



医療安全に関する薬剤師の貢献

優秀賞

薬物動態学的アプローチによる 薬物治療の安全確保への貢献

岩本 卓也*, 賀川 義之**, 奥田 真弘*

IWAMOTO Takuya, KAGAWA Yoshiyuki, OKUDA Masahiro

*三重大学医学部附属病院薬剤部

**静岡県立大学薬学部臨床薬剤学

はじめに



患者中心のチーム医療のなかで、薬剤師には薬学の専門知識により患者に安全かつ有効な薬物治療を提供し、さらに薬物に関連した医療過誤を防ぐことが期待されている。この期待に応えるために、薬剤師は薬物の治療効果を的確に評価し、安全管理に関しては、副作用の予防策や副作用を早期発見するための方策を構築する必要がある。

これまでにわれわれは、薬物の体内動態や薬力学的作用の特徴を解明することで、医薬品の適正使用に努めてきた。薬物血中濃度モニタリング (TDM) 業務では、薬物血中濃度と臨床効果や副作用との関係や測定機器の精度について評価を行い、医療の安全性の向上に関わる情報を提供してきた^{1)~5)}。また、薬剤管理指導では、てんかん患者や重症筋無力症患者の薬物治療の評価^{6)~7)}、およびステロイド薬による糖尿病の発症頻度とその対策について報告してきた⁸⁾。今回の報告では、これまでにわれわれが行ってきた薬物動態学の理論を活用した医療安全に対する取り組みの2例について紹介する。

バンコマイシン 適正使用への取り組み



○ バンコマイシンTDMの有用性に関する検討
バンコマイシン (VCM) は、過剰投与により腎毒性や聴覚障害などの副作用を発現する可能性があり、患者個々の体内動態に基づいた投与設計が必要とされる。三重大学医学部附属病院 (以下、当院) 薬剤部では、1995年12月よりVCMのTDMを開始しており、点滴直前値 (トラフ値) $15 \mu\text{g/mL}$ 以下、点滴終了後1時間値 (ピーク値) $25 \sim 40 \mu\text{g/mL}$ を有効域として投与設計を行っている。しかし、最近では、VCMの血中濃度と治療効果との関係が明らかでなく、また、VCM単独投与では副作用の発現率が低いため、副作用発現のリスクの高い患者以外にはTDMは不必要と結論している報告がある⁹⁾。特に、ピーク濃度に関する臨床報告は少なく、測定意義や有効域については曖昧である。

そこで当院では、1996年1月から2002年3月までの薬物血中濃度、血液検査および細菌検査データをレトロスペクティブに解析し、TDMの有用性について検討を行った。その結果、血中濃度を適正化することが腎機能障害の回避や治療効果の向上に有用であることを見出した²⁾。以下に、そ

医療安全に関する薬剤師の貢献

表 1 TDM実施群と非実施群との腎機能低下の発症率の比較

	TDM実施群	TDM非実施群
人数 (男性 / 女性)	73 (48/25)	111 (73/38)
年齢*	51.8±25.8	53.3±23.1
VCM投与期間 (日)*	19.8±12.8	21.8±18.7
VCM治療開始前のC _{Cr} (mL/min)*	59.6±16.3	60.4±19.5
VCM治療後のC _{Cr} (mL/min)*	56.5±16.8	51.1±19.9 [†]
SC _r が上昇した患者 (人数, 括弧内は発症率)		
0.3~0.6mg/dL	3 (4.1%)	8 (7.2%)
0.6~1.0mg/dL	2 (2.7%)	5 (4.5%)
1.0mg/dL	1 (1.4%)	7 (6.3%)

C_{Cr}: クレアチニンクリアランス, SC_r: 血清クレアチニンSC_rの上昇値 = (VCM治療中のSC_rの最大値) - (治療開始前のSC_r値)

*: 平均値±標準偏差

†: $p < 0.05$ (Paired *t*-test)

の研究概要について述べる。

(1) バンコマイシンによる腎機能低下の防止を目的としたTDMの有用性

MRSA感染症によりVCM注の投与を受けた患者184人を対象とし、腎機能低下 (MRSA感染症による腎機能低下を含む) の発生頻度を、TDM実施群 (n=73) と非実施群 (n=111) で比較した。TDM実施群は、VCM投与開始後10日以内にTDMを実施された患者群である。腎機能の低下は、血清クレアチニン (SC_r) 値およびクレアチニンクリアランス (C_{Cr}) を指標とした。

