

薬物相互作用および有害作用の予測・回避対策に関する医療薬学的研究

角田 昌彦

〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1 福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室

An approach of pharmaceutical health care to establish the estimate and avoidance management of drug interactions and adverse reactions

Masahiko Tsunoda

Department of Pharmaceutical Care and Health Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Fukuoka, 814-0180, Japan

Abstract

Pharmacists has a duty to practice rationalizing use of drugs to ensure the effectiveness and safety of drugs. To practice rationalizing use of drugs smoothly, it is important to detect new evidences obtained by the study of pharmacoepidemiology or non-clinical safety tests, and to evaluate and combine the several evidences. In our study, we stated about the unknown adverse reactions in chapter 1 and 2, and about the risk of known adverse reactions.

In chapter 1, it could be suggested that chelation occurred in some combinations between aojiru products and fluoroquinolones. In chapter 2, the results suggest that it is possible to form chelates and decrease the antimicrobial activity of NQE (eyedrops of the fluoroquinolones) when NQE and MIE (eyedrops containing metal ions) are administered at the same time. In chapter 3, it was obvious that the risk of fall increased about 7 times when anti-hypertension drugs were prescribed newly.

The present study suggests the practical strategy pointing to improvement of safety in pharmacotherapy, and it is expected to apply in clinically.

【ニューキノロン系抗菌剤と青汁健康食品の相互作用】

<目的>近年、食と健康に関する関心が非常に高まっており、セルフメディケーションの浸透によって健康食品やサプリメントの使用が増加している。それに伴って健康食品と医薬品との相互作用による薬物治療上の問題が生じる可能性が指摘されている(1-4)。そこで本研究では、金属カチオン含有製剤との併用でバイオアベイラビリティが低下することが知られているニューキノロン系抗菌剤(NQ)と(5-10)、近年、薬剤との相互作用が懸念されている健康食品のうち、金属カチオンを含有している健康食品の1つである青汁健康食品の相互作用について、吸光度測定により基礎的検討を行った。

<方法>青汁を主原料別に A:ケール、B:大麦若葉、C:桑の葉または D:プチヴェールの4種に分類し、それぞれの青汁製品とノルフロキサシン(NFLX)、シプロフロキサシン(CPFX)およびオフロキサシン(OFLX)とのキレート形成能について、NQあるいはNQと青汁の混合物の吸収極大波長における吸光度を指標として評価した。

<結果>NQ標準試料と青汁試験試料の吸光度を比較すると、NFLXと青汁Cの組み合わせが最も低く、次にCPFXと青汁C、CPFXと青汁D、CPFXと青汁Aの順であった(Table 1)。よって、これらの組み合わせにより青汁によりNQ濃度が低下することが示唆された。

Table 1. NQと青汁混合物の吸光度比較

NQ	A	B	C	D
NFLX	±	±	++	±
CPFX	+	-	+	+
OFLX	-	-	-	-

++:吸光度比 0~40%, +:吸光度比 40~60%, ±:吸光度比 60~80%, -:吸光度比 80~100%

<考察>青汁によるNQの吸収極大波長における吸光度の低下は、青汁中の金属カチオンとNQとのキレート形成、もしくは吸着、分解などの物理的要因によるNQ濃度の低下を反映するものと考えられる。特にキレート形成能が高いとされるNFLXとCPFXにおいて(11)、青汁健康食品との相互作用が起こり得ることが吸光度測定より示唆されたが、青汁製品間で主原料や含有成分量が異なることから、医薬品との相互作用の程度や頻度を一律に評価できないことが明らかとなった。しかし、NQと青汁健康食品との相互作用は起こり得ることより、薬剤師は患者が独自に行っているセルフメディケーションに関する情報も正確に把握することが必須であることが示唆された。

