

処方せんデータベースを活用した処方実態調査 —高脂血症治療薬の適正使用に関する考察—[†]

武立啓子*, 田中依子, 小杉義幸, 長坂達夫
東京薬科大学薬学部 Drug Rational 研究開発センター[‡]

An Analysis of Antiarteriosclerotic Agents Using a Prescription Database[†]

Keiko Butatsu*, Yoriko Tanaka, Yoshiyuki Kosugi and Tatsuo Nagasaka
Drug Rational Center, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Tokyo University of Pharmacy and Life Science[‡]

[Received December 26, 2000]
[Accepted July 16, 2001]

In order to study the proper use of anti-hyperlipidemic agents, we searched and analyzed a recently established database of 142,752 community pharmacy records of 25,359 patients for a one year period from November 1998 to October 1999. A total of 12,495 prescriptions in 1,507 patients taking anti-hyperlipidemic agents were investigated. The average patient age was 64.09 years, and the average cost of drugs per prescription was ¥13,996.

Based on an analysis of the anti-hyperlipidemic agent groups, statins, including pravastatin and simvastatin were prescribed the most (82.4%), fibric acids including bezafibrate were the second most prescribed (12.4%), followed by probucol (4.6%), nicotinic acid (2.1%) and bile acid sequestrants (1.0%) including cholestyramine. Statins, which are highly effective in lowering LDL cholesterol, were used alone for the most part, and approximately 75% of all the patients received statin monotherapy.

The average number of drugs per prescription was 5.75 (range 1 to 23 drugs) thus indicating that patients with hyperlipidemia tend to be prescribed multiple-drug regimens. Based on the analysis of the patients and concomitant drugs, the most frequently prescribed drug was found to be aspirin dialuminate for children (15.1%), followed by teprenone (14.2%), ticlopidine (13.7%) and amlodipine (12.7%). The most frequently prescribed drug group was peptic ulcer agents (42.4%), followed by vasodilators (41.6%), antihypertensives (37.2%), anticoagulants (35.4%), benzodiazepines (41.6%) and antidiabetics (14.0%). These findings suggest that patients with hyperlipidemia tend to have multiple risk factors for coronary heart disease (CHD) such as ischemic cardiopathy, hypertension and diabetes mellitus, and patients at high risk for CHD should receive more intensive therapy than patients at lower risk.

Inappropriate drug use and combinations are as follows: In patients at lower risk for CHD who take only anti-hyperlipidemic agent, intensive dietary therapy and exercise should first be considered before drug treatment. The most frequently prescribed peptic ulcer agents, which may be used easily, should be analyzed for its cost-effectiveness. The combination of statin and fibrate (2.9%) may lead to a severe rhabdomyolysis and should be avoided. When simvastatin and CYP 3A4 inhibitor such as clarithromycin is administered concomitantly (0.5%), severe rhabdomyolysis may also occur.

[†] 本報の内容は第6回日本薬剤疫学会学術総会(東京, 2000年11月)にて発表。

[‡] 東京都八王子市堀之内1432-1; 1432-1, Horinouchi, Hachioji-shi, Tokyo, 192-0392 Japan

These results suggest that doctors and pharmacists need a greater awareness of inappropriate drug use and harmful drug interactions.

Keywords — prescription database, anti-hyperlipidemic agent, hyperlipidemia, risk factor for CHD, proper use of drug

緒 言

薬物療法は従来行われていたような経験的なものから、今日では、疫学調査や最新の医学・薬学情報から得られた *evidence* に基づき適正に実施されることが強く求められている。そこで本学 DR センターで構築した処方せんデータベース¹⁾を活用して処方実態調査を行い、個々の患者と疾患に対する薬物療法の実態を明らかにするとともに、薬剤選択が科学的に適正か否かを検討するために、今回は代表的な生活習慣病である高脂血症患者の薬物療法に注目した。

高脂血症、特に高コレステロール血症は、近年の大規模疫学調査によって冠動脈疾患の最も重要なリスクファクターであることが明らかとなっている。日本人の血中コレステロール値は、食生活の欧米化に伴う脂肪摂取量の増加により1960年以降年々上昇し、国民栄養調査結果によると97年には50代の男性約27%と女性約47%に高コレステロール血症 (220mg/dL 以上) を認めており、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患が急増している背景には、このような脂質代謝異常が大きく関与しているものと考えられている。したがって高脂血症の治療意義は、冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の発症予防にあり、代表的な高脂血症治療のガイドラインである93年の米国の National Cholesterol Education Program (NCEP)²⁾と、それを考慮した97年の日本動脈硬化学会のガイドライン³⁾においては、高脂血症の治療開始基準と治療目標値は一律には設定されておらず、冠動脈疾患の合併の有無と、加齢、喫煙、高血圧、耐糖能異常および肥満などの動脈硬化リスクファクターの有無によって組立られている。

このような高脂血症を巡る状況を踏まえて、今回高脂血症患者の処方せん情報を抽出して処方内容を解析したところ、処方実態とともに薬剤の適正使用についていくつかの知見が得られたので報告する。

