

多剤併用処方にみられる重大な副作用重複の現状

遠藤敏成^{†1,2}, 渡辺 直^{†1}, 後藤憲一^{†2}, 久津間信明^{†3},
駒田富佐夫^{†4}, 斎藤侑也^{†4}, 小林大介^{†1}, 森本雍憲^{*†1}

城西大学薬学部病院薬剤学講座^{†1}

東日本メディコム株式会社^{†2}

株式会社あさひ調剤^{†3}

城西大学医薬品情報学講座^{†4}

Overlapping of the Clinically Significant Adverse Reactions of Drugs in the Polypharmacy

Toshinari Endo^{†1,2}, Nao Watanabe^{†1}, Ken-ichi Goto^{†2}, Nobuaki Kutsuma^{†3}, Fusao Komada^{†4},
Yukiya Saitoh^{†4}, Daisuke Kobayashi^{†1} and Yasunori Morimoto^{*†1}

Department of Hospital Pharmacy^{†1} and Department of Drug Informatics^{†4},

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University

Higashinihon-medicom Co., Ltd.^{†2}

Asahi-chozai Co., Ltd.^{†3}

〔 Received June 13, 2001
Accepted January 19, 2002 〕

A drug can cause several adverse reactions and the known effects are listed in the Package Inserts. Ordinarily drug therapy is performed by poly-pharmacy, and co-administered drugs in a prescription may have same adverse effects. Since overlapping of adverse effects might increase the possibility of adverse effects, we investigated such actual overlapping using computed data of about eighty thousand instances of medical treatment per patient.

Overlapping was found in about half of all prescriptions including two or more orally administered drugs and the mean value of 3.4 adverse-effects-overlapping per prescription were observed. Frequent overlapping adverse effects were acute circulation failure, Stevens Johnson syndrome, agranulocytosis, toxic epidermal necrolysis, liver abnormalities and so on. It is found that seven distinct drugs demonstrate the same adverse effect in one prescription.

Keywords —— significant adverse reactions, overlapping of adverse reactions, polypharmacy

緒 言

臨床上、医薬品の多剤併用は複数の効果を同時に得る

目的で行われており、和田らの報告では処方せん一枚あたり平均3.9医薬品の内服薬が併用されている¹⁾。しかし、処方医薬品数の増加は有害作用発生率を上昇させる

^{†1,4} 埼玉県坂戸市けやき台1-1; 1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0290 Japan

^{†2} 埼玉県行田市斎条128; 128, Saijo, Gyoda-shi, Saitama, 361-0005 Japan

^{†3} さいたま市東大成町1-626-1; 1-626-1, Higashionaru-cho, Saitama-shi, 330-0037 Japan

とも考えられ、老人を対象とした研究で処方医薬品の追加がその発生率を上昇させたとの報告がある²⁾。薬物の併用による有害作用の中で現在最も研究されている分野に薬物相互作用があるが、一方で個々の薬物の持つ副作用についても問題視されており、とりわけ重大な副作用については初期症状を患者に情報提供して症状の重篤化を回避することが必須となっている³⁾。一般に副作用には薬理効果として説明可能で用量依存性のあるものと、アレルギー的機序によるもので用量に依存しないものがあるといわれている⁴⁾。しかし、基礎的な文献調査の結果では、代表的副作用である再生不良性貧血⁵⁾、薬剤性腎不全⁶⁾、肝障害⁷⁾など、アレルギー的機序のみならず、作用機序が研究され、薬理効果として説明することができるものが多く、このような場合、相加的あるいは相乘的に副作用の発現する可能性がある。

そこで、著者らは臨床的に一般化している多剤併用処方が、どの程度のリスクを含んでいるのかを疫学的アプローチから評価し、同時に患者の薬物治療の安全性を服薬指導および副作用モニターの形で確保することを最終目標とし、まず、処方せん上の重大な副作用重複の現状を調べることとした。なお、本研究では医薬品の有害事象を添付文書の記載にならない副作用と表現することとした。また、研究で対象とした副作用は「重大な副作用」である。

対象と方法

1. 処方の選択

著者らの薬局40店舗の診療報酬明細データより得られた83,030処方（2000年9月1日～9月30日）のうち2種類以上の内服薬を含む56,697枚を調査対象処方せんとした。なお、対象処方せんのうち、処方頻度の高かった薬効群は、循環器官用薬(29.1%)、消化器官用薬(22.7%)、中枢神経系用薬(14.0%)、その他の代謝性医薬品(6.0%)、呼吸器官用薬(5.9%)であった。

