

薬学 研究科

平成 26 年度

(論文提出による博士論文)

堀 部 明 美

学位論文審査結果の報告書

氏 名 堀部 明美

生 年 月 日 昭和 34年 11月 21日

本 籍 (国籍) 日 本

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 第 122 号

学位授与の条件 学位規程第5条2項該当
(博士の学位)

論 文 題 目 病院薬剤師のチーム医療における
TDMへの関わりに関する総合的研究

審 査 委 員

(主 査) 松山 賢治



(副主査) 岩城 正宏



(副主査) 高田 充隆



(副 査)



(副 査)



論文内容の要旨

平成22年4月の厚生労働省医政局長通知（医政発0430第1号）で、医療における医師以外の医療スタッフの業務内容を明確化している。薬剤師に関連する事項として、高度化する薬物療法の中で薬剤師が各種バイタルサインの確認や臨床検査値等を把握しながら薬剤の適正使用に貢献することや、薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、薬剤の適正使用の確認を行うとともに、医師に対し、薬剤選択、投与量、投与方法、投与間隔等の処方内容の変更を提案すること等が医療の質の向上および医療安全の観点から非常に有益であると明記されており、薬剤師の薬物血中濃度モニタリング(TDM)が、チーム医療において薬剤師が実施可能な業務の具体例として挙げられている。

著者が属する独立行政法人国立循環器病研究センター病院（大阪府）では、抗不整脈薬、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA）薬、免疫抑制薬などの薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring: TDM）が治療上の重要な軸となり、医師から薬剤師に対して、迅速な薬物血中濃度の測定を含め様々なTDMコンサルトを実施してきている。しかし、一般的には薬剤師を取り巻くTDM業務は未だに発展の途上にあり、その理由は、大きく分けて以下に述べる3つの項目に集約される。1）薬物血中濃度測定を薬剤部で迅速に測定する環境は限られ、その測定の大部分を検査部門に委託するので、測定から解析までのタイムラグがあること、2）高度化した医療での急性期治療は循環動態の変動が大きく、薬物動態の予測が困難であること、3）TDMに関与している薬剤師と関与していない薬剤師間で、TDM業務に要する知識と技術に格差が存在すること、以上3つの問題点が考えられる。

本研究目的は、著者が実際のTDM業務に関わる中から、バンコマイシン（VCM）とアミオダロン(AMD)の薬物動態の変動要因、長期内服管理の指標、さらに知識と技術の格差を解消するためのTDM教育の在り方を検討することである。

第1章では、2009年4月から2010年1月の10ヶ月間に医師から相談のあった成人症例に関して、VCMのTDMを中心とする薬剤師の介入頻度と投与期間との関係を調査し、抗菌薬投与日数の短縮がTDM業務を中心とした薬剤師業務の効果を反映することを明らかにした。

第2章では、第1章で特に左室補助人工心臓(LVAS)などデバイス装着する患者にMRSA感染症が多かったことを踏まえ、ここではLVAS装着下のVCMの動態に関して、カルペリチド(hANP)投与の影響を中心に薬物動態学的検討を加えた結果、LVAS装着後のVCMの動態はhANP投与による利尿効果よりはLVAS装着による循環動態の改善によるVCMのクリアランスの増加が大きく寄与することを明らかにした。本章の検討により、LVAS装着患者におけるVCMの治療に際しては、LVAS装置による腎機能の改善に伴うVCMの濃度低下に特に注意してUDMを行う必要性があることが示された。

第3章では、AMDと代謝物のデスエチルアミオダロン(DEA)のトラフ血中濃度と投与量比(T/D比)に関して、服用期間と肥満(BMI)について検討し、重回帰分析を実施した結果、AMD

表1 AMD (T/D)比とDEA (T/D)比を説明変数とした場合のBMIと服用期間の相関性を検討した重回帰分析

| AMD の (T/D) 比 | | | |
|---------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|
| | 推定値 | 標準誤差 | p |
| 切片 | -3.91×10^{-1} | 8.53×10^{-2} | 1.88×10^{-5} ** |
| BMI | 2.9×10^{-2} | 3.71×10^{-3} | 3.47×10^{-11} * |
| 服用期間 | 9.02×10^{-5} | 3.51×10^{-5} | 0.0123 * |
| DEA の (T/D) 比 | | | |
| | 推定値 | 標準誤差 | p |
| 切片 | -1.30×10^{-1} | 5.08×10^{-2} | 0.0127 * |
| BMI | 1.68×10^{-2} | 2.21×10^{-3} | 8.57×10^{-11} ** |
| 服用期間 | 2.85×10^{-5} | 2.09×10^{-5} | 0.1775 |

