

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医療薬学 (2007.03) 33巻3号:213～220.

高血圧治療薬の日常処方における薬物間相互作用 2剤併用の重要度別発生頻度に関する日米間比較

早勢伸正, 栗屋敏雄, 大滝康一, 松原和夫, CarterBarry L.

## 高血圧治療薬の日常処方における薬物間相互作用 —2剤併用の重要度別発生頻度に関する日米間比較—

早勢伸正<sup>\*1</sup>, 栗屋敏雄<sup>2</sup>, 大滝康一<sup>2</sup>, 松原和夫<sup>2</sup>, Barry L. Carter<sup>3</sup>

北海道薬科大学薬物治療学分野<sup>1</sup>

旭川医科大学医学部附属病院薬剤部<sup>2</sup>

米国アイオワ大学医学部・薬学部<sup>3</sup>

## Drug Interactions between Common Antihypertensive Medications —Comparative Study between Japan and United States Regarding the Frequency of Potentially Dangerous Combinations of two Drugs—

Nobumasa Hayase<sup>\*1</sup>, Toshio Awaya<sup>2</sup>, Ko-ichi Ohtaki<sup>2</sup>,

Kazuo Matsubara<sup>2</sup> and Barry L. Carter<sup>3</sup>

*Department of Pharmacology and Therapeutics,*

*Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy<sup>1</sup>*

*Department of Hospital Pharmacy and Pharmacology, Asahikawa Medical University<sup>2</sup>*

*Department of Medicine and Pharmacy, University of Iowa<sup>3</sup>*

{ Received September 12, 2006 }  
{ Accepted January 10, 2007 }

We examined the frequency of dangerous drug combinations in common antihypertensive medication regimens used for outpatients at Asahikawa Medical University Hospital and those under the State of Iowa Medicaid program. We also investigated the possibility of reducing the frequency through a computerized checking system for drug interactions at Asahikawa Medical University Hospital. We noted that 3,501 of the combinations were mentioned in the "Drug Interaction Facts" book as interacting combinations of antihypertensive drugs, and contraindicated and inappropriate combinations (importance level 1~2) accounted for 30.7% (1,074 combinations) of them. The majority of interactions for the contraindicated combinations were cardiovascular disorder-related. For the Medicaid patients, there was a strong correlation ( $r=0.741$ ) between age over 30 years and frequency of importance level 1~2 in regimens and 21.4% of all combinations were importance level 1~2. At 0.4 times per prescription, the frequency was highest for potassium-sparing diuretics. On the other hand, at Asahikawa Medical University Hospital, the frequency of importance level 1~2 did not depend on age, but accounted for 30% of the all combinations whether the checking system was in operation or not. Further, at 0.5 times per prescription, the frequency for potassium-sparing diuretics was higher than that for the Medicaid patients. Thus the use of the checking system was not effective in reducing the frequency. We therefore considered that the criteria used for evaluating interacting drug pairs in Japan (refer to attached document) are different from those used in the United States. Our findings also suggest that the use of clear criteria for evaluating drug interactions is very important in preventing dangerous drug combinations for common medications.

**Key words** — drug interaction, prescription, frequency of potential combination, check system, antihypertensive drug

### 緒 言

高血圧は日本および米国の双方において頻度の高い疾患の一つであり、血圧を下げるため生活習慣の修正と

もに多種類の薬物を用いた治療が行われている。しかし、高血圧の薬物療法ではしばしば薬物に起因する副作用が問題となり、医師が作成した処方について薬剤師が用法・用量・相互作用などの処方鑑査を行うことは、副作用を防止する上で非常に重要となっている。特に、重

\* 北海道小樽市桂岡町7番1号; 7-1, Katuraoka-cho, Otaru-shi, Hokkaido, 047-0264 Japan

篤な薬物相互作用を回避するためには処方監査は必要不可欠である。しかし、薬物相互作用に関する情報があまりにも多いためにこれら情報が医師に十分伝わらないまま黙認され、したがって、薬物相互作用に対する医師の認識度は高くないことが心配されている<sup>1)</sup>。一方、50%以上の頻度で薬物相互作用の可能性のある薬物が処方されている高齢者の多剤併用療法において、実際には13%しか有害反応は生じていないというフランスの調査結果<sup>2)</sup>がある。すなわち、すべての相互作用が問題となるのではなく、起こりうる臨床上重要な相互作用に重点を置いて対処していく必要があることを示している。このような状況の中、米国では高血圧治療に対する薬剤師によるファーマシューティカルケアが実践され<sup>3)</sup>、医療事故の大きな原因の一つとなっている薬物相互作用を効率よく回避する対策も実施されている。例えば、成書<sup>4,5)</sup>で分類された相互作用の重要度に基づき、危険性の高い薬剤併用を中心に医師に処方改善を勧告している<sup>6,7)</sup>。