2群間で、性別、年齢、VCM治療期間、VCM治療開始前のC_{Cr}に差はみられなかった (表1)。一方、VCM治療後のC_{Cr}は、TDM非実施群で治療開始前に比べ有意に低下した ($p < 0.05$) のに対し、TDM実施群では著しいC_{Cr}の低下は認められなかった。VCM投与期間中におけるSC_r値の上昇に関しては、0.3~0.6mg/dL上昇したケースは、非実施群では7.2%であり、実施群では4.1%であった。同様に0.6~1.0mg/dL上昇したケースは

それぞれ4.5%、2.7%、また、1.0mg/dL以上上昇したケースはそれぞれ6.3%、1.4%であり、いずれも非実施群で高率であった。このように、TDMの実施により腎機能低下の指標であるC_{Cr}の低下やSC_r値の上昇を抑えることができた。この結果より、TDMを行うことでVCMの投与量が適正化され、腎機能障害の防止に貢献できたと考えられた。

(2) 血中濃度の適正化によるMRSA治療期間の短縮

VCMの治療効果とピーク濃度との関係についての検討は、MRSA肺炎 (n=38) および敗血症患者 (n=15) で、MRSAの消失が菌培養により確認された患者を対象に行った。対象者は、VCM治療後10日以内にTDMを実施されており、Group AはVCMのピーク濃度が25 μg/mL以上、Group Bはピーク濃度が25 μg/mL未満の患者群とした。さらに、MRSAが消失するまでの期間、C反応性蛋白 (CRP) 値を2群間で比較した。

結果を表2に示す。2群間で、性別、年齢、MRSA肺炎およびMRSA敗血症の人数、VCM治療

表 2 VCMピーク濃度により類別した2群間の臨床転帰の比較

	Group A	Group B
	VCMピーク濃度	
	25 $\mu\text{g/mL}$ 以上	25 $\mu\text{g/mL}$ 未満
人数 (男性 / 女性)	29 (18/11)	24 (18/6)
年齢*	60.1 \pm 17.7	52.4 \pm 26.0
MRSA肺炎	n=20	n=18
MRSA敗血症	n=9	n=6
MRSAの治療期間 (日)*	14.1 \pm 6.6	27.0 \pm 14.6 [†]
CRP値 ($\mu\text{g/mL}$)*		
VCM治療開始前	13.8 \pm 7.8	11.3 \pm 7.1
VCM治療後14日間の最小値 [†]	1.8 \pm 1.9	3.6 \pm 3.9 [†]
VCM平均トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)*	11.8 \pm 6.9	7.0 \pm 4.2 [‡]

CRP: C反応性蛋白

*: 平均値 \pm 標準偏差†: $p < 0.05$ (Student's *t*-test), ‡: $p < 0.01$ (Welch's *t*-test) [ともにGroup AとGroup Bとの比較]

開始前のCRP値には有意な差はみられなかった。一方, MRSAの消滅が確認されるまでの期間は, Group Aが14.1 \pm 6.6日であり, Group Bの27.0 \pm 14.6日に比べ有意に短かった ($p < 0.05$)。この結果は, Group AにおけるVCM治療後14日間でのCRPの最小値1.8 \pm 1.9 $\mu\text{g/mL}$ が, Group Bの3.6 \pm 3.9 $\mu\text{g/mL}$ に比べ有意に低かった ($p < 0.05$) こととも対応している。また, Group Aの平均トラフ濃度(11.8 \pm 6.9 $\mu\text{g/mL}$)は, Group Bの7.0 \pm 4.2 $\mu\text{g/mL}$ に比べ有意に高かった ($p < 0.01$)。これらの結果より, MRSA肺炎および敗血症では, VCMのピーク濃度を適正化することが治療効果の向上に繋がると考えられた。また, VCMは濃度依存型の薬剤であるため, トラフ濃度を高目に保持した(表2)ことも治療効果の向上に寄与した可能性がある。

