

<薬剤部>

①非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法の現状と適正使用推進に向けた取り組み —CHADS2スコア算定簡易基準の考案—

②平田 景子

③森川 記道、滝 雪歩、蓼原 太、西原 昌幸

④日本病院薬剤師会雑誌

⑤第52巻2号、P182-186、2016年

# 非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法の現状と 適正使用推進に向けた取り組み —CHADS<sub>2</sub>スコア算定簡易基準の考案—

平田景子<sup>1</sup>, 森川記道<sup>1</sup>, 滝 雪歩<sup>1</sup>, 西倉教子<sup>1</sup>, 蓼原 太<sup>2</sup>, 西原昌幸\*<sup>†1</sup>

マツダ株式会社マツダ病院薬剤部<sup>1</sup>, 同 循環器内科<sup>2</sup>

## Utilization Review of Anticoagulant Therapy, and next Challenge for its Proper use in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation : Newly-devised Simplified CHADS<sub>2</sub> Score

Keiko Hirata<sup>1</sup>, Norimichi Morikawa<sup>1</sup>, Yukiho Taki<sup>1</sup>, Kyoko Nishikura<sup>1</sup>, Futoshi Tadehara<sup>2</sup>, Masayuki Nishihara\*<sup>†1</sup>

Department of Pharmaceutical Services, Mazda Hospital of Mazda Co. Ltd<sup>†1</sup>,  
Cardiovascular Internal Medicine, Mazda Hospital of Mazda Co. Ltd<sup>2</sup>

〔受付：2015年5月7日 受理2015年11月30日〕

非弁膜症性心房細動患者は脳塞栓症のリスクが上昇するため、抗凝固薬の服用が推奨されている。しかし、抗凝固療法の実施状況は医師、医療機関によってばらつきがあるのが現状である。そこで、抗凝固薬の適正使用を推進するため、処方状況を調査するとともにCHADS<sub>2</sub>スコアの観点から分析を行った。また、薬剤師が容易にCHADS<sub>2</sub>スコアを算定するために、循環器内科医師と共同で簡易基準を考案するとともに、簡易基準の有用性を検証するため正確基準を作成し、比較検討を行った。簡易基準により算定されたスコアは正確基準との間で差異を認めなかったが、抗凝固薬の推奨されるCHADS<sub>2</sub>スコア1点以上の患者を見逃していなかった。そのため、簡易基準は従来見逃されていたかもしれない抗凝固薬開始のスクリーニングに対して、入院処方の監査時に病態を加味しながら誰でも同一の基準で支援することができる有用なツールになり得ると考える。

キーワード—非弁膜症性心房細動, CHADS<sub>2</sub>スコア, 抗凝固療法, 簡易基準, 適正使用, スクリーニング

### ・ 緒 言 ・

非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation: 以下, NVAF) 患者は脳塞栓症のリスクが高く、年間の発症率は脳梗塞発症リスクの評価指標であるCHADS<sub>2</sub>スコアが1点で2.8%, 2点で4%とされている<sup>\*1</sup>。脳梗塞は後遺症や死に至ることもあるため脳塞栓症の予防として抗凝固薬の服用が推奨されている。しかし、塞栓リスクが高いにもかかわらず抗凝固療法が実施されていない症例もあり、医師、医療機関によってばらつきがあるのが現状である<sup>1)</sup>。また、近年多くの新規経口抗凝固薬

(novel oral anticoagulant:以下, NOAC) が発売され、「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)」<sup>\*1</sup>にも記載されている。それぞれの推奨度はCHADS<sub>2</sub>スコアが1点でダビガトランとアピキサバンが「推奨」、リバーロキサバンとエドキサバンが「考慮可」、2点以上ですべての抗凝固薬が「推奨」となり、今後治療の幅が広がると考えられる<sup>2,3)\*1</sup>。電子カルテの普及に伴いコメディカル間でも患者情報を共有できるようになった現在、我々薬剤師が抗凝固薬の適正使用を推進する必要がある。

今回、電子カルテの検索機能を用いて、マツダ(株)マツ

ダ病院（以下、当院）のNVAF患者に対する抗凝固薬の処方状況を調査するとともにCHADS<sub>2</sub>スコアの観点から分析を行った。また、薬剤師が処方監査レベルで基礎疾患の病態を加味しながら抗凝固療法適応の有無を容易に判断できるよう簡易基準を考案し、スコア算定の妥当性を検討したので報告する。

## ・方法・

### 1. 調査期間・調査対象

調査期間は2012年4月～2013年4月、調査対象のNVAF患者は外来・入院において保険病名欄に人工弁置換術後または重症心臓弁膜症の記載がなく、14種類の心房細動（表1）のなかで1つでも記載のある患者とし、抗凝固薬処方状況やCHADS<sub>2</sub>スコアについて調査した。

### 2. CHADS<sub>2</sub>スコアの定義と調査基準

CHADS<sub>2</sub>スコアは医師が抗凝固療法の開始を考慮する

表1 保険病名に記載のある心房細動

発作性心房細動	孤立性心房細動
慢性心房細動	持続性心房細動
頻拍型心房細動	非弁膜症性心房細動
心房細動	永続性心房細動
うっ血性心房細動	発作性頻脈性心房細動
徐脈性心房細動	術中心房細動
家族性心房細動	頻脈性心房細動

表2 CHADS<sub>2</sub>スコアと算定基準

	危険因子		スコア	簡易基準	正確基準
C	congestive heart failure/LV dysfunction	心不全, 左室機能不全	1	・BNP $\geq$ 100pg/mL	・電子カルテ内の既往歴, 紹介状などに病名の記載があり
H	hypertention	高血圧	1	・当院より高血圧薬処方あり ・持参薬鑑別書に高血圧薬あり	・当院より高血圧薬処方あり ・電子カルテ内の既往歴, 紹介状などに病名の記載がある, もしくは生活習慣の修正中 ・持参薬鑑別書に高血圧薬あり
A	age $\geq$ 75y	75歳以上	1	・電子カルテの記載年齢	
D	diabetes mellitus	糖尿病	1	・当院より糖尿病薬処方あり ・持参薬鑑別書に糖尿病薬あり	・当院より糖尿病薬処方あり ・電子カルテ内の既往歴, 紹介状などに病名の記載がある, もしくは生活習慣の修正中 ・持参薬鑑別書に糖尿病薬あり
S <sub>2</sub>	stroke/TIA	脳梗塞・TIAの既往	2	・脳梗塞・TIA病名の記載あり	・電子カルテ内の既往歴, 紹介状などに病名の記載あり
	合計		0~6		

TIA：一過性脳虚血発作

際、簡便で有用な評価法として用いられており、点数が高くなるほど脳梗塞のリスクが高くなるとされている。CHADS<sub>2</sub>スコアはcongestive heart failure, hypertension, age $\geq$ 75 years, diabetes mellitus, stroke / transient ischemic attack（以下、TIA）の頭文字をとって命名されたスコアであり、合計0～6点で算定する。薬剤師が処方監査レベルで医師と同様かつ容易に危険因子となる基礎疾患からCHADS<sub>2</sub>スコアを算定するためには、それぞれのスコアを標準的にとらえることができる調査基準の作成が必要となる。そこで、循環器内科医師と共同で2通りの基準を考案した（表2）。なお、今回は抗凝固薬の適応患者であるが未処方の患者に対する処方提案を目的としたため、調査基準による算定は、当院より抗凝固薬が処方されていない患者について行った。

#### ・簡易基準

電子カルテシステム（㈱ソフトウェア・サービス製「e-カルテ<sup>®</sup>」）の処方監査画面に標準装備された検索機能（図1）のみを用いて、容易にスコア算定が実施できる基準を考案し、簡易基準と定義した。

#### ・正確基準

簡易基準によるスコア算定が正しく行えるためには、その妥当性を担保できる正確な調査基準の作成が必須となる。そこで、電子カルテ内の既往歴、紹介状、持参薬鑑別書等から危険因子を探し出すことを基準に明記し、これを正確基準と定義した。

### 3. 簡易基準の有用性検討

簡易基準の有用性を検討するため、患者ごとに簡易基

\*1：日本循環器学会：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）。

準と正確基準により算定されたスコアを比較・検討した。

また、各基準のスコアを対象にMinitab®16を用いて $\kappa$ 係数とスピアマン順位相関係数の算定を行った。

#### 4. 倫理的配慮

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て、個人情報の保護に十分配慮して行った。

### ・結果・

#### 1. 患者背景

調査期間のNVAF患者は352名であった。患者背景は男性237名(67.3%)、女性115名(32.7%)、平均年齢73歳であった。そのうち当院より抗凝固薬が処方された患者は218名であった。抗凝固薬の内訳はワルファリン189名(86.7%)、ダビガトラン23名(10.6%)、リパロキサバン6名(2.8%)であった。

#### 2. 算定スコアの実態

当院より、抗凝固薬処方のない患者134名(全体の38.1%)について簡易基準と正確基準に基づきスコアを算定した。

##### ・簡易基準によるスコアの内訳

0点が17名(12.7%)、1点が36名(26.9%)、2点以上が81名(60.4%)であった。

##### ・正確基準によるスコアの内訳

0点が21名(15.7%)、1点が28名(20.9%)、2点以上が85名(63.4%)であった。そのうちスコア1点以上で抗凝固薬を服用していない患者は39名であった。しかし、主治医に照会した結果すべて抗凝固療法の推奨は認識されており、服薬による出血リスクが大きいと判断された患者であった。

#### 3. 簡易基準の有用性検討

(1) 簡易基準と正確基準により算定されたスコアの比較を図2に示す。一致度の指標となる $\kappa$ 係数=0.508であった。

- ①簡易基準で0点と評価した患者(n=17名)全員、正確基準でも0点であった。
- ②簡易基準で1点と評価した患者(n=36名)
  - ・4名(11.1%)は正確基準で0点であった。
  - ・11名(30.6%)は2点以上であった。

