

患者の自覚症状（訴え）及び患者背景の評価点を用いた医薬品副作用の
推測に関する研究：第6報 薬剤性代謝障害

鈴木理恵， 大津史子，* 矢野玲子， 榊原仁作， 稲垣員洋

Estimation of Adverse Drug Reactions by the Evaluation Scores of Subjective
Symptoms (Complaints) and Background of Patients——
VI. Drug-Induced Metabolic Disorders

Rie SUZUKI, Fumiko OHTSU,* Reiko YANO,
Jinsaku SAKAKIBARA, and Kazuhiro INAGAKI

Pharmaceutical Information Center, Faculty of Pharmacy, Meijo University,
150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

(Received January 24, 2002; Accepted June 27, 2002)

Objectives: The purpose of this study was to develop, implement, and assess estimation procedures to prevent adverse drug reactions (ADRs), especially drug-induced metabolic disorders, based on the subjective symptoms (complaints) of patients. **Methods:** Our own database called CARPIS (Case Reports of Adverse Drug Reaction and Poisoning Information System) was started in 1987 and now contains ca. 23,000 case reports of ADRs. We extracted 264 cases of drug-induced metabolic disorders from CARPIS, such as hyperglycemia, hypoglycemia, and hypokalemia. Evaluation scores were created based on the subjective symptoms and the backgrounds of these patients. The scores were applied to the 264 cases to demonstrate their efficiency in estimation of ADRs. **Results:** The evaluation scores estimated ADRs as follows: 39.6% of the 96 hyperglycemia cases, 53.6% of the 84 hypoglycemia cases, and 59.5% of the 84 hypokalemia cases. The validity measures of the evaluation scores were estimated to be as follows: for hyperglycemia sensitivity (SE)=39.6%, specificity (SP)=99.0%, predictive value of positive test (PVP)=97.4%, positive likelihood ratio (PLR)=39.6, and negative likelihood ratio (NLR)=0.61; for hypoglycemia, SE=53.6%, SP=93.0%, PVP=86.5%, PLR=7.7 and NLR=0.50; and for hypokalemia, SE=59.5%, SP=99.0%, PVP=98.0%, PLR=59.5, and NLR=0.41. **Conclusions:** The proposed evaluation scores are a reliable estimation method to detect ADRs related to drug-induced metabolic disorders. The scores should be incorporated into the integrated ADR estimation system available at a Web site our institution is developing, along with other evaluation scores of drug-induced liver disorders, extrapyramidal symptoms, and leukopenia, and drug eruptions.

Key words——adverse drug reaction; evaluation score; drug-induced metabolic disorders; database

1. はじめに

糖、脂質、電解質などの生体内物質の代謝は種々のホルモンによってコントロールされている。ホルモンの分泌やバランスに何らかの影響が現れると、糖代謝異常（糖尿病や低血糖症など）や脂質代謝異常（高脂血症など）、電解質代謝異常などが引き起こされる。薬剤がこれらのホルモンの分泌やバランスに影響を及ぼすことも多いが、糖尿病や高脂血症などはもともと有病率の高い疾患であるため、薬剤が原因と気づかれないことも多い。薬剤性代謝障害

は一度発生すると、他の合併症を引き起こすことも多く、急激に進行し、予後不良の転帰をとる場合もあり、早期に発見し対処することが非常に重要である。

名城大学薬学部医薬情報センターでは、薬剤師が本来の職能を発揮し、副作用の早期発見・予防を実践できる客観的評価システムの構築を目指して、患者の訴え及び患者背景から副作用を推測するための研究を行ってきた。現在までに薬剤性肝障害を初めとする5つの副作用分類において検討が終了し、¹⁻⁵⁾ 残りの副作用分類においても検討を行っている。昨年には、これらの研究成果をインターネット上で活用するための「副作用評価システム Web

版 (<http://202.11.7.104/carpis/index.htm>)」の構築を開始した。

今回、薬剤性代謝障害の自覚症状が薬剤性代謝障害を予測するための情報としてどの程度有用であるかを調査した。その結果を基に薬剤性代謝障害判定表を作成し、その有効性を評価した。また、代謝障害の原因薬剤の特徴を調査し、最終的に臨床応用するための副作用評価フォーマットを作成したので報告する。

2. 方法

薬剤性代謝障害には、糖代謝障害、脂質代謝障害、窒素化合物代謝障害、電解質障害、代謝の異常によって脳症状が発現する代謝性脳症、微量元素欠乏症、ビタミン欠乏症などが含まれる。

今回は、薬剤性代謝障害のうち症例数の多かった糖代謝障害（高血糖症、低血糖症）、及び電解質障害の低カリウム血症の3つを対象とした。

1) 対象症例の抽出 対象とした薬剤性代謝障害について述べられている症例報告を CARPIS⁶⁾ から抽出した。しかし、これらの中には学会抄録等の情報量の少ない症例や副作用の因果関係が明確でない症例もみられる。そこで、質的及び量的に一定水準以上の良質な症例報告を研究材料とするため、我々が考案、報告した2つの方法⁷⁾により対象症例の抽出を行った。本研究ではこの採択基準に適合した症例報告を対象とした。

CARPIS 収録症例報告のうち、対象とした高血糖症、低血糖症、低カリウム血症について述べられている症例は485例で、採択基準に適合した症例は264症例(54.4%)であった。対象とした症例報告の書誌事項を次に示す。

CHEMOTHERAPY, 35, 127, 1987 #, Geriatric Medicine, 28, 990-995, 1990 #; 31, 541-545, 1993 #, Int, J, Hematol, 60, 104-105, 1994 #; 60, 48-49, 1994 #; 60, 48-49, 1994 #, JAPANESE CIRCULATION JOURNAL, 57, 757, 1993; 59, 647, 1995; 59, 766, 1995 #; 62, 985, 1999, JAPANESE JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROLOGY, 39, 61, 1997, TDM 研究, 12, 243-244, 1995 #; 14, 103-104, 1997 #, セラピューティックリサーチ, 15, 659-665, 1994, プログレスインメディシン, 15, 1292-1297, 1995; 18, 1127-1134, 1998 #; 9, 1427-1432, 1989 #, アレルギーの臨床, 14, 282-285, 1994 #; 18, 203-206, 1998, クリニカルファーマシー, 11, 84-86, 1995, ファルマセカ, 13, 128, 1995 #; 13, 128, 1995 #; 133, 3-6, 1995 #; 133, 3-6, 1995 #; 94, 4-5, 1989 #, 医療, 45, 574-577, 1991 #, 感染症学雑誌, 69, 1413-1417, 1995 #; 70, 161, 1996 #, 肝臓, 35, 107, 1994 #; 35, 77, 1994 #; 37, 135, 1996, 肝臓, 32, 239-243, 1996, 癌の臨床, 43, 470-472, 1997, 眼科, 36, 373-377, 1994 #; 36, 373-377, 1994 #, 広島医学, 41, 258-260, 1988; 41, 258-260, 1988; 50, 29-32, 1997, 今日の移植, 11, 875-876, 1998 #, 最新医学, 52, 1978-1980, 1997 #, 小児がん, 25, 199-200, 1989

