

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4kg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140/85mmHg 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

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

*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.

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

(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, PaO₂44.4kPa(正常範囲10.00~13.33kPa), PaCO₂5.57kPa(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°C), 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°C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, 3l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 (13.55mg/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, 口渴, 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, 3l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(900mgを1日2回)、risperidone(4mg/日)、propranolol(40mg/日)、lorazepam(1mg/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、ビャクシン、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ャ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、臨床上的での

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, 口渇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 μmol/l (以前は70 μmol/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: 口渇, 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 100 mg/日, levomepromazine 25 mg (夜), esomeprazole 20mg/日, tibolone 2.5 mg/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 μmol/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

し、8時間の透析を実施したところ、速やかに血清中 lithium およびクレアチニン濃度は正常範囲内に低下した。2日目および3日目の血清中 lithium 濃度は、各々0.57と0.67mmol/l、血清中クレアチニン濃度は67と90 μ mol/lであった。徐脈および低血圧は透析により消失した。退院時、患者はsertraline, levomepromazine, esomeprazole, tibolone および ibuprofen を服用していた。その後のフォローアップ期間中に患者は洞房伝導ブロックを発現したが、lithium と celecoxib の併用はなかった。

◎本症例では種類の異なる NSAIDs を同時に併用しており、今回の心血管系イベントが出現する以前には相当量の celecoxib を服用していたと推測される。しかし、患者は celecoxib を服用する以前より lithium と ibuprofen を併用しており、中毒症状はなかった。これは入院前の定期的な血清中モニタリングにおいても実証されている。Celecoxib 400mg を1日2回服用している5日間に患者の血清中 lithium 濃度は5倍に、クレアチニン濃度は3倍に上昇して深刻な中毒症状をきたした。患者が lithium を過量服用した事実はなかった。これらのことから、本症例では celecoxib に誘発された腎機能低下により lithium 中毒が惹起したことが強く示唆された。

[Lars, S. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 55; 413-416, 2003.]

より抄録

Lithium と rofecoxib の相互作用の可能性

症例：73歳の男性。大うつ病のため1969年より lithium を予防薬として服用していた。6年前より、冬季の軽いうつ症状のために抗うつ薬である lofepramine 70~140mg/日を併用していた。1994年に冠状動脈バイパス手術を受け、大動脈弁を置換した。術後より長期的な warfarin 治療を開始した。2年前より処方されている心臓血管系薬剤は、frusemide, captopril および sotalol であった。過去13年間の検査結果（1年に1回）では、血清クレアチニン値が $100\sim 120\mu$ mol/l および Cr-EDTA クリアランスが $61\sim 82$ ml/分と正常範

囲内であった。Lithium 投与12時間後の血清中 lithium 濃度は $0.6\sim 0.9$ mmol/l を維持していたが、適正な血清中 lithium 濃度のガイドラインに沿って、lithium の投与量を12mmol (84mgLi)/日より6mmol (42mg Li)/日に減量した。

X年11月、患者は突然日中の傾眠と軽度の錯乱をきたすようになった。次第に過敏になり、振戦のために物をつかむことができなくなった。服用薬を調べたところ、左臀部の転子の痛みに対して選択的シクロオキシゲナーゼ-II (COX-II) 阻害薬である rofecoxib 12.5mg/日を9日間服用していたことがわかった。Rofecoxib は warfarin との相互作用のため併用を回避する薬剤である。左臀部の痛みは数日で消失したが、この時患者自身は lithium 中毒の徴候も自覚していた。Lithium 投与12時間後の血清中濃度は 1.5 mmol/l であり、血清中クレアチニン値は 143μ mol/l であった。Lithium と rofecoxib を中止したところ、それらの症状は1週間以内に改善した。血清中 lithium 濃度は rofecoxib を開始する前の濃度にまで低下したので、lithium を再投与したが、投与量は50%に減らした。

◎Lithium による腎障害はよく知られており、糸球体および尿細管の腎症が特徴的である。COX 非選択的な NSAIDs は腎臓における糸球体ろ過能を低下させ、血清中 lithium 濃度が上昇することが知られている。最近開発された選択的 COX-II 阻害薬による腎症の報告は少ないが、腎機能に対する影響は非選択的な NSAIDs と類似しているという報告がある。また、慢性腎不全患者において、選択的 COX-II 阻害薬を投与して可逆的な急性腎障害を起こしたという症例報告がある。

◎本症例では、血清中 lithium およびクレアチニン濃度の上昇と一致して、軽度の lithium 中毒の症状が発現している。これらの症状は lithium と rofecoxib の併用により起こり、両薬剤の投与中止により検査データも回復している。両薬剤は腎障害に関連しており、さらなる相互作用の観察が必要である。