2. データベースの作成

対象処方せんで使用される医薬品につきデータベースを作成した。

1) 医薬品と重大な副作用の登録

著者らの薬局で採用している医薬品の名称とその重大な副作用をコンピュータに登録した。ただし、重大な副作用は製薬メーカーによる副作用用語の違いを統一するためにICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)に収載されている基本語(Preferred Terms: PT)に置き換えた^{8,9)}。代表的な例をあげると、添付文書に重大な副作用として記載されているショック、中毒性表皮壊死

症、肝機能障害、間質性肺炎、PIE症候群をMedDRA/JのPTで表記すると、それぞれ急性循環不全、表皮壊死融解症、肝機能異常NOS(NOS:他に特定されない)、肺炎NOS、間質性肺気腫症候群となる。なお、登録した医薬品は948成分2,023品目、副作用用語は317種類であった。

2) 副作用重複チェックプログラムの作成

各医薬品と副作用用語のコード化を行い、副作用重複チェックプログラムをMicrosoft Access 2000にて作成した。処方せん1枚あたりの副作用重複集計例をRp.1および表1に示す。

集計

処方医薬品数別重複率と重複副作用数、重複の多くみられる副作用と重複医薬品数、副作用別医薬品の組み合わせおよび重複の多くみられる医薬品について調査を行った。

結果

1. 処方医薬品数別重複率と重複副作用数

処方医薬品数別の重複率と重複副作用数を図1に示す。図1の折れ線は、例えば、内服薬が2種類投与された処方せんのうち、副作用の重複がみられたのは約20%で、残りの80%はいかなる副作用の重複もないことを示している。そして、棒グラフはその重複した処方せんについて何種類の副作用が重複しているかを示しており、処方医薬品数が2種類では平均2.3種類の副作用が重複していることを示している。同様に内服薬が4種類処方されると56.4%に重複がみられ、それらには平均3.0種類の副作用重複がみられる。また、内服薬が12種類以上処方されるとほぼ100%の処方せんに重複がみられ、重複のあった処方せん上には同時に8種類以上の副作用の重複がみられることがわかる。また、対象処方せん(56,697枚)全体では50.2%(28,472枚/56,697枚)に副作用の重複がみられ、重複副作用はのべ98,166種類であることから処方せん1枚あたり、平均3.4種類(98,166種類/28,472枚)の副作用重複であることがわかる。つまり、2種類以上の内服薬が記載された処方せんの約1/2に平均3.4種類の副作用が重複していることを示している。

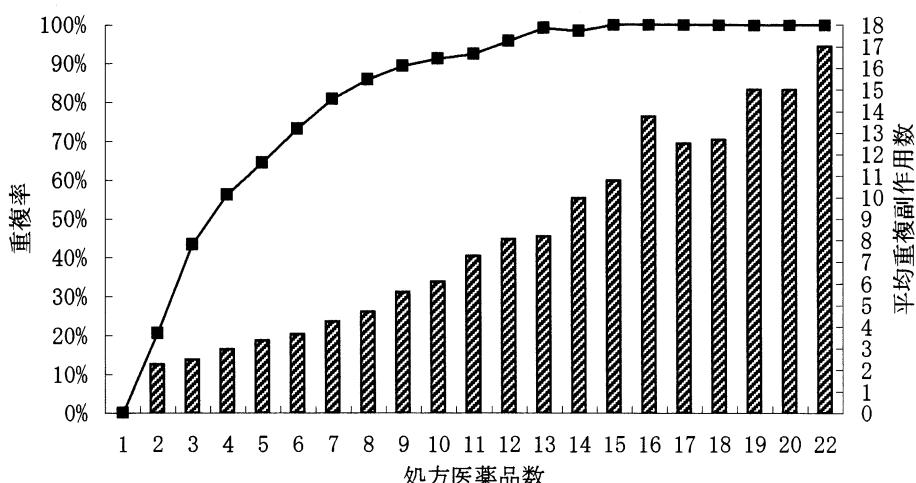
Rp.1. 処方例

ロキソニン®錠60mg	3錠	分3
バリダーゼオーラル®	3錠	分3
フロモックス®錠75mg	3錠	分3
朝昼夕毎食後		5日分

表 1. 副作用重複集計例

商品名	ロキソニン [®] 錠 60mg	バリダーゼオーラル [®]	フロモックス [®] 錠 75mg	合計
	ロキソプロフェン ナトリウム	ストレプトキナーゼ /ストレプトドルナーゼ	塩酸セフカペン ピボキシル	
肺炎NOS	○	○	○	3 重複
急性循環不全	○	○	○	3 重複
溶血性貧血NOS	○		○	2 重複
皮膚粘膜眼症候群	○		○	2 重複
急性腎不全	○		○	2 重複
間質性肺気腫症候群		○	○	2 重複
表皮壊死融解症			○	1
再生不良性貧血	○			1
偽膜性大腸炎			○	1
ネフローゼ症候群	○			1