一方、近年、用法・用量・相互作用などの処方鑑査を補助するため、各種チェック機能を搭載したコンピューター支援システムが日米の多くの病院および薬局で普及している。旭川医科大学医学部附属病院(以下、旭川医大病院と略す)においても、処方における薬物相互作用を回避するため、1997年2月より処方オーダリングシステムに連動させ、さらに処方-注射オーダ間にまたがる薬物相互作用チェックシステムを開発し<sup>8)</sup>、使用している。その後、2002年7月、新規チェックシステムに更新された。このシステムでは、新たに処方を行う際に、過去に処方されていて使用期間が重複する薬剤すべてに対して相互作用チェックを行い、チェックメッセージを表示するとともに、併用禁忌の薬剤の場合にはオーダ不可能の状態となる<sup>9)</sup>。さらにこのチェック機能は、院内-院外処方間や夜間の処方にも対応でき、したがって、リスクマネジメント上有効であると評価されている<sup>10)</sup>。しかし、相互作用の重要度を加味した本システムのチェック効果については不明である。

そこで、この新規システム稼働時および停止時に、旭川医大病院の外来患者へ処方された高血圧治療薬について、相互作用の可能性のある薬剤併用が発生した件数および頻度を相互作用の重要度別に調査した。また、その結果について、電子的チェック機能を用いないで医師の処方が行われている米国アイオワ州のメディケイド患者に実施された処方調査結果と比較し、日米両者間の高血圧治療薬における薬剤併用状況と問題点などについて検討した。

## 方 法

### 1. 高血圧治療薬における薬物相互作用の分類

高血圧治療薬の薬物相互作用は、米国で Evidence Based Medicine(EBM)に基づいた薬物相互作用のテキストとして広く使用されている成書「Drug Interaction Facts」<sup>4)</sup>を情報源として、本書に収載されている2薬物間併用の組み合わせ全例を抽出し、薬効群別に分類した。また、抽出された各組み合わせについて、その相互作用が及ぼす臨床的重要度を本書の基準に基づき、レベル1(major)「併用禁忌」、レベル2(moderate)「併用不適」、レベル3(minor)「併用注意」、レベル4(only possible)「特別警戒する必要なし」、レベル5(unlikely)「無視できる」の5段階に分類した。さらに高血圧治療薬の薬効群・薬物名・薬物相互作用を受けるかまたは引き起こす薬物名・重要度レベルの項目の他、米国における薬効分類コード・薬物コードおよび薬物相互作用を受けるかまたは引き起こす薬物コードを加えたデータベースを作成し、各項目別に抽出集計した。なお、薬物相互作用を起こす組み合わせ検索時に、相互作用を受けるかまたは引き起こす薬物として薬効群名が表示されていた場合には、その薬効群に属する薬物名を成書「Drug Fact and Comparisons」<sup>11)</sup>より引用して検索に用いた。

### 2. 米国アイオワ州における高血圧治療薬の処方調査

2000年10月より2001年6月までの期間内において、米国アイオワ州メディケイド保険に登録され、調査に指定した州内医療機関の外来に通院している30歳以上の患者2,834人を対象とした。30歳未満の患者は、原則として処方薬の併用が認められないため、対象外とした。この患者群の中から高血圧治療薬が処方された高血圧患者2,198人を抽出し、薬剤師による処方鑑査を受ける前の高血圧治療薬に関して、薬物相互作用の可能性のある2剤併用の発生件数を1.で作成したデータベースを用いて年齢別、薬効群別および重要度レベル別に調査した。また、2剤併用の中で、重要度レベル1~2の相互作用に該当する併用件数を各高血圧治療薬が処方された回数で割った値を処方1回当たり発生頻度として薬効群別に算出した。さらに、年齢別に調査した重要度レベル1~2の併用件数を年齢別患者数で割った値を患者1人当たり発生頻度として算出した。なお、同一患者が調査期間内に再受診し処方を受けた場合、別患者の処方として調査に加えた。

