

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 西 圭 史

(副査) 教授 大 場 延 浩

教授 岸 川 幸 生

教授 辻 泰 弘

病院における薬剤師の業務は、これまでは調剤や医薬品管理等の薬剤部内での処方に対する疑義照会や薬剤の情報提供といった単一的な業務が主であった。しかし、2010年4月に厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」が発出、2012年4月には病棟薬剤業務実施加算が算定可能となり、薬物治療における治療効果や安全面への貢献が求められるようになった。また、医療環境は超高齢社会や医療高度化により、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状況に変化している。このような社会背景を受けて、薬剤師が医療現場におけるエビデンスを構築し臨床応用することは、患者の薬物治療を有効かつ安全に遂行する上で非常に重要である。日常診療における医薬品使用後の薬物療法の有効性や安全性評価には、単一施設において集積されたデータであっても医療機関で実際に利用された臨床検査値を含む医療情報データが活用できれば有用と考える。なぜなら最近では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からである。本論文では、病院における医療情報データを用いて薬物治療の医薬品使用後の有効性と安全性を評価し、以下の成果を示した。

第1章、第1節では、酸化マグネシウム(MgO)の長期投与による安全性を評価した。MgOによる高マグネシウム血症のリスクには、高齢、腎機能低下、長期投与が挙げられるが、これらのリスクをすべて含む患者を評価した研究はこれまでになく、腎機能が低下した高齢患者における長期MgO投与の安全性を検討した。2014年10月から2019年2月までに日本大学病院において、経口投与によりMgOを服用した糸球体ろ過率(eGFR)が少なくとも6か月以上は60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満である65歳以上の患者30人を対象とし血清マグネシウム濃度の変化を評価した。対象患者の年齢の中央値は81(68-92)歳、MgOの1日投与量の中央値は750 mg (330-2,000 mg)、平均服用日数は593.3±334日、平均eGFRは48.8±9.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。MgO服用の前後で、eGFRと血清カルシウム濃度、血清リン濃度に有意差はなく、血清マグネシウム濃度にも有意差はなかった( $p=0.25$ )。また、MgOの投与量を1,000 mg未満と1,000 mg以上の群に分けた検討においても血清マグネシウム濃度に有意差はなかった( $p=0.61, p=0.22$ )。さらに腎機能に基づいて、軽度低下群(45 ≤ eGFR < 60)と中等度から重度低下群(15 ≤ eGFR < 45)による検討においても血清マグネシウム濃度に有意差はなかった( $p=0.17, p=0.89$ )。よって、高マグネシウム血症のリスクとされる腎機能が低下した高齢患者においても、MgO服用中の血清マグネシウム濃度の必要性はあるものの、安全に服用継続ができることを明らかにした。

第2節では、アンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)が血清カリウム濃度の変化と高カリウム血症発症に及ぼすリスクを評価した。ARBは高カリウム血症を起こすとされているがリスクを評価した報告は少ない。よって血清カリウム濃度への影響が少ないカルシウムチャンネル遮断薬(CCB)とのリスクを比較検討することを目的とした。2014年10月から2018年6月までに日本大学病院において、両薬剤を未使用の患者から少なくとも1回はARBおよびCCBを処方された入院患者と外来患者を病院情報システムから抽出し対象とした。対象患者はARB投与患者819人およびCCB投与患者1015人であった。ARB投与前後の血清カリウム濃度を比較し、さらに、ARBとCCBを投与した患者における高カリウム血症のハザード比を推定した。ARB投与患者は、CCB投与患者と比較して血清カリウム濃度が上昇した(0.05 mEq/L;  $p=0.01$ )。しかし、ARB投与患者とCCB投与患者における高カリウム血症発症率に有意差はなかった(調整後ハザード

比 0.91, 95% CI 0.42-1.99 ;  $p = 0.82$ )。結果として、ARB 投与後は血清カリウム濃度が上昇するため、ARB 投与中は継続的に血清カリウム濃度をモニターする必要があるが、高カリウム血症の発症リスクは本研究においては ARB と CCB に差はなく、ARB 投与患者が必ずしも高カリウム血症発症のリスクを高めることはないという結論を得た。

第 2 章では、*Enterococcus faecium* (*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 (PK/PD) パラメータを検討した。*E. faecium* は感染性心内膜炎など致死性感染症を起こすことが知られており、バンコマイシンが標準治療薬である。*E. faecium* に対するバンコマイシンの PK/PD パラメータは、 $AUC_{24}/MIC \geq 389$  が死亡率低下に関連するとされるが明らかではなく、トラフ値は MRSA と同様 10~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  が妥当か明らかになっていない。そこで 2014 年 1 月から 2021 年 12 月まで日本大学医学部附属板橋病院において、*E. faecium* 菌血症に対してバンコマイシンを投与した患者 69 人を対象に PK/PD パラメータの妥当性を検討した。治療失敗を 30 日全死亡と定義し、 $AUC_{24}/MIC \geq 389$  とトラフ値 10~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  が治療転帰に関連するか評価をした。 $AUC_{24}$  は患者個々のバンコマイシントラフ濃度に基づきベイズ法を用いて推算し、バンコマイシンの MIC は標準化された測定法で測定した。*E. faecium* に対するバンコマイシン MIC はすべての株で 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。 $AUC_{24}/MIC$  値は、臨床的な成功群と失敗群の間で有意な差はなかった ( $432 \pm 123$  vs  $488 \pm 92$  ;  $p = 0.075$ )。しかし、治療失敗群に対する治療成功群の  $AUC_{24}/MIC \geq 389$  のオッズ比は 4.4 (95% CI : 1.11~17.20) であった。トラフ濃度には両群に有意差は見られなかった (失敗群では  $12.0 \pm 6.4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 成功群では  $15.1 \pm 5.2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $p = 0.075$ )。この結果から、*E. faecium* 菌血症に対してバンコマイシンを投与する場合、 $AUC_{24}/MIC \geq 389$  を目標とする経験的な治療を推奨すべきことを明らかにした。

以上、本論文は、日常診療における医薬品使用後の有効性と安全性に関するクリニカルクエスチョンを明らかにするため、医療情報データを用いてエビデンスを構築し、医薬品の適正使用に有用な情報を提供した。

よって本論文は、博士 (薬学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 5 年 8 月 30 日