NOS:他に特定されない

図 1. 処方医薬品数別重複率と平均重複副作用数
■ 平均重複副作用数 ■ 重複率

2. 重複の多くみられる副作用と重複医薬品数

重複の多くみられる副作用と重複医薬品数別処方せん枚数を表2に示す。急性循環不全（ショックなど）は56,697枚中13,611枚（24.0%）に重複がみられ、皮膚粘膜眼症候群9,378枚（16.5%）、無顆粒球症9,254枚（16.3%）、表皮壊死融解症6,617枚（11.7%）、肝機能異常NOS 6,399枚（11.3%）にも重複が多くみられた。

また重複医薬品数別処方せん枚数は、同一処方せん中に同じ副作用を持つ医薬品数とその処方せん枚数を示しており、副作用重複には単に2種類の医薬品によるだけでなく、3種類以上の医薬品の組み合わせが重複処方せんの約15%を占めており、特に急性循環不全、無顆粒球症、薬物依存では最高で7種類の医薬品による副作用重複が示された。なお、今回の集計に用いた重大な副作用

317項目中、副作用の重複がみられたのは132項目であり、残りの185項目には重複がみられなかった。これら重複のみられなかった副作用のうち代表的なものはジゴキシン中毒（ジゴキシン）、インスリン自己免疫症候群（チアマゾール）、乳酸アシドーシス（塩酸メトホルミン）、多発性筋炎（ペニシラミン、ブシラミン、チオプロニン）、発育抑制NOS（ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン配合剤）、播種性血管内凝固（アシクロビル）などであり、これらはその医薬品特有の副作用と考えられ、通常の処方では副作用の重複が生じないと考えられる。

3. 副作用別組み合わせ

重複の多くみられる医薬品の組み合わせを表3に示す。皮膚粘膜眼症候群を例にとるとアスピリン・ダイア

表2. 重複の多くみられる副作用と重複医薬品数別処方せん枚数

副作用名	合計	重複処方せん枚数(枚)						
		同一処方せん中の同じ副作用を持つ医薬品数						
		2種類	3種類	4種類	5種類	6種類	7種類	
急性循環不全	13,611(24.0%)	10,402	2,686	446	62	12	3	
皮膚粘膜眼症候群	9,378(16.5%)	7,531	1,590	220	30	7		
無顆粒球症	9,254(16.3%)	6,886	1,964	340	50	12	2	
表皮壊死融解症	6,617(11.7%)	5,588	934	81	13	1		
肝機能異常NOS	6,399(11.3%)	5,405	864	118	11	1		
アナフィラキシー様反応	5,543(9.8%)	4,545	843	126	28	1		
剥脱性皮膚炎NOS	4,109(7.2%)	3,573	476	53	7			
再生不良性貧血	4,039(7.1%)	3,196	784	54	5			
肺炎NOS	3,700(6.5%)	3,381	304	15				
黄疸NOS	3,470(6.1%)	3,187	268	15				
汎血球減少症	3,095(5.5%)	2,568	449	76	2			
急性腎不全	2,318(4.1%)	2,242	73	3				
溶血性貧血NOS	1,808(3.2%)	1,734	71	3				
肝障害NOS	1,735(3.1%)	1,576	153	6				
呼吸抑制	1,621(2.9%)	1,401	196	16	5	3		
薬物依存	1,572(2.8%)	1,376	177	12	5	2		
間質性肺気腫症候群	1,409(2.5%)	1,407	2					
痙攣NOS	1,392(2.5%)	1,278	106	8				
低血糖症NOS	1,218(2.1%)	1,122	91	5				
横紋筋融解	1,179(2.1%)	1,127	47	5				
NOS:他に特定されない		重複率: 各重複処方せん枚数/対象処方せん枚数(56,697枚)						