#, 小児科臨床, 50, 2007-2011, 1997 #; 50, 2007-2011, 1997 #; 51, 2117-2121, 1998 #; 51, 2117-2121, 1998; 51, 2335-2338, 1998 #; 51, 2335-2338, 1998 #; 51, 2335-2338, 1998 #, 消化器科, 25, 520-526, 1997; 25, 520-526, 1997, 信州医学雑誌, 38, 180-186, 1990 #, 心身医学, 31, 588-590, 1991, 心臓, 29, 113-118, 1997 #, 新潟医学会雑誌, 103, 144, 1989 #, 新薬と臨床, 43, 1182-1187, 1994 #, 神経精神薬理, 13, 257-264, 1991, 神経内科, 29, 335-336, 1988 #; 38, 133-136, 1993 #; 39, 382-386, 1993; 40, 81-84, 1994 #; 44, 548-550, 1996 #; 45, 472, 1996, 神経内科治療, 7, 29-31, 1990, 診断と治療, 84, 215, 1996 #; 84, 228, 1996 #; 84, 229, 1996 #; 84, 255, 1996 #; 84, 258, 1997 #, 84, 271, 1996; 84, 274, 1996 #; 84, 385, 1996 #; 84, 387, 1996 #; 84, 389, 1996 #; 84, 390, 1996; 84, 396, 1997; 84, 400, 1996 #; 84, 408, 1996 #; 84, 606, 1996 #; 84, 622, 1997 #; 84, 671, 1996 #; 84, 776, 1996 #; 84, 802, 1997; 84, 833, 1997 #; 84, 860, 1997 #; 84, 861, 1996; 84, 877, 1996; 84, 946, 1997, 診療と新薬, 32, 1667, 1995 #; 36, 138, 1999 #, 腎と透析, 30, 617-621, 1991 #; 30, 617-621, 1991 #; 30, 617-621, 1991 #; 41, 555-557, 1996; 45, 713-716, 1998, 整形外科, 41, 379-382, 1990 #, 精神医学, 30, 1230-1232, 1899; 39, 850-851, 1997; 41, 177-180, 1999, 西日本泌尿器科, 51, 103-105, 1989 #; 54, 936-938, 1992; 54, 936-938, 1992, 西日本皮膚科, 57, 247-250, 1995; 57, 247-250, 1995, 総合臨床, 47, 3037-3039, 1998 #, 中毒研究, 7, 421-422, 1994, 長崎医学会雑誌, 68, 305-310, 1993 #, 通信医学, 39, 277-280, 1987 #, 糖尿病, 31, 863-868, 1988 #; 32, 671-674, 1989 #; 32, 831-836, 1989 #; 32, 901-905, 1989; 33, 160, 1990; 33, 665-673, 1990 #; 33, 665-673, 1990 #; 33, 665-673, 1990; 33, 665-673, 1990; 33, 665-673, 1990 #; 34, 155-161, 1991; 35, 441, 1992; 36, 231, 1993; 36, 487, 1993 #; 36, 751, 1993; 37, 295-300, 1994; 37, 295-300, 1994; 37, 295-300, 1994; 37, 371-377, 1994; 37, 460, 1994; 37, 57, 1994 #; 38, 283-288, 1995 #; 38, 45-49, 1995; 38, 625-630, 1995 #; 38, 631-636, 1995 #; 38, 649-655, 1995; 38, 749, 1995 #; 39, 305, 1996 #; 39, 449, 1996; 39, 462, 1996; 39, 832, 1996 #; 40, 137, 1997; 40, 171, 1997 #; 40, 199, 1997 #; 40, 200, 1997 #; 40, 264, 1997; 40, 372, 1997; 40, 741-747, 1997; 41, 1048, 1998; 41, 1061, 1998 #; 41, 1130, 1998 #; 41, 137-142, 1998 #; 41, 137-142, 1998; 41, 195-199, 1998 #; 41, 221, 1998 #; 41, 473, 1998; 41, 484, 1998 #; 41, 527-530, 1998 #; 41, 558, 1998 #; 41, 558, 1998 #; 41, 705-709, 1998; 41, 705-709, 1998; 41, 860, 1998 #; 41, 860, 1998; 41, 923-928, 1998 #; 42, 221-225, 1999 #; 42, 252, 1999 #, 内科, 59, 149-152, 1987 #; 60, 1197-1200, 1987 #; 68, 593-595, 1991 #; 74, 788-790, 1994 #; 82, 379-381, 1998 #, 日大医学雑誌, 49, 1107-1110, 1990 #, 日本医学放射線学会雑誌, 49, 986-992, 1989, 日本医用マズベクトル学会講演集, 14, 123-128, 1989, 日本外科学会雑誌, 90, 949-952, 1989, 日本救急医学会雑誌, 6, 81-86, 1995 #, 日本胸部臨床, 55, 570-574, 1996 #, 日本呼吸器学会雑誌, 37, 36-40, 1999 #, 日本歯科麻酔学会雑誌, 23, 166-167, 1995 #, 日本小児科学会雑誌, 91, 1683-1687, 1987 #; 93, 508, 1989 #; 94, 1891, 1990 #; 97, 2150-2154, 1993 #, 日本小児血液学会雑誌, 10, 325, 1996 #; 10, 325, 1996 #; 11, 234, 1997 #; 11, 234, 1997 #; 11, 234, 1997 #, 日本消化器病学会雑誌, 86, 1321-1325, 1989; 87, 1101, 1990; 87, 1602-1603, 1990 #; 90, 2127-2131, 1993; 90, 2549, 1993; 93, 226-230, 1996 #, 日本腎臓学会雑誌, 31, 1359, 1989 #; 36, 1457, 1994 #; 36, 1463, 1994, 日本透析医学会雑誌, 29, 1549-1554, 1996; 324, 1989 #, 日本内科学会雑誌, 76, 1749, 1987; 76, 1887-1888, 1987 #; 76, 744-745, 1987 #; 76, 761, 1987 #; 78, 1504, 1989 #; 78, 595-596, 1989 #; 78, 820-825, 1989, 日本内分泌学会雑誌, 66, 946, 1990 #; 67, 42-49, 1991; 67, 993, 1991 #; 71, 875, 1995 #, 日本皮膚科学会雑誌, 78, 106, 1989, 日本病院薬剤師会雑誌, 30, 323-325, 1994 #; 33, 1405-1408, 1997; 33, 1405-1408, 1997 #, 日本臨床麻酔学会誌, 11, 340, 1991 #; 15, 251-254, 1995, 日本老年医学会雑誌, 29, 718, 1992 #; 30, 557, 1993 #; 30, 557, 1993 #; 30, 557, 1993 #, 泌尿器科紀要, 41, 467-469, 1995 #; 41, 561, 1995, 防衛衛生, 36, 222, 1989 #, 麻酔と蘇生, 32, 365, 1996, 薬局, 45, 1627-1631, 1994, 輸液・栄養ジャーナル, 14, 1067-1069, 1992 #, 臨床と研究, 66, 1199-1203, 1989 #; 66, 1199-1203, 1989 #; 67, 177-180, 1990; 67, 3127-3130, 1990 #; 67, 3127-3130, 1990 #; 68, 3393-3396, 1991; 70, 841-843, 1993; 70, 841-843, 1993; 71, 2392-2393, 1994, 臨床医薬, 7, 2841-2847, 1991, 臨床血液, 30, 586, 1989 #, 臨床消化器内科, 8, 1897-1900, 1993 #, 臨床神経学, 27, 49-52, 1987 #; 27, 936, 1987 #; 29, 744-746, 1989 #; 29, 741-746, 1989 #; 29, 741-746, 1989 #; 29, 741-746, 1989 #; 29, 741-746, 1989 #; 29, 741-746, 1989 #; 29, 741-746, 1989 #; 31, 902, 1991; 38, 81, 1998, 臨床成人病, 27, 554-557, 1997 #, 臨床麻酔, 16, 225-227, 1992; 16, 225-227, 1992 #

(# : 後述)

2) コントロール症例の抽出 対象症例に対するコントロール症例は、CARPIS 収録文献の中から前述の採択基準に適合し、かつ薬剤性代謝障害ではない症例の中から乱数表を用いて文献 ID 番号を抽出し、100 症例(100 文献)を選んだ。コントロールとした症例報告の書誌事項を次に示す。

