

平成20年度学術委員会学術第7小委員会報告

高齢者および慢性腎臓病患者への適正な薬物療法に関する調査・研究

～「重篤な腎障害」に関する禁忌薬物に関する調査～第2報

委員長

(大)熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野

平田 純生 Sumio HIRATA

委員

医療法人仁真会白鷺病院薬剤科

(社・福)京都社会事業財団西陣病院薬剤科

医療法人あかね会土谷総合病院薬剤部

和泉 智 Satoshi IZUMI

三宅 健文 Takefumi MIYAKE

鎌田 直博 Naohiro KAMATA

国家公務員共済組合連合会熊本中央病院薬局

東京薬科大学薬学部医療実務学研究室

独立行政法人労働者健康福祉機構千葉労災病院薬剤部

宮村 重幸 Shigeyuki MIYAMURA

竹内 裕紀 Hironori TAKEUCHI

長谷川 功 Isao HASEGAWA

はじめに

前回、平成19年度の熊本県内の腎専門医師・薬剤師に対するアンケート結果¹⁾により、腎に関する禁忌薬は171成分あり、そのなかには適切な代替薬がないものがあり、薬物療法の選択肢を狭めていることが明らかになった。また、「重篤な腎障害には禁忌」になっていながら適切な代替薬がない代表薬物として、鎮痛薬および唯一の経口抗凝固薬であるワルファリンが挙げられた。

これらのことから実情に即した添付文書の改訂を求めするため、今回は「重篤な腎障害に禁忌」の薬物の代表として、鎮痛薬およびワルファリンに対する腎専門医の全国規模の意識調査、および非ステロイド抗炎症薬（以下、NSAIDs）に関する使用実態調査を実施したので報告する。

方法

1. 腎・透析専門医に対する鎮痛薬およびワルファリンに関する意識調査

鎮痛薬およびワルファリンについて、腎・透析専門医に対して全国規模のアンケート調査を行った（図1）。本アンケートは、関西腎と薬剤研究会、北部九州腎と薬剤研究会、札幌腎と薬剤研究会、広島腎と薬剤研究会、中部腎と薬剤研究会、東京腎と薬剤研究会、熊本腎と薬剤研究会の役員およびその講演会参加者の所属する医療施設の腎専門医師、およびこれらの腎と薬剤研究会のない都道府県の日本腎臓学会・日本透析医学会の専門医の所属する266施設にアンケート用紙を郵送し、FAXで回答していただいた計283人の腎・透析専門医を対象とした。アンケート内容は図1に示す通りである。

1. 先生の専門を教えてください。○で囲んでください。 A. 腎臓内科 B. 泌尿器科 C. 循環器内科 D. 内科 E. 外科 F. その他 ()
2. NSAIDs、アセトアミノフェンは透析患者（重篤な腎障害）に禁忌になっていることをご存知でしたか？ ○で囲んでください。ただし、バイアスピリン、パファリン81mgなどの抗血小板薬はNSAIDsから除いてください（以下の設問も同様です）。 (はい いいえ)
3. 透析患者の通常の痛み、解熱などに何を主に処方しますか？ 主に使うものを1つだけ○で囲んでください。 A. NSAIDs（内服・坐薬を含む） B. アセトアミノフェン C. レバタン・ペンタジンなどの非オピオイド D. モルヒネ・オキシコドンなどの麻薬 E. その他 () もしHDとCAPD患者で処方する薬が異なる場合は、その旨を記載してください。 ()
4. 保存期腎不全患者（血清Cr値が常時1.5mg/dL以上）の通常の痛みに対して何を主に処方しますか？ 主に使うものを1つだけ○で囲んでください。 A. NSAIDs（内服・坐薬を含む） B. アセトアミノフェン C. レバタン・ペンタジンなどの非オピオイド D. モルヒネ・オキシコドンなどの麻薬 E. その他 ()
5. 後期高齢者（75歳以上）の通常の痛みに対して何を主に使いますか？ 主に使うものを1つだけ○で囲んでください。 A. NSAIDs（内服・坐薬を含む） B. アセトアミノフェン C. レバタン・ペンタジンなどの非オピオイド D. モルヒネ・オキシコドンなどの麻薬 E. その他 ()
6. ワルファリンは保存期腎不全患者や透析患者（重篤な腎障害）に禁忌になっていることをご存知ですか？ ○で囲んでください。 (はい いいえ)
7. 保存期腎不全患者や透析患者などの重篤な腎障害患者の血拴を起こしやすい症例に対してワルファリンを処方することがありますか？ ○で囲んでください。 1) 保存期腎不全患者 (はい、いいえ) 2) 透析患者 (はい、いいえ)
8. 先生の所属する医療機関のある都道府県名をお教えください。 ()