[Lundmark, J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol.,

53; 403, 2002.] より抄録

D|室

Q&A

ベンゾジアゼピン系薬剤の
高齢者に対する使用上の注意

■ 高齢者にベンゾジアゼピン系薬剤を投与する際に留意すべき点を教えてほしい。

● はじめに

高齢者では、加齢や疾患に伴う薬物動態および薬力学の変動により、薬物作用（効果・副作用）の発現やその持続に影響が出ることが知られている。ベンゾジアゼピン（BDZ）系薬剤は睡眠薬あるいは抗不安薬として繁用されており、高齢者に対して用いられることも多い。ここでは、BDZ系薬剤（経口）の高齢者に対する使用上の注意について概説する。

● 高齢者における薬物動態および薬力学の変動
薬物動態における留意点として、主に体内分布や代謝の変動があげられる。

BDZ系には脂溶性の薬物が多いが、加齢に伴う体脂肪率の増加によって、このような脂溶性薬物の分布容積が増大するといわれている。これにより血中の薬物濃度は低下するが、消失半減期は延長し、薬物作用の持続につながるといわれている。例として、脂溶性の高いジアゼパムは加齢に伴い分布容積が増大し、高齢者では若年者に比較して4~5倍程度になると報告されている¹⁾。

また高齢者では、血液中のアルブミンなどの濃度が減少することが知られている。薬物が血中に入った場合、血中の蛋白質や血球に結合したもの（結合型）と、結合していないもの（非結合型）の形で存在するが、このうち薬効発現に関与するのは主に非結合型であるため、薬物

の蛋白結合率は、薬物動態の変動要因となり薬物作用に影響を及ぼす要素とされている。一部のBDZ系の薬物では、高齢者において非結合型の割合が増加する例が報告されている²⁾。

さらに、加齢により肝重量や肝血流量の減少が認められ、高齢者では多くの薬物の肝クリアランスが減少する。このような要因による肝代謝への影響は、薬物の初回通過効果の減弱としても現れる。BDZ系睡眠薬のトリアゾラムでは、高齢者が若年者と同量を服用した場合、血漿中トリアゾラム濃度が若年者の2倍以上に上昇し、鎮静効果も血漿中濃度に関連して現れたことから、高齢者において副作用が発現しやすい要因として、トリアゾラムの初回通過効果の低下によるクリアランス減少が考えられている³⁾。

一方、薬力学の点においても、加齢による影響が報告されている。ニトラゼパムなどでは、高齢者と若年者とで、血中の薬物濃度に相違がみられないが、ニトラゼパムの服用により精神判断力の低下が高齢者に現れやすいことが報告されている⁴⁾。

● 高齢者に対する薬剤の選択と投与量

表1に、本邦で発売されている主なBDZ系薬剤を作用時間による分類で示した。

高齢者に対して、睡眠薬では半減期が短いものや筋弛緩作用が少ないとされるものが用いられる。不眠の症状や患者の状態によっては半減期がやや長いものを使用する場合もある。なお本稿では触れていないが、近年は非BDZ系の睡眠薬も発売されており、高齢者に使用されている。

抗不安薬では、一般的に半減期の短いものを選ぶことと、作用の緩和なものを選ぶことが大切とされている。短時間型、中間型が用いられることが多いが、一部の長時間型や超長時間型のものでも高齢者で用いられることがある。

投与量は、疾患や患者背景などにより異なるが、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）に定められた用法・用量の最少量、あるいは成人量の1/2~1/3程度の少量から開始するなど

表 1 本邦で市販されている主な経口ベンゾジアゼピン系薬剤

	睡眠薬	抗不安薬
超短時間型	トリアゾラム (ハルシオン)	
短時間型	プロチゾラム (レンドルミン) ロルメタゼパム (エバミール, ロラメット) リルマザホン (リスミー)	トフィンバム (グランダキシン) クロチアゼパム (リーゼ) フルタゾラム (コレミナール) エチゾラム (デバス)
中間型	フルニトラゼパム (サイレース, ロヒプロノール) ニメタゼパム (エリミン) エスタゾラム (ユーロジン) ニトラゼパム (ネルボン, ベンザリン)	アルプラゾラム (コンスタン, ソラナックス) ロラゼパム (ワイパックス) プロマゼパム (レキソタン, セニラン)
長時間型	フルラゼパム (ダルメート) ハロキサゾラム (ソメリン) クアゼパム (ドラール)	オキサゾラム (セレナール) メダゼパム (レスミット) クロルジアゼポキシド (コントロール, バランス) ジアゼパム (セルシン, ホリゾン) フルジアゼパム (エリスパン) クロラゼパ酸二カリウム (メンドン) メキサゾラム (メレックス)
超長時間型		フルトプラゼパム (レスタス) プラゼパム (セダブラン) ロフラゼパ酸エチル (メイラックス)