方 法

1. 調査期間と調査対象薬剤

Access を用いて構築した処方せんデータベースには、協力が得られた都内の調剤薬局 2 件の処方せん情報を1996年9月から継続的に収録しており、薬剤名あるい

は薬効分類番号検索により処方せんや患者を抽出でき、抽出データから各種集計データが計算され表示可能となっている。

今回の調査期間は1998年11月1日～1999年10月30日までの1年間とし、高脂血症患者の薬物療法を調査対象としたことから調査薬剤は現在市販中の高脂血症治療薬とした。なお、調査期間内の処方せんデータベースの全登録患者数は25,359名 (男性12,211名、女性13,148名、平均年齢54.95歳)、全登録処方せん枚数142,752枚、処方せん発行医療機関203施設であった。

2. 調査項目と内容

抽出した高脂血症治療薬の処方せん情報について下記の項目を集計処理した。

1) 処方せん枚数、患者数と性別

高脂血症治療薬の処方せんがみられた処方せん枚数、患者数と性別ならびに年齢別患者数を集計した。

2) 薬剤別患者数と処方せん枚数

高脂血症治療薬別の処方患者数と処方せん枚数、ならびにその割合を集計した。

3) 高脂血症に対する単剤ならびに併用療法の割合と内訳

高脂血症に対する薬物療法を薬剤別に単剤療法か併用療法かをそれぞれ検索し、その割合と併用療法における薬剤の内訳を集計した。

4) 処方せん当たりの処方薬剤数

処方せん1枚当たりの処方薬剤数と処方せん枚数の関係、処方せん1枚当たりの平均処方薬剤数を集計した。

5) 併用薬剤の内訳

合併症に対して併用される薬剤ならびにその薬効群、処方患者数、処方せん枚数と処方頻度を集計した。また、臨床問題となる併用薬剤を列挙し、処方せん枚数を集計した。

結 果

1. 処方せん枚数ならびに患者数と性別

表1に、1年間 (調査期間: 1998年11月1日～1999年10月30日) の高脂血症患者ならびに全登録患者の処方せん情報を示した。高脂血症患者の処方せん枚数は12,495枚で、1年間の登録処方せん枚数142,752枚の8.75%を

表1. 処方せんデータベースから抽出された高脂血症患者ならびに全登録患者の処方せん情報
(調査期間: 1998年11月~1999年10月)

	高脂血症患者	全登録患者
処方せん枚数	12,495枚	142,752枚
患者数	1,507名	25,359名
男性	742名	12,211名
女性	765名	13,148名
年齢*	64.09±12.00歳	54.95±19.61歳
処方薬剤数*	5.75±3.22剤	3.80±2.90剤

*平均±標準偏差

占め、患者数は1,507名と1年間の登録患者25,359名の5.94%に当たり、平均年齢は64.09±12.00歳と登録患者の54.95±19.61歳に比して9.14歳高齢であった。高脂血症患者の性別は男性742名、女性765名、比率は1:1.03とほぼ同数で、全登録患者の比率1:1.08と有意な差は認められなかったが、高脂血症患者を年代別にみると成人男性は女性の約1.3倍に対して、65歳以上の高齢者では女性が逆に約1.4倍と多くなっていた。また、処方せん1枚当たりの平均処方薬剤数は5.75±3.22剤と、全登録処方せんの3.80±2.90剤に比して約1.5倍多かった。なお、高脂血症患者の処方せん1枚当たりの平均薬剤費は13,996±9,569円であったが、全登録患者では1,000円未満の処方せんが15.2%と最も多く、高額になるにしたがい処方せん枚数は徐々に減少し平均薬剤費は7,772円であったことから、高脂血症患者の薬剤費はかなり高いことがわかった。

図1は年齢別ならびに性別処方せん枚数を示したものである。65歳以上から74歳までの処方せん枚数が最も多く4,614枚で全体の36.9%を占め、次いで55歳以上から

64歳が24.6%となっている。これを男女別にみると、55歳までは男性の処方せん枚数が女性の約1.2倍と多かったものの、55歳以上では逆に女性が1.3倍と多くなっていた。

2. 薬剤別患者数と処方せん枚数

表2に、高脂血症治療薬別の処方患者数と処方せん枚数を示した。プラバスタチンナトリウムの処方患者数は838名、処方せん枚数は6,815枚とともに最も多く、それぞれ55.6%と54.5%を占め、次いでシンバスタチン423名・28.1%、3,447枚・27.6%、以下ベザフィブラート

表2. 高脂血症治療薬別の処方患者数と処方せん枚数

高脂血症治療薬	患者数 (%)	処方せん枚数 (%)
スタチン系	1,269 (84.2)	10,301 (82.4)
プラバスタチンナトリウム	838 (55.6)	6,815 (54.6)
シンバスタチン	423 (28.1)	3,447 (27.6)
フルバスタチンナトリウム	7 (0.5)	34 (0.3)
セリバスタチン	1 (0.1)	5 (0.04)
フィブラート系	205 (13.6)	1,553 (12.4)
ベザフィブラート	185 (12.3)	1,399 (11.2)
クリノフィブラート	17 (1.1)	130 (1.0)
クロフィブラート	3 (0.2)	24 (0.2)
プロブコール	83 (5.5)	574 (4.6)
ニコチン酸系	43 (2.9)	267 (2.1)
ニセリトロール	24 (1.6)	185 (1.5)
ニコモール	19 (1.3)	82 (0.7)
陰イオン交換樹脂	19 (1.3)	124 (1.0)
コレステラミン	15 (1.0)	112 (0.9)
コレステミド	4 (0.3)	12 (0.1)
その他		
エラスターゼ	19 (1.3)	211 (1.7)
ポリエンホスファチジルコリン	23 (1.5)	205 (1.6)
デキストラン硫酸ナトリウム	20 (1.3)	197 (1.6)