(3) バンコマイシンの有効血中濃度

トラフ濃度15 $\mu\text{g/mL}$ 以上では腎機能障害の発

生率が上昇する可能性があることから, トラフ濃度の有効域は5 ~ 15 $\mu\text{g/mL}$ とし, 重症例では10 ~ 15 $\mu\text{g/mL}$ を目標に投与設計を行っている。最近われわれは, 蛍光偏光免疫法(TDxアナライザー)で測定されるVCMのトラフ濃度がピーク濃度に比べて有意に過大評価されることを明らかにした⁵⁾。これは, VCMの分解物や代謝物との交差反応性による影響と考えられるが, 蛍光偏光免疫法で求めたトラフ濃度はピーク濃度に比べていくぶん不正確であることを意味している。近年, ピーク濃度の測定は不必要とする報告があるが, トラフ値の測定精度上の問題点を考慮すると, 治療効果が不十分なケースには, ピーク濃度もあわせて適正化(25 ~ 40 $\mu\text{g/mL}$)する必要があると考えられる。

(4) 抗MRSA薬の初期投与設計

VCM血中濃度の適正化が副作用の防止や治療効果の向上に貢献できるというエビデンス, およ

医療安全に関する薬剤師の貢献

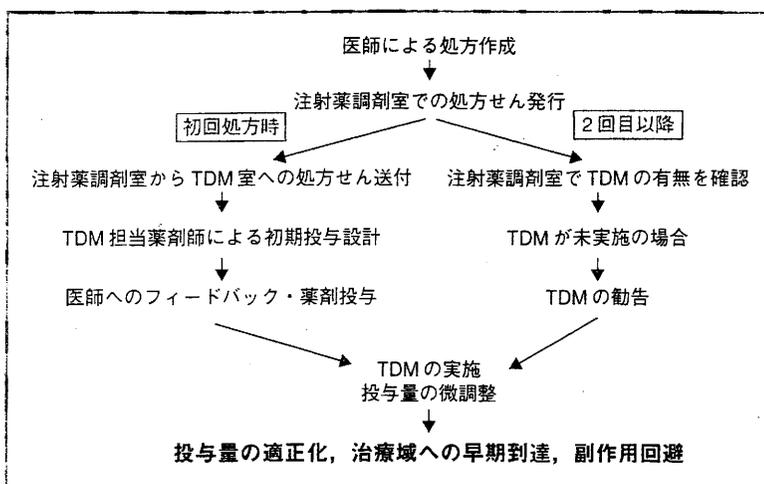


図 1 抗MRSA薬の投与設計のフローチャート

び処方作成により近いところで能動的な薬学的介入を行う目的から、当院では2002年6月より抗MRSA薬であるVCM、テイコプラニン、アルベカシンの初期投与設計を開始した。

図1に抗MRSA薬の投与設計のフローチャートを示す。初回処方時は、処方せんがTDM室へ送付され、TDM担当薬剤師が初期投与設計を行う。当日中に推奨投与量を医師にフィードバックし、投与設計に基づいて薬剤が投与される。その数日後にTDMが行われ、投与量の微調整を行う。一方、2回目以降の処方時は、注射調剤室でTDMの実施歴を確認し、TDMが未実施の場合、医師にTDMを行うよう勧告することとした。本システムの運用により、リアルタイムで投与量、投与間隔が調整でき、治療域への早期到達や副作用を事前に回避することができると考えられた。

薬剤管理指導における
副作用モニタリング

○ 神経疾患患者におけるステロイド糖尿病の発症率の検討

ステロイド薬は、糖新生を増加させ、糖の細胞

内への取り込みや利用を抑制することにより耐糖能異常を発症させる。ステロイド薬による糖尿病の発症頻度は、一般に5~20%¹⁰⁾といわれる。しかし、神経疾患におけるステロイド薬の使用は、他領域の免疫疾患に比べ大量かつ長期に使用されるのが特徴的であり、病棟活動での副作用モニタリングを通して、耐糖能異常を発症する患者が非常に多いことを経験した。そこで、ステロイド薬服用中の神経疾患患者の血糖測定を行い、耐糖能異常の発症率および危険因子について検討を行った⁹⁾。なお、この研究は三重大学医学部の倫理委員会の承認(No.561)を得ている。

(1) ステロイド糖尿病の発症率

本研究は、当院神経内科に入院した神経疾患患者のうち、プレドニゾロン(PSL)30~60mg/日、分1朝食後を2週間以上継続して服用した25名を対象とした。対象者は、これまでに糖尿病および高脂血症を指摘されたことがなく、血糖に影響を与えるホルモン剤、免疫抑制剤の使用および疾患の既往歴はなかった。また、いずれの対象者の家族歴にも糖尿病はなかった。血糖値の測定は、食前および食後2時間後に行い、空腹時血糖126mg/dL以上、随時血糖200mg/dL以上を糖尿病

