

# 論文の内容の要旨

氏名：菊池 憲和

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：病院薬剤師による薬物治療の支援および適正化に関する臨床薬学的研究

## 序章

病院薬剤師の業務は、これまで調剤や医薬品管理等の対物業務が主であったが、近年の医療の高度化、多様化が薬剤師の職能に大きな変化をもたらしている。本邦では、超高齢化社会を迎え、確実に重症患者が増えていくことが予想され、重症患者を収容する救命救急センターの存在は不可欠なものとなっている。救命救急センターで行われる救急・集中治療は、高度で多様な医療技術を緊急で必要とするため、多職種による多方面からの知識や技術が必要とされ、薬剤師の積極的な関与が期待されている。しかし、救急・集中治療における薬物療法への関与は十分に行えておらず、薬剤師が行うべき介入やその効果については明確にされていないのが現状である。また、日本臨床救急医学会が救急認定薬剤師制度を創設し、救急・集中治療に精通した薬剤師の育成が進んでいる。一方、制度開始から日が浅く、救急認定薬剤師が少数であることから、その活動実態も不明である。そのため、救命救急センターにおける薬物治療の支援業務および救急認定薬剤師の現状と今後の課題を評価することは、救急・集中治療領域の薬剤業務の発展のためには有意義なことだと考える。

臨床では様々な薬物治療が行われるが、エビデンスの不足や問題点に直面し、治療の継続に悩むことが多々存在する。このような薬物治療を行ううえで不明確な事象をクリニカルクエスションとして薬学的視点で解析を行い、臨床への還元が今後の薬剤師にとって必要不可欠と考える。病院薬剤師は、日々の臨床業務で副作用のモニタリングを行っており、副作用のマネージメントに深く関わっていることから、治療効果を主体に研究を行う医師とは大きく異なり、副作用に関してはエビデンスを還元しなければいけない重要な分野である。一方、薬剤師は Therapeutic Drug Monitoring (TDM) により感染症診療に深く関わっており、抗菌薬適正使用支援チームの一員として、抗菌薬の適正使用に寄与している。このように、副作用だけではなく、抗菌薬の適正使用も薬剤師が関与すべき分野の一つである。

本研究では、病院薬剤師による薬物治療の支援および適正化に関する評価を行うことを目的に、第1章では救急・集中治療における薬剤師の薬学的介入の評価と救急認定薬剤師に求められる今後の展望を明らかにする。第2章では病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する取り組みとして、臨床におけるクリニカルクエスションを分析することで薬物治療の適正化に寄与することを目的とした。

## 第1章 救急・集中治療における薬剤師の薬学的介入の評価と救急認定薬剤師に求められる今後の展望

高度で多様な医療技術を緊急で必要とする救急医療において、従来のような医師単独の診療では限界がある。そのため、薬剤師の積極的な関与が求められている。本章の第1節では救命救急センターにおいて薬剤師が医薬品情報提供を24時間行った際の有用性を検討し、第2節では救急認定薬剤師の現状と今後について評価を行い、救急・集中治療の薬物治療の支援に求められる薬剤師の職能について検討した。

### 第1節 救命救急センターにおける医薬品情報提供に基づく薬剤師24時間常駐の評価

日本大学医学部附属板橋病院救命救急センターにおいて薬剤師は医師、看護師、放射線技師、臨床工学技士と共に24時間体制で、初療から退院までシームレスに薬物治療に関与している。そこで、救命救急センターにおいて薬剤師が行った医薬品情報提供の内容と時間帯を解析し、情報提供の時間特異的な特徴と必要性を把握し薬剤師の24時間常駐の意義を評価した。

調査期間内に当センターに搬送された患者は883人であった。時間帯別患者搬送数は日勤帯397人、夜勤帯486人であり、時間帯別情報提供件数は日勤帯459件、夜勤帯182件であった。その内容は日勤帯では配合変化81件、中毒情報80件、投与量51件、夜勤帯では中毒情報89件、配合変化31件、投与方法25件であった(図1)。生命の危機に直面した重篤な患者が搬送される救命救急センターでは、患者の状態をふまえた迅速な医薬品情報が特に重要となる。

