

本論文は、以下の報告の内容を総括したものである。

1. 片田佳希, 中川俊作, 田上裕美, 津田真弘, 都築徹教, 端 幸代, 小高瑞穂, 米澤 淳, 萱野勇一郎, 矢野育子, 南方謙二, 坂田隆造, 松原和夫. プロトコルに基づいた薬物治療管理の臨床アウトカム評価～TDM オーダを含めたバンコマイシン処方設計支援～. **医療薬学** 42 (1) , 14-22 (2016) .[第1章 第1節]
2. Katada Y, Nakagawa S, Minakata K, Odaka M, Taue H, Sato Y, Yonezawa A, Kayano Y, Yano I, Nakatsu T, Sakamoto K, Uehara K, Sakaguchi H, Yamazaki K, Minatoya K, Sakata R, Matsubara K. Efficacy of protocol-based pharmacotherapy management on anticoagulation with warfarin for patients with cardiovascular surgery. ***Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*** 42: 591-597 (2017) . [第1章 第2節]
3. Yoshiki Katada, Shunsaku Nakagawa, Akiko Nishimura, Yu-ki Sato, Hiromi Taue, Katsuyuki Matsumura, Kazuhiro Yamazaki, Kenji Minakata, Ikuko Yano, Tomohiro Omura, Satoshi Imai, Atsushi Yonezawa, Yuki Sato, Takayuki Nakagawa, Kenji Minatoya, and Kazuo Matsubara. Effects of fasting on warfarin sensitivity index in patients undergoing cardiovascular surgery. ***Eur J Clin Pharmacol*** 75: 561-568 (2019) . [第2章]

目次

序論	1
第1章 心臓血管外科におけるプロトコルに基づく薬剤師介入の臨床的意義	3
第1節 バンコマイシン治療における TDM オーダに関するプロトコル	3
1. 緒言	3
2. 方法	3
1) PBPM による TDM オーダを含めた VCM 治療マネージメント	3
2) 調査期間と対象患者	6
3) 評価項目	6
4) 統計解析	7
5) 倫理的配慮	7
3. 結果	7
1) プロトコルの実績	7
2) 患者背景	7
3) 急性腎障害の発現率	9
4) VCM 血中濃度の治療及び中毒域	12
4. 考察	14
第2節 心臓血管外科術後患者を対象としたワルファリンに関するプロトコル	17
1. 緒言	17
2. 方法	17
1) 調査期間と対象患者	17
2) PBPM によるワルファリン治療マネージメント	18
3) 評価項目	21
4) 統計解析	21
5) 倫理的配慮	21
3. 結果	21
4. 考察	26
第3節 小括	28
第2章 サイエンスに基づく薬剤師のさらなる積極的関与の必要性	29
第1節 ワルファリンの抗凝固作用に及ぼす絶食の影響	29
1. 緒言	29
2. 方法	32
1) 調査期間と対象患者	32
2) 研究デザイン	32

3) 統計解析.....	32
4) 倫理的配慮.....	33
3. 結果.....	33
4. 考察.....	41
第2節 小括.....	45
統括.....	46
謝辭.....	50
参考文献.....	51

序論

薬剤師の任務は、薬剤師法第一条において「調剤、医薬品の供給その他薬事衛生をつかさどることによって、公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保するものとする。」と規定されている。医療の高度化、多様化に伴い病院薬剤師の役割も大きく変化しており、調剤や製剤業務、医薬品情報業務、血中薬物濃度測定業務、服薬指導業務に加えて、最近では、病棟、外来がん化学療法、感染症、集中治療などを中心にチーム医療の一員として活動している。チーム医療の中における薬剤師は薬物治療の専門家として知識・技能を活用し、薬物投与設計（剤型、用法・用量、投与経路、投与速度等）に参画することにより、医薬品の適正使用に貢献することが期待されている。

2010年には、医師の負担軽減を図る観点から、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」（医政局長通知）¹⁾が発出され、多種多様な医療スタッフが、各々の高い専門性を前提としながら、目的と情報を共有し、互いに連携・補完し合うことで患者の状況に適確に対応した医療を提供する「チーム医療」を推進することが推奨された。この通知では、「医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物治療に参加する事が非常に有益である」と明記されるとともに、薬剤師が取り組むべき9項目の業務例が記載されている。この通知は、厚生労働省として、現行の医療関係法規の下で、実施可能な薬剤師業務を示したものである。業務例の1つとして「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」が挙げられており、日本病院薬剤師会は、プロトコルに基づく薬物治療管理（Protocol Based Pharmacotherapy Management：PBPM）の実施を推奨している²⁾。

日本におけるPBPMの開始以前に、米国や英国では Collaborative Drug Therapy Management（CDTM）という呼称での取り組みが実践され成果をあげてきたが、CDTMとは、医師と薬剤師が特定の患者の治療に関し契約を結び（契約による権限の移譲）、作成合意したプロトコル従って薬剤師が投与量の調節や検査オーダーを行い、主体的に薬物療法を管理することである³⁾。つまり、患者を評価し、薬物治療と関連する臨床検査の指示、医薬品の投与、投与計画の選択及び開始、モニタリング、継続指示、修正などの専門的な責務を担うことが許されている。中でも病院薬剤師はCDTMにおいて、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喘息、血栓塞栓療法などの慢性疾患領域に対する処方を実施している。薬剤師による処方や検査のオーダー等が認められない日本において、欧米の制度をそのまま導入するのは極めて困難である。そのため、本邦におけるPBPMとは、医師・薬剤師等が事前に作成・合意したプロトコルに基づき、薬剤師が薬学的知識・技能を活用し、医師等と協働して薬物治療を遂行することである。

PBPM では、最終的には医師の確認・了承が必要であるという点で、CDTM と異なっている。PBPM の実践において、薬剤師の介入は薬物治療の質の向上や安全性の確保、さらには医師等の業務負担軽減に寄与し、今後のチーム医療の発展に大きく貢献するものと期待される²⁾。

さらに、2012 年 4 月の診療報酬改定では病棟薬剤業務実施加算が新設された。薬剤師が医療従事者の負担軽減及び薬物療法の有効性・安全性の向上に積極的に努めることが推奨されており⁴⁾、病棟専任薬剤師の配置が全国的に進んでいる。質の高い医療の提供を実現するためにも、専門性を活かした薬剤師のチーム医療へのさらなる参画が必須と考えられる。病棟で勤務する薬剤師は、担当する病棟の入院患者の病態変化や治療内容をリアルタイムに把握する事が容易である。つまり、薬剤師が入院患者に対してプロトコルを用いて医師と共同で薬物治療へ積極的に参画し、薬の専門的立場から、患者に適した薬物治療を選択・支援し、医療に貢献することが、薬物治療の質の向上及び、医療安全の確保の面からも重要である。このように PBPM に基づく薬剤師の関与が医薬品の適正使用を実現し、患者の QOL を向上させる効果が得られると考えられるが、2012 年時点において、PBPM 下での薬剤師業務の意義を定量的に評価した報告は存在しない。本研究は PBPM 下での薬剤師業務の先駆けとなる報告であり、2019 年時点では、がん化学療法や在宅医療などの領域において PBPM に基づく新たな薬剤師業務が全国で実施されている⁵⁻⁹⁾。

以上の背景を踏まえ、著者は、京都大学医学部附属病院心臓血管外科での PBPM 下での薬剤師業務が、薬物治療の適正化に及ぼす影響について以下の検討を行った。すなわち、第 1 章では、心臓血管外科におけるプロトコルに基づく薬剤師介入の臨床的意義を明らかにする事を目的に、第 1 節では、抗 MRSA 薬であるバンコマイシンによる感染症治療に焦点を当て、第 2 節では、抗凝固薬であるワルファリンに焦点を当てて、PBPM による薬剤師介入の影響を定量化した。第 2 章では、プロトコルから逸脱する症例に対して、サイエンスに基づいた薬剤師のさらなる積極的関与の必要性を検討するために、ワルファリンの抗凝固作用に及ぼす食事制限の影響を調査した。

以上の結果について、本論文では 2 章にわたり詳述する。

第1章 心臓血管外科におけるプロトコルに基づく薬剤師介入の臨床的意義

第1節 バンコマイシン治療における TDM オーダに関するプロトコル

1. 緒言

バンコマイシン (vancomycin : VCM) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) , 及びコアグララーゼ非産生ブドウ球菌や腸球菌などの耐性グラム陽性菌による感染症の標準的な治療薬として広く使用されている。VCM の血中濃度は治療効果や有害反応の発現リスクと相関しており、有効性を確保し有害反応を回避するためには治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) が極めて重要な薬剤である。そのため、多くの医療機関において、薬剤師による VCM を含む抗 MRSA 薬の初期投与設計や TDM 測定結果に基づく薬物投与設計が実施されている。こうした薬剤師の介入は、治療期間の短縮や薬物有害反応防止に貢献し、感染症治療の質を向上させることが多数報告されているが¹⁰⁻¹⁴⁾、業務内容をプロトコルとして明文化し、それに基づいた業務を行う意義については不明である。

VCM を用いた治療が行われる際に、最終的な血中濃度測定のタイミングや投与量の変更が医師の裁量に大きく依存している場合には、薬剤師から医師へ処方提案を行うだけでは、薬物動態学 (pharmacokinetics : PK) や薬力学 (pharmacodynamics : PD) に基づく処方設計の趣旨が最終的な投与量に反映されないこと、腎機能障害を意識し過ぎることによる投与量不足や不適切な採血タイミングに起因する過量投与の可能性があることが懸念される。京都大学医学部附属病院心臓血管外科では、こうした課題を解決することを念頭に、病棟担当薬剤師による電子カルテを介した処方提案及び TDM オーダを可能にするプロトコルが運用されている。そこで本研究では、VCM 治療における TDM オーダに関するプロトコル (PBPM) の効果を評価することを目的として、心臓血管外科の患者に焦点を当てた検討を行なった。

2. 方法

1) PBPM による TDM オーダを含めた VCM 治療マネージメント

本研究の対象とした、薬剤師による TDM オーダを含めた処方設計プロトコルは、薬剤師と医師が協同して作成されたものである (Table 1-1) 。医師が「薬剤師による薬物血中濃度測定 (TDM) オーダ入力依頼書」を発行することで、電子カルテを介した病棟薬剤師による TDM オーダと投与設計が可能となる。本プロトコルに従い、薬剤師は、患者背景、病態、感染の重症度、腎機能等の情報を収集し VCM 投与設計及び TDM オーダを行い、その内容を電子カルテに記載するとともに医師に処方提案する (Figure 1-1) 。プロトコルの運用は、2012 年 10 月 1 日から開始された。

Table 1-1. TDM-order protocol.

I. 原則と目的

心臓血管外科病棟担当薬剤師は、当該診療科における患者の一部の処方提案及び TDM オーダ補助を担当する。いかなるオーダ入力においても当該患者の主治医または病棟医長の了承を必ず得ることとし、病棟医師の負担軽減に努めることとする。

II. 入院時の約束

入院時の持参薬チェック及び治療プロトコルを基に主治医と協議し、担当薬剤師に処方提案及び TDM オーダ入力を依頼する薬物について設定する。

III. 運用手順

- A) 入院時の持参薬チェックを実施し、治療プロトコルについて主治医と協議する。
 - B) 予め薬剤師による処方提案と TDM オーダ入力が了承された薬物について、担当薬剤師は初回の処方提案とそれに伴う TDM 測定オーダを入力し、電子カルテ上に記録、主治医への連絡を行う。
 - C) 担当薬剤師は、測定結果に対するコメント及び以後の投与計画、測定計画について電子カルテ上に記録する。必要に応じて仮処方オーダ及び次回 TDM オーダの入力を行う。
 - D) 用量や投与間隔の変更、併用薬の追加などが必要な場合、並行して既存の TDM オーダについて担当薬剤師は適時修正を行い、主治医に報告する。
-

therapeutic drug monitoring: TDM

O	<p>#. Therapeutic Drug Monitoring</p> <p>X月X日 弓部大動脈人工血管置換術</p> <p>【抗生剤】 X月Y日～ MEPM(1g×3回/日)+VCM(下記参照)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>trough(μg/mL)</th> <th>VCM dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X/Y</td> <td></td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+1</td> <td></td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+2</td> <td></td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+2</td> <td>15.7</td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+3</td> <td></td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+4</td> <td></td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+5</td> <td>21.5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>【腎機能確認】 測定日 X/Y+5 身長 165.5cm 体重88.2kg 体表面積 1.92m² 79歳 男性 採血日 X/Y+5 Cre 1.18mg/dL eGFR 51.3mL/min Cockcroft-Gault(補正あり) Ccr 54.1mL/min</p> <p>【検体検査結果】 開心術後 採取日時:X/Y+5 WBC 6.48 → CRP 17.4 ↑</p> <p>【細菌検査結果】 X/Y+1 浸出液:Staphylococcus aureus[MRSA] 1+ X/Y+1 心嚢ドレーン排液:Staphylococcus aureus[MRSA] 少数 X/Y+1 血液①:Staphylococcus aureus[MRSA] 3+ X/Y+1 血液②:Staphylococcus aureus[MRSA] 3+</p>		trough(μg/mL)	VCM dose	X/Y		1g×2回/日	X/Y+1		1g×2回/日	X/Y+2		1g×2回/日	X/Y+2	15.7	1g×2回/日	X/Y+3		1g×2回/日	X/Y+4		1g×2回/日	X/Y+5	21.5	
	trough(μg/mL)	VCM dose																							
X/Y		1g×2回/日																							
X/Y+1		1g×2回/日																							
X/Y+2		1g×2回/日																							
X/Y+2	15.7	1g×2回/日																							
X/Y+3		1g×2回/日																							
X/Y+4		1g×2回/日																							
X/Y+5	21.5																								
A	<p>本日のtrough濃度21.5μg/mLと高値。WBCは横ばい、CRPは高値続く。昨夜38.0℃の高熱あり。腎機能は横ばいであるが現行の投与スケジュールを継続すると悪化の恐れあり。人工血管感染の場合目標trough濃度は15-20μg/mL。 本日午後のVCMは休薬を推奨、また以降の投与スケジュールを下記に示す。</p> <p>【推奨】</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>X/Y+5</td> <td>午後のVCM投与は休薬</td> </tr> <tr> <td>X/Y+6</td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+7</td> <td>1g×2回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+8</td> <td>1g×1回/日</td> </tr> <tr> <td>X/Y+9</td> <td>TDM測定</td> </tr> </tbody> </table>	X/Y+5	午後のVCM投与は休薬	X/Y+6	1g×2回/日	X/Y+7	1g×2回/日	X/Y+8	1g×1回/日	X/Y+9	TDM測定														
X/Y+5	午後のVCM投与は休薬																								
X/Y+6	1g×2回/日																								
X/Y+7	1g×2回/日																								
X/Y+8	1g×1回/日																								
X/Y+9	TDM測定																								
P	<p>【検体検査】 薬物血中濃度測定 採取予定日時:X/Y+9</p>																								
F	※上記、主治医および担当看護師にお伝えしました																								

Figure 1-1. Description example on electronic medical record about vancomycin management by pharmacist.

objective: O, assessment: A, plan: P, free: F, meropenem: MEPM, vancomycin: VCM, creatinine: Cre, estimated glomerular filtration rate: eGFR, creatinine clearance: Ccr, methicillin-resistant Staphylococcus aureus: MRSA, white blood cell: WBC, c-reactive protein: CRP.

