

分担研究報告書

糖尿病におけるトロンボキサン/プロスタサイクリン産生比の変動に関する研究

分担研究者 水柿道直 東北大学医学部附属病院薬剤部

トロンボキサン A₂ (TXA₂) は強力な血小板凝集作用を示すのに対し、プロスタサイクリン(PGI₂) はこれと相反する作用を示す。糖尿病患者では、慢性的な高血糖状態の結果、網膜症や腎症などの血管障害性の合併症を併発するため、トロンボキサン/プロスタサイクリン (TX/PGI) 産生比の不均衡が推察された。

そこで本研究では、TXA₂ 産生の指標として尿中 11-dehydro-TXB₂ を PGI₂ 産生の指標として尿中の 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} を対象とし、感度及び化合物選択性に優れるガスクロマトグラフィー/選択イオン検出 (GC/SIM) 法を用いた定量を行い、両化合物の定量値の比から TX/PGI 比の検討を行った。

その結果、糖尿病患者、特に合併症併発患者では TX/PGI 比が有意に高値を示し、糖尿病患者は血栓形成傾向を示すことが明らかとなった。モデルマウスを用いた実験では、糖尿病の発症及び進行と TX/PGI 比の上昇に関連性が認められた。

尿中 TX/PGI 比の測定は、糖尿病患者における合併症の発症及びその治療効果のモニタリングへの有用性が示された。

A. 研究目的

プロスタサイクリン (PGI₂) とトロンボキサン A₂ (TXA₂) は高度不飽和脂肪酸のアラキドン酸から産生されるプロスタノイドである。主に血管内皮細胞で産生される PGI₂ は強力な血小板凝集抑制及び血管拡張作用を示すのに対し、主に血小板で産生される TXA₂ はこれと相反する作用を示す。これらの正常な産生比は血管系の恒常性を維持するために重要である。

糖尿病は糖代謝障害による高血糖を特徴とする疾患であり、高血糖状態が慢性的に続くことにより大動脈瘤や冠状動脈硬化症などの大血管障害や、網膜症、腎症などの細小血管障害、神経障害を引き起こす。特に糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症及び糖尿病性神経症は三大合併症として知られている。これらの合併症は血管病変により発症するため、トロンボキサン/プロスタサイクリン (TX/PGI) 比の不均衡はこれらの病態変化と密接な関係にあるものと考えられる。

生体内におけるプロスタノイドの動態を解析するためには、産生量の把握が必要であるが、これらの産生は局所的で微量であり、半減期も短いため、指標として安定代

謝体の測定が必要となる。

そこで本研究では、TXA₂ 産生の指標として尿中 11-dehydro-TXB₂ を、PGI₂ 産生の指標として尿中 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} を用い、感度及び化合物選択性に優れるガスクロマトグラフィー/選択イオンモニタリング (GC/SIM) 法を用いた定量を行い、TX/PGI 産生比の検討を行った。

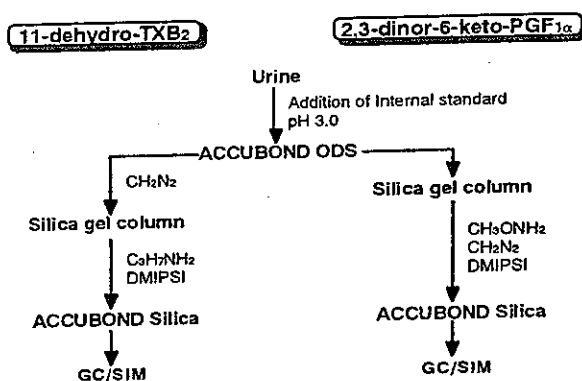
次に、臨床応用として糖尿病患者尿中の TX/PGI 比の検討を行った。さらに糖尿病モデルマウスにおける TX/PGI 比の測定を行い、比の変化と糖尿病及び合併症発症との関連性について検討した。

B. 研究方法

インシュリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者および糖尿病モデルマウス尿中の 11-dehydro-TXB₂ 及び 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} の測定を行った。糖尿病モデルマウスは、ストレプトゾトシン (STZ) で誘導した ICR マウスと、自然発症性の *db/db* マウスを用いた。

11-dehydro-TXB₂ 及び 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} の測定は、感度、分解能及び化合物選択性に優れるガスクロマトグラフィー/選

択イオン検出 (GC/SIM) 法を用いて行った。即ち、尿試料に内部標準物質 (IS) として重水素標識体を添加し、酸性条件下、ACCUBOND ODS 及び Silicagel column による精製を行い、それぞれメチルエステル (ME)-プロピルアミド (PA)-ジメチルイソプロピルシリル (DMIPS) エーテル誘導体及び ME-メトキシム (MO)-DMIPS エーテル誘導体に導いた。イソプロピルイオン脱離に伴い生じる、 $[M-43]^+$ イオン (m/z 698: 11-dehydro-TXB₂, m/z 702: [²H₄]11-dehydro-TXB₂, m/z 642: 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}, m/z 646: [²H₄]2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}) をモニタリングイオンとして GC/SIM を実施した (Scheme 1)。



Scheme 1 Purification and derivatization of 11-dehydro-TXB₂ and 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}.

GC/SIM の測定条件を以下に示す。

GC/MS 装置

ガスクロマトグラフ : VendenBerg ソルベントレス注入装置を装着した HP5890

質量分析計 : Ms route (MS 600) データ処理システムを装着した Jms-Dx 303

カラム : methyl 65% phenyl polysiloxane 化学結合型溶融シリカキャピラリーカラム (MP65HT), 25 m × 0.25 μm i.d., 0.1 mm

カラム温度 : 200-320°C (8°C/min)

キャリアーガス流速 : ヘリウム (線速度 : 30 cm/sec)

注入口温度 : 320°C

イオン源温度 : 250°C

加速電圧 : 3 kV

イオン化電圧 : 70 eV

トラップ電流 : 300 μA

装置分解能 : 1000

定量値はそれぞれのピーク面積の比から算出した。得られた定量値を同一尿のクレアチニン含量に対する値として比較検討した。

いずれの化合物も 10 pg ~ 10 ng の範囲で測定可能であった。検出限界は 2 pg (S/N > 10)、添加回収率は 90.0 ~ 106.7% であった。

C. 研究結果

1. 糖尿病患者における TX/PGI 比の検討

外来糖尿病患者 67 例及び入院糖尿病患者 2 例 (男性 43 人、女性 26 人、59.4 ± 12.6 才) の尿中 11-dehydro-TXB₂ 及び 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} を定量した。尿は来院時、または入院時の一時尿を用いた。また、対照として健常人 38 例 (男性 35 人、女性 3 人、33.5 ± 9.9 才) について同様に定量し、比較検討した。

その結果、糖尿病患者の 11-dehydro-TXB₂ は 834.5 ± 679.3 pg/mg cre (mean ± S.D.) であり、健常人の 490.9 ± 370.8 pg/mg cre に比べ有意に高値を示し、2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} は 23.2 ± 17.2 pg/mg cre であり、健常人の 32.8 ± 20.4 pg/mg cre に比べ有意に低値を示した [Fig. 1(A)(B)]。