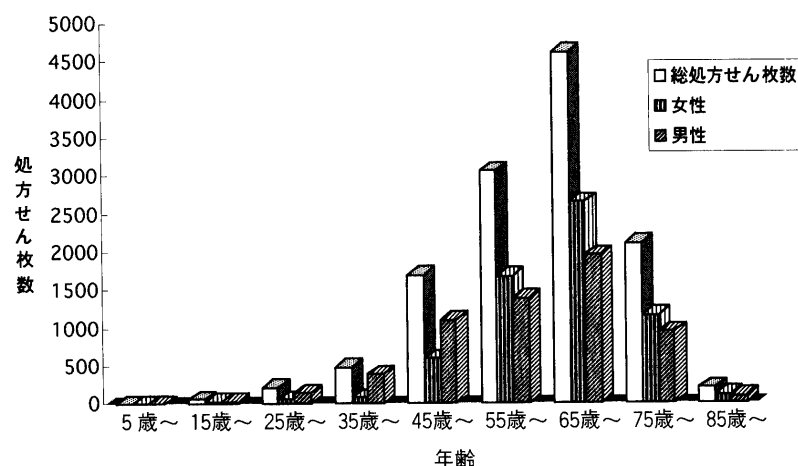


図1. 年齢別処方せん枚数

185名・12.3%, 1,399枚・11.2%, プロブコール83名・5.5%, 574枚・4.6%の順であった。このうちプラバスタチン・シンバスタチンなどの強力なコレステロール低下作用を示すスタチン系薬剤の処方患者数は1,269名で全体の84.2%を占め、処方せん枚数は10,301枚・82.4%とその割合は圧倒的に高かった。またトリグリセリド低下作用の強いフィブラート系薬剤は205名・13.6%, 処方せん枚数1,553枚・12.4%, 以下プロブコールは83名・5.5%, 574枚・4.6%, ニセリトロールなどのニコチン酸系薬剤は43名・2.9%, 267枚・2.1%, コレスチラミンを含む陰イオン交換樹脂は19名・1.3%, 124枚・1.0%にすぎなかった。

3. 高脂血症に対する単剤ならびに併用療法の割合と内訳

図2に、高脂血症に対する薬物療法が単剤が併用療法かを薬剤別に示した。スタチン系のプラバスタチンは単剤療法が6,274枚・92.1%と圧倒的に多かった。しかし、残りの7.9%に相当する併用処方せんの枚数も541枚と多く、内訳はフィブラート系との併用268枚(ベザフィブラート246枚, クリノフィブラート22枚)・3.9%で、これは併用処方せんの49.5%を占め、プロブコールとの併用は181枚・2.7%, 陰イオン交換樹脂49枚, ニコチン酸系27枚であった。フィブラート系のベザフィブラートは単剤療法が935枚で66.8%を占め、残り464枚・33.2%に相当する併用処方せんの内訳は、スタチン系との併用が368枚・26.3%と多く、プロブコール44枚・3.2%, 陰イオン交換樹脂25枚, ニコチン酸系3枚であった。一方、プロブコールでは単剤療法が212枚・

36.9%に対して併用療法が362枚・63.1%と多く、うちスタチン系との併用は282枚・49.1%でこれは併用処方せんの77.9%を占め、フィブラート系との併用53枚・9.3%, イオン交換樹脂18枚, ニコチン酸系9枚であった。陰イオン交換樹脂のコレステラミンの処方せん枚数は124枚にすぎなかったが、うち併用療法が107枚・95.5%と大半を占め、スタチン系との併用53枚・47.3%, フィブラート系36枚・32.1%, プロブコール18枚・16.1%であり、単剤で用いられるのは17枚・4.5%にすぎなかった。なお、スタチン系のシンバスタチンも単剤療法が3,204枚・93.0%と多く、残り7.0%の併用処方せんの内訳は、フィブラート系との併用111枚・3.2%, プロブコール88枚・2.6%と、プラバスタチンと同様の処方傾向を示した。

処方せん枚数が最も多かったプラバスタチンについて、単剤療法と併用療法における1日用量を比較したところ、図3に示したように6,274枚の単剤療法では1日10mgが4,141枚・60.5%と多く、5mg1,646枚・24.1%, 20mgは865枚・12.7%であった。併用療法においては、トリグリセリド低下作用の強いベザフィブラートとの併用処方せん246枚では、プラバスタチンは10mg104枚・42.3%, 20mg74枚・30.1%, 5mg67枚・27.2%と、単剤療法に比して20mgの割合が有意に高かったが、相乗的なコレステロール低下作用を示すプロブコール, コレスチラミン, シンバスタチンとの併用では、20mgが116枚・50.7%と有意に高く、10mg110枚・48.0%, 5mgは3枚のみで1.3%と有意に低かった。なお、ベザフィブラートならびにプロブコールの1日用量は単剤・併用療法で大きな変化はなく、それぞれ1日400mgと