2) 調査期間と対象患者

プロトコル運用開始前後において VCM 治療が行われた患者を対象に比較を行うこととした。そのため、2011 年 4 月から 2014 年 10 月までの間に心臓血管外科入院時において VCM の投与が開始され TDM が行われた 75 症例のうち、透析患者 21 名を除いた 54 症例を対象とした。透析患者においては、通常成人に比べて腎臓からの薬物排泄能が著しく低下し、投与量が通常投与量から逸脱する可能性があるために対象から除外した。プロトコル導入以前に VCM 治療が行われた患者 29 名を非プロトコル群、プロトコル導入後に VCM 治療初期から終了まで投与設計及び TDM オーダを薬剤師が実施した患者 25 名をプロトコル群とした。プロトコル群とは VCM 投与設計及び TDM オーダを薬剤師が行い、その内容が電子カルテ上に記載されている症例であり、電子カルテ上に薬剤師による VCM 投与設計の記載があっても TDM オーダを行っていない症例、反対に投与設計の記載がなく TDM オーダのみ行っている症例に関しては対象から除外した。ただし、休日・夜間等、薬剤師が不在のタイミングで VCM の投与が開始となり、医師による TDM オーダが実施されたが、その後の投与設計及び TDM オーダは薬剤師によって行われた症例は全てプロトコル群とした。

3) 評価項目

主要評価項目は急性腎障害発現率とした。急性腎障害の定義は、「急性腎障害のための KDIGO 診療ガイドライン」¹⁵⁾ に従い、「48 時間以内に血清クレアチニン値 (Scr) が 0.3 mg/dl 以上増加した場合、または Scr が 7 日以内のベースライン値から 1.5 倍以上増加した場合」とした。また、VCM 投与と急性腎障害発現の時間的前後関係が明確であること、VCM の血中濃度が中毒域に到達していること、VCM の減量または投与中止により血清クレアチニン値の低下が認められること、VCM の他に明確な要因が認められないこと、の 4 つを全て満たす場合に VCM による急性腎障害の発現と判断した。

副次的評価項目として、VCM 血中濃度トラフ値の治療域維持率及び中毒域到達率について調査を行った。日本化学療法学会及び日本 TDM 学会発行のガイドラインにおいて VCM 血中濃度の目標トラフ値は 10~20 µg/mL と設定されていることから¹⁶⁻¹⁷⁾、本研究では、測定された VCM 血中濃度トラフ値がこの範囲内である場合に治療域に維持されていると判定した。治療域への維持率は、測定された血中濃度のうち治療域に入った回数を全 TDM 実施回数で割り百分率で表した。また、人工物留置患者に対する菌血症、肺炎及び感染性心内膜炎などの複雑性感染症に関しては目標トラフ値が 15~20 µg/mL と設定されるため、これらの患者背景を有する場合には 15~20 µg/mL を治療域とした維持率も別に求めた。一方、血中濃度トラフ値が 20 µg/mL を超えた場合に、中毒域に到達していると判定した。中毒域への到達率についても同様に、測定された血中濃度のうち治療域を超えた回数を全 TDM 実施回数で割り百分率で表した。

また、電子カルテより各患者の TDM 測定間隔、年齢、性別、人工物留置の有無、VCM 治療目的、投与前の Scr、初回投与量、VCM による治療期間、VCM 投与前における手術の有無及びその時間、VCM 投与期間中における ICU 在室者数、腎機能に影響を及ぼす可能性がある併用薬（NSAIDs、フロセミド、アミノグリコシド系抗菌薬）の使用についても抽出した。なお、VCM 治療目的は、フォーカス不明、菌血症、感染性心内膜炎、肺炎及びその他の 5 分類とした。

4) 統計解析

2 群における名義変数の比較には、Fisher の正確確率検定を用い、連続変数の比較には Student の *t* 検定、Welch の検定または Mann-Whitney の *U* 検定を用いた。危険率 5%以下 ($P < 0.05$) を統計学的に有意と判定した。解析には GraphPad PRISM (GraphPad Software Inc, San Diego, CA) を用いた。

5) 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認（疫学研究 E2461）を得て行った。

3. 結果

1) プロトコルの実績

プロトコル導入後に VCM の投与が開始となり TDM が実施されたのは 37 名であり、12 名は透析患者であった。37 名のうち、プロトコルに基づいて薬剤師が投与設計及び TDM オーダを行った患者は 34 名（91.9%、透析患者 9 名を含む）であり、薬剤師が関与していない 3 名に関しては周術期のみ短期間予防投与であった。これら 34 名の治療を行うにあたって、薬剤師が VCM 投与設計を行った件数は 169 件であり、全例が医師によって受入れられていた。TDM オーダを行った件数は、薬剤師によるオーダが 101 件（83.5%）、医師によるオーダが 20 件（16.5%）であった。医師によって行われた TDM オーダは VCM 投与の開始タイミングが夜間あるいは休日であった場合を含み、その全例においてもその後の投与設計と TDM オーダは薬剤師によって行われた。

2) 患者背景

透析患者を解析対象から除外し、プロトコル群 29 名及び非プロトコル群 25 名の患者背景を比較した (Table 1-2)。各群の患者背景は、全ての項目において両群間での有意な差を認めなかった。

Table 1-2. Patients' demographics and clinical characteristics.

	非プロトコル群	プロトコル群	P 値
症例数	29	25	-
性別：男／女（人）	21/8	17/8	0.772 ^{a)}
年齢（歳） mean ± SD	70 ± 18	67 ± 15	0.513 ^{b)}
人工物：有／無（人）	14/15	9/16	0.417 ^{a)}
VCM による			
フォーカス不明	18	11	0.184 ^{a)}
菌血症	6	6	1.000 ^{a)}
治療開始理由			
肺炎	2	2	1.000 ^{a)}
（人）			
感染性心内膜炎	2	2	1.000 ^{a)}
その他	1	4	0.170 ^{a)}
VCM 投与前 Scr (mg/dL) mean ± SD	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.5	0.513 ^{b)}
初回 VCM 投与量 (g/日) mean ± SD	1.4 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.163 ^{b)}
VCM による治療期間（日） mean ± SD	10 ± 9.7	12 ± 7.8	0.413 ^{b)}
VCM 開始前に			
有／無（人）	24/5	23/2	0.431 ^{a)}
おける手術			
時間 mean ± SD	7.0 ± 1.7	8.0 ± 2.6	0.143 ^{b)}
VCM 投与期間中における ICU 在室者数（人）	13	12	0.815 ^{a)}
腎機能に影響			
NSAIDs	3	6	0.087 ^{a)}
を及ぼす薬剤			
フロセミド	9	6	0.564 ^{a)}
の併用（人）			
アミノグリコシド系抗菌薬	4	1	0.215 ^{a)}

a) Fisher's exact test, b) Student's t-test.

therapeutic drug monitoring: TDM, vancomycin: VCM.

3) 急性腎障害の発現率

VCM 投与期間中の急性腎障害の発現割合の比較を行った (Table 1-3) . 急性腎障害の発現は、プロトコル群で 2 名 (8.0%) , 非プロトコル群で 9 名 (31.0%) において認められ、その発現割合はプロトコル群において有意に減少した ($P=0.047$) . 急性腎障害が発現したと判断した 11 例について、VCM による治療開始理由、腎障害発現時における VCM 血中濃度及び急性腎障害の要因を Table 1-4 に示した. プロトコル群では VCM による急性腎障害と判断されたのは 1 例 (4.0%) のみであり、非プロトコル群 (7 例, 24.1%) と比較してその割合は低下した. 菌血症、肺炎及び感染性心内膜炎などの複雑性感染症に対する治療において、VCM の血中濃度トラフ値の目標は 15~20 $\mu\text{g/mL}$ と比較的高く設定されることから、薬物有害反応発現のリスクも増加することが考えられる. そこで、急性腎障害の発現と背景因子との関連を調べたところ、非プロトコル群において、菌血症、肺炎または感染性心内膜炎などの複雑性感染症を治療開始理由とする場合の VCM による急性腎障害発現率は 26.3% (19 例中 5 例) であり、それ以外の背景を有する場合は 20.0% (10 例中 2 例) であった. 一方、プロトコル群に関しては、VCM による急性腎障害の発現は肺炎を背景として有する症例のみであり (15 例中 1 例, 6.7%) , その他の背景を有する場合には認められなかった.

Table 1-3. Relationship between vancomycin trough concentration and acute kidney injury.

		非プロトコル群	プロトコル群	P 値	
症例数		29	25	-	
急性腎障害発現率 (人 (%))		9 (31.0)	2 (8.0)	0.047 ^{c)}	
	全体 ^{a)}	50 (0-100)	80 (0-100)	0.033 ^{d)}	
治療域維持率 (%)					
median (min-max)	VCM 開始理由	菌血症, 肺炎 又は感染性心 内膜炎 ^{b)}	0 (0-75)	100 (0-100)	0.009 ^{d)}
		上記以外	50 (0-100)	100 (0-100)	0.070 ^{d)}
	全体 ^{a)}	17 (0-100)	0 (0-75)	0.048 ^{d)}	
中毒域到達率 (%)					
median (min-max)	VCM 開始理由	菌血症, 肺炎 又は感染性心 内膜炎 ^{b)}	0 (0-100)	0 (0-40)	0.067 ^{d)}
		上記以外	48 (0-100)	23 (0-75)	0.176 ^{d)}
TDM 測定間隔 (日) mean ± SD		4.1 ± 2.3	3.5 ± 0.9	0.191 ^{e)}	

a) Target trough concentration: 10~20 µg/mL, b) Target trough concentration: 15~20 µg/mL,

c) Fisher's exact test, d) Mann-Whitney's U test, e) Welch's test.

therapeutic drug monitoring: TDM, vancomycin: VCM.

Table 1-4. Eleven cases of vancomycin induced acute kidney injury.

症例 番号	群	VCM の開始理由	Scr が最大となった際 の VCM 血中濃度	急性腎障害の要因
1	非プロトコル群	フォーカス不明	38.7 µg/mL	VCM
2	非プロトコル群	肺炎	24.1 µg/mL	VCM
3	非プロトコル群	フォーカス不明	5.4 µg/mL	容態急変
4	非プロトコル群	菌血症	31.9 µg/mL	VCM
5	非プロトコル群	感染性心内膜炎	21.7 µg/mL	VCM
6	非プロトコル群	菌血症	13.2 µg/mL	心不全増悪
7	非プロトコル群	菌血症	22.7 µg/mL	VCM
8	非プロトコル群	フォーカス不明	28.7 µg/mL	VCM
9	非プロトコル群	感染性心内膜炎	26.7 µg/mL	VCM
10	プロトコル群	菌血症	15.3 µg/mL	病態急変
11	プロトコル群	肺炎	27.8 µg/mL	VCM

vancomycin: VCM, serum creatinine: Scr.

4) VCM 血中濃度の治療及び中毒域

VCM 血中濃度トラフ値の治療域維持率及び中毒域到達率を算出し、2 群間の比較を行った (Table 1-3) . 治療域維持率の中央値は、プロトコル群で 80%、非プロトコル群で 50%であり、プロトコル群において有意に高かった ($P=0.033$) . 一方、中毒域到達率の中央値はプロトコル群で 0%、非プロトコル群で 17%であり、プロトコル群において有意に低かった ($P=0.048$) . さらに、治療開始理由に基づいて分類を行い、治療域維持率及び中毒域到達率の比較を行った. その結果、治療域維持率及び中毒域到達率に関する 2 群間の差は、菌血症、肺炎または感染性心内膜炎などの複雑性感染症の背景を有する場合においてより大きい値であった. 非プロトコル群及びプロトコル群における VCM 血中濃度トラフ値の推移を Figure 1-2 に示した. 非プロトコル群では、VCM 血中濃度の日間変動が大きい傾向にあり、投与開始から 2 週間を過ぎてもトラフ値が $20 \mu\text{g/mL}$ 以上を維持されている例も見られた (Figure 1-2A) . 一方、プロトコル群では、投与開始直後において VCM 血中濃度のトラフ値が高値を示した例も存在したが、ほとんどの症例においてトラフ値が治療域に維持されていた (Figure 1-2B) . また、TDM 測定間隔の平均値は、プロトコル群で 3.5 日毎、非プロトコル群で 4.1 日毎であり、有意な差は認められなかったが ($P=0.191$) , プロトコル群において測定間隔が均一となる傾向が観察された.

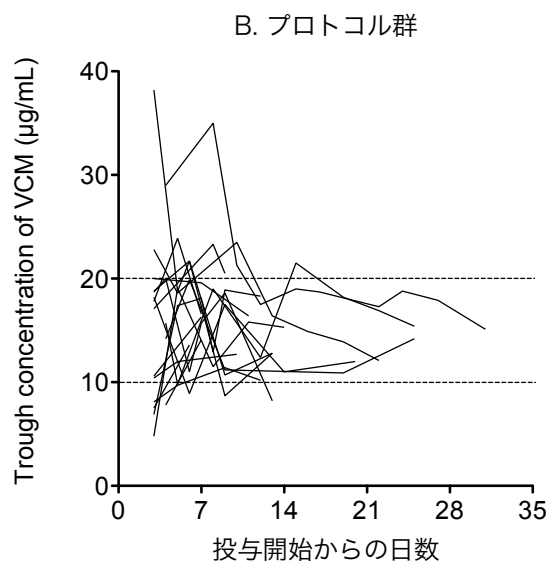
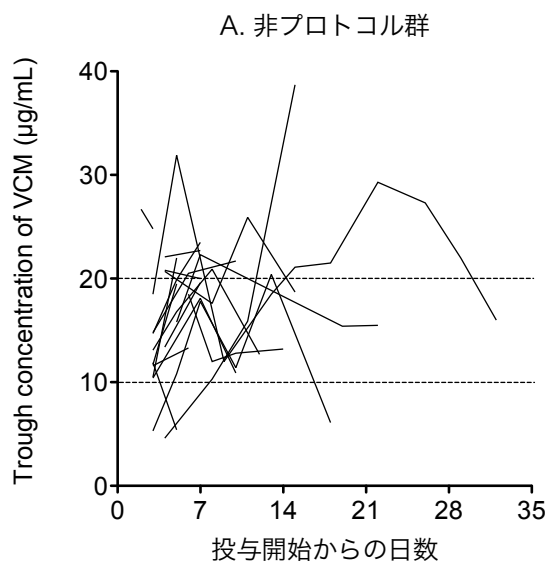


Figure 1-2. Time course of vancomycin trough concentration in each group.

vancomycin: VCM

4. 考察

本研究において、PBPMによるTDMオーダーを含めたVCM処方設計支援の有用性について評価した結果、TDM測定間隔の適正化、VCM血中濃度トラフ値治療域維持率の有意な上昇、中毒域到達率の有意な低下が認められた。その結果が、急性腎障害発症率の有意な低下を導いたと考えられる。すなわち、病棟専任薬剤師によるTDMオーダーを含めた処方設計支援は、VCM血中濃度を治療域に適切に維持し、腎障害の防止に貢献していることが明らかとなった。一方、VCMによる治療期間については差が認められなかった。この理由に関しては明らかでないが、本研究で行った薬剤師の介入は、VCM治療の安全性に対して強く働いたものと考えられる。

2012年6月に発表されたTDMの標準的な実施手法を定めた「MRSA感染症の治療ガイドライン」（日本化学療法学会，日本感染症学会）¹⁶⁾及び「抗菌薬TDMガイドライン」（TDM学会，日本化学療法学会）¹⁷⁾によると、VCMは安全性・有効性の面より、4日以上投与する可能性のある患者に対してTDMを行うことが推奨されている。さらに、初回TDM後は基本的に1週間に1回のTDMを実施する事が推奨されているが、腎機能低下や不安定な患者、腎障害ハイリスク症例、利尿剤使用や下痢などによる脱水状態では短い間隔で測定を行うことが推奨されている。本研究では、VCM血中濃度の平均測定間隔はプロトコル群と非プロトコル群の間に有意差は認められなかったが、プロトコル群においてTDM測定間隔が均一になる傾向にあった。この要因として、非プロトコル群では担当医師によるばらつきが見られ、なかには2週間以上投与しているにも関わらずTDM測定が1回のみという症例もあったことが考えられる。さらに、本研究では、VCM血中濃度トラフ値の治療域維持率はプロトコル群で有意に高く、中毒域到達率はプロトコル群で有意に低かった。また、「抗菌薬TDMガイドライン」¹⁷⁾ではVCM血中濃度トラフ値の目標値は10~20 µg/mLとされているが、菌血症、心内膜炎、骨髄炎、肺炎などの複雑性感染症に対しては良好な臨床効果を得るために15~20 µg/mLが推奨されている。一方で、血中濃度トラフ値が20 µg/mL以上では腎毒性の発現が高率となるため、重症感染症症例においては厳密な血中濃度コントロールが求められる。目標濃度域を高値に設定されるこのような症例群においても、プロトコルの実施により血中濃度を治療域に良好に維持することができた。すなわち、治療開始初期から薬剤師が感染の重症度に応じて、投与スケジュールを考慮し適切なタイミングでTDMオーダーとPK-PD理論に基づいた投与設計を行った結果、VCM血中濃度を適切に維持できたと考えられた。