尿中の TX/PGI 比は、11-dehydro-TXB₂ / 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} で示した。糖尿病患者尿中の TX/PGI 比は 49.4 ± 44.2 であり、健常人の 19.1 ± 14.5 に比べ有意に高値を示した。糖尿病患者では TXA₂ の産生の増加と PGI₂ の産生の低下により、全体として血栓を形成しやすい傾向にあることが判明した [Fig. 1(C)]。

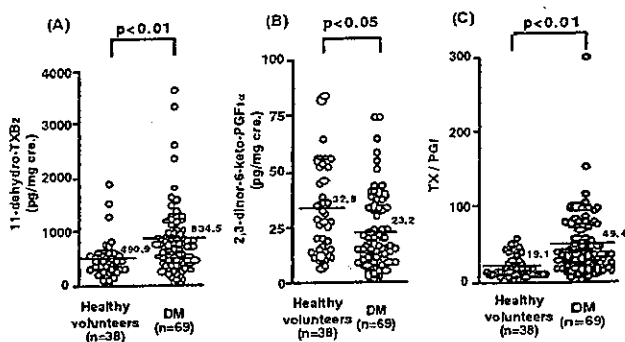


Fig. 1 Levels of 11-dehydro-TXB₂ (A), 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} (B) and TX/PGI ratio (C) in healthy volunteers and diabetics

2. 糖尿病性合併症と TX/PGI 比の関連性

次に、糖尿病患者の合併症の併発と TX/PGI 比について検討した。三大合併症のいずれかを併発した患者 (n=29) の TX/PGI 比は 58.8 ± 59 であり、非併発患者 (n=40) の 42.6 ± 28.2 に比べ高値を示す傾向にあった。合併症毎に検討すると、糖尿病性神経症併発患者 (n=17) では TX/PGI 比が 47.1 ± 31.3 であり、非併発患者と相違が認められないが、血管病変との関連性の高い糖尿病性網膜症を併発した患者 (n=21) では、TX/PGI 比が 66.9 ± 65.8 であり高値を示した (Fig. 2)。糖尿病性腎症に関しては 5 例と少数例であったため検討は行わなかった。

以上の結果、合併症併発患者は合併症を併発していない患者に比べ、TX/PGI 比が高い傾向を示した。

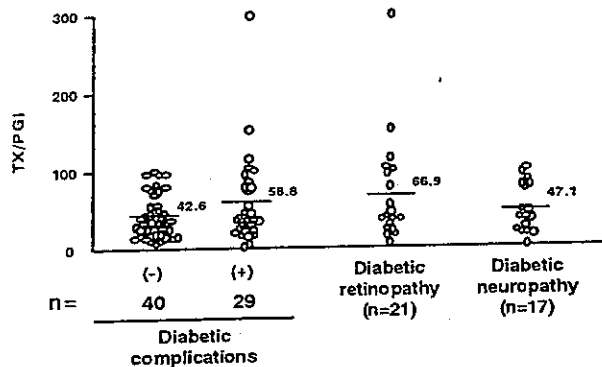


Fig.2 Levels of TX/PGI ratio in diabetics with or without complication

3. TX/PGI 比と使用薬剤との関連性

NIDDM 患者には高血糖状態を改善するため、SU (sulfonylurea) 剤や α -グルコシダーゼ阻害薬などの経口血糖降下薬や、インスリン製剤などが処方される。NIDDM の発症初期には高インスリン血症が認められるが、病態の進行に伴いインスリンの分泌が低下するため、より重症な NIDDM 患者にはインスリン補充療法が中心となる。そこで糖尿病患者を使用薬剤により分類し、TX/PGI 比を検討した (Fig. 3)。

インスリン投与患者 (n=26) の TX/PGI 比は 68.0 ± 57.8 であり、経口血糖降下薬服用患者 (n=29) の 39.9 ± 30.0 と血糖降下薬を服用していない患者 (n=14) の $34.6 \pm$

26.9 に比べ有意に高値を示した。経口血糖降下薬服用患者の TX/PGI 比は血糖降下薬を服用していない患者の TX/PGI 比に比べ同程度であった。

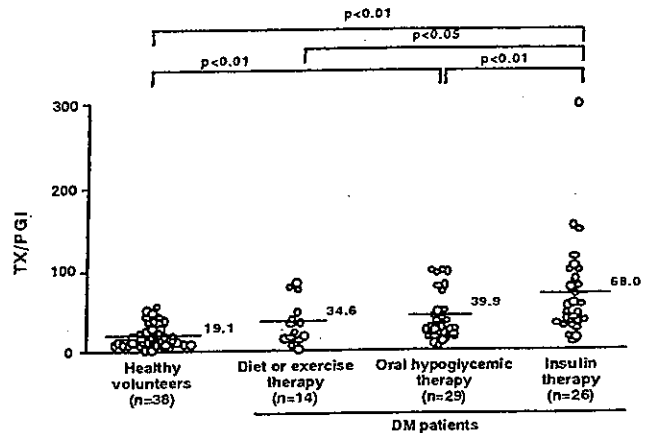


Fig.3 Difference in TX/PGI ratio among healthy volunteers and three different groups of diabetics

他の主な服用薬剤は高脂血症治療薬、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬であったが、それらの服用の有無で TX/PGI 比に有意な差は認められなかった。また、5 例と少数例ではあるが、抗血小板薬服用患者は他の糖尿病患者に比べ、TX/PGI 比は有意に低値を示した (データ未掲載)。

4. 糖尿病モデル動物における TX/PGI 比の検討

4-1 STZ 投与マウス

糖尿病誘発作用の知られるストレプトゾトシン (STZ) を 6 週齢の雌性 ICR マウス (n=6) に投与して糖尿病を誘発し、尿中 TX/PGI 比を非誘発マウスと比較検討した。糖尿病誘発の 30 日後に一日尿を個別に採取し、尿中の 2,3-dinor-6-keto-PGF $_{1\alpha}$ と 11-dehydro-TXB $_2$ を測定した。測定には各 1 ~ 5 ml の尿を用いた。多尿の糖尿病マウスと異なり、正常なマウスでは尿量が少ないため、対照群の測定には同週齢の ICR マウス 7 匹の一日尿をまとめたものを用いた。

STZ を投与して 30 日後の ICR マウスは、血糖値が 437.9 ± 62.5 mg/dl で非誘発マウスの 100.9 ± 14.2 mg/dl より高い値を示しており、糖尿病が誘発されていることを確認した (Table 1)。

Table 1 Weights and blood glucose levels in ICR mice with or without streptozotocin treatment

	Control (n=7)	STZ (n=6)
Weight (g)	32.8 ± 2.6	28.9 ± 3.5
Glucose (mg/dl)	100.9 ± 14.2	437.9 ± 62.5