【ニューキノロン系点眼剤の抗菌活性に及ぼす金属カチオン含有点眼剤の影響】

<目的>NQ は、金属カチオン含有製剤と難溶性のキレート体を形成しバイオアベイラビリティが低下することが知られている (11, 12)。従って、内服によりキレート体が形成されれば、消化管からの吸収が阻害され血中濃度が低下することにより抗菌作用が減弱する。一方、有効成分または添加剤（アスパラギン酸 Mg・K、MgCl₂、CaCl₂ など）に金属カチオンを含む点眼剤（MIE）は、現在わが国で使用されている点眼剤の中で、23 剤（OTC：9 剤、医療用医薬品：14 剤）存在した。よって、眼内もしくは涙液中においてニューキノロン系点眼剤（NQE）と MIE を同時に併用した場合、NQE と MIE 内の金属カチオンがキレート体を形成し抗菌活性が減弱すると考えられる。しかしながら、NQE と MIE とのキレート形成の問題について未解決である。今回、我々は NQE と MIE の併用が、NQE の抗菌活性に及ぼす影響について検討した。

<方法>結膜炎の起炎菌である *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) および *Escherichia coli* (*E. coli*) を今回の研究で測定菌として使用した。細菌は 37°C、10mL 感受性ブイオン培地（栄研化学株）中で対数増殖期（ 1×10^8 CFU/mL に相当する、600nm での 0.4 光学密度となる時と仮定した；CFU：colony-forming unit）まで培養した。その後、菌体を遠心分離（5,000×g、10 分間）して、1mL の人工涙液中で洗浄し、 1×10^9 CFU/mL の菌体を採取した。次に、菌液が 1×10^3 CFU/mL となるよう人工涙液で希釈し、それにヒト涙液に含まれている 1%グルコースを 60 μL 加えた。その後、試験液を滅菌水群、NQE 群、NQE+MIE 群、MIE 群に設定し、滅菌水群には滅菌水を 110 μL、NQE 群には NQE が 0.1 または 30 μg/mL となるよう、MIE 群には MIE を 100 μL と滅菌水を 10 μL、NQE+MIE 群には MIE を 100 μL と NQE を 0.1 または 30 μg/mL となるようそれぞれ添加した。それらを 37°C で 1 時間インキュベーションした後、そのうちの 100 μL をミューラーヒントン S 寒天培地（栄研化学株）に塗布し、37°C で 18 時間培養した。CFU 測定は手動でカウントした。NQE はノルフロキサシン（NFLX）点眼剤およびレボフロキサシン（LVFX）点眼剤を用いた。

＜結果＞*S. aureus* に対する NQE の抗菌活性について Fig. 1 に示した。NFLX 群の CFU (滅菌水群の約 65%) または LVFX 群の CFU (滅菌水群の約 4%) は滅菌水群より減少した。一方、NFLX+MIE 群 (NFLX 群の約 1.38 倍) または LVFX+MIE 群 (LVFX 群の約 3.89 倍) は、NQE 群と比較すると CFU の増加が認められた。特に、NFLX+MIE 群は NFLX 群に比して CFU が有意に増加した。*E. coli* に対する NQE の抗菌活性について Fig. 2A、2B に示した。NQE 群は滅菌水群に比べて CFU が減少した。一方、NQE+MIE 群は NQE 群と比較すると CFU の増加は認められなかった。NQE の濃度を 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から抗菌活性と菌の生存が同時に認められると推測される 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に変更して同じ測定を行った。*E. coli* に対する NQE (0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の抗菌活性について Fig. 2C、2D に示した。すると、NFLX 群は滅菌水群と比較すると CFU が減少し、NFLX+MIE 群 (NFLX 群の約 2.04 倍) は NFLX 群と比較すると CFU の有意な増加が認められた。また LVFX に関しても、LVFX 群は滅菌水群と比較すると CFU が減少し、LVFX+MIE 群 (LVFX 群の約 17.9 倍) は LVFX 群と比較すると CFU の有意な増加が認められた。