() 内は主な商品名

の注意が必要とされている⁵⁾。また、添付文書においては、高齢者に対する投与量の上限を定めている薬剤もあるので注意が必要である (表 2)。

さらに、添付文書には「高齢者への投与」の項が設けられており、必要な注意を記載することになっているので、各薬剤の使用の際に確認することが重要である。

● 副作用・相互作用

高齢者は、運動機能・感覚機能の衰退、視力・聴力などの感覚や認知機能の低下があるため若年者に比較して転倒しやすく、またそれに伴う骨折の可能性もあり、きわめて危険である。転倒の危険因子の一つとして薬剤があるが、BDZ系はその原因薬剤としてもあげられている。転倒の原因となる薬物作用には、眠気、ふらつき、注意力低下などの精神機能障害と、脱力、筋緊張低下などの運動機能障害とがある。

その他、BDZ系の重大な副作用として、大量

連用による依存、精神症状として刺激興奮・錯乱などがある。また、健忘が起こることがあるので注意が必要である。

相互作用については、薬物代謝酵素のCYP3A4を阻害する薬剤(アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、HIVプロテアーゼ阻害薬など)との併用は、BDZ系薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。一部の組合せは併用禁忌となっているため注意が必要である。その他、フェノチアジン系薬剤、アルコール、バルビツール酸系薬剤などとの併用は、相互に薬効が増強されるため併用注意となっている。

● おわりに

高齢者への薬物療法においては、加齢と薬物との関係を考慮した処方設計が必要となるが、その他、嚥下困難、コンプライアンスの低下、および複数の疾病による多剤併用など、高齢者特有の問題も多く存在する。BDZ系薬剤の使用に際しては、これらの背景を鑑み、適切な薬物

表 2 医療用医薬品添付文書の用法・用量欄において高齢者への制限量が設けられている主な薬剤
(ベンゾジアゼピン系・経口)

一般名 (主な商品名)	用法・用量
アルプラゾラム (コンスタン, ソラナックス)	通常, 成人には 1 日 1.2 mg を 3 回に分けて経口投与する。年齢, 症状により適宜増減。 増量する場合には最高用量 1 日 2.4 mg として漸次増量し, 3~4 回に分けて経口投与する。 高齢者では, 1 回 0.4 mg の 1 日 1~2 回投与から開始し, 増量する場合でも 1 日 1.2 mg を超えない。
エチゾラム (デパス)	〈神経症, うつ病の場合〉 通常, 成人には 1 日 3 mg を 3 回に分けて経口投与する。 〈心身症, 頸椎症, 腰痛症, 筋収縮性頭痛の場合〉 通常, 成人にはエチゾラムとして 1 日 1.5 mg を 3 回に分けて経口投与する。 〈睡眠障害に用いる場合〉 通常, 成人にはエチゾラムとして 1 日 1~3 mg を就寝前に 1 回経口投与する。 なお, いずれの場合も年齢, 症状により適宜増減するが, 高齢者には, エチゾラムとして 1 日 1.5 mg までとする。
トリアゾラム (ハルシオン)	〈不眠症〉 通常成人には 1 回トリアゾラムとして 0.25 mg を就寝前に経口投与する。高度な不眠症には 0.5 mg を投与することができる。なお, 年齢・症状・疾患などを考慮して適宜増減するが, 高齢者には 1 回 0.125 mg~0.25 mg までとする。
フルトプラゼパム (レスタス)	通常, 成人にはフルトプラゼパムとして 1 日 2~4 mg を 1~2 回に分割経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 高齢者には 1 日 4 mg までとする。
フルニトラゼパム (サイレース, ロヒプノール)	通常成人 1 回, フルニトラゼパムとして, 0.5~2 mg を就寝前または手術前に経口投与する。 なお, 年齢・症状により適宜増減するが, 高齢者には 1 回 1 mg までとする。
メキサゾラム (メレックス)	通常, 成人にはメキサゾラムとして 1 日 1.5~3 mg を 3 回に分けて経口投与する。 なお, 年齢・症状に応じ適宜増減するが, 高齢者には 1 日 1.5 mg までとする。
リルマザホン (リスミー)	〈不眠症〉 通常, 成人には塩酸リルマザホンとして 1 回 1~2 mg を就寝前に経口投与する。 なお, 年齢, 疾患, 症状により適宜増減するが, 高齢者には 1 回 2 mg までとする。 〈麻酔前投薬〉 通常, 成人には塩酸リルマザホンとして 1 回 2 mg を就寝前または手術前に経口投与する。なお, 年齢, 疾患, 症状により適宜増減するが, 高齢者には 1 回 2 mg までとする。
ロルメタゼパム (エバミール, ロラメット)	ロルメタゼパムとして, 通常, 成人には 1 回 1~2 mg を就寝前に経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 高齢者には 1 回 2 mg を超えないこと。

療法を検討していく必要があると考えられる。

1977; 1: 10-2.

- 5) 厚生省・日本医師会編. 高齢者における薬物療法のてびき. 日本医師会雑誌 113 (10) 付録: p.90-106. 1995.