PGI₂ の代謝体である 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} は 655 ± 584 pg/mg cre で非誘発マウスの 1003 pg/mg cre より低値を示した [Fig. 4 (A)]。また、TXA₂ の代謝体である 11-dehydro-TXB₂ は 2292 ± 785 pg/mg cre と非誘発マウスの 1375 pg/mg cre より高値を示した [Fig. 4 (B)]。TX/PGI 比は 5.75 ± 3.57 で非誘発マウスの 1.36 よりも高値であった [Fig. 4 (C)]。この結果から、糖尿病誘発マウスでは PGI₂ 産生の低下と TXA₂ の産生亢進により、TX/PGI 比が血栓を形成しやすい方向に変化していることが示された。

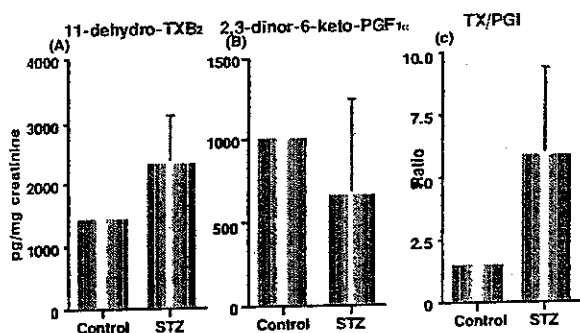


Fig.4 Effect of streptozotocin treatment on the levels of 11-dehydro-TXB₂, 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} and TX/PGI ratio in ICR mice

4.2 自然発症性糖尿病マウス

db/db マウスは自然発症性の糖尿病モデルで、生後しばらくの間はインスリン抵抗性であるが、生後3~6カ月齢に達するとランゲルハンス島が萎縮し、インスリン欠乏型糖尿病に移行する。この *db/db* マウスにおける TX/PGI 比の変動について検討した。生後5、8及び16週齢に達した時期に一日尿を個別に回収し、測定には各1~3 mlの尿を用いた。

5週から8週にかけて血糖値及びグリコヘモグロビンが上昇しており、8週齢の時点で高血糖状態であることが確認された (Table 2)。また、16週ではインスリンの分泌が低下していた。

Table 2 Characteristics in *db/db* mice

	Age (weeks)		
	5	8	16
Glucose (mg/dl)	178 ± 38	512 ± 38	611 ± 64
HbA _{1c} (%)	1.62 ± 0.20	2.65 ± 0.29	2.86 ± 0.27
Triglyceride (mg/dl)	115 ± 64	238 ± 24	334 ± 54
Insulin (μU/ml)	306 ± 122	237 ± 77	132 ± 71

2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} は5週から8週の間で顕著に低下し、その後は大きな変動は認められなかった [Fig. 5 (A)]。11-dehydro-TXB₂ は5週から8週の間で低下したが、その後は上昇していた [Fig. 5 (B)]。TX/PGI 比は、経日的に上昇した [Fig. 5 (C)]。これらの結果より、*db/db* マウスにおいても糖尿病の進行と TX/PGI 比の関連性が明らかになった。

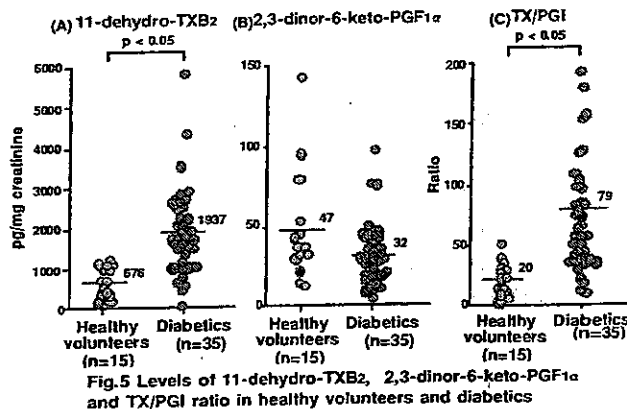


Fig.5 Levels of 11-dehydro-TXB₂, 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} and TX/PGI ratio in healthy volunteers and diabetics

D. 考察

糖尿病はインスリン依存性糖尿病 (IDDM) と NIDDM の二つに大別される。IDDM は自己抗体による膵β細胞の破壊によりインスリンの分泌量の絶対的不足により発症する。NIDDM は糖尿病の95%以上を占め、肥満を伴うものが多く、成因は末梢組織 (筋や脂肪組織など) におけるインスリンの感受性の低下や、膵β細胞からのインスリン供給不足に伴うインスリン作用の相対的不足である。糖尿病は病態が進行するにつれて、高血糖などの代謝障害による症状だけでなく、細小血管障害による網膜症、腎症、神経症などの慢性合併症を併発する。ある程度進行した合併症では血糖管理はほとんど効果がなく、合併症の予防に努めるしかないが、大多数の患者は理

想の血糖状態にないのが現状である。

今回検討した糖尿病患者 69 名の 11-dehydro-TXB₂ は 健常人の値に比べ有意に高値を示した。2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} は糖尿病患者の値は、健常人に比べ有意に低値を示した。さらに、尿中 TX/PGI 比は糖尿病患者では健常人に比べ有意に高値を示した。この結果から、糖尿病患者では TXA₂ 産生の増加と PGI₂ 産生の低下に伴い、血管系の恒常性が崩れ、血栓が形成しやすい傾向にあることが判明した。糖尿病患者の PGI₂ 産生が低下した原因として、糖尿病患者血液中の PGI₂ 産生刺激因子 (PSF) の低下や、糖化 LDL、酸化 LDL による血管内皮細胞の障害等が考えられる。

一方、今回測定した患者の中で、5 例と少数例ではあるが、抗血小板薬服用患者において TX/PGI 比が有意に低かったことから、糖尿病患者で TXA₂ 産生が高値を示した原因として、血小板における TXA₂ 産生の増加が考えられる。

NIDDM 患者では発症初期に高インスリン血症が認められ、病態が進行するにつれてインスリンの分泌量が低下してくる傾向にある。従ってインスリン投与患者では、病態が悪化していると考えられる。

TX/PGI 比を比較検討してみると、インスリン投与患者では、経口血糖降下薬服用患者、血糖降下薬を使用していない患者よりも有意に高値を示し、経口血糖降下薬服用患者は血糖降下薬を服用していない患者と同程度であった。つまり、病態の悪化した患者では、TX/PGI 比が高値を示す傾向にあると考えられる。

糖尿病は病態が進行するにつれて細小血管障害による網膜症、腎症、神経症などの慢性合併症を併発する。糖尿病性合併症は血管病変により発症することから、発症には TX/PGI 比の不均衡が深く関与しているものと考えられる。TX/PGI 比を比較検討すると、合併症併発患者では TX/PGI 比が高い傾向を示しており、その傾向は糖尿病性網膜症で強く認められた。厳格な血糖管理がされていない患者では合併症が併発しやすいことが判明した。

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) や、NIDDM 患者を対象とした Kumamoto Study により、強化インスリン療法による厳格な血糖管理が合併症予防

