

学 位 論 文 要 旨

薬剤師の介入による薬物療法の改善に関する研究

中国労災病院 薬剤部

山崎 美保

従来の薬剤管理指導業務に加え、平成 24 年度に病棟薬剤業務実施加算が新設され、急速に薬剤師の病棟配置が進んだ。日々進歩する医療の中で医薬品の安全性の確保、質の高い薬物療法の実現のため、薬剤師に求められる役割は大きくなっている。本研究では、副作用を疑い薬剤を変更した結果を検証、相互作用による効果減弱の機序と有害事象の増強機序について明らかにした。

1. H₂受容体拮抗薬からプロトンポンプインヒビターへの切り替えによる、術後せん妄の発症頻度減少に関する研究

術後せん妄は手術侵襲を契機に急性発症する意識障害を主徴とした精神障害である。中国労災病院の消化器外科病棟で行われた高齢患者の術後せん妄の発症率を調査した結果、臓器別で肝臓が最も高くなっていた。せん妄の発症を減少させるため、薬剤師が肝臓切除術の臨床パスを検証し、医師に抗潰瘍薬を H₂ 受容体拮抗薬 (H₂RA) のファモチジンからプロトンポンプインヒビター (PPI) であるオメプラゾールに切り替えることを提案し、変更された。日本語版 NEECHAM Confusion Scale (J-NCS) を用いて、臨床パス変更前後のせん妄の発症率・重症度を評価した。臨床パス変更前のファモチジンが投与された患者 (H₂RA 群) では、術後せん妄の発症率は 90%であったのに対し、変更後オメプラゾールが投与された患者 (PPI 群) では 27.3%であり、せん妄発症率は PPI 群で有意に低下した (Fig.1)。術後の J-NCS スコアは、H₂RA 群に比較し PPI 群では常に高値であり、手術日と術後 2 日目に有意差を認めた (Fig.2)。中程度から重度の混乱・錯乱とされる J-NCS スコア 19 点以下の患者は H₂RA 群で 5 名いたのに対し、PPI 群ではいなかった。臨床パスを H₂RA から PPI に変更することで、肝臓切除術後のせん妄の発症率と重症度が低下したことが示唆された。

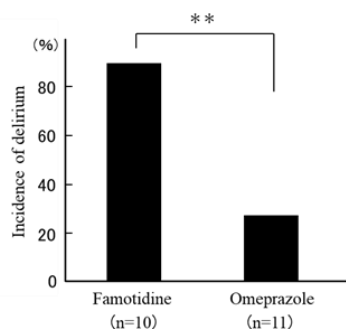


Fig. 1. Incidence of postoperative delirium.

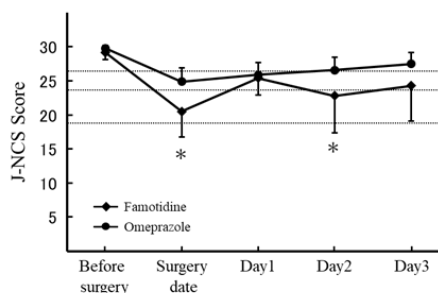


Fig. 2. Changes in the J-NCS score.

2. 酸化マグネシウムと酸分泌抑制薬の相互作用に関する研究

浸透圧性下剤として広く使用される MgO は、胃で $2\text{HCl} + \text{MgO} \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$ 、続いて腸管で $\text{MgCl}_2 + 2\text{NaHCO}_3 \rightarrow 2\text{NaCl} + \text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ という化学反応を受ける。H₂RA や、PPI を服用すると胃酸分泌が抑制され胃内での MgCl₂ 生成が進まず、結果として作用本体の Mg(HCO₃)₂ の生成が欠乏し、MgO の緩下作用が減弱することが予想される。本研究では実臨床において、H₂RA や PPI の併用により MgO の緩下作用に差を認めるか否かを臨床効果および in vitro 実験で検証した。下部消化管術後に MgO が処方された患者において、H₂RA や PPI を併用することで排便コントロールに要した MgO の投与量は、MgO 単独患者に比較し有意に多くなっていた (Fig.3)。胃酸が分泌されない胃全摘患者においても同様の結果が得られた。また、pH 4.5 (胃酸分泌抑制モデル) の溶液における MgO の溶解度は pH 1.2 (胃酸分泌モデル) の溶液の約 40 分 1 に減少した (Fig.4)。MgO と酸分泌抑制薬 (H₂RA や PPI) を併用すると MgO が溶解せず、結果 Mg(HCO₃)₂ の生成量が減少し、MgO の緩下作用が減弱することが示唆された。

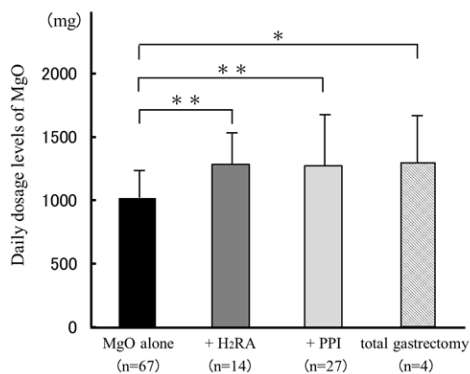


Fig. 3. Daily dosage levels of MgO in the MgO monotherapy group, the combination groups of H2RA and PPI, and total gastrectomy group.

