

論文の内容の要旨

氏名：福島 栄

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：病院の医療情報データを活用した薬物治療の有効性や安全性の評価に関する研究

はじめに

わが国における超高齢社会や医療の高度化により、病院における薬剤師の業務は、重症度の高い患者への対応に加え、併存疾患を多く有し、薬物治療が複雑な高齢者への対応が増加するなどの変化が生じている。このような中でも常に、医療の現場からエビデンスを構築し、その情報を発信し続けることが、患者の医療を有効かつ安全なものにするために重要である。薬剤師は常に処方された医薬品の用法・用量等が適切であるかの確認を行い、必要に応じて処方提案を行っているため、患者の薬物治療の有効性や安全性に関する効果を評価することが必要である。最近では、日常診療下における医薬品使用後の有効性・安全性の評価に、大規模なレセプトデータを利用した報告が増えてきているが、レセプトデータには臨床検査値が含まれていないこと、一部の企業が提供するデータには高齢者が含まれていないといった限界があるため、比較的小規模なデータであっても病院に蓄積された医療情報データを活用することが有用な場合がある。

本論文では、医薬品の使用に関する安全性および有効性の評価に病院の医療情報データを用いた研究を行った。第1章第1節では、腎機能低下を有する高齢者における酸化マグネシウムの長期服用の安全性に関する研究、第2節では、アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬による血清カリウム値と高カリウム血症への影響に関する研究を行った、第2章では、*Enterococcus faecium* 菌血症患者におけるバンコマイシンの Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 解析による有効性・安全性の評価に関する研究を行った。

第1章 医療情報データを用いた薬物治療の安全性の評価

高齢者における医薬品使用後の安全性に関する医薬品情報は少ない。第1節では腎機能低下を有する高齢者における酸化マグネシウムの長期内服の安全性について検討し、第2節では、アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬による血清カリウム値と高カリウム血症発生リスクへの影響について検討した。

第1節 腎機能低下を有する高齢者における酸化マグネシウムの長期服用の安全性に関する検討

酸化マグネシウム (MgO) による高マグネシウム血症の危険因子には、高齢、腎機能の低下、長期投与が挙げられるが、これらすべての因子を有する患者を評価した研究は行われていない。本研究では、腎機能が低下した高齢者における MgO の長期投与の安全性を評価することを目的とした。65 歳以上で MgO を 6 カ月以上服用し、糸球体濾過率 (eGFR) が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者を対象に血清 Mg 濃度の変化を調査した。

その結果、30 人の患者が対象となり、年齢の中央値 (範囲) は 81 (68-92) 歳であった。MgO 開始前後で背景因子に有意な変化はなく、血清 Mg 濃度の変化も認められなかった (図 1)。さらに、MgO の投与量を 1000mg 未満群と 1000mg 以上群に分けたところ、いずれの群においても血清 Mg 濃度の変化は認められなかった。腎機能については、軽度低下群 (60 > eGFR ≥ 45) と中等度～重度低下群 (45 > eGFR ≥ 15) に分けて解析を行ったが、いずれの群でも血清 Mg に変化は認められなかった。本研究では、高マグネシウム血症の危険因子として知られる MgO を長期服用していた腎機能障害のある高齢者を対象とし、MgO が安全に継続投与できることを示した。