及び進展阻止に有効であることが報告されている。

また、近年種々の糖尿病性合併症の初期病変の発現には、ポリオール経路の活性亢進が関与しているとして注目されている。アルドース還元酵素 (AR) はポリオール経路を調節する酵素である。AR 活性は血糖値が正常域にある場合は極めて低いが、血糖値の上昇とともに急速に亢進して多量のソルビトールを産生し、細胞膜を通過しないソルビトールは細胞内に蓄積する。引き続いてフルクトースが産生されるが、この際補酵素である NAD⁺ が NADH に変換され NADH/NAD⁺ 比が上昇する。このため解糖系の中間体であるジヒドロキシアセトンリン酸から *sn*-グリセロール-3-リン酸への還元がおこり、ジアシルグリセロール (DAG) の産生が亢進して、プロテインキナーゼ C (PKC) の活性化が起きる。PKC は mitogen-activated protein kinase (MAPK) を介して PLA₂ を活性化し、この結果アラキドン酸遊離を増加させる。今回検討した NIDDM 患者尿中において TXA₂ の代謝産物である 11-dehydro-TXB₂ が増加していた原因の一つは、このような経路を経て基質となるアラキドン酸の遊離が亢進したためと考えられる。

一方、アラキドン酸遊離が亢進しても PGI₂ 産生が増加しない原因は、培養内皮細胞などの PGI₂ 産生細胞に糖尿病患者血清を添加すると PGI₂ の産生低下が観察されることから、糖尿病患者血中の PGI₂ 産生刺激因子 (PSF) の低下、または糖化酸化 LDL による血管内皮細胞の障害等によるものと考えられる。

また、今回検討した患者の中に、亢進した AR 活性を阻害する ARI 服用患者が 5 例含まれており、有意な差は認められなかったが、血糖値が同程度の患者と比較して TX/PGI 比が低値を示す傾向にあった。ARI が PGI₂ 産生を促進する報告がなされており、ソルビトールの細胞内への蓄積によって引き起こされる細胞障害が、PGI₂ 産生に影響を与えていることも考えられる。

今回の研究では、より重症である糖尿病患者では TX/PGI 比が高い傾向が認められ、病態の悪化と合併症の併発に TX/PGI 比の不均衡が関与している可能性が示された。従って、糖尿病治療には血糖管理に加

えてTX/PGI比のモニタリングとその改善による合併症予防、進展阻止が有用であると考えられる。

次に、糖尿病モデルマウスの尿中TX/PGI比の変動について検討した。糖尿病患者では健常成人に比べTX/PGI比が高値を示したが、患者個々では発症からの時期や疾患の程度、併発疾患も異なる。そこで、糖尿病の発症及び進行とTX/PGI比の変化について解析するため、モデルマウスを用いて検討を行った。モデルマウスでは服用薬剤の影響もなく、糖尿病の病態をより反映しているものと考えられる。

STZはカビの一種である*Streptomyces achromogenes*に由来する抗生物質の一つで、その糖尿病誘発作用が報告されて以来、実験的糖尿病モデルマウス作製の目的に広く用いられている。糖尿病誘発作用の機序は、主に迅速かつ不可逆性の壊死を伴う膵β細胞に対する特異的な細胞毒性によるものと報告されている。STZ投与後1～2時間で膵β細胞の核及び細胞質に崩壊の兆候を認め、6～12時間後に細胞の変質が起こる。このとき多量のインスリンが血中へ放出されるため一過性の低血糖が生じるが、約24時間以後は持続的な高血糖、尿糖、低インスリン血症、体重の減少、多食、多飲が生じる。

今回用いたSTZを投与して30日後のICRマウスでは、非誘発マウスと比較して血糖値の上昇が認められ、糖尿病が誘発されていた。11-dehydro-TXB₂は非誘発マウスより高値を、2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}は非誘発マウスに比べ低値を示した。TXA₂の産生亢進とPGI₂の産生減少の結果、TX/PGI比はと非誘発マウスより高く、TX/PGI比は、糖尿病の発症によって血栓を形成しやすい方向に変化することが明らかになった。

自然発症性の糖尿病マウスであるdb/dbマウスは、生後しばらくの間は肥満、ランゲルハンス島肥大、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血糖である。生後3～6カ月齢に達するとランゲルハンス島のβ細胞が萎縮、壊死し、消失する。これに伴い、インスリン欠乏型糖尿病に移行する。

db/dbマウスでは5週から8週にかけて血糖値とグリコヘモグロビンの上昇が認められ、8週齢の時点で糖尿病を発症していたと考えられる。週齢とともにTX/PGI比

が上昇しており、糖尿病の進行とTX/PGI比との関連性が明らかになった。ICRマウスの経日的変化から、この飼育条件のマウスでは加齢に伴ってTX/PGI比が減少する傾向にあり、特にTXA₂産生の減少が顕著であった(データ未記載)。db/dbマウスでも5週齢から8週齢の間でTXA₂産生の低下が認められ、ICRマウスの傾向と同様であった。しかし、高血糖の認められる8週から16週にかけて、TXA₂産生は増加しており、これは前章のNIDDM患者と同様に、高血糖の結果もたらされるアラキドン酸の遊離亢進によるものと考えられる。

以上、モデルマウスにおいて糖尿病の発症及び進行とTX/PGI比の上昇に関連性が認められたことから、前章のNIDDM患者における結果が裏付けられた。また、このモデルマウスの糖尿病合併症治療薬投与時のTX/PGI比を測定することによって、薬剤の抗血栓効果の評価が可能になると考えられる。

E. 結論

糖尿病患者ではTX/PGI比が有意に高値を示し、血栓形成傾向を示すことが明らかとなった。特に、合併症を併発した症例では高値を示した。

モデルマウスを用いた実験では、糖尿病の発症及び進行とTX/PGI比の上昇に関連性が認められた。これは投与薬剤の影響がないことから、糖尿病の病態をより反映していると考えられる。

尿中安定代謝体の測定は患者に苦痛を与えることなく試料の採取が容易で、採血操作等によるプロスタノイドの人工的な産生を考慮する必要のない有用な方法である。

今回の検討から、尿中TX/PGI比の測定は、糖尿病患者における合併症の発症及びその治療効果のモニタリングへの有用性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. M.Mizugaki, T.Hishinuma and M.Nishikawa, Docosahexaenoic acid (DHA) : an update (Review), Drugnews and Perspective, 1999, in press
2. Effects of Long-term Supplementation of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid