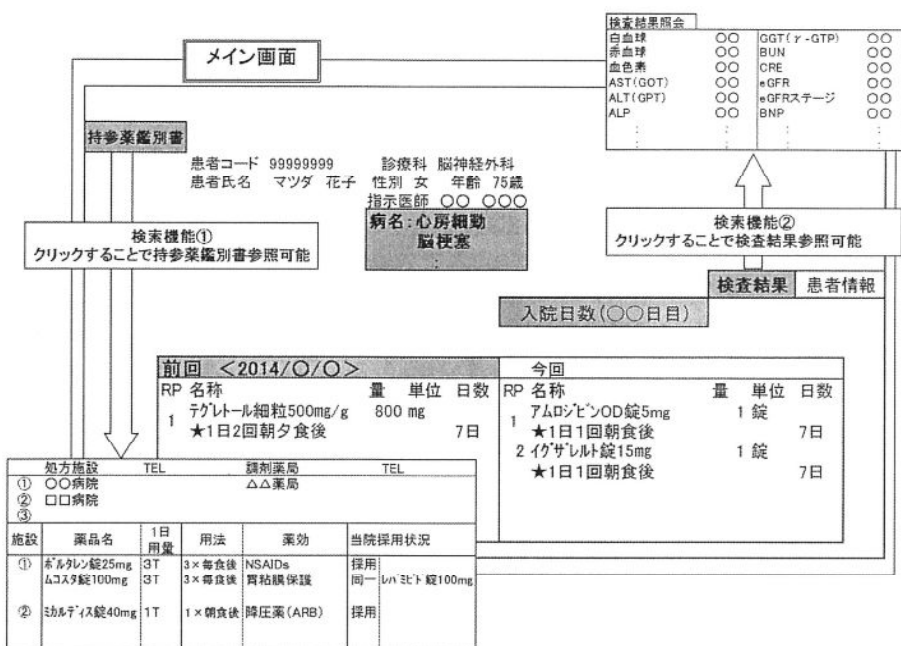


図1 処方監査画面

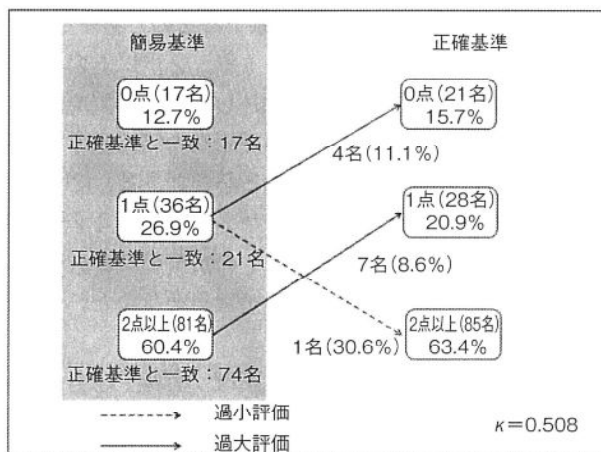


図2 簡易基準と正確基準により算定されたスコアの比較

- ③簡易基準で2点以上と評価した患者(n=81名)
  - ・7名(n=81, 8.6%)は正確基準で1点であった。
- (2) 各基準によるスコアについて、スピアマン順位相関係数の算定を行った結果、 $r=0.820$ であった(図3)。

### ・考察・

近年、NOACが次々と発売されている。NOACを使用する利点としては、(1)ワルファリンに比べて頭蓋内出血のリスクが少ないこと、(2)ワルファリンに比べて血液モニタリングを毎回必要としないこと、(3)薬物動態が食事に影響されにくい等が挙げられる<sup>4,5)\*2</sup>。一方、欠点と

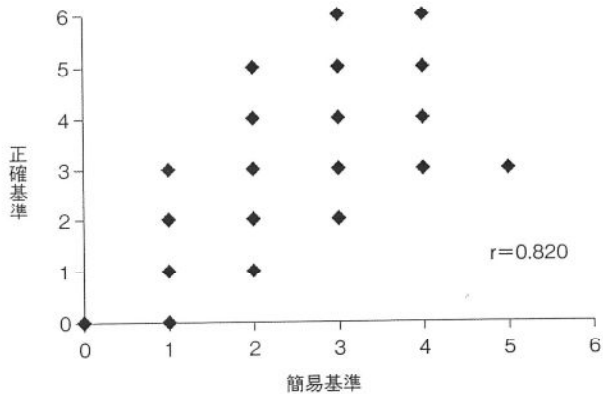


図3 簡易基準と正確基準の相関

しては(1)大出血時の対応が難しいこと、(2)腎機能低下患者には用量調整が必要となることが言われている<sup>5,6)\*2</sup>。

今回、当院の行った処方状況調査と心房細動患者の患者背景や治療の実態調査、予後追跡を目的に行った伏見レジストリ<sup>1)</sup>との比較を行ったところ、平均年齢(当院:73歳vs伏見レジストリ:74歳)、ワルファリン処方率(53.7%vs48.0%)において類似するものであった。

考案した簡易基準は、0点、1点、2点以上の3つの分類で評価を行った。その理由としては、(1)抗凝固薬の適応の有無を判定するため、抗凝固薬の開始基準である0点と1点以上の患者を区別する必要がある、(2)1点と2点で推奨される薬剤が異なるため、分類する必要がある、(3)2点以上に関してはすべての抗凝固薬が推奨に該当するため、今回の調査での分類は必要ないといったことが挙げられる。

対象となった患者134名の内訳は、外来119名、入院15名であった。外来患者では持参薬鑑別を行っていない場合があるため、簡易基準では危険因子算定の精度が低下する可能性が危惧される。今回、外来の持参薬鑑別書の無い患者では、簡易基準より正確基準が高くなった割合は、高血圧3.3%(4名)、糖尿病0.8%(1名)であった。この結果は良好なκ係数が得られなかった一因と考えられる。

また、簡易基準で1点と評価されたにもかかわらず、正確基準では2点以上となり過小評価された割合は30.6%であった。その内訳は心不全42.9%、高血圧28.6%、糖尿病7.1%、脳梗塞・TIAの既往21.4%であった。また、過小評価された点数の差は1点が8名、2点

が1名、3点が1名、4点が1名であった。簡易基準における過小評価は、本来、抗凝固薬が推奨される患者を見逃す危険性に繋がる。しかし、今回は抗凝固療法の適応であるが未処方の患者スクリーニングを目的としていることから、簡易基準0点の患者のなかで推奨基準である1点以上を見逃した事例はなく、簡易基準による評価はNVAF患者に対する抗凝固療法の提案に対して有用であることが示唆された。

過小評価になった理由は、(1)他院より処方があり持参薬鑑別を行っていない、(2)他院で治療している場合は当院の保険病名欄に記載がないため検索できなかったことが挙げられる。一方、過大評価になった理由は、(1)降圧薬としても使われるβ遮断薬が狭心症、不整脈の治療として使われている、(2)BNPが高値であったが心不全ではなかったことが挙げられる。仮に、過大評価された処方提案をした場合でも、歯止めとして医師による再評価が行われるため安全性は損なわれまいと考える。

簡易基準および正確基準から算定されるスコアの間良好なκ係数は得られなかったが、スピアマン順位相関係数では強い正の相関が得られたことから、簡易基準の有用性が示唆された。

処方監査時における抗凝固薬未処方患者のスクリーニングはスコア算定に時間を費やすため、入院後の初回処方時のみ確認することとした。運用手順は、(1)初回処方である場合(監査画面に表示されている入院日数と前回処方歴の処方日から判断)、(2)14種類の心房細動の記載確認、(3)心房細動の記載がある場合は簡易スコアの算定を行うこととした。また今回の調査で、脳梗塞・TIA病名の記載を確認する際に高血圧や糖尿病の病名を見つけても、必ずしも結び付く薬剤が処方されていなかったため、これらの病名が記載されていてもスコア算定しないルールとした。

以上のことから、今回考案した簡易基準は、従来見逃されていたかもしれない抗凝固療法開始のスクリーニングを、処方監査時に誰でも標準的かつ容易に行うことができる非常に有用なツールになり得ると考える。今後は処方監査のみならず薬剤管理指導時にも利用し、特に安全管理が必要なハイリスク薬<sup>\*3</sup>である抗凝固薬の適正使用に貢献していきたいと考える。

\*2: バイエル薬品株式会社: イグザレルト<sup>®</sup>錠10mg, 15mg医薬品インタビューフォーム(第5版), 2013年6月。

\*3: 日本病院薬剤師会: ハイリスク薬に関する業務ガイドライン(Ver.2.1).  
<http://www.jshp.or.jp/cont/13/0327-1.pdf>, 2014年12月10日アクセス

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 赤尾昌治：我が国の心房細動と心原性脳塞栓症予防の現状, *BIO Clinica*, **28**, 1010-1014 (2013).
- 2) 矢坂正弘：これからの抗血栓療法－ワルファリンと新しい抗血栓薬をどう使い分けるか？－, *心電図*, **33**, 148-155 (2013).
- 3) 鎌倉史郎：心房細動に対する抗血栓療法, *月刊薬事*, **54**, 1101-1107 (2012).
- 4) 平光伸也, 平光精二：新規抗凝固薬リバーロキサバン（イグザレルト®）の使用経験－ワルファリンからの切り替え例を含む33例の患者背景を中心に－, *Progress in Medicine*, **32**, 2663-2667 (2012).
- 5) 中村祐一郎：新規抗凝固薬リバーロキサバンの使用経験－ワルファリンおよびダビガトランからの切り替え例を含む30例の患者背景を中心に－, *Progress in Medicine*, **33**, 1199-1203 (2013).
- 6) 山下武志：ダビガトラン, *薬局*, **64**, 241-246 (2013).

<薬剤部>

①オピオイドスイッチング後のフェンタニル貼付剤の疼痛効果に影響を与える因子

②井手野下 裕子

③森川 記道、福長 豊己、西倉 教子、原田 靖子、西原 昌幸

④日本病院薬剤師会雑誌

⑤第52巻5号、P548-552、2016年

# オピオイドスイッチング後のフェンタニル貼付剤の鎮痛効果に影響を与える因子

井手野下裕子\*†, 森川記道, 福長豊己, 西倉教子, 原田靖子, 西原昌幸

マツダ株式会社マツダ病院薬剤部†

## Factors Determining the Analgesic Effect of Fentanyl Patch after Opioid Switching

Yuko Idenoshita\*†, Norimichi Morikawa, Toyoki Fukunaga, Kyoko Nishikura, Yasuko Harada, Masayuki Nishihara

Department of Pharmaceutical Services, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd†

〔受付：2015年6月9日 受理：2016年3月7日〕

がん患者の疼痛コントロールにおいて、強オピオイドの適切な投与は非常に重要である。なかでも、オキシコドン錠を内服していたが、経口摂取不良や副作用のためにフェンタニル貼付剤に切り替える症例は多くみられる。しかし、切替後に良好な疼痛コントロールが得られない症例も散見される。2010年6月～2014年9月にマツダ(株)マツダ病院でオキシコドン錠からフェンタニル貼付剤に切り替えた患者23名について多変量解析を行ったところ、初回増量までの日数とアルブミン (albumin: 以下, Alb) 値との間に有意な因果関係が認められた。また、初回増量までの日数8日以下のA群と9日以上B群のAlb値を比較すると、A群のほうが高いことが示された ( $p < 0.01$ )。さらに、Alb値とC反応性蛋白 (c-reactive protein: 以下, CRP) 値について有意な負の相関が認められた。これらの結果から、フェンタニル貼付剤の鎮痛効果はAlb高値、CRP低値の場合に不十分となりやすく、早期からの増量の検討の必要性が示唆された。

キーワード—オピオイドスイッチング, オキシコドン錠, フェンタニル貼付剤, アルブミン (Alb), C反応性蛋白 (CRP)

### ・緒言・

がんは進行に伴い深刻な症状を引き起こすことが多く、なかでもがん性疼痛は進行がん患者の約50%、終末期患者の約80%にみられ、著しく患者のQOLを低下させることから、適切な疼痛コントロールを行うことが非常に重要である<sup>1)</sup>。そのためには、がん性疼痛の治療薬としてWHO 3段階除痛ラダーの3段階目とされる強オピオイドを効果的に使用する必要がある。強オピオイドのなかでも、フェンタニル貼付剤は、経口摂取不可の患者においても使用できることや、1日1回の貼り換えでよいこと、吐き気や便秘などの副作用が少ないこと、腎機能の悪化した患者でも蓄積作用による悪影響を及ぼしに