### 3. 旭川医大病院の薬物相互作用チェックシステム

旭川医大病院では、1997年2月より処方オーダリングシステムを利用して処方-注射オーダ間にわたる薬物相互作用のチェックができるシステムを構築し、使用して

いる<sup>8,9)</sup>。しかし、2002年1月、新オーダーリングシステム更新にともなうレスポンス低下のため、本チェックシステムの運用は6カ月間余儀なく停止され、2002年7月に再開された。相互作用チェックは、その処方投与期間内に併用しているすべての薬品を自処方内および他処方内(外来院内・院外、入院処方、注射)の薬歴データファイルから抽出し、チェック対象薬剤が併用されている場合、チェックメッセージを表示する。本システムによるチェック対象薬品は、旭川医大病院に採用されている内服・外用薬および注射薬でオーダーリングシステムにてオーダ登録されている医薬品とし、医薬品添付文書上で「～を投与中の患者/～を投与している患者には投与しないこと」、「～の使用を避けること」および「併用禁忌」に該当するものすべてである。添付文書の改訂や新規医薬品の採用により登録内容を変更する必要が生じた場合、その都度、マスタの内容に変更を加え更新した。

4. 旭川医大病院における高血圧治療薬の処方調査

旭川医大病院の外来へ新規あるいは再来受診している患者群の中から、薬物相互作用チェックシステムの運用が停止していた2002年6月および運用再開1年後の2003年6月の各1カ月間に、高血圧治療薬が処方された患者それぞれ1,767人および2,108人を処方オーダーリングシステムより抽出し調査対象とした。これら患者群に処方され、薬剤師による処方鑑査を受ける前の高血圧治療薬に関して、薬物相互作用の可能性のある2剤併用の年齢別、薬効群別、重要度レベル別発生件数を2.の方法と同様にして調査した。この際、1.で作成したデータベース中の薬物コードを、旭川医大病院採用薬品コードにすべて置き換えて検索した。また、処方1回当たり発生頻度および患者1人当たり発生頻度も2.と同様にして算出した。なお、同一患者が調査月内に再受診し処方された場合、別患者の処方として調査に加えた。

5. 統計処理

年齢別発生頻度について、年齢との相関を調べた。また、米国アイオワ州と旭川医大病院間、さらに旭川医大病院において薬物相互作用チェック機能の有無による発生頻度の比較について、 $\chi^2$ 検定を用いて評価した。その際、危険率5%以下( $P < 0.05$ )を“有意差あり”と判定した。

6. 倫理的事項

処方せん調査に基づく本研究は、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン：疫学研究に関する倫理指針(平成17年4月1日施行分、[http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504\\_sisin.html](http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504_sisin.html), accessed August 2006)」

の内容に準拠して実施した。

結 果

1. 高血圧治療薬における薬物相互作用の薬効群別、重要度別分類

成書「Drug Interaction Facts」<sup>9)</sup>に記載されている高血圧治療薬に関する薬物相互作用の全組み合わせ数は、2薬物間相互作用として3,501件であった。これを重要度レベル別に分類すると、レベル1は288件(8.2%)、レベル2は786件(22.5%)、レベル3は225件(6.4%)、レベル4は1,266件(36.2%)、レベル5は936件(26.7%)が得られ、レベル1および2(1,074件)が全体の30.7%を占めていた。また、すべての組み合わせを薬効群別に分類し、さらに重要度レベル1~2および3~5に分別した内訳を図1に示す。そのレベル1にあたる相互作用の代表的な組み合わせ例を各薬効群別に示すと、 $\beta$ 受容体遮断薬(61件)ではソタロール+ニューキノロン系薬物(28.9%)、中枢性 $\alpha_2$ 受容体刺激薬(45件)ではクロニジン+ $\beta$ 受容体遮断薬(57.1%)、カルシウムチャネル拮抗薬(44件)ではベプリジル+ニューキノロン系薬物(26.9%)、カリウム保持性利尿薬(37件)ではスピロラクトン/トリウムテレン+ACE阻害薬(50.9%)などが最も多かった。