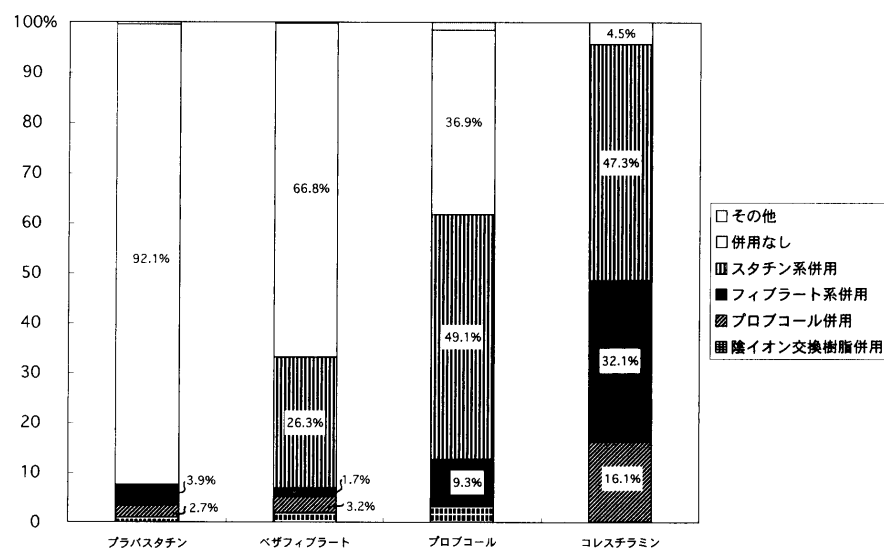


図2. 高脂血症に対する単剤・併用療法の割合と内訳

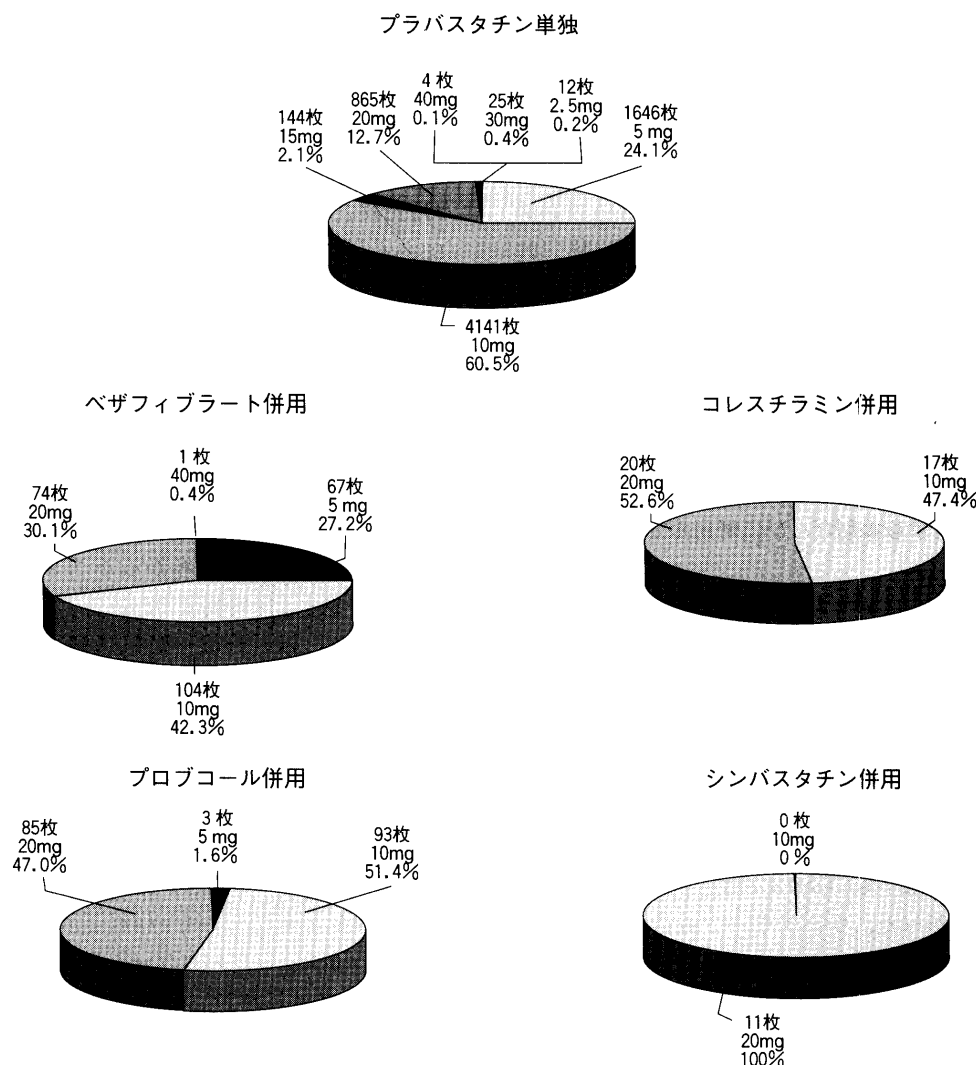


図3. 単剤・併用療法におけるプラバスタチンの1日用量

500mgが多かった。

4. 処方せん当たりの処方薬剤数

図4に、処方せん1枚当たりの処方薬剤数と処方せん枚数の関係を示した。最高23剤処方から最低では高脂血症治療薬1剤まで幅広く分布し、5剤処方が最も多く1,807枚で14.5%、次いで4剤1,665枚・13.3%、3剤1,534枚・12.3%、10剤以上の処方せんも1,489枚で11.9%を占め、平均処方薬剤数は5.75剤と多く、同時期における全登録処方せんの3.80剤の約1.5倍であった。