くいことなどから多く使用されている<sup>2)</sup>。マツダ(株)マツダ病院 (以下、当院) では、オキシコドン錠 (オキシコンチン®錠) から何らかの理由によりオピオイドスイッチングが行われ、フェンタニル貼付剤 (フェントス®テープ) を使用するケースが多い。しかし、血中濃度の上昇が緩徐なため、良好な疼痛コントロールを得るまでに時間を要するとともに、肝代謝の薬物であるため、鎮痛効果の個体差の大きいことが予測される<sup>※1)</sup>。そのため、早期に個々の患者に応じた最適用量を貼付することが良好な疼痛コントロールを得るために重要となる。そこで今回我々は、オピオイドスイッチング後の疼痛コントロールに影響を与える因子の検討を行ったので報告する。

† 広島県安芸郡府中町青崎南2-15; 2-15, Aosaki Minami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima, 735-8585 Japan

※1: 久光製薬株式会社: フェントス®テープ 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg添付文書



### 1. 対象患者

2010年6月～2014年9月に当院でオキシコドン錠からフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした患者を対象とした。

### 2. 調査方法

初回増量までの日数、性別、年齢、ボディマス指数 (body mass index: 以下, BMI), 血清クレアチニン (serum creatinine: 以下, Scr), アルブミン (albumin: 以下, Alb), ヘモグロビン (hemoglobin: 以下, Hb), アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: 以下, ALT), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: 以下, AST), 血清総蛋白 (total protein: 以下, TP), 総ビリルビン (total bilirubin: 以下, T-Bil), C反応性蛋白 (c-reactive protein: 以下, CRP), レスキュー製剤使用の有無, 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: 以下, NSAIDs) 使用の有無, 末梢神経障害治療薬使用の有無, がん化学療法施行の有無, アプレピタント使用の有無, 骨転移の有無, 切替換算比, 切替前後の疼痛コントロール状況, 蛋白結合率80%以上の併用薬剤数, CYP3A4を誘導する併用薬剤数, がん種の24項目について, 診療録情報を基に後方視的に調査した。

切替換算比については, 添付文書用量との比較から低用量, 常用量, 高用量の3つに分類し検討を行った。蛋白結合率については, 80%以上の時, 薬物動態に影響が出る可能性が知られているため<sup>3)</sup>, 併用薬剤のうち蛋白結合率80%以上の薬剤数について検討を行った。切替前後の疼痛コントロールの評価は, 本人が疼痛を自覚していない, または自覚しているが疼痛に対するさらなる治療を必要としない程度である場合を「良」, 疼痛を自覚しておりさらなる治療を必要としている場合を「不良」とした。また切替前後ともに「不良」であった患者は, 疼痛の改善がみられたか否かを, レスキュー製剤使用回数の減少, 屯用NSAIDs使用回数の減少, 患者の訴えなどから総合的に判断し評価した。切替後の疼痛評価は, 切替2日後かつ増量前に行った。初回増量までの日数については中央値で2群に分け, 8日以下の群をA群, 9日以上をB群として比較検討を行った。Alb値は, 一般的に低栄養の基準として使用される値を用いて3.5g/dL未満の群 (以下, Alb低値群) と3.5g/dL以上の群 (以下, Alb高値群) に分類し比較検討を行った<sup>4)</sup>。

本研究は当院倫理審査委員会の承認を得て, 個人情報保護に十分配慮して行った。

### 3. 統計解析

初回増量までの日数と因果関係のある因子を探索する目的で, 23の項目のうち, Alb値と強い相関を示したCRP値, A群とB群との比較において有意差の示されなかった蛋白結合率80%以上の併用薬剤数, CYP3A4を誘導する併用薬剤数, がん種を除いた項目について, 重回帰分析を行った。その際互いに強い相関がある因子を含むと誤った予測をする可能性が高くなる。それを防ぐための基準が分散拡大係数 (variance inflation factor: 以下, VIF) <5である。正確な予測をするためにVIF<5となるまでp値を基準に因子を絞り, 残存した項目について, A群またはB群の二値ロジスティック回帰分析を行った。また2群間の比較にはStudent's t検定を用いた。p<0.05の場合を有意差ありと判定した。解析にはMinitab®16を用いた。

## ・結果・

### 1. 患者背景

対象患者は23名 (男性16名, 女性7名), 平均年齢は73.7歳 (男性72.5歳, 女性76.7歳), すべての患者において, 投与目的はがん性疼痛の緩和であった (表1)。また, 一般状態 (performance status: 以下, PS) の内訳は, PS2が15例, PS3が5例, PS4が3例であった。調査期間中におけるオピオイドスイッチングは40例あったが, 対象患者以外の17例は, オキシコドン錠またはフェンタニル貼付剤からモルヒネ注への変更例であった。

### 2. オピオイドスイッチングの理由

嘔気・嘔吐などによる経口摂取不可が15名, 便秘が1名, せん妄が2名, 副作用はなく切り替えの時点では経口摂取も可能であるが, 今後経口摂取が困難になると予想される, もしくは大幅な増量や介護が必要となることが予想されるため5名であった。

### 3. 初回増量までの日数と因果関係のある因子の検討

重回帰分析を繰り返し, ロジスティック回帰分析に不適切な項目を除いた結果, 年齢, Alb, AST, アプレピタント使用の有無, 切替前後の疼痛コントロール状況の6項目が残存した。これらを用いた二値ロジスティック回帰分析の結果, Alb値のみが初回増量までの日数との間に有意な因果関係が認められた (p<0.05) (表2)。

### 4. Alb値についての検討

初回増量までの日数8日以下のA群と9日以上をB群については, A群の平均値は3.69g/dL, B群の平均値は2.87g/dL, 疼痛コントロール「良」「不良」各群については, 「良」群の平均値は3.01g/dL, 「不良」群の平均

表1 患者背景

患者番号	初回増量までの日数	性別	年齢	BMI	SCr	Alb	Hb	ALT	AST	TP	T-Bil	CRP	骨転移	切替前の疼痛コントロール状況	切替後の疼痛コントロール状況	疼痛改善	がん種	レスキュー	NSAIDs	末梢神経障害治療薬	化学療法	アプレピタント	換算比(低,常,高)	蛋白結合率80%以上の併用薬剤数	CYP3A4誘導併用薬剤数
1	4	男	54	18.1	0.75	4	14.2	12	20	5.8	0.32	0.24	+	不	不	+	直腸	-	+	-	+	+	常	5	0
2	4	男	70	25.1	0.71	4.2	15.6	20	32	7.9	0.44	2.2	+	不	不	+	前立腺	+	+	+	+	-	常	13	1
3	4	女	84	22.8	0.8	3.1	6.6	10	15	5.9	0.45	7.77	+	良	良		肺	+	+	-	-	-	常	7	1
4	5	男	82	18.3	1.56	3.9	8.8	10	16	6.3	0.33	4.03	+	良	良		有棘細胞	-	+	-	+	-	低	8	0
5	7	男	80	23.4	1.09	3.3	10.5	23	21	5.5	0.41	1.38	+	不	不	+	尿路上皮	+	+	+	+	+	常	4	0
6	8	男	68	26.1	0.66	3.8	11.8	29	28	6.6	0.43	2.61	+	良	良	+	肺	-	+	-	+	-	常	6	2
7	10	女	76	13.2	0.68	1.9	8.8	38	106	6.5	0.88	20.27	-	良	良		回盲部	+	-	-	+	-	低	2	0
8	10	男	80	23.6	1.18	2.8	9.5	52	81	5.4	0.98	0.73	+	不	不	-	前立腺	+	+	-	+	-	常	6	1
9	12	女	78	19.3	0.66	3	7.1	13	26	7	0.58	6.85	-	不	不	+	尿路上皮	+	-	-	+	+	常	2	1
10	19	男	79	22.8	0.93	3.1	9.6	22	59	6.9	0.43	1.84	-	不	良		直腸	+	+	+	+	-	低	7	0
11	35	男	76	22.8	1.86	2.7	11.6	18	37	6.1	0.46	2.95	+	不	良		尿管	+	+	-	-	-	常	9	1
12	44	男	70	22.8	0.4	3.3	6.9	54	64	6.3	1.42	14.97	+	良	良		肺	+	+	+	+	+	常	4	1
13	2	男	77	18.8	0.87	3.7	10.6	12	20	6.8	0.33	1.73	-	不	不	-	結腸	-	+	-	-	-	常	3	1
14	2	男	60	16.4	0.68	3.1	9.6	21	30	7.4	0.5	11.05	-	不	良		胃	-	+	-	+	-	常	3	0
15	3	男	74	22.5	0.82	4.3	13.2	16	21	7.3	0.63	0.08	+	不	不	+	膵臓	+	+	-	-	-	常	6	0
16	3	女	87	18.4	1.02	3.2	10.6	20	25	6.2	0.76	0.75	+	良	良		直腸	+	-	-	-	-	常	4	0
17	2	女	63	17.9	0.47	4	11.1	108	116	7	0.76	6.28	-	良	良		脾臓	-	+	-	+	-	高	4	1
18	15	男	70	21	2.86	1.4	6.2	20	28	6.2	1.49	23.66	-	良	良		結腸	+	+	-	-	-	常	10	1
19	20	女	66	15.3	0.75	3.2	9.1	15	23	5	2.33	7.3	-	不	良		脾臓	-	+	-	+	-	高	5	1
20	10	女	83	21.9	0.69	2.2	9.5	7	24	7.2	1.06	13.03	-	良	良		回盲部	+	+	-	-	-	高	11	1
21	23	男	76	21.6	1.8	3.5	10	11	14	7.2	0.92	4.68	-	良	不	-	尿路上皮	+	+	+	+	-	高	5	1
22	11	男	72	23.8	9.15	3.2	9	27	41	7.1	0.61	21.83	+	不	良		尿管	-	-	+	-	-	高	1	0
23	22	男	72	21.1	0.7	4.1	13.1	16	22	7.6	0.95	6.35	+	不	不	-	直腸	-	+	-	+	-	高	6	1

表2 初回増量までの日数と因果関係のある因子の検討

予測変数	p値	オッズ比 (95%信頼区間)
年齢	0.49	0.94 (0.79-1.12)
Alb	0.046	0.01 (0.00-0.92)
AST	0.25	1.03 (0.98-1.10)
アプレピタント (+/-)	0.42	0.26 (0.01-6.76)
切替前疼痛コントロール良/不良	0.69	1.80 (0.10-32.13)
切替後疼痛コントロール良/不良	0.19	0.04 (0.00-4.69)

値は3.66g/dLで、A群、「不良」群のほうがAlb値の高いことが示された (p<0.01, 0.05) (図1-A, B)。またA群, B群と「良」「不良」群の関係について調べると、A群よりもB群のほうが「良」の占める割合が大きいたことが示された (図1-C)。Alb値と初回増量までの日数の相関を調べると、負の相関がみられた (r=-0.23, r<sup>2</sup>=0.051, p<0.01)。

5. Alb値とCRP値の関係に関する検討

Alb値とCRP値の相関を調べると、負の相関がみられた (r=-0.66, r<sup>2</sup>=0.43, p<0.01) (図2-A)。Alb高値群とAlb低値群とのCRP値を比較すると、前者の平均値は3.13, 後者の平均値は9.60でAlb高値群のほうが低いという結果が得られた (p<0.01) (図2-B)。

6. 疼痛コントロールについての検討

「良」「不良」の人数は、Alb高値群では、切替前は4名, 5名, 切替後は3名, 6名, 低値群では、切替前は7名,

7名, 切替後は11名, 3名であった (図1-D, F)。切替前に疼痛コントロール「不良」であり切替後に「良」になった患者は高値群では0%, 低値群では57%, 「不良」のままであったが疼痛改善がみられた患者は高値群では60%, 低値群では29%であった (図1-E, G)。

