

別紙 1

博士論文要旨

論文題目 : プロトコルに基づく薬物治療管理における
薬剤師の貢献に関する研究

申請者 片田 佳希 印

研究分野 医療薬学

紹介教授 佐久間 信至

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などの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 血中濃度トラフ値治療域維持率は 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 (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 ($P = 0.02$)。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* の遺伝子多型等の要因に次いで、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% : 絶食群, 1 日の食事摂取量が 30% 未満 : 中等度低下群, 1 日の食事摂取量が 30% 以上 : Control 群) に分けて検討を行った。絶食群では、Control 群と比べて、PT-INR 最大値 (絶食群 : 2.7, Control 群 : 2.2, $P < 0.05$) および WSI 最大値 (絶食群 : 3.02, Control 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、絶食群では、中等度低下群及び Control 群と比べて、 $WSI_{\max-\min}$ が上昇した (絶食群 : 2.36, 中等度低下群 : 0.84#, Control 群 : 0.50##, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)。一方、 $WSI_{\max-\min}$ と Child-Pugh スコア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、PBPM 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。