図1 腎専門医に対するアンケート内容

- 2007年10月～2008年3月末の6ヵ月間に透析患者に対してNSAIDs（内服・坐薬を含む；バイアスピリン，バファリン81mgなどの抗血小板薬はNSAIDsから除いてください）が処方された患者数（頓服など1回でも投与された患者も含む）は何人いましたか？ その間の全透析患者数（短期，一時在院患者含む；後期高齢透析患者も含む）は何人でしたか？
 HD：NSAIDs投与者数（ ）人
 その間の全血液透析患者数（ ）人
 CAPD：NSAIDs投与者数（ ）人
 その間の全CAPD患者数（ ）人
- 2007年10月～2008年3月末の6ヵ月間に保存期腎不全患者（血清Crが常時1.5mg/dL以上）に対してNSAIDs（内服・坐薬を含む；頓服など1回でも投与された患者数も含む；後期高齢保存期腎不全患者も含む）は何人いましたか？ その間の保存期腎不全患者（血清Crが常時1.5mg/dL以上；短期，一時在院患者含む）は何人いましたか？
 NSAIDs投与者数（ ）人
 その間の保存期腎不全患者数（ ）人
- 2007年10月～2008年3月末の6ヵ月間に透析患者，保存期腎不全患者を除く後期高齢者（75歳以上）に対してNSAIDs（内服・坐薬を含む；頓服など1回でも投与された患者数も含む）は何人いましたか？ その間の後期高齢者数（75歳以上；短期，一時在院患者含む）は何人いましたか？
 NSAIDs投与者数（ ）人
 その間の後期高齢者数（ ）人
- 調査上，長期高齢者から透析患者や保存期腎不全患者を除くことが可能な施設は以下に回答してください。
 その場合，3の回答は必要ありません。
 NSAIDs投与者数（ ）人
 その間の透析患者を含む後期高齢者数（ ）人
 NSAIDs投与者数（ ）人
 その間の保存期腎不全患者を含む後期高齢者数（ ）人
 NSAIDs投与者数（ ）人
 その間の透析患者，および保存期腎不全患者を含む後期高齢者数（ ）人

図2 腎専門医療機関に対するNSAIDs使用実態調査内容

図1に示す3～5の設問に関しては，アセトアミノフェン処方率についてカイ二乗検定を行い， $p < 0.05$ 未満を有意とした。

2. 透析患者，CAPD患者，保存期腎不全患者，腎不全を除く後期高齢者に対するNSAIDsの処方状況

さらに，透析患者，保存期腎不全患者，後期高齢者へのNSAIDs，アセトアミノフェンの使用実態を調査するため，前述の全国7箇所の腎と薬剤研究会の役員の所属する医療施設の薬剤師に対して図2のアンケート調査を行い，NSAIDs処方率についてBonferroni解析を行い， $p < 0.0125$ 未満を有意とした。

結果

1. 腎・透析専門医に対するNSAIDsおよびアセトアミノフェンおよびワルファリンに関する意識調査(図3)

40都道府県の医師283人から回答が得られ，専門分野の内訳は，腎臓内科56.3%，泌尿器科17.6%，内科10.4%，外科7.5%，循環器内科5.0%，その他3.2%であった。

NSAIDs，アセトアミノフェンは透析患者（重篤な腎障害）に禁忌になっていることを知っていた医師は53.0%であり，ほぼ半数の医師はNSAIDs，アセトアミノフェンが透析患者に禁忌になっていたことを知らなかった。

