

臨床薬理のトピックス—⑬

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
と薬物代謝酵素

浜松医科大学臨床薬理学講座

教授 渡邊裕司

◆キーワード

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)
薬物相互作用
薬物代謝酵素
遺伝的多型

はじめに

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RA)系は血圧調節や体液調節、組織の線維化や心血管系のリモデリングに重要な役割を果たし、高血圧の発症や進展、さらに心不全の病態にも深く関わっている。

RA系を抑制する薬物として、すでにアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が広く用いられ、多くの大規模臨床試験においてその有効性が確認されている。しかし、ACE阻害薬は、キマーゼなどACE以外の経路からのアンジオ

テンシンⅡ(AⅡ)産生を抑制することはできない。またACEがブラジキニン代謝に関与することから、ACE阻害薬使用時には、ブラジキニン蓄積に基づくと考えられる副作用として、空咳などが発現する。

このような背景から、AⅡの働きを受容体レベルで阻害し、ブラジキニン代謝に直接影響を及ぼさないRA系降圧薬としてAⅡ受容体拮抗薬(ARB)が登場した。ARBは副作用出現頻度が少なく、忍容性の高い降圧薬であるが、薬物代謝酵素との関係あるいは薬物

相互作用についてはあまり知られていない。

薬物代謝酵素と
ARB

薬物相互作用の約四〇%は代謝過程で生じ、その大半にチトクロームP450(CYP)と呼ばれる薬物代謝酵素が関与している。CYPは肝ミクロソームに多く存在し、そのままの形では体外に排泄されにくい脂溶性薬物を、体外に排出しうるような化学構造に変換する工程を担っている。

CYPにはCYP2C9, CYP2C19, CYP3A4など数十種類の分子種

が存在し、これらCYPの遺伝子に突然変異が起こると翻訳されるアミノ酸が変化し、酵素活性が欠損したり低下したりすることが知られている。CYP活性の変化は、薬物血中濃度を変化させ、薬物効果の個人差を生む要因として重要である。薬物と薬物代謝酵素の関係を考える際、その薬物がCYPの活性に及ぼす影響とともに、薬物がどのCYPにより代謝されるかという評価が必要となる。

わが国では現在、ロサルタンカリウム(ニューロタン®)、カンデサルタンシレキセチル(プロプレス®)、バルサルタン(ディオバン®)、テルミサルタン(ミカルデイス®)、オルメサルタンメドキシミル(オルメテック®)の五種類のARBが市販されている。

ARBがCYPに及ぼす影響について、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*のスクリーニング試験の結果が報告されている。この報告ではテルミサルタンとオルメサルタンについては検討されていないが、ロサルタンがCYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2

表1 CYP分子種を阻害する各ARBのIC₅₀値(単位はμM)

	ロサルタン	イルベサルタン	エプロサルタン	バルサルタン	カンデサルタン	参照阻害薬
CYP1A2	524	483	>1000	>1000	>600	0.4
CYP2A6	>1000	>1000	>1000	>1000	>600	0.7
CYP2C9	81	172	>1000	340	>600	1
CYP2C19	138	>1000	>1000	>1000	>600	67
CYP2D6	>1000	>1000	>1000	>1000	>600	0.41
CYP2E1	>1000	>1000	>1000	>1000	>600	2.8
CYP3A4	210	224	>1000	>1000	>600	0.35

参照阻害薬としてCYP1A2にはfurafylline, CYP2A6にはmethoxsalen, CYP2C9にはsulfaphenazole, CYP2C19にはomeprazole, CYP2D6にはquinidine, CYP2E1にはpyridine, CYP3A4にはketoconazoleを使用。イルベサルタンおよびエプロサルタンは日本では市販されていない。(文献¹⁾より引用)

に対して阻害作用を有し、また非常に弱いながらもバルサルタン、カンデサルタンがCYP2C9に対して阻害作用を持つことが示されている(表1)。

しかし、最も影響が大きいCYP2C9に対するロサルタンの作用でさえ、そのIC₅₀はロサルタンを五〇mg単回経口投与した際の最高血漿中濃度の一〇〇倍以上の濃度である。

In vitroの結果をただちにヒトの薬物動態に外挿することは困難であるとしても、ロサルタンを含むARBが原因薬物としてCYP活性に影響を及ぼすことは、臨床的にほとんど問題にならないと考えられる。

一方、各ARBの代謝経路については、ロサルタンカリウムはそれ自身活性を有するが、CYP2C9とCYP3A4によつて一〇〜四〇倍活性の高い代謝物であるカルボン酸体(E-3174)に代謝される。また、カンデサルタンシレキセ

チルはプロドラッグであり、小腸カルボキシエステラーゼによつて活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらにカンデサルタンの一部がCYP2C9によつて代謝される。バルサルタンもその一部がCYP2C9によつて代謝される。オルメサルタンメドキシミルはプロドラッグであり、加水分解後、活性代謝物オルメサルタンに変換されるがCYPによる代謝は受けな

いとされる。テルミサルタンもCYPによる代謝は受けず、大部分がUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼによるグルクロン酸抱合によつて代謝される。

CYP2C9遺伝子多型とARB

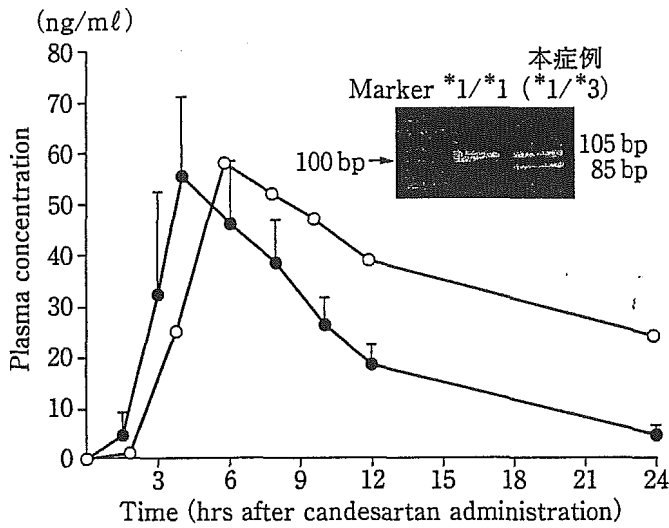
一般人の中で遺伝子変異が一%以上の頻度で存在する場合、遺伝子多型と呼んでいる。ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタンの代謝に関与するCYP2C9には遺伝子多型が存在し、三五九位のイソロイシンからロイシンへの変異(CYP2C9*3)によつてCYP2C9活性が低下することが報告されて