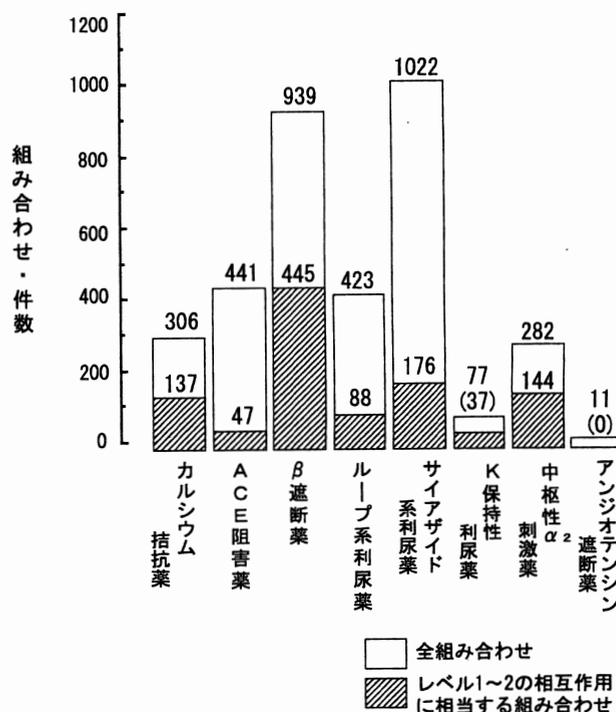


図1. 高血圧治療薬の薬物相互作用に関する薬効群別および重要度別組み合わせ件数  
2薬物間の全組み合わせ件数=3,501件

## 2. 米国アイオワ州における高血圧治療薬の処方状況

30歳以上の高血圧患者2,198人中、1,705人(77.6%)の処方より、3,642件の高血圧治療薬の相互作用に関する何らかの2剤併用が、薬剤師による処方鑑査前の時点において検出された。高齢者の患者群では、重要度レベル1~2の患者1人当たり発生頻度が上昇した。例えば、60歳代および80歳代以上の患者群における重要度レベル1~2の患者1人当たり発生頻度は30歳代の患者群に比べて約1.6~1.8倍に上昇し、年齢と重要度レベル1~2発生頻度の間に強い相関関係( $r=0.741$ ,  $p=0.0988$ )が認められた(表1)。

検出された相互作用に関する2剤併用を薬効群別および重要度レベル別に分類した結果を表2に示す。薬効群別の併用発生件数はACE阻害薬、 $\beta$ 受容体遮断薬、ループ系利尿薬の順に多く、全併用件数の21.4%が重要度レベル1~2に相当する併用であった。この重要度レベル1~2に当たる併用の発生頻度は $\beta$ 受容体遮断薬、サイアザ

イド系利尿薬、カリウム保持性利尿薬の順に高く、各薬物の処方1回当たり0.38~0.41回発生していた。

相互作用に関する組み合わせが多かった薬物は、フロセミド、ジルチアゼム、ヒドロクロロチアジド、トリアムテレン、ベラパミル、プロプラノロールであり、重要度の高い併用例として、ジルチアゼム+プロプラノロール(74件)、ベラパミル+ジゴキシン(55件)、エナラプリル+アミロライド(26件)、カプトプリル+イブプロフェン(23件)が認められた。

## 3. 旭川医大病院における高血圧治療薬の処方状況

旭川医大病院の採用薬品約1,900品目中464品目が薬物相互作用のチェック対象薬品に該当し、作成した併用禁忌のマスタテーブルは914種類であった(2004年3月末時点)。しかし、その中で高血圧治療薬に関するマスタテーブルは15種類のみであった。

調査対象とした2002年6月の外来患者1,767人中1,486

表1. 米国アイオワ州メディケイド保険患者および旭川医大病院外来患者に処方された高血圧治療薬における2剤併用の年齢別頻度

年齢	レベル1~2の併用件数/患者数/患者1人当たり発生頻度								
	米国アイオワ州			旭川医大(2002年6月)			旭川医大(2003年6月)		
0-9	-	-	-	47	61	0.77	43	68	0.63
10-19	-	-	-	12	20	0.60	10	28	0.36
20-29	-	-	-	7	14	0.50	13	27	0.48
30-39	39	115	0.34	9	39	0.23	11	30	0.37
40-49	101	273	0.37	24	63	0.38	23	66	0.35
50-59	167	388	0.43	100	226	0.44	87	213	0.41
60-69	154	257	0.60	108	364	0.30	131	363	0.36
70-79	197	448	0.44	156	476	0.33	179	615	0.29
>80	121	224	0.54	91	223	0.41	89	248	0.36

表2. 米国アイオワ州メディケイド保険患者に処方された高血圧治療薬における2剤併用の薬効群別頻度

薬効群	重要度レベル別併用件数					合計	1~2	1~2%	処方回数	処方1回当たり発生頻度*
	1	2	3	4	5					
$\beta$ 遮断薬	27	169	24	448	189	857	196	22.87	521	0.38
カルシウム拮抗薬	48	102	13	231	33	427	150	35.13	534	0.28
ACE阻害薬	34	20	52	430	31	567	54	9.52	531	0.10
K保持性利尿薬	64	0	34	59	20	177	64	35.16	157	0.41
サイアザイド系利尿薬	28	122	7	88	175	420	150	35.71	391	0.38
ループ系利尿薬	64	84	363	183	475	1,169	148	12.66	510	0.29
中枢性 $\alpha_2$ 刺激薬	5	12	0	6	2	25	17	68.00	98	0.17
アンジオテンシン拮抗薬	0	0	0	0	0	0	0	0.00	97	0.00
$\alpha$ 遮断薬	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
合計	270	509	493	1,445	925	3,642	779	21.39	2,839	