心臓血管外科手術後には不十分な灌流に基づく腎臓の虚血性傷害を伴うため、急性腎障害が生じやすいと考えられている¹⁸⁾。急性腎障害の定義をScrがベースラインから30%上昇した場合と定義すると、心臓手術後における急性腎障害発現率は42%との報告もある¹⁹⁾。本研究では、非プロトコル群において急性腎障害の発現率が31.0%と高値であったことが判明したが、プロトコル群において急性腎障害の発現率が有意に低下した(8.0%)。容態急変による腎機能低下が認められた2例および心不全の増悪による腎機能低下が認められた1例を除

外すると、VCMによる腎機能障害は、非プロトコル群において7例(24.1%)、プロトコル群において1例(4.0%)において発現した。一方、VCM投与開始理由と急性腎障害発現には関連がないことも示唆された。これは、プロトコル群では薬剤師が治療初期から腎機能、体重、患者の重症度に基づき薬物投与設計を行い、投与期間中も臨床データに応じた用量調節を行ったことが要因として考えられた。また非プロトコル群では、クレアチニンクリアランス(Creatinine clearance : Ccr)が30 mL/min 台の患者にも関わらず、1g×2回/日といった投与スケジュールで連日投与を行っている症例や、腎機能障害を意識しすぎるあまりCcrが60 mL/min 台の患者に対して1g×1回/日の投与スケジュールで連日投与を行い、血中濃度が上昇しない症例もみられた。これらのように、患者の腎機能等薬物血中濃度に影響を及ぼす因子をあまり考慮せずに、自身の経験や添付文書の記載に基づいて投与量が決定されていることが推察された。感染症専門医やインфекションコントロールドクターの資格を有さない臨床医に対するアンケート調査²⁰⁾では、PK-PD理論を「よく知っている」と回答した割合は28%であり、抗菌薬の適正使用について十分に理解されているとは言い難い現状である。予測される血中濃度に基づいて合理的な処方設計が可能である薬剤師が中心となり、TDMオーダーを含めた投与計画の立案を行うことで、腎障害の回避につながったと考えられた。

本研究により、VCMを用いた感染症治療における薬剤師の介入効果が示された。しかし、ここで示したプロトコルは薬剤師によるTDMオーダーと医師に対する処方提案を可能にするためのものであり、VCMの投与量や投与タイミングが決定されるプロセスを標準化するためのプロトコルは含んでいない。また、京都大学医学部附属病院ではVCMによる治療を行うにあたり、感染制御部と薬剤部が協同で作成した治療アルゴリズムを用いて標準化を図っているが(Figure 1-3)、このアルゴリズムから逸脱する症例においては感染症領域の専門・認定薬剤師やTDMに関して豊富な経験を有する薬剤師に依存しているのが現状である。一方、TDMの領域は、薬物動態や薬物治療全般に豊富な知識を有する薬剤師の職能を発揮し得る領域である。薬剤師による介入効果の再現性を担保し標準化を実現するためには、個別の状況に対応したアルゴリズムの作成、ならびに、それらを用いた臨床試験の実施が望まれる。

病棟専任薬剤師がVCMの治療に対し初期からTDMオーダーを含めた処方設計支援を行うことで、薬物血中濃度を適切に維持し急性腎障害発現率を低減出来ることが明らかになった。心臓血管外科のような急性腎障害のリスクが高い診療科においては、より積極的な薬剤師の介入が望まれる。また、本研究は心臓血管外科一病棟で評価を行ったが、今後は他のTDM対象薬剤及び他の併存疾患についてPBPMの有用性に関する検討を行う必要があると考える。

1. 投与開始時

- ① 腎機能に関わらず 1 回 1 g を 1 時間以上かけて点滴，② 腎機能に応じて投与間隔を設定，③ 3 日目に血中濃度を測定

推定 Ccr	投与間隔	実際の投与方法
>50	12 時間毎	
30~50	12→24 時間毎	
10~30 (含 CHDF)	24 時間毎	
透析中	毎透析後	

↓は投与タイミング，▽は TDM 目的の採血ポイント，目盛りは 1 日間隔を示す。

2. 血中濃度判明後の調節方法の例

～5 程度 上げたい	1 回追加	
～5 程度 下げたい	交互 1 減	
5 以上 下げたい	1 日休んで 1 回おき	

↓は投与タイミング，▽は TDM 目的の採血ポイント，目盛りは 1 日間隔を示す。

Figure 1-3. Vancomycin nomogram for initial dose adjustment in Kyoto University Hospital. vancomycin: VCM, creatinine clearance: Ccr, continuous hemodiafiltration: CHDF, therapeutic drug monitoring: TDM.

第2節 心臓血管外科術後患者を対象としたワルファリンに関するプロトコル

1. 緒言

ワルファリンは心房細動、人工弁置換術後、静脈血栓症などの血栓塞栓症の治療薬として長い歴史を有している薬剤である²¹⁻²²⁾。近年、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants : DOAC) が上市され、ワルファリンに代わる抗凝固薬として用いられるようになってきている。DOAC は、脳梗塞や全身塞栓症の予防効果がワルファリンと比べて同等またはそれ以上であることが分かっているが、機械弁患者に対する抗凝固療法においてはエビデンスが乏しいため、未だにワルファリンが第一選択薬である。ワルファリンは治療域が狭く、薬効や薬物動態の個人差が非常に大きいため投与量のコントロールが難しい事が知られており、遺伝子多型、薬物間相互作用及び肝機能がワルファリンの効果に影響を及ぼす因子である事が判明している²³⁻²⁴⁾。このように、様々な因子の影響を受けるワルファリン治療においては、患者のモニタリングとプロトロンビン時間国際標準比 (international normalized ratio of prothrombin time : PT-INR) に応じた適切な投与量の調節が、出血性副作用を抑え、十分な抗凝固作用を発揮させるために重要である。

海外における多くの医療機関において、外来通院する心房細動患者を対象にプロトコルに基づく薬剤師主導のワルファリン管理が実施されている。そこでは、薬剤師介入により、適切に PT-INR がコントロールされ、出血及び血栓塞栓症のリスクを低減させる事が報告されている²⁵⁻³⁰⁾。一方で、人工弁置換術後のような出血リスクが高い患者における薬剤師介入のワルファリン管理に関する報告は少なく³¹⁾、人工弁置換術症例においてもプロトコルに基づく薬剤師主導のワルファリン管理の有用性の評価が必要である事が示唆されている³²⁻³⁵⁾。しかし、薬剤師によるプロトコルに基づいた薬物治療管理においては、医療に関わる法体系が国によって違うため、薬剤師が行える業務範囲やプロトコルの内容が国や地域によって異なる。さらに、ワルファリン投与中における頭蓋内出血の発生率には人種差があることが報告されている³⁶⁾。以上より、患者の背景因子だけでなく、患者が医療を受ける場に対応したプロトコルの作成とその評価が必要と考えられる。

そこで本研究では、本邦におけるワルファリン治療に関する PBPM の効果を評価することを目的として、心臓血管外科術後の患者に焦点を当てた検討を行なった。

2. 方法

1) 調査期間と対象患者

京都大学医学部附属病院では、2014年8月よりワルファリン治療に関する PBPM が開始されている。そこで本研究では、京都大学医学部附属病院において心臓血管外科術後にワルファリンによる治療を受けた患者を対象とし、PBPM 開始前後の比較を行うこととした。2013

年 10 月から 2015 年 6 月までの間に心臓血管外科において、術後にワルファリンが開始された 158 症例を対象とした。なお初回ワルファリン投与は、術後数日以内に速やかに行われた。プロトコル導入以前にワルファリン治療が行われた患者 83 名を control 群、プロトコル導入後にワルファリン治療が行われた 75 名を PBPM 群とした。158 名の患者の内 13 名 (PBPM 群 5 名, control 群 8 名) は、ワルファリン投与中に以下の理由で中止になったため解析から除外した (出血 (PBPM 群 3 名, control 群 4 名), 心タンポナーデ (PBPM 群 1 名, control 群 1 名), 肝機能障害 (PBPM 群 1 名), コレステロール塞栓 (control 群 1 名), 胸腔内血腫 (control 群 1 名), 食欲不振 (control 群 1 名))。なお、これらの事象はワルファリンコントロールとは無関係に術後数日以内に発症していた。最終 145 名 (PBPM 群 68 名, control 群 77 名) において解析を行った。

2) PBPM によるワルファリン治療マネージメント

本研究の対象としたワルファリンに関するプロトコルはガイドライン³⁷⁻³⁸⁾や文献³⁹⁻⁴⁰⁾を参考に、薬剤師と医師が協同して作成したものである (Figure 1-4, Table 1-5)。PBPM によるワルファリン治療マネージメントとは、医師がプロトコル開始の際に、対象となる患者の目標 PT-INR (1.6-2.6, 2.0-3.0, 2.5-3.5), 初回投与量 (2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg), 内服理由 (大動脈弁置換術 (生体弁・機械弁), 僧帽弁置換術 (生体弁・機械弁), 僧帽弁形成術, 冠動脈バイパス術, 心房細動, 心房粗動, その他), 予定投与期間及びプロトコル開始日を設定し、ワルファリンを処方する。薬剤師は出血などの副作用が発現していないかを確認し、測定された PT-INR の結果より治療アルゴリズムに従ってワルファリンの投与量調節を行い、次回の PT-INR 検査オーダーを実施する。但し、ワルファリンの体内動態が予測できないようなイベント (例: 低アルブミン血症, 肝機能障害, 甲状腺機能異常, 薬物相互作用等) が発生した場合は、薬剤師は医師に報告を行い、医師がワルファリンの投与量を決定する。医師は薬剤師によるワルファリンプロトコル管理の症例に関して全ての責任を持ち、必要な場合にはいつでも介入することが可能である。一方、プロトコル導入前における従来のワルファリン管理方法とは、医師が自身の経験や知識に基づき、ワルファリンの投与量や採血タイミングを決定していた。

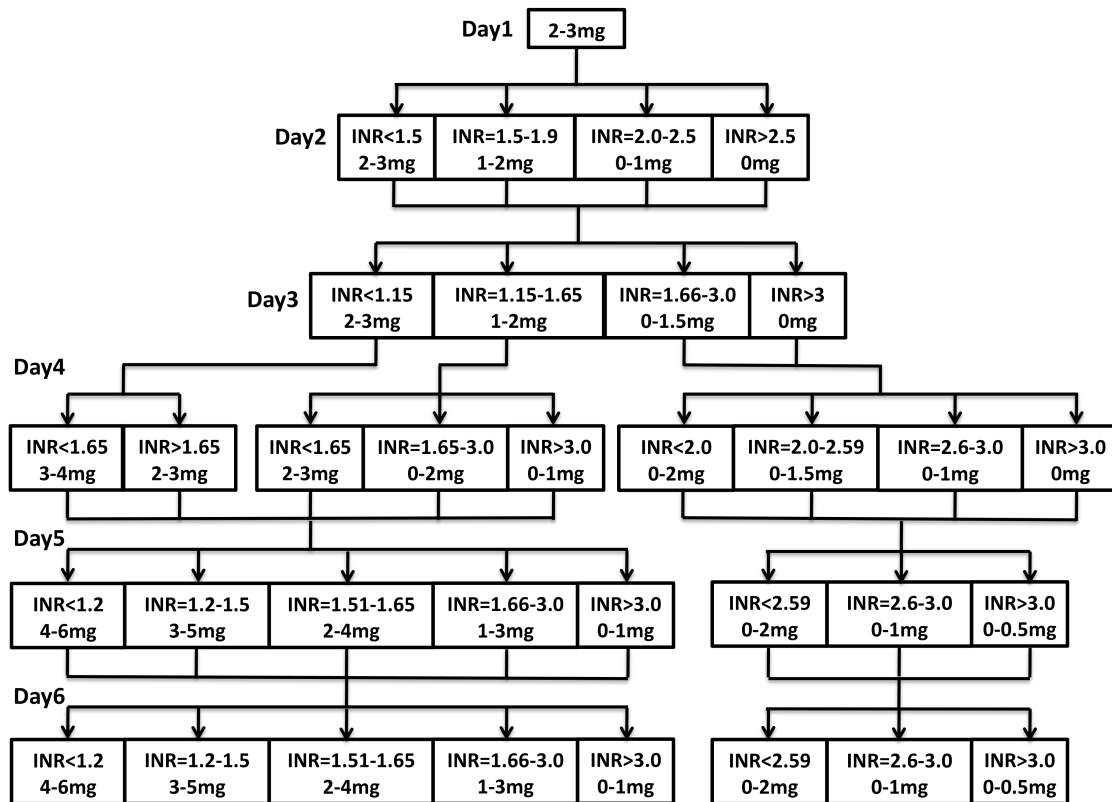


Figure 1-4. An algorithm on the initiation of warfarin therapy.

PT-INR was monitored every day during the first 6 days. When the daily increase of PT-INR was over 0.3, dose decrease was considered. However, for the cases that the PT-INR was over 5.0, or that did not reach their goal PT-INR, the attending physicians decided the dose. And also, when the algorithms could not be applied to patients because of unusual conditions (e.g. hypoalbuminemia, hepatic dysfunction, anorexia, hyperthyroidism, concomitant use of drug that could be interacted with warfarin), the attending physicians decided the dose.

Table 1-5. Treatment algorithm of warfarin.

PT-INR	Target PT-INR		
	1.6-2.6	2.0-3.0	2.5-3.5
< 1.5	Increase dose by 10-50%.	Increase dose by 30-75%.	Increase dose by 50-100%.
< 2.0	Hold dose or increase dose by 10-30%.	Increase dose by 10-50%.	Increase dose by 30-75%.
	1.9-2.1	Hold dose.	
< 2.5	Hold dose or Reduce dose by 10-30%.	Hold dose or increase dose by 10-30%.	Increase dose by 10-50%.
		2.4-2.6	Hold dose.
< 3.0	Reduce dose by 10-50%.	Hold dose or Reduce dose by 10-30%.	Hold dose or increase dose by 10-30%.
			2.9-3.1
			Hold dose.
< 3.5	Skip once or more times. If PT-INR will be < 3.0, restart treatment and reduce dose by 10-50%.	Reduce dose by 10-50%.	Hold dose or Reduce dose by 10-30%.
< 4.0	Dr call.	Skip once or more times. If PT-INR will be < 3.5, restart treatment and reduce dose by 10-50%.	Reduce dose by 10-50%.
< 5.0		Dr call.	Skip once or more times. If PT-INR will be < 4.0, restart treatment and reduce dose by 10-50%.
> 5.0			Dr call.

The PT-INR was monitored at least once in the first 2 or 3 weeks. When the daily increase of PT-INR was over 0.3, dose decrease was considered. When the algorithms could not be applied to patients because of unusual conditions (e.g. hypoalbuminemia, hepatic dysfunction, anorexia, hyperthyroidism, concomitant use of drug that could be interacted with warfarin) , the attending physicians decided the dose.