- on the 2-, 3-Series Prostacyclin Production by Endothelial Cells, T. Hishinuma, T. Yamazaki and M. Mizugaki, Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 1999, in press
3. 水柿道直、アラキドン酸カスケードと病的動態(総説), 薬学雑誌, 1999, 119(1), 61-80
 4. H. Aso, O. Yoshie, Y. Tomioka, T. M. Rose and M. Mizugaki, M, A 63 kDa tumor necrosis factor inhibitor released from a human monocytic leukemia cell line, THP-1, Microbiol Immunol, 1999, 43(1), 53-59
 5. S. Yamanobe, Y. Nakagawa, T. Hishinuma, M. Mizugaki, M. Tamai, Analysis of urinary 11dehydrothromboxane B₂ in patients with occluded retinal vein using GC/SIM, Prostaglandins leukotriens and essential fatty acids. 1998, 58(1).65-68
 6. T. Hishinuma, Y. Koseki, Y. Murai, J. Kotake, F. Ishii, K. Suzuki, M. Mizugaki, Elevation of the thromboxane A₂ /prostacyclin ratio in urine of diabetic mice analyzed by gas chromatography/selected ion monitoring, Prostaglandins, 1998, 55. 83-93
 7. H. Sato, H. Hirayama, T. Yamamoto, F. Ishizawa and M. Mizugaki, Extra-Weak chemiluminescence produced by autoxidation of kampo extract preparations stored in heat-stressed conditions, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1998, 20(5), 363-368
 8. M. Mizugaki, K. Ito, Y. Ohyama, Y. Konishi, S. Tanaka. and K. Kurasawa., Quantitative analysis of Aconitum alkaloids in the urine and serum of a male attempting suicide by oral intake of aconite extract, J Anal Toxicol, 1998, 22(4), 336-340
 9. K. Ito, S. Tanaka, S. Konno, Y. Konishi., M. Mizugaki, Report on the preparation of deuterium-labelled aconitine and mesaconitine and their application to the analysis of these alkaloids from body fluids as internal standard, J. Chromatography B, 1998, 714, 197-203
 10. H. Suzuki, K. Abe, S. Tojo, K. Kimura, M. Mizugaki and, Y. Itoyama, A change of P-selectin immunoreactivity in rat brain after transient and permanent middle cerebral artery occlusion, Neurological Research, 1998, 20, 463-469
 11. H. Sato, H. Hirayama, T. Yamamoto, F. Ishizawa, M. Mizugaki, Extra-Weak chemiluminescence produced by autoxidation of kampo extract preparations stored in heat-stressed conditions, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol, 1998, 20(5), 363-368
 12. M. Mizugaki, K. Ito, Y. Ohyama, Y. Konishi, Satoshi. Tanaka, K. Kurasawa, Quantitative analysis of Aconitum alkaloids in the urine and serum of a male attempting suicide by oral intake of aconite extract, published in J Anal Toxicol, 1998, 22(4), 336-340
 13. M. Deguchi, Y. Okuguchi, H. Tagami, Y. Tomioka, M. Mizugaki, Detection of human papillomavirus type 33 DNA in extragenital bowen's disease with the polymerase chain reaction, Arch. Dermatol. Res., 1998, 196(3), 292-294
 14. K. Ito, S. Tanaka, S. Konno, Y. Konishi, M. Mizugaki, Report on the preparation of deuterium-labelled aconitine and mesaconitine and their application to the analysis of these alkaloids from body fluids as internal standard, Journal of Chromatography B, 1998, 714, 197-203
2. 学会発表
- ・ 水柿道直
GC/MSによるプロスタグランジン代謝体の微量定量とその臨床応用
第46回質量分析総合検討会(シンポジウム), 群馬, 1998年5月
 - ・ 水柿道直
プロスタノイドの超微量定量とその医療への展開
分析化学の明日を考える会(招待講演), 東京, 1998年6月
 - ・ 水柿道直
特別講演「脂質と健康」
市民講演会: 石巻薬剤師会 石巻市, 1998年9月
 - ・ 菱沼隆則, 工藤義城, 古関優子, 山崎 研, 水柿道直
Thromboxane /prostacyclin バランス及び血漿脂肪酸組成等に及ぼすDHA含有カプセル剤摂取の影響
日本脂質栄養学会 第7回大会 仙台, 1998年9月
 - ・ 横尾友隆, 山崎 研, 富岡佳久, 菱沼隆則, 水柿道直

招聘外国人研究者講演会報告

ファーマシューティカルケア推進のための方法論

Mary Lee, Pharm.D., BCPS, FCCP

Dean and Professor, Chicago College of Pharmacy, Midwestern University

I. ファーマシューティカルケア

A. 定義：患者のQOLの向上という非常に明確な結果を得るために責任をもって薬物治療を供給することで、以下の点が重要である。

1. 薬剤師によるファーマシューティカルケアの焦点は患者であり、個々の患者において特有のものである。
2. 薬剤師のケアは患者の全体像に、そして薬剤に関連したすべての問題点に向けられる。
3. 薬剤師は医師や他の医療従事者と密接に連携をとらなければならない。
4. 患者のQOLの向上を示すものとして以下の項目が挙げられる。
 - (a) 疾患の治癒
 - (b) 症状の消失または寛解
 - (c) 病態進行の阻止または遅延
 - (d) 罹患、症状発現の防止

B. ファーマシューティカルケアの展開

多くの施設で、リーダーあるいはパイオニアである少数の臨床薬剤師がファーマシューティカルケアを始める。彼等は新たな患者志向のサービスを導入する。次に続くのはスタッフ養成期間で、臨床薬剤師は他のスタッフが臨床薬剤師の責務のいくつかを果たせるよう教育していく。そうすることで施設内でのファーマシューティカルケアは急速に拡大し、それが新たな資源の必要性を示すことになる。

C. ファーマシューティカルケアの担い手である薬剤師に要求されること

1. 基礎薬学、応用薬学の知識と技術
2. 薬剤師が推奨する薬物治療を実施するために必要な薬剤の配給システムの利用能力
3. 患者の薬物治療の結果に対する責任
4. 患者やそのカルテにアクセスすること
5. 患者から得られる必要な情報を簡潔にかつ正確に記録、処理できるシステムの構築
6. 文書あるいは口頭による卓越したコミュニケーション技術：これにより患者と医師の両者に対して意思の疎通が可能となる。

II. 薬剤に関連した問題点(Am. Pharm., 1995, NS35(4):35)

評価	薬物療法の問題点	原因
適応	不必要な薬物治療	医学的適応が無い；耽溺的・嗜好的な薬剤使用；非薬物的治療の方が適切；重複治療；避け得る副作用のための治療
効果	不適切な薬剤	不適切な剤形；禁忌；薬剤の効果が得られにくい状態；他により有効な薬剤がある；薬物相互作用
	投与量の不足	量が不適切；投与回数が不適切；投与期間が不適切；保管方法が不適切、投与方法が不適切、薬物相互作用
安全性	副作用	患者に安全でない薬剤；アレルギー反応；不適切な投与；薬物相互作用；急激な投与量の増減；望ましくない効果
	投与量の過多	量が不適切；投与回数が不適切；投与期間が不適切；薬物相互作用
コンプライアンス	コンプライアンスが悪い	製品がない；薬剤を買う余裕がない患者；患者が薬を服用できない；患者が説明を理解していない；患者が薬を飲みたがらない
未治療の症状	新たな薬物治療の追加が必要	未治療の症状；相乗的治療；予防的治療

