うことを「善」としてきた。第一線の診療現場では、目の前の患者さんがすべてであり、患者さんの命を救い、症状を改善することが何にも増して優先されてきたのである。

現在においてもその基本は不変だが、最近ではその基本に加え、限られた医療資源の中で、医療の全体像を見渡しながら患者さんを治療する必要性が求められるようになってきている。つまり、医療資源を有効に利用するためには、単純に有効率だけで治療法を選択するのではなくコスト意識が求められるわけである。

ここで例を挙げて説明したい。今までの日本の医療では、1,000人の患者さんに対して、A剤を使えば30人

が救命でき、B剤を使えば40人を救命できるとしたら、ためらわずB剤が処方された。けれども、医療費の枠が決まらされていて、A剤は2,500人に処方することができ、B剤は250人にしか処方できないと仮定すれば、A剤なら75人が救命でき、B剤では10人しか救命できないという計算が成り立つ。なぜかという、A剤はB剤よりも安価だからである。つまり、「限られた医療資源」という枠の中で「効率」を考えると、より多くの患者さんに使用できる薬剤のほうが全体としての価値は高くなるのである。



予防医学の時代における
アスピリンの有用性

厚生労働省によって3年に一度行われる患者調査と、レセプトに基づいて毎年行われる社会医療診療行為別調査から、疾患別の医療費や薬剤費を推計することができる。われわれの推計では、脳梗塞に要する医療費は、年間およそ1兆2,000億円、薬剤費だけをみても3,000億円かかっており、虚血性心疾患も毎年5,000億円以上かかっている。

また、重い後遺症を残す脳梗塞では、働き盛りが経済活動を行えないという社会的損失も大きい。同じ脳・心血管系イベントでも虚血性心疾患は、治療に成功すれば社会復帰は比較的容易だが、言語障害や四肢麻痺などの後遺症が残る脳梗塞では社会復帰までの期間が長い。とすれば、個人のQOLだけでなく、社会的損失を考えると脳梗塞の1次予防、2次予防は重要になると考えられる。

さて、1967年にアスピリンの血小板凝集抑制作用が見入られて以来、多くのランダム化比較試験(RCT)によって抗血小板薬の有用性が検討されている。さらに1990年代になってからは、抗血小板療法による脳・心血管系イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)の抑制効果が証明された結果、アスピリンを主体とした抗血小板療法の有用性が世界的コンセンサスになった(表1)。

アスピリンの場合、虚血性心疾患の1次予防では冠危険因子を複数有する患者さんへの有効性が認められている。つまり、冠動脈に病変があるような人では頸動脈にもかなりの確率で病変があると考えられ、頸動脈と冠動脈の両方のイベントを抑えるという意味でアスピリンの有効性が指摘されている。すでに一過性脳虚血発作

(transient ischemic attack : TIA)があれば、アスピリンの脳梗塞1次予防効果があるといわれるが、脳梗塞の2次予防でもアスピリンを服用することによって、1年間に死亡リスクを20%低下させられることが証明されている。

アスピリン文化のないわが国の状況

100年以上の歴史をもつアスピリンは、欧米では日常生活の中にすっかり溶け込んでいる。こういったアスピリン文化とでもいうべき土壌のある国々では、アスピリンの脳・心血管系イベント抑制効果に関するエビデンスは容易に受け入れられるが、日本のようなアスピリン文化をもたない国では、そうしたエビデンスもスムーズに浸透しにくいといった現状があった。むしろ消化管への副作用が懸念され、長期の処方にとめらるる実地医家も少なくなかったように思われる。

それでも年を重ねるにつれ、日本でも抗血小板薬の使用頻度は増加し、抗血小板薬の中でアスピリンが全体の大部分を占めるようになった(図1)。しかし一方で、生産金額の面から抗血小板薬をみると、事情は一変

表1 海外主要ガイドラインにおける抗血小板療法の推奨内容

急性心筋梗塞 (1999 ACC/AHA)	発症後できるだけ早く アスピリン 160~325mg/日 以後、無期限に連日投与	シリタモール クロビドグレル
不安定狭心症 ST非上昇型梗塞 (2000 ACC/AHA)	全例にアスピリン	アスピリン絶対禁忌の場合 クロビドグレル
慢性安定狭心症 (1999 ACC/AHA)	全例にアスピリン	アスピリン絶対禁忌の場合 クロビドグレル
冠動脈 (2000 ACC/AHA)	遅くとも2時間前より アスピリン 80~325mg/日	アスピリン過敏症の場合 チクロピジン、クロビドグレル
脳梗塞/TIA (1999 AHA) (編者監修)	心原性脳塞栓症を除き すべての病態にアスピリン	アスピリンと 徐放性シリタモール併用 クロビドグレル
脳卒中急性期 (2002 RCP)	出血性でなければ できるだけ早く アスピリン 160~325mg/日	臨床試験参加に限り 他の薬剤使用可

する。アスピリンは抗血小板薬全体のわずか7%の生産金額を占めるにすぎない(図2)。いかにアスピリンが安いかである。

他の2つの抗血小板薬(シロスタゾールと塩酸チクロピジン)の1日の薬価は、アスピリン(1日薬価:6円40銭)を1カ月使用したときとほぼ同じかそれ以上である。しかも、アスピリンを凌駕するほどの臨床試験成績をもつ抗血小板薬は存在しない。つまり、アスピリンはきわめてコスト・エフェクティブネス(費用対効果)のよい薬剤なのだ。

日本においてアスピリンは、2001年から抗血小板薬として販売されるようになっていた。公的に適応が認められ、また消化管への影響が少ない腸溶錠が上市されたことで、さらに使いやすい状況になった。

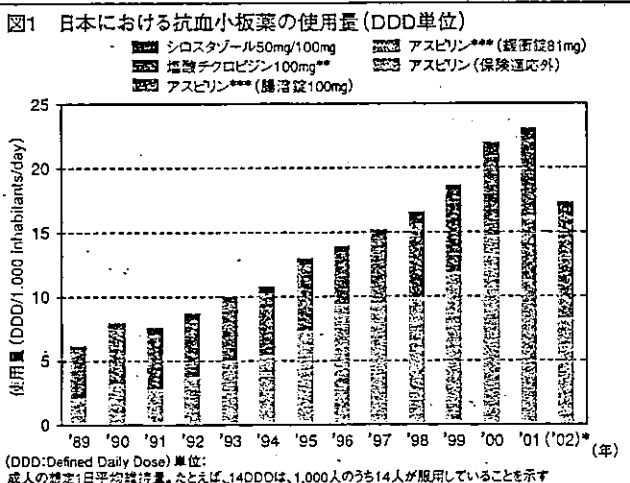
さて、ここで、国内ですでに市販されている医薬品が、国内あるいは海外における有効性・安全性の情報に基づいて未承認の症例に使用されていることについてふれたい。これを一般に「医薬品の適応外使用」と呼ぶ。厚生労働省が関係した実態調査によれば、2000年末までに954件の適応外使用が報告されてい