図5に年齢別の平均処方薬剤数を示した。患者数が1,507名と多いために、今回は年齢別処方薬剤数の代わりに各年齢毎に平均処方薬剤数を算出し代用した。高齢になるにしたがい薬剤数は増加する傾向にあり、80歳以上では平均処方薬剤数は8～9剤に達していた。

なお、高脂血症治療薬1剤のみの処方せんは645枚・

5.2%を占め、その内訳はプラバスタチン1剤のみの処方せんが287枚・44.5%、シンバスタチン197枚・30.5%、ベザフィブラート59枚・9.2%、プロブコール27枚・4.2%などであった。

5. 併用薬剤の内訳

1) 併用薬剤別患者数と処方せん枚数

表3に、合併症に対して併用される薬剤別の処方患者数と処方せん枚数、処方頻度を示した。アスピリン・ダイアルミネート(小児用バファリン)は患者数227名・15.1%、処方せん枚数1,695枚・13.6%、次いでテブレノン214名・14.2%、1,493枚・11.9%、塩酸クロロピジン201名・13.3%、1,711枚・13.7%、以下ベシル酸アムロジピン192名・12.7%、1,439枚・11.5%、アロプリノール167名・11.1%、1,375枚・11.0%の順であった。

2) 併用薬剤の薬効別患者数と処方せん枚数

表4に、併用薬剤の薬効分類と処方患者数、処方せん枚数と処方頻度を示した。消化性潰瘍治療薬は639名・42.4%、処方せん5,023枚・40.2%、亜硝酸薬、Ca拮抗薬などの冠血管拡張薬627名・41.6%、5,053枚・40.4%とともに処方頻度が高く、次いでACE阻害薬、 α 遮断薬などの血圧降下薬560名・37.2%、4,728枚・37.9%、チクロピジン、アスピリン、ダイアルミネート（小児用バファリン）を含む抗血栓薬534名・35.4%、4,218枚・33.8%、以下ベンゾジアゼピン系薬剤、糖尿病治療薬、高尿酸血症治療薬の順であった。ちなみに、高脂血症治療薬、冠血管拡張薬、糖尿病薬との併用処方せんは104名・6.9%、818枚・6.6%であった。

3) 臨床上問題となる併用薬剤

表5に、薬物相互作用を含めて臨床上問題となる併用

薬剤とその内容ならびに処方せん枚数を示した。

①スタチン系薬剤とフィブラート系薬剤の併用

スタチン系とフィブラート系の併用は、高コレステロール血症に高トリグリセリド血症を伴う患者では効果的な治療法であるが、腎機能低下時には単独でも横紋筋融解症を起こすため、併用禁忌とすべきものである。今回の調査では患者平均年齢が64.1歳と高齢者が多く腎機能低下が危惧されるが、併用処方せんは12,495枚中368枚・2.9%であり、ことにベザフィブラート処方時にはスタチン系との併用が80%に達していた。