III. ファーマシューティカルケアを必要とする患者の優先

A. 薬剤に関連する問題点の危険性が最も高い、以下のような患者を優先させる

1. ICUに入院中の患者
2. 高齢者、新生児、小児患者
3. 薬物アレルギーの判明している患者、喘息や食物アレルギーのようなアレルギー状態にある患者

B. 薬剤に関連した問題点を有する患者を見極めるために薬剤師ができること

1. 患者の薬歴解析
2. 患者との面接
3. 医師に患者を薬剤師に任させる

C. 薬歴は患者の診療録の一部であり、米国では全て問題志向型の形式で作成されている。これはデータ収集の方法論で、これによって診療録は患者の健康に関する問題点とその解決の計画を示すことができる。

1. 診療録は二つの部分から構成される。

- a. 患者データベース：主訴、現病歴、既往歴、家族歴、社会歴、薬物や食物アレルギー、系統的レビュー、医学的所見、臨床検査値、そして他の検査結果
- b. 主な問題点リストおよびSOAP経過記録：主な問題点リストは、患者の現在、過去の診療上の問題点をまとめたものであり、特に今問題となっているものについて明示する。

SOAP経過記録は、問題点の進行状況、管理状況を更新していく。各々のSOAP記録は一つ一つの問題点に対応したものであり、以下のような構成ある。

S=主観的データ：症状、治療法、使用薬物、経験した副作用に関して患者から得られる情報

O=客観的データ：身体所見、臨床検査値および特殊検査の結果、薬局での患者情報

A=評価：治療経過の評価、得られた知見の解釈

P=管理計画：診断、治療法、患者教育に関する計画

II. 薬剤に関連した問題点(Am. Pharm., 1995, NS35(4):35)

評価	薬物療法の問題点	原因
適応	不必要な薬物治療	医学的適応が無い；耽溺的・嗜好的な薬剤使用；非薬物的治療の方が適切；重複治療；避け得る副作用のための治療
効果	不適切な薬剤	不適切な剤形；禁忌；薬剤の効果が得られにくい状態；他により有効な薬剤がある；薬物相互作用
	投与量の不足	量が不適切；投与回数が不適切；投与期間が不適切；保管方法が不適切；投与方法が不適切；薬物相互作用
安全性	副作用	患者に安全でない薬剤；アレルギー反応；不適切な投与；薬物相互作用；急激な投与量の増減；望ましくない効果
	投与量の過多	量が不適切；投与回数が不適切；投与期間が不適切；薬物相互作用
コンプライアンス	コンプライアンスが悪い	製品がない；薬剤を買う余裕がない患者；患者が薬を服用できない；患者が説明を理解していない；患者が薬を飲みたがらない
未治療の症状	新たな薬物治療の追加が必要	未治療の症状；相乗の治療；予防的治療

III. ファーマシューティカルケアを必要とする患者の優先

A. 薬剤に関連する問題点の危険性が最も高い、以下のような患者を優先させる

1. ICUに入院中の患者
2. 高齢者、新生児、小児患者
3. 薬物アレルギーの判明している患者、喘息や食物アレルギーのようなアレルギー状態にある患者

B. 薬剤に関連した問題点を有する患者を見極めるために薬剤師ができること

1. 患者の薬歴解析
2. 患者との面接
3. 医師に患者を薬剤師に任させる

C. 薬歴は患者の診療録の一部であり、米国では全て問題志向型の形式で作成されている。これはデータ収集の方法論で、これによって診療録は患者の健康に関する問題点とその解決の計画を示すことができる。

1. 診療録は二つの部分から構成される。
 - a. 患者データベース：主訴、現病歴、既往歴、家族歴、社会歴、薬物や食物アレルギー、系統的レビュー、医学的所見、臨床検査値、そして他の検査結果
 - b. 主な問題点リストおよびSOAP経過記録：主な問題点リストは、患者の現在、過去の診療上の問題点をまとめたものであり、特に今問題となっているものについて明示する。

SOAP経過記録は、問題点の進行状況、管理状況を更新していく。各々のSOAP記録は一つ一つの問題点に対応したものであり、以下のような構成ある。

S=主観的データ：症状、治療法、使用薬物、経験した副作用に関して患者から得られる情報

O=客観的データ：身体所見、臨床検査値および特殊検査の結果、薬局での患者情報

A=評価：治療経過の評価、得られた知見の解釈

P=管理計画：診断、治療法、患者教育に関する計画

IV. 薬剤に関連した問題点解決のための手法

A. SOAP経過記録：患者データを解析し、診療上の問題点を解決するために、医師が使用しているものと同じ系統的な手法を用いて、薬剤師も薬剤に関連した問題点を明確にし解決する。

SOAP記録を作成するために鍵となる項目

1. 問題点一つにつきSOAP記録を一つ作成する
 2. 問題点となる事柄は主な問題点リスト上に明示する
 3. 問題点は疾患、症状、徴候などに関することである
 4. 薬剤師がより訓練されれば、SOAP記録の各項目を一つのパラグラフの中に簡潔明瞭に記載できるようになる。
- B. 薬剤師による薬物療法の展開 (PWDT)：以下に示す一連の六つの質問に答えることにより薬剤師は薬剤に関連した問題点を解決する。
1. 潜在性あるいは現発性の薬剤に関連した問題点が存在するかどうかを決定する前に、患者、疾患、薬物療法についてどんな情報が必要か？
 2. 潜在性あるいは現発性の薬剤関連の問題点が存在するか？
 3. どのような治療効果を達成すべきか？
 4. 問題点を解決するための可能な他の方法には何があるか？
 5. この患者の薬剤関連の問題点を解決するためにはどの方法が最善か？
 6. この患者に解決策をいかに進めるべきか？これには、解決できたかどうか見極めるための種々のパラメーターの測定や評価法を含める。また推奨された方法の首尾を追跡調査する必要がある。
- C. 上述のいずれかの方法論により、薬剤師は適切な評価および示唆を医師に提供できる。

V. 診療録データの系統的解析方法

A. 目的：患者の症状の治療に用いられるそれぞれの薬剤に関しての正確な記録の作成

B. 手順：

1. 過去6ヶ月に処方された全ての薬剤のリストを作成する
2. 患者の診療録をチェックし、主な問題点のリストを再検討する
3. 患者との面接を行い、現在服用している薬剤(処方薬、OTC薬全て)に関する情報を収集する
4. それぞれの薬剤について使用開始日、服薬スケジュールを記録する
5. 全ての薬剤と患者の状態とを比較検討する(診療録や患者面接により)
6. 薬物アレルギー歴を調査する：どのような薬があり、それによりどうなったか、最後にそうなったのはいつか

VI. ファーシューティカルケアのためのインタビュー技術

A. 薬剤師は患者との間に信頼関係を築かなければならない。これは、共同で薬物治療における問題の発生を予防し、発生した問題点を発見・解決するための信頼と合意である。

B. 薬剤師は以下の点に注意してインタビューを行う。

1. 患者の身ぶりや表情から患者の状態を察し、適切に対処する
 2. 聞き上手になる技術を持つ
 - a. 患者の言ったことを反復する
 - b. 患者を心配し共感しているという印象を与える
 3. 情報収集の技術
 - a. 開かれた質問 (open-ended question) と閉じられた質問 (closed-ended question) を混ぜて行う
 - b. 患者が話せるように元気づける
 4. 患者の全ての情報に対して守秘義務を厳守する
- C. 最良の結果を得るため、薬剤師はインタビューの準備をしておく。
病室に入る前に、薬剤師は患者に関する以下の情報について熟知しておく。
1. 名前の正しい読み方
 2. 患者の現在の医学的問題点
 3. 会話の内容や形式を患者の理解度に合わせる事が出来るように、患者の社会的経歴や職業
- D. 3つの主な患者インタビュー