いる^{2,3)}。日本人でCYP2C9の遺伝子変異(*3)をホモ型で有する頻度は〇・〇四%と少ないが、ヘテロ型の頻度は約四%と比較的多い³⁾。

われわれはCYP2C9の遺伝子変異(CYP2C9*1/*3)を保有し、カンデサルタン投与後に、めまい、ふらつき感を訴えた症例を経験したので紹介する³⁾。

(症例)八九歳、男性。高血圧症に対しベニジピンおよびドキサゾンシンを投与されていたが、血圧コントロール不良(一九〇/八二mmHg)のため、さらにカンデサルタン(四mg)を追加投与された。カンデサルタン初回投与日には特に自覚症状を認めなかったが、二日目の服用約一時間後からふらつき感とめまいが出現し、さらにその翌日にも服用後に前日と同様のふらつき感とめまいを強く自覚した。四日目、すべての薬剤を服用せず来院(一五時頃)し、その際の血圧は一二四/六四mmHgであった。カンデサルタン投与を中止以降、ふらつき感などの自覚症状は出現しなかった。

図1 本症例および高齢高血圧患者群 (n=6, 年齢: 67.2 ± 1.7 (65~70) 歳) におけるカンデサルタン投与後の血漿中濃度推移



カンデサルタン投与後24時間において本症例(○)の血漿中薬物濃度は高齢高血圧患者群(●)に比べ著しく高値(約5倍)を示している(平均値±標準偏差)。

挿入図は、本症例とCYP2C9*1/*1における遺伝子解析結果。lane 1: DNA サイズマーカー, lane 2: CYP2C9*1/*1保有者, lane 3: 本症例(CYP2C9*1/*3)。DNA検体をpolymerase chain reaction (PCR)で増幅後、制限酵素と反応させ電気泳動を行った。CYP2C9*1を有するPCR増幅産物は制限酵素で切断されず、105 bpのバンドとして観察される。一方、CYP2C9*3を有する産物は切断され、85 bpと20 bpのバンドが得られる。(文献⁶⁾より引用)

その結果、カンデサルタンの降圧作用が増強され、過度の降圧に起因するめまいやふらつき感といった症状が発現したのかもしれない。

おわりに

ARBは重篤な副作用の危険性が少なく、忍容性が高い降圧薬として広く使用されている。その際、CYPを介した薬物相互作用を引き起こす可能性も少ない。

また、本症例では肝および腎機能は正常であった。

本症例患者より文書同意取得後、CYP2C9の遺伝子型ならびにカンデサルタンの薬物動態を解析したところ、CYP2C9のヘテロ型の遺伝子変異(*1/*3)が認められた(図1)。また、本症例における血漿中薬物濃度は投与後六時間以降より対照群(高齢高血圧患者群)に比し高値を示し、投与後二

四時間の時点では二三・九 ng/ml と対照群(四・六二 ng/ml)の約五倍であった(図1)。本症例におけるカンデサルタンの経口クリアランスは対照群の五〇%に低下し、血中濃度時間曲線下面積(AUC)は二・五倍高値であった。また消失半減期は、本症例では一四・三時間と対照群(五・四六時間)に比べて二・六倍に延長していた。

本症例は、カンデサルタンを代謝するCYP2C9の遺伝子変異(CYP2C9*1/*3)を保有しており、通常のCYP2C9*1/*1を有する高齢高血圧患者に比べてCYP2C9活性が低く、カンデサルタンから不活性代謝物への代謝は遅延すると考えられる。そのため、本症例におけるカンデサルタンの血漿中濃度は投与後二四時間の時点でも高値であり、内服を継続した二日目以降において血漿中濃度はさらに上昇したと予想されるが、その結果、カンデサルタ

しかしARB投与後、予期しない過度の降圧あるいは期待した降圧効果が得られない場合などには、患者の薬物代謝酵素の遺伝的多型を考慮する必要があると思われる。近年、代謝酵素だけでなくトランスポーターや受容体など薬物動態・薬効に関連する遺伝的多型が薬物の体内動態や臨床効果・副作用に及ぼす影響について精力的に検討されており、これらの研究を通じて将来、患者個人ごとの適切な薬物治療の選択が可能になると期待される⁸⁾。

【文 献】

1) Taavitsainen P, et al: Eur J Clin Pharmacol 56: 135, 2000. 2) Lee CR, et al: Clin Pharmacol Ther 72: 562, 2002. 3) Odani A, et al: Clin Pharmacol Ther 62: 287, 1997. 4) Takahashi H, et al: Pharmacogenetics 8: 365, 1998. 5) Kirchheiner J, et al: Clin Pharmacol Ther 77: 1, 2005. 6) Uchida S, et al: Clin Pharmacol Ther 74: 505, 2003. 7) Hanatani T, et al: Pharmacogenomics J 1: 288, 2001. 8) 澤田康文(企画・編集): 薬物動態・作用と遺伝子多型; 薬物治療の患者個別化を目指した21世紀の展開, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2001.

薬剤師にとって必要なエビデンス(1)

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

竹村 麻耶 Maya TAKEMURA 吉田 直子 Naoko YOSHIDA 今井 里佳 Rika IMAI
 松森 智士 Satoshi MATSUMORI 堀 雄史 Katsuhito HORI 川上 純一 Junichi KAWAKAMI
 足立伊佐雄 Isao ADACHI

標題 Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units.

著者 Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA

出典 Arch Intern Med, 163, 2014-2018 (2003).

抄録 これまでの調査により、薬物治療上の諸問題 (medication errors) は処方作成時に患者や薬剤に関する重要な情報が得られないことにより引き起こされることが報告されている。そして、回避可能な薬物有害事象 (以下、ADEs: adverse drug events) の発現は、回診中に患者を診察する際に薬剤師も同行することで減らせるのではないかと考えが示されている。そこで本研究では総合内科病棟において、医師の回診チームへの薬剤師の参加が回避可能なADEsに及ぼす影響を評価し、回診中に薬剤師が行った介入を記録した。方法として、標準的な (薬剤師が入っていない回診チームによる) 治療をコントロール群とする単純盲検法での比較対照研究により、薬剤師が加わった回診チームによる治療を受けた患者 (調査群) を標準的な治療を受けた患者と比較した。主要アウトカムは回避可能なADEsとした。副次アウトカムとして、入院日数と治療効果が発現するまでの期間を評価した。患者の記録は無作為に選択して、当該患者の治療には携わっていない経験豊富な専門薬剤師と医師職員により評価した。薬剤師の介入については、介入の内容とそれに対する回診チームの対応を記録した。統計的解析は χ^2 検定により行った。結果として、本調査における調査対象患者は165名 (コントロール群: 79名, 調査群: 86名) であった。コントロール群と調査群における回避可能なADEsの発生頻度 (1,000人×日あたり) はそれぞれ26.5と5.7であり、調査群における回避可能なADEsは相対リスク減少率で78%減少した。調査群において、薬剤師は150の介入を行っており、そのうち147の内容は回診チームの医師に受け入れられていた。最も一般的に行われていた介入は、用量の変更と処方薬剤の追

加に関する助言であった。ADEsの発生した患者では、入院日数が平均1.4日長かった。コントロール群と調査群との間で副次アウトカムを比較すると、入院日数は調査群の方が平均0.3日短く、病状が回復するまでの時間も短かった。本研究により、総合内科病棟において薬剤師を一員とする回診チームは、薬剤師が参加していない回診チームよりも回避可能なADEsを有意に減少できることが示された。

標題 Academic Detailing to Improve Antihypertensive Prescribing Patterns.