②シンバスタチンと薬物代謝酵素CYP3A4阻害薬の併用

シンバスタチンとCYP3A4阻害薬との併用は、やはり横紋筋融解症の危険が増大するため注意が必要であ

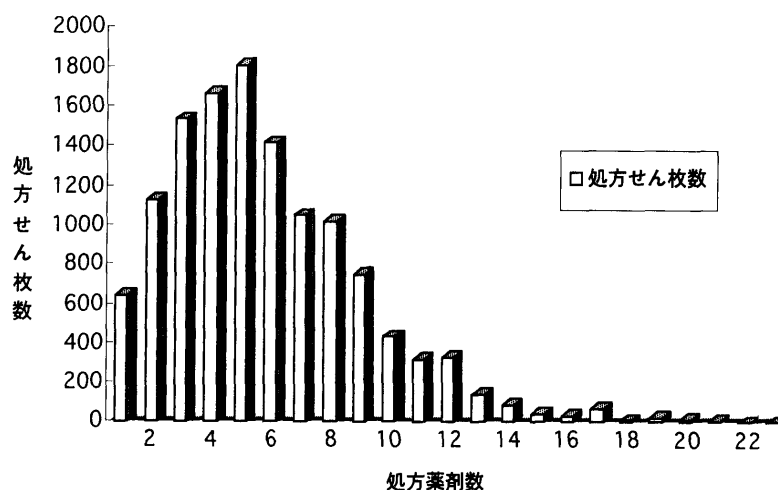


図4. 処方せん1枚当たりの処方薬剤数と処方せん枚数

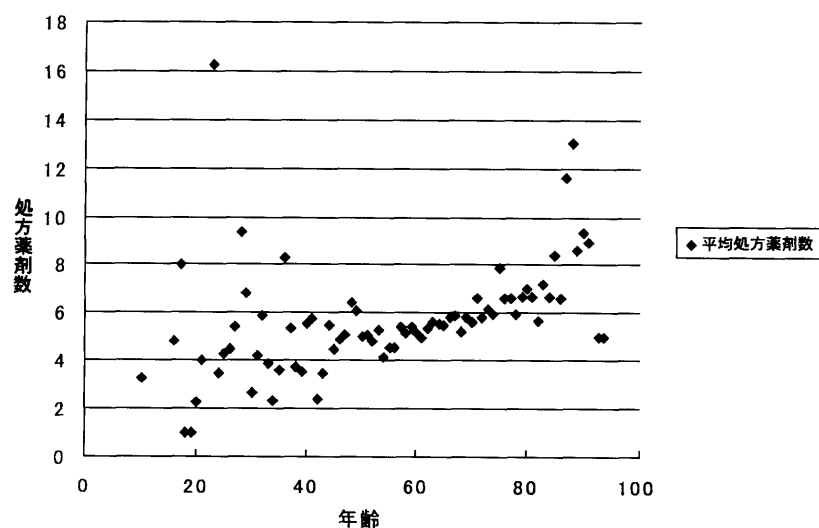


図5. 年齢別平均処方薬剤数

表3. 併用薬剤（高脂血症治療薬を除く）別処方患者数と処方せん枚数

併用薬剤	患者数 (%)	処方せん枚数 (%)
アスピリン/ダイアゼパム（小児用バファリン）	227 (15.1)	1,695 (13.6)
テブレノン	214 (14.2)	1,493 (11.9)
塩酸チクロピジン	201 (13.3)	1,711 (13.7)
ベシル酸アムロジピン	192 (12.7)	1,439 (11.5)
アロプリノール	167 (11.1)	1,375 (11.0)
ファモチジン	151 (10.0)	1,221 (9.8)
ニフェジピン	138 (9.2)	1,193 (9.5)
グリベンクラミド	130 (8.6)	1,152 (9.2)
マレイン酸エナラプリル	139 (9.2)	1,129 (9.0)
塩酸ジルチアゼム	132 (8.8)	1,099 (8.8)
重質酸化マグネシウム	132 (8.8)	1,086 (8.7)
硝酸イソソルビド	136 (9.0)	1,081 (8.7)
アスピリン/塩酸ナトリウム	124 (8.2)	962 (7.7)
フロセミド	109 (7.2)	855 (6.8)

表4. 併用薬剤（高脂血症治療薬を除く）薬効別処方患者数と処方せん枚数

薬効分類	患者数 (%)	処方せん枚数 (%)
消化性潰瘍治療薬	639 (42.4)	5,023 (40.2)
冠血管拡張薬	627 (41.6)	5,053 (40.4)
血圧降下薬	560 (37.2)	4,728 (37.9)
抗血栓薬	534 (35.4)	4,218 (33.8)
ベンゾジアゼピン系製剤	238 (15.8)	1,863 (14.9)
糖尿病治療薬	211 (14.0)	1,791 (14.3)
高尿酸血症治療薬	210 (13.9)	1,702 (13.6)

表5. 問題となる併用内容と処方せん枚数

併用内容 (症状)	処方せん枚数 (%)
スタチン系とフィbrate系薬剤の併用 (腎機能低下時に横紋筋融解症)	368枚 (2.9)
シメチジンと CYP3A4 阻害薬 (クラリスロマイシン、シロスタスタット、シメチジン等) との併用 (横紋筋融解症)	65枚 (0.5)
陰イオン交換樹脂とフィbrate系薬剤の併用 (血清トリグリセリド値上昇)	32枚 (1.3)
プロパロールと抗不整脈薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、ジギタリス等との併用 (QT延長、心室性不整脈)	244枚 (1.9)
サイアザイド系またはループ利尿薬との併用 (血清コレステロール値上昇、耐糖能低下、高尿酸血症)	1,316枚 (10.5)

る。クラリスロマイシンとの併用処方せん枚数は30枚、エリスロマイシン6枚、シクロスポリン15枚、シメチジン14枚など計65枚・0.5%であった。

③陰イオン交換樹脂とフィブラート系の併用

陰イオン交換樹脂はトリグリセリドを上昇させるため、高トリグリセリド血症に著効を示すフィブラート系との併用は望ましくないとされているが、併用処方せん枚数は32枚・0.3%であった。

④プロブコールの薬物相互作用

プロブコールは心電図上QT延長を引き起こすため、心室性不整脈患者には使用禁忌とすべき薬剤である。メキシレチン、ジソピラミドなどの抗不整脈薬との併用処方せん枚数は18枚、Ca拮抗薬のジルチアゼム57枚・ベラパミル10枚、 β 遮断薬131枚、ジギタリス製剤28枚など、併用処方せん枚数は計244枚・1.9%であった。

⑤利尿薬の併用

サイアザイド系ならびにループ利尿薬は、血清コレステロール値の上昇、耐糖能低下、高尿酸血症を引き起こすため、代謝性疾患を合併する患者には注意を要する。併用処方せん枚数はサイアザイド系利尿薬392枚・3.1%、ループ利尿薬924枚・7.4%と計1,316枚・10.5%であった。

考 察

1. 処方患者の性別比と処方せん枚数

日本人の血清脂質値を1990年に横断的に調査した報告⁴⁾によると、血清総コレステロール値は男女ともに思春期以降に上昇し、男性では60代以降にやや減少するのに対して、女性では50代の閉経期以降も上昇し男性よりも高い値を示している。また血清トリグリセリド値は男性では20代以降に増加して60代以降には減少するが、女性では若年は低いものの閉経期を境に急上昇している。このように女性では閉経後に内分泌環境の変化により血清脂質値が著しく上昇するため、動脈硬化性疾患のリスクも急増することが知られている。今回の調査では高脂血症患者の男女比はほぼ同数であったが、年代別にみると成人男性患者は女性患者の約1.3倍に対して、65歳以上では逆に女性患者が約1.4倍と多く、処方せん枚数についても男女別にみると55歳以上では逆転して女性が1.3倍と多くなっていることから、女性が閉経後に高脂血症に罹患しやすいことを示しているものとも考えられた。