るが、アスピリンも2001年以前には「適応外使用」されていた。

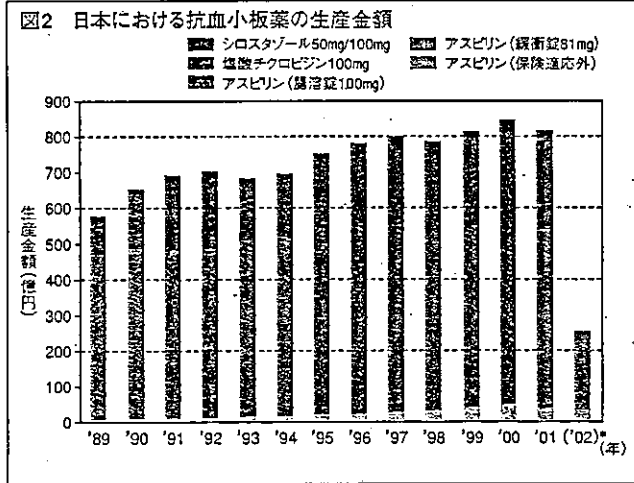
成人の想定される1日平均維持量を示す計測単位にDDD(Defined Daily Dose)があるが、アスピリンは1990年当時、3DDDつまり1,000人中3人しか使用されていなかった。しかし、2000年には14DDDと毎年20%の上昇を示し、2001年には抗血小板薬の約85%を占めるまでになった。つまり、専門家の間ではアスピリンの「血栓抑制」効果がかなり以前から認められていたといえる。そうであるなら、承認されたことで使用量はさらに増加すると考えるのが普通だが、実際、承認された2001年でも16DDDとそれほど大きな増加はなかった。どうやら使用の多少は適応だけの問題ではないようである。むしろ行政システムの問題がからみ、医療経済的な施策が必要なのかもしれない。

低用量アスピリンの「血栓・塞栓形成の抑制」作用の適応が承認されたということは、国がエビデンスを認めたということであり、効能・効果にふさわしいコストを設定することも必要なのではないかと思われる。

価格

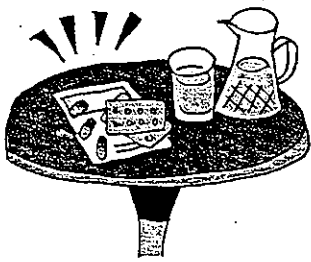


* 2002年使用量は1月~9月までの累計(シロスタゾールは生産金未入手につき非表示)
** 塩酸チクロピジンは200mg/dayとして算出
*** アスピリンは2001年から抗血小板薬として承認・販売 臨床医薬19(8):834-845,2003



* 2002年使用量は1月~9月までの累計 臨床医薬19(8):834-845,2003

アスピリンのエビデンス



抗血小板薬としてのアスピリンはエビデンスも多い。メタアナリシスとは、複数の臨床試験データを統合して評価する統計学的手法のことだが、国際共同研究ATT(Antithrombotic Trialists' Collaboration)のメタアナリシスによれば、

アスピリンは脳卒中、TIA既往症例における脳・心血管系イベント(心筋梗塞、脳卒中、致死性血管障害)の発症を低下させ(図3)、その効果が最大になるのは75~150mg/日と結論した。ATTとともに精度の高いエビデンスとして評価されるAPT(Antiplatelet Trialists' Collaboration)でも、動脈硬化性疾患の急性期治療や2次予防においてアスピリンが有益であることが示されている。

こうしたエビデンスをもとに作成された日本の【脳卒中治療ガイドライン2004】によれば、脳梗塞急性期(48時間以内)の治療法としてアスピリン160~300mg/日の使用が、また脳梗塞の再発予防にはアスピリン75~

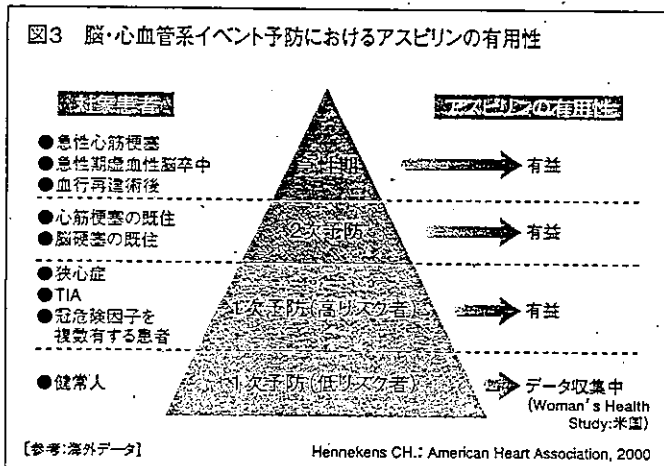
150mg/日の使用が推奨されている。これまでの海外での臨床試験結果などから、アスピリンは急性期、2次予防ならびに狭心症、糖尿病など高リスク患者で有益であることがわかっているが、低リスク者(健常者)への有用性についてはまだ検討中である(図3)。

【脳卒中治療ガイドライン】でのアスピリンの推奨は、結果としてコスト・エフェクティブネスのよい治療法を推奨することになったが、今後の診療ガイドライン作成にあたっては、費用対効果を実際の作成プロセスにどう取り組んでいくかの具体的議論が必要である。

1987年の世界医師会のマドリッド宣言「プロフェッショナル・オートノミーの自己規制」は、すでに「医療費について自覚を持つことは自己規制の必須要素としてもよい」としている。ガイドライン作成や改訂に積極的に関わってこそ、医師のプロフェッショナル・オートノミーは確保されるのである。

また、でき上がったガイドラインは硬直して使われるものではない。本来のガイドラインは、治療にあたってのベースとなるもので、これをまず基本としたうえで、個々の患者さんの状態に合わせて個々の治療法が選択されるべきであり、この局面でもプロフェッショナル・オートノミーは発揮されるべきであると考えられる。