著者 Siegel D, Lopez J, Meier J, Goldstein MK, Lee S, Brazill BJ, Matalka MS

出典 Am J Hypertens, 16, 508-511, (2003).

抄録 これまでの研究において、米国における高血圧治療は専門家の推奨通りにはなっていないことが指摘されている。そこで著者らは、高血圧治療ガイドラインに一致した薬物治療を促進することを目的として、教育的専門家 (academic detailers) によるプログラムを実施した。教育機関の医療施設と地域の外来診療所を含む5カ所の米国退役軍人局 (以下、VA: veterans affairs) の医療施設を対象とした。5人の薬剤師が、国レベルでの治療ガイドラインに一致した高血圧症に対する薬物治療を促す教育的専門家として養成され、それぞれの医療機関に振り分けられた。薬剤師は各医療機関の処方医に対して、学術論文や実際の処方例等を用いた講義や、1対1またはグループでのミーティングを通して、教育的介入を2~4週ごとに行った。その結果、うっ血性心不全や糖尿病を併発していない高血圧症患者におけるカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (以下、ACEIs) またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (以下、ARBs)、および β 遮断薬またはチアジド系利尿薬の各薬剤群の処方比率は、介入前 (15,467名) においてそれぞれ43%、43%および58%であったのに対して、介入後 (18,284名) ではそれぞれ38% ($p < 0.001$)、43%および

64% ($p < 0.001$) となった。糖尿病を合併した高血圧症患者 (7,805名) とうっ血性心不全を合併した患者 (3,794名) において、ACEIsまたはARBsが処方された比率は、介入前ではそれぞれ72%と74%であったのに対し、介入後では、それぞれ76% ($p < 0.001$) と78% ($p < 0.001$) であった。慢性閉塞性肺疾患、喘息、糖尿病、またはうっ血性心不全等を併発していない冠動脈疾患を有する高血圧症患者における β 遮断薬の処方比率は、介入前では48%であったのに対して、介入後では53% ($p < 0.001$) であった。本介入により、利尿薬と β 遮断薬の処方比率は上昇し、カルシウム拮抗薬のそれは減少した。米国においては、高血圧治療の専門家は合併症を伴わない高血圧症患者への第一選択薬としてはチアジド系利尿薬と β 遮断薬を推奨しているにもかかわらず、1995年まで調剤薬局やVAの医療施設ではカルシウム拮抗薬とACEIsが最も一般的に使用されていた。しかし、本研究における薬剤師の教育的介入により、高血圧治療における薬剤処方は国レベルで推奨されている薬剤選択に準ずるものとなることが示された。

標題 Impact of pharmacist-conducted home visits on the outcomes of lipid-lowering drug therapy.

著者 Peterson GM, Fitzmaurice KD, Naunton M, Vial JH, Stewart K, Krum H

出典 J Clin Pharmacol Ther, 29, 23-30 (2004).

抄録 一般的にオーストラリアでは、新たに高脂血症治療薬を処方された患者のうち、投与開始から12ヵ月以内に60%が、6~7ヵ月以内に30%が服用を中止している。高脂血症治療薬のコンプライアンスが悪い理由として、患者自身が治療の必要性や有効性を認識していないことが考えられる。そこで本研究では、脂質代謝異常の患者における食事や生活習慣の改善と高脂血症治療薬のコンプライアンス向上を目的としてデザインされた薬剤師による教育とモニタリングのプログラムを評価した。本研究の対象患者は2001年4月~10月の期間に退院した高脂血症治療を受けている心臓疾患患者81名であり、そのうち42名をコントロール群、39名を介入群とした。介入群の患者には、薬剤師が毎月自宅を訪問して、脂質低下治療の目標や脂質代謝異常患者における生活習慣と治療コンプライアンスの重要性を教育し、訪問時に総コレステロール値を測定した。コントロール群の患者にはこれらを行わない標準的な治療が行われた。主要アウトカムとして、研究開始から6ヵ月後の総コレステロール値と、患者と医師のプログラムに対する満足度を評価した。結果として、研究期間を通じてコントロール群ではコレ

ステロール値に変化はみられなかったが、介入群では有意に低下した (介入前: 4.9 ± 0.7 mmol/L, 介入6ヵ月後: 4.4 ± 0.6 mmol/L, $p < 0.005$)。コレステロール値が4.0 mmol/L以下だった割合は、研究開始時点では介入群とコントロール群でそれぞれ28%と29%であったが、6ヵ月後にはそれぞれ44%と24%であった ($p = 0.06$)。既報の文献データより、介入群における総コレステロール値の低下は、冠動脈疾患による死亡リスクを21%、総死亡リスクを16%低下させることに相当し、これらの値はコントロール群でのリスク低下率よりも2倍以上であった。さらにアンケート結果から、本プログラムは患者と患者を診察している医師からも大変に満足して受け入れられていた。結論として、薬剤師が患者の自宅を訪問して患者教育とモニタリングを行う治療プログラムにより、高脂血症の薬物治療のアウトカムを改善することが可能であった。

標題 Effect of community pharmacist intervention on cholesterol levels in patients at high risk of cardiovascular events: the Second Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP-plus).

著者 Tsuyuki RT, Olson KL, Dubyk AM, Schindel TJ, Johnson JA

出典 Am J Med, 116, 130-133 (2004).