\*1; 重要度レベル1~2に該当する併用件数÷処方回数

人(84.1%), および2003年6月の外来患者2,108人中1,658人(78.7%)の処方より, それぞれ1,683件, 2,017件の高血圧治療薬の相互作用に関する何らかの2剤併用が, 薬剤師による処方鑑査前の時点において検出された。両調査期間中, 重要度レベル1~2の患者1人当たり発生頻度は20歳代までの若年齢患者群で高く, 30歳代以降の患者群ではほぼ一定となった。したがって, 米国アイオワ州と異なり, 30歳代以降の年齢とレベル1~2発生頻度に有意な相関関係は認められなかった(2002年6月;  $r=0.422$ ,  $p=0.4359$ , 2003年6月;  $r=-0.386$ ,  $p=0.4813$ )(表1)。

薬物相互作用チェックシステムの運用が停止していた期間中, 高血圧治療薬の相互作用に関する2剤併用の発

生件数は薬効群別で $\beta$ 受容体遮断薬, カルシウム拮抗薬, ループ系利尿薬の順に多く, 全併用件数の32.9%が重要度レベル1~2に当たり, 米国アイオワ州より約10%, 有意に高かった( $p<0.001$ )。また, 重要度レベル1~2に当たる併用の発生頻度はサイアザイド系利尿薬, カルシウム拮抗薬, カリウム保持性利尿薬の順に高く, 各薬物の処方1回当たり0.24~0.54回発生していた。特に, 米国に比べ, カルシウム拮抗薬, ACE阻害薬およびカリウム保持性利尿薬に高く, 逆に $\beta$ 受容体遮断薬やサイアザイド系およびループ系利尿薬では低かった(表3)。

チェックシステム運用再開後における調査の結果を表4に示す。チェックシステム停止期間中に比べ, 重要度

表3. 旭川医大病院相互作用チェックシステム停止時(2002年6月)の外来患者に処方された高血圧治療薬における2剤併用の薬効群別頻度

薬効群	重要度レベル別併用件数					合計	1~2	1~2%	処方回数	処方1回当たり発生頻度 <sup>*1</sup>
	1	2	3	4	5					
$\beta$ 遮断薬	10	62	0	207	103	382	72	18.85	408	0.17
カルシウム拮抗薬	14	202	30	139	27	412	216	52.43	412	0.52
ACE阻害薬	47	0	68	108	1	224	47	20.98	233	0.20
K保持性利尿薬	69	53	47	0	57	226	122	53.98	226	0.54
サイアザイド系利尿薬	4	2	0	3	10	19	6	31.58	25	0.24
ループ系利尿薬	67	21	96	85	146	415	88	21.20	458	0.19
中枢性 $\alpha_2$ 刺激薬	2	0	0	0	0	2	2	100.00	2	— <sup>*2</sup>
アンジオテンシン拮抗薬	0	0	1	1	0	2	0	0.00	2	— <sup>*2</sup>
$\alpha$ 遮断薬	0	1	0	0	0	1	1	100.00	1	— <sup>*2</sup>
合計	213	341	242	543	344	1,683	554	32.92	1,767	

\*1; 重要度レベル1~2に該当する併用件数÷処方回数

\*2; 処方回数少ないため除外した。

表4. 旭川医大病院相互作用チェックシステム稼働時(2003年6月)の外来患者に処方された高血圧治療薬における2剤併用の薬効群別頻度

薬効群	重要度レベル別併用件数					合計	1~2	1~2%	処方回数	処方1回当たり発生頻度 <sup>*1</sup>
	1	2	3	4	5					
$\beta$ 遮断薬	21	62	0	271	113	467	83	17.78	512	0.16
カルシウム拮抗薬	25	172	6	187	12	402	197	49.00	407	0.48
ACE阻害薬	56	0	94	106	1	257	56	21.79	260	0.22
K保持性利尿薬	82	52	65	0	88	287	134	46.69	266	0.50
サイアザイド系利尿薬	4	8	0	3	17	32	12	37.50	43	0.28
ループ系利尿薬	72	27	123	101	240	563	99	17.58	610	0.16
中枢性 $\alpha_2$ 刺激薬	1	1	0	0	4	6	2	33.33	6	— <sup>*2</sup>
アンジオテンシン拮抗薬	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
$\alpha$ 遮断薬	0	3	0	0	0	3	3	100.00	4	— <sup>*2</sup>
合計	261	325	288	668	475	2,017	586	29.05	2,108	