透析患者の通常痛み，解熱などに処方する薬物は，NSAIDs 74.7%，アセトアミノフェン22.0%，ブプレノ

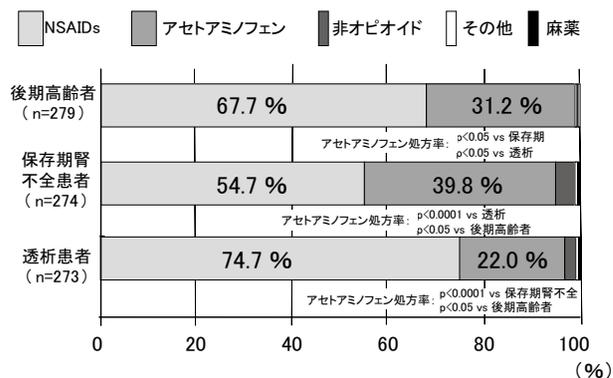


図3 通常痛み，解熱などに何を主に処方するか？（腎専門医に対するアンケート）

ルフィンやペンタゾシンなどの非オピオイド2.2%，モルヒネ・オキシコドンなどの麻薬0.4%，その他0.7%であった。HDとCAPD患者で処方する薬が異なると答えた医師は4人で，残腎機能のあるCAPD患者に対して3人はアセトアミノフェンを処方し，1人はスリダクを処方すると答えた。保存期腎不全患者の通常痛みに対して処方する薬物は，NSAIDs 54.7%，アセトアミノフェン39.8%，非オピオイド4.4%，麻薬0.4%，その他0.7%であった。後期高齢者の通常痛みに対して処方する薬物は，NSAIDs 67.7%，アセトアミノフェン31.2%，非オピオイド0.4%，麻薬0.4%，その他0.4%であった。

アセトアミノフェン処方率は保存期腎不全患者で39.8%と，透析患者22%，後期高齢者31.2%比し有意に高く（各 $p < 0.0001$, $p < 0.05$ ），後期高齢者は透析患者に比し有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。

ワルファリンが保存期腎不全患者や透析患者（重篤な腎障害）に禁忌になっていることを知っていると答えた医師は26.2%のみであり，3/4の医師はワルファリンが重篤な腎障害に禁忌であることを認識していなかった。保存期腎不全患者，透析患者で血栓を起こしやすい症例に対しワルファリンを処方することがあると答えた医師は各々85.3%，88.6%であり，ともに非常に高い値を示した。

2. 透析患者，CAPD患者，保存期腎不全患者，腎不全を除く後期高齢者に対するNSAIDsの処方実態調査(図4)

各地の腎と薬剤研究会に所属する14医療機関（東京7，関西3，熊本2，北部九州1，北海道1）の薬剤師からの調査結果が得られた。

同一調査期間の半年間にNSAIDsが処方された血液透析患者，CAPD患者は，全血液透析患者数，全CAPD患者数の各々33.0%（14施設），27.9%（7施設）であった。同じ半年間にNSAIDsが処方された保存期腎不全患者は，全保存期腎不全患者数の22.8%（6施設）であった。

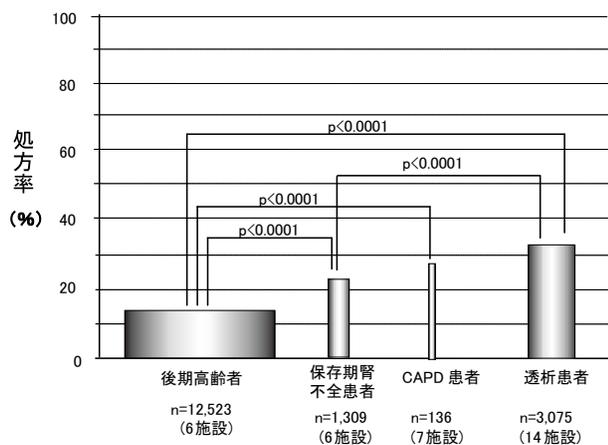


図4 NSAIDs処方率 (14施設)