抄録 調剤薬局において薬剤師が高脂血症患者への教育に関与することにより、患者のコレステロール値を改善できることが明らかになっている。本研究では、心血管系イベントのハイリスク群 (冠動脈疾患・冠動脈形成術・末梢血管障害・脳血管障害の既往歴、30歳以上の糖尿病、Framingham risk score 30%以上が10年間) の患者に対して、薬局薬剤師が空腹時血清中LDLコレステロール (以下、LDL-C) 値の測定を行い、 2.5 mmol/L (97 mg/dL) 以上の患者に6ヵ月間の介入を行った。薬剤師は介入開始から2週間と4週間後に患者に電話をかけ、また3ヵ月および6ヵ月後には実際に患者宅を訪問した。本研究に先行して実施されたSCRIP試験においては、ランダム化を行い、非介入群31%に対して介入群57% ($p < 0.001$) のLDL-C値改善効果が得られて早期終了しているため、本研究では多施設における介入の前後比較試験を適用した。基準に適合する希望患者419名に対して介入を行い、主要評価項目としてLDL-C値のベースラインから介入6ヵ月後までの変化、副次アウトカムとしてLDL-C値がカナダにおけるnational cholesterol education program (以下、NCEP) IIIガイドラインでの目標

値 (≤ 2.6 mmol/L) まで到達した患者の割合, または高脂血症治療薬の用量変更・開始・治療遵守があった患者の割合を評価した。完全なフォローアップ記録が得られた359名において, LDL-C値は -0.5 mmol/L (-19.3 mg/dL, 95%信頼区間: $-0.4 \sim -0.6$) 減少し (ベースライン: 3.5 ± 0.7 mmol/L, 介入6ヵ月後: 3.0 ± 0.9 mmol/L), 相対減少率は13.4%と有意な改善が認められた ($p < 0.0001$)。ベースラインのLDL-C値がNCEP IIIガイドラインの目標値を超えていた402名において, 31%が本介入によりその目標値に到達できた。また, 患者の16%では新たに高脂血症治療薬の開始, 1%では他の治療薬の追加, 5%では薬物治療の変更, 9%では用量の増量があった。高脂血症治療薬が調査した6ヵ月間処方されていた205名の患者において治療遵守率は84%であった。結論として, 薬剤師による質の高いケアプログラムは高脂血症患者のLDL-C値を改善することが可能であること, そして本プログラムは地域に根ざした身近な方法であり, 複数の専門家がかかわる効果的な内容である。著者らは, 医療政策や健康保険に携わる人々は本プログラムの有益性を理解して, その普及を推奨することが望まれると結論付けている。

標題 Telephonic back-up improves antibiotic compliance in acute tonsillitis/pharyngitis.

著者 Urien AM, Guillen VFG, Beltran DO, Pinzotas CL, Perez ER, Arocena MO, Sanchez JM

出典 Int J Antimicrob Agents, 23, 138-143(2004).

抄録 抗生物質のコンプライアンスを改善するためには, 服薬指導と適切な情報提供に加えて, 治療開始後の服薬状況をモニタリングすることが重要である。著者らは, 抗生物質による治療が必要な急性扁桃炎および咽頭炎と診断された18歳以上の外来患者を対象に, 電話によるフォローアップとコンプライアンス向上との関係について調査した。調査期間は2001年9月から8ヵ月間で, 抗生物質としてアモキシシリン錠10日分(3箱分に相当)が処方された。対象患者128名をコントロール群と電話でのフォローアップ介入群とに無作為的に割り付けた。両群の患者全員に対して, 治療目的・方法について完全な理解が得られるまで服薬指導を行った。適切な抗生物質治療が行われれば, ほとんどの場合24時間以内に他人への伝染を防げる程度に病原菌を抑制でき, 抗生物質を服用して4~5日目には炎症が治まったような自覚症状も得られるため, 抗生物質服用の必要性を感じなくなる。また, 初期のコンプライアンスが良好であれば, この頃に1箱目のアモキシシリンがなくなる。その治療開始4


日目に患者の自宅に電話をかけて, 処方通りに抗生物質を服用し続けることの必要性を再度説明した。不在の場合でも, メッセージを残すのではなく, 何度か電話をかけ直して患者に直接説明した。10日目に患者の自宅を訪問し, 手元に残っているアモキシシリン錠を数えた。処方された錠数を100%として, 服用した割合によりコンプライアンスを評価した。さらに, 80%以上を服用していた場合をコンプライアンス良好とした。バイアスを最小限におさえるため, 患者には訪問目的を炎症の具合を確認することと説明した。両群を含めた全体の結果では, コンプライアンスは83.9%(95%信頼区間: 79.8~87.8)であり, コンプライアンス良好と分類されたのは66.1%(95%信頼区間: 57.7~74.5)であった。両群間の比較では, 介入群ではコントロール群よりもコンプライアンスがより高く, 介入群の78.3%がコンプライアンス良好と分類され, コントロール群(54.1%)よりも有意にコンプライアンスが向上した ($p = 0.005$)。この介入の効果は, 絶対リスク減少率24.2%, 相対リスク減少率52.7%, 治療必要症例数4.13と計算された。以上の結果より, 抗生物質の良好なコンプライアンスを保つためには, 電話でのフォローアップは推奨される手段であると結論付けている。

標題 The role of pharmacists in the delivery of influenza vaccinations.

著者 Steyer TE, Ragucci KR, Pearson WS, Mainous AG 3rd

出典 Vaccine, 22, 1001-1006 (2004).

抄録 アメリカ合衆国ではインフルエンザウイルス感染により, 毎年200,000人が入院し, 20,000人が死亡している。しかし, 大人のワクチン接種率は決して高くはなく, 1995年において65歳以上では54~74%であった。ワクチンの接種率を向上させる1つの方法として, 薬剤師に接種の許可を与える動きが広まっていた。その数は, 1995年の時点では9州であったが, 1999年には30州, 2002年には35州と増加した。本研究では薬剤師がワクチンの接種を行うことによりその実施率が向上するかについて調査した。方法として, 1995年から1999年におけるbehavioral risk factor surveillance system (以下, BRFSS) を使用した。BRFSSとは, 米国厚生省疾病管理・予防センター (以下, CDC) が国全体での健康リスクを評価するために毎年行っている電話調査である (詳細は<http://www.cdc.gov/brfss/index.htm>を参照)。その項目の中に「過去12ヵ月間にインフルエンザの予防接種を受けたか?」の質問がある。薬剤師のワクチン接



種許可の法律制定に関する情報は米国薬学会 (American pharmaceutical association) から入手した。集計は18～64歳と65歳以上のサブグループに分けて、ワクチン接種率やそれに影響する要因について解析した。結果として、両年齢群ともに、薬剤師によるワクチン接種が可能な州においては、そうでない州よりも接種率が有意に高かった ($p < 0.01$)。特に、65歳以上の人々の場合に

において、薬剤師によるワクチン接種が許可された州での接種率の向上が大きかった (1995年：57.7%，1999年：68.4%)。著者らは、薬剤師は地域に在住する人々に対してインフルエンザワクチンの意義を教育し、プライマリケアとしてワクチンの接種を人々に推奨することを通じて、インフルエンザワクチンの接種率を向上させることに重要な役割を担っていると考察している。

薬剤師にとって必要なエビデンス(2)

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

竹村 麻耶 Maya TAKEMURA 吉田 直子 Naoko YOSHIDA 今井 里佳 Rika IMAI
 松森 智士 Satoshi MATSUMORI 堀 雄史 Katsuhito HORI 川上 純一 Junichi KAWAKAMI
 足立伊佐雄 Isao ADACHI

標題 Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review

著者 Finley PR, Crismon ML, Rush AJ

出典 *Pharmacother*, 23, 1634-1644 (2003).