3) 評価項目

主要評価項目は Time in therapeutic range (TTR) とした。TTR は、一定期間のうち PT-INR が治療域にある割合と定義される⁴¹⁾。本研究における TTR の調査期間は、ワルファリン導入後の 10 日間とした。治療域は目標 PT-INR である 1.6-2.6, 2.0-3.0 及び 2.5-3.5 に設定した。副次的評価項目は、PT-INR が治療域以下になった期間の割合 (Time below range) 及び PT-INR が治療域以上になった期間の割合 (Time above range) とした。また、維持量到達日数や PT-INR が 4.5 を超えた症例数についても調査を行った。維持量到達日数とは定常状態に到達するまでの期間であり、PT-INR が数日間連続で治療域になった日と定義されことから⁴²⁻⁴⁴⁾、本研究では、PT-INR が治療域に 3 回連続で維持できた 1 日目と 3 日目の平均値を維持量到達日と定義した。

4) 統計解析

2 群における名義変数の比較には、Fisher の正確確率検定を用い、連続変数の比較には Student の t 検定を用いた。危険率 5%以下 ($P < 0.05$) を統計学的に有意と判定した。解析には GraphPad PRISM (GraphPad Software Inc, San Diego, CA) を用いた。

5) 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認 (疫学研究 E2461) を得て行った。

3. 結果

PBPM 群 68 名及び control 群 77 名の患者背景を比較した (Table 1-6)。全例において、手術後にワルファリンが投与されており、目標 PT-INR の多くは 1.6-2.6 であった (PBPM 群 97%, control 群 89%)。目標 PT-INR においては、生体弁置換術後の患者や高齢患者では出血リスクを考慮し、ガイドライン³⁷⁻³⁸⁾ で推奨されている値より比較的 low に設定されていた。術前の患者背景において、体重及び体表面積を除いて有意な差を認めなかった。また、ワルファリン初期投与量、術前にワルファリンを使用した患者数及び周術期にヘパリンを使用した患者数においても両群間で有意な差は認めなかった。一方、採血回数に関しては、control 群に比べて PBPM 群で有意に増加した (Figure 1-5A)。PBPM の遵守率は、ワルファリン投与開始 6 日目までの開始用量アルゴリズム (Figure 1-4) の逸脱率で評価を行った (Figure 1-5B)。PBPM 群の多くの症例では、アルゴリズムに沿ってワルファリンが投与されていた。

PBPM におけるワルファリン治療の有効性評価は TTR を基にして行なった。TTR は、PBPM 群で $47.1 \pm 18.7\%$ 、control 群で $34.4 \pm 26.8\%$ であり、PBPM 群において有意に高かった ($P = 0.002$) (Table 1-7)。目標 PT-INR を下回った割合 (Time below range) は、PBPM 群で $51.7 \pm 18.9\%$ 、control 群で $63.2 \pm 27.7\%$ であり、PBPM 群において有意に高かった ($P = 0.005$)。一

方で、目標 PT-INR を上回った割合 (Time above range) は、PBPM 群で $1.0 \pm 3.9\%$ 、control 群で $2.3 \pm 7.3\%$ であり、有意な差は認められなかった ($P = 0.203$)。また、維持量到達日数は、PBPM 群で 7.3 ± 3.0 日、control 群で 8.7 ± 4.8 日であり、PBPM 群において有意に短縮していた ($P = 0.034$)。

PBPM におけるワルファリン治療の安全性の評価は PT-INR が 4.5 を上回った患者数で評価した。control 群で 2 名 (3%) において $PT-INR > 4.5$ が認められたが、PBPM 群では認められなかった。

Table 1-6. Patients' demographic and clinical characteristics.

Variable	PBPM (n = 68)	Control (n = 77)	P value
Age (years) , mean \pm SD	69.4 \pm 13.4	68.6 \pm 14.8	0.729
Sex (male) , n (%)	46 (68)	40 (64)	0.054
Indication for warfarin, n (%) *			
Aortic valve replacement	29 (43)	31 (40)	0.770
Mitral valve replacement	2 (3)	3 (4)	0.753
Mitral valve plasty	12 (18)	12 (16)	0.738
Coronary artery bypass grafting	8 (12)	9 (12)	0.988
Atrial fibrillation	12 (18)	21 (27)	0.167
Atrial flutter	0 (0)	1 (1)	0.345
Other	12 (18)	9 (12)	0.308
Target PT-INR, n (%)			
1.6-2.6	66 (97)	69 (90)	0.077
2.0-3.0	2 (3)	8 (10)	0.077
2.5-3.5	0 (0)	0 (0)	-
Amiodarone use, n (%)	21 (31)	18 (23)	0.309
Body weight (kg)	59.7 \pm 8.6	54.2 \pm 11.4	0.002
Body surface area (m ²)	1.6 \pm 0.1	1.5 \pm 0.2	0.001
Aspartate transaminase (AST) (IL/U)	35.7 \pm 20.6	31.0 \pm 21.6	0.187
Alanine transaminase (ALT) (IL/U)	22.1 \pm 19.0	20.4 \pm 18.3	0.573
Total protein (g/dL)	5.8 \pm 0.6	6.1 \pm 0.6	0.573
Albumin (g/dL)	3.5 \pm 0.4	3.2 \pm 0.5	0.324
Total bilirubin (mg/dL)	1.5 \pm 1.6	1.3 \pm 0.9	0.469
Creatinine (mg/dL)	1.4 \pm 1.6	1.1 \pm 1.4	0.243
Blood urea nitrogen (mg/dL)	25.6 \pm 16.2	25.3 \pm 12.0	0.923
PT-INR	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2	0.273
Concomitant use with heparin, n (%)	4 (6)	3 (4)	0.834
Initial dose of warfarin (mg)	2.1 \pm 0.6	2.2 \pm 0.7	0.197
Warfarin use before surgery, n (%) **	12 (18)	13 (17)	0.637

Data are presented either as mean \pm standard deviations or as numbers with percentages in parentheses.

*One patient can have more than two indications. PT-INR; international normalized ratio of prothrombin time. **All these patients did not receive warfarin for at least 3 days before surgery.

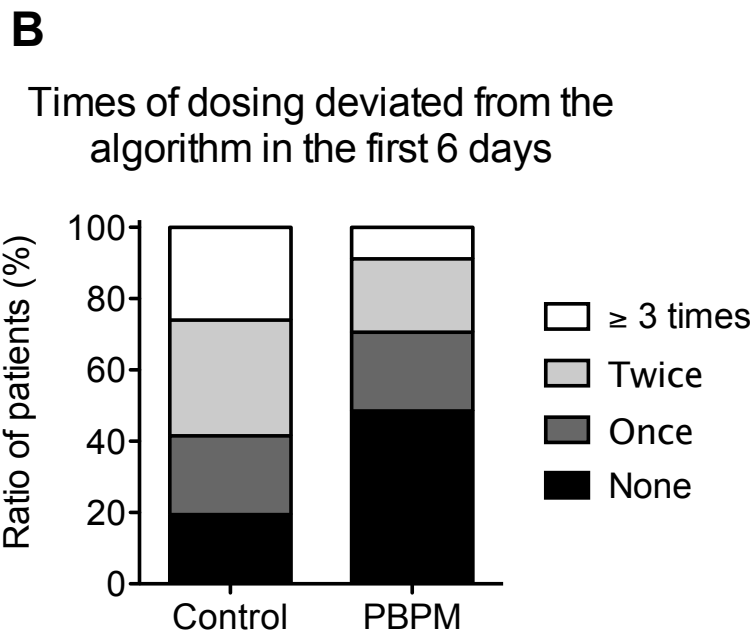
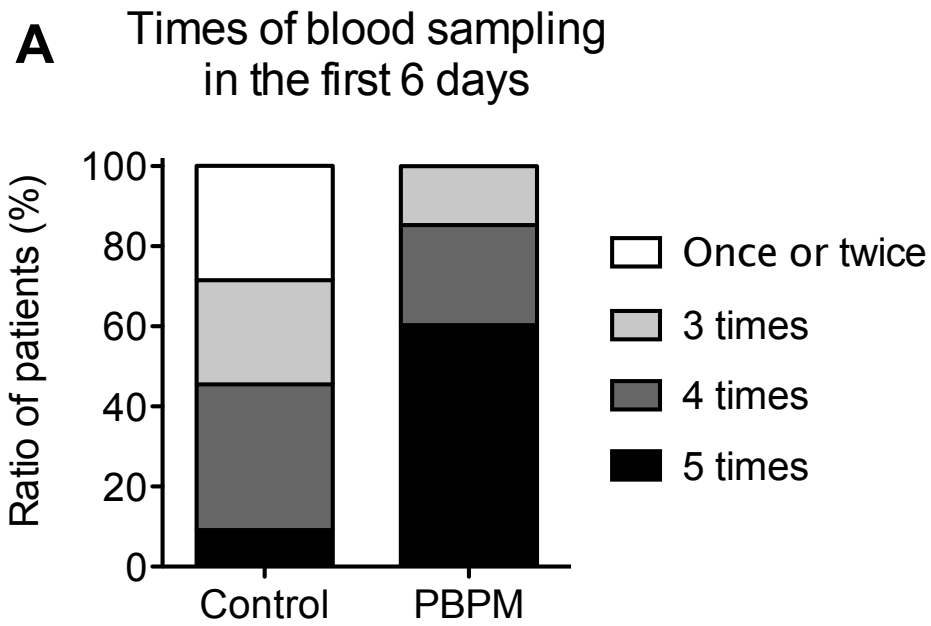


Figure 1-5. The compliance of PBPM.

The times of blood sampling (A) and the times of dosing deviated from the algorithm (B) in the first 6 days were evaluated on a total 145 patients (77 in the control group, 68 in the PBPM group) .

Table 1-7. Time below, above and within therapeutic range.

Outcome	PBPM (n = 68)	Control (n = 77)	P value
Time in therapeutic range (%) , mean \pm SD	47.1 \pm 18.7	34.4 \pm 26.8	0.002
Time below range (%) , mean \pm SD	51.7 \pm 18.9	63.2 \pm 27.7	0.005
Time above range (%) , mean \pm SD	1.0 \pm 3.9	2.3 \pm 7.3	0.203
Days to reach steady state, mean \pm SD	7.3 \pm 3.0	8.7 \pm 4.8	0.034

Data are presented either as mean \pm standard deviations or as numbers with percentages in parentheses.

4. 考察

2003 年に行われた全米各州から 1000 施設をランダムに抽出した病院薬剤部へのアンケート調査⁴⁵⁾によると、49.7%の病院において CDTM が行われており、主な内容としては、感染症治療、抗凝固療法、経静脈栄養療法であった。本邦では、2010 年 4 月に発出された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」において、「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査オーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」が挙げられており、PBPM の実施が推奨されている¹⁻²⁾。PBPM は CDTM と類似したものであるが、本邦では、米国と異なり薬剤師による処方権は認められていないため、PBPM では最終的に医師による確認・了承が必要である。

病棟専任薬剤師によるワルファリン処方設計支援の有用性について評価した結果、プロトコルに基づいて薬剤師がワルファリンの用量調節及び検査オーダーを行うことにより、TTR の有意な上昇、維持量到達日数の短縮が認められた。すなわち、医師と薬剤師によるプロトコルに基づいたワルファリン管理は、医師単独による従来のワルファリン管理と比べて臨床上有益であることが示された。

本研究における PBPM に基づいた心臓血管外科術後患者に対するワルファリン治療の有用性は、CDTM に基づく薬剤師介入の有用性と一致する内容であった。海外における薬剤師主導のワルファリン管理の多くは、対象が外来患者であり、ワルファリンの内服理由も心房細動や深部静脈血栓症などの慢性疾患であった。このような先行研究では、薬剤師の介入により少なくとも TTR を 10%改善させる事が可能であると報告している²⁵⁻³⁰⁾。本研究では、出血リスクの高い開心術後の患者を対象に PBPM による薬剤師の介入効果を検討した結果、TTR が 13%増加することが示された。Wan らは心房細動患者を対象に、TTR7%の改善によって大出血のリスクが 0.01%/年減少し、TTR12%の改善によっては血栓塞栓症のリスクが 0.01%/年減少することを報告している⁴⁶⁾。すなわち、プロトコルに基づく薬剤師の介入により、大出血発生リスクは約 0.02%/年低下し、血栓塞栓症発生リスクは約 0.01%/年低下する事が示唆された。心臓血管外科術後患者におけるワルファリン治療の PBPM は有用であり、従来のワルファリン管理に比べて TTR の改善が認められた。その結果、大出血及び血栓塞栓症の発生率低下に貢献していることが明らかとなった。

本研究における PBPM 群の多くは、ワルファリン投与開始 6 日目までに採血を少なくとも 4 回実施していたが、control 群では PBPM 群と比較して採血回数は半分以下であった。作成した治療アルゴリズムは、PT-INR の結果に基づきワルファリンの投与量を決定するため、PBPM 群において TTR が有意に増加したことは採血モニタリング数の増加が最も重要な因子と考える。一方、薬剤師が薬物動態学及び薬力学の視点で薬剤の投与量や治療内容を随時モニタリングし、有害反応や薬物間相互作用を回避する事や、患者及び医療スタッフに対して薬学的専門知識の情報を提供する事が臨床アウトカムの向上に貢献すると報告されている⁴⁷⁻

48) . そのため、本研究においても薬剤師による薬物間相互作用の確認、患者及び他の医療スタッフへの専門知識の提供、薬物動態のモニタリング等の働きが TTR の改善に影響したと考える。

本研究には、以下のような限界がある。

- 1) 単施設における非ランダム化比較試験の後ろ向き観察研究であり、対象をあらかじめ設定していないため、バイアスのかかる可能性がある。
- 2) 臨床アウトカムの比較にヒストリカルコントロールを使用している。
- 3) TTR の改善は示す事ができたが、有害反応のリスク減少においては臨床的根拠を示す事ができなかった。

このようにいくつかの限界はあるが、本研究は心臓血管外科のような出血リスクが高い患者に対する医師・薬剤師のプロトコルに基づいたワルファリン管理が、従来の医師単独のワルファリン管理と比べて臨床上有益であることを示した点において意義のある結果であると考えられる。

第3節 小括

本章では、PBPMによる薬剤師の介入が薬物治療の適正化に及ぼす影響を定量化した。

VCM治療におけるTDMオーダーを含めた処方設計支援により、VCM血中濃度トラフ値治療域の有意な上昇（非プロトコル群50%、プロトコル群80%、 $P = 0.033$ ）、中毒域到達率の有意な低下（非プロトコル群17%、プロトコル群0%、 $P = 0.048$ ）が認められた。その結果が、急性腎障害発症率の有意な低下（非プロトコル群31%、プロトコル群2%、 $P = 0.047$ ）を導いたと考えられる。このように、TDMに関するプロトコル（PBPM）の運用が、VCM治療の安全性に対して強く働いたことを示した。

ワルファリン治療においては、作成した治療アルゴリズムに従いワルファリンの投与量調節や採血オーダーを行うことで、TTRの有意な上昇（Control群34.4%、PBPM群47.1%、 $P = 0.002$ ）、維持量到達日数の有意な短縮（Control群8.7日、PBPM群7.3日、 $P = 0.034$ ）が認められた。このように、ワルファリンプロトコルの運用は、従来の医師の知識や経験のみに基づいたワルファリン管理に比べて、臨床上有益であることを明らかにした。

以上、本章における検討より、適切に作成されたプロトコルに基づく薬剤師の介入は、統一した薬物療法を提供し、その結果、薬物治療の有効性・安全性の向上に貢献することを明らかにするものと考えられる。

第2章 サイエンスに基づく薬剤師のさらなる積極的関与の必要性

第1節 ワルファリンの抗凝固作用に及ぼす絶食の影響

1. 緒言

第1章において筆者は、PBPMを通して薬剤師が専門性を活かしてチーム医療に参画し介入を行う事で、統一した薬物療法を提供し、その結果、薬物治療の有効性・安全性の向上に貢献することを明らかにした。しかしながら、プロトコルに従った薬物治療を行っても、予想外の事態が引き起こされることがあるため、標準的な薬物療法の提供だけでなく、個々の症例に応じた薬物療法を提供することも重要であると考え。そこで本章では、食事摂取量の低下がワルファリンの抗凝固活性の増強に与える影響について検討を行った。

ワルファリンの抗凝固作用は薬物動態学と薬力学の両面で、大きな個人間変動及び個人内変動を示す事が報告されており⁴⁹⁾、薬物間相互作用や肝機能がワルファリンの抗凝固作用に影響を及ぼす因子である事が判明している⁵⁰⁻⁵²⁾。ワルファリンの主要代謝酵素はCYP2C9であり、薬理的標的はビタミンKエポキシドレダクターゼ複合体1(vitamin K epoxide reductase complex 1: VKORC1)である。これら2つには遺伝子多型が存在し、ワルファリン投与量に影響を及ぼすことが報告されている⁵³⁻⁵⁵⁾。Sconceらは、ワルファリン投与量変動の54%は、年齢、身長、CYP2C9及びVKORC1の遺伝子多型によって説明が可能である事を報告している⁵³⁾。このようにワルファリン投与量に影響を与える因子の約半分が解明されつつあるが、それ以外の因子がワルファリンの抗凝固活性に与える影響に関しては、これまでほとんど明らかにされていない。