7. 蛋白結合率80%以上の併用薬剤数についての検討

A群とB群, 切替後の疼痛コントロール「良」群と「不良」群, Alb高値群と低値群については、いずれも有意な差は認められなかった (p>0.05)。

8. CYP3A4に影響を与える併用薬剤数についての検討

CYP3A4を阻害する併用薬剤の使用は、全例において行われていなかった。CYP3A4を誘導する薬剤数については、A群とB群, 切替後の疼痛コントロール「良」群と「不良」群, Alb高値群と低値群で、いずれも有意な差は認められなかった (p>0.05)。

・ 考 察 ・

今回、二値ロジスティック回帰分析において、初回増量までの日数とAlb値との間に有意な因果関係が認められた (表2)。また、初回増量までの日数の長いB群のほうが、A群よりもAlb値の低いことが示された (図1-A)。この結果は、先行オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチング後、10日目までに増量した群は増量しなかった群に比べてAlb値が高いとい

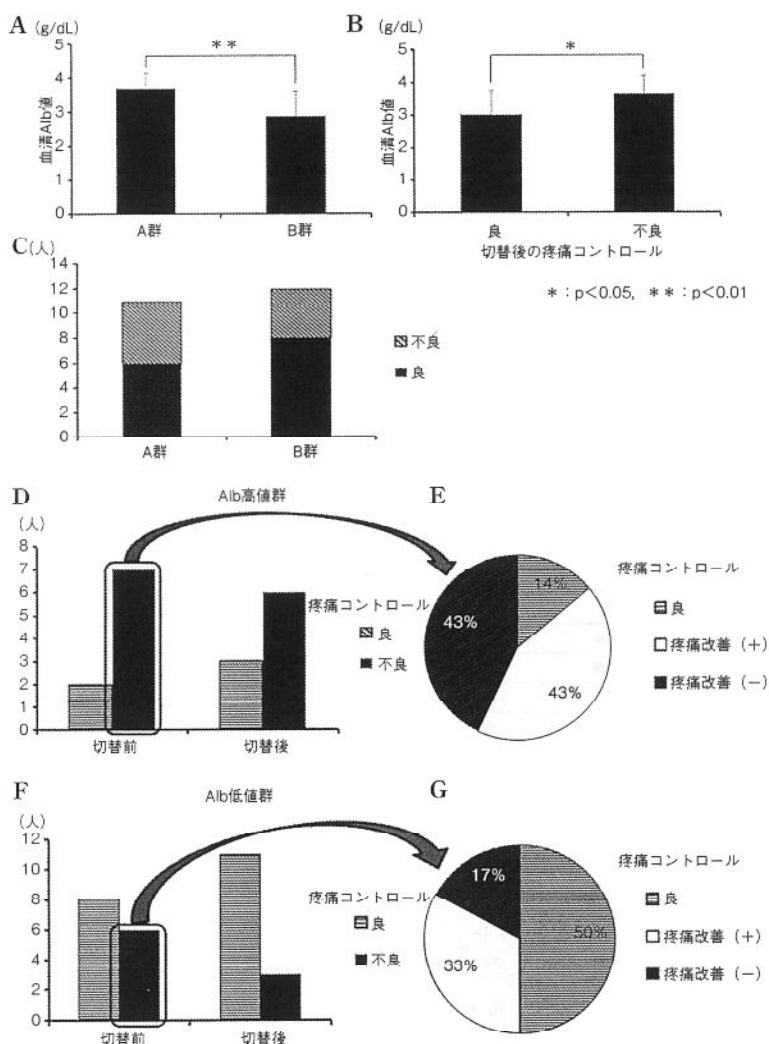


図1 血清Alb値、初回増量までの日数、切替前後の疼痛コントロールの関係性

図1 血清Alb値、初回増量までの日数、切替前後の疼痛コントロールの関係性

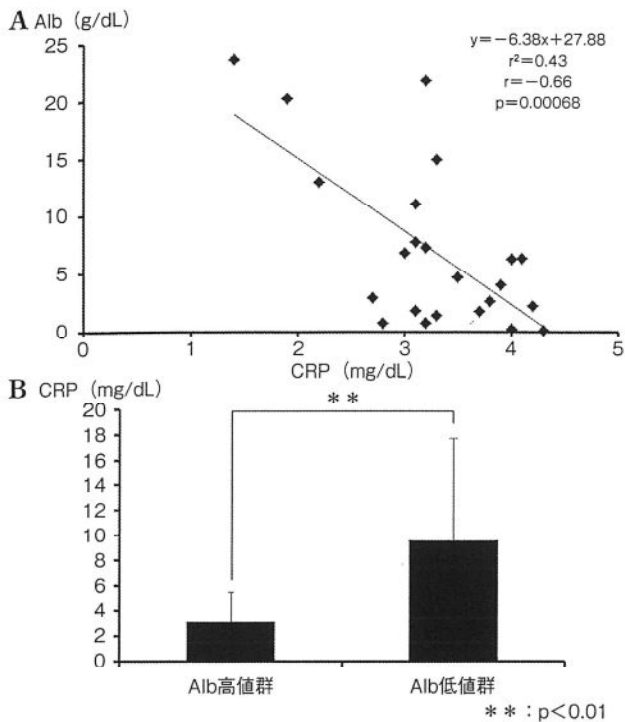
う川尻らの報告<sup>※2</sup>や、切替後疼痛コントロール「不良」群のほうが「良」群よりも有意にAlb値の高いという結果(図1-B)と一致する。フェンタニルが蛋白結合率80%以上の薬剤であることから、Alb値が高い時に遊離型フェンタニルの割合が減少し、薬効が減弱したことが原因の1つとして考えられる。蛋白結合率80%以上の併用薬剤数はA群とB群、疼痛コントロール「良」「不良」群、Alb高値群と低値群各群の間にいずれも有意差は示

されなかった。よって蛋白結合率の高い薬剤の併用による影響はないことが推察される。また、フェンタニルの代謝にはCYP3A4が関与する<sup>※1</sup>が、これに影響を与える併用薬剤数はA群とB群、疼痛コントロール「良」「不良」群、Alb高値群と低値群各群の間にいずれも有意差は示されなかった。よってCYP3A4に影響を与える薬剤の併用による影響はないことが推察される。これらの考察から、Alb値の高い場合フェンタニル貼付剤の増量を積極的に検討する必要があることが示唆された。

本研究において、Alb値とCRP値との間に負の相関が認められた(図2-A)。これは、圧迫潰瘍のある患者において、Alb値とCRP値の間に負の相関が認められるというSuginoらの報告<sup>5)</sup>と一致する。何らかの炎症反応によりCRP値が上昇した場合、血液中のAlbの分解や血管透過性が亢進され血清Alb値が低下することが知られている。本研究においても、Alb高値群は低値群に比べ、CRP値の低いという結果が得られた( $p < 0.01$ )(図2-B)。また、オピオイド受容体は、炎症反応により発現が増加することが報告されている<sup>6)</sup>。これらのことから、Alb低値群においてはCRP値を上昇させるような組織の炎症が起きており、これによりオピオイド受容体の発現が増加し、フェンタニル貼付剤の効果が高くなる可能性が考えられる。

切替前の疼痛コントロールについてAlb高値群と低値群を比較すると、Alb低値群のほうが、切替後に疼痛コントロールが「不良」から「良」に変わった割合が高く、「良」に変わった割合と「不良」のままであったが疼痛改善がみられた割合を合わせても高かったことからも(図1-E, G)、Alb値の高いほうがフェンタニル貼付剤の効果が不十分であることが示唆された。さらに、Alb高値群と低値群の切替前後の疼痛コントロール状況を比較すると、切替前後ともにAlb低値群のほうが疼痛コントロール良好の割合が高かった(図1-D, F)。オキシコドン、フェンタニルはともに肝代謝を受け活性体から非活性体へ変化する薬物である。そのため、肝機能が低下しAlb値も低下した患者においては、両薬剤のクリアランスが減少し、鎮痛効果が増強した可能性が考え

※2: 川尻尚子, 高安 勤ほか: 血清アルブミン値とフェンタニルパッチの有効性についての検討, 第6回日本緩和医療薬学会年会要旨集, p. 110 (2012).



Alb値とCRP値との間に負の相関が認められた (A)。また、Alb高値群は低値群に比べ、CRP値が低かった (B)。

図2 Alb値とCRP値の相関およびCRP値に対するAlb値の影響

られる。

本研究において、フェンタニル貼付剤の効果がAlb値

が高くCRP値の低い場合に不十分となりやすいことが示唆された。今後は、Alb高値、CRP低値の患者においては鎮痛効果をより慎重に観察し、効果不十分の場合には呼吸抑制に注意しながら積極的な増量を提案していきたい。また、Alb値、CRP値とフェンタニル貼付剤の効果の関係についてさらに症例数を増やして検討を行い、がん性疼痛の良好なコントロールに貢献したいと考える。

・利益相反・

本論文のすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 櫻井宏樹, 林 章敏: オピオイドローテーション, *Modern Physician*, **32**, 99-103 (2012).
- 2) 服部政治, 佐野博美ほか: オピオイド・ローテーション: モルヒネ, オキシコドン, フェンタニルの臨床的使い分け, *ペインクリニック*, **31**, 別冊秋号, 342-346 (2010).
- 3) 児玉佳之: 投与経路の適正化と緩和薬物療法の効果, *Mebio*, **30** (7), 67-75 (2013).
- 4) 鞍田三貴, 今西健二ほか: 入院患者に占める低栄養患者の割合, *静脈経腸栄養*, **17** (4), 77-82 (2002).
- 5) H. Sugino, I. Hashimoto *et al.*: Relation between the serum albumin level and nutrition supply in patients with pressure ulcers: retrospective study in an acute care setting, *J. Med. Invest.*, **61**, 15-21 (2014).
- 6) J. Strong, A.M. Unruh *et al.*: ペイン 臨床痛み学テキスト: 熊澤孝朗 (監訳), 産学社エンタプライズ出版部, 東京, 2007, p. 363.