2. 薬物療法の evidence と高脂血症の WHO 表現型分類

高脂血症治療の目標は動脈硬化性疾患の予防にあり、高脂血症治療薬による血清脂質の低下が冠動脈疾患の発

症低下に繋がるかを調べた大規模臨床試験によると、スタチン系では一次予防試験の WOSCOPS⁵⁾や二次予防試験の 4S⁶⁾、LIPID⁷⁾では、いずれもプラセボ群に比して総コレステロール値、LDL コレステロール値は20%以上低下し、冠動脈イベントの相対危険度は30%程度減少するなど、コレステロール低下療法により冠動脈疾患を予防できることが示されている。一方、フィブラート系でも一次予防試験の Helsinki Heart Study⁸⁾では、血清トリグリセリド値が35%低下し冠動脈イベントの相対危険度は34%減少するなど、フィブラート系によるトリグリセリド低下療法でも冠動脈疾患の予防が期待できるとしている。しかしこれらの臨床試験はすべて欧米人を対象としたもので、心筋梗塞死亡率が英国人の約1/5と低い日本人にそのまま当てはまるものではなく、治療効率も悪いことが指摘されている⁹⁾。

一方、高脂血症の薬物療法は、WHOの表現型分類(I型～V型)に基づいて行うのが実用的とされている。厚生省研究班がわが国の高脂血症患者10,313名について表現型分類の分布を調査した報告¹⁰⁾によると、男性ではIV型の高トリグリセリド血症が約45%と最も多く、次いでIIa型の高コレステロール血症が約32%、IIb型の混合型であったが、女性ではIIa型が約54%と最も多く、次いでIIb型が約23%、IV型の順で、男女合わせるとIIa型が最も多く、次いでIV型、IIb型となっている。薬剤の作用機序と大規模臨床試験の結果を考え合わせると、IIa型などの高コレステロール血症には、強力なコレステロール低下作用をもつスタチン系を第一選択薬とし、陰イオン交換樹脂、ニコチン酸系、プロブコール、フィブラート系を加え、IV型などの高トリグリセリド血症にはフィブラート系を中心にニコチン酸系、イコサペント酸を加えたりスタチン系を用いることもある。また両者が合併したIIb混合型ではスタチン系あるいはフィブラート系とニコチン酸系を併用することもある。したがって、スタチン系は最も頻度の高いIIa型高コレステロール血症の第一選択薬となりIIb混合型にも用いられるが、今回の調査で処方頻度は82.4%と圧倒的に高いことが明らかとなった。一方、トリグリセリド低下作用の強いフィブラート系、2番目に頻度の高いIV型あるいはIIb型に用いられるが、今回の処方頻度は12.4%にとどまり、プロブコールは4.6%、ニコチン酸系2.1%、陰イオン交換樹脂は1.0%にすぎなかった。

プラバスタチンなどの処方頻度の高かった薬剤について処方患者の性別を集計したところ、プラバスタチンの男女比率は1:1.19、シンバスタチンは1:1.34とともに女性がやや多く、ベザフィブラートでは逆に2.14:1と男性が多かったことから、スタチン系では女性の比率

が高いⅡa型やⅡb型患者が、フィブラート系では男性の比率が高いⅣ型患者が主な処方対象になっていたものと考えられた。

3. 高脂血症治療薬の単剤ならびに併用療法の割合と内訳

今回の調査でプラバスタチンとシンバスタチンは単剤療法が92%を超え、単独で用いられることが圧倒的に多いことがわかった。また患者数からみると、約75%の高脂血症患者がスタチン系の単剤療法を受けていることになり、このように多数の患者の高脂血症が本当にスタチン系単剤のみでコントロール可能なものか疑問が残る。

高脂血症治療薬の併用療法は、単剤では効果不十分な家族性高コレステロール血症などの重症高コレステロール血症の場合や、単剤ではカバーできない脂質異常をもつ混合型の場合に行われることが多く、プラバスタチンでは併用処方せんの約50%に相当する268枚がフィブラート系との併用であった。ベザフィブラートも単剤療法が70%近くを占めていたが、併用処方せんの約80%に相当する368枚がスタチン系との併用であった。スタチン系とフィブラート系の併用は、高コレステロール血症に高トリグリセリド血症を伴うⅡb型等の患者に選択されているものと考えられるが、高齢者を含む腎機能低下患者では単独でも横紋筋融解症を起こす¹¹⁾ため、併用禁忌である。特にベザフィブラートの併用処方せんにおいてはスタチン系との併用は80%と高頻度であった。したがって今回明らかとなった両薬剤の併用処方せんについては、薬剤師は処方監査の時点で処方医に横紋筋融解症のリスクを警告しているか、医師はリスクを承知した上で処方しているか、併用中はCPK値などを定期的に測定しているかを、薬剤師ならびに処方医に確認し現状把握に努める必要がある。