あたらしい眼科, 9, 896-900, 1992; 13, 1093-1095, 1996, アレルギー, 43, 375, 1994, カレントセラピー, 7, 1302-1307, 1989, 医学と薬学, 30, 1290-1294, 1993, 肝臓, 34, 68, 1993; 35, 235-239, 1994, 眼科臨床医報, 92, 865, 1998; 89, 1184-1185, 1995, 血液腫瘍科, 29, 224-230, 1994, 最新医学, 47, 182-187, 1992, 歯学, 82, 704-718, 1994, 治療学, 27, 1245-1247, 1993, 耳鼻咽喉科臨床, 37, 519-524, 1994; 90, 60, 1997, 神経

精神薬理, 19, 31-38, 1997, 診断と治療, 80, 1074-1076, 1992; 84, 700, 1996; 84, 201, 1996; 84, 516, 1996; 84, 750, 1996; 84, 753, 1996; 84, 863, 1996; 84, 843, 1997; 84, 952, 1997; 84, 362, 1997; 84, 379, 1997; 84, 14, 1997, 腎と透析, 40, 87-92, 1996, 精神医学, 30, 1213-1219, 1988; 38, 79-82, 1996; 38, 1297-1300, 1996, 精神科治療学, 6, 193-202, 1991, 西日本皮膚科, 55, 890-893, 1993; 57, 1157-1159, 1995; 58, 753-755, 1996; 57, 883-883, 1995, 総合臨床, 40, 2245-2248, 1991, 中毒研究, 9, 423-426, 1996; 9, 352-353, 1996, 内科, 70, 396, 1992; 79, 801-804, 1997 内科宝函, 42, 11-12, 1995, 日本胸部臨床, 55, 738-741, 1996, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 101, 96-97, 1998, 日本集中治療医学会雑誌, 4, 237, 1997, 日本消化器病学会雑誌, 92, 1293-1296, 1995; 87, 148-149, 1990; 90, 2525, 1993, 日本内科学会雑誌, 79, 110, 1990, 日本泌尿器科学会雑誌, 84, 1911, 1993, 日本皮膚科学会雑誌, 106, 1326, 1996; 106, 1330-1331, 1996; 98, 582-583, 1988; 103, 1474, 1993; 106, 452-453, 1996; 108, 1328, 1998; 107, 559, 1997; 98, 375, 1988; 108, 887, 1998; 99, 183-184, 1989; 104, 135, 1994; 107, 1171, 1997, 日本臨床麻酔学会誌, 7, 280, 1987; 17, 153, 1997, 日本老年医学会雑誌, 28, 397-398, 1991, 皮膚, 31, 35-36, 1989; 35, 217-220, 1993; 37, 28-32, 1995; 39, 575-578, 1997; 31, 1, 125, 1989, 皮膚科の臨床, 30, 379-383, 1988; 30, 1247-1250, 1988; 32, 1790-1791, 1990; 35, 1575-1579, 1993; 36, 367-369, 1994; 39, 783-787, 1997; 40, 111-114, 1998; 40, 856-857, 1998, 皮膚科紀要, 92, 96, 1997, 皮膚病診療, 13, 25-28, 1991; 14, 1089-1094, 1992; 19, 49-52, 1997; 19, 223-224, 1997, 麻酔, 42, 1076-1080, 1993; 46, 547-548, 1997, 臨床と薬物治療, 15, 420-422, 1996, 臨床血液, 31, 100-104, 1990; 39, 1142, 1998, 臨床神経学, 28, 423-425, 1988; 29, 1313, 1989, 臨床精神医学, 17, 1503-1510, 1988, 臨床透析, 11, 1537-1543, 1995, 臨床泌尿器科, 51, 645-648, 1997, 臨床皮膚科, 50, 597-599, 1996; 50, 1115-1117, 1996; 51, 30-32, 1997, 臨床麻酔, 13, 1219-1223, 1989; 14, 431-432, 1990, 老年精神医学雑誌, 2, 115-119, 1991

3) 患者の自覚症状の評価点数を用いる薬剤性代謝障害の推測法

(1) 薬剤性代謝障害と確認できる症例の抽出——薬剤性の代謝障害に関する診断基準は確立されていない。そこで、対象症例が薬剤性の代謝障害であることを客観的に確認するための項目（現疾患・既往歴、薬剤性代謝障害を裏付ける臨床検査異常、副作用と判断するために必要な項目）を各種文献⁷⁻⁹⁾を参考に設定した（Table 1）。本研究ではこれらの確認項目すべてを満たす症例を薬剤性代謝障

Table 1. Assessing Criteria of Drug-Induced Metabolic Disorders

高血糖症
現疾患・既往歴が糖代謝障害、膵炎ではない。 随時又は空腹時血糖が 120 mg/dl 以上、食後血糖値が 60 mg/dl 以上、HbA _{1c} が 6.0% 以上のいずれかを満たす。 薬剤投与後に発症している。 添付文書に記載がある。
低血糖症
現疾患・既往歴が肝硬変、肝炎、インスリノーマ、下垂体機能低下症、アジソン病、胃切除ではなく、妊婦ではない。 血糖値が 69 mg/dl 以下。 薬剤投与後に発症し、中止によって軽快する。 添付文書に記載がある。
低カリウム血症
現疾患が代謝性疾患、腎疾患、副腎機能不全、下痢ではない。 血清カリウム値が 3.5 mEq/l 未満。 薬剤投与後に発症し、中止によって軽快する。 添付文書に記載がある。

害の確診症例とした。

各薬剤性代謝障害の確診症例数は、高血糖症が 96 例中 65 例、低血糖症が 84 例中 49 例、低カリウム血症が 84 例中 52 例であった（対象症例リスト中#）。

(2) 薬剤性代謝障害の自覚症状の評価点——各薬剤性代謝障害及びコントロール症例に発現している自覚症状の種類、頻度を調査した。発現した自覚症状が副作用を推測するための指標として適切かどうかを検討するため、個々の自覚症状の感度と特異度を求めた（Table 2）。感度と特異度がいずれも 10% 以上の自覚症状をピックアップし、ROC 曲線（receiver operating curve, 受診者動作特性曲線）を応用する方法²⁾によりその項目の感度と特異度から評価点を定めた。Figure 1 は、高血糖症の各自覚症状をプロットしたものである。口渴は感度（縦軸）43.1%と特異度（横軸）100%との交点から 2 点が配点された。同様に、他の自覚症状も配点した（Fig. 1 右）。低血糖症、低カリウム血症の配点を Table 3 にまとめた。

(3) 自覚症状の評価点を用いた副作用判定のカットオフ値——確診症例及びコントロール症例に発現している自覚症状を Fig. 1 右及び Table 3 の評価点に換算し、自覚症状の合計点数を算出した。各合計点数の確率より尤度比を求め、その値の推移によって副作用と判定する点、すなわちカットオフ値を Table 4 のように設定した。

(4) 患者背景の評価点——副作用発現の有無は、自覚症状のみから判断することが難しいため、患者側の要因（現疾患、合併症、危険因子）や薬剤側の要因（既知の副作用かどうか）を考慮する必要がある。そこで患者側及び薬剤側の要因について調査し、点数化した（Table 5）。

(5) 薬剤性代謝障害発現の有無を推測するための判定表の作成——患者の各種自覚症状及び患者背景の点数によって薬剤性障害の発現の有無を推測するための判定表を作成した。判定表は原則として、「可能性が極めて高い」、「可能性が高い」、「可能性はある」、「他の原因の可能性もある」、「可能性があると推測できない」の 5 ランクとした。