図3 脳・心血管系イベント予防におけるアスピリンの有用性



コストとアウトカムで薬を選ぶ時代

冒頭で、医療費の枠が決まっていれば、安価な薬剤のほうが全体としてより多くの命を救うことができると述べたが、これはWHOが関与したP-drugワークショップでも使用された心筋梗塞例のモデルケースを参考にした例え話である。A剤はストレプトキナーゼ(SK)、B剤はt-PAである。医療費の枠を50万ドルと仮定したとき、1人当たり200ドルかかるSKは、t-PAより有効率は劣るが、決められた医療費の枠内ではより多くの患者さんに使用でき、結果としてt-PAより数多くの患者さん

の命を救うことができる。

同様のことはアスピリンについてもいえる。

表2 脳梗塞急性期・2次予防における各種介入手段の費用

介入手段	費用 (オーストラリアドル)	対効果 (1例増やすのに)
脳梗塞急性期の治療		
アスピリン	83	1
ストレプトキナーゼ	3,200	39
tPA	36,000	434
脳梗塞慢性期の2次予防		
禁煙	0~6,000	236
利尿薬(高血圧症治療)	1,350	16
アスピリン	2,000	24
ACE阻害薬(高血圧症治療)	18,000	216
アスピリン+ジビラダモール	18,500	222
スタチン(高脂血症治療)	41,000	494
クロピドグレル	74,000	892
頸動脈内腔切除術	182,000	2,193

Hankey G.J., et al: Lancet 354:1457-1463,1999

表2の上段は、脳梗塞急性期の治療費用を示しているが、それによるとアスピリンで治療して3か月後の回復例(死亡、再発の予防、介護なし)を1例増やすのにかかるコストは83オーストラリアドル(約6,000円)にすぎない。アスピリンにかかる費用を1としたときストレプトキナーゼでは39倍、tPAでは434倍の費用がかかっている。

下段は、脳梗塞慢性期における2次予防のさまざまな介入手段の費用対効果を比較したものだが、1人の重篤な脳梗塞再発を回避するための費用はアスピリンが2,000オーストラリアドル(約14万円)で、他の介入手段の1/10~1/90である。ここでも、アスピリンは費用対効果に優れている薬剤であることがわかりいただけたと思う。

さらに、重要と考えられるのが脳梗塞の1次予防である。脳梗塞を発症すれば急性期にかかる医療費だけでなく、慢性期のケアにかかるコストも高額になる。莫大な医療費を使わずに、しかも市民の健康を維持し、発症によって要介護状態に陥らせないためにも、アスピリンを中心とした抗血小板療法と血圧管理を中心と

した生活習慣病の管理によって、脳梗塞の発症予防に重点が置かれるべきである。

医学的介入から得られるすべての結末をアウトカムという。余命の延長、死亡率の低下、発症の減少、副作用の減少、QOLの改善など有益なものに加えて余命の短縮、死亡率の増加といった有害なものを含めた治療や予防などの医学的介入の結果すなわちアウトカムに加えて、コストを意識した治療法を選ぶ時代が来ている。



試験主幹担当医。われわれの知る限り、米国立医学図書館(NLM)がスポンサーとなっているwww.clinicaltrials.gov¹だけがこの要件を満たしている。このような要件をすべて満たしている登録システムが現在他にもあるかもしれないし、今後設立されることになるだろう。

登録は目的に到達する手段のごく一部でしかない。目標は、臨床試験の実施および報告に関して完全な透明性を達成することである。臨床試験のスポンサーは、臨床試験を公的に登録すると、不必要な官僚主義的な事務処理の遅れを招くことや、競合他者が研究計画のすべてにアクセス可能になることで競争力がそがれるという問題点を指摘するかもしれない。これに対しては、研究機関に対する一般からの

信頼性が増すことで、すべてを開示することのコストを補うであろうとわれわれは考えている。自発的に臨床試験に参加する患者は、健康増進への貢献が、治療法の決定に使われていることを知りたく思っている。被験者それぞれの利他主義的な貢献が合わさって得ることが可能となった知識については、誰でもアクセス可能でなければならない。ここに定めた臨床試験の登録の要件は、この目標に向かって一歩近づくものである。

REFERENCE

1. ClinicalTrials.gov Web site. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed August 18, 2004.

コメント

日本ではネガティブ・データも閲覧できる

森 和彦

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第1部部长

新薬の承認審査は、薬事法およびその施行規則で、厳格に規定されています。ネガティブ・データがあったにもかかわらず、それを審査に際して提出しなかった場合には、厳しく処分されます。また申請資料の信頼性を確保するため、治験を行うには国に治験届を提出し、GCPに準拠しなければなりません。また、仮にGCPに適合していなかった治験の成績であっても、申請の際には必ず提出しなければなりません。期待した成績が得られなかった治験は、GCPに不適合であることを理由にしても、隠すことはできないのです。さらに審査の過程や主な議論は、すべてが審査報告書としてウェブ上(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)に公開されていますので、日本で行われた治験であれば、その新薬が承認された後は誰もがネガティブ・データも含めて閲覧することができる仕組みとなっています。

しかし、薬の開発のグローバル化が進展し、ICHでの合意に基づき、世界中のデータを利用することが容易にできるようになり、それらのデータも審査の対象となりうる時代となりました。世界各国で不都合なデータが、故意、あるいは無意識に隠される可能性は十分あるわけですから、今回のICMJE(医学雑誌編集者国際委員会)の声明は、大いに歓迎すべきものだと思います。ただジャーナリズムというもの、多くの人に注目される、より画期的なポジティブ・データを発表したいという宿命のようなものがあると思いま

す。声明の精神をいかに医学雑誌の誌面の中に取り入れていくか、今後を注目していきたいと思うとともに、わが国の治験のインフラを整備して、積極的に日本発のデータを、世界に発信していかねばならないと考えています。

臨床試験の登録と公開:

ポジティブ、ネガティブを含めて

内田 英二

昭和大学医学部第2薬理学

長嶋 悟

医療法人社団三宝会志都呂クリニック

我々は、第25回日本臨床薬理学会年会において、シンポジウム「臨床試験の登録と公開:ポジティブ、ネガティブを含めて」を企画・開催させていただいた。ヘルシンキ宣言第27条「ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない」ことが、履行されていない現状に疑問を持ったからである。つまり、「悪しき結果が公開されないために、善意の無駄な試験が繰り返され、結果的に資源の浪費と参加する被験者に害を与えている」こと、またEBM(根拠に基づく医療)の実践にあたっての「出版バイアス」の問題、つまりすべての研究にアクセスできないために、臨床での意思決定や新規の研究に誤った方向性をもたらす懸念を持ったからである(編集部注、「話題を探る」P14参照)。