プラバスタチンの1日用量を単剤療法と併用療法で比較したところ、単剤では1日10mgが60%を超え、高用量の20mgは12.7%にすぎなかったが、ベザフィブラートとの併用では20mgが30.1%、プロブコールやコレステラミンとの併用では50.7%と、単剤療法に比して20mgの割合が有意に高かったことから、併用療法はプラバスタチン増量でも効果不十分な重症患者で行われているものと考えられた。

4. 併用薬剤からみた患者合併症と薬物療法の適否

併用薬剤を薬効別に分類したところ、消化性潰瘍治療薬ならびに冠血管拡張薬の処方頻度が高く40%を超え、次いで血圧降下薬が37.2%、以下抗血栓薬35.4%、ベンゾジアゼピン系薬剤14.9%、糖尿病治療薬14.3%、高尿

酸血症治療薬13.6%の順であった。

今回の実態調査は処方せんからの情報のため患者病名は不明であったが、併用薬剤の薬効から高脂血症患者は、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病などを合併する動脈硬化性疾患のハイリスク患者が多いことが再認識され、積極的かつ適切な治療の必要性が示唆された。またこのような合併症の存在が、処方薬剤数が平均5.75剤と1年間の全登録処方せん3.80剤の約1.5倍と多く、処方せん1枚当たりの平均薬剤費も13,996円と高額な原因になっているものと考えられた。ちなみに高脂血症治療薬、冠血管拡張薬、糖尿病薬の併用患者、すなわち高脂血症、虚血性心疾患、糖尿病の合併患者は104名・6.9%であった。

しかし一方で、高脂血症のみで他のリスクファクターを持たない患者が少なくとも処方せん枚数で645枚・5.2%存在しており、リスクの少ないこのような高脂血症患者に対する薬物療法の適否についてはいくつかの報告がある。血清コレステロール値と日本人の総死亡率の相対危険度に関する報告⁹⁾では、低コレステロール値における総死亡率の危険度は特に女性では癌などによる死亡が多いために有意に高くなっているが、日本人は心筋梗塞死亡率が欧米人に比してかなり低いいため高コレステロール値における危険度は男女とも低い傾向を示し、日本人では高脂血症治療薬の使用はハイリスク患者に限定すべきとしている。また最近の報告¹²⁾では、食事、運動、禁煙などの生活習慣に関連したリスクファクターを減らすことによって冠動脈疾患のリスクを大きく低下させることができるとしている。したがって生活習慣の改善が薬物療法に先行すべきであり、特にリスクの少ない患者では薬物療法の開始時期を医療経済面からも検討する必要があると思われる。

なお、処方頻度が40%を超えていた消化性潰瘍治療薬の処方せん5,023枚には、テプレノン1,493枚、ファモチジン1,221枚、アズレンスルホン酸ナトリウム962枚、塩酸ラニチジン613枚、スクラルファート553枚などが含まれていたが、胃腸障害の予防に安易に処方されている可能性もあるため、それらの適正使用も併せて再検討すべきものと思われる。

5. 併用薬剤の問題点

横紋筋融解症の危険があるため、併用禁忌とすべきスタチン系とフィブラート系の併用が368枚・2.9%、またシンバスタチンとエリスロマイシンを含むCYP3A4阻害薬との併用も65枚・0.5%みられたことから、薬剤師として十分な注意と対応が必要と思われる。

以上、今回の処方実態調査では、処方せん情報のため

病名などの詳しい患者背景は不明という難点はあったものの、薬物療法に関するいくつかの疑問点と問題点が明らかとなった。また高脂血症患者の中には動脈硬化性疾患のハイリスク患者も多く、高脂血症と合併症の治療が長期にわたって平行して行われることから、薬剤選択から相互作用に至るまで薬剤の適正使用には十分な配慮が必要といえる。

引用文献

- 1) 小杉義幸, 長坂達夫, 田中依子, 武立啓子, 粟津莊司, 処方せんデータベースの構築(I)ーファイルメーカー Pro を用いたパイロットスタディー, 第4回日本薬剤疫学会学術総会抄録集, S58-59 (1998).
- 2) National Cholesterol Education Program: Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II), *Circulation*, **89**, 1333-1445 (1994).
- 3) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会, 高脂血症診療ガイドライン, 動脈硬化, **25**, 1-34 (1997).
- 4) Research Committee on Serum Lipid Level 1990 in Japan, Current State of Recent Trends in Serum Lipid Level in the General Japanese Population, *J. Atheroscler. Thromb*, **2**, 122-132 (1996).
- 5) J. Shepherd, S.M. Cobbe, I. Ford et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *N. Engl. J. Med.*, **333**, 1301-1307 (1995).
- 6) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Lancet*, **344**, 1383-1389 (1994).
- 7) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1349-1357 (1998).
- 8) M.H., Frick, O. Elo, K. Haapa et al., Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia, *N. Engl. J. Med.*, **317**, 1237-1245 (1987).
- 9) 医薬品・治療研究会, プラバスタチンは本当に Evidence-Based か?, TIP「正しい治療と薬の情報」, **14**, 61-70 (1999).
- 10) 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班(班長 垂井清一郎), 昭和61年度研究報告書, 17-26.
- 11) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報 No. 112 (1991), No. 119 (1993).
- 12) M.J. Stampfer, F.B. Hu, J.E. Manson, E.B. Rimm and W.C. Willett Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle, *N. Engl. J. Med.*, **343**, 16-22 (2000).