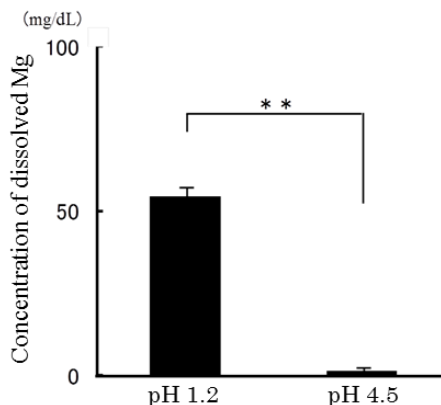


Fig. 4. Concentration of dissolved Mg at pH 1.2 and pH 4.5.

3. エピルビンとホスアプレピタント併用による注入部位反応の発現機序に関する研究

抗悪性腫瘍薬のエピルビン (EPI) を使用するがん化学療法において、制吐薬を内服薬のアプレピタント (AP) からホスアプレピタント (FAP) に切り替えたところ、注入部位反応の頻度が上昇したため、*in vivo* で検証した。ラットに EPI と FAP を同じ部位から投与した場合、別々の部位から投与した場合や、AP を経口投与した場合に比較し、血管組織内の EPI 濃度が高値を示し (Fig.5)、投与部位の血管は炎症や壊死を起こしていた。本研究により、FAP と EPI を併用すると、投与部位の EPI の血管組織内分布が上昇して血管内皮を障害し、静脈炎を含む注入部位反応が惹起されることが示唆された。

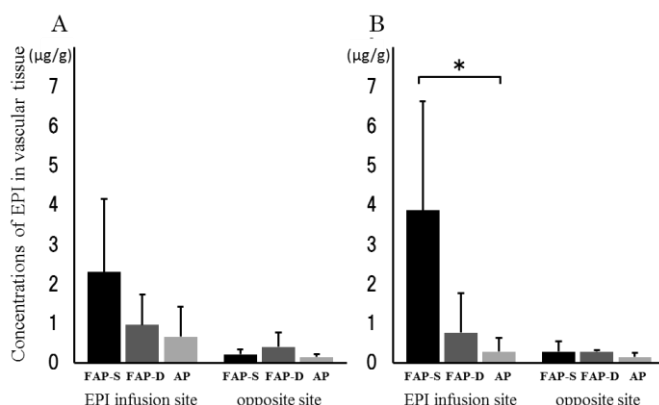


Fig. 5. Concentrations of epirubicin (EPI) in vascular tissue at the infusion site at 30 min (A) and 24 h (B) after a 5 min-EPI constant rate infusion in rats.

【発表論文】

1. Yamasaki M, Funakoshi S, Matsuda S, Imazu S, Takeda Y, Murakami T, Maeda Y : Interaction of magnesium oxide with gastric acid secretion inhibitors in clinical pharmacotherapy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 70: 921-924.
2. Yamasaki M, Kimura R, Mayahara S, Maeda Y, Takahashi M, Nishida T, Oda K, Murakami T : Study on the infusion-site adverse events and vascular distribution of epirubicin in chemotherapy with epirubicin and fosaprepitant, *Molecular and clinical Oncology*. 2019; 11: 43-49.
3. Yamasaki M, Fukuda Y, Tanimoto A, Narahara M, Kawaguchi Y, Ushiroda H, Fukuda S, Murakami T, Maeda Y : Reduction in the rate of postoperative delirium by switching from famotidine to omeprazole in Japanese hepatectomized recipients. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2019; 5: 10, <https://doi.org/10.1186/s40780-019-0139-1>

学位審査報告書

学位申請者 山崎 美保
学位論文題目 薬剤師の介入による薬物療法の改善に関する研究

論文審査委員

主査 井上 敦子
副主査 町支 臣成
副主査 道原 明宏

論文審査及び試験の結果の要旨

山崎美保氏の論文は、薬剤師の関わる臨床の現場で起こる、薬の未知の副作用・相互作用、ポリファーマシーの問題等に対して、医薬品の有効性と安全性の確保のために、「薬剤師の介入による薬物療法の改善に関する研究」を行い、次の3つの知見を得たものである。

1. 薬物の副作用：肝臓切除術後にせん妄発症事例が多く、 H_2 受容体拮抗薬のファモチジンによる術後せん妄の誘発について症例を解析した。
2. 薬物相互作用による効果減弱：酸化マグネシウムと酸分泌抑制薬を併用すると、酸化マグネシウムの緩下効果が減少した。これは、胃内の pH の上昇により酸化マグネシウムの溶解度が低下したためであることを証明した。
3. 薬物相互作用による有害事象の増強：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬のエピルビシンと制吐薬の選択的ニューロキニン 1 受容体拮抗薬のホスアプレピタントによる注入部位反応の増強について症例を解析し、動物実験で検証した。

以上のように本論文は、安全かつ効果的な薬物療法を行うため薬剤師が関与して副作用を防御することのできた事象を解析、研究し、医療の臨床の現場において、薬剤師が医薬品の安全性を確保し、質が高く、患者の QOL をより高く維持できる薬物療法の実現に貢献したことを示している。

本学位請求論文は、福山大学薬学研究科指導教員により必要な研究論文指導を受けたうえ提出されたものであり、本研究科学位授与規程に従い、審査委員会による外国語試験、最終試験及び所定の審査に合格したので、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと判定する。以上のことから、論文審査及び最終試験の結果を合格と認める。

以上