患者インタビューの種類	目的
薬歴	不必要な薬剤がないか；謝った適応へ処方された薬剤がないか；現在のあるいは起こりうる副作用がないか；無効な薬物治療がないか
薬物アレルギー	患者に避けるべき薬物がないか
退院時指導	コンプライアンスを高め、患者を教育し、薬物治療の有益な効果を最適にするため

VII. ファーマシューティカルケアの成果を文書化することの重要性

薬物治療において薬剤師が推奨あるいは決定したことを文書化することは、以下の点から重要である。

- A. 治療成果に対する薬剤師の責任が明らかとなる
- B. 特別な患者のケアの評価がより容易となり、適時的確な治療方針の調整が可能となる
- C. 薬剤師による推奨事項の成果の評価により、ファーマシューティカルケアサービスの意義が確認される

21世紀に向けての米国薬剤師業務

John B. Coleman, Pharm. D.

Administrative Director, Pharmacy and Clinical Nutrition, Loyola University Medical Center

21世紀を見据えて、20世紀の米国病院薬剤業務の変遷をまとめた。

1900-1920年 進歩の時代

1905 薬科系専門学校卒業を薬剤師免許要件とした。

1906 食品と医薬品法施行

1914 ハリソン麻薬法施行

1920年代

- ・ 婦人投票権認可
- ・ 保守的政治が行われた。
- ・ 新規事業の試行と経済成長が進んだ。
- ・ 薬局の利益拡大
禁酒法により、社交場としての居酒屋に代わり薬局のソーダ水売場が発展した。薬局はアルコール（医療用）の販売が許される唯一の場所となった。

1930年代 『大恐慌』

1933 禁酒法廃止

1935-1939

- ・ 米国は戦争に臨む準備をした。
- ・ 薬局は大打撃を受けた。
- ・ 禁酒法の廃止により、社交場としての薬局が衰退した。
- ・ 病院薬剤師の始まり
- ・ 薬科大学の設置
- ・ 米国薬史学会の発足

1940年代 薬剤師に対する低い評価

1942 デンバー・コロラド会議で米国病院薬剤師会（ASHP）創設

1946

- ・ 種々薬学団体による薬学のあらゆる面（薬学教育、組織管理、学生募集、処方内容、州の薬務局、免許および卒業後教育）が調査された。調査の結果、薬学教育が保守的でかなり時代遅れであることが判明した。もっぱら小売り薬局業務指向であった。病院および企業の薬剤師業務の拡大が必要と認識された。
- ・ 薬剤師は病院薬剤業務志向になり、小売り薬局から離れていった。病院薬剤師は業務時間が短いために地味にみられていた。
- ・ 病院薬剤師業務の90%は薬剤師によって行われたが、残りの10%は薬剤師以外（医師や看護婦）によって行われていた。
- ・ ヒル・パートン法により、医療過疎地域への病院、診療所の開設が叫ばれた。薬局は米国健康政策局と連携し、薬局業務範囲を広げた。
- ・ 薬剤師は、眼鏡調整、血液検査、心電図検査、剖検補助を開始した。

1950年代

1951 ダーハム・ハンフリー FDA 法

OTC薬に対して処方薬には厳しい規制が設けられ、調合処方箋の数は激減した。

1952

・米国薬学会 (AphA) 1952 年規定

『計数および秤量調剤の実際』を確立し、『薬局の基本義務は、医薬品の調製・調合・調剤・保管・取り扱い・供給など、安全面において社会に奉仕できるサービスである』とした。この規定は薬剤業務を相当規制し、薬剤師は、患者への服薬説明や薬物療法をやめさせられた。医師だけが患者の薬物療法を議論できるとされた。その後、この規定は薬剤師職能の拡大によってすべて否定された。

- ・ 1950 年代に薬局が倍増した。
- ・ 新技術による医薬品の大量生産が始まった。
- ・ 薬品の調合はほとんど消滅した。
- ・ 非経口および経口ポリオ生ワクチンが医学を変えた。
- ・ 6 年制 Pharm.D. 薬学教育が検討された。カリフォルニア大学薬学部だけが 6 年制度を採用したが、その他は 5 年制薬学士制度を採用した。
- ・ 病院薬剤師の役割は、薬学から医薬品管理技術にまで拡大した。
無菌製剤調製技術；看護学校での指導；薬事委員会 (Pharmacy and Therapeutics Committees) の発足；特別に病院薬剤師を訓練するためのカンファレンスや研修会の開始
- ・ 病院薬局で医薬品代替が始まった。

1960 年代

1962

- ・ 欧州でのサリドマイド禍により FDA 法を改正し、医薬品数の増大に適した制限的法律にした。
- ・ ASHP は薬剤業務に必要な最重要分野は質の高い DI センターの設置であると確認した。
- ・ ジェネリック代替法制定
主な製薬企業が全国製薬業協会 (N P C) を設立し、政府に働きかけ代替法の撤廃運動をした。その結果、病院薬局はこの法令から除外された。
- ・ 薬事委員会は厳格な病院薬局医薬品集を発行した。

1963 米国医師会、米国薬学協会、米国病院協会、米国病院薬剤師会の改新

1965

- ・ メディケア (老人医療保険制度) の発展
- ・ JCAHO は全ての病院が活動的な薬事委員会を設置し信用を高めるべきと考えた。
- ・ ASHP 業務基準委員会は薬事委員会の基準を定義した。
- ・ クリニカルファーマシーサービスの展開

1966 UCSF 「9 階病棟計画」 (進展したクリニカルファーマシーサービスの原型)

薬局業務サービスの分散化；ユニットドーズ開始；テクニシャン導入；DI センター設立；患者の薬剤記録開始

「クリニカルファーマシーの誕生」と考えられる。

1967 薬剤師研修制度がより臨床指向に拡大した。

1969 ASHP の研究教育基金設立

医薬品管理から患者の薬物療法管理へ向けて薬物輸送を研究した。

1970年代

1971 テクニシヤンの役割拡大

- ・ 薬剤師は臨床的な活動を増やすように奨励された。
- ・ 薬局は男性優位から女性優位な職場へと変化した。
- ・ 臨床プログラムの拡大
- ・ 医薬品供給およびD Iの専門薬剤師をサポートするために州法を改正した。
- ・ コンピュータの進歩に伴い患者情報を電子化した。
- ・ タイプライターからコンピュータへの転換

1978 ASHPは薬剤師だけの学位として Pharm.D.を採用、博士レベルの教育を要求した。

1980年代

1983

- ・ 老人医療保険に疾患別定額支払い方式 (DRGs) を導入
入院期間の短縮化が推奨され、そのためにはクリニカルファーマシーサービスが不可欠となった。
- ・ マネージドケアが病院および薬局への払い戻しを完全に管理した。
- ・ 厳密な管理および低い払い戻しにより小規模の小売り薬局の消滅が促進された。結果的に、大手小売り薬局チェーンが急速に拡大した。
- ・ 薬学の進歩
遺伝子組み替え技術による薬物療法の開発 (インスリン、成長ホルモン、TPA)

1984

- ・ ヒルトン首脳会議を召集し、「今後 20 年の薬学の将来」を議論し、全薬剤師にクリニカルファーマシーサービスに従事するよう奨励した。
- ・ 薬局のオートメーション化推進
- ・ テクニシヤンの役割拡大

1989 「ファーマシューティカル・ケア」提唱

Pharm.D.学位の新認定基準を設定した。

1990年代

- ・ クリントン大統領による健康管理制度改革の失敗
- ・ マネージドケア機構の「Health Systems」への大規模な合併促進
- ・ ASHP は「American Society of Health System Pharmacists」に名称変更
- ・ オートメーション化、メールオーダーの拡大
- ・ 薬局の完全な機械化の接近
- ・ ファーマシューティカルケアの理念の進展

2000年代

??