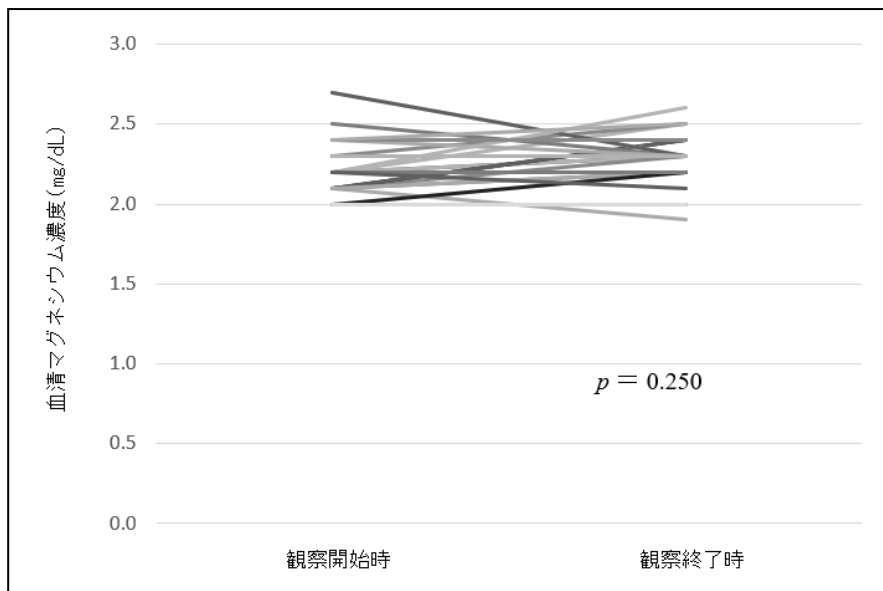


図1 観察開始時および観察終了時の血清 Mg 濃度の変化

第2節 アンギオテンシンII受容体遮断薬による血清カリウム値と高カリウム血症発生リスクへの影響

高血圧患者に対する降圧剤として広く使用されている薬剤には、カルシウムチャネル遮断薬（CCB）やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）があるが、ARB には高カリウム血症のリスクを増加することが知られている。しかし、日常診療下で ARB の使用による高カリウム血症のリスクがどの程度であるかを明確にするためには、比較群を設定した観察研究を行う必要がある。本研究では、2014 年 10 月から 2018 年 6 月までの日本大学病院の入院および外来患者から、CCB の新規使用者 (n=1,015) を比較群として、血清カリウム濃度と高カリウム血症の発生について ARB の新規使用者 (n=819) と比較検討した。

ARB あるいは CCB 開始前後の血清カリウム濃度の差の平均は、CCB 群に比較して ARB 群で有意に高かった (0.05 mEq/L, $p = 0.02$)。しかし、ARB 群と CCB 群の間で、高カリウム血症の発生については有意な違いは認められなかった (調整後ハザード比 = 0.91; 95 % 信頼区間, 0.42-1.99 $p = 0.82$) (図 2)。このことから、ARB 使用中は血清カリウム値を継続的にモニタリングする必要があるが、ARB と CCB の高カリウム血症の発生リスクは、同程度である可能性が示唆された。

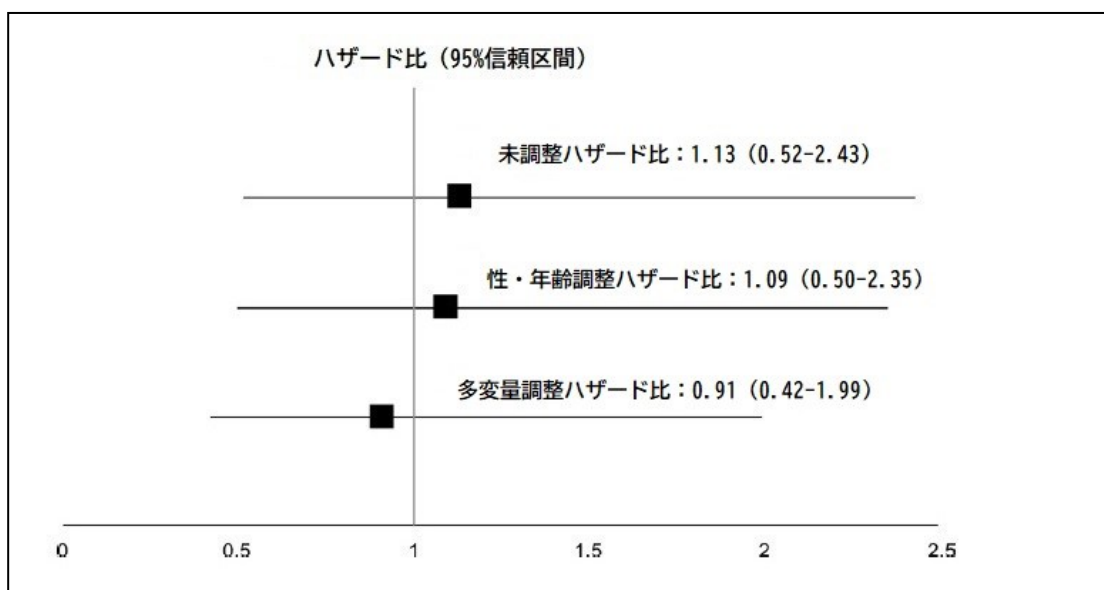


図2 CCB 群に対する ARB 群の高カリウム血症発生に関する Cox 回帰分析

第2章 医療情報データを用いた薬物治療の有効性と安全性の評価

Enterococcus faecium に対して安定した抗菌活性を示すバンコマイシンは、重要な治療薬である。第2章では、*E. faecium* 菌血症患者におけるバンコマイシンの PK/PD 解析による有効性・安全性の評価に関する検討を行った。

これまでの研究で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する有効性の指標には、バンコマイシンのトラフ濃度や濃度時間曲線下面積 (AUC) / 最小発育阻止濃度 (MIC) 比が重要であることが報告されている。しかし、他のグラム陽性球菌に対する抗菌薬の有効性を決定する際に、同様の AUC/MIC の目標値を使用しているか、いまだに明らかになっていない。本研究では、*E. faecium* 菌血症患者におけるバンコマイシンの薬物動態/薬力学的解析 (目標トラフ濃度値および AUC/MIC と治療成績の関連) を実施した。

