

| | | | |
|---------|---------------------------------------|-----|-------|
| 氏名 | たていし ひろき 立石 裕樹 | | |
| 学位の種類 | 博士（薬学） | | |
| 報告番号 | 乙第 1958 号 | | |
| 学位授与の日付 | 令和 4 年 10 月 6 日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士） | | |
| 学位論文題目 | 集中治療領域におけるチーム医療への薬剤師の関わりと薬物相互作用に関する研究 | | |
| 論文審査委員 | （主査） 福岡大学 | 教授 | 神村 英利 |
| | （副査） 福岡大学 | 教授 | 今給黎 修 |
| | 福岡大学 | 教授 | 山内 淳史 |
| | 福岡大学 | 准教授 | 林 稔展 |

内容の要旨

はじめに

集中治療室（intensive care unit：ICU）における薬剤師業務を遂行するうえで多職種連携は必要不可欠であり、薬の専門家としての視点で積極的に ICU チーム医療に参加することが医療の質的向上につながると考えられる。また、薬物相互作用（drug drug interaction：DDI）の確認は重要な薬剤師業務の 1 つであり、ICU では重症患者の複雑かつ著しい病態変化に伴い多くの医薬品が使用されるため DDI のリスクが高いと考えられるが、本邦 ICU において DDI に焦点を当てた報告がないのが現状である。

そこで本研究では、ICU における薬物治療適正化の推進を目的として、ICU における薬剤師の平日常駐化、多職種協働チーム回診（以下、ICU チーム回診）の導入、プロトコルに基づく薬物治療管理（protocol based pharmacotherapy management：PBPM）の導入が与える影響を検討した。さらに、ICU における薬物相互作用の未然回避を目的として潜在的な薬物相互作用（potential DDI：pDDI）のリスク因子解析を行い、ICU で経験した希少な DDI 症例について検討した。

第 1 章 集中治療室におけるチーム医療への薬剤師の貢献

第 1 節 集中治療室における薬剤師の平日常駐化と多職種協働チーム回診の評価

当院 ICU の担当薬剤師は、2016 年 4 月より週 3 日から週 5 日の平日常駐体制へと勤務変更した。また、常駐化と同時に、チーム医療の推進および薬学的介入の増加を目的とした ICU チーム回診を開始した。そこで、ICU チーム回診の導入および薬剤師の ICU 常駐化が、薬学的介入および医薬品関連インシデント件数に与える影響を検討した。その結果、常駐後は常駐前と比較して 1 日あたりの薬学的介入件数が約 2 倍に増加した。ま

た、ICU 全インシデントに占める医薬品関連インシデントの割合は有意に低下した ($p = 0.02$) (表 1)。

表 1 医薬品関連インシデント件数

| | 常駐前 | 常駐後 | <i>P</i> 値 |
|-------------|------------|-----------|------------|
| ICU 全インシデント | 384 | 465 | |
| 医薬品関連インシデント | 102 (26.6) | 93 (20.0) | 0.02 |
| 患者に実施された | 69 (18.0) | 64 (13.8) | 0.09 |
| 患者に実施されなかった | 33 (8.6) | 29 (6.2) | 0.18 |

数値はインシデント件数, () 内は割合を示す. Chi-squared test.

薬剤師が ICU に常駐し、ICU チーム回診を通じて ICU における薬物治療に積極的に関与することは、薬物治療適正化の推進と医療安全の観点から重要であると示唆された。

第 2 節 薬剤師による医薬品に関連した血液・尿検査の代行オーダーの評価

医薬品の効果・副作用を評価する上で血液検査を必要とする場合が多いが、必要な検査項目が測定されず、薬物治療を十分に評価できない事例を経験する。そこで当院では、添付文書で定期的な血液・尿測定が推奨されている医薬品に関して薬剤師は医師の承諾が得られれば検査オーダーの代行入力を可能とする PBPM を導入した。その結果、医師への検査関連の提案はすべて受諾され、薬剤師による主体的な PBPM が多く実施された。ICU において問題となっていた持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) 施行患者の血清リン (phosphate : P) 濃度測定率が PBPM 開始後は開始前と比較して有意に上昇した (表 2)。