文献

- 1) Avant KU, et al. J Clin Invest 1975; 55: 347-59.
- 2) Grandison MK, Boudinot FD, Clin Pharmacokinetics 2000; 38: 271.
- 3) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al. N Engl J Med 1991; 324: 1691-8.
- 4) Castleden CM, George CF, Marcer D, et al. Br Med J

高柳理早 伊賀立二

(東京大学医学部附属病院薬剤部)

■ PREC

— 薬剤経済

疾患別年間医療費に占める薬剤費 — Cost of Illness in Japan (CIJ) プロジェクトより —

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座

菊田健太郎、津谷喜一郎

はじめに

これまで、ある特定の疾患の治療に要するコストは推計され、その中で薬剤費についても論じられてきたが、各疾患に同様の手法を用いて網羅的にコストデータを把握した例は知られていない。すなわち、現在、どの疾患にどの程度のコストを要し、その中で薬剤費がどの程度を占めるのかは一般的には知られていないものが多い。そこで、当医薬経済学講座は厚生労働省が公表している1999(平成11)年度の調査報告を利用して、疾患毎に年間医療費を推計し、どの疾患にどの程度の医療費が費やされているのか、その中で薬剤費はどの程度かを推計するCost of Illness in Japan (CIJ) プロジェクトを2003年4月より開始した。2004年1月にはwebsite [<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~pecout/cij/>] の公開を開始している。本稿では、疾患別年間医療費・薬剤費の推計方法やこれまでに分かったことを紹介することとする。

1. データソースと分析法

厚生労働省により実施されている1999(平成11)年の患者調査と社会医療診療行為別調査報告の2つの公表データを用いた。患者調査は病院、一般診療所、歯科診療所を対象として3年に1度行われているものであり、疾患区分としては傷病小分類が用いられている。社会医療診療行為別調査報告では、各都道府県の支払基金支部及び国保団体連合会において審査決定された政管健保・組合健保・国保の診療報酬明細書(レセプト)を対象として毎年行われている。この調査での疾患区分は傷病中分類である。双方の調査に共通する分類である傷病中分類により疾患別年間医療費を推計することにした。

患者調査から、疾患別、入院・外来別、一般(70歳未満)・老人(70歳以上)別の推計患者数を用いて、年間延べ利用日数を算出した。また、社会医療診療行為別調査報告から、疾患

別の1日1人あたり医療費を算出した。前記の手順で求められた、年間延べ利用日数と1日1人あたり医療費を乗じることにより年間医療費を推計した。疾患分類としては厚生労働省による傷病中分類(119分類)に統一した。薬剤費については、1999(平成11)年の社会医療診療行為別調査報告(薬剤使用状況編)を用いて算出した。

2. 何が分かったか: 高血圧は1.4兆円、薬剤費は6,500億円

本スタディから得られた結果を表1、表2に示す。平成11年度の老人・一般医療を合わせた全体において年間医療費が高額なものは、「高血圧性疾患」(14,147億円、6,584億円)、「脳梗塞」(11,462億円、3,028億円)、「腎不全」(8,545億円、1,305億円)、「統合失調症等」(8,266億円、951億円)、「糖尿病」(8,172億円、2,837億円)であった(〇内は医療費、薬剤費の順)。一般(70歳未満)医療では、「統合失調症等」(7,465億円)、「高血圧性疾患」(6,550億円)、「腎不全」(5,785億円)、「糖尿病」(4,858億円)、「う蝕」(4,780億円)の順であった。また、老人(70歳以上)医療においては、「脳梗塞」(8,662億円)、「高血圧性疾患」(7,597億円)、「糖尿病」(3,314億円)、「その他の心疾患」(3,219億円)、「虚血性心疾患」(2,903億円)であった。

一般医療、老人医療に共通する高額疾患として、「高血圧性疾患」、「糖尿病」などが挙げられる。その医療費に占める薬剤費の割合は、それぞれ、47%、35%と推計されている。これら2疾患はいずれも生活習慣病として昨今注目されている疾患である。また、一般医療に特徴的な高額疾患は、「統合失調症等」および「う蝕」であり、老人医療に特徴的な高額疾患は、「脳梗塞」や「心疾患」であった。「脳梗塞」は老人医療において疾患別年間医療費中、最高額を占めた。

3. 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイドラインとの関係について

厚生労働省科学研究費補助事業により補助されている20の診療ガイドラインは、患者数において3割程度カバーするように配慮され、1999年度から作成が開始されている。平成11年度の患者調査によると入院患者数では32%、外来患者数では26%が、この20診療ガイドラインによりカバーされている。先に求めた疾患別年間医療費を厚生労働省科学研究費補助事業により補助されている20の診療ガイドラインの疾患区分に則してまとめなおし、患者数のみでなく、医療費についても、このガイドラインがカバーする割合を分析