の(T/D)比はBMIと服用期間の双方に関して有意な相関を示し、DEAはBMIと相関性があることを明らかになった(表1)。本研究結果から、AMDは肥満と服用期間の増加により血中濃度が有意に増加し、治療に際して、少なくとも3年以上の長期に亘るTDM管理が必要なことを実証した。

第4章では、6年制薬学生のTDM実習の在り方について検討がなされ、聞き取り調査を基にテキストマイニング手法で解析した結果、実習前は64%がTDMを苦手としていたものが、実習後は89%が興味あるものと有意に変化した ($p < 0.01$, McNemar's chi-square test)。その要因を解析してみると薬剤師がHPLCを用いてアミオダロン、メキシレチン、ミコフェノールなどの血中濃度を実際に測定し、解析業務を行っている場面を目のあたりにしたこと、さらに実習において模擬検体ではあったが、上記薬物血中濃度を実際HPLCで自ら測定実習を行い、血中濃度をコンピュータ解析したことが、学生にインパクトを与え、効果的であったとしている。TDM普及の問題点の一つとして、薬剤師間でTDMに関する知識と技術に格差が存在するが、その解決策として今回、学生で得られたTDMに関する実務実習のノウハウを新人薬剤師の初任者教育に反映させることが有効であると考察している。

論文審査結果の要旨

堀部明美氏の博士学位論文「病院薬剤師のチーム医療におけるTDMへの関わりに関する総合的研究」は、申請者が薬剤師として実際の臨床業務を通じてTDM業務に関わる中から、左室補助人工心臓 (LVAS) 装着下でバンコマイシン (VCM) のTDM、さらに循環器病研究センターの不整脈治療において繁用されるアミオダロン (AMD) のTDMの実例成果をまとめ、最後に薬学生や新人薬剤師に対するTDM教育の在り方を提言した論文である。

第1章では、著者が2009年4月～2010年1月の10ヶ月間に医師から相談のあった成人症例に対してVCMのTDMを中心にする薬剤師の介入頻度と投与期間の関係を調査し、投与日数の短縮がTDMを中心とした薬剤師業務の効果を反映するものとした内容で、著者が本格的にTDMに取り組む端緒となった事例をプロローグとして記述している。

第2章では、1章で特にLVAS装着患者においてMRSA感染症の頻度が特に高いという実態に鑑み、LVAS装着患者におけるVCMのクリアランスの変化についてカルペリチド併用の意義を検討した結果、VCMのクリアランスが増大は、LVAS装着によるクレアチニンクリアランスの増加が主因であるということを実証し、臨床的にはLVAS装着から腎機能の改善に伴うVCM濃度の低下に特に注意してTDMを行う必要性があることを示した。

第3章ではAMDと代謝物のデスエチルアミオダロン(DEA)のトラフ血中濃度と投与量比(T/D)比に関して、服用期間と肥満(BMI)について検討し、重回帰分析を実施した結果、AMDの(T/D)比に関してはBMIと服用期間のいずれに関しても有意な相関を示し、DEAはBMIと相関性があることを明らかにした。以上の検討から、AMDの長期内服治療においてはAMDおよびDEAの血中濃度に関して服用開始からすくなくとも3年以上の長期のTDM管理が重要であるとの見解が得られた。

第4章では、6年制薬学生のTDM実習の在り方について検討がなされ、聞き取り調査を基にテキストマイニング手法で解析した結果、実習前は64%がTDMを苦手としていたものが、実習後は89%が興味あるものと有意に変化した。その要因を解析してみると薬物血中濃度を直接HPLCで自ら測定実習を行い、血中濃度をコンピュータ解析したことが、学生にインパクトを与え、効果的であったとしている。TDM普及の問題点の一つとして、薬剤師間でTDMに関する知識と技術に格差が存在するが、その解決策として今回、学生で得られたTDMに関する実務実習のノウハウを新人薬剤師の初任者教育に反映させることが有効であると考察している。

以上、本研究は、医薬品の適正使用の推進者たる薬剤師がTDMを介して高度専門医療の推進に大きく寄与出来ることを示す共に、学生や新人薬剤師に対するTDM教育の在り方まで示した優れた研究であると認められる