原則として、「他の原因の可能性もある」と「可能性があると推測できない」との境界基準は自覚症状の点数化で設定したカットオフ値とし、「可能性

Table 2. Incidence of Patients' Subjective Symptoms

高血糖症						
自覚症状	頻度 (対象)	発現率 (対象)	頻度 (コントロール)	発現率 (コントロール)	感度	特異度
口渇	28	43.1%	0	0.0%	43.1%	100.0%
多尿	19	29.2%	0	0.0%	29.2%	100.0%
多飲	15	23.1%	0	0.0%	23.1%	100.0%
るいそう	12	18.5%	1	1.0%	18.5%	99.0%
倦怠・疲労	11	16.9%	5	5.0%	16.9%	95.0%
意識障害	10	15.4%	3	3.0%	15.4%	97.0%
昏睡	8	12.3%	3	3.0%	12.3%	97.0%
嘔吐	7	10.8%	6	6.0%	10.8%	94.0%
食欲不振	4	6.2%	6	6.0%	6.2%	94.0%
痙攣	4	6.2%	4	4.0%	6.2%	96.0%
腹痛	3	4.6%	4	4.0%	4.6%	96.0%
低血糖症						
自覚症状	頻度 (対象)	発現率 (対象)	頻度 (コントロール)	発現率 (コントロール)	感度	特異度
意識障害・昏睡	31	63.3%	6	6.0%	63.3%	94.0%
嘔吐	9	18.4%	6	6.0%	18.4%	94.0%
汗	7	14.3%	2	2.0%	14.3%	98.0%
心悸亢進	7	14.3%	5	5.0%	14.3%	95.0%
痙攣	7	14.3%	4	4.0%	14.3%	96.0%
めまい	6	12.2%	1	1.0%	12.2%	99.0%
食欲不振	6	12.2%	6	6.0%	12.2%	94.0%
脱力	5	10.2%	1	1.0%	10.2%	99.0%
視覚合体	5	10.2%	1	1.0%	10.2%	99.0%
気分不良	4	8.2%	5	5.0%	8.2%	95.0%
言語障害	4	8.2%	3	3.0%	8.2%	97.0%
倦怠・疲労	3	6.1%	5	5.0%	6.1%	95.0%
縮瞳	3	6.1%	0	0.0%	6.1%	100.0%
呼吸困難	3	6.1%	13	13.0%	6.1%	87.0%
低カリウム血症						
自覚症状	頻度 (対象)	発現率 (対象)	頻度 (コントロール)	発現率 (コントロール)	感度	特異度
脱力	29	55.8%	1	1.0%	55.8%	99.0%
倦怠・疲労	15	28.8%	5	5.0%	28.8%	95.0%
動作困難	13	25.0%	3	3.0%	25.0%	97.0%
筋痛	10	19.2%	0	0.0%	19.2%	100.0%
口渇	7	13.5%	0	0.0%	13.5%	100.0%
浮腫	7	13.5%	1	1.0%	13.5%	99.0%
四肢しびれ	7	13.5%	1	1.0%	13.5%	99.0%
赤褐色尿	6	11.5%	1	1.0%	11.5%	99.0%
心悸亢進	5	9.6%	5	5.0%	9.6%	95.0%
るいそう	4	7.7%	1	1.0%	7.7%	99.0%
食欲不振	4	7.7%	6	6.0%	7.7%	94.0%
麻痺	4	7.7%	0	0.0%	7.7%	100.0%
意識障害・昏睡	3	5.8%	6	6.0%	5.8%	94.0%
めまい	3	5.8%	1	1.0%	5.8%	99.0%
腹水	3	5.8%	0	0.0%	5.8%	100.0%
腹水	3	5.8%	0	0.0%	5.8%	100.0%
呼吸困難	3	5.8%	13	13.0%	5.8%	87.0%
嘔吐	2	3.8%	6	6.0%	3.8%	94.0%
発熱	2	3.8%	20	20.0%	3.8%	80.0%
痙攣	2	3.8%	4	4.0%	3.8%	96.0%

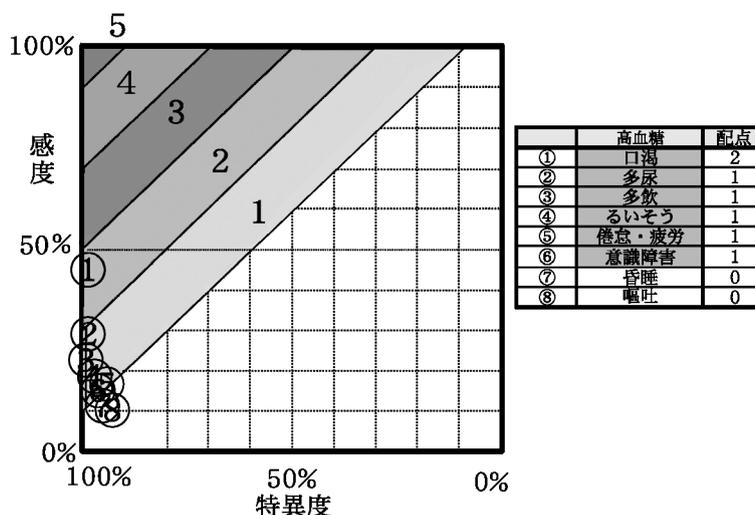


Fig. 1. The Method of Calculation of Evaluation Scores (Hyperglycemia)

Table 3. Evaluation Scores of Patient's Subjective Symptoms

低血糖症	
自覚症状	点数
意識障害・昏睡	3
嘔吐	1
汗	1
痙攣	1
めまい	1
低カリウム血症	
自覚症状	点数
脱力	3
倦怠・疲労	1
動作困難	1
筋痛	1
口渴	1
浮腫	1
四肢しびれ	1
赤褐色尿	1

Table 4. Likelihood Ratios for Total Scores of Patient's Subjective Symptoms

高血糖症						
自覚症状の合計点数	対象		コントロール		尤度比	カットオフ
	症例数	%	症例数	%		
0	27	41.5%	92	92.0%	0.45	
1	6	9.2%	7	7.0%	1.32	
2	4	6.2%	1	1.0%	6.15	カットオフ
3	12	18.5%	0	0.0%	∞	
4	9	13.8%	0	0.0%	∞	
5	5	7.7%	0	0.0%	∞	
6	2	3.1%	0	0.0%	∞	
低血糖症						
自覚症状の合計点数	対象		コントロール		尤度比	カットオフ
	症例数	%	症例数	%		
0	11	22.4%	84	84.0%	0.27	
1	6	12.2%	9	9.0%	1.36	
2	15	30.6%	1	1.0%	30.61	カットオフ
3	14	28.6%	4	4.0%	7.14	
4	3	6.1%	2	2.0%	3.06	
低カリウム血症						
自覚症状の合計点数	対象		コントロール		尤度比	カットオフ
	症例数	%	症例数	%		
0	13	25.0%	89	89.0%	0.28	
1	8	15.4%	10	10.0%	1.54	
2	2	3.8%	0	0.0%	∞	カットオフ
3	3	5.8%	0	0.0%	∞	
4	8	15.4%	1	1.0%	15.38	
5	12	23.1%	0	0.0%	∞	
6	3	5.8%	0	0.0%	∞	
7	3	5.8%	0	0.0%	∞	

がある」と「可能性が高い」との境界基準は、自覚症状の尤度比が 10 若しくは無限大 (∞) を越えた点数とした。「可能性が高い」と「可能性が極めて高い」との境界基準は「患者側の要因」で差をつけることとした。さらに「可能性がある」と「他の原因の可能性はある」との境界基準は、「薬剤側の要因」で差をつけることとした。ただし、低カリウム血症については「患者側の要因」が少ないため、「可能性が極めて高い」のランクをカットし、4 ランクで基準を作成した。Table 6 に各障害の判定表

Table 5. Evaluation Scores of Patient's Background and Statement on the Product Package Insert of the Suspected Drugs