PBPMによるワルファリン治療を行う中で、絶食状態となった患者において、作成されたプロトコルからは予測ができないPT-INRの変動が生じた症例を経験した。症例は84歳の男性で大動脈弁狭窄症に対して大動脈弁置換術が施行され、術後3日目よりワルファリン2.0mg/日が開始されていた。投与2日目にはPT-INRは1.6に到達し、その後も目標域である1.6-2.6を維持していたが、開始8日目の採血にて、PT-INRが3.04と延長傾向を認めたため、ワルファリンの休薬が必要であった。開始6日目に貧血を認めたため、消化管出血を除外する目的で内視鏡検査が行われ2日間絶食管理となっていた(Figure 2-1)。

絶食はワルファリンの代謝及び分布に影響を与える可能性があり、36時間の絶食によって健常人の全身クリアランスとS-ワルファリンの分布が約20%減少することが報告されている⁵⁶⁻⁵⁷⁾。つまり、ワルファリンが定常状態に到達した後に絶食した場合、S-ワルファリンの血中濃度が約20%増加する可能性がある。以上の事から、年齢、身長、CYP2C9及びVKORC1の遺伝子多型のような先天的な因子とともに、環境因子である食事摂取はワルファリンの抗凝固活性に影響を及ぼす重要な因子と考えられる。ワルファリンはVKORC1を阻害する事で抗凝固活性を発揮するため、ワルファリンの抗凝固作用は食事由来または細胞内に貯蔵された

ビタミン K の影響を受ける⁵⁸⁻⁵⁹⁾。Oie らは、静脈内投与された血漿/血清中におけるビタミン K1 の半減期は約 14 時間であると報告しており⁶⁰⁾、Usui らは、消化管手術を受けた患者の血漿分画及び肝臓組織からのフィロキノン（ビタミン K1 の主要成分）の半減期は 3 日以内であると報告している⁶¹⁾。さらに別の報告では、標準的な食事（1 日のフィロキノン量：150-450 μ g）を摂取した患者ではフィロキノンレベルの低下は観察されないが、フィロキノンの含有量が極めて少ない食事（1 日のフィロキノン量：5 μ g）を摂取した患者では、手術前 3 日間における血漿分画及び肝臓組織のフィロキノンレベルが急速に低下した事が報告されている⁶²⁻⁶³⁾。そのため、心臓血管外科術後のような栄養状態が一時的に悪い患者では、ワルファリン内服中の絶食または栄養状態の低下に注意が必要であると考えられる。

イスラム教徒は、ラマダン期間中は日中の食事摂取が制限される。Lai らは、トルコ共和国のイスラム教徒のワルファリン内服患者を対象として、日中の食事摂取が制限されるラマダン前後におけるワルファリンの抗凝固活性を検討した。その結果、ラマダン開始前に比べてラマダン中では、睡眠不足や空腹によるストレスでアルブミンの合成が低下、タンパク結合率の減少に伴うワルファリンの抗凝固作用が増強し、その結果、PT-INR が上昇する事を報告している⁶⁴⁾。一方、Awiwi らは、シンガポール共和国のイスラム教徒を対象に、ラマダン前後におけるワルファリンの抗凝固活性を検討した。その結果、ラマダン前後において PT-INR は変動しない事を報告している⁶⁵⁾。Lai らの結果と矛盾する点について Awiwi らは、国や地域による食生活の違いで結果に差が生じたと考察している。そのため、日本人における食事摂取量減少とワルファリンの抗凝固活性の関連を調査する必要があると考えられる。さらにこれらの研究では、抗凝固活性の変動を PT-INR で評価し、ワルファリン投与量との関連は検討していないが、PT-INR はワルファリン投与量の影響を受けるため、抗凝固活性の個人内変動に対する食事摂取量減少の影響を適切に評価するためには、PT-INR を用いた検討では不十分であると考えられる。つまり、食事摂取量がワルファリンの抗凝固活性に及ぼす影響を明らかにするためには、ワルファリンの投与量で補正した PT-INR での検討が必要である。

そこで本研究では、食事摂取量の変化がワルファリンの抗凝固活性に与える影響を明らかにすることを目的として、ワルファリン投与中の患者において、ワルファリンの投与量で補正した PT-INR（warfarin sensitivity index : WSI）の変化を検討した。

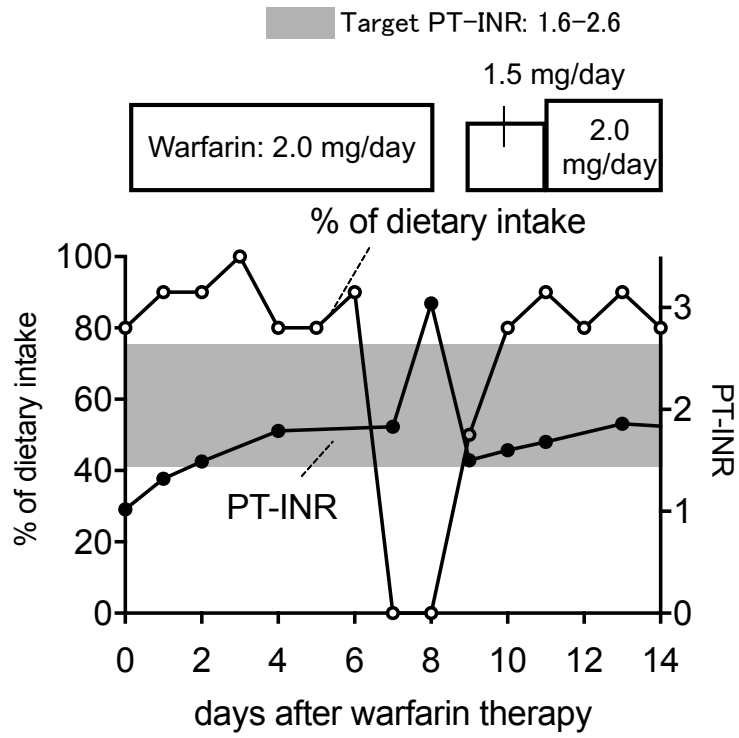


Figure 2-1. Time course of PT-INR in case that experienced reducing dietary intake. Warfarin was administered on postoperative days 3. Closed circles and open circles show the changes in PT-INR and % of dietary intake, respectively. X-axis represents the days after warfarin therapy.

2. 方法

1) 調査期間と対象患者

2014年8月から2015年5月までの間に京都大学医学部附属病院心臓血管外科において、術後にワルファリンが開始された63症例を対象とした。ワルファリンが途中で中止になった3名（肝機能障害1名，コレステロール塞栓症1名及び胸腔内血腫1名），ワルファリンが定常状態に到達した後の採血データが得られなかった1名及び全て持ち込み食であったため食事摂取量のデータが不明であった1名を除外し，最終58名で解析を実施した。なお，全症例においてPBPMに基づいたワルファリンの投与量調節が行われていた⁶⁶⁾。

2) 研究デザイン

調査期間は，ワルファリンが維持用量に到達した日から退院日までとした。本研究では，PT-INRが治療域に3回連続で維持できた1日目と3日目の平均値を維持量到達日と定義し，ワルファリンの抗凝固活性はWSIで評価した⁶⁷⁻⁶⁸⁾。WSIは，PT-INR/PT-INR測定前日のワルファリン投与量比より算出した。病院食は全て院内で調理され，1日3回患者に配膳された。食事量は電子カルテより調査し，患者が食事を済ませた後に，看護師が食器内に残っている残飯の量を視覚的に評価したものを採用した。病院食1回分の最大摂取量を100%とし，1日の食事摂取量を算出した。1日に必要な最低限のビタミンK摂取量は約90µg/日と報告されており⁶⁹⁾，京都大学医学部附属病院の標準的な病院食にはビタミンKが260µg/日含有されていることから，食事摂取量低下は病院食の1日摂取量が1/3に低下した場合とした。すなわち本研究では，1日の食事摂取量が30%未満の場合を“Moderate reduced dietary intake”，1日の食事摂取量が0%の場合を“Fasting”と定義した。これら以外の患者，すなわち1日の食事摂取量が30%以上の場合を“No reduction”と定義した。病院標準食には，タンパク質：40g/日，脂肪：30g/日，炭水化物：145g/日，塩分：4.0g/日，ビタミンK：260µg/日が含有されていた。

電子カルテより，年齢，性別，体重，体表面積，body mass index（BMI），日常生活動作，合併症，ワルファリン治療の適応，血液検査データ（アルブミン，総ビリルビン及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）），術中の麻酔持続時間，ワルファリン投与期間，PT-INR，維持用量に到達した際のワルファリン投与量，TTR，維持用量に到達するまでの日数，術後感染症の有無，リファンピシン併用の有無，アミオダロン併用の有無，術後悪心・嘔吐の有無，入院期間，Child-Pughスコア⁷⁰⁾及びCharlson併存疾患指数⁷¹⁾を抽出した。術前よりワルファリンが投与されていた患者は9名であり，いずれの症例においてもワルファリンは手術前に中止された。そのため，術前よりワルファリンを内服していた9名に関しては，ワルファリン導入前もしくは術後再開する直前のPT-INRを用いてChild-Pughスコアを算出した。

3) 統計解析

連続変数の比較には Jonckheere-Terpstra 検定及び Cochran-Armitage 検定を用いた。PT-INR 及び WSI の比較には Dunn の多重比較検定を用いた。危険率 5%以下 ($P < 0.05$) を統計学的に有意と判定した。WSI に対する食事摂取量の影響を評価するため、線形回帰分析を用いた。本研究のサンプル数は限られていたため、6 変数を共変量として選択した。絶食、年齢、性別、ベースラインの Child-Pugh スコア、ワルファリン治療の適応、ワルファリン維持投与量を解析に含めた。解析には、SPSS ソフトウェア (Mac OS, IBM Corp, Chicago) を用いた。

4) 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認 (疫学研究 E2461) を得て行った。

3. 結果

解析対象患者 58 名のうち、9 名は心臓血管外科手術前よりワルファリンが投与されていたが、残りの 49 名は手術後にワルファリンが導入された。22 名の患者において食事摂取量の減少が観察された。1 日の食事摂取量が 30%未満 (Moderate reduced dietary intake) の患者が 17 名、1 日の食事摂取量が 0% (Fasting) の患者が 5 名であった。絶食の理由はそれぞれ、再手術 ($n = 2$)、術後感染症 ($n = 1$)、術後せん妄 ($n = 1$) 及び消化管検査 ($n = 1$) であった。食事摂取量減少の程度に基づいて、患者を食事摂取量 0% (絶食) “Fasting 群”, 食事摂取量 30%未満 “Moderate 群”, 食事摂取量 30%以上 (低下なし) “No reduction 群”の 3 群に分けて解析を行った。Table 2-1 に 3 群間の患者背景を示す。3 群間でワルファリン治療の適応、入院期間及びワルファリン治療期間の間に有意な差が認められた。一方、年齢、性別、日常生活動作、合併症、肝機能、TTR において 3 群間に有意な差は認めなかった。解析対象 58 名の内、13 名で術後感染症が観察されたが、3 群間において有意な差は認めなかった。ワルファリン治療の適応は、大動脈弁置換術 ($n = 27$)、僧帽弁置換術 ($n = 2$)、僧帽弁形成術 ($n = 9$)、冠動脈バイパス術 ($n = 5$)、心房細動 ($n = 3$) 及びその他 ($n = 12$, 人工血管置換術, スtent グラフト内装術, 左室補助人工心臓植え込み術) であった。目標 PT-INR は、1.6-2.6 ($n = 57$)、2.0-3.0 ($n = 1$) であった。目標 PT-INR においては、生体弁置換術後の患者や高齢患者では出血リスクを考慮し、ガイドライン³⁷⁻³⁸⁾ で推奨されている値より比較的 low に設定されていた。アミオダロンとリファンピシンは CYP2C9 活性に影響を及ぼす可能性があり、併用していた患者はそれぞれ 23 名及び 1 名であった。

Fasting 群では、PT-INR の最大値と WSI の最大値が、No reduction 群と比較して有意に上昇した。さらに、WSI の最大値と最小値の差 ($WSI_{\max-\min}$) では、Fasting 群は Moderate 群及び No reduction 群と比べて有意に上昇した (Table 2-2)。WSI と潜在的な交絡因子との影響を評価するため重回帰分析を行った。患者の $WSI_{\max-\min}$ を予測するモデルは、絶食の有無、年齢、性別、ベースラインの Child-Pugh スコア、ワルファリン投与目的、ワルファリン維持投与量

の 6 つの変数を含めて解析を実施したが、絶食以外に WSI_{max-min} に影響する因子はなかった (Table 2-3) .

Fasting 群における 5 名の食事摂取量及び WSI の時間経過を Figure 2-2 に示す. 食事摂取量減少と WSI 上昇には関連が見られた. すべての症例で WSI の上昇に先行して絶食が観察され、絶食 3 日目に WSI が最大となっていた. また各症例における絶食は、手術後 6 日目 (症例 3) , 10 日目 (症例 1) , 13 日目 (症例 5) , 15 日目 (症例 4) , 33 日目 (症例 2) に観察された. 症例 1 及び症例 5 では、再手術のため食事摂取量が減少し絶食となっている事が判明した. 再手術に伴いワルファリンは中止され、周術期にはヘパリン持続静注が行われていた. 術後 3 日目にはワルファリンは再開されていた. 症例 2 では、術後感染症によって食事摂取量が低下し絶食となっている事が判明した. 肺炎によって食欲不振となりメロペネム及びバンコマイシンによる抗菌化学療法が 5 日間行われた. 症例 3 では、術後せん妄が観察されたため絶食となり、クエチアピンが 4 日間投与された. 症例 4 では、消化管検査のため 2 日間絶食となっていた. その間、輸液用電解質液 (Soldem 3A®, Terumo Co Ltd, Tokyo, Japan) が投与された. Fasting 群 5 名において、ワルファリンと相互作用が知られている他の併用薬は使用されていなかった. さらに、WSI_{max-min} とベースラインの Child-Pugh スコア、Charlson 併存疾患指数及び術後感染症との間には有意な相関関係は認められなかった (Figure 2-3) .

Table 2-1. Patients' demographics and clinical characteristics.