表 2 CHDF 施行患者に対する血清 P 濃度の測定率

| | PBPM 導入前 | PBPM 導入後 | <i>P</i> 値 |
|-------------------------------|--------------|---------------|------------|
| CHDF 施行患者数 | 23 | 14 | |
| 血清 P 濃度測定患者数 | 15 (65.0 %) | 14 (100 %) | 0.01 |
| 血清 P 濃度測定の提案受諾回数 | 2/7 (28.6 %) | 17/17 (100 %) | < 0.001 |
| 代行入力件数 | - | 17 | |
| 血清 P 濃度早期測定 ^{a)} 患者数 | 12 (52.2 %) | 14 (100 %) | < 0.001 |

a) CHDF 開始後 3 日以内の測定, Fisher's exact test

本 PBPM は特定の検査項目だけでなく、多くの医薬品の様々な検査項目を対象としているため、今回対象とした ICU における CHDF 施行時の血清 P 濃度測定以外の場面でも

活用可能と考えられ、薬剤師が主体的に薬物治療の適正化を推進できる PBPM であると示唆された。

第2章 集中治療室における薬物相互作用

第1節 集中治療室における潜在的な薬物相互作用のリスク因子解析

医薬品の併用によって生じる DDI が临床上問題となる場合があるが、本邦 ICU において DDI に焦点を当てた報告はない。本研究では、2018 年の 1 年間に当院 ICU に入室し 7 日間以上滞在した患者を対象とし、入室 24 時間後、120 時間後、ICU 退室時の 3 時点における pDDI の内容と頻度、pDDI 発生の危険因子に関して調査した。pDDI の検出には DDI 検出プログラムの Lexicomp Drug Interactions を用いた。その結果、Risk Rating が D-X に該当する臨床的に重要な pDDI が 56.1% の患者で検出された。「フェンタニルとミダゾラム」および「プラスグレルとヘパリン」の pDDI が高頻度で検出された。pDDI の機序は、薬力学的相互作用が 63.3%、薬物動態学的相互作用が 26.7% であった。また、pDDI 発生のリスク因子は入室 24 時間後が「救急外来からの入室」、「人工呼吸器管理」、入室 120 時間後が「ICU 在室日数」、3 時点共通して「使用医薬品数」であった（表 3）。

表 3 pDDI (Risk Rating : D - X) に関連する因子 (多変量解析)

| 因子 | 24 時間 | | | 120 時間 | | |
|--------------|-------|-----------|---------|--------|-----------|---------|
| | オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 | オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 |
| 救急外来からの入室 | 2.98 | 1.10-8.13 | 0.033 | | | |
| 人工呼吸器管理 | 11.8 | 3.25-43.0 | < 0.001 | | | |
| ICU 在室日数 (日) | | | | 1.18 | 1.08-1.30 | < 0.001 |
| 使用医薬品数 (剤) | 1.96 | 1.55-2.47 | < 0.001 | 1.39 | 1.23-1.58 | < 0.001 |

| 因子 | ICU 退室時 | | |
|------------|---------|-----------|---------|
| | オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 |
| 使用医薬品数 (剤) | 1.29 | 1.15-1.45 | < 0.001 |

集中治療領域においては、肝・腎機能障害や体液分布変化などの薬物動態に影響する因子が多く存在するため、患者の病態を理解したうえで DDI の臨床的重要性を考える必要がある。医薬品による患者治療を最適化するためには DDI マネジメントが重要であり、DDI 検出プログラムを用いて自施設 ICU で生じやすい pDDI を把握することが DDI の未然回避につながり、薬物治療の適正化に貢献できると考えられる。

第2節 ブコロームの併用により CYP2C9 を介した薬物相互作用が原因と疑われる低血糖を生じた1症例

ブコロームは本邦のみで使用される非ステロイド性抗炎症鎮痛薬であり、チトクロム P450 (Cytochrome P450 : CYP) 2C9 の阻害作用による DDI を引き起こすが、ワルファリン併用療法以外の DDI 報告はほとんどない。入院前からの定期服用薬であるグリメピリドとボグリボースが大動脈弁置換術後 2 日目に再開となり、血栓塞栓症の予防でワルファリンが開始された。ワルファリンの効果が不十分であったため、術後 9 日目にブコローム 300mg/日が追加された。ブコローム開始 6 日目 (術後 14 日目) の昼食前と夕食前に 56~57 mg/dL の低血糖が生じたため、ボグリボースの投与を中止した。その後、70mg/dL 以下の低血糖は認められなかった (図 1)。