してみることにした。

結果を表3、図1に示す。傷病中分類119分類全体での医療費は21兆7,975億円、薬剤費は5兆6,929億円であった。以下、医療費が高額なもの5疾患を示す。()内には医療費、薬剤費を示す。高血圧症(1兆4,147億円, 6,584億円)、脳梗塞(1兆1,462億円, 3,028億円)、糖尿病(8,172億円, 2,837億円)、急性心筋梗塞(5,362億円, 1,743億円)、喘息(3,895億円, 1,557億円)。

診療ガイドラインがカバーする20疾患全体での医療費は計7兆386億円、医療費全体(傷病中分類119疾患全体)の32.3%、薬剤費は2兆3263億円、薬剤費全体(傷病中分類119疾患全体)の40.9%を占め、20のガイドラインがカバーする疾患は経済学的にも大きなウェイトを占めた。高血圧症は119疾患中最高額の医療費を占めた疾患だが、患者数が719万人と多く、1人あたりの医療費を考えると高額の疾患ではないといえる。

4. このスタディの問題点

今回分析した医療費は、医療保険でカバーする直接コストのみであり、保険でカバーされない直接コストや間接コストは含まれていない。また、社会医療診療行為別調査報告ではレセプトがデータ元であり、ここでは「主疾患名」が分類に用いられているため、他疾患への併用薬などのコストが包含されている。その結果、実際に疾患の治療に要する年間医療費よりも多く見積もられている可能性が大きい。

一方、分類についても、傷病中分類(119分類)というカテゴリーはやや広く、解析や今後の方針を立てるには不都合な面がある。世界基準であるICDとの対応、包括化におけるDPC(Diagnosis Procedure Combination)との対応なども含め、分類法の再検討が必要であろう。

さらに、今回利用したデータベースは、患者調査は10月の調査、社会医療診療行為別調査報告では6月審査分のレセプトからのデータであり、慢性の疾患についてはそれ程の問題を生じないと考えられるが、一時的に流行が到来する風邪や花粉症などのように季節変動が大きい疾患などの医療費は、実際の医療費と推計値との乖離が大きい可能性は否めない。これら季節変動を有する疾患についても対応したデータベースの開発も望まれるところである。

5. 将来への展望

疾患によっては実際に医療というよりも介護の方にコストを要するものもある。また、

医薬分業が進む中、調剤薬局での調剤コストなども無視できない。そこで、本稿では考慮されていない介護費用、調剤薬局の薬剤費なども含めた更に総合的な分析を行う必要がある。また、直接コストばかりでなく間接コストも考慮することで、さらなる経済的分析が可能である。

今回示した結果は1999(平成11)年度の調査報告データを利用したもので、若干データが古いといわざるを得ない。2004年2月末日には、平成14年度の患者調査のデータが厚生労働省から公表される予定であり、同年度の社会医療診療行為別調査のデータと合わせて、平成14年度の疾患別の年間医療費を推計し、平成11年度から平成14年度までの3年間での疾患別の年間医療費と薬剤費の変遷、ならびにトレンドの変化などの比較ができる。そこでは、この3年間で「画期的」な薬が開発されたかどうか明らかになるかもしれない

おわりに

臨床^薬経済の代表的な雑誌である「メディカル朝日」や「日経メディカル」を見ると降圧剤の広告が圧倒的に多い。本研究の結果からすぐに感じられるのは「なるほど、医療費1.4兆円、薬剤費6,500億円だからこそ、これほど広告が多いのか」というものだ。薬剤経済学は、基本的には臨床アウトカムとコストの双方を対象とするが、このようにコストだけでも多くのことが分かる。本研究をコアに今後様々な研究を発展させていく予定である。

参考文献

1. 武末文男. 診療ガイドラインを取り巻く状況—日本: 作成状況, 活用・評価のシステム作り. EBMジャーナル, 2003;4(3):307-9
2. 橋本英樹. 既存統計を用いた保険ポートフォリオ作成の試み. 社会保険旬報, 2003, No.2181:17-22
3. 菊田健太郎, 福田敬, 島村治子, 津谷喜一郎. 疾患別年間医療費の推計. 病院管理, 2003;40(Suppl.):260
4. 津谷喜一郎, 菊田健太郎, 福田敬. 疾患別年間医療費からみた医療経済. 毎日ライフ, 2004年1月号:47-51
5. 津谷喜一郎, 菊田健太郎. 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイドラインがカバーする医療費の推計. 臨床薬理, 2004; 35(1): 140S

表 1. 高額医療費の疾患とその薬剤費 (1999 年)

順位	疾患名(傷病中分類)	医療費 (億円)	薬剤費 (億円)	薬剤費割合 (%)
1	高血圧性疾患	14,147	6,584	47
2	脳 梗 塞	11,462	3,028	26
3	腎不全	8,545	1,305	15
4	統合失調症等	8,266	951	12
5	糖 尿 病	8,172	2,837	35
6	骨 折	5,936	512	9
7	その他の悪性新生物	5,817	1,925	33
8	その他の損傷及びその他の外因の影響	5,633	694	12
9	良性新生物・その他の新生物	5,535	909	16
10	虚血性心疾患	5,443	1,783	33