ルミネットとフロセミドの組み合わせが最も多く、この副作用の5.0% (473枚/9,378枚) を占めていた。また、この両者の組み合わせは急性循環不全(3.5%)、アナフィラキシー様反応(8.5%)、再生不良性貧血(11.7%)でもみられ、一組の医薬品の組み合わせにより、さまざまな種類の副作用の重複が同時にみられる。このような組み合わせは他にニフェジピンとファモチジンによる急性循環不全、無顆粒球症、肝機能異常NOS、黄疸NOSの重複、アスピリン・ダイアルミネットとファモチジンによる皮膚粘膜眼症候群、表皮壊死融解症、アナフィラキシー様反応、再生不良性貧血などにもみられた。なお、表3以外でもさまざまな医薬品の組み合わせによる重複がみられた。

4. 副作用別重複高頻度医薬品

副作用別に重複の多く見られる医薬品を表4に示す。急性循環不全の重複はロキソプロフェンナトリウムの処方された場合が最も多く、2,507枚の処方せんにみられた。これは急性循環不全の重複がみられる処方のうち18.4% (2,507枚/13,611枚) にあたる。また、この薬剤の処方頻度を調べたところ4,100枚に処方されていることから、ロキソプロフェンナトリウムが処方された場合61.1% (2,507枚/4,100枚) に急性循環不全の重複がみられることがわかる。なお、黄疸NOSの絶対的な重複処方数はファモチジン(1,357枚)の処方された場合が

最も多くみられるが、ファモチジンが処方された場合に黄疸NOSが見られるのは31.9%でしかも、一硝酸イソソルビド(66.3%)に比べると2倍以上の差がある。これは一硝酸イソソルビドが処方された場合の重複処方数(702枚)が少ないにもかかわらず、この医薬品の処方数(1,059枚)も少ないために相対的に高くなるためである。つまり、一硝酸イソソルビドは表3で示したように、塩酸ジルチアゼムなどの黄疸NOSを副作用を持つ医薬品と一緒に処方される確率が高く、処方頻度とは関係せずに副作用の重複が多くみられる医薬品があることがわかる。

考 察

今回の調査で、多剤併用による処方医薬品数の増加は処方せんの副作用重複率および同一処方せん上の重複副作用の種類も増加させることがわかった(図1)。また、個々の副作用に関しても、重複が単に2種類の医薬品による組み合わせだけではなく、処方せん上に同じ副作用をもつ医薬品が多数存在することがわかった(表2)。これらのことは多剤併用が有害作用を及ぼす原因になっていることを十分に示唆するものである。しかし、残念なことに日本では副作用の発現とそのときの処方に関する過去のデータが少ないため、副作用の重複と発現率の関係を調べることができない。これらは今後の副作用報告が積極的になされ、そして副作用の重複と同時に評価