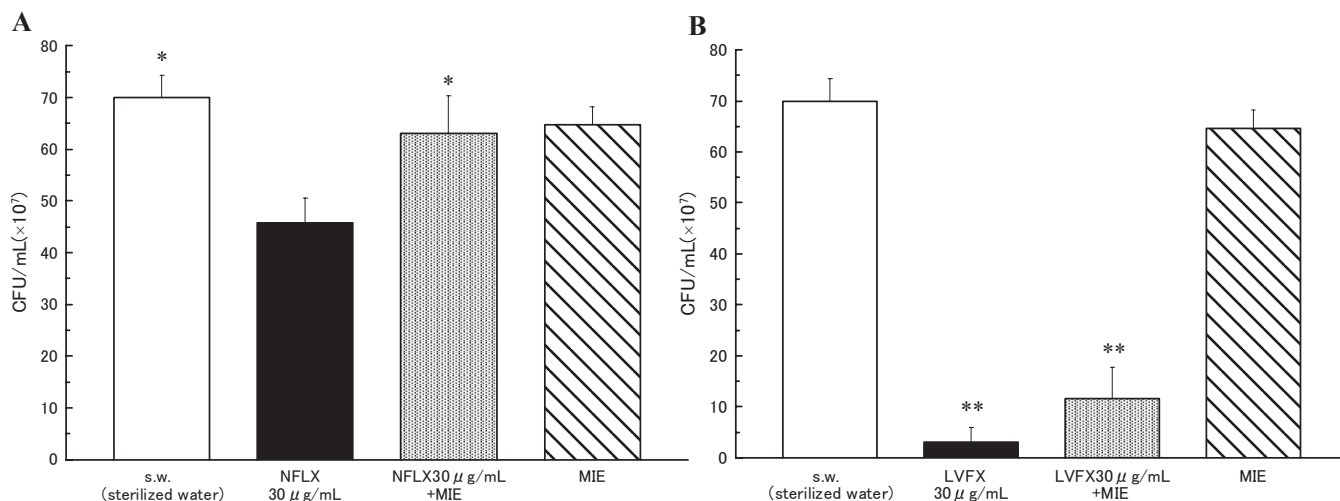


Fig. 1. Antimicrobial activities of NQE to *S. aureus*.

NQE were used for NFLX (A) and LVFX (B). Values are the means \pm S.E.M. (n = 3).

* p < 0.05, significant difference from NQE group (NFLX 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$). ** p < 0.01, significant difference from s.w..