本研究では救命救急センターにおける医薬品情報提供を解析した結果、夜勤帯においても治療の決定や

患者の生命にかかわる多くの医薬品情報提供があり、情報提供の面において薬剤師の24時間常駐の有用性が明らかとなった。

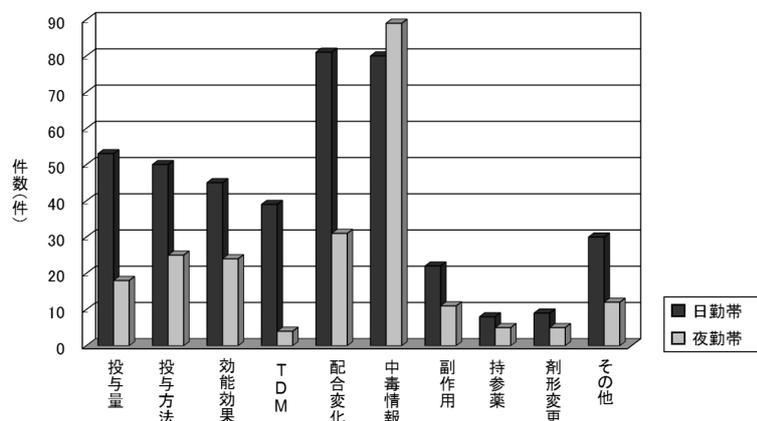


図1 時間帯別情報提供件数

## 第2節 救急認定薬剤師の現状と今後の課題

救急認定薬剤師の現状と今後の課題を把握するために、救急認定薬剤師に関する業務実態と展望を調査した。

救急認定薬剤師の現在の業務内容は、処方提案、注射薬の監査、麻薬等の管理、投与速度の算出、TDM、持参薬の確認を80%以上が行っていた。一方、麻酔ガスの管理、医療材料の管理、中毒物質の測定、フィジカルアセスメント、プロトコール作成については20%未満の実施率であった。救急認定薬剤師の展望は、業務のガイドライン作成72.9%、配置基準制定への取り組み66.7%、トレーニングコースの実施62.5%が上位を占めていた。また、その他の項目である教育カリキュラム作成47.9%、救急医療の研究の推進47.9%、多施設共同研究45.8%も多くの救急認定薬剤師が今後の展望としていた。

大小様々な施設で救急認定薬剤師が救急・集中治療に従事していることが明らかとなった。今後は初療や回診カンファレンスに参加して、さらに救急・集中治療に関与していただくことが課題であり、早急に業務ガイドラインの作成を行う必要があると考える。

## 第2章 病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する取り組み

医療チームの一員として薬剤師には、臨床的業務だけではなく、薬物治療の適正化に関するエビデンスの構築が求められている。病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する取り組みとして、第1節ではJapanese Adverse Drug Event Report (JADER) databaseを用いて各睡眠薬とせん妄発症リスクの関連性について解析し、第2節ではカルバペネム系抗抗菌薬メロペネムの使用状況と緑膿菌耐性化の関係について検討した。なお、本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報の適正な取扱いのためのガイドライン」、「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」に基づいて行った。

### 第1節 Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database を用いた各睡眠薬によるせん妄の発現リスクの検討

薬剤がせん妄発症の誘因になることはすでに報告されているが、実臨床をより反映したJADERを用いて、特に処方頻度が高い睡眠薬に着目し、各睡眠薬とせん妄発症リスクの関連性について解析を行った。その結果、Benzodiazepine系は10種類中5種類、Non-benzodiazepine系は3種類すべての薬剤でシグナルが検出された(表1)。一方、Melatonin receptor agonist, Orexin receptor inhibitors : OXRIの2剤はシグナルが検出されず、各薬剤によりせん妄発症リスクが異なることが示唆された。せん妄の発現時期の解析では、同一の作用時間群に分類される薬剤間においても発現時期が大きく異なり、発現時期に相関性は認められなかった。これまで一律に睡眠薬はせん妄発症リスクを高めると考えられていたが、本研究により各睡眠薬によりせん妄の発症のリスクが異なることが示唆された。

表1 睡眠薬によるせん妄のRORと有害事象

Classification	Drug	Total	Case	Reporting Fraction (%)	ROR	(95%CI)
Benzodiazepine (ultra-short-acting)	Triazolam	192	7	3.65	16.62	( 7.80 - 35.42 )
Benzodiazepine (short-acting)	Rilmazafone	62	0	0	( N/A )	( N/A )
	Brotizolam	471	7	1.49	6.63	( 3.14 - 14.00 )
	Lormetazepam	75	2	2.67	12	( 2.94 - 48.93 )
Benzodiazepine (intermediate-acting)	Flunitrazepam	621	8	1.29	5.73	( 2.85 - 11.54 )
	Nitrazepam	207	0	0	( N/A )	( N/A )
	Estazolam	108	4	3.70	16.87	( 6.20 - 45.84 )
	Nimetazepam	5	0	0	( N/A )	( N/A )
	Quazepam	160	1	0.63	2.75	( 0.38 - 19.67 )
Benzodiazepine (long-acting)	Flurazepam	14	0	0	( N/A )	( N/A )
Nonbenzodiazepine	Eszopiclone	44	4	9.09	43.85	( 15.67 - 122.73 )
	Zopiclone	284	6	2.11	9.47	( 4.21 - 21.30 )
	Zolpidem	827	50	6.05	29.14	( 21.78 - 38.97 )
Melatonin receptor agonist	Ramelteon	112	0	0	( N/A )	( N/A )
Orexin receptor antagonist	Suvorexant	86	1	1.16	5.14	( 0.72 - 37.00 )