	Degree of reduced dietary intake			<i>p</i> for trend
	Fasting	Moderate	No reduction	
Number of patients (n)	5	17	36	–
Duration of reduced dietary intake (days, mean ± SD)	3.0 ± 1.2	1.1 ± 0.5	0.0 ± 0.0	< 0.001
Age (year, mean ± SD)	75.0 ± 23.9	73.0 ± 14.3	70.5 ± 9.2	0.706
Male/Female (n)	5/0	11/6	21/15	0.220
Body weight (kg, mean ± SD)	60.1 ± 9.4	61.5 ± 9.5	57.8 ± 7.4	0.090
Body surface area (m ² , mean ± SD)	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.1	0.265
Body mass index (kg/m ² , mean ± SD)	22.2 ± 3.7	22.5 ± 3.8	21.8 ± 2.1	0.621
Activity of daily living ((%))	1 (20.0)	5 (29.4)	17 (47.2)	0.125
Difficulty in transferring or bathing	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0.302
Baseline Child-Pugh score (5/6/7) (n)	4/1/0	12/4/1	23/10/3	0.573
Baseline Charlson comorbidity index (0/1/2/3/4/5/6/7) (n)	0/1/0/2/1/1/0/0	1/2/0/8/4/0/1/1	0/3/10/9/8/4/0/20	0.931
Baseline albumin (g/dL, mean ± SD)	2.9 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.0 ± 0.3	0.187
Baseline ALT (IU/L, mean ± SD)	36.4 ± 14.4	23.1 ± 11.6	22.5 ± 10.4	0.174
Baseline total bilirubin (mg/dL, mean ± SD)	0.58 ± 0.13	0.71 ± 0.36	0.63 ± 0.25	0.858
With dialysis (n (%))	0 (0.0)	1 (5.9)	6 (16.7)	0.161
With congestive heart failure (n (%))	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0.236
Duration of surgical anesthesia (minutes, mean ± SD)	486 ± 168	451 ± 150	457 ± 143	0.956
Indications for warfarin therapy (n (%))	1 (20.0)	4 (23.5)	22 (61.1)	0.007
Aortic valve replacement	1 (20.0)	0 (0)	1 (2.8)	0.236
Mitral valve replacement	0 (0)	5 (29.4)	4 (11.1)	0.651
Mitral valve plasty	0 (0)	5 (29.4)	4 (11.1)	0.651
Coronary artery bypass grafting	0 (0)	4 (23.5)	1 (2.8)	0.228
Atrial fibrillation	1 (20.0)	1 (5.9)	1 (2.8)	0.143
Other	2 (40.0)	3 (17.6)	7 (19.4)	–
Target PT-INR range (n (%))	5 (100)	17 (100)	35 (97.2)	0.469
1.6~2.6	5 (100)	17 (100)	35 (97.2)	0.469
2.0~3.0	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	–
Warfarin use before surgery (n (%))	1 (20.0)	3 (17.6)	5 (13.9)	0.075
Warfarin dose at steady state (mg/day, mean ± SD)	2.0 ± 0.6	2.0 ± 1.4	2.3 ± 1.5	0.069
Time in therapeutic range of PT-INR (% , mean ± SD)	67.0 ± 16.2	65.9 ± 19.1	59.7 ± 16.2	0.193

Table 2-1. continued.

	Degree of reduced dietary intake			<i>p</i> for trend
	Fasting	Moderate	No reduction	
Days to reach steady state (mean ± SD)	7.0 ± 6.2	7.0 ± 2.8	7.5 ± 2.6	0.410
Infection after surgery (n (%))	1 (20.0)	4 (23.5)	8 (22.2)	0.980
Concomitant use of rifampicin (n (%))	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0.469
Concomitant use of amiodarone (n (%))	1 (20.0)	7 (41.2)	15 (41.7)	0.480
Occurrence of postoperative nausea and vomiting (n (%))	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (5.6)	0.912
Total length of hospital stay (days, mean ± SD)	113.2 ± 135.0	35.8 ± 22.2	29.3 ± 10.7	0.011
Length of warfarin therapy during hospital stay (days, mean ± SD)	73.6 ± 69.7	23.7 ± 8.9	20.3 ± 8.8	0.003

Relationships between the degree of reduced dietary intake and patients' demographics or clinical characteristics were analyzed using the Jonckheere-Terpstra test for continuous variables, and the Cochran-Armitage test for categorical variables. Reduced dietary intake was defined when as a daily dietary intake of < 30% of prepared meals.

Table 2-2. Effect of the fasting on range of PT-INR and warfarin sensitivity index.

		Degree of reduced dietary intake		
		Fasting	Moderate	No reduction
Number of patients (n)		5	17	36
PT-INR	Maximum	2.7 ± 0.3 [#]	2.3 ± 0.4	2.2 ± 0.3
	Median	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.2
	Minimum	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.2
WSI	Maximum	3.02 ± 1.62 ^{##}	1.75 ± 1.46	1.18 ± 0.63
	Median	1.16 ± 0.61	1.16 ± 0.62	0.89 ± 0.47
	Minimum	0.66 ± 0.29	0.91 ± 0.46	0.68 ± 0.29
WSI _{max-min}		2.36 ± 1.34 ^{*. ##}	0.84 ± 1.28	0.50 ± 0.44

Values are expressed as the mean ± SD with range. Data were compared using the Dunn's multiple comparison tests. *p < 0.05: significantly different between the group with fasting and that with moderate reduced dietary intake. #p < 0.05, ##p < 0.01: significantly different between the group with fasting and controls (No reduction). Warfarin sensitivity index (WSI) was defined as the PT-INR value/daily warfarin dose administered 1 day prior to INR measurement. Intra-individual variability in WSI was assessed with the differences between the maximum and minimum WSI (WSI_{max-min}).

Table 2-3. A multiple linear regression model to predict the WSI_{max-min} in patients undergoing cardiovascular surgery.

Variables	Coefficient	Standard error	<i>p</i> value
Intercept	1.248	0.635	0.055
Experience of fasting	0.953	0.198	< 0.001
Age (year)	0.011	0.008	0.196
Male	-0.220	0.119	0.071
Baseline Child-Pugh score \geq 6	-0.008	0.115	0.945
Indications for warfarin therapy was aortic valve replacements	0.057	0.111	0.611
Warfarin maintenance dose (mg/day)	-0.149	0.074	0.049

Effect of the patients' demographics and baseline clinical characteristics on the WSI_{max-min} was assessed with a multiple linear regression analysis including 6 variables.

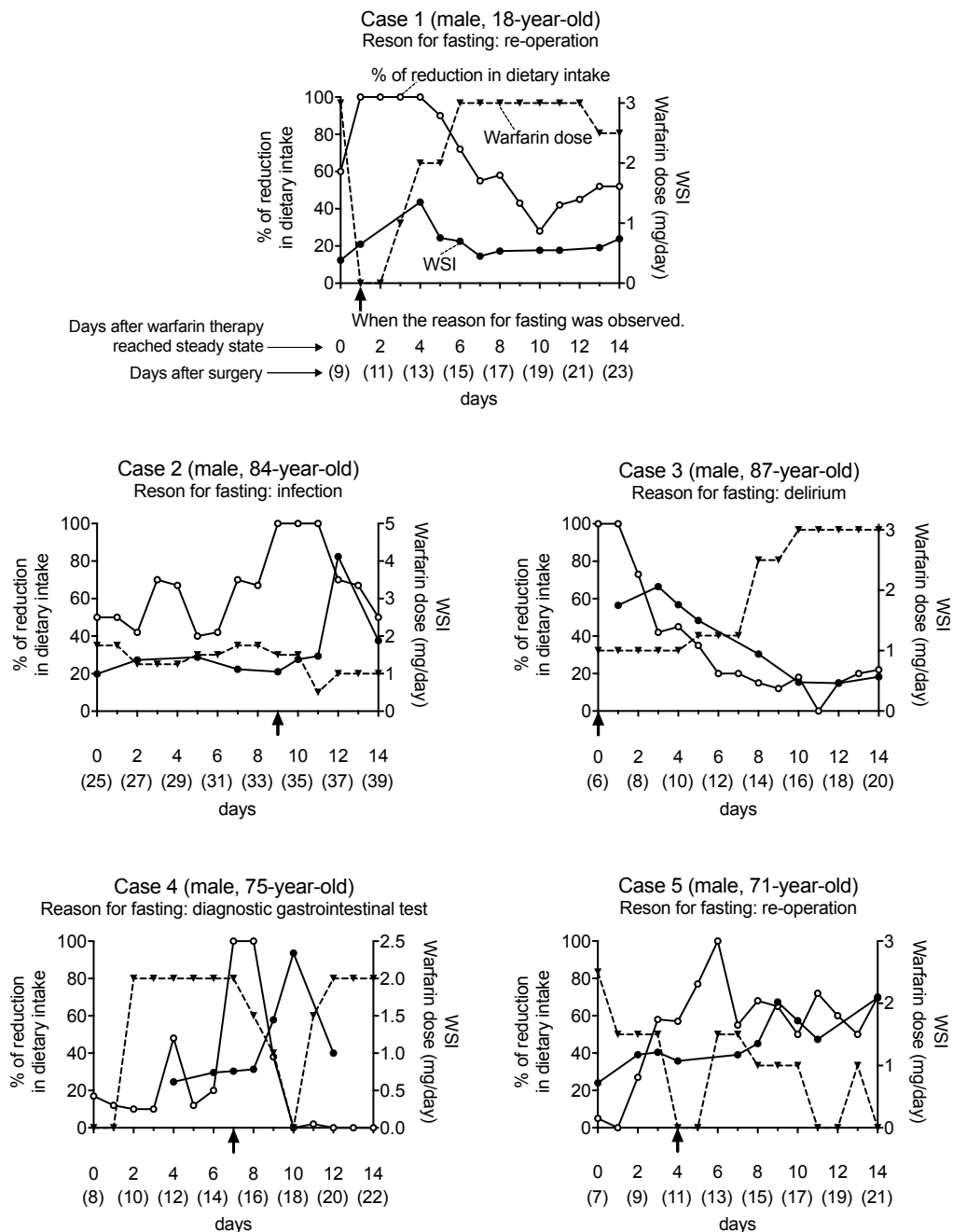


Figure 2-2. Time course of warfarin sensitivity index (WSI) in 5 cases that experienced fasting. Closed circles, open circles and closed triangles show the changes in WSI, % reduction in dietary intake and warfarin dose, respectively. X-axis represents the days after warfarin therapy reached steady state (above) and the days after surgery (below, in parentheses). Arrows indicate when the each reason for fasting was observed. A 100% reduction in dietary intake represents fasting. WSI was defined as the PT-INR value/daily warfarin dose administered 1 day prior to INR measurement. The peaks of WSI were observed 3 days after the fasting in all cases. Reasons of fasting; for reoperation (Cases 1 and 5), infection (Case 2), delirium after surgery (Case 3), or for diagnostic test of gastrointestinal tract (Case 4).

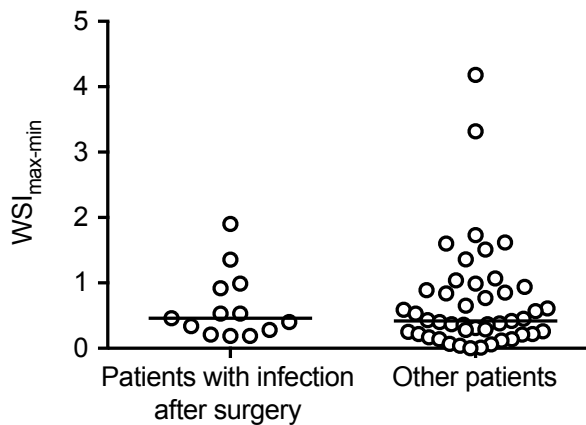
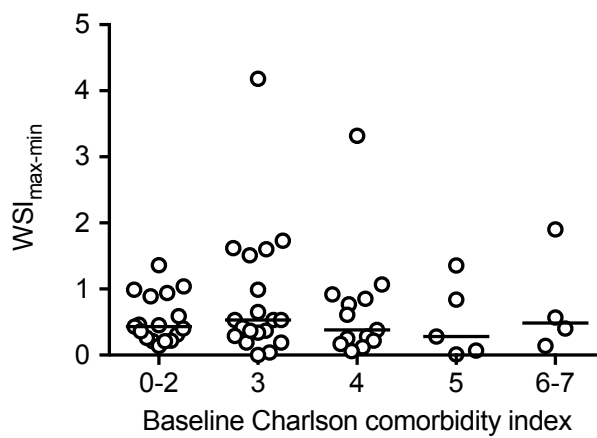
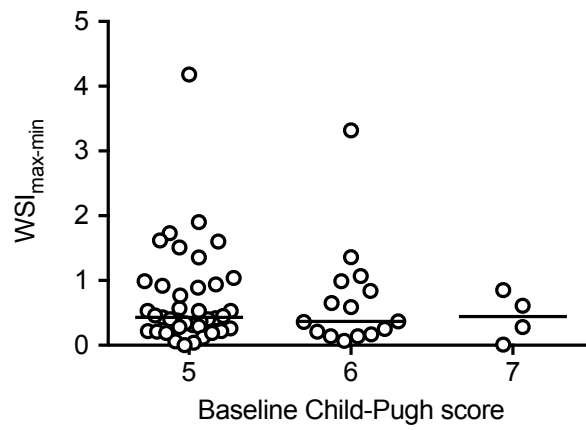


Figure 2-3. Effects of the baseline Child-Pugh score, Charlson comorbidity index and infection on the $WSI_{\max-\min}$.

Patients were divided into 3, 5 or 2 groups according to the baseline Child-Pugh score (5, 6 or 7), baseline Charlson comorbidity index (0-2, 3, 4, 5, 6-7) and the experience with infection after surgery. Data were compared using the Dunn's multiple comparison tests or unpaired t-test. Differences where $p < 0.05$ were considered statistically significant. In these analysis, there was no significant difference.

4. 考察

WSI を用いてワルファリンの抗凝固活性と食事摂取量との影響を調査した結果、Fasting 群では、他の群と比較して、WSI が有意に増加することが明らかとなった。しかし、食事摂取量とワルファリンの抗凝固活性との関連を調査した先行研究⁶⁴⁻⁶⁵⁾では、抗凝固活性の評価に PT-INR を用いて検討しているが、PT-INR はワルファリン投与量の影響を受けるため、これらの方法では抗凝固活性を十分に評価できていない可能性がある。さらに、対象が外来患者のため PT-INR の観察が週単位であった⁶⁴⁻⁶⁵⁾。すなわち、入院患者のように食生活が管理された状況下における食事摂取量の減少に関連した短期間のワルファリン感受性変化は、充分には明らかにされていないと考えられた。

WSI の変化、年齢、性別、ベースラインの肝機能及びワルファリン維持量との間には有意な相関関係は認められなかったため、絶食または食事内容がワルファリンの抗凝固活性に大きな影響を及ぼした可能性が示唆された。しかし、ワルファリンの抗凝固活性にはタンパク結合率、CYP2C9、ビタミン K、VKORC1 が関与することが報告されている^{53-55,58-59)}。第一に、36 時間の絶食ではワルファリンの全身クリアランス及び分布容積が減少するが、摂食下では S-ワルファリンのバイオアベイラビリティは低下しないことが報告されている⁵⁶⁻⁵⁷⁾。すなわち、絶食後の血漿中脂肪酸の上昇が、S-ワルファリンのタンパク結合に影響を及ぼす可能性を示唆している⁵⁶⁻⁵⁷⁾。第二に、ワルファリンのラセミ混合物である S-ワルファリンの 85% は CYP2C9 によって代謝を受け⁷²⁾、ヒトの肝臓における CYP2C9 のターンオーバーは 100 時間より長いと報告されている⁷³⁾。そのため、肝臓における CYP2C9 の発現レベルは短期間の絶食では影響されないと考えられた。第三に、食事由来のビタミン K とワルファリン活性との間には関連があり⁷⁴⁻⁷⁵⁾、フィロキノンやメナキノン-7 といった食事由来の血漿中ビタミン K の濃度は、手術後の絶食患者において有意に減少することが報告されている⁶¹⁾。さらに、食事摂取量が減少したワルファリン内服中の重症患者において、PT-INR が上昇したためビタミン K2 の静脈内投与により改善した症例の報告もある^{59,76)}。ワルファリン服用患者におけるビタミン K サプリメントの摂取と PT-INR との影響を調査したレビュー⁵⁸⁾によると、フィロキノンの摂取量が 100 µg 増加すると PT-INR は 0.2 低下する。第四に、VKORC1 1639A / G または G / G 遺伝子型を有する患者では、VKORC1 A / A 遺伝子型を有する患者よりも高用量のワルファリンが必要である事が報告されている⁷⁷⁻⁷⁸⁾。以上より、絶食状態時のワルファリン感受性の変化をより明確に把握するためには、栄養状態や遺伝情報に関してさらなる研究が必要と考える。

Lubetsky らは、ビタミン K 摂取量が 250 µg/日未満の患者では、ビタミン K 摂取量が 250 µg/日以上との患者と比較して、WSI の変動が大きい事を報告している⁷⁹⁾。京都大学医学部附属病院の標準的な病院食にはビタミン K が 260 µg/日含有されており、この値は Lubetsky らの報告⁷⁹⁾におけるカットオフ値:250 µg/日に近い値であった。したがって本研究の対象患者は、食事由来のビタミン K 摂取量の減少に対するワルファリンの感受性が高いと考えられた。本