高血糖症	
患者側の要因	評価点
現疾患が糖代謝疾患，膵炎でない	1
糖尿病の家族歴，若しくは肝疾患がある	1
薬剤側の要因	評価点
原因薬剤の添付文書の副作用欄に糖尿病，高血糖，血糖（値）上昇，尿糖といった記載がある	1
低血糖症	
患者側の要因	評価点
現疾患が肝硬変，肝炎，インスリノーマ，下垂体機能低下症，アジソン病，胃切除ではなく，妊婦ではない	1
高齢，腎不全，アルコール常飲者，糖尿病若しくは糖尿病の家族歴のいずれかである	1
薬剤側の要因	評価点
原因薬剤の添付文書の副作用欄に低血糖，血糖（値）低下といった記載がある	1
低カリウム血症	
患者側の要因	評価点
現疾患が代謝性疾患，腎疾患，副腎機能不全，下痢でない	1
薬剤側の要因	評価点
原因薬剤の添付文書の副作用欄に低カリウム血症，血清カリウム（値）の低下といった記載がある	2
原因薬剤の添付文書の副作用欄に血清カリウム（値）の異常，変動，電解質の異常といった記載がある	1

を示す。

3. 結果及び考察

1) 対象症例及びコントロール症例の判定 薬剤性代謝障害の対象症例 264 例について，本判定表を用いて薬剤性代謝障害発現の有無を推測したところ，高血糖症では検討に耐えうると判断した高血糖症症例 96 例のうち，高血糖症の可能性があると判定された症例は 39.6%であった。同様に低血糖症 84 例では，53.6%，低カリウム血症 84 例では 59.5%であった。次いで，本判定表が薬剤性代謝障害以外の症例でどのような結果を示すかを明らかにするために，コントロール症例 100 例についても本判定表を用いて薬剤性代謝障害発現の有無を推測した。

その結果，高血糖症で「可能性あり」と判定された症例は 1.0%，低血糖症では 7.0%，低カリウム

血症では 1.0%であった (Table 7)。

また，患者の自覚症状を初診時の患者の主訴のみに限定し，同様に薬剤性代謝障害発現の有無を推測した。初診時の主訴は，患者が体調の不良を自ら感じ取り訴えた症状であり，初期症状とみなすことができる。以下初診時の症状を初期症状とする。

対象とした 485 例のうち，初期症状が記載されていた症例は 188 例あった。患者の自覚症状を初期症状のみに限定し，同様に検討した。その結果，障害の可能性があると判定された症例は，高血糖症で 59.3%，低血糖症で 56.1%，低カリウム血症で 63.5%であった (Table 8)。

2) 薬剤性代謝障害判定表の有用性評価 一般にスクリーニング検査の有用性評価は，妥当性 (Validity) と信頼性 (Reliability) によって評価される。妥当性は，スクリーニング検査の成績が適切な診断法によって裏付けされているかどうかの度合いを示すものであり，目標とする疾病を有するものと有しないものを区別する能力 (正確さ) のことで，感度，特異度，的中度などで判定される。信頼性は検査法自体による所見や数値の変動と，測定者 (診断する者) による判定の変動が少ないこと，つまり所見や判定に再現性があることを意味している。¹⁰⁾ そこで，本副作用判定表の有用性を妥当性と推測効率で評価した。信頼性については，将来フィールド的な研究を行うことによって検討したいと考えている。

(1) 妥当性評価の指標——本判定表の妥当性は，感度，特異度，的中度 (陽性反応的中度，陰性反応的中度)，尤度比 (陽性尤度比，陰性尤度比) 及びオッズ比で評価した。一般のスクリーニング検査の妥当性評価においては，感度，特異度などが高いほど有用とされている。しかし，感度と特異度の間にはトレードオフ関係があり，いずれもが 100%を示すスクリーニング検査は存在しない。そこで，妥当性の判断はそのスクリーニング検査の目的や対象とする疾患などを見落とした場合の重大性を考慮して，社会的な合意を得て評価されている。¹¹⁾ 最も広く普及しているスクリーニング検査である胃ガン検診の感度は 60—90%，特異度は 75—90%とされている。¹²⁾ そこで，今回の妥当性の判断の指標として，感度及び特異度を 80%以上とした。また，参考値として尤度比を「効果小」以上，的中度を 80

Table 6. Evaluation Scores of Subjective Symptoms and Background of Patients for Estimation of Drug-Induced Metabolic Disorders

高血糖症				
自覚症状	患者側の要因		薬剤側の要因	判 定
	現疾患等	危険因子	添付文書記載	
≥3 points	≥1 point	≥1 point	≥1 point	可能性がきわめて高い
≥3 points	≥1 point	≥0 point	≥1 point	可能性が高い
≥2 points	≥0 point	≥0 point	≥1 point	可能性がある
≥2 points	≥0 point	≥0 point	≥0 point	他の原因の可能性もある
≤1 point	≥0 point	≥0 point	≥0 point	可能性があるとは推定できない
低血糖症				
自覚症状	患者側の要因		薬剤側の要因	判 定
	現疾患等	危険因子	添付文書記載	
≥3 points	≥1 point	≥1 point	≥1 point	可能性がきわめて高い
≥3 points	≥1 point	≥0 point	≥1 point	可能性が高い
≥2 points	≥0 point	≥0 point	≥1 point	可能性がある
≥2 points	≥0 point	≥0 point	≥0 point	他の原因の可能性もある
≤1 point	≥0 point	≥0 point	≥0 point	可能性があるとは推定できない
低カリウム血症				
自覚症状	患者側の要因		薬剤側の要因	判 定
	現疾患等		添付文書記載	
≥5 points	≥1 point		≥2 points	可能性が高い
≥2 points	≥0 point		≥1 point	可能性がある
≥2 points	≥0 point		≥0 point	他の原因の可能性もある
≤1 point	≥0 point		≥0 point	可能性があるとは推定できない

%以上とした。尤度比の基準は一般的に尤度比が>10あるいは<0.1：効果大，5—10あるいは0.1—0.2：効果中，2—5あるいは0.2—0.5：効果小，<2あるいは>0.5：効果わずか，1：効果なしとされている。

高血糖症（全症状）では，感度 39.6%，特異度 99.0%，陽性反応適中度 97.4%，陰性反応的中度 63.1%，陽性尤度比 39.6，陰性尤度比 0.61であった。初期症状のみの判定においては感度 59.3%，特異度 98.6%，陽性反応適中度 97.2%，陰性反応適中度 74.5，陽性尤度比 42.1，陰性尤度比 0.41であった。低血糖症，低カリウム血症の有妥当評価についても同様に計算し，その結果を Table 9 に示す。妥当性評価基準を満たしている値に○，満たしていない値に×を付与した。いずれにおいても特異度，陽性反応的中度，陽性尤度比，陰性尤度比は妥当性評価基準を満たしていたが，感度，陰性反応的

中度は妥当性評価基準を満たさなかった。これは，本判定表で陰性と判断された場合でも，薬剤性代謝障害でないと言い切れないことを意味している。この理由としては，薬剤性代謝障害がホルモンバランスなどへの影響によるものであるため，1つの臓器への障害と異なり，臓器に特徴的な自覚症状を示さないことやホルモンバランスが大きく崩れたり，重篤化した場合にのみ自覚症状を発現するためと考えられた。実際に対象とした薬剤性代謝障害の 264 例のうち，自覚症状が全く記載されていなかった症例は 22.3%であった。高血糖症でその傾向が最も強く 96 例中 28.1%にも上った。これらは主に他覚症状すなわち臨床検査値により発見されていた。

コントロール症例において，薬剤性代謝障害の可能性があると判定された例を検討したところ，甲状腺機能亢進症のため倦怠と体重減少を起し，高血糖症と判定された症例が含まれていた。

Table 7. Estimation of Drug-Induced Metabolic Disorders Utilizing Evaluation Scores of Patient's Subjective Symptoms and Patient's Background