<薬剤部>

①転倒・転落防止を目的とした不眠時薬物治療の標準化と医療安全対策における薬剤師の役割

②田辺 友也

③安原 昌宏、滝 雪歩、内海 敦志、山田 由美、川本 ひとみ、萬谷 智之、西原 昌幸

④日本病院薬剤師会雑誌

⑤第52巻9号、P1159-1162、2016年

# 転倒・転落防止を目的とした不眠時薬物治療の標準化 と医療安全対策における薬剤師の役割

田辺友也<sup>†1</sup>, 安原昌宏<sup>1</sup>, 滝 雪歩<sup>1</sup>, 内海敦志<sup>1</sup>, 山田由美<sup>2</sup>, 川本ひとみ<sup>2</sup>, 萬谷智之<sup>3</sup>, 西原昌幸<sup>1</sup>

マツダ株式会社マツダ病院薬剤部<sup>†1</sup>, マツダ株式会社マツダ病院看護部<sup>2</sup>  
マツダ株式会社マツダ病院精神科・心療内科<sup>3</sup>

## Standardized Medical Treatment for Insomnia for Fall-prevention and the Role of Pharmacists in Medical Safety

Tomonari Tanabe<sup>†1</sup>, Masahiro Yasuhara<sup>1</sup>, Yukiho Taki<sup>1</sup>, Atsushi Utsumi<sup>1</sup>, Yumi Yamada<sup>2</sup>,  
Hitomi Kawamoto<sup>2</sup>, Tomoyuki Mantani<sup>3</sup>, Masayuki Nishihara<sup>1</sup>

Department of Pharmaceutical Services, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd.<sup>†1</sup>,

Department of Nursing part, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd.<sup>2</sup>,

Department of Psychiatry・Neurology Internal Medicine, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd.<sup>3</sup>

(受付：2015年8月31日 受理：2016年7月12日)

マツダ(株)マツダ病院では、2011年4月より入院患者の転倒・転落防止を目的に、不眠時対応の標準化を行うため、精神科医師と共同で“入院中不眠時対策と薬剤選択フロー”（以下、不眠時フロー）を作成し3年間使用した。不眠時フローの使用率は、2011年度2.9%から2013年度に14.2%へ増加したが、転倒・転落患者における70歳以上の患者の割合が増加するなか、入院患者の転倒・転落率は増加した（有意差なし）。しかし、夜間（21時～7時）の転倒・転落率に増加はみられなかった。

不眠時使用剤のなかで、トラゾドンとゾルピデムの転倒・転落率はそれぞれ1.55%と2.43%で低い傾向にあり、これらを活用した不眠時フローでは、非使用患者に比較して使用患者の夜間の転倒・転落率が低い結果となった。

不眠時フローは医師、看護師と共同で作成した薬物治療標準化の一例であり、夜間の転倒・転落防止へ役立つ可能性があると考えられる。

キーワード—転倒, 転落, トラゾドン, 不眠時フロー

### ・緒言・

入院患者では、生活環境の変化や身体活動度の低下、疾患に対する不安感、術後の疼痛などの身体的・精神的ストレスにより睡眠障害を訴え、睡眠導入剤の服薬を開始する場合が多い<sup>1)</sup>。その際使用されるベンゾジアゼピン類似睡眠導入剤は筋弛緩作用を有する薬剤が多く、入院患者の転倒・転落の一因と考えられているが<sup>2)</sup>、そのエビデンスは少ない。また、患者の転倒・転落事象は医療安全管理上、発生頻度の高い問題とされており、高齢者では大腿骨頸部骨折など日常生活動作（activities of

daily living：以下、ADL）の低下から生活の質（quality of life：QOL）を大きく損なうだけでなく、医療費の増加にも影響を及ぼす問題である。

マツダ(株)マツダ病院（以下、当院）では、2011年度の転倒・転落件数が201件であり、そのなかで睡眠導入剤を服薬していた患者の割合は約29%を占めていた。

入院患者の不眠時には主治医の使い慣れた不眠時使用剤（睡眠導入剤、抗不安薬、抗うつ剤など）が用いられるケースが多く、その使用薬剤は多種多様である。看護師は医師が事前に異常時指示として処方オーダーした様々な不眠時使用剤を、病棟備蓄薬より間違えることな

く与薬する必要があり、業務の煩雑さが与薬過誤の原因となる可能性もある。

そこで、当院では入院患者の転倒・転落防止を目的に、精神科医師、看護師と共同で“入院中不眠時対策と薬剤選択フロー”（以下、不眠時フロー）を作成し、3年間使用した結果を報告する。

## ・方法・

### 1. 不眠時フローの特徴

入院患者に対して使用される、院内で標準化された不眠時フローを図1に示す。使用する薬剤には筋弛緩作用のないトラゾドン、抗不安作用は強いが筋弛緩作用の少ないクロチアゼパム、ベンゾジアゼピン類似不眠時使用剤のなかで $\omega$ 1受容体選択性が高く筋弛緩作用の少ないゾルピデム<sup>3)</sup>を選択し、できる限り筋弛緩作用を有する薬剤の使用を抑える方向で検討することを薬剤師より提案した。

不眠時フローは(1)認知症・せん妄の既往があるか、(2)70歳以上の患者であるか、(3)不眠時使用剤の服薬経験があるか、(4)疾患要因、心理要因、環境要因があるか、といった4つのポイントを判断基点として、薬剤を決定できるように作成した。ゾルピデムは低用量の5mgを使用し、高齢者における薬剤の血中濃度上昇を抑え、過度の催眠鎮静作用と過度の筋弛緩作用を抑える方向で提案した。さらに、入院時の環境変化に伴う不安障害性の不眠に対しては、抗コリン系の副作用が少なく鎮静作用

が強いことから、単剤で睡眠障害を改善することが確認されている<sup>4)</sup>トラゾドンの導入を試みた。

### 2. 運用方法

看護師は患者から不眠の訴えを確認した場合、まずは痛み、痒み、呼吸困難などの疾患要因、騒音、照明などの環境要因、不安、心配事などの精神的要因の除去を試みる。原因の除去対応後も不眠が継続し、不眠時使用剤が必要な場合は、医師が入院時にあらかじめ登録した異常時指示処方より、不眠時フローに従って決定された薬剤を、看護師が病棟備蓄薬より患者に与薬する流れとした。なお、不眠時フローは精神科・心療内科、小児科を除く12診療科で使用した。

### 3. 調査方法

調査期間は2011年4月～2014年3月とし、不眠時フローの使用率、入院患者の転倒・転落率および各不眠時使用剤服薬患者の転倒・転落率を調査した。なお、転倒・転落患者の服薬状況および転倒・転落状況は電子カルテの内容を基に調査し、転倒・転落率(%)は(転倒・転落総件数/のべ入院患者数)×1,000で算出した。また、看護師の与薬業務に関するインシデントのなかで、不眠時対応に関するインシデント(国立大学病院医療安全管理協議会の定める影響レベル1以上)の件数を合わせて調査した。

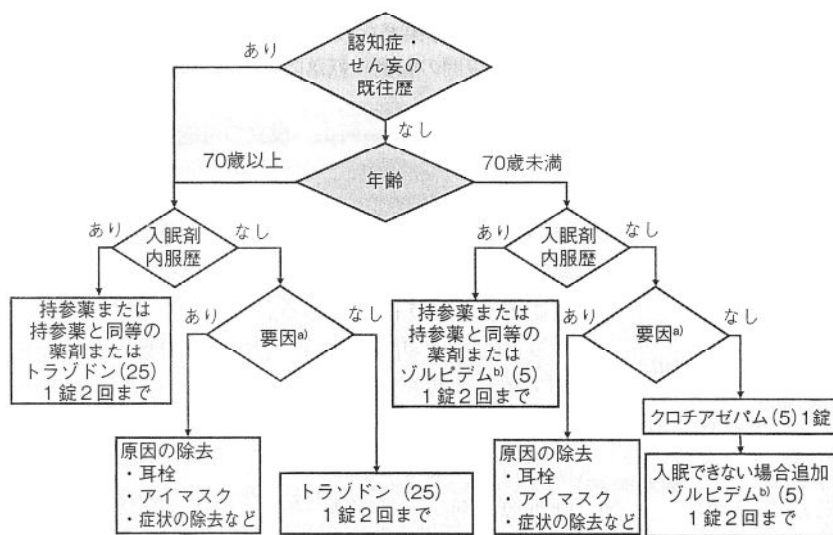
### 4. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、当院倫理委員会の承認を得て実施した。

## ・結果・

### 1. 不眠時フロー使用率

2011年4月からの対策実施後2年間は、不眠時フローの存在が医師に対して周知されず、その使用率は低いままであった。そこで、2013年4月より医師、看護師への不眠時フロー使用促進活動を実施するとともに、クリニカルパス導入に踏み切った。導入に際して、クリニカルパスシステムの異常時指示オーダーに不眠時フローで使用する各薬剤の処方を薬剤師が登録した。その結果、不眠時フローの使用率(不眠時フロー使用患者/新入院患者数×100)は、2011年度の2.9%から2013年度には14.2%へ増加した。不眠時使用剤の使用量においても、従来多かったプロチゾラムの使用量が減少



<sup>a)</sup>：疾患要因（痛み・掻痒・呼吸困難など）、心理要因（悩み・うつなど）、環境要因（騒音・光・室温など）など。

<sup>b)</sup>：ゾルピデム服用後不眠が継続する場合は、2回まで服薬可能、ただし、1:00を過ぎての服薬は避ける。上記の異常時指示実施後も不眠を訴えられる場合は、主治医に確認するか、精神科受診を行う。

図1 入院中不眠時対策と薬剤選択フロー

し、ゾルピデム 5mg の使用量が増加した。また、年齢や症状にかかわらず、画一的に使用されてきたゾルピデム 10mg も 5mg へ変更され使用量が減少した。

## 2. 転倒・転落率

転倒・転落患者における70歳以上の患者の割合が2011年度の51.4%から2013年度には54.4%へ増加するなか、転倒・転落率は2011年度201件 (2.22%)、2012年度223件 (2.49%)、2013年度234件 (2.61%) と増加した。しかし、夜間 (21時～7時) の転倒・転落率に変化はなかった (図2)。また、2013年度に不眠時使用剤 (トラゾドン含む6薬剤 (表1)) を服薬した患者において、不眠時フロー未使用患者の夜間の転倒・

転落率4.70%に比較し、不眠時フロー使用患者の夜間の転倒・転落率は0.25%で有意に低かった (表2)。

## 3. 不眠時使用剤服薬患者の転倒・転落率 (表1)

トラゾドンとゾルピデムの転倒・転落率は他剤と比較して低い傾向にあった。また、ゾピクロンの転倒・転落率が最も高く、トラゾドン並びにゾルピデムに比較し有意に高かった。

なお、ゾルピデムの転倒・転落率は10mgおよび5mgを合わせた結果である。

## 4. 不眠時対応におけるインシデント件数

看護師が報告した影響度レベル1以上のインシデント報告 (患者への実害はなかったが何らかの影響を与えた可能性は否定できない事例) において、与薬業務関連のインシデント発生率 (図3) は3年間で増加した。しかし、患者の就寝前後で看護師の業務量が集中する21時～24時のインシデント発生率は、それぞれ3.65%、3.60%、2.90%と減少した。また、夜間の不眠時対応に関するインシデント発生率もそれぞれ0.88%、0.79%、0.33%と減少がみられた (有意差なし)。その内容は、与薬忘れ、医師の指示と違う薬剤の備蓄薬からの与薬、ゾルピデムの規格間違いといった事例であった。



図2 転倒・転落率の推移

表1 不眠時使用剤服薬患者の転倒・転落率 (2011年4月～2014年3月)

	トラゾドン	ゾルピデム	プロチゾラム	リルマザボン	エスタゾラム	ゾピクロン
使用患者数	1,612	1,356	1,609	56	85	228
転倒・転落件数	25	33	40	2	4	15
転倒・転落率 (%)	1.55	2.43	2.49	3.57	4.71	6.58

a) :  $p < 0.05$  ( $\chi^2$ 検定)

注: トラゾドン対ゾピクロン以外の薬品、ゾルピデム対ゾピクロン以外の薬品では有意差なし。各薬剤使用の患者背景 (患者年齢、性別、併用薬など) は不明。

表2 不眠時使用剤服薬患者の夜間 (21時～7時) の転倒・転落件数 (2013年4月～2014年3月)