抄録 精神疾患患者におけるアウトカムを改善する試みとして、様々な医療従事者の専門的技術を共同治療モデル (collaborative care models) として組み合わせることが今日までなされてきた。臨床薬剤師は、教育者から医療従事者へのコンサルタントまでの様々な立場としてこれらの共同治療モデルに30年間に渡って貢献してきた。本システムティックレビューでは、1972年から2003年までの精神保健に及ぼす薬剤師の影響を検討している医学文献を評価した。精神疾患患者の治療とアウトカムに及ぼす薬剤師の影響を検討した論文をPubMedを用いて検索した(検索対象年:1972年1月~2003年3月)。臨床薬剤師の役割を記述している論文は約35篇あったが、評価や比較が可能となる科学的な厳密さを有したものは16篇しか得られなかった。その16篇の研究は、退役軍人局 (VA)、健康保険団体 (HMO)、地域の保健所および療養所などの様々な医療機関や組織において実施されており、その半数は入院患者を、残りの半数は外来患者を対象として行っていた。それらの研究内容としては、最も多い9篇は治療のモニタリングと勧告 (recommendation) および患者教育における薬剤師の役割を調査した内容であった。また5篇は、薬剤師が一定のプロトコルの下で処方権を有したうえで薬物治療を提供している内容に関するものであった。残りの2篇は、薬剤師による医師への教育が処方傾向に及ぼす影響について検討したものであった。研究デザインについて、最も多かったものが後向きコホート研究 (retrospective cohort study) の10篇であった。残りの6篇は前向き (prospective) 研究であり、うち3篇のみが患者または施設をランダム化した比較研究であった。研究結果に関しては、16篇全体として薬剤師の活動は有用であった。そして、薬剤師の治療コンサルタントや教育者としての役割、向精神薬の

安全で有効な使用によるアウトカム、患者満足度および医療経済効果における改善が示された。しかし、これらの研究規模は小さく、また研究デザイン上の限界も存在した。今後、精神疾患ケアの領域における薬剤師の有用性を示すためには、多施設での大規模なランダム化比較研究が必要であると著者らは結論付けている。

標題 Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study

著者 Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoe AW, Leufkens HGM

出典 *J Cardiac Failure*, 9, 404-411 (2003).

抄録 心不全患者において治療薬のノンコンプライアンスは、患者の死亡や不要な再入院の主な要因となっている。従来の研究においては、心不全患者の再入院率を様々な医療専門職員がかかわる包括的な疾患管理を通じて低減することを目的としたものが多かった。しかし、これらの研究では薬物治療におけるコンプライアンスはほとんど調査されておらず、調査した場合でも服薬状況は確実にはチェックされていない。そこで著者らは、心不全患者の服薬コンプライアンスに対する薬剤師主導の介入の効果を評価することを目的とするランダム化比較研究を行った。対象は、オランダ国内において循環器内科専門の診療所・病院を受診している外来・入院患者のうち、ニューヨーク心臓協会 (NYHA: New York Heart Association) の心機能分類においてII度またはIII度でループ利尿薬を服用している心不全患者とした。全患者152名を介入群74名とコントロール群78名に無作為に割り付けた。介入群の患者に対しては、薬局薬剤師がコンサルテーションを行った。その内容として、本研究に登録した患者が最初に来局した際に、コンサルテーションに向けて事前教育を受けた薬剤師が構造化面接 (structured interview) を行い、薬の使用法やノンコンプライアンスの理由 (例えば、副作用の可能性があり、日常生活

活において服薬を続けることが困難など) について薬歴データを用いながら患者と話し合っ、服薬状況を確実にするように努めた。この面談記録は簡便なレポートとして診察している開業医にも送った。その後は、薬剤師が1月に一度、最大で6ヵ月間、患者と来局時に面会した。一方、コントロール群の患者に対してはこのような薬剤師による介入は行わず、通常の治療のみを実施した。主要評価項目(primary endpoint)はループ利尿薬のコンプライアンスとし、薬剤容器のキャップに内蔵されたメモリーを用いて開閉日時を自動記録した。副次評価項目(secondary endpoint)は、再入院数、死亡数およびQOLとした。その結果、ループ利尿薬を服用しなかった日数はコントロール群で337/6,169日であったのに対し、介入群では140/7,656日であった(相対リスク:0.33, 95%信頼区間:0.24~0.38)。さらに、2日間連続して服用しなかった日数は、コントロール群で46/6,169日であったのに対し、介入群では18/7,656日であった(相対リスク:0.32, 95%信頼区間:0.19~0.55)。副次評価項目には両群間で有意な差はみられなかった。結論として、薬局薬剤師が主導のコンサルテーションによって、服薬状況が比較的よい心不全患者においてもコンプライアンスをさらに改善できることが見出された。また著者らは、このような薬剤師の役割は、薬剤師が患者と直接面会せず、メールオーダーで調剤薬が患者に渡されるような国^{註1}では発揮できないことも指摘している。

標題 Comparison of physician- and pharmacist-managed warfarin sodium treatment in open heart surgery patients

著者 Tschol N, Lai DKS, Tilley JA, Wong H, Brown GR

出典 Can J Cardiol, 19, 1413-1417 (2003).