高血糖症	対 象		コントロール	
判定結果 (全症状)	症例	%	症例	%
可能性がきわめて高い	15	15.6%	0	0.0%
可能性が高い	14	14.6%	0	0.0%
可能性がある	8	8.3%	1	1.0%
他の原因の可能性もある	1	1.0%	0	0.0%
可能性があるとは推定できない	58	60.4%	99	99.0%
低血糖症	対 象		コントロール	
判定結果 (全症状)	症例	%	症例	%
可能性がきわめて高い	30	35.7%	0	0.0%
可能性が高い	5	6.0%	0	0.0%
可能性がある	6	7.1%	0	0.0%
他の原因の可能性もある	4	4.8%	7	7.0%
可能性があるとは推定できない	39	46.4%	93	93.0%
低カリウム血症	対 象		コントロール	
判定結果 (全症状)	症例	%	症例	%
可能性が高い	20	23.8%	0	0.0%
可能性がある	23	27.4%	1	1.0%
他の原因の可能性もある	7	8.3%	0	0.0%
可能性があるとは推定できない	34	40.5%	99	99.0%

Table 8. Estimation of Drug-Induced Metabolic Disorders Utilizing Evaluation Scores of Patient's Subjective Symptoms and Patient's Background (at the first medical attention)

高血糖症	対 象		コントロール	
判定結果 (初期症状)	症例	%	症例	%
可能性がきわめて高い	13	22.0%	0	0.0%
可能性が高い	13	22.0%	0	0.0%
可能性がある	8	13.6%	1	1.4%
他の原因の可能性もある	1	1.7%	0	0.0%
可能性があるとは推定できない	24	40.7%	70	98.6%
低血糖症	対 象		コントロール	
判定結果 (初期症状)	症例	%	症例	%
可能性がきわめて高い	24	36.4%	0	0.0%
可能性が高い	3	4.5%	0	0.0%
可能性がある	5	7.6%	0	0.0%
他の原因の可能性もある	5	7.6%	4	5.6%
可能性があるとは推定できない	29	43.9%	67	94.4%
低カリウム血症	対 象		コントロール	
判定結果 (初期症状)	症例	%	症例	%
可能性が高い	11	17.5%	0	0.0%
可能性がある	25	39.7%	1	1.4%
他の原因の可能性もある	4	6.3%	0	0.0%
可能性があるとは推定できない	23	36.5%	70	98.6%

Table 9. Validity of Evaluation Scores of Patients' Subjective Symptoms and Patients' Background

高血糖症					有用性評価	
全症状	判 定		計	感度	39.6%	×
	対 象	コントロール		特異度	99.0%	○
陽性	38	1	39	陽性反応の中度	97.4%	○
陰性	58	99	157	陰性反応の中度	63.1%	×
計	96	100	196	有病率	19.9%	—
				陽性尤度比	39.6	○
				陰性尤度比	0.61	×
				オッズ比	64.9	—
初期症状	判 定		計	感度	59.3%	×
	対象 (初期症状)	コントロール		特異度	98.6%	○
陽性	35	1	36	陽性反応の中度	97.2%	○
陰性	24	70	94	陰性反応の中度	74.5%	×
計	59	71	130	有病率	27.7%	—
				陽性尤度比	42.1	○
				陰性尤度比	0.41	○
				オッズ比	102.1	—
低血糖症					有用性評価	
全症状	判 定		計	感度	53.6%	×
	対 象	コントロール		特異度	93.0%	○
陽性	45	7	52	陽性反応の中度	86.5%	○
陰性	39	93	132	陰性反応の中度	70.5%	×
計	84	100	184	有病率	28.3%	—
				陽性尤度比	7.7	○
				陰性尤度比	0.50	○
				オッズ比	15.3	—
初期症状	判 定		計	感度	56.1%	×
	対象 (初期症状)	コントロール		特異度	94.4%	○
陽性	37	4	41	陽性反応の中度	90.2%	○
陰性	29	67	96	陰性反応の中度	69.8%	×
計	66	71	137	有病率	29.9%	—
				陽性尤度比	10.0	○
				陰性尤度比	0.47	○
				オッズ比	21.4	—
低カリウム血症					有用性評価	
全症状	判 定		計	感度	59.5%	×
	対 象	コントロール		特異度	99.0%	○
陽性	50	1	51	陽性反応の中度	98.0%	○
陰性	34	99	133	陰性反応の中度	74.4%	×
計	84	100	184	有病率	27.7%	—
				陽性尤度比	59.5	○
				陰性尤度比	0.41	○
				オッズ比	145.6	—
初期症状	判 定		計	感度	63.5%	×
	対象 (初期症状)	コントロール		特異度	98.6%	○
陽性	40	1	41	陽性反応の中度	97.6%	○
陰性	23	70	93	陰性反応の中度	75.3%	×
計	63	71	134	有病率	30.6%	—
				陽性尤度比	45.1	○
				陰性尤度比	0.37	○
				オッズ比	121.7	—

初期症状のみでの判定においてもほぼ同様の結果となった。

オッズ比を求めたところ、高血糖症では、64.9となった。これは高血糖症であると判定された場合は、陰性と判定された場合の約65倍薬剤による高血糖症である可能性が高いことを意味している。同様に他の薬剤性代謝障害においても10以上の高いオッズ比が得られた。すなわち、本判定法で薬剤性代謝障害と判定された場合は、真に薬剤性代謝障害である可能性が高いことがわかった。

(2) 推測効率の算出と指標——妥当性評価に用いた的中度はその疾患を持つ確率、すなわち有病率によって大きく影響される。今回検討した症例(対象症例及びコントロール症例)中の薬剤性代謝障害の有病率は、高血糖症が19.9%、低血糖症が28.3%、低カリウム血症が27.7%であり、そのまま実際の臨床に当てはめるわけにはいかない。そこで、実際の副作用の有病率を調査し、その有病率における陽性反応的中度及び推定必要人員を求め、これを推測効率と定義して評価を行った。

Vanlandingham¹³⁾らは、100人の経腸栄養剤が投与されている患者において高血糖症29%、低血糖症2%、高ナトリウム血症10%、低ナトリウム血症31%、高カリウム血症40%、低カリウム血症8%、高リン血症14%、低リン血症30%及び低マグネシウム血症3%が高い頻度で生じていると報告している。Chan¹⁴⁾らは、シンガポールと香港で緊急外来の受診疾患に関する調査を行い、経口血糖降下剤による低血糖症の頻度を報告している。緊急外来受診理由のうち、重篤な低血糖症は、香港では全体の1.5%、シンガポールでは0.4—0.8%であった。また、勝又¹⁵⁾らは、名古屋市で行った経口血糖降下剤及びインスリンによる重症低血糖症の実態調査において、重症低血糖症は、経口血糖降下剤服用患者の0.04%、インスリン使用糖尿病患者の1.71%に発現していると報告している。しかし、いずれも使用薬剤が限定されており、そのまま薬剤性代謝障害の有病率として使用することはできない。そこで、CARPISに収録されている症例数をもとに副作用有病率を推定することとした。CARPISは国内で報告された副作用報告をほぼ網羅的に収録したものであり、様々な副作用の症例報告が収録されている。症例報告の一般的な傾向として、珍しい症例、