表3. 重複の多くみられる副作用と医薬品の組み合わせ

a:副作用名	医薬品組み合わせ	b:組み合わせ 処方数(枚)	組み合わせ率 b/a(%)
急性循環不全 (13, 611枚)	ロキソプロフェンナトリウム	塩酸チザニジン	654 4.8
	アスピリン・ダイアルミネート	フロセミド	473 3.5
	ニフェジピン	ファモチジン	439 3.2
	フロセミド	ニフェジピン	429 3.2
	アスピリン・ダイアルミネート	ニフェジピン	390 2.9
皮膚粘膜眼症候群 (9, 378枚)	アスピリン・ダイアルミネート	フロセミド	473 5.0
	アスピリン・ダイアルミネート	塩酸ジルチアゼム	407 4.3
	配合剤1	配合剤2 [幼児用]	377 4.0
	フロセミド	アロプリノール	362 3.9
	アスピリン・ダイアルミネート	ファモチジン	325 3.5
無顆粒球症 (9, 254枚)	ニフェジピン	塩酸チクロビジン	531 5.7
	ニフェジピン	ファモチジン	439 4.7
	フロセミド	ニフェジピン	429 4.6
	配合剤1	配合剤2 [幼児用]	377 4.1
	フロセミド	塩酸チクロビジン	368 4.0
表皮壊死融解症 (6, 617枚)	アスピリン・ダイアルミネート	塩酸ジルチアゼム	407 6.2
	配合剤1	配合剤2 [幼児用]	377 5.7
	アスピリン・ダイアルミネート	ファモチジン	325 4.9
	塩酸ジルチアゼム	ファモチジン	189 2.9
	配合剤1	セラペプターゼ	185 2.8
肝機能異常NOS (6, 399枚)	ベシル酸アムロジピン	ファモチジン	481 7.5
	ニフェジピン	ファモチジン	439 6.9
	配合剤1	配合剤2 [幼児用]	377 5.9
	テオフィリン	ブランルカスト水和物	360 5.6
	塩酸ジルチアゼム	一硝酸イソソルビド	335 5.2
アナフィラキシー様 反応 (5, 543枚)	アスピリン・ダイアルミネート	フロセミド	473 8.5
	配合剤1	配合剤2 [幼児用]	377 6.8
	アスピリン・ダイアルミネート	ファモチジン	325 5.9
	フロセミド	ファモチジン	325 5.9
	ファモチジン	メトクロプラミド	210 3.8
剥脱性皮膚炎NOS (4, 109枚)	ニフェジピン	塩酸チクロビジン	531 12.9
	アスピリン・ダイアルミネート	塩酸ジルチアゼム	407 9.9
	アスピリン・ダイアルミネート	ニフェジピン	390 9.5
	配合剤1	配合剤2 [幼児用]	377 9.2
	アスピリン・ダイアルミネート	塩酸チクロビジン	372 9.1
再生不良性貧血 (4, 039枚)	アスピリン・ダイアルミネート	フロセミド	473 11.7
	配合剤1	配合剤2 [幼児用]	377 9.3
	フロセミド	アロプリノール	362 9.0
	アスピリン・ダイアルミネート	ファモチジン	325 8.0
	フロセミド	ファモチジン	325 8.0
肺炎NOS (3, 700枚)	ロキソプロフェンナトリウム	塩酸セフカベンピボキシル	217 5.9
	ロキソプロフェンナトリウム	セラペプターゼ	184 5.0
	塩化リゾチーム	塩酸セフカベンピボキシル	164 4.4
	ロキソプロフェンナトリウム	セフジニル	155 4.2
	塩化リゾチーム	セフジトレンピボキシル	127 3.4
黄疸NOS (3, 470枚)	ベシル酸アムロジピン	ファモチジン	481 13.9
	ニフェジピン	ファモチジン	439 12.7
	塩酸ジルチアゼム	一硝酸イソソルビド	335 9.7
	ベシル酸アムロジピン	シンバスタチン	267 7.7
	ニフェジピン	シンバスタチン	199 5.7

配合剤1:マレイン酸クロルフェニラミン・アセトアミノフェン・サリチルアミド・無水カフェイン
 配合剤2:サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン
 NOS:他に特定されない