抄録 人工弁手術を受けた患者の治療においては、血栓塞栓を防ぐために安定した血液凝固抑制を行うことが重要である。現在までに、深部静脈血栓(以下、DVT)や肺閉塞の治療中の患者、人工弁手術後の患者、大動脈の細小繊維形成患者および整形外科患者では、ワルファリン療法が薬剤師の管理により成功したことが報告されている。これらの一連の研究においては、薬剤師が管理したほうが医師の場合よりも、ワルファリン療法の入院日数が短縮し、コストを削減できることが示唆されている。そこで本研究では、国際標準化プロトロンビン比(以下、INR)が目標域に入る日数の割合を指標として、人

工弁挿入後に行われるワルファリン治療における血液凝固抑制療法の管理に関する薬剤師と医師との比較を行った。方法として、人工弁手術後にワルファリン療法を受けている患者の診療録を解析して、後向きに前後比較を行った。対象患者は227名で、医師グループ(130名、6ヵ月間)には医師が独自に投薬したのに対して、薬剤師グループ(97名、6ヵ月間)には薬剤師がワルファリン・ノモグラムを用いて患者の治療管理を行った。結果として、主要評価項目では、INRが目標域内にコントロールされた日数の割合は、薬剤師グループでは32%、医師グループでは33%であり、両グループ間で有意な差はみられなかった($p=0.27$)。副次評価項目では、INRが2以下に低下してしまっ日数の割合($p=0.06$)、INRが安定しないまま退院した患者の割合($p=0.91$)、そして一度でも重度の出血があった患者の数($p=0.72$)に関して、両グループ間で有意な差はみられなかった。INRが4以上に上昇してしまっ日数の割合については、医師グループでは10%に対して、薬剤師グループでは4%と有意に少なかった($p<0.001$)。また、血栓塞栓に合併する脳卒中やDVTなどのイベントは、両グループとも発症しなかった。以上の結果より、人工弁手術を受けた患者に対するワルファリン療法の管理において、適切なトレーニングを受けている薬剤師は、医師と同等に安全で効果的なケアを提供できると著者らは結論付けている。

標題 Pharmaceutical care model for patients with type 2 diabetes: integration of the community pharmacist into the diabetes team - a pilot study

著者 Wermeille J, Bennie M, Brown I, McKnight J

出典 Pharm World Sci, 26, 18-25 (2004).

抄録 英国では、薬局薬剤師による糖尿病管理が発展しており、それは政府の医療政策でも認められている。しかし、薬剤師の糖尿病治療への関与に関する研究の多くは米国や病院施設でなされている。ヨーロッパにおいて、薬局薬剤師は患者と定期的に接触しており、患者教育や薬物治療により多く貢献できる可能性がある。そこで著者らは、薬局薬剤師がII型糖尿病患者への治療チームに薬物治療に助言する医療専門家として加わるための構造化アプローチ(structured approach)の可能性とその意義を評価することを目的として本研究を行った。方法として、スコットランド内の調剤薬局(4施設)に定期的に来局している経口血糖降下剤を投与中の患者62名を対象として、一群での前向き介入の前後比較を行った。

注1: 米国など

一人ひとりの患者に対して、開業医の診療録または薬局の患者薬歴を用いた調査と構造化面談による初回評価を実施した。標準化した書式を用いて作成した患者個人ごとのファーマシューティカル・ケア・プランを他の薬局薬剤師や指導薬剤師が評価を行った後に、各患者を診察している開業医とも直接話し合った。2回目（最終）の評価は、初回の面談から24～28週間後に行った。主たるアウトカムとして、調査期間中のファーマシューティカル・ケア上の指摘事項、調査期間前後での検査値の変化、内服剤での血糖コントロールや高血圧治療に関する患者の知識、HbA_{1c}、血圧、総コレステロールおよび治療薬のコンプライアンスを評価した。結果として、ファーマシューティカル・ケア上の指摘事項は合計178件、患者1人あたり2.9件（1～5件）見出され、その内訳としては、薬物治療上の問題点（投与薬剤の追加や削除、投与量が多いまたは少ない、副作用や服薬状況）が76件、モニタリングに関する内容（診断の確認、臨床データの不足、腎機能に基づく薬物排泄能の評価）が21件、および患者の知識に関するものが81件であった。薬物治療上の問題点に関して医師と討議したところ、74件（97%）は受け入れられ、55件（72%）は最終評価時には解決した。検査データに関しては、ドロップアウトした3名を除いてすべての患者で測定されており、HbA_{1c}（8.3→7.5%）、血圧（152/81→142/79mmHg）および総コレステロール（5.3→4.9mM）は有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。患者の知識に関しては、当初は低かった経口血糖降下剤に関する知識が改善した（質問への正解率：51→72%）。まとめとして、本研究を通じてヨーロッパの1ヵ国において糖尿病患者に対するファーマシューティカル・ケア・モデルが実践可能であることが示された。著者らは、薬剤師の貢献を示した本知見の有用性は高く、医師や患者にも受け入れられるものと考えている。そして、地域医療におけるチーム医療での慢性疾患の管理を向上させるためのエビデンスになるとしている。

標題 Adverse effect monitoring: opportunity for patient care and pharmacy practice

著者 Hermansen-Kobulnicky CJ, Wiederholt JB, Chewning B

出典 J Am Pharm Assoc, 44, 75-88 (2004).

抄録 著者らは、患者-薬剤師間のパートナーシップを築いて薬物治療管理のアウトカムを向上させることを目的として、理論的かつ実践的であり、データに基づく正

確な説明が可能となるような、新しい副作用モニタリング・ツールを提起した。研究方法として、総合がん診療所3施設において化学療法を開始する74名の外来患者を対象とする、介入前後でのランダム化比較研究を実施した。全患者には、投与した化学療法剤の副作用を記載してある説明書の配布を含めて標準的なケアを行った。さらに介入群においては、化学療法開始後の最初の2コース中（多くの場合、6～7週間）に起きた症状や有害事象を専用の記録簿に毎日記入することを依頼した。その記録簿として、多くのがん患者に米国中で配布されている冊子（The WriteTrack: personal health track. Princeton, N.J.: Doctors+Designers; 1997）を使用した^{#2}。この冊子には有害事象に関して、吐き気・食欲不振などの7種の固定項目といくつかの自由項目を10段階評価でカレンダーに毎日記録でき、その他の事項も自由に記入できるような書式が印刷されている。そこで介入群には、記録簿の使用法に関する15分間の説明も行った（10分のビデオテープ視聴を含む）。調査期間の終了後に、全74名の患者の自己モニタリング記録を回収し、一部（7名）には半構造化面接（semi-structured interview）も行った。結果として、コントロール群では38.7%の患者は何らかの形式で副作用を記録していたのに対して、介入群では88.4%がこの記録簿を用いて副作用を記録していた。さらに介入群においては、65.8%は自分の副作用に周期性があることを発見し、47.4%は有害事象を思い出すためにその記録簿を診療所に持参しており、26.3%はその記録簿を診療チームの職員に見せて自分に起きた有害事象を説明していた。そして、医療従事者のなかでは看護師と話す際にこの記録簿を用いている患者が多かった（44.7%）。記録簿を用いた患者の多くは、実用性や有用性が高いことを指摘し、次の治療の際に再びこれを使うことを希望した（48.7%）。また、がん化学療法を受ける自分以外の患者にもこの記録簿の使用を勧めるとのことだった（69.1%）。まとめとして、がん化学療法の副作用を患者自身がモニタリングするこのシステムは、患者にとって受け入れやすく有用であり、薬剤師にとっても最小限の労力、時間および費用で日常業務に導入が可能であった。患者自身が記録した症状や副作用は、個々の患者満足度の充足と同時に、臨床症状の改善を目指した薬物療法の個別化のための有益な情報になり得る。

標題 Enhancing pharmacists' recommendation process in internal medicine resident clinic

注2: Doctors+Designersは現在はHealthEdという製薬企業主導の患者教育団体

著者 Daugherty KK, Kangas K

出典 J Am Pharm Assoc, 44, 89-94 (2004).