\*1; 重要度レベル1~2に該当する併用件数÷処方回数

\*2; 処方回数少ないため除外した。

レベル1~2に相当する併用の割合が29.1%へ約4%低下した。しかし、その発生頻度はサイアザイド系利尿薬、カルシウム拮抗薬、カリウム保持性利尿薬の順に高く、処方1回当たり0.28~0.50回であり、チェックシステム停止期間中と比べて有意な変化はみられなかった( $p=0.1208\sim0.8960$ )。両調査において、カルシウム拮抗薬およびカリウム保持性利尿薬が関与する併用の約半数は重要度レベル1~2に該当していた。

相互作用に関する組み合わせが多かった薬物は、フロセミド、スピロラクトン、ビソプロロール、ニフェジピン、エナラプリルであり、両調査期間を通して重要度の高い併用例には、スピロラクトン+エナラプリル(85件)、フロセミド+ジゴキシン(71件)、ビソプロロール+ニフェジピン(58件)、スピロラクトン+ジゴキシン(51件)が認められた。

## 考 察

米国における高血圧の治療では、診療を行う医師をサポートするシステムを医療従事者間で作り上げる必要性が以前より指摘され、薬剤師はその役割の可能性を繰り返し示してきた<sup>12)</sup>。その一つとして、薬剤師自ら血圧測定を行い服薬指導することで患者の服薬コンプライアンスや治療意欲を向上させ、高血圧患者の血圧コントロール改善に寄与している<sup>13)</sup>。また、薬物治療で問題となる薬物相互作用を回避するため、臨床上重要な相互作用に焦点を当てて医師への処方変更や薬剤選択の勧告をしている<sup>6,7)</sup>。これらを踏まえて、米国高血圧合同委員会第7次報告(以下、JNC 7と略す)では、薬剤師を治療に介入させることを治療継続の要件として高血圧治療ガイドラインに新しく盛り込んでいる<sup>14)</sup>。日本においても、相互作用について、臨床ではどれが重要なかを考慮しながら処方支援や患者マネジメントすることが提唱され始めた<sup>15)</sup>。

今回行った高血圧治療薬における薬物相互作用の分類において、重要度レベル1~2の割合30.7%は、実際に調査した米国アイオワ州および旭川医大病院の高血圧患者に見出された重要度レベル1~2の併用発生頻度21.4~32.9%とはほぼ一致していた。これは、データベースとした成書「Drug Interaction Facts」<sup>9)</sup>の情報内容が臨床状況をよく反映しており、本書の利用は有用であることを示している。

調査対象とした高血圧患者の中で相互作用に関する併用がみつかった人数の割合は、米国アイオワ州77.6%、旭川医大病院78.7~84.1%とほぼ同率であった。しかし、実際の併用件数は、人数比で米国アイオワ州が旭川医大病院より約1.8倍多かった。これは、調査を行った対象が米国アイオワ州ではメディケイド患者であるためと考えられる。メディケイド患者では、一般外来患者に比べ

処方薬剤数が1.3~1.6倍多いことが報告されている<sup>16)</sup>。また、高年齢のメディケイド患者は複数の疾患をもつハイリスク患者群であり、そのため多剤処方となり、薬剤に関連した副作用の発現頻度が高くなることも指摘されている<sup>17)</sup>。したがって、重要度レベル1~2の患者1人当たり発生頻度と年齢間に高い相関関係が、米国アイオワ州では得られたと考えられる。一方、旭川医大病院の調査では、患者年齢と患者1人当たりの発生頻度に明らかな相関関係は得られなかった。この点についても、調査対象とした患者群の違い、すなわち、旭川医大病院では一般の外来患者を対象としたためと考えられる。医療保険制度の違いにより、米国でメディケイド保険の対象となる低所得者層が認定を受けることは大変難しく、保険登録後の受診時においてすでいくつかの重症疾患をもつ患者、特に高年齢の患者が多いとされている<sup>18)</sup>。そのため、比較的早期より受診可能な日本の外来高血圧患者では、処方薬剤数がメディケイド患者の $9.3\pm 4.6$ <sup>18)</sup>に比べて $3.88\sim 4.88$ ([http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa\\_05/2-8.html](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa_05/2-8.html), accessed December 2006)と少なくなっていることが反映したと考えられる。