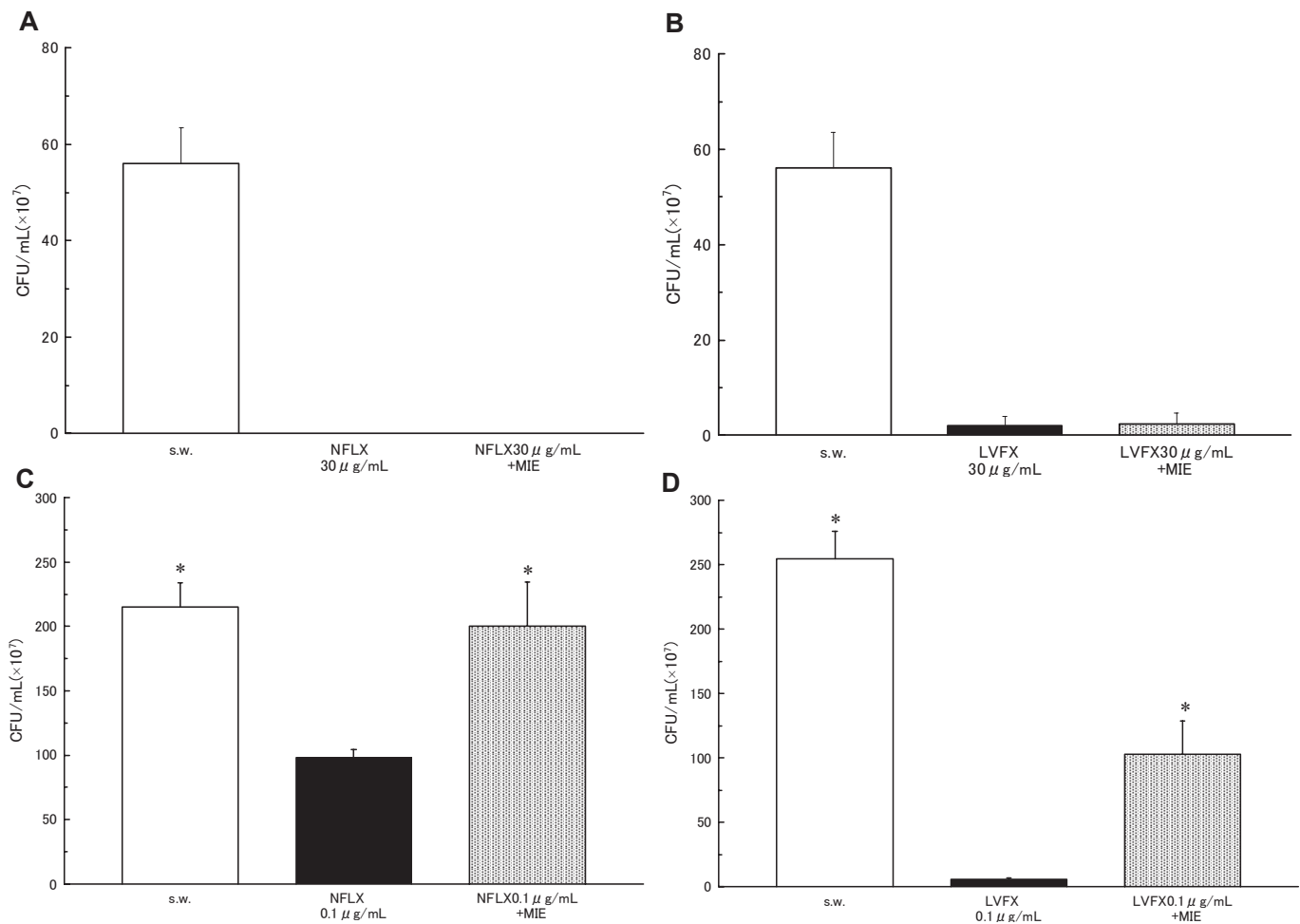


Fig. 2. Antimicrobial activities of 30µg/mL NFLX (A), 30µg/mL LVFX (B), 0.1 µg/mL NFLX (C) and 0.1µg/mL LVFX (D) to *E. coli*.

Values are the means \pm S.E.M. (A, B ; n = 3, C,D ; n = 4). * p < 0.05, significant difference from NQE group (NFLX and LVFX 0.1µg/mL).

<考察>NQEにMIEを添加することにより *S. aureus* 及び *E. coli* のCFUが増加したため、MIEにより眼内におけるNQEの抗菌活性低下の可能性があることが示唆された。NQEとMIEを併用する際は同時使用を避けなるべく間隔をあけることが望ましいが、間隔の程度について今まで報告されていないため、*in vivo* またはヒトでの研究など更なる検討が必要である。

【高齢者における転倒・転落事故発症の薬剤危険因子に関する疫学研究】

<目的>高齢者の転倒・転落事故は、病院内におけるインシデント事例の約2割を占め、寝たきりや要介護状態の引き金となる(13)。従って、転倒・転落事故の危険因子を明らかにし、その対策を講ずることは、治療継続による疾患の緩解、患者のQOL (quality of life) の向上、医療費の低減に寄与し、医療安全管理を遂行する上で極めて重要な課題であると考えられる。なかでも、精神機能や運動機能を低下させる可能性がある薬剤は、転倒・転落事故を誘発する重要な要因の一つと考えられている(14)。

今までに報告された薬物療法と転倒・転落リスクに関する研究は、主に高齢者施設に居住している高齢者を対象にした研究が多く、活動レベルが低い傾向にある急性期病棟の患者を被験者とした研究は少ない。そこで、我々は急性期病棟（福岡徳州会病院；600床）の入院患者における転倒・転落インシデントレポートをもとに転倒・転落症例の収集と調査を行うとともに、転倒・転落事故発症の薬剤危険因子について各薬効群別、併用パターン別、服用薬剤数別、もしくはベンゾジアゼピン系薬剤及び類似した薬理作用を持つ非ベンゾジアゼピン系薬剤（BZDs）服用数別に解析し、ケース・クロスオーバー法を用いて転倒・転落リスクを比較検討した。

<対象および方法>2003年3月から2005年8月（30ヶ月）までの間に、福岡徳州会病院で報告されたインシデントレポートから入院患者の転倒・転落症例を収集した。患者プロフィール（年齢、性別、受診診療科、体重、肝または腎機能検査値）、発生時刻、発生場所、

外傷の程度、外因的ハイリスク要因、内因的ハイリスク要因及び薬歴は、インシデントレポートと診療録より収集した。オッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）の算出および統計解析はDr. SPSS II[®] for windows を使用して行った。