	不眠時フロー使用群		不眠時フロー非使用群		p値
患者数	804		1,086		—
年齢 (平均±標準偏差)	76.96±12.71		70.97±14.54		$p < 0.001^a$
夜間転倒・転落件数 (夜間転倒・転落率%)	2 (0.25%)		51 (4.70%)		$p < 0.001^b$
性別	男性	女性	男性	女性	
患者数	415	389	563	523	N.S. <sup>b)</sup>

a) : Student's t-検定 b) :  $\chi^2$ 検定

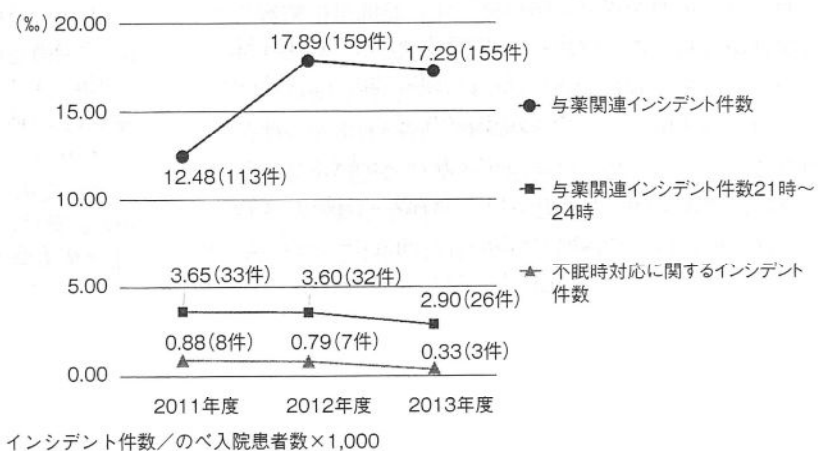


図3 看護師の与薬関連インシデント発生率の推移 (影響度レベル1以上)



## ・ 考 察 ・

不眠時フローは、クリニカルパスへ導入したことで、その使用率を上昇させることができた。しかし、入院患者の高齢化が進み、転倒・転落リスクが増大する状況のなかで、対策実施後の転倒・転落件数を減少させるには至らなかった。一方、不眠時フロー使用患者の夜間の転倒・転落率が有意に低かったことは、不眠時フローの有用性が示唆された結果と考える。

今回、各薬剤の転倒・転落率において、ゾピクロンは他施設の報告<sup>5~7)</sup>同様、転倒・転落率が高い傾向にあった。また、プロチゾラム、ゾピクロンと比較してトラゾドンとゾルピデムで転倒・転落率が低い傾向を示したことは、筋弛緩作用の少ない薬剤の使用が転倒・転落リスク軽減に有効であることが示唆された結果と考える。

そのなかで、トラゾドンにおいてゾルピデム以上に転倒・転落率が低い結果が得られたことはほかに報告がなく、不眠時フローにおける使用薬剤の妥当性が示された結果と考える。しかし、各薬剤使用の患者背景は不明であり、転倒・転落リスクを評価するためには、患者背景を含めた検討が必要と考える。

薬剤の使用量において、これまで最も使用頻度の高かったプロチゾラムが約20%減少し、ゾルピデム10mgは12%減少した。トラゾドンは近年各種の抗うつ剤が発売されるなか、本来の抗うつ剤としての使用量が減少したが、不眠時フローでの使用量は増加した。結果としてゾルピデム5mgとともに、転倒・転落リスクの低い薬剤の使用量が増加したことが、夜間の転倒・転落率の上昇を抑制した一因と考える。また、不眠時フロー使用により、患者の年齢、認知症やせん妄の既往、睡眠導入剤の服薬歴を考慮した薬剤の選択が可能となり、過度の鎮静、せん妄の誘発などによる転倒・転落リスクを抑えることに繋がったと考える。

これまで、夜間看護師人員の減少する時間帯に複雑な与薬業務を行わざるを得なかった環境要因が、夜間の与薬関連インシデント発生の一因になっていた。今回、不眠時フローの使用により、看護師の不眠時対応が標準化されたこと、特に不眠時に使用する薬剤の種類を最小限とし選択基準を明確にしたことで、簡便かつ確実な不眠時対応が可能となり、夜間不眠時対応におけるインシデ

ント発生率の減少に寄与した可能性があると考えられる。

不眠時フローは薬剤師が中心的な立場で、医師、看護師と共同で作成した薬物治療標準化の一例である。薬剤師がチーム医療に積極的に参加することは、医薬品適正使用の観点から医師の負担軽減や処方標準化、看護師の与薬過誤防止、夜間の転倒・転落防止といった様々な医療安全対策を推進するうえで重要な役割を担うことに繋がると考える。

今回、不眠時フロー使用により転倒・転落率を減少させるには至らなかったが、今後はメラトニン受容体作動薬のラメルテオン、オレキシン受容体拮抗薬のスボレキサントなど、新たな作用機序の薬剤を利用した不眠時フロー作成を検討するとともに、ADL、認知症、内服薬多剤併用など他の要因も調査分析し、継続してPDCAサイクル(plan・do・check・action cycle)を回すことで、入院患者の転倒・転落防止へ貢献していきたいと考える。

## ・ 利益相反 ・

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 長橋かよ子, 荒井真美子ほか: 入院患者における睡眠薬適正使用への薬剤師の関与, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 1619-1623 (2008).
- 2) 飛松好子: 転倒の原因となりやすい疾患の診断と薬剤, 日本医師会雑誌, **137**, 2267-2270 (2009).
- 3) T. Dennis: Distribution of central omega1 (benzodiazepinel) and omega2 (benzodiazepinel2) receptor subtypes in the monkey and human brain. An autoradiographic study with [3H] flunitrazepam and the omega 1 selective ligand [3H] zolpidem, *Pharmacol. Exp. Ther.*, **247**, 309-322 (1988).
- 4) 福山裕夫: 初老期不安障害における不眠に対する塩酸トラゾドンの有用性, 久留米大学文学部紀要, **10**, 41-46 (2011).
- 5) 染矢ひかり, 森崎崇文ほか: 整形外科手術目的で入院した患者における睡眠薬の使用実態調査, 九州薬学会会報, **64**, 33-36 (2010).
- 6) 小田真司, 井上智喜ほか: 入院患者の転倒事故における睡眠薬の使用実態調査, 新薬と臨牀, **60**, 1809-1812 (2011).
- 7) 大谷道輝, 菊池哲也ほか: 転倒事故に及ぼす睡眠薬の選択の影響とその防止策 医療安全対策における薬剤師の役割, 医療薬学, **37**, 253-260 (2011).

<薬剤部>

①Investigation of Risk Factors Affecting Lactate Levels in Japanese Patients Treated with Metformin

②Shota Yokoyama

③Hideyuki Tsuji, Sachiko Hiraoka, and Masayuki Nishihara

④Biological & Pharmaceutical Bulletin

⑤Vol.39,2022-2027(2016)

# Investigation of Risk Factors Affecting Lactate Levels in Japanese Patients Treated with Metformin

Shota Yokoyama,<sup>\*a</sup> Hideyuki Tsuji,<sup>b</sup> Sachiko Hiraoka,<sup>b</sup> and Masayuki Nishihara<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation; 2-15 Aosakiminami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima 735-8585, Japan; and <sup>b</sup>Department of Diabetes, Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation; 2-15 Aosakiminami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima 735-8585, Japan.

Received June 27, 2016; accepted October 2, 2016

Metformin is a biguanide antidiabetic drug used worldwide, and its effectiveness and benefits have already been established. However, the safety of high doses of metformin in Japanese patients, especially in elderly patients with a decreased renal function, remains unclear. Among the side effects of metformin, lactate acidosis is the most problematic due to a high mortality rate. Therefore, we assessed plasma lactate levels in metformin-treated patients to identify independent risk factors for hyperlactemia. 290 outpatients receiving various doses of metformin at our hospital were enrolled between March and July 2014. Serum electrolytes, Cre (creatinine), BUN (blood urea nitrogen), UA (uric acid), HbA1c (hemoglobin A1c), and lactate levels were investigated. Lactate levels did not significantly differ between the elderly ( $\geq 75$  years) and non-elderly ( $< 75$  years) groups. Patients in the elderly group had a significantly lower daily metformin dose and estimated glomerular filtration rate (eGFR), compared with the non-elderly group (both  $p < 0.005$ ). Between with and without hyperlactemia groups, no significant differences were observed in either Cre or age. On the other hand, patients with hyperlactemia had a significantly higher dose of metformin than those without hyperlactemia ( $p < 0.05$ ). In this study, we found that old age and mildly impaired kidney function were not associated with increased lactate levels, and that a higher dose of metformin may be an independent risk factor for elevated lactate levels in Japanese patients.

**Key words** biguanide; metformin; lactic acidosis; diabetes; Japan

Recently, the number of patients with type 2 diabetes mellitus has continued to increase in Japan, due in part to the westernization of lifestyles. The number of these patients in Japan was estimated to be approximately 20500000 in 2012, according to the National Health and Nutrition Survey by the Ministry on Health, Labor and Welfare in 2010. Metformin, a biguanide, is a widely used oral antidiabetic drug recommended by both the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, as a first-line type 2 diabetes mellitus treatment in all patients receiving a new diagnosis.<sup>1)</sup> In contrast to other oral antidiabetic drugs, metformin is not associated with a risk of hypoglycemia.<sup>2-4)</sup> In addition, metformin reduces the long-term incidence of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus, especially among overweight patients.<sup>2,5,6)</sup>

The most serious adverse event that has been observed during metformin use is lactic acidosis, which is characterized by an elevated blood lactate concentration ( $> 5$  mmol/L), decreased blood pH ( $< 7.35$ ), and electrolyte disturbances.<sup>5,7-10)</sup> Estimated rates of lactic acidosis incidence in metformin users range from 1 to 47 cases per 100000 patient-years.<sup>11,12)</sup> Reported predisposing factors include acute kidney injury, history of lactic acidosis, hypovolemia, seizure, liver disease, alcohol abuse, acute heart failure, myocardial infarction, and shock.<sup>13-15)</sup> Although lactic acidosis during metformin use has better prognosis than other types of severe lactic acidosis,<sup>16)</sup> the mortality rate of lactic acidosis is reported to be as high as 25-50%.<sup>3,5,9)</sup> A decreased glomerular filtration rate may increase the risk of lactic acidosis during metformin use, because unmetabolized metformin is eliminated by the kidneys. Therefore, one of the most important risk factors for elevated

metformin concentration is the inability of efficient clearance due to renal impairment.<sup>17)</sup>

Although the usual dose of metformin is over 2000 mg/d in Europe and the U.S.A.,<sup>18)</sup> the maximum dose allowed for clinical treatment in Japan was 750 mg/d until 2010, less than half of that in Western countries. Prospective studies, such as the Multicenter Metformin Study (MMS)<sup>19)</sup> and the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),<sup>20)</sup> reported evidence of beneficial effects, including cardiovascular protection and the safety of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus, leading to an increase in the use of metformin not only in Europe and the U.S.A., but also in Japan. However, the majority of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus are less obese than European and American patients.<sup>21)</sup> Thus, the results of clinical trials in Western countries cannot be directly applied to Japanese patients.

Therefore, the aim of this study was to evaluate whether metformin-treatment is associated with a higher risk of lactic acidosis or elevated lactate levels in Japanese patients with normal to impaired renal function. Furthermore, the association between metformin dose and lactate levels was investigated in a large number of patients in a single hospital.