表 2. 一般医療と老人医療における高額疾患の比較 (1999 年)

順位	一般医療	医療費 (億円)	順位	老人医療	医療費 (億円)
1	統合失調症等	7,465	1	脳 梗 塞	8,662
2	高血圧性疾患	6,550	2	高血圧性疾患	7,597
3	腎不全	5,785	3	糖 尿 病	3,314
4	糖 尿 病	4,858	4	その他の心疾患	3,219
5	う 蝕	4,780	5	虚血性心疾患	2,903
6	その他の損傷及びその他の外 因の影響	4,590	6	骨 折	2,861
7	その他の歯・歯の支持組織の 障害	4,399	7	腎不全	2,760
8	良性新生物・その他の新生物	4,064	8	白内障	2,626
9	歯肉炎・歯周疾患	3,461	9	その他の悪性新生物	2,508
10	その他の悪性新生物	3,309	10	血管性・詳細不明の 痴呆	2,229

表 3.20 の診療ガイドラインがカバーする 患者網羅率、医療費、薬剤費 (1999 年)

	患者網羅率	医療費	薬剤費
20 の診療 ガイドライン合 計	入院 31.6% 外来 26.5%	7 兆 386 億円 (32.3%)	2 兆 3263 億 円 (40.9%)
傷病中分類 119 疾患合計	入院 (100%) 外来 (100%)	21 兆 7975 億 円 (100%)	5 兆 6929 億 円 (100%)

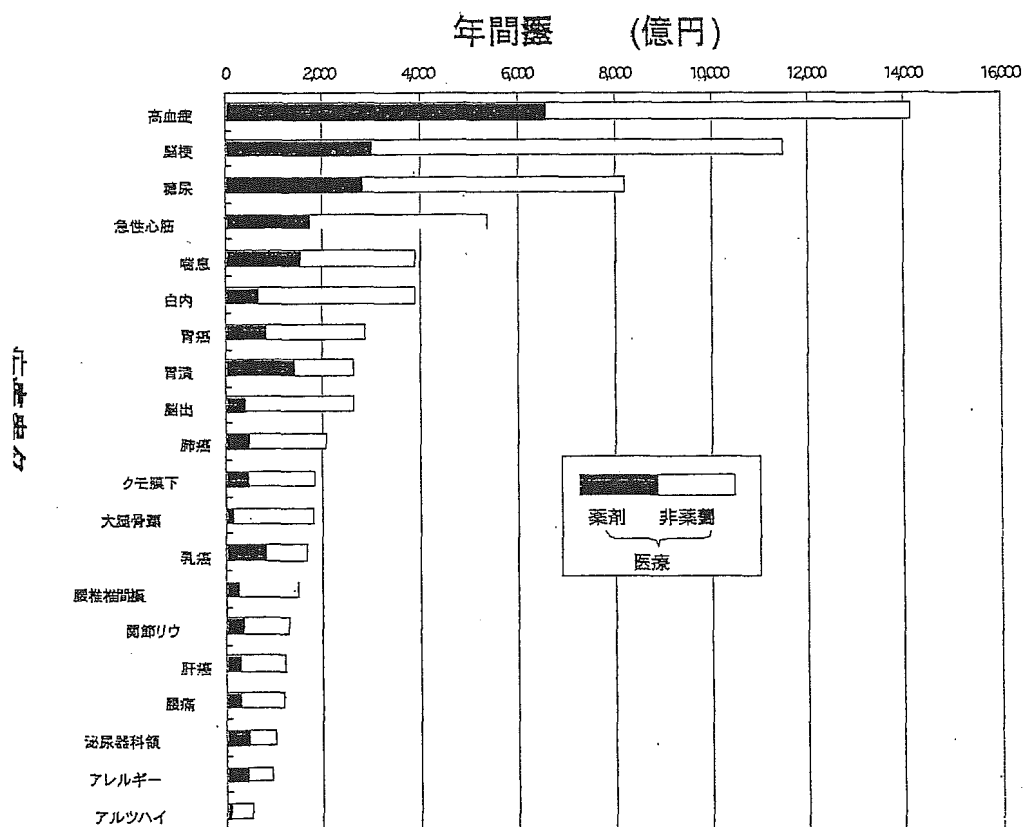


図 1 20 の診療ガイドラインがカバーする疾患の薬剤費と医療費 (1999 年)

医薬関係者による副作用等情報報告制度

国立がんセンター中央病院薬剤部長
北條 泰輔 Taisuke HOJO

はじめに

平成14年7月の薬事法改正により、医療機関からの副作用報告が義務化され、翌15年7月から施行されている。

医薬品や医療機器の市販後安全対策の強化・充実の観点から行われた改正であるが、医療機関において医薬品の適正使用や、リスクマネジメントを担う薬剤師にとって極めて重要な業務と考えている。