Table 2. 各薬効群における転倒・転落リスク

	OR (95%CI)		
	Case-C1	Case-C12	Case-C123
ω1選択性睡眠薬	3.80 (1.42-10.18)	4.00 (1.93-8.30)	3.69 (2.00-6.81)
ω1非選択性睡眠薬	2.45 (1.22-4.95)	2.13 (1.31-3.45)	1.86 (1.25-2.78)
抗不安薬	3.25 (1.47-7.18)	2.88 (1.66-5.00)	2.72 (1.72-4.30)
統合失調症用薬	1.70 (0.78-3.71)	1.43 (0.82-2.50)	1.12 (0.70-1.79)
抗ヒスタミン薬	9.00 (1.14-71.04)	3.17 (1.26-7.93)	1.93 (1.01-3.68)
糖尿病用薬	1.50 (0.53-4.21)	1.33 (0.63-2.82)	1.39 (0.76-2.55)
降圧薬	7.25 (2.55-20.62)	7.71 (3.51-16.95)	7.20 (3.72-13.95)
利尿薬	1.80 (0.60-5.37)	1.60 (0.73-3.53)	1.47 (0.76-2.83)
筋弛緩薬	1.00 (0.06-15.99)	0.33 (0.03-3.20)	0.20 (0.02-1.71)
抗パーキンソン病薬	3.80 (1.42-10.18)	4.00 (1.93-8.30)	3.20 (1.79-5.71)
H2遮断薬	3.50 (1.15-10.63)	3.86 (1.68-8.86)	3.08 (1.61-5.91)

Table 3. 服用薬剤数による転倒・転落リスクの変化

服用薬剤数	OR (95%CI)		
	Case-C1	Case-C12	Case-C123
0-2剤	1	1	1
3-5剤	2.645 (1.639-4.299)	2.332 (1.508-3.607)	2.091 (1.374-3.181)
6-8剤	2.445 (1.497-3.994)	2.108 (1.353-3.284)	1.878 (1.225-2.878)
9剤≦	3.355 (2.069-5.370)	3.095 (2.023-4.736)	2.789 (1.853-4.197)

<結果>薬効群別のORをTable 2に示した。ω1選択性睡眠薬、ω1非選択性睡眠薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗パーキンソン病薬およびH₂遮断薬のORにおける95%CIの下限值が1以上を示したため、これらの薬効群は転倒・転落との関連性が有意である、即ち転倒・転落を誘発する薬剤であるということが出来る。服用薬剤数別に算出したORは、3-5剤と6-8剤のORに比して9剤≦のOR

Table 4. BZDs服用数による転倒・転落リスクの変化

BZDs服用数	OR (95%CI)		
	Case-C1	Case-C12	Case-C123
0剤	1	1	1
1剤≦	1.569 (1.163-2.116)	1.487 (1.150-1.923)	1.415 (1.112-1.802)
2剤≦	1.505 (1.001-2.264)	1.475 (1.039-2.093)	1.378 (0.994-1.911)
3剤≦	1.617 (0.805-3.249)	1.534 (0.852-2.761)	1.399 (0.812-2.410)

が高かったため、薬剤数が多くなる程、転倒・転落リスクが上昇する傾向にあることがわかった（Table 3）。BZDs 服用数による転倒・転落リスクは、Case vs C1 での 3 剤 \leq における OR の値（1.617）が最も大きく、Case vs C123 での 2 剤 \leq における OR の値（1.378）が最小だった。また、BZDs の剤数が増加しても、OR の値は大幅に増加しない傾向にあった（Table 4）。

<考察>新規に薬剤が処方された場合は、降圧薬、BZDs、抗ヒスタミン薬、抗パーキンソン病薬および H₂ 遮断薬において転倒・転落発生に十分な注意を要することが示唆された。また、薬剤の種類を問わず服用薬剤数が増加した際には転倒・転落リスクが上昇すること、または BZDs 服用数は 1 剤と 2、3 剤で転倒・転落リスクはほぼ変わらないことが結果より導かれた。転倒・転落事故予防のために薬剤師が、このようなエビデンスをもとに医師の処方設計の支援を行うことにより、高齢者または転倒・転落を経験したことがある患者に対して、転倒・転落事故予防のために最適な薬物療法を施行することができると思う。