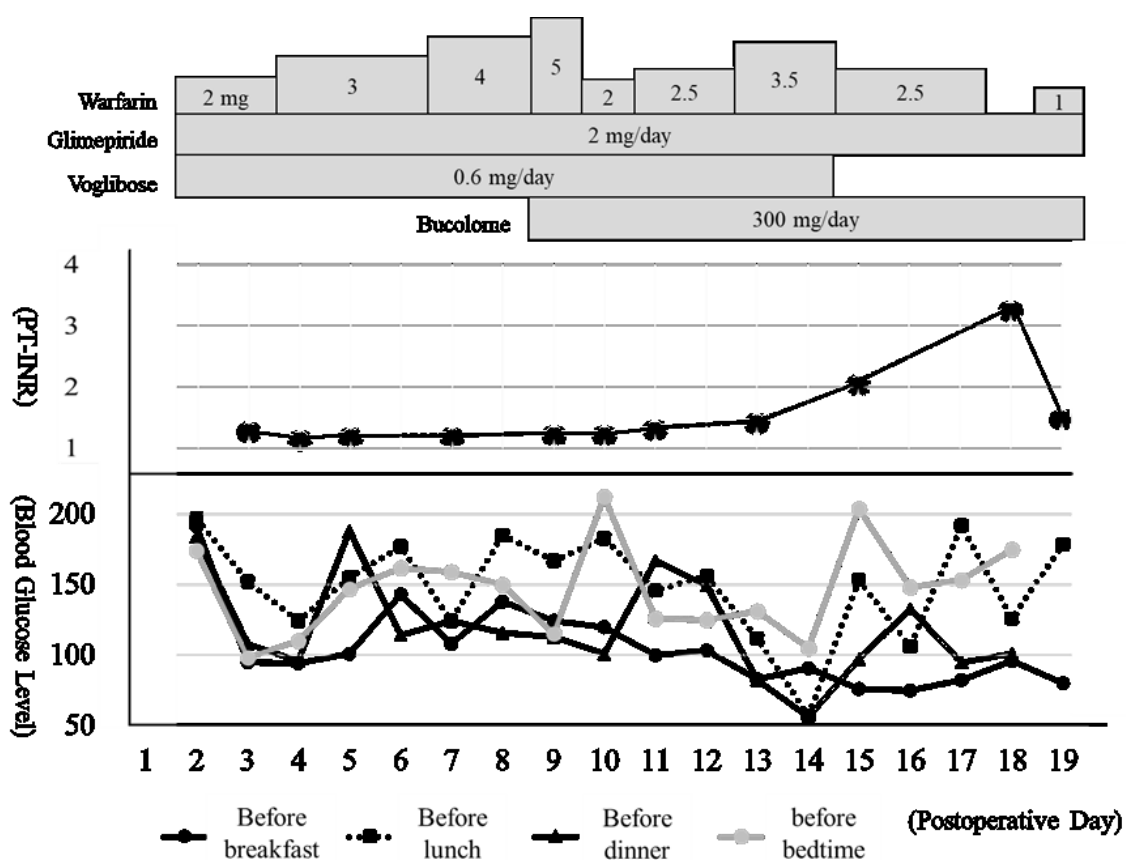


図 1 患者の臨床経過

臨床経過および文献的考察から、本症例の低血糖はブコロームによる CYP2C9 阻害とワルファリンによる CYP2C9 競合的阻害がグリメピリドの薬物動態に影響を与えたことが原因と考えられた。グリメピリドを服用している患者に、ワルファリンの効果増強目

的でブコロームを追加する場合は、DDIによる低血糖が生じる可能性を考慮する必要がある。

総括

本研究ではICUチーム医療における積極的な薬剤師の介入およびPBPM導入がICUにおける薬物治療適正化の推進に貢献できることを示し、DDIに関する新たな知見を提供した。薬剤師が集中治療関連の活動や研究を続けることにより、集中治療領域における薬剤師の存在価値の向上および医薬品使用の適正化に貢献できると考えられる。