本稿では副作用等情報報告制度の概要を解説するとともに、その意義、課題、今後の展望について述べてみたい。

副作用報告制度義務化の経緯

医薬品の市販前に行われる臨床試験は、限定された条件の下に行われるため、承認時点で明らかにされている医薬品の安全性に関する情報には限界がある。一方、医薬品が市販されると、それを使用する患者数は大幅に増加し、患者の病態も多様化するため、臨床試験では知られていなかった重篤な副作用が発現する場合がある。副作用による健康被害の拡大を未然に防止するには、副作用情報を迅速に収集し的確に対処することが重要であることから、国は副作用情報を収集するために2つの制度を設けている。

従来から企業に対しては、薬事法第77条の4の2において、承認を受けた医薬品、医療用具等について、それぞれの製品の使用によるものと疑われる副作用、感染症または不具合などの発生を知った場合には、①「使用上の注意」から予測できないものであって症状が重篤な場合には15日以内に、②「使用上の注意」から予測できないものであって中程度のものまたは「使用上の注意」から予測できるものであって症状が重篤な場合には30日以内に厚生労働省に報告しなければならないとされている。

一方、医療機関や薬局に対しては、平成9年5月15日付薬発第633号厚生省薬務局長通知「医薬品等安全性情報報告制度への御協力について(お願い)」に基づき、医薬品、医療用具等による健康被害の再発防止対策の一環として、医療機関等から直接、医薬品または医療用具等に

起因すると思われる副作用情報、感染症情報および不具合情報を広く収集する制度である「医薬品等安全性情報報告制度」を運用してきた¹⁾。

このように2つの制度により副作用情報の収集が行われてきたが、先の薬事法改正により医療機関報告が義務化されたことについては、以下のような理由による。

第一の理由は、市販後安全対策の充実である。承認審査制度については、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと特別認可法人医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(旧医薬品機構)を統合し、新たに独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立された(平成16年4月)。これにより、審査面では欧米にかなり近い体制になってきており、また市販後安全対策についても副作用報告制度だけでなく、再評価制度、再審査制度を法制化するなど、制度的には完成されてきた感がある。しかしながら、依然として副作用、あるいは不具合報告の件数は年々増加傾向にある(図1, 2)とともに、医薬品、医療用具、医薬部外品、化粧品すべての製品群について回収件数が大幅に増加してきている(図3)。特に医療用具については、近年になって埋め込みタイプの医療機器(ペースメーカー等)など高度管理医療機器(不具合が生じた場合、人の生命・健康に重大な被害を与える可能性がある医療機器)の開発が進んできているが、同時にこれら製品の回収も増えてきている。さらに医療用具の場合、何らかの健康被害を与える原因となり得るために回収される割合が高いという問題がある(図4)。これまでの、医薬品や医療用具の品質、有効性、安全性を「市販前」に評価するところにウエイトを置いた薬事規制から、製品が市場に出た後の安全対策、すなわち市販後安全対策というものについてより一層充実させる必要性が高まってきたことにより、副作用や不具合報告の収集も強化を図る必要性があるが、これが、医療機関報告義務化の第一の理由である。

第二の理由は、企業報告の充実である。平成13年6月、総務省から「医薬品に関する行政評価・監視結果に基づく勧告」という勧告が出された²⁾。これは、厚生労働省(以

注：国は平成9年6月までは、全国約3,000のモニター医療機関の医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者から報告を収集する「モニター報告」制度に基づき医薬品、医療用具等の副作用、不具合等報告を収集してきたが、平成9年7月からは、報告対象をすべての医療機関の医薬関係者に拡大した「医薬品等安全性情報報告制度」に切り替わった。

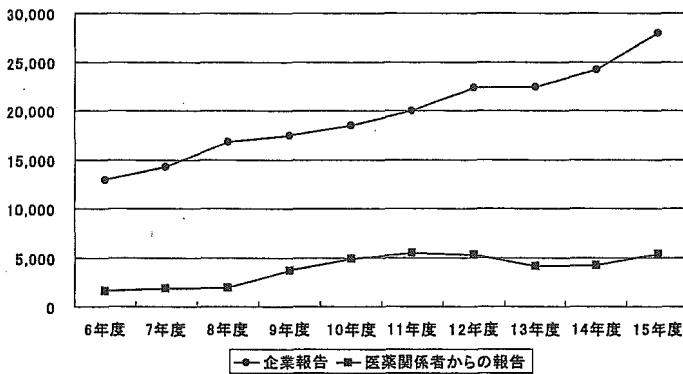


図1 副作用報告数の推移 (医薬品)