すでに1999年、「ランダム化比較試験の登録に関する会議」がロンドンで開催されている。金子善博、津谷喜一郎両氏が会議の詳細を報告している(臨床評価 2000;27(3):491-501、http://homepage3.nifty.com/cont/27_3/London)

_conference/report.htm)。今回、医学雑誌編集者国際委員会に加盟の11誌が臨床試験の登録を掲載の必要条件とし、他の医学雑誌に対しても同様の掲載条件の受け入れを呼びかけていることは評価に値する。また、欧米大手企業の中で自社の臨床試験をすべて公開すると決定した企業も現れてきた。意思決定に必要と思われる情報に誰もがアクセスできる仕組みが動き出そうとしている。日本においても、編集者、研究者、学会、企業および市民がどのように対応するかを早急に検討すべき時期に来ている。

エビデンスを鵜呑みにしない見識が求められる

斉尾 武郎

フジ虎ノ門健康増進センター

「出版バイアス」——この言葉は根拠に基づく医療 (EBM) を勉強すると、必ず出てくる。「出版バイアスが存在するとエビデンスが捻じ曲げられる。したがって、出版バイアスをなくすあらゆる努力を払わねば正しいエビデンスの評価はできない」と。すなわち、科学としての医学が信頼されるためには、研究が不偏不党であることが要請され、科学者たるもの予断や邪心を持ってはならず、真理の前には謙虚でなければならぬのである。

今回、医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) から出された臨床試験の登録に関する声明は、近年の利益相反にかかわる科学的不正の諸事例に鑑み、医学の科学性、そして臨床試験の倫理性を担保するために、同委員会がやむにやまれぬ気持ちで緊急に出したものであろう。それは医学雑誌というものが出版という営為を通じて、医学界の方向性を決定し、後進を指導する役割を持っているという強い自覚と自負の表れでもある。

一方、臨床試験登録制度は過去にもさまざまな形で設けられ、埋もれた臨床試験、公表されにくいネガティブ・トライアルを掘り起こす事業も展開された。しかし、実際にはほとんど効果が上がっていない。私は今回のICMJEの声明の勇気を称えながらも、その実効性には疑問を感じる。出版バイアスの根源が人間社会の利害関係である以上、人間の欲得に訴求する事情がなければ、これまでの悪しき風習は改まることはない。研究者やスポンサーに正直さを求めるよりも、むしろ、医学研究には利害関係が付きものであることを積極的に認め、容易なことではエビデンスを鵜呑みにしないという屹立した精神で医学研究を見つめるしたたかさが今、見識ある市民には求められている。

PhRMAの活動は、医学の倫理を尊重することに基づいて行われている

ポール・アントニー MD, MPH

チーフ・メディカル・オフィサー、PhRMA

米国研究製薬工業協会 (PhRMA) は、医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) の声明を強く支持します。臨床試験結果を医学雑誌に掲載する際、公的機関である米国国立医学図書館 (NLM) の www.clinicaltrials.gov に登録する必要があるとの提案に賛成をします。

食品医薬品局 (FDA) 近代化法 113 節の制定後、PhRMA は NLM と FDA と協力し、臨床試験の登録の実施を進めてきました。PhRMA とその会員企業は、この登録が重要な情報ソースになると考えています。

PhRMA の会員企業は、販売している医薬品の仮説検証のための臨床試験について、結果の善し悪しにかかわらず、すべてを知らせることに責任を持っています。この姿勢は、PhRMA の「臨床試験の実施および結果の通知に関する基準」(2002年発行、2004年改定) に明示されています。この臨床試験には、第III相臨床試験のすべて、企業が行う安全性と効能を立証する調査、そして販売中の製品に関する臨床試験が含まれています。たとえ結果がライバル企業を益するものであり、または販売中の医薬品に対する当該企業の商業的ニーズに反するものとなる可能性があっても行われるものです。

PhRMA は最近、臨床試験の結果の透明性を確保することの方針のもとに、未公開の臨床試験の概要も収めた臨床試験調査結果データベース (www.clinicalstudyresults.org) を構築しました。このデータベース (2004年10月1日稼働) は、米国で販売中の医薬品または販売を認められた試験薬に関して、2002年10月1日以降に完了した仮説検証のための臨床試験のすべてを収容するよう設計されています。研究の結果は、臨床試験結果の構成と内容に関する、ICH の E-3 ガイドラインに従い、分かりやすく標準化された書式で要約されています。このデータベースは主に医師を対象にしていますが、患者や一般にも無料公開しています。

製薬業界は、臨床試験の登録と未公開の臨床試験結果の公開を求める社会の要請に答えています。これらの専有情報の扱いが業界にとって重大な課題であることは確かですが、企業活動は医学の倫理を尊重することに基づいて行われています。PhRMA の会員企業は、疾病に対する新しい治療法の開発を目指しており、これらの治療法のメリットとリスクを医師や一般の人々に伝える方法について、今後とも検討を重ねてまいります。

精神科医のためのくすりの時間

〈トピックス〉

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の副作用・相互作用(2)

—最近の報告—

小瀧 一* 福田 直子** 伊賀 立二***

高用量 milnacipran により生じた血圧上昇

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) である milnacipran による血圧上昇の情報はほとんどなく, また高用量の milnacipran による高血圧症の発現は報告されていない。

症例: 53歳の男性。高血圧症あるいは他の心疾患の既往歴はなかった。患者は, 悲哀感, 不眠, 食欲減退, 集中困難および倦怠の症状に悩み, われわれの病院を訪れた。患者はこの2ヵ月間に体重が4 kg 減少した。血圧は120/80mmHgであった。大うつ病と診断し, milnacipran 50mg/日 (1日2回) を処方した。Brotizolam 0.25mgを就寝前に服用するように処方した。1週間後に milnacipran の用量を100mg/日 (1日2回) に増した。Milnacipran の投与開始6週間後, 悲哀感,