## MATERIALS AND METHODS

**Participants** The subjects were 290 metformin-treated patients (average age was  $59.3 \pm 11.3$  years old), consisting of 210 men and 80 women, who visited Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation (Hiroshima, Japan) between March and July 2014; 163 patients were treated at the department of diabetes, and 127 patients at other departments, including cardi-

\*To whom correspondence should be addressed. e-mail: yokoyama.shota@mazda.co.jp

ology, gastroenterology, and respiratory. All subjects received metformin (Metgluco<sup>®</sup> 250 mg tablet, Dainippon-Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, Japan) for the treatment of diabetes mellitus. Laboratory data and patient characteristics, including age, gender, dose of metformin, and alcohol intake, were obtained from medical or pharmaceutical records. Patients with poor drug adherence were excluded before enrolling. Informed consent was obtained from all participants.

**Blood Analyses** Blood samples were obtained from all participants during scheduled outpatient visits for measurement of serum creatinine (Cre), blood urea nitrogen (BUN), uric acid (UA), sodium (Na), potassium (K), chloride (Cl), hemoglobin A1c (HbA1c), and lactate levels. Cre, BUN, UA, Na, K, and Cl were determined using standard methods by Arcgitect-cil6200 (TOSHIBA CORPORATION, Tokyo, Japan). HbA1c was determined by HPLC (NIPPON CHEMIHA, Tokyo, Japan). Lactate levels were determined by BioMajesty-jca-Bm12 (JEOL, Tokyo, Japan). The reference range for venous plasma lactate levels was 4.2–17.0 mg/dL (determined by BML, INC., Tokyo Japan). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the formula of the Japanese Society of Nephrology:  $194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, further multiplied by 0.739 for female subjects.<sup>22)</sup>

**Statistical Analyses** The results were calculated as the mean ± standard deviation (S.D.). Comparison of the average age and dose between the department of diabetes and other departments were performed by Student's *t*-test. Comparison of the parameters between the elderly and non-elderly, and the groups with and without hyperlactemia were performed by Student's *t*-test or  $\chi^2$  test. Comparison of lactate levels between two groups (dose 1–3 tablets and 4–9 tablets) was performed by Student's *t*-test. Statistical significance was set

at  $p < 0.05$ .

**Ethical Approval** Our study had been approved by the Medical Ethics Committee of Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation.

## RESULTS

**Clinical Characteristics of Participants** A total of 290 metformin-treated patients were included in the study, consisting of 210 men and 80 women. The average age was 59.3 years.

Differences in the age of patients and doses of metformin between the department of diabetes and other departments, including cardiology, gastroenterology, respiratory, are summarized in Tables 1 and 2. Table 1 shows the age range of patients receiving metformin in both groups. The average age was significantly lower in patients attending the department of diabetes, compared with other departments (56.1 and 63.4 years, respectively,  $p < 0.001$ ). Table 2 shows the dose of metformin (250 mg/tablet) in the two groups. The most often prescribed-dose of metformin in the department of diabetes was 4 tablets (36.8%), whereas 2 tablets was most common in other departments (51.2%). Additionally, 9-tablet-prescriptions, the maximum dose of metformin in Japan, were not observed in other departments. Consequently, patients in other departments received a significantly lower daily metformin dosage, compared with patients attending the department of diabetes (3.2 and 4.1 tablets, respectively,  $p < 0.001$ ).

**Factors Associated with Metformin-Mediated Increased Lactate Levels** The basic characteristics of the two patients groups, those over or under the age of 75, are summarized in Table 3. Male patients outnumbered female patients in both groups. Patients in the elderly group had a significantly lower

Table 1. Comparison of Age Range of Patients Receiving Metformin between the Department of Diabetes and Other Departments

Age range [years]	Department of diabetes (n=163)	Other departments (n=127)	Total (n=290)
	Number of patients (%)		
<30	2 (1.2)	0	2 (0.7)
30–40	6 (3.7)	2 (1.6)	8 (2.8)
40–50	40 (24.5)	11 (8.7)	51 (17.5)
50–60	48 (29.5)	32 (25.2)	80 (27.6)
60–70	49 (30.1)	44 (34.6)	93 (32.1)
70<	18 (11.0)	38 (29.9)	56 (19.3)
Average age [years]	***56.1 ± 11.0	63.4 ± 10.5	59.3 ± 11.3

Data are presented as the mean ± S.D. or n (%). \*\*\* $p < 0.001$  vs. other departments.

Table 2. Comparison of Dose of Metformin between the Department of Diabetes and Other Departments

Dose [tablets](250 mg/tablet)	Department of diabetes (n=163)	Other departments (n=127)	Total (n=290)
	Number of patients (%)		
1	8 (4.9)	3 (2.4)	11 (3.8)
2	31 (19.0)	65 (51.2)	96 (33.1)
3	14 (8.6)	9 (7.1)	23 (7.9)
4	60 (36.8)	27 (21.2)	87 (30.0)
6	44 (27.0)	23 (18.1)	67 (23.1)
9	6 (3.7)	0	6 (2.1)
Average dose [tablets]	***4.1 ± 1.8	3.2 ± 1.6	3.7 ± 1.8

Data are presented as the mean ± S.D. or n (%). \*\*\* $p < 0.001$  vs. other departments.

Table 3. Characteristics of Patients over and under 75 Years

	Age <75 (n=269)	75≤ Age (n=21)	p-Value
Gender M:F [numbers]	193:76	17:4	n.s. (p=0.36)
Age [years]	57.8±10.3	78.5±3.3	p<0.0001
Dose [tablets]	3.8±1.8	2.5±1.2	p<0.005
Lactic acid [mg/dL]	14.3±5.8	14.8±6.2	n.s. (p=0.72)
Cre [mg/dL]	0.8±0.2	0.9±0.2	p<0.05
eGFR [mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	73.6±16.7	62.4±17.1	p<0.005
BUN [mg/dL]	14.6±4.4	16.6±4.2	p<0.05
UA [mg/dL]	5.6±1.4	5.2±1.0	n.s. (p=0.25)
Na [mEq/L]	140.5±2.4	140.9±2.1	n.s. (p=0.55)
K [mEq/L]	4.4±0.4	4.6±0.5	p<0.05
Cl [mEq/L]	103.3±2.7	104.9±3.1	p<0.05
HbA1c [%]	7.0±1.0	6.9±0.7	n.s. (p=0.66)

Data are presented as the mean±S.D. or n. Cre, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; UA, uric acid; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; HbA1c, hemoglobin A1c.

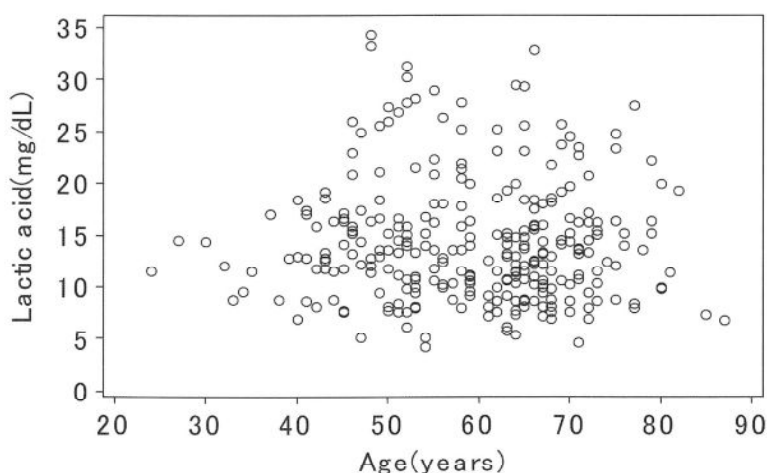


Fig. 1. Scatter Diagram of Plasma Lactate Levels with Age in All Metformin-Treated Patients

Lactate levels were not correlated with age ( $r=-0.0362$ ;  $p=0.538$ ;  $n=290$ ).

daily metformin dose and eGFR, and significantly higher Cre levels, compared with the non-elderly group ( $p<0.005$ ,  $p<0.005$  and  $p<0.05$ , respectively). There were no difference in lactate levels between the two groups. Furthermore, Figs. 1 and 2 show no associations between plasma lactate levels and either age or Cre in all metformin-treated patients.

Table 4 summarizes the characteristics of patients with and without hyperlactemia, which was defined as those above the normal upper limit of 17 mg/dL. Male patients outnumbered female patients in both groups. The dose of metformin was significantly higher in the hyperlactemic patients ( $p<0.05$ ). Age, Cre, eGFR, HbA1c, and alcohol intake were not risk factors for hyperlactemia. None of the patients fulfilled the lactic acidosis criteria, defined as a plasma lactate level of  $>5$  mmol/L ( $=45.05$  mg/dL) (1 mmol lactate=9 mg/dL).<sup>23)</sup>

Figure 3 shows the comparison of lactate levels between two patient groups: Dose 1–3 tablets and 4–9 tablets. Patients treated with 4–9 tablets had significantly higher lactate levels, compared with those treated with 1–3 tablets ( $15.2±0.5$ ,  $13.3±0.5$  mg/dL, respectively,  $p<0.01$ ).

## DISCUSSION

Metformin has been recommended as a first-choice drug in

new-onset type 2 diabetes in a consensus algorithm from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.<sup>1)</sup> Metformin improves insulin resistance by inhibiting gluconeogenesis and enhancing peripheral glucose uptake through stimulation of AMP-activated kinase.<sup>24)</sup> Meta-analysis has shown its effectiveness in type 2 diabetes mellitus.<sup>25)</sup> Recent studies suggested that metformin may be effective in preventing cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus,<sup>26)</sup> in improving impaired glucose tolerance in patients with metabolic syndrome,<sup>27)</sup> and limiting weight-gain induced by atypical antipsychotics.<sup>28)</sup>

However, it has been reported that metformin-treated patients have a risk of higher plasma lactate levels than those not taking metformin.<sup>23)</sup> Indeed, case reports of metformin-associated lactic acidosis continue to be published. Although lactic acidosis is rarely associated with metformin therapy, it has a high mortality. Lactic acidosis is defined as blood pH  $<7.35$  and lactate concentrations  $>5$  mmol/L ( $=45.05$  mg/dL) (1 mmol lactate=9 mg/dL), and it has been suggested that patients with lactate concentrations  $>2.7$  mmol/L ( $=24.3$  mg/dL) (1 mmol lactate=9 mg/dL) should be monitored carefully.<sup>23)</sup> In our study, 25 patients (9%) had lactate concentrations  $>24.3$  mg/dL, and no patients had lactate concentrations  $>45.05$  mg/dL.

In June 1996, 1 year after metformin was approved for use

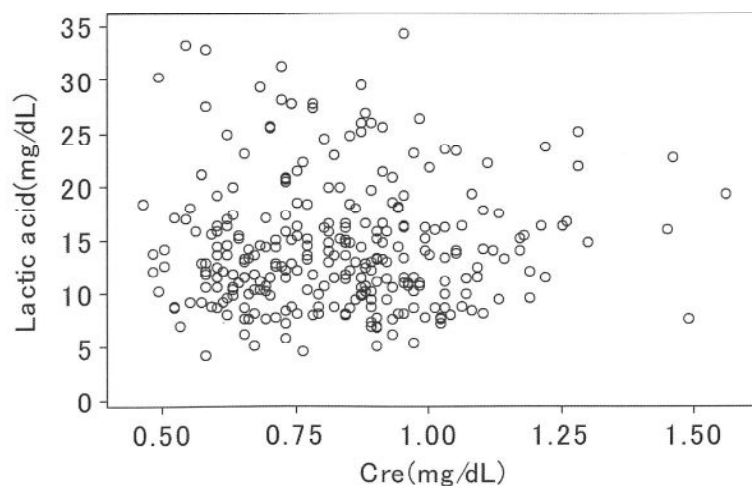


Fig. 2. Scatter Diagram of Plasma Lactate and Cre Levels in All Metformin-Treated Patients

Lactate levels were not correlated with Cre ( $r=0.023$ ;  $p=0.695$ ;  $n=290$ ).