抄録 薬剤師が内科レジデント（医師）の研修施設において行った勧告に関して、その内容と回数、レジデントによって取り扱われた（addressed）割合と受け入れられた（acted upon）割合、勧告を出す方法に改善が必要であるかどうか、そして薬剤師の活動において将来改善が可能と考えられる領域について検討することを目的とした。調査は、米国ミシガン州の都市部にある外来患者向けの内科診療所で行われた。実務内容として、診療所は月曜日から木曜日までの午後に診療を行っており、毎日6～8名のレジデントが診察を行っていた。薬剤師は、月曜日と木曜日の週2日に勤務しており、午前中（患者が午後に来院する前）にカルテをチェックして、より適切な医薬品使用のための勧告を作成した。当初、薬剤師の勧告は簡便な書式にリスト化したものを各患者のカルテの前に添付していたが、診療記録としては残していなかった。また時々、レジデントが症例を指導医師にカンファレンス等で説明する際に、薬剤師は勧告内容を伝えていた。そこで、2002年の1年間の記録を後向きに解析して、勧告の受け入れ率、改善が必要な領域、そして薬剤師の活動がより有効となる具体的な方法について調査・考察した。主要アウトカムとして、勧告の回数、勧告の種類（内容の分類）、そして勧告の取り扱い率と受け

入れ率に関して全体での割合とその種類別内訳を評価した。なお、勧告が取り扱われたとはレジデントが勧告の内容をカルテ上に説明記録したことを示し、受け入れられたとは勧告通りに実施した理由や、勧告通りには実施しない理由（例えば、「指摘検査は来週実施予定」や「アスピリンは出血歴あるため使用不可」）を説明記録したことを示す。結果として、61名の患者において、薬剤師は135回の勧告を行っていた。72回（53.3%）は治療上の介入であり、63回（46.7%）は検査に関する勧告であった。全体では、66回（49.0%）は取り扱われ受け入れられており、69回（51.1%）は取り扱われなかった。当初は勧告の連絡方法が十分ではなかったため、薬剤師の勧告とそれに対する医師の回答（受け入れるか否かのチェックボックスと、否の場合の説明記入欄のある形式）を記入する新しい書式を作成した。そして将来的には、一般的な疾患の治療ガイドラインに関するレジデントの教育を充実させるとともに、薬剤師による疾患管理クリニック（患者が医師に次回受診するまでの期間に、薬剤師が服薬指導などを通じて患者の状態をチェックするような方法）が必要と考えられる。結論として、本研究での解析により、薬剤師は多くの治療や検査に関する介入を実施可能であり、患者ケアと内科レジデント教育に有用な役割を担っていることが示された。

薬剤師にとって必要なエビデンス(3)

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

竹村 麻耶 Maya TAKEMURA 吉田 直子 Naoko YOSHIDA 今井 里佳 Rika IMAI
 松森 智士 Satoshi MATSUMORI 蓑島 由佳 Yuka MINOSHIMA 川上 純一 Junichi KAWAKAMI
 足立伊佐雄 Isao ADACHI

標題 ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education-2003

著者 Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ

出典 Am J Health-Syst Pharm, 61, 457-471 (2004).

抄録 米国病院薬剤師会 (以下, ASHP) では, 薬物治療の管理と改善における病院薬剤師の役割に関して, 1998年より全米規模での調査を行ってきた。薬物治療を6つのステップ (処方設計, 処方鑑査, 調剤, 投薬, モニタリング, 患者教育) に分けて, 毎年2ステップずつ調査を行ってきた (1回目は1998~2000年)。本論文では2003年の調査内容として, 2回目の5, 6番目のステップであるモニタリングと患者教育に関する集計結果を報告している。方法として, SMG社のデータベースに登録されている全米6,757施設を規模, 経営形態, 地域分布などから層別化し, 常勤薬剤師がいる一般または小児病院を偏りのないよう無作為に選択して各施設の薬剤部長宛にアンケートを実施した (送付数は1,173施設)。協力者にはASHPの会員サービスや出版物に利用できる\$25相当の謝礼を提供した。アンケートの回収率は47.1%であった。結果として, 前回の調査時と比較して, 病院薬剤部の業務自体は継続的な内容であるが, いくつかの点において著しい改善が認められた。1つ目に, 薬剤師による薬物治療の定期的なモニタリングは95.3%の病院において行われていた。そのなかで, 25%以下の患者にしかモニタリングを実施していない病院が2000年の43.3%から30%に減っており, 全体としても薬剤師によってモニターされている患者数は30%以上増加した。また, 薬剤師が薬物治療のモニタリングに費やす業務時間は, ほぼすべての病院において増加していた。2つ目に78%の病院において薬剤師がコンピュータ・システムを用いて患者の検査データを閲覧可能であった。これに関しては2004年の医療施設認可合同委員会 (JCAHO) の基準 (MM.1.10) でも「治療管理にかかわる職員は患者

個人情報等を常に利用可能であること」が求められており, 近い将来には100%の施設で達成されると考えられる。

3つ目に薬物有害事象 (以下, ADEs) に関して, ADEsの施設内報告は42%増加していた。また, 84%の病院でADEsの施設内報告制度を導入しており, 85%以上の病院でADEs情報の検討と医薬品使用の安全対策のための薬剤師も参加した合同チームを設けていた。これらは, エラーから学ぼうとする考え方が浸透した現れであると考えられる。一方施設外への報告については, 報告自体は157%増加しているものの施設内報告の18%しか報告されていなかった。今後は, 施設外への自発報告を中央のデータベース (USP MERPやMEDMARXなど) で収集する方策が必要と考えられる。4つ目として, 薬剤師による患者教育は80%の病院で行われていたが, 入院患者の26%以下にしか行っていない病院がほぼ3/4を占めており, その達成度は前回に引き続きやや低かった。5つ目として, 各病院における薬剤師職員数は増加しており, その欠員率も減少していた。まとめとして, 医療費増加への考慮が求められているなかで, 薬剤師は自らの存在を守るだけでなく薬物治療の, 特にADEsに関するモニタリングの役割を果たしており, それが実際に増えていることが示された。

標題 An outreach intervention to implement evidence based practice in residential care: a randomized controlled trial [ISRCTN67855475]

著者 Crotty M, Whitehead C, Rowett D, Halbert J, Weller D, Finucane P, Esterman A

出典 BMC Health Serv Res, 4, 6 (2004).