不眠および食欲減退の症状は完全に改善したが, 倦怠と集中困難の症状は一部残った。そこでこれらの症状を改善するために, milnacipran の用量を150mg/日 (1日3回) に増した。その2週間後, 自覚症状なく患者の血圧が150/100mmHgに上昇した。倦怠と集中困難の症状に変化は見られなかった。Milnacipran の用量を2週間ごとに125mg/日 (1日3回) から100mg/日 (1日2回) に減らしたところ, 減量後の血圧は140/85 mmHg から135/85mmHg へ低下した。

臨床試験に基づいた milnacipran の至適用量は100mg/日 (1日2回) であるが, より高い用量での効果が示唆されている。SNRI の venlafaxine の常用量の上限は275mg/日であるが, より高い用量 (約350mg/日) では大うつ病やメランコリーの入院患者に有効であることが報告されている。しかし, 300mg/日以上用量では拡張期血圧を上昇させる。Milnacipran も venlafaxine と同様に血圧を上昇させる可能性がある。Milnacipran を100mg/日以上処方する場合は, 血圧の注意深い観察が必要である。

[Yoshida, K. et al.: Human Psychopharmacol. Clin. Exp. 17; 431, 2002.] より抄録

Venlafaxine に起因した薬剤性肺炎と心不全の同時発症

症例: 21歳の女性。サルコイドーシス管理センター (マーストリヒト, オランダ) に紹介入院する2ヵ月前に地方の病院に入院していた。入院時は進行性の呼吸困難, 乾性咳嗽, 嘔吐, 体重減少

Recent reports on side effects and drug interactions—SNRI (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor) (2).

*東京大学医学研究所附属病院薬剤部
[〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1]

Hajime Kotaki: Department of Pharmacy, The Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, 108-8639 Japan.

**東京大学医学研究所附属病院外科・臓器細胞工学分野
Naoko Fukuda: Department of Surgery and Bioengineering, The Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.

***東京大学医学部附属病院薬剤部
Tatsuji Iga: Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo.

(15kg減少) および4週間の失神状態であった。胸部X線撮影では両肺に微細に拡散した網状顆粒状の混濁を認めた。高分解能CT検査では、両側性に小さくて不明瞭な肺結節が多数拡散しているのが認められた。肺機能検査では換気不良による制限、深刻なガス交換能の低下、低酸素症を認めた。心電図上では左脚ブロックが認められた。心エコー検査では左心室駆出分画率が38%まで低下していた。心筋症および心筋炎が疑われ、corticosteroids 50mg/日の投与を開始したところ、奏効した。投与量を2日毎に10mg/日まで漸減し、投与を中止したところ、その後患者の状態が悪化した。心肺障害は考えにくく、サルコイドーシスが疑われたためサルコイドーシス管理センターに移送された。

センターに入院した翌日に気管支肺胞洗浄により分泌液の分析をしたところ、総細胞数が $130 \times 10^4/ml$ に増加しており、大部分がリンパ球であった(93.2%)。分泌液の培養結果は無菌であった。検査所見では自己抗体に異常は認められなかった。ビデオ補助下胸部手術で得られた肺組織の病理学的所見では、大きな細胞がまばらに存在し、壊死していない大きな細胞の肉芽腫がわずかに形成していた。患者に最近の薬歴を質問したところ、venlafaxine (75mg/日より開始し、1ヵ月後より35mg/日) 以外の服用歴はなかった。Venlafaxineは、かかりつけ医が抑うつ治療に処方したものであり、2ヵ月前から服用しており、入院中も継続していた。薬剤性肺炎が疑われ、venlafaxineの投与を中止した。Corticosteroidsの投与(40mg/日より2週間かけて漸減)を再開した。投与中止後2週間以内に臨床症状が改善した。呼吸困難および咳症状が消失し、胸部X線写真および胸部CTにおいても異常陰影は消失した。肺機能も改善した。さらに、患者の心血管系の状態も改善し、心電図上の結果も正常に回復した。左心室駆出分画率は60%まで上昇した。入院2週間後にはすべての薬剤の投与を中止した。3年間経過観察により、呼吸および心血管系に異常を認めない。

[Drent, M. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 167:958-961, 2003.] より抄録

表1 Milnacipran の主な副作用

重大な副作用

- ◎悪性症候群 (Syndrome malin)
- ◎痙攣
- ◎白血球減少

その他の副作用

- ◎循環器：起立性低血圧、頻脈、動悸、血圧上昇など
- ◎精神神経系：眠気、めまい、ふらつき、立ちくらみ、頭痛、振戦、視調節障害など
- ◎過敏症：発疹、そう痒感
- ◎肝臓：AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTPの上昇

Venlafaxine の過量摂取時における体内動態の変化

症例：33歳の白人女性。家庭争議の後、venlafaxineの錠剤を4,075mg(総摂取量3,000mg)とzolpidemの錠剤を287.5mg(総摂取量210mg)とを過量に服用し、入院した。これらの2つの薬剤は患者に適切な投与量で定期的に処方されていた(venlafaxine 75mg/回を1日2回およびzolpidem 7.5mgを1日1回就寝前)。その他の併用薬はなかった。過量摂取1時間後に患者は自分が打ちのめされたと言って家族を怖がらせた。入院時の脈拍は126/86、呼吸数は9回/分であった。両方の瞳孔が拡大しており、光に対する反応も緩慢であった。足底反射は両側とも正常であった。動脈血ガスは酸素9lでpH7.42、 PaO_2 44.4kPa(正常範囲10.00~13.33kPa)、 $PaCO_2$ 5.57kPa(正常範囲4.67~6.00kPa)であった。入院時の心電図上では正常軸で洞性頻脈が認められた。補正したQT間隔は410ms(正常範囲<430ms)であり、QRS間隔も100msと正常範囲内であった。血清中電解質濃度は正常範囲内であった。毒物・薬物のスクリーニングを実施したところ、venlafaxine, zolpidem, それらの代謝物およびcannabinoidsが検出された。このcannabinoidsについては、後になって患者自身が気晴らしに使用していたことを告白し、最終摂取は3~4日前との

ことであった。入院中に、血清試料は、venlafaxineとその主要代謝物の分析のために採取した。患者は対症療法を施された。眠気や混乱は入院した夜まで継続していたが、過量摂取から24時間後に意識が覚醒し、心拍数は80回/分まで落ち着き、血圧は104/67に低下した。患者は精神科医の診察を受け、退院した。