研究では、絶食が認められた全ての症例において絶食数日後に WSI の変化が観察された。食事由来のビタミン K 摂取量と PT-INR との関連において、Franco らの検討では本研究結果よりその影響度が小さかった⁸⁰⁾。そのため、食事摂取量に直接関係しなかった交絡因子と WSI の変化を明らかにするため、今後は食事摂取以外の因子についても検討を行う必要があると考える。

本研究には、以下のような限界がある。

- 1) 本研究はサンプルサイズが限られていたため、潜在的な交絡因子の調査やサブグループ解析が困難であった。絶食患者 5 名において WSI の上昇が確認されたが、絶食の原因の多くは PT-INR に影響を与える可能性がある医薬品（麻酔薬、抗菌薬、抗精神病薬）を使用していた。
- 2) 単施設における非ランダム化比較試験の後ろ向き観察研究であり、測定されていない様々な交絡因子が存在する可能性がある。
- 3) 食事摂取量は視覚的に推定された量であるため非常に粗雑で主観的であった。しかし、本結果は絶食とワルファリン抗凝固作用との間に有意な関連を示しており、定量化の方法は結果に影響しなかったと考える。
- 4) 本研究では解析を行っていないが、ビタミン K の血漿中濃度及び肝臓における CYP2C9 の発現レベルは、WSI の変化に関連する重要な因子である可能性が高い。
- 5) 栄養状態に関する詳細なデータを得ることができなかった。大半の症例では、患者背景と食事摂取量低下との間に関連はなかったが、絶食患者では入院期間が長いことが観察された。ワルファリン感受性と外科手術の影響または患者重症度の影響に対する可能性を排除することはできなかった。
- 6) 本研究では CYP2C9 または VKORC1 の遺伝情報を評価していない。CYP2C9 や VKORC1 の遺伝子多型の存在は、ワルファリンの維持用量に影響することが報告されている⁵³⁻⁵⁵⁾。本結果は、ワルファリン維持用量とワルファリン感受性上昇との間に相関関係は認められなかった。
- 7) 入院期間中に観察された WSI の中央値は定常状態におけるワルファリンの感受性指標の真の値でない可能性がある。一般に、入院患者の臨床状態は外来患者と比較してより不安定である。そこで、WSI に対する入院期間中の影響を評価するため、退院後の初回外来診察日における WSI と入院期間中における WSI の中央値を比較した。退院後における WSI のデータは限られていたが (n=32) , 線形回帰分析の結果、退院後に関しても WSI が大きく変化していないことが示された (Figure 2-4) 。
- 8) 絶食により WSI が影響を受けることは示されたが、食事摂取量減少の程度及びその期間が WSI に及ぼす影響に関しては調査していない。今後さらなる研究が必要と考える。

以上，本研究における検討より，絶食と WSI との間には潜在的な相関関係があることが明らかになったことから，ワルファリンプロトコルに，「手術後に絶食が認められた患者では，出血などの重篤な副作用を避けるため，より頻繁な PT-INR 測定及びその後のワルファリン用量調節が必要である」の文言を追記し，内容の修正を行った。

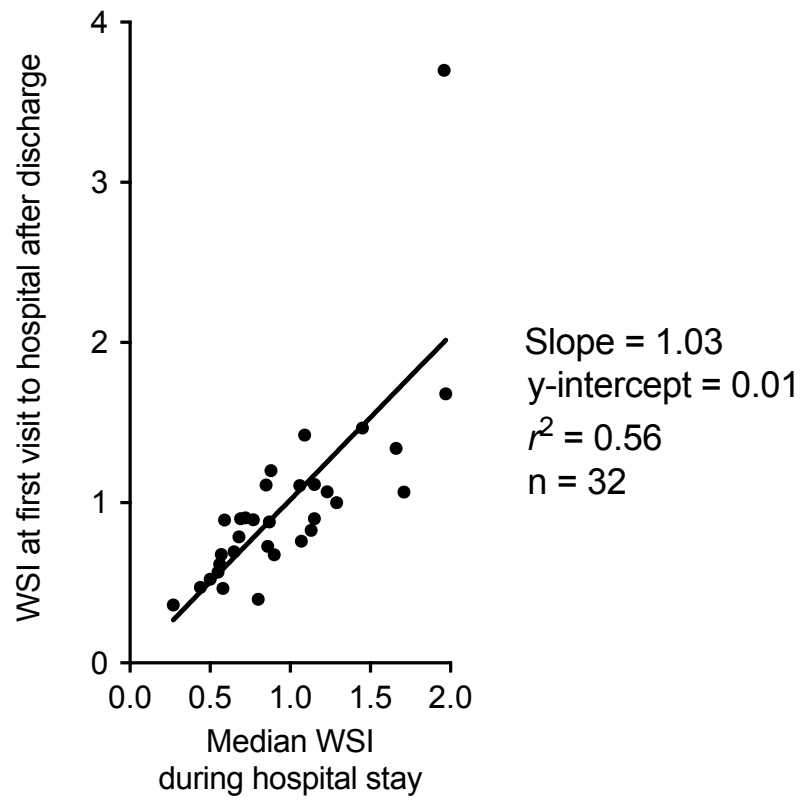


Figure 2-4. Relationship of WSI between during hospital stay and first visit to hospital after discharge. The linear regression line, determined by the least squares method. $Y=1.03X+0.01$, $r^2=0.56$.

第 2 節 小括

本章では、PBPM によるワルファリン管理中に予測できない PT-INR の変動が生じた症例に対して、食事摂取量と WSI との関連を検討することでプロトコルの見直しを行った。

Fasting 群では、No Reduction 群と比べて、PT-INR 最大値 (Fasting 群 : 2.7, No Reduction 群 : 2.2, $P < 0.05$) および WSI 最大値 (Fasting 群 : 3.02, No Reduction 群 : 1.18, $P < 0.01$) が有意に上昇した。さらに、Fasting 群では、Moderate 群及び No Reduction 群と比べて、 $WSI_{\max-\min}$ が有意に上昇した (Fasting 群 : 2.36, Moderate 群 : 0.84[#], No Reduction 群 : 0.50^{##}, $^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$)。一方、 $WSI_{\max-\min}$ と Child-Pugh スコア, Charlson 併存疾患指数および術後感染症との間には有意な相関関係は認められなかった。絶食と WSI との間には、相関関係があることが明らかとなったことから、ワルファリンプロトコルに、「手術後に絶食が認められた患者では、出血などの重篤な副作用を避けるため、より頻繁な PT-INR 測定及びその後のワルファリン用量調節が必要である」の文言を追記し、内容の修正を行った。

以上、本章における検討より、PBPM から逸脱するような症例に対して、科学的に原因を明らかにし、その対処方法をプロトコルに明記することで、プロトコルの対象範囲を拡大することが可能であることを示した。

統括

医療の高度化、多様化に伴い病院薬剤師の役割も大きく変化しており、チーム医療の一員として医薬品の適正使用への貢献が期待されている。2010年には医師の負担軽減を図る観点から、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」（医政局長通知）が発出された。この通知では、現行の医療関係法規の下で実施可能な薬剤師業務例の1つとして「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」が挙げられている。その後、日本病院薬剤師会は、プロトコルに基づく薬物治療管理(Protocol Based Pharmacotherapy Management: PBPM)の実施を推奨してきた。

日本におけるPBPMの開始以前に、米国や英国では、Collaborative Drug Therapy Management (CDTM) という呼称での取り組みが実践され成果をあげてきた。CDTMとは、医師と薬剤師が特定の患者の治療に関し契約を結び(契約による権限の移譲)、作成合意したプロトコルに従って薬剤師が投与量の調節や検査オーダーを行い、主体的に薬物療法を管理することである。一方、PBPMでは、最終的には医師の確認・了承が必要であるという点で、CDTMと異なっている。PBPMの実践において、薬剤師の介入は薬物治療の質の向上や安全性の確保に寄与し、今後のチーム医療の発展に大きく貢献するものと期待されるが、2012年時点において、PBPM下での薬剤師業務の意義を定量的に評価した報告は存在しない。本研究はPBPM下での薬剤師業務の先駆けとなる報告であり、2019年時点では、がん化学療法や在宅医療などの領域においてPBPMに基づく新たな薬剤師業務が全国で実施されている。

本研究では、京都大学医学部附属病院心臓血管外科でのプロトコルに基づく薬物治療管理が薬物治療の適正化に及ぼす影響について以下の検討を行った。

第1章 心臓血管外科におけるプロトコルに基づく薬剤師介入の臨床的意義

第1節 バンコマイシン治療におけるTDMオーダーに関するプロトコル

バンコマイシン(vancomycin: VCM)はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)などの耐性グラム陽性菌による感染症の標準的な治療薬として広く使用されている。VCMは、治療効果と有害反応の発現が血中濃度と相関しており、有効性を確保し有害反応を回避するためには治療薬物モニタリング(therapeutic drug monitoring: TDM)が極めて重要な薬剤である。本章では、VCM治療におけるTDMに関するプロトコル(PBPM)の効果を評価することを目的として、心臓血管外科の患者に焦点を当てた検討を行った。

京都大学医学部附属病院において心臓血管外科術後に VCM が投与された患者 54 名を対象とした。薬剤師による TDM オーダを含めた PBPM が導入された時点を基準として患者を 2 群に分け比較したところ、PBPM 導入前と比較して、PBPM 導入後において VCM 血中濃度トランプ値治療域維持率は 50%から 80%に上昇した ($P = 0.033$)。一方、中毒域到達率は PBPM 導入前後において 17%から 0%に低下した ($P = 0.048$)。治療開始理由に基づいて分類し比較を行った結果、治療域維持率及び中毒域到達率に関する 2 群間の差は、菌血症、肺炎または感染性心内膜炎などの複雑性感染症の背景を有する場合においてより大きい値であった。さらに、急性腎障害発症率は PBPM 導入前後において 31%から 2%へ低下した ($P = 0.047$)。以上、PK-PD 理論に精通している薬剤師が中心となって TDM オーダを含めた VCM 投与計画の立案を行うことで、薬物血中濃度を適切に維持し急性腎障害発現を防止することを明らかにした。

第 2 節 心臓血管外科術後患者を対象としたワルファリンに関するプロトコル

ワルファリンは心房細動、人工弁置換術などの血栓塞栓症の治療薬として長い歴史を有している薬剤である。海外における多くの医療機関において、外来通院する心房細動患者を対象に CDTM によるワルファリン管理が実施されており、適切にプロトロンビン時間国際標準比 (international normalized ratio of prothrombin time : PT-INR) がコントロールされ、出血及び血栓塞栓症のリスクを低減させることが報告されている。一方で、人工弁置換術後のような出血リスクが高い患者における報告は少ないため、人工弁置換術の症例においてもプロトコルに基づいた薬剤師の介入効果の有用性評価が必要である事が示唆されている。さらに、医療に関わる法体系が国によって異なる点や、頭蓋内出血発生率に人種差があることから、患者の背景因子だけでなく、患者が医療を受ける場に対応したプロトコルの作成とその評価が必要と考えられる。本章では、本邦におけるワルファリン治療に関する PBPM の効果を評価することを目的として、心臓血管外科術後の患者に焦点を当てた検討を行った。

京都大学医学部附属病院において心臓血管外科術後にワルファリンが投与された患者 145 名を対象とした。心臓血管外科術後のワルファリン管理に関して PBPM が導入された時点を基準として患者を 2 群に分けて比較したところ、PBPM 導入前と比較して、PBPM 導入後において、Time in therapeutic range (TTR) が 34.4%から 47.1%に上昇した ($P = 0.002$)。また、維持量到達日数は、PBPM 導入前後において、8.7 日から 7.3 日に短縮した ($P = 0.034$)。以上、PBPM によるワルファリン管理は、従来の医師の知識や経験のみに基づいたワルファリン管理に比べて、臨床上有益であることを明らかにした。

第 2 章 サイエンスに基づく薬剤師のさらなる積極的関与の必要性

第 1 節 ワルファリンの抗凝固作用に及ぼす絶食の影響

ワルファリンの抗凝固作用は薬物動態学と薬力学の両面で大きな個人間変動および個人内変動を示す事が報告されており、投与量変動の54%は、年齢、身長、CYP2C9 および vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) の遺伝子多型によって説明が可能である事が報告されている。このようにワルファリン投与量に影響を与える因子の約半分が解明されつつあるが、それ以外の因子がワルファリンの抗凝固活性に与える影響に関しては、これまでほとんど明らかにされていない。

PBPM に基づくワルファリン治療を行う中で、絶食状態となった患者において、作成されたプロトコルからは予測ができないPT-INRの変動が生じた症例を経験した。絶食はワルファリンの代謝及び分布に影響を与える可能性があり、36時間の絶食によって健常人の全身クリアランスとS-ワルファリンの分布が約20%減少することが報告されている。つまり、ワルファリンが定常状態に到達した後に絶食した場合、S-ワルファリンの血中濃度が約20%増加する可能性がある。そのため、年齢、身長、CYP2C9 及び VKORC1 の遺伝子多型等の先天的な因子に次いで、環境因子である食事摂取量はワルファリンの抗凝固活性に影響を及ぼす重要な因子と考えられる。本章では、食事摂取量の変化がワルファリンの抗凝固活性に与える影響を明らかにすることを目的として、ワルファリン投与中の患者において、ワルファリンの投与量で補正したPT-INR (warfarin sensitivity index : WSI) の変化を検討した。

京都大学医学部附属病院において心臓血管外科術後にワルファリンが投与された患者58名を対象とした。食事摂取量に基づき3群(1日の食事摂取量が0% : Fasting 群, 1日の食事摂取量が30%未満 : Moderate 群, 1日の食事摂取量が30%以上 : No Reduction 群)に分けて検討を行った。Fasting 群では、No Reduction 群と比べて、PT-INR 最大値 (Fasting 群 : 2.7, No Reduction 群 : 2.2, $P < 0.05$) および WSI 最大値 (Fasting 群 : 3.02, No Reduction 群 : 1.18, $P < 0.01$) が有意に上昇した。入院期間中の WSI 最大値と最小値の差 ($WSI_{\max-\min}$) は個体間変動の相対的な大きさを表すものと考え、3群における比較を行った結果、Fasting 群では、Moderate 群及び No Reduction 群と比べて、 $WSI_{\max-\min}$ が上昇した (Fasting 群 : 2.36, Moderate 群 : 0.84[#], No Reduction 群 : 0.50^{##}, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$)。一方、 $WSI_{\max-\min}$ と Child-Pugh スコア、Charlson 併存疾患指数および術後感染症との間には有意な相関関係は認められなかった。以上、絶食と WSI との間には、潜在的な相関関係があることが明らかとなったことから、ワルファリンプロトコルに、「手術後に絶食が認められた患者では、出血などの重篤な副作用を避けるため、より頻繁な PT-INR 測定およびその後のワルファリン用量調節が必要である」の文章をプロトコルに追記し、内容の修正を行った。

以上、本研究の結果は、PBPM を通して薬剤師が専門性を活かしてチーム医療に参画し介入を行う事で、統一した薬物療法を提供し、その結果、薬物治療の有効性・安全性の向上に貢献することを明らかにするものと考えられる。さらに、PBPM から逸脱するような症例に対して、科学的に原因を明らかにし、その対処方法をプロトコルに明記することで、プロトコル

の対象範囲を拡大することが可能であることを示した。本研究の成果は、本邦におけるプロトコルに基づく薬物治療管理を実践していく上で極めて重要な知見であり、プロトコルに基づいた薬剤師業務は、さらなるチーム医療の発展に大きく貢献するものと考えられる。

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました京都大学医学部附属病院薬剤部 松原和夫教授、京都大学医学部附属病院薬剤部 中川貴之准教授、京都大学医学部附属病院薬剤部 米澤淳准教授、京都大学医学部附属病院薬剤部 今井哲司講師、京都大学医学部附属病院薬剤部 中川俊作助教、京都大学医学部附属病院薬剤部 佐藤夕紀助教、現神戸大学医学部附属病院薬剤部（前京都大学医学部附属病院薬剤部准教授）矢野育子教授、現神戸大学医学部附属病院薬剤部（前京都大学医学部附属病院薬剤部助教）大村友博准教授に衷心より御礼申し上げます。