重篤な症例に偏ることが指摘できるが、過去15年以上にわたる集積のデータベースであるため、副作用の有病率を反映していると考えられる。

ここで、一般社会において何らかの薬剤を使用している人口をAとし、その内何らかの副作用を起こした人口をCとすると、副作用の有病率Bは次式で表現することができる。

$$B=C/A \quad (1)$$

Cの内の薬剤性高血糖症を起こした人数をEとすると、薬剤性高血糖症の有病率Pは次式となる。

$$P=E/A \quad (2)$$

一方、一般社会で起こっている副作用の内のX%が文献症例として報告され、CARPISに収録されたと仮定すると、CARPISを一般社会のX%の縮図とみなすことができる。副作用の有病率BはX%の報告においても同率であるとする、BとCARPIS収録全症例数C'及び薬を服用している全人口のX%にあたる人数A'の関係は次式で表すことができる。

$$B=C'/A' \quad (3)$$

ここで、CARPISに収録されている薬剤性高血糖症の症例数をE'とすると、CARPISにおける薬剤性高血糖症の有病率P'は次式で表現できる。

$$P'=E'/A' \quad (4)$$

式(4)に式(3)をA'について解いたA'=C'/Bを代入すると、式(5)が得られる。

$$P'=E'/(C'/B) \quad (5)$$

式(5)においてE'、C'、Bは、既知の数値であるためこれらの値からP'を算出することができる。P'は一般社会X%の縮図における高血糖症の有病率を示しており、一般社会に外挿しても同じ割合と考へ、P'=Pとして薬剤性高血糖症の有病率を表現できる。Bの副作用の有病率については様々な報告があるが、今回の研究ではLazarou¹⁶⁾らの報告を利用した。Lazarouらは35報の文献を用いてメタアナリシスを行い、入院期間中に副作用が発現した患者及び副作用の発現がみられたために入院することになった患者を対象として、副作用発現率を求め15.1%と報告している。

同様にして求めた低血糖症及び低カリウム血症の推定有病率と感度及び特異度から、本研究で開発した副作用判定表の推定陽性反応的中度及び推定陰性反応的中度、推定陽性尤度比、推定陰性尤度比を求

めた。また、陽性反応的中度の逆数より、推定必要人員を求めた。前述の胃ガン検診においては、陽性反応的中度が1—2%と見積もられている。¹²⁾ すなわち推定必要人員を計算すると100人—50人と、非常に効率が悪い。しかし、胃ガン検診では、胃ガン以外の胃潰瘍や胃ポリープなどの胃病変が同時に発見され、その陽性反応的中度は15—20%¹¹⁾とされている。すなわち推定必要人員は5人—7人となることから、胃ガン検診が一般社会に許容されていると考えられる。¹¹⁾ そこで今回の推測効率の評価においては、推定反応的中度を10%以上、推定必要人員を10人以下を推測効率が良いと判断することとした。各薬剤性代謝障害の症例数を基に式(2)を用いて有病率を算出したところ、高血糖症0.16%、低血糖症0.10%、低カリウム血症0.17%であった。

これらの有病率をもとに感度及び特異度から薬剤性代謝障害の推定陽性反応的中度を求めたところ、高血糖症5.8%であった。これは判定表を用いて約17人(1/0.058)に高血糖症の可能性があると判定された場合、本当に高血糖症の患者を1人発見できることを意味している。同様に低血糖症0.78%(128.1人)、低カリウム血症9.2%(10.8人)であった。これらの結果は、上述した推測効率の許容基準を満たしていない。特に低血糖症は推測効率が非常に低値を示した。そこで、次に推測効率が低値を示した要因を検討した。

(3) 推測効率の向上——特に推測効率の悪かった低血糖症についてその原因薬剤を調査したところ、経口血糖降下剤とインスリンを合わせた糖尿病用薬が30%と最も多く、それらの薬効から発現機序が明確であった。そこで、経口血糖降下剤とインスリンを使用している患者における低血糖症の仮有病率を式(5)を用いて求めたところ3.0%となり、仮陽性反応的中度及び仮必要人数はそれぞれ19.3%及び5.2人となった。原因薬と推定される薬剤を服用している患者での当該副作用の仮有病率を用いることで、低血糖症の仮陽性反応的中度及び仮必要人数はそれぞれ約20倍向上し、推測効率の基準を満たした。

以上より本判定表は、陽性と判定されればその確診の可能性は非常に高く、臨床の場において薬剤師が副作用のスクリーニングをする上では有用であると考えられた。しかし、陰性と判断された場合に明確に薬剤性代謝障害の可能性を否定できないことがわかった。また、高血糖症及び低カリウム血症においては、比較的効率よく薬剤性代謝障害を推測でき、低血糖症については、投与薬剤の情報を加味することで、効率良くこれらの副作用を推測することが可能であると考えられた。

3) 薬剤性代謝障害推測のためのフォーマット及びWEBシステムの開発 今回作成した薬剤性代謝障害判定表を実用化するために、薬剤性代謝障害

訴え	症状	高血糖症				点				
	合計									
患者背景	チェック項目		得点		点数・備考					
	現疾患：現疾患が糖代謝障害もしくは肺炎ではない		はい・いいえ(1点・0点)		現疾患点数：					
危険因子：糖尿病の家族歴、もしくは肝疾患である		はい・いいえ(1点・0点)		危険因子点数：						
投与薬剤情報	使用薬剤名	使用開始日	症状の発現日	時間的因果関係	添付文書記載得点					
	1			あり・なし	(1点・0点)					
	2			あり・なし	(1点・0点)					
	3			あり・なし	(1点・0点)					
	4			あり・なし	(1点・0点)					
	5			あり・なし	(1点・0点)					
	6			あり・なし	(1点・0点)					
添付文書記載得点説明：1点＝服用薬の添付文書に糖尿病、高血糖、血糖(値)上昇、尿糖などの記載がある。 注：インターフェロン、ステロイド、抗悪性腫瘍剤による発現が多い										
評価	《点数》									
	訴え：	点、	現疾患：	点、	危険因子：	点、	添付文書記載内容：	点	全体	初期
	《判定》訴え	現疾患	添付文書	危険因子	薬剤師の対応				指標	
	3点以上	1点以上	1点以上	1点以上	薬剤性高血糖症の可能性がきわめて高いため、当該薬剤服用見合わせる＋強く受診勧告＋情報提供				☆☆	☆☆
	3点以上	1点以上	1点以上	0点以上	薬剤性高血糖症の可能性が高いため、当該薬剤服用見合わせる＋受診勧告＋情報提供				☆☆	☆☆
	2点以上	0点以上	1点以上	0点以上	薬剤性高血糖症の可能性があるため、受診勧告＋情報提供				☆☆	☆☆
2点以上	0点以上	0点以上	0点以上	高血糖症の可能性があるため、受診勧告				☆☆	☆☆	
1点以下	0点以上	0点以上	0点以上	薬剤師としての経過観察＋テレホンチェック				-	☆	
オッズ比＝64.9 自覚症状の訴えが2点以上の場合、そうでない場合の約65倍高血糖症の可能性が高い 指標 ☆☆：判断が確定的 ☆：判断に役立つ										
備考	薬剤師名：									

Fig. 2-1. The Evaluation Form for Subjective Symptoms (Hyperglycemia)

評価フォーマットを作成 (Fig. 2-1~2-3) し、現在開発中の副作用評価システム WEB 版にデータ追加を行った。「副作用評価システム WEB 版」は、薬剤性肝障害をはじめとするこれまでの研究成果¹⁻⁵⁾をインターネットを介して利用できるようにしたものである。インターネット上で、患者の訴えや患者背景を入力することで、今まで作成してきたフォーマットを利用して、自動的に可能性のある副

作用を推測し、それに対する薬剤師の対応を表示するシステムである。今回作成した薬剤性代謝障害フォーマットもこのシステムに追加することで、各臓器の副作用の自覚症状の特徴がより明確化され、約 20 種類の臓器障害に対応することが可能となった。