Venlafaxineの最高血清中濃度は過量摂取約10時間後に観察され、その値は2.7mg/lであった。消失半減期は15.3時間と算出された。また、venlafaxineの血清中濃度-時間曲線下面積[AUC(0→∞)]は62.3mg・hr/lと推定された。Venlafaxineの活性代謝物であるO-脱メチル体(O-DV)の最高血清中濃度は、過量摂取10時間後の1.55mg/lであった。消失半減期も15.2時間

であり、親薬物と類似していた。AUC(0→∞)は55.6mg·h/lであった。他の報告では、venlafaxineの通常用量を投与後の最高濃度は4時間後に得られ、消失半減期は5時間(2.2~11時間)で、代謝物のO-DVの消失半減期は11時間(3.6~23.1時間)であることが示されている。本症例の患者でのvenlafaxineとO-DVの半減期はいずれも15時間であり、この体内動態の変化に対する理由として大量服用による吸収遅延、代謝の飽和あるいは相互作用が考えられたが、いずれも可能性を説明できなかった。結果として、本症例の患者はCYP2D6に対する基質のslow metabolizerであることが示唆された。

[Langford, N.J. et al.: J. Clin. Pharmacol. Ther., 27: 465-467, 2002.] より抄録

～「精神科治療学賞」創設のお知らせ～

精神科治療学では来年(2005年・第20巻)の創刊20周年を記念して、「精神科治療学賞」を創設し、2004年(第19巻)に掲載された論文に贈ることになりました。対象は本誌第19巻1号～12号に掲載された、研究報告、臨床経験、総説とします。この中から原則として一編を選び、選考にあたっては原著性を重視します。2005年1月に本誌上で発表する予定です。受賞者には賞状と副賞として賞金が贈られます。

「精神科治療学」編集委員会

セロトニン作動薬の副作用・相互作用

—最近の報告—

小瀧 一* 福田 直子** 伊賀 立二***

セロトニン症候群 (総説)

セロトニン作動性薬剤とセロトニン症候群

セロトニンは縫線核に局在するニューロンの神経伝達物質であり、睡眠-覚醒のサイクルや気分、感情および摂食行動、体温調節を司っている。セロトニン症候群は、セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs)、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬およびその他のセロトニン作動薬により 5-HT_{1A} 受容体への過剰な刺激が引き金となって発症する。SSRIs の使用とセロトニン症候群の発症頻度には関連性がある。また、年齢、性別に関係なく、セロトニン作動性薬剤の使用後24時間以内に発症する。セロトニン症候群は精神的症状、自律神経的症状、神経障害の3症状に特徴づけられる。セロトニン症候群は4つのメジャーな症状、または3つのメジャーな症状と2つのマ

イナーな症状が認められた場合に診断が確定される (表1)。セロトニン症候群は致死的となることがあるが、たいていの場合には投薬の中止により予後は良好である。

生理病理学

セロトニン症候群は中枢の灰白質および骨髄における 5-HT_{1A} 受容体の過剰刺激、さらにおそらく 5-HT₂ 受容体の過剰刺激によっても引き起こされると考えられる。Citalopram に関連したセロトニン症候群の報告が数例ある。Fluoxetine では投与量の増加に伴ってセロトニン症候群発症のリスクが増加する。薬物の併用も関連性がある。Meprobamate は肝臓で代謝されて水酸化とグルクロン酸抱合を受けるが、SSRIs の投与により競合阻害を受け、その代謝速度が低下する。5-HT₂ 受容体阻害薬である promethazine は、SSRIs 存在下で 5-HT_{1A} 受容体の過反応を起こす。

セロトニン前駆物質やそのアゴニストの過剰な存在や高い放出率、再取り込み率の低下またはセロトニン代謝速度の低下などいくつかの状況が、5-HT_{1A} 受容体を過剰刺激する。軽度のセロトニン症候群として、*Hypericum perforatum* (セント・ジョーンズワート) の服用による例が報告されている。セント・ジョーンズワートは5-HT再取り込み阻害薬である。

診断

セロトニン症候群と診断するためには、セロトニン作動性薬剤の使用歴があること、容認され

Recent reports on side effects and drug interactions—serotonergic agent.

*東京大学医科学研究所附属病院薬剤部
[〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1]

Hajime Kotaki: Department of Pharmacy, The Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, 108-8639 Japan.

**東京大学医科学研究所附属病院外科・臓器細胞工学分野
Naoko Fukuda: Department of Surgery and Bioengineering, The Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.

***東京大学医学部附属病院薬剤部

Tatsuji Iga: Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo.

表1 セロトニン症候群と悪性症候群の高頻度で生じる特性の相違点 (Birmes, P. et al. 2003. より引用)

特性	セロトニン症候群	悪性症候群
発現	突然, セロトニン作動性薬剤の投与後24時間以内	遅い, 神経弛緩薬の投与後7日以内
症状	激高, 下痢	嚥下困難, 過流涎, 失禁
兆候	拡大性瞳孔, ミオクローヌス, 反射亢進	発熱 (>38℃), アキネジア, 錐体外路性 "lead pipe" 固縮, 横紋筋融解
死亡率	1999年までの死亡数は23例	15~20%

表2 修正されたセロトニン症候群の診断基準 (Birmes, P. et al. 2003. より引用)

- セロトニン作動性薬剤を治療に使用 (あるいは増量) していることに加えて, 下記の少なくとも4つのメジャーな症状, あるいは3つのメジャーな症状と2つのマイナーな症状を有していること。
 - ◎精神 (認知, 行動) 症状
 - メジャー: 錯乱, 気分高揚, 昏睡または半昏睡
 - マイナー: 激高および不安によるいらいら状態, 不眠
 - ◎自律神経症状
 - メジャー: 発熱, 発汗過多
 - マイナー: 頻脈, 頻呼吸と呼吸困難, 下痢, 低血圧または高血圧
 - ◎神経学的症状
 - メジャー: ミオクローヌス, 振戦, 悪寒, 固縮, 反射亢進
 - マイナー: 調和運動障害, 散瞳, 静座不能
- これらの症状は, 患者がセロトニン作動性薬剤を服用する以前に発症した精神疾患あるいはその悪化に該当するものではない。
- 感染, 代謝, 内分泌, あるいは中毒因は除外される。
- 発症前に神経弛緩薬が投与されていないこと, また増量されていないこと。