透析患者へのNSAIDs処方率は、保存期腎不全患者、後期高齢者に比し有意に高かった (各 $p < 0.0001$)。CAPD患者でも後期高齢者に比しNSAIDs処方率は有意に高かった ($p < 0.0001$) もの、保存期腎不全患者との間に有意差は認められなかった。保存期腎不全患者のNSAIDs処方率は、前述のごとく透析患者に比し有意に低かったものの、後期高齢者よりも有意に高かった (各 $p < 0.0001$)。

考察

今回の大規模アンケート調査では、腎専門医に対するアンケート結果でありながら、約半数の医師はNSAIDsが透析患者には禁忌であるという事実を認識していなかったことが明らかになった。NSAIDsは腎虚血あるいは間質性腎炎などによる腎障害を起こすことがあるため「重篤な腎障害に対して禁忌」となっているが、無尿の透析患者はこれ以上腎機能が悪化することはないことから、腎機能の廃絶した無尿の透析患者に対してまで禁忌になっていることは不可思議と思われる。

添付文書上では「重篤な腎障害」にも使用可能な鎮痛薬は、ブプレノルフィンやペンタゾシンなどに代表される非オピオイド鎮痛薬、または麻薬しか存在しない。これらは、明らかにNSAIDs以上に深刻な副作用があると考えられる。そのため、NSAIDsの添付文書の記載は「重篤な腎障害に対して禁忌。ただし、無尿の透析患者はこの限りではない」とするべきであると考えられる。

ただし、米国では関節炎で少なくとも1年に16,500人が²⁾、リウマチに関しては少なくとも1年で2,000人³⁾がNSAIDsによって、多くは上部消化管出血が原因で死亡している。一方、鎮痛下熱薬のアセトアミノフェンはNSAIDsと異なり末梢のプロスタグランジン生成をほとんど抑制しないため、米国では未熟児の発熱時に鼻腔チューブより懸濁液として投与されているように、COX-2

表1 アセトアミノフェンとNSAIDsの添付文書の禁忌事項の比較

商品名 一般名	ロキソニン® ロキソプロフェンNa	カロナール® アセトアミノフェン
消化性潰瘍のある患者	禁忌	禁忌
重篤な血液の異常がある患者	禁忌	禁忌
重篤な肝障害のある患者	禁忌	禁忌
重篤な腎障害のある患者	禁忌	禁忌
重篤な心機能不全のある患者	禁忌	禁忌
過敏症のある患者	禁忌	禁忌
アスピリン喘息のある患者	禁忌	禁忌
妊娠末期の婦人	禁忌	—

選択的阻害薬以上に胃障害の少ない「空腹時にも服用可能な」鎮痛薬として認識され、CKD患者に多用されている。しかしながら、我が国の添付文書ではアセトアミノフェンは消化性潰瘍に禁忌になっており、その他の禁忌項目もNSAIDsとほとんど同じ内容であり (表1)、これらは同一の薬理作用を持つと誤解されているのではないかと疑われる。

さらに米国では、保存期腎不全患者にはNSAIDsはほとんど投与されることはなく、腎障害を起こしにくいアセトアミノフェンが積極的に処方されている。今回の腎専門医に対するNSAIDsの処方状況調査の結果においては、一定期間内の血液透析患者への実際のNSAIDs処方率は保存期腎不全患者、後期高齢者に比し有意に高く、CAPD患者のNSAIDs処方率も後期高齢者に比し有意に高かった。これらのことは、透析患者に痛みを持つ患者が多いこと、腎専門医は保存期腎不全患者には腎障害のあるNSAIDsの処方を控えている可能性が示唆される。しかし、それでも米国、英国に比し、我が国のアセトアミノフェン処方率がNSAIDsに比し非常に低いのは、最大用量が米国4.0g/日、英国6.0g/日に対し、我が国では1.5g/日と非常に低いため「効かない」というイメージが強いことが考えられる。

また、腎専門医に対するアンケート調査によると、保存期腎不全患者のアセトアミノフェン処方率は透析患者、後期高齢者に比し有意に高く、我が国においても腎専門医は腎障害を悪化させるNSAIDsよりもむしろアセトアミノフェンを処方していることが明らかになった。これらの結果より、腎機能悪化を防ぐためにCKD患者の鎮痛薬としてアセトアミノフェンは「禁忌薬」にするよりもむしろ「慎重投与」とし、積極的、かつ慎重に投与されるべき薬物と考えられる。