米国アイオワ州における併用件数がACE阻害薬、 $\beta$ 受容体遮断薬、ループ系利尿薬の順に多かったのは米国における高血圧治療薬の使用実態を反映しており、JNC 7のガイドライン<sup>14)</sup>に沿った使用状況にあることを示唆している。しかし、旭川医大病院では米国のACE阻害薬に替わってカルシウム拮抗薬の件数が多く、JNC 7とは別に、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン<sup>19)</sup>に沿った使用状況にあることが考えられる。

臨床上危険性が高いと考えられる重要度レベル1~2の相互作用について、旭川医大病院では米国アイオワ州に比べ、 $\beta$ 受容体遮断薬やサイアザイド系およびループ系利尿薬に関する2剤併用の処方1回当たり発生頻度が低かった。サイアザイド系利尿薬は処方回数が極端に少なく、 $\beta$ 受容体遮断薬やループ系利尿薬では処方回数に比べ重要度の高い併用が少なかったためと考えられる。米国の $\beta$ 受容体遮断薬の相互作用では、本調査でも多く検出されたジルチゼム+プロプラノロールのように、心抑制作用を示すカルシウム拮抗薬との併用がしばしば問題となる<sup>20)</sup>。しかし、日本ではニフェジピンに代表される血管拡張性カルシウム拮抗薬が処方の多くを占める<sup>21)</sup>ため、 $\beta$ 受容体遮断薬と問題になる併用は少ないのではないかと考えられる。また、米国で多く検出されたエナラプリル+アミロライドの併用は、アミロライドが日本では未承認のため米国独自の相互作用である。このように、医薬品の使用状況には罹患率や承認薬を背景とした国別の特徴があり、注意が必要な薬剤併用の種類や頻度にも違いが出ると思われる。

カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬およびカリウム保持

性利尿薬による2剤併用の処方1回当たり発生頻度は、旭川医大病院が米国アイオワ州より1.2~2倍高かった。またこの値は、相互作用チェックシステム稼働時と停止時で大きく変化しなかった。このことは、チェックシステムを用いても、危険性がある相互作用を回避できなかったことを示している。本調査に用いた薬物相互作用データベースの重要度分類をわが国添付文書の基準に照らし合わせると、レベル1は同じ「併用禁忌」であるが、レベル2はレベル3と同じ「併用注意」にまとめられ、臨床危険性が高い相互作用として分類されていない。さらに、レベル4およびレベル5に対応する基準はない。すなわち、薬物相互作用の危険性に対する基準や評価が日米間で異なっていることがわかった。したがって、危険性が高いと考えられる併用でもわが国添付文書上では「併用注意」と記載され、チェックシステムを素通りする併用が相当数あると思われる。例えば、旭川医大病院の調査で多く確認されたスピロラクトン+エナラプリル、フロセミド+ジゴキシン、ピソプロロール+ニフェジピン、スピロラクトン+ジゴキシンの組み合わせは、添付文書上すべて「併用注意」であり、システム上検出できない。したがって、わが国添付文書の基準によるチェックでは不十分であり、「併用注意」として包括されている相互作用を、米国同様に「併用不適」と「併用注意」の二つに分類する必要がある。一方、QT延長を惹起する可能性がある薬剤については添付文書で「併用禁忌」の記載が徹底されており、QT延長症候群の相互作用を起こす組み合わせは、チェックシステム稼働時あるいは停止時に関係なく、1例も検出されなかった。すなわち、この相互作用に対する医師の認識は極めて高く、添付文書情報の重要性が改めて確認された。医薬品添付文書は、適切な薬物療法を行うために必要な基本的情報を記載した唯一の薬事法に規定された文書である。栗屋らの報告<sup>9)</sup>に指摘があるように、添付文書上で「~を起こす可能性のある薬剤」、「~系薬剤」、「~等」といった禁忌の対象となる薬剤を限定しにくい不明確な表記に関しては、後発品も含めて薬剤を「併用禁忌」と特定できるように医療サイドから働きかけていく必要もある。また、本相互作用の実態調査で得られた情報を製薬会社へフィードバックすることは、添付文書情報をより良いものへ改訂するために非常に有用であると考えられる。

薬剤師個々の処方鑑査だけでは臨床危険性のある相互作用のすべてを防止することは難しい。そのため、コンピューターを用いて処方全体の相互作用をチェックすることは有効な手段といえる。しかし、チェックの基準となる情報源を何に求めてシステムを構築するかが極めて重要となる。重要度の高い薬剤併用を精度良くチェックできるように、情報源となる添付文書に記載される相互作用の評価基準を見直し、データベースを継続的に改