平成10年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」研究班報告

Developments In Collaborative Drug Therapy Management

薬物治療におけるチーム医療を目指して

Edward Y. Wong, Pharm. D.
Clinical Pharmacist
Valley Medical Center, Seattle

慶應義塾大学病院薬剤部
谷川原 祐介（訳）

I. 要 旨

アメリカ合衆国、特にワシントン州において、医師と薬剤師がどの様に薬物治療における協力的チーム医療（Collaborate Drug Therapy；以下CDTと記す）を実践しているか、その全体的概念と法的な基盤についてご説明致します。

まず基本となっているのは、双方の同意の下に書面に正式に記されたプロトコールの作成で、その中には病気の症状、使用できる薬の範囲、記録作成の必要性、決定に至る考えの進め方などが詳細にわたって指定されています。

このプロトコールは業務に関与する全ての医師と薬剤師の署名が必要となります。

ここで始まったCDTのモデルケースは、今や広く他でも受け入れられ、実践されつつあります。現在では全米50州のうち22州が取り組みつつありますが、一番多く行われているのはワシントン州で、1979年には、すでに法的認可を受けました。更にCDTは病院内のみでなく、地域の調剤薬局においても予防接種の分野で取りいれられています。病院でこの方法がよく見られるのは、栄養管理、疼痛緩和、薬物動態による用量、ヘパリンやワーファリンを使用した抗凝血治療などが主なものです。進歩しつつあるファーマシューティカルケアの中でこのCDTの役割について述べてみたいと思います。

II. 講演内容

スライド1.

今日はアメリカにおける、チーム医療、つまり薬剤師による治療の参画ということについてお話しさせていただきます。

私は27年間病院の薬剤師として勤めております。バリーメディカルセンターの外来クリニックにおきまして、病院での業務のみでなく医学部のレジデントの教育にも携わっております。また、ワシントン大学の薬学部で臨床の助教授をしております。私は過去17年間、入院・外来患者に対し、実際に処方する権限を与えられ薬剤治療に直接関わっております。そのためアメリカでの協力的なチーム医療、薬剤師による治療の参画についてお話しするようにと依頼を受けたわけです。薬剤師によるCDTは我々薬剤師がファーマシューティカルケアを実践する上で選ぶ多くの選択肢の一つです。このCDTは全ての薬剤師があらゆる実務の場で実践できるというわけではありませんが、我々の大多数にとって必要な要素であります。

スライド2.

そこで私が今日ここで説明したいのはこのCDTの概念、そしてアメリカのワシントン州で行われている業務の実際についてお話ししたいと思います。

まず最初は、薬剤師が処方権を持つということの法的な基盤について説明したいと思います。また、2番目にこの様に処方権が与えられることが最近急増してきていますので、その傾向についてもお話しします。そして3番目に最も重要なことですが、実際に病院でこの法律を生かしてどの様なことがなされているのか、例を示して説明します。

(処方権について)

処方権は国の法律で定められているものではありません。処方権の権利についての決定はそれぞれの規制力とでもいいたいでしょうか、各州の裁量にゆだねられています。そして、処方権は各個別の州の法律によって定められなくてはならないのです。このような法律が成立した後で州の薬務局が、それを実践するための規制を作ります。その処方権は2種類あります。

スライド3. (独立処方権)

医療関係者で処方権を独立して持っている人は医師、歯科医師、それから多くの州では開業看護婦といった方たちが挙げられます。彼等は他の人からの指示・監督なしに、独自に薬剤を処方することができます。

スライド4. (従属処方権)

医師のアシスタントあるいは薬剤師はいくつかの州で従属処方権が与えられています。

この従属処方権は、一般には独立処方権を有する人の監督下で処方できることを意味します。大抵の州ではこの様な薬剤師による処方、独立した処方権を持つ人と共同業務同意書、あるいはプロトコールを書面でかわし、その範囲内で行います。

スライド5. (CDTを実施している州)

1970年の後半、ワシントン州がこの様に薬剤師に処方権を与えた最初の州となりました。そして、1994年に他の8州、それから復員軍人関連の病院施設を含めたところでこの制度が発達しました。それから4年間という短期間にCDTの導入をすすめる州が増え、現在では22州にいたっています。この22州は正式な法的権限を求めている段階です。

スライド6. (ワシントン州の法律)

薬剤師が処方する権利とCDTの定義となりますと、まず薬を選ぶ権利、その薬剤の用量決定、さらに処方した後の患者の反応をモニターし、必要であれば検査をオーダーすることになります。1979年、ワシントン州の法律が通り、薬剤師に処方権が与えられました。その結果、新しい薬務法ができました。この権限は従属処方権に基づいているものです。そして、処方権を移行する医師側の責務とは、まずその薬剤師が適任であることを判断し、書面でのプロトコールを受け入れ、実際の業務をモニターすることです。このワシントン州の法律は他の州で同様な法的措置をとるときの模範になったものです。

スライド7. (薬剤業務の定義)

この新しい法律によりますと薬剤業務の定義は通常業務に加えて以下のことが含まれます。「薬剤処方権を持つ人により実務を行う認可を受け、事前に承認された書面でのガイドラインあるいはプロトコールに従って薬剤治療を開始したり変更すること」です。そして、薬剤師が特別の規制や管理の対象となっている薬物を処方することを禁止する制約もありません。

スライド8.

薬務局が作った規則の詳細を紹介します。最初に州当局への事前通知が必要になります。そして、プロトコールが合意の形で結ばれます。個人の医師あるいは、医師のグループが薬剤師や薬剤師のグループに処方権を委譲するわけです。プロトコールの中に記載が必要な事項として、次のようなものがあります。係わる医師、薬剤師の記載。プロトコールの期限は2年間で、その後の更新。どの様な決定を薬剤師に委譲されるかを記載。また、具体的に対象となる疾患、使用する薬剤の範囲、薬剤の選定とその用量設定という作業内容。そして、更にどの様な計画にそって決定がなされたかということも含まれます。また、活動をした場合、その内容を文書化しておくことも必要です。