また、本論文提出の機会を与えて戴くと共に、御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました摂南大学薬物送達学研究室 佐久間信至教授に深甚たる謝意を表します。そして、本論文の作成に際して多大な御助言を賜りました摂南大学薬剤学研究室 山下伸二教授、摂南大学薬剤学研究室 片岡誠准教授、摂南大学薬剤学研究室 東野晴輝助教、摂南大学実践薬学分野 河田興教授、摂南大学薬学教育学研究室 安原智久准教授に衷心より御礼申し上げます。

さらに、多くの有益な御助言と御協力賜りました京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学 湊谷謙司教授、京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学 山崎和裕講師、現日本赤十字社大阪赤十字病院（前京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学教授）坂田隆造院長、現 Temple University School of Medicine Division of Cardiovascular Surgery（前京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学講師）南方謙二准教授に深く感謝致します。

そして、多くの御指導・御助言を戴きました現大阪府済生会中津病院薬剤部（前京都大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長）萱野勇一郎薬剤部長、京都大学薬学部統合薬学教育開発センター 津田真弘講師に厚く御礼申し上げます。さらに本研究に多大なるご協力を賜りました京都大学医学部附属病院薬剤部諸氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、筆者のあらゆる面でサポートをしてくれた、愛してやまない家族達に御礼を申し述べます。誠に有難うございました。

参考文献

- 1) 2010年4月30日, 医政発 0430 第1号, 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 (厚生労働省医政局長) .
- 2) 一般社団法人日本病院薬剤師会, 厚生労働省医政局長通知 (医政発 0430 第1号) 「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」日本病院薬剤師会による解釈と実践事例 (Ver.2.0) , 2014年4月12日.
- 3) Hammond RW, Schwartz AH, Campbell MJ, Remington TL, Chuck S, Blair MM, Vassey AM, Rospond RM, Herner SJ, Webb CE; American College of Clinical Pharmacy. Collaborative drug therapy management by pharmacists--2003. *Pharmacotherapy*, 2003; **23**: 1210-25.
- 4) 2012年3月5日, 保医発 0305 第1号, 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について (厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官) .
- 5) 宮崎俊明, 榮枝弘司, 田中洋輔, 筒井由佳, がん化学療法による B 型肝炎再活性化早期発見に向けたプロトコルに基づく薬物治療管理の構築と評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 2018, **54**, 1270-1275.
- 6) 梶田浩司, 加瀬くりみ, 伊勢崎竜也, 安室 修, 舟越亮寛, 末永孝生, 入院化学療法を施行する血液がん患者に対するインフルエンザ HA ワクチン接種 protocol-based pharmacotherapy management 導入前後の調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 703-707.
- 7) 伊藤実里, 阪田安彦, 妹尾啓司, 北本真一, 開 浩一, PBPM による抗 VEGF 抗体関連尿蛋白に対する適正使用への取り組み, 日本病院薬剤師会雑誌, 2018, **54**, 1270-1275.
- 8) 今城宏文, 小川亮子, 岡 豊香, 長谷川聰, 平田恵里, 岸本正人, 泰川恵吾, 廣原正宜, 串田一樹, 在宅療養支援診療所での PBPM 導入とその効果, 癌と化学療法, 2018, **45**, 35-37.
- 9) 伊藤 光, 平松哲夫, 睡眠障害に対するプロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) 後の睡眠状況の変化と患者満足度の評価, 日本プライマリ・ケア連合学会誌, 2017, **40**, 79-85.
- 10) 寺町ひとみ, 安田美奈子, 岡田美智代, 高島英滋, 窪田傑文, 今井幸夫, 土屋照雄, 薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システムの評価-2 医療機関による評価-, 医療薬学, 2006, **32**, 985-996.
- 11) 今浦将治, 木幡雄至, 小林光太郎, 高橋宏行, 横山晴子, 赤瀬朋秀, 山田安彦, 集中治療室における薬剤師による MRSA 感染症治療への介入効果, YAKUGAKU ZASSHI, 2011, **131**, 563-570.
- 12) 今浦将治, 横山晴子, 木幡雄至, 五十嵐崇, 高橋宏行, 菅野 浩, 山田安彦, 重症院内肺炎治療への薬剤師の早期介入効果, YAKUGAKU ZASSHI, 2013, **133**, 283-288.
- 13) 鈴木仁志, 貴田岡節子, 抗 MRSA 薬の適正使用システムの構築とバンコマイシンにおける初期投与設計の有用性, 環境感染, 2004, **19**, 365-372.

- 14) 杉浦洋二, 奥平正美, 中村和行, 桑山結子, 祢田和正, 三浦崇則, 犬塚和久, 岡村武彦, 勝見章男, TDM 介入時期が及ぼす Vancomycin (VCM) 投与により引き起こされる腎障害発現率への影響: VCM 血中濃度測定時介入と VCM 投与開始時介入の比較, TDM 研究, 2009, **26**, 66-71.
- 15) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*, 2012; **2**: 1-138.
- 16) 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本感染症学会, “MRSA 感染症の治療ガイドライン-改訂版-2014”, MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 (編), 杏林舎, 東京, 2014, pp100-101.
- 17) 公益社団法人日本化学療法学会, 日本 TDM 学会, “抗菌薬 TDM ガイドライン”, 杏林舎, 東京, 2012, pp19-35.
- 18) Yang J, Lu C, Yan L, Tang X, Li W, Yang Y, Hu D. The association between atherosclerotic renal artery stenosis and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *PLoS One*, 2013; **8**: e64104.
- 19) Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis*, 2003; **41**: 76-83.
- 20) Kizu J, Iwata S, Kusachi S, Sato J, Sato Y, Sandoh M, Takeda K, Tateda K, Hori S. Do doctors know of and use PK-PD-based antimicrobial agent dosage?. *Jpn J Chemother*, 2010; **58**: 460-465.
- 21) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*, 1993; **342**: 1255-1262.
- 22) Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice?. *JAMA*, 2003; **290**: 2685-2692.
- 23) Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis*, 2008; **25**: 61-66.
- 24) Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, Physicians ACoC. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) . *Chest*, 2008; **133**: 160S-198S.
- 25) Bungard TJ, Gardner L, Archer SL, Hamilton P, Ritchie B, Tymchak W, Tsuyuki RT. Evaluation of a pharmacist-managed anticoagulation clinic: Improving patient care. *Open Med*, 2009; **3**: e16-21.

- 26) Dager WE, Gulseth MP. Implementing anticoagulation management by pharmacists in the inpatient setting. *Am J Health Syst Pharm*, 2007; **64**: 1071-1079.
- 27) Poon IO, Lal L, Brown EN, Braun UK. The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans. *J Clin Pharm Ther*, 2007; **32**: 21-29.
- 28) Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR, Misan GM, Jupe DM, Vial JH. Improving the outcomes of anticoagulation in rural Australia: an evaluation of pharmacist-assisted monitoring of warfarin therapy. *J Clin Pharm Ther*, 2005; **30**: 345-353.
- 29) Young S, Bishop L, Twells L, Dillon C, Hawboldt J, O'Shea P. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. *BMC Fam Pract*, 2011; **12**: 88.
- 30) Motycka C, Kesgen C, Smith SM, Alvarez E, Jones K. Potential benefits of warfarin monitoring by a clinical pharmacist in a long term care facility. *J Thromb Thrombolysis*, 2012; **33**: 173-177.
- 31) Tschol N, Lai DK, Tilley JA, Wong H, Brown GR. Comparison of physician- and pharmacist-managed warfarin sodium treatment in open heart surgery patients. *Can J Cardiol*, 2003; **19**: 1413-1417.
- 32) Nakatsu T, Tamura N, Yanagi S, Kyo S, Koshiji T, Sakata R. Hemorrhage as a life-threatening complication after valve replacement in end-stage renal disease patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2015; **63**: 386-394.
- 33) Furukawa H, Tanemoto K. Current status and future perspectives of prosthetic valve selection for aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; **62**: 19-23.
- 34) Minakata K, Tanaka S, Okawa Y, Kaneko T, Okonogi S, Usui A, Abe T, Tamura N, Yanagi S, Sakata R. Twenty-year outcome of aortic valve replacement with St. Jude Medical mechanical valves in Japanese patients. *Circ J*, 2015; **79**: 2380-2388.
- 35) Minakata K, Tanaka S, Okawa Y, Shimamoto M, Kaneko T, Takahara Y, Yaku H, Yamanaka K, Usui A, Tamura N, Sakata R. Long-term outcome of the carpentier-edwards pericardial valve in the aortic position in Japanese patients. *Circ J*, 2014; **78**: 882-889.
- 36) Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; **50**: 309-315.
- 37) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular

- Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2006; **48**: e1-148.
- 38) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) . *Eur Heart J*, 2012; **33**: 2451-2496.
- 39) Igarashi M, Ishiwata S, Fujimoto Y, Takao A, Oda Y, Tamura H, Ito T, Hayashi M, Takeuchi K, Momomura S, Ohno M. Evaluation of warfarin dosing nomogram made in Toranomon Hospital. *TDM Kenkyu*, 2009; **26**: 118-124.
- 40) Kayser SR, Homma M. Collaborative drug therapy management. *J Jpn Soc Hosp Pharm*, 2013; **49**: 1070-1074.
- 41) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 1993; **69**: 236-239.
- 42) Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP, Hirsh J. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med*, 1999; **159**: 46-48.
- 43) Doecke CJ, Cosh DG, Gallus AS. Standardised initial warfarin treatment: evaluation of initial treatment response and maintenance dose prediction by randomised trial, and risk factors for an excessive warfarin response. *Aust N Z J Med*, 1991; **21**: 319-324.
- 44) Roberts GW, Helboe T, Nielsen CB, Gallus AS, Jensen I, Cosh DG, Eaton VS. Assessment of an age-adjusted warfarin initiation protocol. *Ann Pharmacother*, 2003; **37**: 799-803.
- 45) Thomas J, Bharmal M, Lin SW, Puneekar Y. Survey of pharmacist collaborative drug therapy management in hospitals. *Am J Health Syst Pharm*, 2006; **63**: 2489-2499.
- 46) Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008; **1**: 84-91.
- 47) MacLaren R, Bond CA. Effects of pharmacist participation in intensive care units on clinical and economic outcomes of critically ill patients with thromboembolic or infarction-related events. *Pharmacotherapy*, 2009; **29**: 761-768.
- 48) Bourne RS, Choo CL, Dorward BJ. Proactive clinical pharmacist interventions in critical care: effect of unit speciality and other factors. *Int J Pharm Pract*, 2014; **22**: 146-154.
- 49) Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 2011; **40**: 587-603.
- 50) Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother*, 2005; **39**: 1008-1012.

- 51) Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther*, 2008; **84**: 581-588.
- 52) Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*, 1996; **31**: 47-64.
- 53) Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, Wood P, Kesteven P, Daly AK, Kamali F. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, 2005; **106**: 2329-2333.
- 54) Aquilante CL, Langae TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, Mohuczy D, Gaston KL, Waddell CD, Chirico MJ, Johnson JA. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*, 2006; **79**: 291-302.
- 55) Hamberg AK, Dahl ML, Barban M, Scordo MG, Wadelius M, Pengo V, Padrini R, Jonsson EN. A PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 2007; **81**: 529-538.
- 56) Lammers LA, Achterbergh R, de Vries EM, van Nierop FS, Klümpen HJ, Soeters MR, Boelen A, Romijn JA, Mathôt RA. Short-term fasting alters cytochrome P450-mediated drug metabolism in humans. *Drug Metab Dispos*, 2015; **43**: 819-828.
- 57) Lammers LA, Achterbergh R, van Schaik RH, Romijn JA, Mathôt RA. Effect of short-term fasting on systemic cytochrome P450-mediated drug metabolism in healthy subjects: A Randomized, Controlled, Crossover Study Using a Cocktail Approach. *Clin Pharmacokinet*, 2017; **56**: 1231-1244.
- 58) Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood*, 2012; **26**: 1-14.
- 59) Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*, 2007; **109**: 2419-2423.
- 60) Oie S, Trenk D, Guentert TW, Mosberg H, Jähnchen E. Disposition of vitamin K₁ after intravenous and oral administration to subjects on phenprocoumon therapy. *Int J Pharm*, 1998; **48**: 223-230.
- 61) Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanoue T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr*, 1990; **51**: 846-852.
- 62) Leandro-Merhi VA, de Aquino JL. Determinants of malnutrition and post-operative complications in hospitalized surgical patients. *J Health Popul Nutr*, 2014; **32**: 400-410.

- 63) Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*, 2017; **36**: 623-650.
- 64) Lai YF, Cheen MH, Lim SH, Yeo FH, Nah SC, Kong MC, Mya D, Lee LH, Ng HJ. The effects of fasting in Muslim patients taking warfarin. *J Thromb Haemost*, 2014; **12**: 349-354.
- 65) Awiwi MO, Yagli ZA, Elbir F, Aglar AA, Guler E, Vural U. The effects of Ramadan fasting on patients with prosthetic heart valve taking warfarin for anticoagulation. *J Saudi Heart Assoc*, 2017; **29**: 1-6.
- 66) Katada Y, Nakagawa S, Minakata K, Odaka M, Taue H, Sato Y, Yonezawa A, Kayano Y, Yano I, Nakatsu T, Sakamoto K, Uehara K, Sakaguchi H, Yamazaki K, Minatoya K, Sakata R, Matsubara K. Efficacy of protocol-based pharmacotherapy management on anticoagulation with warfarin for patients with cardiovascular surgery. *J Clin Pharm Ther*, 2017; **42**: 591-597.
- 67) Halkin H, Shapiro J, Kurnik D, Loebstein R, Shalev V, Kokia E. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. *Clin Pharmacol Ther*, 2003; **74**: 215-221.
- 68) Yamamoto H, Habu Y, Yano I, Ozaki J, Kimura Y, Sato E, Shida A, Fukatsu S, Matsubara K. Comparison of the effects ofazole antifungal agents on the anticoagulant activity of warfarin. *Biol Pharm Bull*, 2014; **37**: 1990-1993.
- 69) Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*, 2001; **101**: 294-301.
- 70) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 1973; **60**: 646-649.
- 71) Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 1994; **47**: 1245-1251.
- 72) Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 1998; **45**: 525-538.
- 73) Renwick AB, Watts PS, Edwards RJ, Barton PT, Guyonnet I, Price RJ, Tredger JM, Pelkonen O, Boobis AR, Lake BG. Differential maintenance of cytochrome P450 enzymes in cultured precision-cut human liver slices. *Drug Metab Dispos*, 2000; **28**: 1202-1209.
- 74) Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*, 2010; **149**: 598-605.
- 75) Zhou Z, Yano I, Odaka S, Morita Y, Shizuta S, Hayano M, Kimura T, Akaike A, Inui K, Matsubara K. Effect of vitamin K2 on the anticoagulant activity of warfarin during the

perioperative period of catheter ablation: Population analysis of retrospective clinical data. *J Pharm Health Care Sci*, 2016; **2**: 17.

- 76) Konishi H, Eguchi Y, Fujii M, Saotome T, Sasaki T, Takahashi K, Sudo M, Morii H, Minouchi T, Yamaji A. Unusual hypersensitivity to warfarin in a critically ill patient. *J Clin Pharm Ther*, 2004; **29**: 485-490.
- 77) Sconce EA, Avery PJ, Wynne HA, Kamali F. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism influences the anticoagulation response subsequent to vitamin K intake: a pilot study. *J Thromb Haemost*, 2008; **6**: 1226-1228.
- 78) Saito R, Takeda K, Yamamoto K, Nakagawa A, Aoki H, Fujibayashi K, Wakasa M, Motoyama A, Iwadare M, Ishida R, Fujioka N, Tsuchiya T, Akao H, Kawai Y, Kitayama M, Kajinami K. Nutri-pharmacogenomics of warfarin anticoagulation therapy: VKORC1 genotype-dependent influence of dietary vitamin K intake. *J Thromb Thrombolysis*, 2014; **38**: 105-114.
- 79) Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost*, 1999; **81**: 396-399.
- 80) Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med*, 2004; **116**: 651-656.