いる兆候と症状があること, および他の状況が除外できることが求められる。セロトニン症候群は, 治療開始あるいは摂取後24時間以内に突然, 精神症状, 自律神経性症状および神経学的症状が現れることと関連している。セロトニン症候群の診断は, Sternbachの基準によってなされているが, 発症の早期あるいは神経学的試験結果が正常な場合には, その診断は難しいことがある。Ra-

domskiらは, これらの基準を修正してセロトニン症候群を, セロトニン関連症候群の軽度状態, セロトニン症候群 (あらゆる特性を有する形として, 4つのメジャーな症状を有する, または3つのメジャーな症状と2つのマイナーな症状を有する) (表2) あるいは毒性 (昏睡, 全身性强直-間代性痙攣, 40℃を超えることもある発熱) に分類している。

セロトニン症候群に対する特異的検査はないが, クレアチンキナーゼの上昇, 白血球数の増加, トランスアミナーゼの上昇あるいは重炭酸塩レベルの低下が報告されている。合併症として, 播種性血管内凝固症候群, 腎障害, アシドーシス, 急性呼吸困難症候群がある。主な鑑別診断は悪性症候群である (表1)。その一般的基準は, 意識レベルの変化, 発汗, 自律神経性不安定, 高熱およびクレアチンキナーゼの上昇である。

治療

セロトニン作動性薬剤の投与は中止する。静注用電解質溶液を投与する。これは, 50~100ml/hr利尿を維持するためと, ミオグロビン尿症の危険を避けるためである。Benzodiazepine系薬剤は, 不安症状の軽減を目的に処方することが可能である。Propranololの投与により一部改善が見られた例が報告されており, 5-HT_{1A}受容体を遮断するβ遮断薬の有益性は他の研究においても支持されている。蘇生 (冷却, 機械換気, 抗てんかん薬の投与, 抗高血圧薬の投与) は, 重篤な症例で必要なことがある。

セロトニン症候群に対する cyproheptadine と chlorpromazine の効果は科学的に示されていないが, これらは治療薬として用いることが可能で

あるという報告がある。Cyproheptadineは、抗コリン作用と抗セロトニン作用を有するヒスタミン-1受容体拮抗薬であり、嗜眠を引き起こすことがある。Chlorpromazineは、5-HT_{1A}と5-HT₂受容体に拮抗する抗精神病薬なので、抗コリン作用が現れたり、低血圧、ジストニーあるいは悪性症候群を引き起こすことがある。Cyproheptadineの方が有害反応の発現は少ない。

症例

[症例1] 50歳の男性。発汗過多、嘔気・嘔吐および下痢のために入院した。患者は、fluoxetine (120mg/日)、meprobamate (400mg/日) および aceprometazine (13.55mg/日) を服用していた。この時点で fluoxetine は増量された。患者は激高状態であり、不眠と反射亢進があったが、神経学的所見は異常なかった。血圧は155/80 mmHg, 心拍数は96拍/min, 呼吸数は20回/min, 体温は37.2℃であった。全血球算定, 血中カリウム値, 血糖値, 肝・腎機能値および赤血球沈降速度は正常であった。

[症例1の再考] Fluoxetineの急な増量および3つのメジャーな症状(感情の高揚, 発汗過多, 反射亢進)と2つのマイナーな症状(不眠, 下痢)を考慮して, あらゆる特性を有するセロトニン症候群と診断された。薬剤の投与が中止され, 31の電解質溶液が24時間ごとに, metoclopramide 10mg(静注)が8時間ごとに, そして clorazepate 20mg(経口)が12時間ごとに投与された。嘔気・嘔吐, 発汗および下痢は72時間以内に消失した。患者の不安症状は徐々に改善し, 5日後に退院した。

[症例2] 50歳のうつ病の女性。激高状態, 不眠および振戦のために入院した。患者は, citalopram (20mg/日), prazepam (10mg/日), meprobamate (400mg/日) および aceprometazine (13.55 mg/日) を服用していた。血圧は135/70mmHg,

表3 Paroxetineの主な副作用

重大な副作用

- ◎セロトニン症候群
- ◎悪性症候群
- ◎錯乱, 痙攣
- ◎抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)
- ◎重篤な肝機能障害

その他の副作用

- ◎全身症状: けん怠, 疲労, ほてり, 無力症
- ◎精神神経系: 傾眠, めまい, 頭痛, 不眠, 振戦, 神経過敏, 感情鈍麻, 緊張亢進など
- ◎消化器: 嘔気, 口渇, 便秘, 食欲不振, 腹痛, 嘔吐, 下痢, 消化不良
- ◎循環器: 心悸亢進, 一過性の血圧上昇または低下, 頻脈, 発疹, そう痒
- ◎血液: 白血球増多, 赤血球減少, ヘモグロビン減少
- ◎肝臓: AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTPの上昇
- ◎腎臓: BUN上昇

心拍数は130拍/min, 呼吸数は32回/min, 体温は37℃であった。錯乱, 発汗過多, 反射亢進およびミオクローヌスが見られたが, 神経学的所見は異常なかった。血中電解質値は正常で, 白血球数は $13.3 \times 10^9/l$, クレアチニンキナーゼ値は494U/lであった。

[症例2の再考] 患者は citalopram を服用していること, これは恐らく患者にとって過量であったこと, および5つのメジャーな症状(錯乱, ミオクローヌス, 振戦, 反射亢進, 発汗過多)が見られたことから, あらゆる特性を有するセロトニン症候群と診断された。薬剤が中止され, 31の電解質溶液が24時間ごとに投与された。錯乱, 自律神経症状および神経学的症状に関して十分に改善され, 患者は24時間後に退院した。

[Birmes, P. et al.; Canad. Med. Assoc. J.]