今回作成した薬剤性代謝障害のフォーマットでは、特に以下の点について工夫を加えた。薬剤性代謝障害では原因薬剤に偏りがあることが判明した。

訴え	症状	低血糖症			点		
	合計	点					
患者背景	チェック項目		得点	点数・備考			
	現疾患：現疾患が肝硬変、肝炎、インスリンノーマ、下垂体機能低下症、アジソン病、胃切除ではなく、妊婦ではない		はい・いいえ (1点・0点)	現疾患点数：			
	危険因子：高齢、腎不全、アルコール常飲者、糖尿病もしくは糖尿病の家族歴のいずれかである		はい・いいえ (1点・0点)	危険因子点数：			
投与薬剤情報	使用薬剤名	使用開始日	症状の発現日	時間的因果関係	添付文書記載得点		
	1			あり・なし	(1点・0点)		
	2			あり・なし	(1点・0点)		
	3			あり・なし	(1点・0点)		
	4			あり・なし	(1点・0点)		
	5			あり・なし	(1点・0点)		
	6			あり・なし	(1点・0点)		
添付文書記載得点説明：1点＝服用薬の添付文書に低血糖症、血糖（値）低下などの記載がある。 注：ジニピラミド、糖尿病用剤による発現が多い。							
評価	《点数》 訴え： 点 ※昏睡がみられたら緊急受診 現疾患： 点、 危険因子： 点、 添付文書記載内容： 点				全体	初期	
	《判定》訴え		現疾患	添付文書	危険因子	薬剤師の対応	指標
	3点以上	1点以上	1点以上	1点以上	薬剤性低血糖症の可能性が高いため、当該薬剤服用見合わせる＋強く受診勧告＋情報提供	☆☆	☆☆
	3点以上	1点以上	1点以上	0点以上	薬剤性低血糖症の可能性が高いため、当該薬剤服用見合わせる＋受診勧告＋情報提供	☆☆	☆☆
	2点以上	0点以上	1点以上	0点以上	薬剤性低血糖症の可能性が高いため、受診勧告＋情報提供	☆☆	☆☆
	2点以上	0点以上	0点以上	0点以上	低血糖症の可能性が高いため、受診勧告	-	-
1点以下	0点以上	0点以上	0点以上	薬剤師としての経過観察＋テレホンチェック	☆	☆	
オッズ比＝15.3 自覚症状の訴えが2点以上の場合、そうでない場合の約15倍低血糖症の可能性が高い 指標 ☆☆：判断が確定的 ☆：判断に役立つ							
備考	薬剤師名：						

Fig. 2-2. The Evaluation Form for Subjective Symptoms (Hypoglycemia)

訴え	症状	低カリウム血症			点	
	合計	点				
患者背景	チェック項目		得点	点数・備考		
	現疾患：現疾患代謝性疾患、副腎機能不全、下痢ではない		はい・いいえ (1点・0点)	現疾患点数：		
投与薬剤情報	使用薬剤名	使用開始日	症状の発現日	時間的因果関係	添付文書記載得点	
	1			あり・なし	(1点・0点)	
	2			あり・なし	(1点・0点)	
	3			あり・なし	(1点・0点)	
	4			あり・なし	(1点・0点)	
	5			あり・なし	(1点・0点)	
	6			あり・なし	(1点・0点)	
添付文書記載得点説明：2点＝服用薬の添付文書に低カリウム血症、血清カリウム（値）の低下などの記載がある。 1点＝服用薬の添付文書に血清カリウム（値）の異常、変動、電解質の異常などの記載がある。 注：グリチルリチン製剤、利尿剤、小柴胡湯による発現が多い。						
評価	《点数》 訴え： 点、 現疾患： 点、 添付文書記載内容				全体	初期
	《判定》訴え		現疾患	添付文書	薬剤師の対応	指標
	5点以上	1点以上	1点以上	薬剤性低カリウム血症の可能性が高いため、当該薬剤服用見合わせる＋受診勧告＋情報提供	☆☆	☆☆
	2点以上	0点以上	1点以上	薬剤性低カリウム血症の可能性が高いため、受診勧告＋情報提供	☆☆	☆☆
	2点以上	0点以上	0点以上	低カリウム血症の可能性が高いため、受診勧告	☆☆	☆☆
	1点以下	0点以上	0点以上	薬剤師としての経過観察＋テレホンチェック	☆	☆
オッズ比＝145.6 自覚症状の訴えが2点以上の場合、そうでない場合の約146倍低カリウム血症の可能性が高い 指標 ☆☆：判断が確定的 ☆：判断に役立つ						
備考	薬剤師名：					

Fig. 2-3. The Evaluation Form for Subjective Symptoms (Hypokalaemia)

低血糖症では、主要原因薬剤を使用している患者群では推測効率が飛躍的に高くなることが明確になった。他の高血糖症及び低カリウム血症においても、その原因薬剤に特徴がみられた。そこで、フォーマットに主要原因薬剤を明記し、フォーマットの使用性を高めた。

4. ま と め

副作用データベースから薬剤性代謝障害に関する症例を抽出し、自覚症状及び患者背景を点数化した薬剤性代謝障害判定表を作成し、その有用性評価を検討した。

薬剤性代謝障害は全般的に自覚症状が少なく、薬剤性代謝障害判定表の妥当性は高いが、陰性と判断された場合に明確に薬剤性代謝障害の可能性を否定できないことがわかった。また、推測効率についても特に低カリウム血症において低かった。そこで、原因薬剤の情報を付加することにより、推測効率を高める工夫をした。その結果、高血糖症、低血糖症、低カリウム血症、いずれの作用評価表においても副作用を推測する手段として使用可能であることがわかった。

謝辞 本研究の基となったデータベース CARPIS は、文部省科学研究費情報公開促進費（データベース）の助成を受けて作成しているものである。また、本研究には、文部省ハイテクリサーチプロジェクトの助成も受けている。ここに改めて感謝する。

REFERENCES

- 1) Ohtsu F., Yano R., Inagaki K., Sakakibara J., Okuda J., *Yakugaku Zasshi*, **118**, 272-286 (1998).
- 2) Ohtsu F., Yano R., Inagaki K., Sakakibara J., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 120-131 (2000).
- 3) Ohtsu F., Yano R., Inagaki K., Sakakibara J., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 484-494 (2000).
- 4) Fukumoto H., Ohtsu F., Yano R., Inagaki K., Sakakibara J., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 568-585 (2000).
- 5) Ohtsu F., Yano R., Inagaki K., Sakakibara J., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 701-714 (2000).
- 6) Inagaki K., Ohtsu F., Tada M., Ninomiya E., *Japan Journal of Medical Informatics*, **10**, 255-265 (1990).
- 7) Ohmoto K., Matuki M., Takatori K., Yamamoto S., *Digestive Medicine*, **25**, 520-526 (1997).
- 8) Ono T., Kawagoe M., Shimizu A., Komori T., Takahashi T., Oomori Y., Hirata Y., *Internal Medicine*, **78**, 820-825 (1989).
- 9) Shiomiti S., Lee W., Murai N., Shiraisi M., Funakoshi A., *Tounyoubyou*, **32**, 671-674 (1989).
- 10) Fukui T., "Clinical Epidemiology: The Essentials 3rd," Igaku-Shoin MYW Ltd., Tokyo, 1999, pp. 22-47.
- 11) Hisamiti S., *Sogo-Rinsyou*, **34**, 2740-2745 (1985).
- 12) Kudou S., Lee W., Murai N., Shiraisi M., Funakoshi A., *Kyoubu-CT kensa*, **6**, 187-215 (1999).
- 13) Vanlandingham S., *Parenteral and Enteral Nutrition*, **5**, 322-324 (1981).
- 14) Chan, N. N., *Diabetic Medicine*, **16**, 273-281 (1999).
- 15) Katumata K., Katumata Y., *Japan Medical Journal*, **3418**, 45-48 (1989).
- 16) Lazarou J., Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N., *JAMA*, **279**, 1200-1205 (1998).