

学位論文審査の要旨

申請者は、京都大学医学部附属病院において、個々の患者にあった適切な薬物治療を速やかに提供する方策として、「プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM)」を積極的に導入・実施し、そこで得られた成果に基づいて「PBPM における薬剤師の貢献」の重要性を定量的に評価した。さらに、より複雑な症例に対しては、科学的視点から要因解析を行うことによって、PBPM のより適正な運用が可能となることを示した。以下に本学位論文の審査結果を示す。

プロトコルに基づく薬物治療管理 (Protocol Based Pharmacotherapy Management : PBPM) とは、医師と薬剤師が特定の患者の治療に関して予め作成・合意したプロトコルに従って、薬剤師の主体的な薬物治療管理を可能とする新しい治療ストラテジーである。日本では、最終的には医師の確認・了承が必要であるものの、薬剤師が薬物治療に積極的に介入することによって、その質の向上や安全性の確保に寄与するものと期待される。申請者は、自身が勤務する京都大学医学部附属病院において PBPM の導入・実施に積極的に取り組み、心臓血管外科で実施された次の2つのプロトコルについて、薬物治療の適正化に及ぼす薬剤師介入の臨床的意義と重要性について、定量的な評価を行った。

1) 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

心臓血管外科術後にバンコマイシンが投与された患者を、PBPM が導入された時点を基準として2群に分け比較した結果、PBPM 導入後にはバンコマイシン血中濃度トラフ値治療域維持率は 50%から 80%に上昇し、同時に中毒域到達率は 17%から 0%に低下することを示した。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%へと有意に低下したことから、PK-PD 理論に精通している薬剤師が中心となって TDM オーダを含めたバンコマイシン投与計画の立案を行うことで、その血中濃度を適切に維持し、急性腎障害の発現を防止することが可能であることを明らかにした。

2) 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

心臓血管外科術後にワルファリンが投与された患者を、PBPM が導入された時点を基準として2群に分けて比較したところ、PBPM 導入後には Time in therapeutic range (TTR) が 34.4%から 47.1%に上昇するとともに、維持量到達日数は 8.7 日

から 7.3 日に短縮されたことを明らかとした。この結果より、PBPM によるワルファリン治療の管理は、従来の医師の知識や経験のみに基づいた方法に比べて臨床上有益であることを示した。

さらに申請者は、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ではプロトコルからは予測ができない治療効果の変動が生じた症例を経験した。そこで、単に既定のプロトコルに従うのみでなく、薬剤師自らが科学的視点からの要因解析を行い、より適切な対応を図ることが必要と考え、治療効果の変動要因に関する検証を試みた。心臓血管外科術後にワルファリンが投与された患者 58 名を対象として、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結果、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, $P < 0.05$) およびワルファリンの投与量で補正した PT-INR (WSI) の最大値 (Fasting 群 : 3.02, No Reduction 群 : 1.18, $P < 0.01$) が有意に上昇することを見いだした。さらに、入院期間中の WSI 最大値と最小値の差 (WSI max-min) が、Fasting 群では Moderate 群及び No Reduction 群と比べて上昇することを明らかとした (Fasting 群 : 2.36, Moderate 群 : 0.84#, No Reduction 群 : 0.50##, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)。以上の結果は、絶食と WSI との間に潜在的な相関関係があることを示していることから、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、より柔軟な対応を可能とするプロトコルを作成した。

以上、申請者は自ら PBPM の導入とその実施に参画し、その成果を定量的に解析することで、薬剤師が専門性を活かして積極的にチーム医療に介入することの重要性および意義を明らかにした。さらに、PBPM から逸脱するような症例に対し、その原因を科学的に解析することで、プロトコルの対象範囲を拡大するとともにより適正な対応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 PBPM を実践していく上で極めて重要な知見であるとともに、チーム医療のさらなる発展に大きく貢献するものと考えられる。この様な観点から、申請者は博士 (薬学) にふさわしいと認定した。