168;1439-1442, 2003.] より抄録

精神科医のためのくすりの時間

〈トピックス〉

Lithium の副作用・相互作用 (5)

—最近の報告—

小瀧 一* 福田 直子** 伊賀 立二***

利尿作用を有するハーブ製品と
lithium 中毒

ハーブ(生薬)製品は処方せんなしに簡単に薬局で買うことができるが、それを患者は医薬品として見ていないことがしばしばある。多くのハーブ製品は薬理学的効果を持っているが、重篤な副作用発現や他の薬剤との相互作用についてはまだほとんどわかっていない。われわれは、利尿作用を有するハーブ製品に関連した生命を脅かすほどのlithium中毒の例について報告する。

症例：双極性感情障害とアルコール依存症と診断された26歳の女性。後者の疾患は早期に緩解している。5ヵ月にわたって、彼女はlithium (900 mgを1日2回), risperidone (4 mg/日), propranolol (40mg/日), lorazepam (1 mg/日), sertraline (100mg/日) およびhydroxyzine (50

mg/日)を服用しており、症状は安定していた。Lithiumの血清中濃度は1.1mmol/lであった。

患者はchlorpheniramine, pseudoephedrineおよびacetoaminophenを含有するOTC薬を薬局で購入して服用した後、数日にわたってめまい感や疲労感および軟便が現れたため、救急室を受診した。彼女は受診の2日前にそれらの症状のためにその薬剤を中止していた。他にOTC薬は服用していないこと、アルコールは摂取していないことを話した。バイタルサインと身体所見は正常であった。

翌日、患者は定期検診のために精神科クリニックを受診し、再び倦怠感を訴えた。意識と見当識は正常で、振戦はみられなかった。また、他の薬剤は服用していないと話した。2日後に、悪心、下痢、不安定歩行、振戦およびうとうと状態の訴えで、再び救急室を受診した。この時点で、患者は体重減量のために2~3週間前に利尿効果を有するハーブ製品(OTC薬)を服用していたことを話した。患者はうとうと状態であったが、見当識は正常であり、また粗大振戦、不安定歩行と眼振が見られた。Lithiumの血清中濃度は4.5mmol/lであった。

◎患者が服用していたハーブ製品には、ビタミンB6、カリウム、*Equisetum hyemale*、パセリ、ウワウルシ、ブッコノキ、トウモロコシの毛、ビヤクシン、およびプロメラインが含有されていた。このうちの*Equisetum*、パセリ、ウワウルシ、ブッコノキ、トウモロコシの毛およびビヤクシンは利尿作用を有している。これらの成分のいくつかは毒性を発揮する可能性があるが、臨床上での

Recent reports on side effects and drug interactions—lithium(5).

*東京大学医科学研究所附属病院薬剤部
(〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1)

Hajime Kotaki: Department of Pharmacy, The Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, 108-8639 Japan.

**東京大学医科学研究所附属病院外科・臓器細胞工学分野
Naoko Fukuda: Department of Surgery and Bioengineering, The Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.

***東京大学医学部附属病院薬剤部
Tatsuji Iga: Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo.

有害反応の報告はない。

[Pyeovich, D. and Bogenschutz, M.P.: Am. J. Psychiatry, 158:1329, 2001.] より抄録

Lithium 中毒: Celecoxib との相互作用

Lithium は気分障害のコントロールに汎用されるが、血清中 lithium 濃度を狭い治療濃度域内に維持しなければならない。一方、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は lithium 中毒を引き起こす可能性があるとして認識されている。現在までに、lithium と新規の選択的シクロオキシゲナーゼ II (COX-II) 阻害薬である celecoxib との相互作用は報告されていない。われわれは lithium と celecoxib の相互作用の可能性を報告する。

症例: 長期にわたって統合失調性感情障害を患っている64歳の女性。Lithium (朝250mg, 夜500mg), risperidone 1.5mg/日および venlafaxine (朝75mg, 夜37.5mg) を服用していた。混乱, 振戦, 口渴および歩行困難などの症状が2週間で増悪したために当科を受診した。3ヵ月前より, かかりつけ医が変形性関節症に対して処方した celecoxib 200mg を1日2回服用していた。他に処方薬はなかった。Celecoxib の投与が開始される前の血清中 lithium 濃度は過去12ヵ月間定期的に測定しており, 0.4~0.6mmol/l を維持していた。

入院時の診察では, 急性の混乱, 軽度の脱水, 側方注視の眼振, 粗大振戦が認められ, 腱反射は正常であった。血清中 lithium 濃度は1.39mmol/l であった (正常濃度域0.6~1.2mmol/l)。血清中電解質濃度は Na: 139mmol/l, K: 4.9mmol/l であり, 尿素: 5.7mmol/l およびクレアチニン: 106 μ mol/l (以前は70 μ mol/l) であった。胸部 X 線は正常であり, 敗血症は見られなかった。点滴による補液を行い, lithium と celecoxib の服用を中止した。患者の神経症状は入院後1週間以上経過して消失した。気分障害の治療には lithium に代えて valproic acid の投与を開始した。

◎Lithium 服用中に celecoxib を投与する場合には, 投与開始から中止後まで頻回に血清中 lithium 濃度をモニタリングするべきであると考えられる。[Gunja, N. et al.: Intern. Med. J., 32: 494-496, 2002.] より抄録

表1 Lithium の主な副作用

重大な副作用

- ◎lithium 中毒: 初期症状として, 食欲低下, 嘔気, 嘔吐, 下痢等の消化器症状, 振戦, 傾眠, 錯乱などの中枢神経症状, 運動障害, 運動失調等の運動機能症状, 発熱, 発汗等の全身症状
- ◎悪性症候群
- ◎徐脈
- ◎腎性尿崩症
- ◎痴呆様症状, 意識障害

その他の副作用

- ◎精神神経系: めまい, ねむけ, 言語障害, 頭痛, 発熱, 一過性暗点, ブラックアウト発作, 情動不安など
- ◎消化器系: 口渴, 嘔気・嘔吐, 下痢, 食欲不振など
- ◎循環器系: 心電図異常, 血圧低下, 頻脈, 不整脈など
- ◎血液: 白血球増多
- ◎泌尿器系: 多尿, 排尿困難, 腎機能異常など
- ◎内分泌系: 甲状腺機能異常など

Lithium と celecoxib による 生命を脅かす相互作用

症例: 58歳の女性患者。躁うつ病, 筋骨格および消化管の不快感を数年間訴えていた。2年前より lithium を朝84mg, 夜126mg 服用していた。この期間の定期的な血清中 lithium 測定では, 0.5~0.9mmol/l の範囲内であった。さらに, sertraline 100mg/日, levomepromazine 25mg (夜), esomeprazole 20mg/日, tibolone 2.5mg/日および ibuprofen 400mg を必要時 (1日4回まで) に併用していた。

入院5日前より celecoxib 400mg を1日2回服用することを勧められた。その後患者は次第に倦怠感が強くなり, 引き続いて悪心, 腹痛, 眠気が発現した。入院時は, 不整な徐脈と低血圧が認められた。血清中 lithium 濃度は4.0mmol/l であり, クレアチニン濃度は218 μ mol/l であった。同日夜の測定においても血清中 lithium 濃度は依然として高かった。すべての薬剤の服用を中止