良・更新していく必要があると考える。

## 引用文献

- 1) 古割公二, 柳川忠二, 佐川賢一, 池田勉, 小坂好男, 依田啓司, 阿部博, 佐藤透, 河野博充, 柴田徹一, 医療従事者の薬物相互作用に対する意識調査—グループフルーツと薬物の相互作用について—, *医療薬学*, **31**, 1044-1049 (2005).
- 2) J. Doucet, P. Chassagne, C. Trivalle, I. Landrin, M.D. Pauty, N. Kadri, J.F. Menard, E. Bercoff, Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **44**, 944-948 (1996).
- 3) B.L. Carter, A.J. Zillich, Pharmaceutical care services for patients with hypertension, *Ann. Pharmacother.*, **37**, 1335-1337 (2003).
- 4) P.D. Hansten, J.R. Horn, "The Top 100 Drug Interactions: A Guide to Patient Management 2003 Edition", H&H Publications, Edmonds, 2003, pp.1-194.
- 5) D.S. Tatro, "Drug Interaction Facts 2003 Edition", Facts & Comparison, Inc., St. Louis, 2003, pp. 1-776.
- 6) B.L. Carter, E.A. Chrischilles, D. Scholz, N. Hayase, N. Bell, Extent of services provided by pharmacists in the Iowa Medicaid Pharmaceutical Case Management Program, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **43**, 24-33 (2003).
- 7) B.L. Carter, B.C. Lund, N. Hayase, E.A. Chrischilles, A longitudinal analysis of antihypertensive drug interactions in a medicaid population, *Am. J. Hypertens.*, **17**, 421-427 (2004).
- 8) 千葉薫, 板垣祐一, 栗屋敏雄, 渡辺博文, 山本久仁子, 早勢伸正, 阿久津茂隆, 松原和夫, 注射薬を含めたトータル薬物相互作用チェックシステムの構築, *病院薬学*, **24**, 584-589 (1998).
- 9) 栗屋敏雄, 大滝康一, 石原昌司, 小野尚志, 千葉薫, 板垣祐一, 山田武宏, 須野学, 早勢伸正, 田崎嘉一, 松原和夫, 注射薬を含めた相互作用チェックシステムによる併用禁忌の解析—薬歴の中での相互作用チェックの重要性, *医療薬学*, **31**, 425-434 (2005).
- 10) 松原和夫, 薬剤師業務とリスクマネジメント—大学病院・地域中核病院薬剤部における取り組み—, *医薬ジャーナル*, **38**, 1783-1790 (2002).
- 11) S.K. Hebel, K.H. Killion, T.H. Burnham, R.M. Short, W.L. Bell, S.L. Schweain, "Drug Facts and Comparisons 2002 Edition", Facts & Comparison, Inc., St. Louis, 2002, pp. 7-1099.
- 12) L.C. Sandra, Pharmacist's role in treating hypertension, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **59**, 666-667 (2002).
- 13) E.M. Vivian, Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic, *Pharmacotherapy*, **22**, 1533-1540 (2002).
- 14) A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, W.C.ushman, L.A. Green, J.L. Izzo Jr., D.W. Jones, B.J. Materison, S. Oparil, J.T. Wright Jr., E.J. Roccella, The National High Blood Pressure Education Program Coordi-

- nation Committee, the seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, *JAMA*, **289**, 2560-2572 (2003).
- 15) 吉山友二, 臨床で重要な薬物相互作用と患者マネジメント, *薬局*, **54**, 1242-1246 (2003).
  - 16) K.S. Fink, P.J. Byrns, Changing prescribing patterns and increasing prescription expenditures in Medicaid, *Ann. Fam. Med.*, **2**, 488-493 (2004).
  - 17) J.S. Weissman, C. Gatsonis, A.M. Epstein, Rates of avoidable hospitalization by insurance status in Massachusetts and Maryland, *JAMA*, **268**, 2388-2394 (1992).
  - 18) W.R. Doucette, R.P. McDonough, D. Klepser, R. MaCarthy, Comprehensive medication therapy management : identifying and resolving drug-related issues in a community pharmacy, *Clin. Ther.*, **27**, 1104-1111 (2005).
  - 19) “高血圧治療ガイドライン2004”, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版, 東京, 2004, pp. 28-34.
  - 20) S. Satas, A. Acikalin, O. Akpinar, Unusual electrocardiographic changes with propranolol and diltiazem overdose : a case report, *Am. J. Ther.*, **10**, 299-302 (2003).
  - 21) 藤野貴行, 長谷部直幸, 菊池健次郎, Ca拮抗薬とACE阻害薬/ARBの使い分け, *Clin. Calcium*, **15**, 1695-1708 (2005).