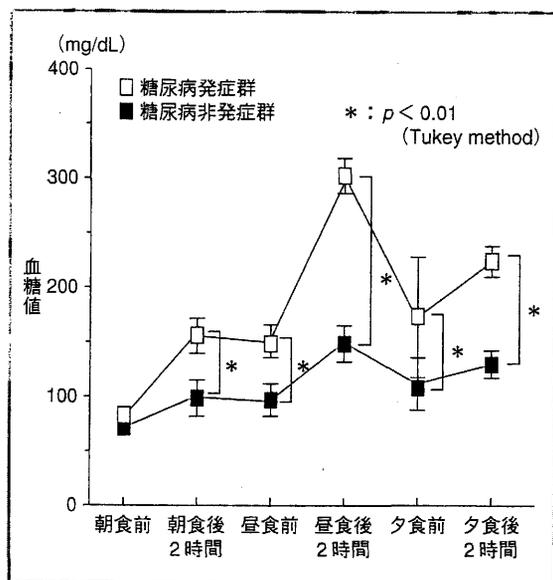


図2 ステロイド糖尿病発症群 (n=13) と非発症群 (n=12) の1日血糖値の推移

と診断した。

PSLの投与により糖尿病を発症した患者は25人中13人であり、全体の52.0%と高率であった。糖尿病を発症した群と発症しなかった群の血糖値の日内変動を図2に示す。両群の血糖値は、朝食後より上昇し、昼食後2時間値が最大となった。そして、両群の血糖値を比較すると、朝食前の血糖値以外は糖尿病発症群の血糖値が有意に高く ($p < 0.01$)、特に昼食後2時間後の血糖値には大きな差 (309.3 ± 60.3 vs 156.3 ± 25.8) がみられ、糖尿病発症群に属するすべての患者の血糖値は 200mg/dL 以上であった。

今回の結果から、PSLの最高血中濃度到達時間および血中濃度の消失半減期は、それぞれ1.3時間、2.2時間と短い、生物学的半減期は12~36時間と長い、PSLは日中にわたり血糖値を上昇させたと考えられる¹¹⁾。そして、ステロイド糖尿病の診断には、血糖値が最も上昇する昼食後2時間値を指標とすることがよいことが判明した⁹⁾。

(2) ステロイド糖尿病の発症の危険因子

ステロイド糖尿病発症の危険因子について検討するために、糖尿病発症群 (n=13) と非発症群 (n=12) との各種パラメータの比較を行った。結果を表3に示す。糖尿病群の平均年齢は、 59.1 ± 10.2 歳であり、非発症群の 41.3 ± 18.0 歳に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、PSL治療開始前のコレステロール値は両群間で差がみられなかったが、PSL治療後の糖尿病群の平均値は $226.8 \pm 36.4\text{mg/dL}$ であり、非発症群の $188.1 \pm 27.2\text{mg/dL}$ に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。BMI、PSLの累積投与量、投与期間、中性脂肪値については、両群間で有意な差は認められなかった。この結果より、PSLによる耐糖能異常は、高齢者に発症しやすく、脂質代謝異常を高率に伴うことが明らかとなった⁹⁾。

(3) ステロイド糖尿病を早期発見するための対策

ステロイド薬服用者の血糖測定は、口渇、多飲、神経障害等で高血糖が疑われない限り、早朝のみに行われることが多い。しかし、ステロイド薬を朝食後に大量服用 (PSLで 30mg/日 以上) している患者の血糖値は、昼食後2時間値が最も上昇していることから、この時間の血糖値を耐糖能異常の判断に用いることがよいと考えられる。また、今回の検討より、ステロイド糖尿病は高齢者に発症しやすく、脂質代謝異常を高率に伴うことが明らかになった。食後高血糖、高齢および高脂血症は、冠血管合併症の危険因子であることが大規模臨床研究で証明されていることから^{12), 13)}、高齢者におけるステロイド薬の大量投与時には、冠血管合併症に対する注意が必要と考えられる。以上の結果をもとに、当院神経内科病棟では、PSL 30mg/日 以上を服用中の患者に対して、60歳以上または血清コレステロール値の上昇等の耐糖能異常発症のリスクがある場合には、昼食後2時間の血糖値を測定してステロイド糖尿病の予防や早期