2014 年 1 月から 2021 年 12 月にバンコマイシンで治療した *E. faecium* 菌血症患者のコホート研究を実施した。血液透析を受けている患者や慢性腎臓病がある患者は研究から除外した。アウトカムは、30 日間の全死亡、治療法の変更を要するバンコマイシン感受性感染症、および/または感染症再発の複合と定義した。AUC₂₄ は、個々のバンコマイシンのトラフ濃度に基づくベイズ推定法を用いて推定した。さらに、アウトカムの発生と関連するバンコマイシン AUC₂₄/MIC 比を特定するために分類を行った。

特定された 151 人の患者のうち、69 人が登録された。*E. faecium* に対するバンコマイシンの MIC はすべて ≤ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。AUC₂₄ および AUC₂₄/MIC 比は、アウトカムの有無で有意差はなかった (432 ± 123 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ vs. 488 ± 92 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$; $P = 0.075$)。しかし、アウトカム有り群の 12 人中 7 人 (58.3%)、無し群の 57 人中 49 人 (86.0%) がバンコマイシン AUC₂₄/MIC 比 ≥ 389 ($P = 0.041$) であった (表 1)。

このことから、AUC₂₄/MIC 比は *E. faecium* 菌血症におけるバンコマイシンの臨床成績と関連性が示唆された。バンコマイシン耐性腸球菌感染症が少ない日本では、AUC₂₄ ≥ 389 を目標とした経験的治療を考慮すべきと考える。

表 1 バンコマイシンの PK/PD パラメータ

	全患者 (N = 69)	アウトカム ^a		P value
		有り (N = 12)	無し (N = 57)	
平均トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$) の平均値 \pm 標準偏差	14.5 \pm 5.5	12.0 \pm 6.4	15.1 \pm 5.2	0.075
トラフ濃度 (≥ 15 $\mu\text{g/mL}$) の患者数 (%)	32 (53.6)	5 (41.7)	27 (47.4)	0.486
初回測定までのバンコマイシンの投与頻度の中央値 (四分位範囲)	4 (4-5)	4 (4-6)	4 (4-5)	0.849
AUC ₂₄ ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$) の平均値 \pm 標準偏差	478 \pm 99	432 \pm 123	488 \pm 92	0.075
AUC ₂₄ /MIC 比の平均値 \pm 標準偏差	478 \pm 99	432 \pm 123	488 \pm 92	0.075
AUC ₂₄ /MIC 比 ≥ 389 の患者数 (%)	56 (76.5)	7 (58.3)	49 (86.0)	0.041
バンコマイシンの投与期間 (日) の中央値 (四分位範囲)	11.5 (8.3-15.8)	11.0 (6.3-14.0)	12.0 (9.0-16.0)	0.337
血液培養採取からバンコマイシン投与までの期間 (日) の中央値 (四分位範囲)	2.0 (1.0-3.8)	1.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-4.0)	0.165

AUC, area under the concentration-time curve; MIC, minimum inhibitory concentration

^a アウトカムは、30 日間の全死亡、治療の変更を要するバンコマイシン感受性感染症、および/または感染性再発の複合と定義した。

まとめ

病院の医療情報データを活用した医薬品の安全性の評価に関する第 1 章では、腎機能低下を有する高齢者に対する酸化マグネシウムの長期内服の安全性に関する検討をした結果、MgO 開始前後で背景因子に有意な変化はなく、血清 Mg 濃度の変化も認められなかった。本研究では、高マグネシウム血症の危険因子として知られる MgO を長期服用していた腎機能障害のある高齢者を対象とし、MgO が安全に継続投与できることを示した。さらに、わが国で広く使用されている ARB による高カリウム血症の発生については CCB と同程度であることが示されたが、カリウム値は CCB と比べ有意に増加したので、ARB による降圧療法中は注意深くカリウムを含む電解質をモニタリングする必要があることが明らかとなった。さらに、*E. faecium* 菌血症患者におけるバンコマイシンの薬物動態／薬力学的解析により、 AUC_{24}/MIC 比は *E. faecium* 菌血症におけるバンコマイシンの臨床成績と関連し、バンコマイシン耐性腸球菌感染症が少ない日本においては $AUC_{24} \geq 389 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ を目標とした経験的治療が推奨されるべきであることを明らかにできた。

医薬品が患者に適正に使用されるために、病院薬剤師には薬物療法の安全性を確保する役割がある。薬剤師業務は多岐にわたるかもしれないが、薬剤師が臨床業務を行いながら、Real world における医薬品の使用後の有効性および安全性に関するクリニカルクエスションを解決するために、医療情報データを用いて評価し、そのエビデンスを構築することで、今後も積極的に関与し、医療に貢献することが、社会から薬剤師に求められている一つであると考えている。