Table 4. Characteristics of Patients with and without Hyperlactemia

	Lactic acid $\leq 17$ ( $n=222$ )	$17 <$ Lactic acid ( $n=68$ )	$p$ -Value
Gender M:F [numbers]	158:64	52:16	n.s. ( $p=0.39$ )
Age [years]	$59.3 \pm 11.6$	$59.5 \pm 10.4$	n.s. ( $p=0.88$ )
Dose [tablets]	$3.6 \pm 1.8$	$4.1 \pm 1.7$	$p < 0.05$
Lactic acid [mg/dL]	$11.7 \pm 3.0$	$22.9 \pm 4.5$	$p < 0.0001$
Cre [mg/dL]	$0.8 \pm 0.2$	$0.8 \pm 0.2$	n.s. ( $p=0.63$ )
eGFR [mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	$72.4 \pm 16.6$	$73.9 \pm 18.2$	n.s. ( $p=0.53$ )
BUN [mg/dL]	$14.9 \pm 4.3$	$14.3 \pm 4.8$	n.s. ( $p=0.30$ )
UA [mg/dL]	$5.5 \pm 1.3$	$5.6 \pm 1.5$	n.s. ( $p=0.62$ )
Na [mEq/L]	$140.7 \pm 2.4$	$140.1 \pm 2.4$	n.s. ( $p=0.07$ )
K [mEq/L]	$4.4 \pm 0.4$	$4.4 \pm 0.4$	n.s. ( $p=0.93$ )
Cl [mEq/L]	$103.7 \pm 2.7$	$103.5 \pm 3.0$	n.s. ( $p=0.61$ )
HbA1c [%]	$6.9 \pm 0.9$	$7.1 \pm 1.0$	n.s. ( $p=0.41$ )
Alcohol/d [g]	$6.5 \pm 13.8$	$9.5 \pm 19.4$	n.s. ( $p=0.16$ )

Data are presented as the mean  $\pm$  S.D. or  $n$ . Cre, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; UA, uric acid; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; HbA1c, hemoglobin A1c.

in the U.S.A., the Food and Drug Administration received reports of 47 confirmed cases of metformin-associated lactic acidosis. Among these, 8 patients (17%) were older than 80 years.<sup>29)</sup> The subsequently revised instructions stated that metformin therapy should not be initiated in patients  $\geq 80$  years old. In Japan, the Japan Diabetes Society (JDS) recommends that physicians do not start to prescribe metformin to patients older than 75 years, as suggested by the JDS committee in 2012, for the proper use of metformin. Therefore, in the present study, we divided patients into elderly and non-elderly groups based on this age.

It remains controversial as to whether old age is a risk factor for metformin-associated lactic acidosis. In this study, we observed that there was no significant difference in plasma lactate levels between elderly and non-elderly patients, which was consistent with the previous study by Gregorio *et al.*<sup>30)</sup> Importantly, mean daily metformin doses were significantly lower in the elderly patient group with lower eGFR. These observations may be partially attributed to physicians being cautious with the use of metformin, who may intentionally restrict the dose of metformin when prescribing to elderly patients with lower eGFR, to avoid potential side effects, such as

lactic acidosis or gastrointestinal discomfort.

Eppenga *et al.*<sup>31)</sup> reported that the risk of lactic acidosis or elevated lactate levels is increased in long-term heavy metformin users. Another report concluded that the metformin-associated lactic acidosis due to metformin accumulation is possible and underestimated, thus, metformin, if prescribed in patients with renal impairment, can cause fatal lactic acidosis due to drug accumulation.<sup>32)</sup> In our study, the dose of metformin was found to be slightly, but significantly higher in hyperlactemic patients. In addition, patients treated with 4–9 tablets had significantly higher lactate levels than those treated with 1–3 tablets. Some authors argue the relevance between high concentrations of metformin and lactic acidosis, because supratherapeutic plasma concentrations of metformin have frequently been found in patients with lactic acidosis during metformin use, and high metformin concentrations have been shown to increase plasma lactate levels in rats.<sup>3,10,33)</sup>

However, both chronic renal insufficiency and a high dose of metformin remain controversial as risk factors for lactic acidosis. The risk of lactic acidosis or elevated lactate levels was reported to be significantly increased in patients with mild to moderate renal insufficiency.<sup>31)</sup> On the other hand,

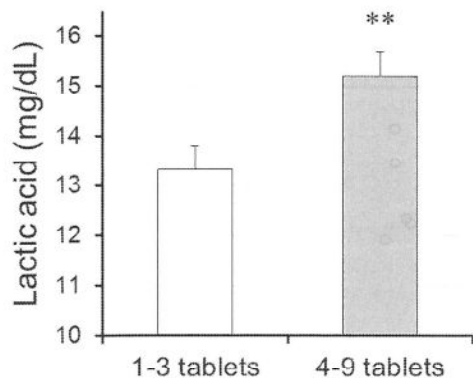


Fig. 3. Comparison of Lactate Levels between Two Patient Groups: Dose 1–3 Tablets ( $n=130$ ) and 4–9 Tablets ( $n=160$ )

Patients treated with 4–9 tablets had significantly higher lactate levels, compared with those treated with 1–3 tablets (\*\* $p<0.01$ ).

the role of chronic renal impairment in lactic acidosis during metformin use was not confirmed in large epidemiological studies.<sup>13,34,35</sup> In an Asian study (not including Japanese patients), there was no correlation between the total daily dose of metformin and eGFR with lactate levels in type 2 diabetic patients taking metformin.<sup>36</sup>

This study has several limitations. First, it was a cross-sectional study in which none of the patients developed lactic acidosis. Second, the patients in this study were ambulatory patients. Therefore, the present findings may not necessarily be applicable to the entire, especially elderly, population receiving metformin treatment for type 2 diabetes, because many of these individuals may have comorbidities. Third, the number of patients older than 75 years was small due to physician awareness of the need for caution with prescribing metformin to such patients. Fourth, this study does not include body weight (b.w.) and/or body mass index (BMI) which might influence the results. In fact, in the department of diabetes, a patient's b.w. is measured on every scheduled visit, however it is not the case in other departments. Last, we did not evaluate metformin concentrations in the participants. It is reported that the oral availability of metformin is highly variable, ranging at least threefold (25–75%).<sup>3</sup> Furthermore, there is considerable variability in the relationship between the renal clearances of metformin and creatinine.<sup>3,37</sup> Thus, in light of its pharmacokinetics, monitoring metformin concentrations may be useful for further in-depth analysis.

In conclusion, among Japanese patients, we observed that the plasma lactate levels in the elderly patients did not significantly differ from those in non-elderly patients, and no patients met the criteria for diagnosis of lactic acidosis. However, it is expected that high doses of metformin will be used in Japan in the next decade with the recognition of its effectiveness. Therefore, metformin should still be cautiously prescribed because higher doses of metformin were found to increase the risk of hyperlactemia.

**Acknowledgments** We thank all doctors and medical staff of the cardiology, gastroenterology, respiratory, and test departments for cooperating with our study. I personally give a special thanks to Mr. Vincent John Hykel for his support.

**Conflict of Interest** The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, **32**, 193–203 (2009).
- Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin. Pract.*, **118**, c380–c383 (2011).
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.*, **50**, 81–98 (2011).
- Klachko D, Whaley-Connell A. Use of metformin in patients with kidney and cardiovascular diseases. *Cardiorenal Med.*, **1**, 87–95 (2011).
- Wen YK. Impact of acute kidney injury on metformin-associated lactic acidosis. *Int. Urol. Nephrol.*, **41**, 967–972 (2009).
- Arroyo D, Melero R, Panizo N, Goicoechea M, Rodríguez-Benítez P, Vinuesa SG, Verde E, Tejedor A, Luño J. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *Int. J. Nephrol.*, **2011**, 749653 (2011).
- Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes. Metab.*, **2**, 131–137 (2000).
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **14**, CD002967 (2010).
- Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazini F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **17** (Suppl. 1), 45–49 (2013).
- Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, Day RO. The role of metformin in metformin-associated lactic acidosis (MALA): case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf.*, **36**, 733–746 (2013).
- Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **21**, 1659–1663 (1998).
- van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **36**, 376–382 (2011).
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*, **31**, 2086–2091 (2008).
- McCulloch DK. "Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus, Philadelphia, PA, UptoDate, WoltersKluwer Health": <http://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>, 2013.
- Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. *J. Nephrol.*, **26**, 55–60 (2013).
- Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit. Care*, **14**, R226 (2010).
- Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, Cogan MG. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 1094–1102 (1995).
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N. Engl. J. Med.*, **334**, 574–579 (1996).
- DeFronzo RA, Goodman AM, The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N.*

- Engl. J. Med.*, **333**, 541–549 (1995).
- 20) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, **352**, 854–865 (1998).
  - 21) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet*, **361**, 85 (2003).
  - 22) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis.*, **53**, 982–992 (2009).
  - 23) Davis TM, Jackson D, Davis WA, Bruce DG, Chubb P. The relationship between metformin therapy and the fasting plasma lactate in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **52**, 137–144 (2001).
  - 24) Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, **5**, 157–167 (2008).
  - 25) Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **3**, CD002966 (2005).
  - 26) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur. Heart J.*, **32**, 1900–1908 (2011).
  - 27) Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, **142**, 611–619 (2005).
  - 28) Lee YJ, Jeong JH. A systematic review of metformin to limit weight-gain with atypical antipsychotics. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **36**, 537–545 (2011).
  - 29) Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N. Engl. J. Med.*, **338**, 265–266 (1998).
  - 30) Gregorio F, Ambrosi F, Filippini P, Manfrini S, Testa I. Is metformin safe enough for ageing type 2 diabetic patients? *Diabetes Metab.*, **22**, 43–50 (1996).
  - 31) Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, De Smet PA, de Vries F. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care*, **37**, 2218–2224 (2014).
  - 32) Runge S, Mayerle J, Warnke C, Robinson D, Roser M, Felix SB, Friesecke S. Metformin-associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes. Metab.*, **10**, 91–93 (2008).
  - 33) Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf.*, **20**, 377–384 (1999).
  - 34) Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, Cederholm J, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*, **2**, e001076 (2012).
  - 35) Richey FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, **37**, 2291–2295 (2014).
  - 36) Lim VC, Sum CF, Chan ES, Yeoh LY, Lee YM, Lim SC. Lactate levels in Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and its association with dose of metformin and renal function. *Int. J. Clin. Pract.*, **61**, 1829–1833 (2007).
  - 37) Shu Y, Brown C, Castro RA, Shi RJ, Lin ET, Owen RP, Sheardown SA, Yue L, Burchard EG, Brett CM, Giacomini KM. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**, 273–280 (2008).