医療安全に関する薬剤師の貢献

表 3 ステロイド糖尿病の発症群と非発症群における各種パラメータの比較

パラメータ	糖尿病発症群 (n=13)	糖尿病非発症群 (n=12)
年齢*	59.1±10.2 [†]	41.3±18.0
BMI (g/m ²)*	21.3±6.2	21.4±3.0
PSLの累積投与量 (g)*	6.5±7.7	5.4±7.4
PSLの1日投与量 (mg/day)*	42.7±11.4	42.1±11.2
PSLの投与方法		
連日投与	n=9	n=6
隔日投与	n=4	n=6
PSLの治療期間 (週)*	6.9±8.3	6.7±7.2
血清コレステロール値 (mg/dL)*		
PSL治療開始前	186.2±28.7	186.2±36.6
PSL治療後	226.8±36.4 [†]	188.1±27.2
血清トリグリセリド値 (mg/dL)*		
PSL治療開始前	112.5±23.3	96.3±28.6
PSL治療後	115.2±22.5	105.3±35.0

BMI : body mass index

* : 平均値±標準偏差

† : p<0.01 (Student's t-test) [糖尿病発症群と糖尿病非発症群との比較]

発見に努めている。

おわりに



医療安全の確保における薬剤師の重要な役割として、薬物動態および薬力学的作用の理論を臨床現場に応用して、副作用の防止や治療効果の向上に貢献することが考えられる。最近、薬物動態学の進歩により、多くの薬物の体内における詳細な動態が明らかになっている。また、薬物の体内動態は有用性や安全性を左右する重要な要因であることが、医師、看護師にも理解されるようになっており、薬物動態学を専門とする薬剤師への期待が今後ますます高まると思われる。今後も、チーム医療のなかで、薬学の専門性を活用して医療の

安全を推進し、その成果を学会発表や論文投稿することで薬剤師の共通の財産として残していきたい。

【引用文献】

- 1) 岩本卓也, 賀川義之, 松田浩明, 他 : 院内原末10倍散から市販10倍散細粒剤への切り替えに伴うフェニトイン血中濃度の変動. TDM研究, 17 : 66-70, 2000
- 2) Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M : Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. Biol Pharm Bull, 26 : 876-879, 2003
- 3) Kagawa Y, Iwamoto T, Matsuda H, et al : Comparative evaluation of digoxin concentrations determined by three assay systems: TDx, IMx and OPUS. Biopharm Drug Dispos, 25 : 21-26, 2004
- 4) Kagawa Y, Yanagawa M, Muraki Y, et al : Comparison of cyclosporine concentrations in renal transplant recipients using ACMIA and mFPIA methods. Clin Biochem, 37 : 1016-1021, 2004
- 5) Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M, et al : Factors



- influencing the overestimation of plasma vancomycin concentrations measured by the Abbott TDx technique. Ther Drug Monit, 27 : 58-62, 2005
- 6) 岩本卓也, 大達清美, 内藤 寛, 他 : 新規てんかん症状スコアから試みた側頭葉てんかん患者の薬物治療の評価. 日病薬誌, 38 : 861-863, 2002
- 7) Iwamoto T, Ioka M, Naito Y, et al : Successful treatment by tacrolimus in two patients with Osseman's grade III intractable myasthenia gravis and elderly II b. Yakugaku Zasshi, 12 : 237-241, 2004
- 8) Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, et al : Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. Pharmacotherapy, 24 : 508-514, 2004
- 9) Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH : Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? Ann Pharmacother, 27 : 594-598, 1993
- 10) 高松和永, 橋本浩三 : ステロイド糖尿病の治療. Medical Practice, 13 : 933-936, 1996
- 11) Schummer BP, Parker KL : Adrenocortical steroids and their synthetic analogs. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (edited by Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG), 10th ed, McGraw-Hill, 2001, pp1655-1675
- 12) The DECODE study group : Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet, 354 : 617-621, 1999
- 13) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD : Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA, 256 : 2823-2838, 1986

平成18年度日本薬学会医療薬科学部会論文賞公募

- テ ー マ 「薬学生病院・診療所・薬局実務実習における医療人教育に向けた薬剤師の貢献」
- 締め切り 2006年1月20日(金)
- 形 式 特に定めないが、MS-Wordで作成することが望ましい。
4,000~5,000字の論文をA4縦位置、横書きで作成のこと。
図表は別紙に5点以内。
- 送付先 〒371-8511 前橋市昭和町3-39 群馬大学医学部附属病院薬剤部
日本薬学会医療薬科学部会 世話人代表 堀内 龍也