第2節 Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用状況と緑膿菌耐性化との関係

緑膿菌は免疫低下の患者に日和見感染を引き起こす院内感染の代表的な細菌で、多くの抗菌薬に対し耐性を示すが、カルバペネム系抗菌薬は緑膿菌感染に有効な薬剤の一つである。そこで、カルバペネムのなかでも特に緑膿菌に対する抗菌力に優れ、中枢神経系への安全性が高いメロペネム(MEPM)について、PK-PD理論に基づく使用と緑膿菌耐性化の関係について検討した。

カルバペネムの投与設計においては、血中濃度が最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) を超えている時間の割合 (time above MIC : %T>MIC) が有効性の指標となっている。診療科別の緑膿菌耐性化率と MEPM の%T>MIC との関係を解析した結果、%T>MIC と耐性化率の間には有意な負の相関関係が認められた( $r = 0.7545, p = 0.0001$ ) (図2)。一方、使用量および使用日数と耐性化率の関係は、統計学的に有意な相関関係は認められなかった。

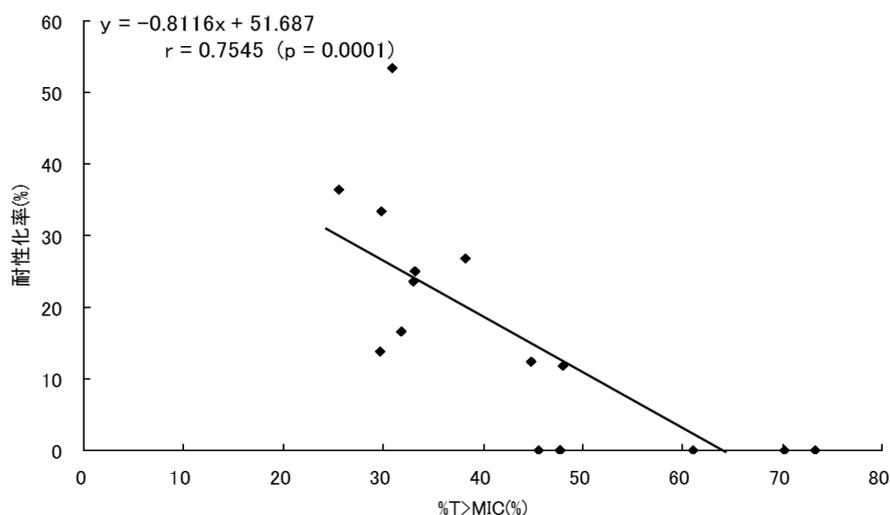


図2 %T>MIC と緑膿菌耐性化率の関係

## まとめ

以上、第 1 章では、救急・集中治療における薬剤師の薬学的介入の評価と救急認定薬剤師に求められる今後の展望について解析を行った。24 時間体制でリアルタイムに医薬品情報提供を行うことが重要であることが示された。また、救急認定薬剤師の主な業務内容としては処方提案や注射薬の監査、麻薬等の管理、投与速度の算出、TDM、持参薬の確認に対しては積極的な関与が明らかになった。

第 2 章では、病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する取り組みとして、せん妄に着目し、各睡眠薬のせん妄の発症リスクを検討した結果、各薬剤により発症リスクや発現までの日数が異なることを明らかにした。画一的な薬物治療ではなく、患者の背景に応じて睡眠薬の処方を行うことが重要であることが示唆された。また、カルバペネム耐性緑膿菌の増加は、抗菌薬使用量の増加に起因するとされ、使用量削減が試みられてきていた。各診療科の使用量と耐性化率の関係は、有意な相関関係は認めなかったが、 $\%T > MIC$  と耐性化率の関係は有意な負の相関関係にあり、 $\%T > MIC$  を上げることにより、有意に耐性化率が低下することが示唆された。

本研究では、病院薬剤師が臨床にて薬物治療に積極的に関与し薬物治療を支援するとともに、科学的な検証によるエビデンスを創出し、提唱することで薬物治療の適正化に寄与していることを明らかとすることができた。