審査の結果の要旨

集中治療室（ICU）における薬学的管理指導業務は診療報酬上の評価がなされ、また日本臨床救急医学会が救急認定薬剤師制度を創設し、日本集中治療医学会から薬剤師の活動指針が発出されて、本業務に取り組む施設が増えている。しかしながら、ICUでの薬剤師業務を評価する研究は行われていない。そこで、本研究では福岡徳洲会病院 ICUにおけるチーム医療への薬剤師の貢献度を評価するとともに、ICU患者で起こり得る潜在的な薬物相互作用について検討した。

第1章第1節では、ICUにおける薬剤師の平日常駐化と薬剤師の主導による多職種協働チーム回診の効果を検討した。その結果、薬剤師がICUに平日常駐することにより、1日あたりの薬学的介入件数は約2倍に増加した。また、多職種協働チーム回診による介入では医薬品の副作用関連の指摘が最も多かった。さらには、ICU全インシデントに占める医薬品関連インシデントの割合は有意に低下した。本研究で考案した多職種協働チーム回診は、ICU専従医が不足している病院のopen system ICUにおいて比較的導入しやすく、患者情報や治療方針を共有する方法として汎用性が高いと考えられる。

第1章第2節では、ICUにおける薬物治療の質的向上および医師の負担軽減を目的として、定期的な血液・尿検査が推奨されている医薬品を対象にして、薬剤師の検査オーダー入力を可能とするプロトコルを作成し、これに基づく薬物治療管理（PBPM）の効果について検討した。その結果、医師への検査関連の提案はすべて受諾され、薬剤師による主体的なPBPMが多く実施されるようになった。特に、福岡徳洲会病院 ICUで問題となっていた「持続的血液濾過透析（CHDF）施行中の血清リン（P）濃度測定率」がPBPM開始後は開始前と比較して有意に上昇して、100%になった。本PBPMは特定の検査項目に対する代理オーダーだけでなく、全採用医薬品の検査項目を対象としているため、多くの場面で活用可能であり、今後の薬剤師業務の発展に寄与しうると考えられる。

第2章第1節では、ICUにおける薬物治療の適正化を図るために、潜在的薬物相互作用（pDDI）についての調査を行い、臨床的に重要なpDDIのリスク因子分析を行った。その結果、臨床的に重要なpDDIが半数以上の患者で検出され、「フェンタニルとミダゾラム」および「プラスグレルとヘパリン」等の当該施設で注視すべきpDDIを抽出した。また、pDDI発生のリスク因子は「救急外来からの入室」、「人工呼吸器管理」、「ICU在室日数」および「使用医薬品数」で、これらのリスクはICUの滞在日数で異なることが判明した。本結果より、ICU滞在日数毎にpDDIを考慮すべき患者の特徴が明らかとなり、DDI未然回避を通して薬物治療の適正化に貢献できると考えられる。

第2章第2節では、ICUの患者でブコローム、ワルファリン、グリメピリドの3剤併用

で低血糖が起こることを発見した。ブコロームはシトクロム(CYP)2C9の阻害作用があり、本酵素でワルファリンとグリメピリドは代謝される。また、ワルファリンは血糖降下作用を有している。これらのことから、ブコロームはグリメピリドの代謝を阻害するとともに、ワルファリンの代謝も阻害して血糖降下作用を増強するため、低血糖が生じたものと考察される。

これまでに ICU での薬剤師の業務および潜在的な薬物相互作用の発現リスクを定量的に評価した研究はない。したがって、ICUにおける薬剤師の平日常駐化、薬剤師の主導による多職種協働チーム回診および PBPM の成果を明らかにし、潜在的な薬物相互作用のリスク因子分析を行った本研究は、医療薬学の発展に寄与するものと考えられる。これら一連の研究成果を記述した本論文は学位論文としての的確であると判定した。併せて、これまでの研究業績、公聴会審査における申請者の発表および質疑応答に鑑み、学位を授与するに応分の能力を有すると結論した。