透析歴20年以上の患者は100%痛みがあるといわれており、透析患者にアセトアミノフェン・NSAIDsは日常的に使用され、投与せざるを得ないと思われる。しかし、これらの鎮痛薬のほとんどが「重篤な腎障害には禁忌」

になっている。今回のアンケート結果では、「重篤な腎障害には禁忌」でも使用可能なペンタゾシンやブプレノルフィンなどの非オピオイド鎮痛薬および麻薬を透析患者の痛みに第一選択薬と使用すると答えた医師は各々6人(2.2%)、1人(0.4%)のみであり、保存期腎不全患者でも各々12人(4.4%)、1人(0.4%)のみであった。これらの結果は、裏を返せば「重篤な腎障害には禁忌」であるアセトアミノフェン、NSAIDsを禁忌対象患者に対して95%以上の医師が第一選択薬として処方する意思を持っていることを示しており、添付文書の内容と使用実態は大きく乖離していることが示唆された。

ワルファリンに関しては「重篤な腎障害には禁忌」と認識している腎専門医はわずかに26.2%と低く、鎮痛薬よりもはるかに禁忌に対する認識度が低かった。一方、「保存期腎不全患者・透析患者で血栓を起こしやすい症例に対してワルファリンを処方することがある」と答えた医師は各々85.3%、88.6%と非常に高率であった。ワルファリンは、重篤な腎不全患者であってもPT-INRをこまめに測定し、出血の予兆を患者に十分説明することによってより安全に使用することは可能と思われる。CKD患者増加の最大の問題点は、心血管障害による死亡率が非常に高いことである。経口薬の代替薬がないワルファリンを非常に高い血栓症発症のリスクを持っている

CKD症例に対して投与しないほうがリスクが高くなる「重篤な腎障害患者」のケースは非常に多いのではないだろうか？

禁忌薬物を使用した際に発現した副作用に対して医薬品副作用被害救済制度による給付が行われるかどうかを調べたところ、給付の基準が適正使用であるため、禁忌薬物使用時の副作用に対して給付が行われるという保障がないのが現状である。これらのことから、今後、腎障害に禁忌の薬物に関して処方実態調査をさらに詳細に調査することにより、実情に即した添付文書の改訂を求めなければならないと思われる。

引用文献

- 1) 平田純生, 和泉 智, 三宅健文, 鎌田直博, 宮村重幸, 竹内裕紀, 長谷川功: 学術委員会学術第8小委員会報告 高齢者および慢性腎疾患患者への適正な薬物療法に関する調査・研究～「重篤な腎障害」に関する禁忌薬物に関する調査～第1報, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 1162-1163 (2008).
- 2) G. Singh, P. Alto: Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy, *Am. J. Med.*, **105**, 31S-38S (1998).
- 3) J.F. Fries, S.R. Miller, P.W. Spitz *et al.*: Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use, *Gastroenterology*, **96**, 647-655 (1989).

平成20年度学術委員会学術第8小委員会報告

ファーマシューティカルケアの薬剤経済学的研究に関する検討

委員長

(大)浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

川上 純一 Junichi KAWAKAMI

委員

済生会横浜市東部病院薬剤センター (大)新潟大学医歯学総合病院薬剤部

赤瀬 朋秀 Tomohide AKASE 佐藤 博 Hiroshi SATO

特別委員

大阪薬科大学薬学部臨床実践薬学 (大)東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学 (大)東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学

恩田 光子 Mitsuko ONDA 草間真紀子 Makiko KUSAMA 福田 敬 Takeshi FUKUDA

緒言

学術委員会学術第8小委員会(以下、本委員会)「ファーマシューティカルケアの薬剤経済学的研究に関する検討」では、日本におけるファーマシューティカルケアの現状

とその薬剤経済学的な効果に関する検証を行うことを目的としている¹⁾。

本研究が必要とされる3つの要因として、EBMによる臨床疫学・医療経済学の発展、日本における医療界の経済・財政状況、薬剤師と薬剤師業務を取り巻く社会環境