表4. 副作用別重複の多くみられる医薬品と重複率

a:副作用名	医薬品名	b:重複処方数(枚)	重複率1 b/a(%)	c:処方数	重複率2 b/c(%)
急性循環不全 (13,611枚)	ロキソプロフェンナトリウム	2,507	18.4	4,100	61.1
	ニフェジピン	2,162	15.9	5,186	41.7
	ファモチジン	1,883	13.8	4,257	44.2
	テオフィリン	1,641	12.1	2,999	54.7
	プロセミド	1,556	11.4	2,860	54.4
皮膚粘膜眼症候群 (9,378枚)	アスピリン・ダイアルミネート	1,591	17.0	3,312	48.0
	プロセミド	1,527	16.3	2,860	53.4
	ロキソプロフェンナトリウム	1,430	15.2	4,100	34.9
	ファモチジン	1,418	15.1	4,257	33.3
	カルボシスチイン	1,378	14.7	2,411	57.2
無顆粒球症 (9,254枚)	ニフェジピン	2,678	28.9	5,186	51.6
	ファモチジン	1,865	20.2	4,257	43.8
	塩酸チクロピジン	1,778	19.2	3,234	55.0
	プロセミド	1,708	18.5	2,860	59.7
	アロブリノール	1,028	11.1	1,626	63.2
表皮壊死融解症 (6,617枚)	アスピリン・ダイアルミネート	1,254	19.0	3,312	37.9
	カルボシスチイン	1,144	17.3	2,411	47.4
	ファモチジン	1,121	16.9	4,257	26.3
	配合剤	886	13.4	1,304	67.9
	塩酸ジルチアゼム	786	11.9	2,245	35.0
肝機能異常NOS (6,399枚)	ベシル酸アムロジピン	1,808	28.3	6,015	30.1
	ファモチジン	1,669	26.1	4,257	39.2
	ニフェジピン	1,565	24.5	5,186	30.2
	テオフィリン	1,453	22.7	2,999	48.4
	塩酸ジルチアゼム	980	15.3	2,245	43.7
アナフィラキシー 様反応 (5,543枚)	ファモチジン	1,386	25.0	4,257	32.6
	耐性乳酸菌	1,179	21.3	2,532	46.6
	アスピリン・ダイアルミネート	1,174	21.2	3,312	35.4
	プロセミド	1,123	20.3	2,860	39.3
	配合剤	706	12.7	1,304	54.1
剥脱性皮膚炎NOS (4,109枚)	ニフェジピン	1,622	39.5	5,186	31.3
	アスピリン・ダイアルミネート	1,470	35.8	3,312	44.4
	塩酸チクロピジン	1,315	32.0	3,234	40.7
	塩酸ジルチアゼム	912	22.2	2,245	40.6
	アロブリノール	706	17.2	1,626	43.4
再生不良性貧血 (4,039枚)	プロセミド	1,271	31.5	2,860	44.4
	アスピリン・ダイアルミネート	1,129	28.0	3,312	34.1
	ファモチジン	1,113	27.6	4,257	26.1
	アロブリノール	798	19.8	1,626	49.1
	ロキソプロフェンナトリウム	626	15.5	4,100	15.3
肺炎NOS (3,700枚)	ロキソプロフェンナトリウム	1,153	31.2	4,100	28.1
	セラペーターゼ	669	18.1	1,069	62.6
	塩化リゾチーム	624	16.9	1,257	49.6
	塩酸セフカペン ピボキシル	565	15.3	971	58.2
	セフジニル	419	11.3	1,083	38.7
黄疸NOS (3,470枚)	ファモチジン	1,357	39.1	4,257	31.9
	ベシル酸アムロジピン	1,285	37.0	6,015	21.4
	ニフェジピン	1,168	33.7	5,186	22.5
	塩酸ジルチアゼム	926	26.7	2,245	41.2
	一硝酸イソソルビド	702	20.2	1,059	66.3

配合剤: サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン NOS: 他に特定されない

されるようになることではじめて明らかになるものと期待される。この研究から、今後薬剤師が患者に服薬指導する場合には、薬剤固有の有害作用だけではなく多剤併

用による有害作用について注意を払っていくことが、その発生機序を解明することに有用であるだけでなく、患者自身の治療効果を高めることに対して貢献することに

なるのではないかと考えられる。今後、副作用重複が実際にどの程度リスクを上昇させるのかを調べるために本研究で用いたプログラムをもとに副作用重複情報を組み込んだ服薬指導・患者モニター支援システムの構築を予定している。

引用文献

- 1) 和田淳, 辻哲也, 外来処方の実態調査—多剤併用状況・重複投与・相互作用—, 薬局, **45**, 2385-2391(1994).
- 2) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 江頭正人, 金承範, 阿古潤哉, 寺本信嗣, 長瀬隆英, 長野宏一朗, 須藤紀子, 吉柄正雄, 難波吉雄, 松瀬健, 大内尉義, 第40回日本老年医学会学術集会記録<シンポジウム II: 高齢者の薬物療法>4.薬剤起因性疾患, 日本老年医学会雑誌, **36**, 181-185(1999).
- 3) 伊賀立二, 乾賢一, 澤田康文編著, “最新医療薬学II”, 南山堂, 東京, 1999, pp.266-268.
- 4) B.L. Storm, “薬剤疫学”, 清水直容, 楠正, 藤田利治, 野嶋豊監訳, 篠原出版, 東京, 1995, pp. 3-4.
- 5) “内科学—第7版—”, 杉本恒明, 小俣政男総監修, 朝倉出版, 東京, 1999, pp.1674-1680.
- 6) “内科学—2分冊版II—”, 黒川清, 松澤祐次編集主幹, 文光堂, 東京, 1999, pp.1478-1480.
- 7) Camille Heusghem, Paul Lechat, “薬の好ましくない作用”, 竹中祐典編, 廣川書店, 東京, 1978, pp.366-269.
- 8) 中村陽子, 倉持憲路, MedDRAの利用について, 医薬品研究, **31**, pp.421-426(2000).
- 9) 鈴木博道, 折井孝男, 鎌田志乃ぶ, 伊賀立二, 適応症と副作用用語集に関する国際医薬品規制用語集(MedDRA/J)の有用性に関する調査研究, “第11回日本医療薬学会年会講演要旨集”, 2001, pp.166(p-221).