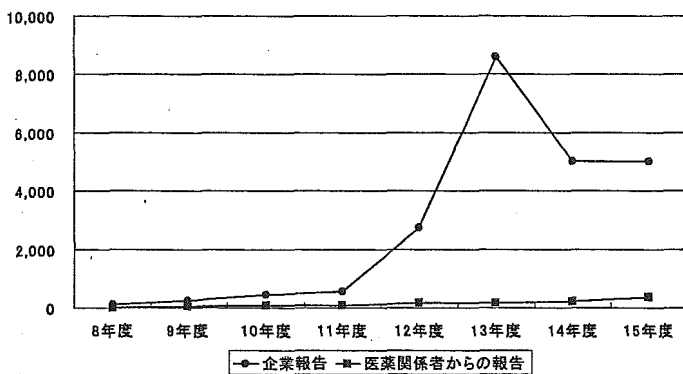


図2 不具合報告数の推移 (医療用具)

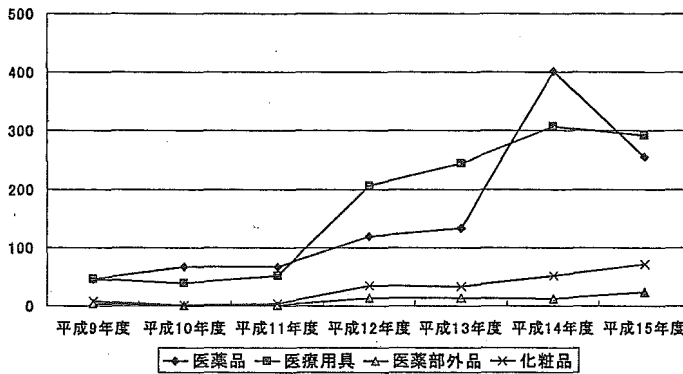
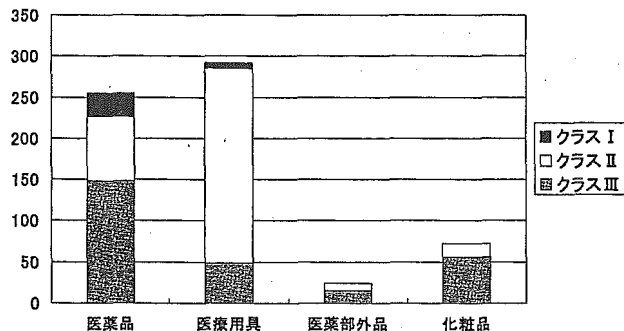


図3 回収件数年度推移



クラス I: 重篤な健康被害や死亡の原因となり得るもの
 クラス II: 一時的な健康被害の原因となり得るもの
 クラス III: 健康被害の原因となる可能性がまずないもの

図4 医薬品等のクラス分類別回収件数 (平成15年度)

下, 厚労省) が実施している医薬品行政のうち, 特に安全対策を中心に報告されたものである。報告によると, 副作用症例が発生してから製薬企業はその情報を入手するまでに長期間 (半年以上) を要した事例が全体の1割以上になっていることが判明した (最長4年7ヵ月!)。また, 医薬品機構から副作用被害の救済給付の支給決定通知を受けるまで自社製品の副作用により死亡した症例があった事実を2年以上把握していなかった事例もあった。さらに製薬企業が再三にわたり情報提供の協力を要請したにもかかわらず, 医師が多忙である等の理由により医療機関の協力が得られず, 厚労省に報告できなかった例や報告に長期を要した例がみられた。このことから, 総務省は以下の報告を行っている。

厚生労働省は, 医薬品の副作用情報を迅速かつ的確に把握し, 市販後における安全対策を適切に実施する観点から, 次の措置を講ずる必要がある。

- 1) 製薬企業等が副作用情報の収集活動をより能動的に実施する仕組みを検討するとともに当該活動に対する医療機関の協力義務を法令上明定することを含め, 医療機関の協力を確保するための有効な方策を検討すること。
- 2) 医療機関による副作用情報の提供に関し, 例えば, 参考となる指針を策定し医療機関に提示するなど, その組織的な取り組みを促進するための方策を講ずること。

すなわち, 企業が副作用情報を迅速かつ的確に把握するためには医療機関の協力が不可欠であり, 企業報告を充実するために, 医療機関報告を義務付けることとした経緯がある。医療機関から国に直接報告された副作用情報は, 国から企業に連絡され, 企業は医療機関に詳細報告を求めることになるが, このようなシステムにすることにより, 副作用情報をもれなく収集することが可能になるわけである。

以上のような経緯により, 医療機関報告についても義務化が図られた結果, 副作用情報報告については, 現在, 表1に示すように薬事法に規定されている。

副作用報告制度の概要

医療機関からの副作用報告の実施要領は, 平成15年5月12日付厚労省医薬食品局長通知「医療機関等からの医薬品又は医療用具についての副作用, 感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について」により示されている。