【総括】

薬剤有害作用の予測・回避対策として薬剤師は、患者が独自に行っているセルフメディケーションに関する情報または今までの転倒・転落歴といった患者プロフィールを正確に把握することが必須であり、その情報と薬剤服用状況をもとにエビデンスに基づいた薬学的解析を行うことが重要であると考えられる。本論文は、薬物療法の安全性向上を目指した実践的な戦略の構築を可能にするものであり、今後の臨床応用が期待される。

参考文献

- 1) L.G. Miller, Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions, *Arch. Intern. Med.*, **158**, 2200-2211 (1998).
- 2) A. Fugh-Berman, Herb-drug interactions, *Lancet*, **355**, 134-138 (2000).
- 3) Z. Hu, X. Yang, P.C.Ho, S.Y. Chan, P.W. Heng, E. Chan, W. Duan, H.L. Koh, S. Zhou, Herb-drug interactions: a literature review, *Drugs*, **65**, 1239-1282 (2005).
- 4) C. Ulbricht, E. Basch, W. Weissner, D. Hackman, An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration, *Expert. Opin. Drug. Saf.*, **5**, 719-728 (2006).
- 5) D.E. Nix, W.A. Watson, M.E. Lener, R.W. Frost, G. Krol, H. Goldstein, J. Lettieri, J.J. Schentag, Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 700-705 (1989).
- 6) K.M. Deppermann, H. Lode, Fluoroquinolones: interaction profile during enteral absorption, *Drugs*, **45** (Suppl 3), 65-72 (1993).
- 7) Y. Okabayashi, F. Hayashi, Y. Terui, T. Kitagawa, Studies on the interaction of pyridone carboxylic acids with metals, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 692-696 (1992).
- 8) K.T. Kivisto, P. Ojala-Karlsson, P.J. Neuvonen, Inhibition of norfloxacin absorption by dairy products, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **36**, 489-491 (1992).
- 9) P.J. Neuvonen, K.T. Kivisto, P. Lehto, Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**, 498-502 (1991).
- 10) J.F. Hoogkamer, C.H. Kleinbloesem, The effect of milk consumption on the pharmacokinetics of fleroxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers, *Drugs*, **49** (Suppl 2), 346-348 (1995).
- 11) Y. Mizuki, I. Fujiwara, T. Yamaguchi, Pharmacokinetic interactions related to the chemical structures of fluoroquinolones, *J. Antimicrob. Chemother.*, **37**(Suppl A), 41-55 (1996).
- 12) B.M. Lomaestro, G.R. Bailie, Absorption interactions with fluoroquinolones. 1995 update, *Drug. Saf.*, **12**, 314-33 (1995).
- 13) 川村治子, 厚生科学研究補助金平成 11 年度医療技術評価総合研究事業総括報告書. 医療のリスクマネジメントシステム構築に関する研究. 2000.
- 14) 葛原茂樹, 老人の転倒を来たしやうい薬剤, *Geriatric Medicine*, **29**, 671-675 (1991).

謝辞

本研究に際し、終始御懇切な御指導ならびに御鞭撻を賜りました福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 片岡泰文 教授に心より深く感謝の意を表します。

併せて、本論文を査読していただき、貴重なる御意見と御校閲を賜りました福岡大学薬学部医療管理学教室 二神幸次郎 教授ならびに福岡大学薬学部医薬品情報学教室 原周司 助教授に謹んで感謝を申し上げます。

さらに、本研究達成のため、終始変わらざる御指導と多大な御尽力を賜りました就実大学薬学部病院薬剤実習センター 江川孝 講師、福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 首藤英樹 助教授、同教室 山内淳史 助手、ならびに同教室 富永宏治 非常勤講師に深甚なる謝意を表します。

また、本研究において、共同研究者として御助力と御指導を賜りました福岡徳州会病院薬剤部長 平川雅章 先生、福岡大学薬学部微生物薬品化学教室 見明史雄 教授、同教室 鹿志毛信広 助教授ならびに同教室 佐藤朝光 助手に心より感謝致します。

最後に、本研究を遂行するにあたり、多大なる御協力、御助言を頂きました福岡徳州会病院薬剤部の諸先生方ならびに福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 勢島仁美氏、和田智美氏、嬉野健一氏、末石浩二氏をはじめとする同教室の卒業生、在籍員の皆様に対して深く感謝致します。