抄録 居住介護施設でケアを受けている高齢患者においては, 最適な薬物治療がなされていないと考えられる。しかしその原因が, 情報の不足, 高齢者であるための副作用への恐れ, あるいは施設ケアにおける構造的な問題等にどの程度依存しているのかはわかっていない。施設

ケアにおいては、他の医療スタッフが施設を訪問 (out-reach) して専門指導 (academic detailing) を行うことにより薬剤処方が改善することがすでに研究されている。しかし、そのような訪問サービスが臨床ガイドラインの履行やエビデンスに基づいた実地医療に対してどの程度効果的であるのかは検討されていない。本研究 (strokes and falls in residential care evaluation : SAFIREプロジェクト) では、高齢者の施設ケアにおいて最も問題となる転倒と脳卒中の発症に焦点を当てて、薬剤師による訪問サービスがこれらの低減につながるのか検討することを目的とした。方法として、オーストラリアのアデレードにあるケア施設20ヵ所に入居している患者を対象としてコントロール群と介入群に無作為に割り付けて、介入群には薬剤師による訪問サービス (2回) を行った。薬剤師は各患者の担当医に対して、エビデンスに基づいた転倒防止のガイドラインと事前に得た患者情報を関連させて説明した。また、脳卒中のリスクに対するアスピリンの有益性、高血圧のモニタリングと治療法、心房細動患者へのワルファリン投与の有益性、そして向精神薬使用によるリスクについても話した。脳卒中の予防に関しては施設ケア患者を対象とした報告がないため、WHOの地域医療における高血圧治療ガイドラインに従った。さらに、医師には転倒の発生状況、向精神薬の処方パターン、脳卒中のリスクを低減させるための血圧モニタリングやアスピリン・ワルファリンの使用に関して施設で聴取した詳細な情報も伝えた。また、各施設に1名ずつ配置されている看護師とは、痴呆行動への対処、薬物治療の管理および転倒防止策に関して話し合い、向精神薬の使用は控える旨を伝えた。このような薬剤師による介入前 (897名) と介入7ヵ月後 (902名) に調査を行い、両群 (コントロール群334名、介入群381名) において介入の前後比較を行った。主要アウトカムは、各調査前3ヵ月間における転倒率とした。副次アウトカムは、12ヵ月間の転倒率、負傷率、調査前3ヵ月間の血圧、向精神薬の処方と投与、アスピリン、ワルファリンまたは高血圧治療薬の処方、日常生活動作に関するスコア等とした。結果として、転倒率、高血圧患者 (>140/90mmHg) の割合、アスピリン投与患者における脳卒中のリスク、ワルファリン投与患者における心房細動の割合などに統計的有意な変化はみられなかった。介入群においては、介入後には必要に応じて向精神薬が使用された症例がコントロール群よりも多かった (相対リスク: RR=4.95, 95%信頼区間: 95%CI=1.69~14.50)。まとめとして、転倒や脳卒中のリスクの低減は認められなかったが、本研究において薬剤師が行った訪問サービスは医師や施設

スタッフに広く受け入れられた。施設ケアを改善する試みには、医師、介護スタッフおよび家族など、患者にかかわる周囲の人々の協力が不可欠である。そして、施設ケアの領域においては有効なエビデンスがまだ少ないことから、エビデンスに基づいたケアを行うことは今後の課題であると考えられる。

標題 Randomized trial of pharmacist interventions to improve depression care and outcomes in primary care

著者 Kam L. Capoccia, Denise M. Boudreau, Allan J. Ellsworth, Dave R. Clark, Nancy G. Stevens, Wayne J. Katon, Sean D. Sullivan

出典 Am J Health-Syst Pharm, 61, 364-372 (2004).

抄録 米国においては、うつ病患者の半数以上はプライマリ・ケア医による治療を受けている。しかし、うつ病に対する薬物治療が適切に管理されていないために臨床的なアウトカムが十分に得られない場合や、多くの場合に治療薬の投与期間や投与量が不適切であるとの調査結果も報告されている。うつ病の薬物治療における薬剤師の役割は現在発展しているところであり、薬剤師は、服薬状況の向上、薬物治療の調節および治療モニタリングや副作用管理などを通じて、うつ病患者のQOLとアウトカムの改善に貢献できると考えられる。本研究ではプライマリ・ケアにおいて、うつ病患者に対して施される様々な医療職者による共同ケア (collaborative care) のなかで、薬剤師がそれに追加して行う介入がうつ病患者へのケアとそのアウトカムにどのような影響を与えるのかを評価することを目的とした。方法として、シアトルにあるワシントン大学家庭医療センターを受診しうつ病と新たに診断されて薬物治療を開始した患者74名を対象とした。患者は無作為に介入群 (enhanced care : EC群) と対照群 (usual care : UC群) にそれぞれ41名と33名が割り付けられ、うち37名 (90%) と30名 (91%) が12ヵ月後までフォローされた。UC群には通常の治療を行い、また、必要に応じてプライマリ・ケア医、薬剤師、看護師および精神科専門医と相談するように勧めた。EC群には、それらに加えて臨床薬剤師または薬剤師レジデントがプライマリ・ケア医や精神科専門医との連携の下に、患者の所へ定期的に電話をかけて、患者教育、抗うつ薬治療の開始とその投与量の調節、患者の服薬状況のモニタリング、副作用の管理およびうつ症状の再発予防に関するフォローアップを行った。アウトカムに関しては、大うつ病性障害の診断基準であるHopkins Symptom Checklistを用いた評価と、保健関連QOL、服薬状況、患

者満足度などによる評価を行った。結果として、両群ともうつ症状とQOLの平均スコアは3ヵ月目の時点で治療開始時よりも大きく改善し、その後も1年間維持された。また、両群間で種々のアウトカムについて統計的に有意な差はみられなかった。すでに行われているいくつかの研究によって、薬剤師がプライマリ・ケアのチーム医療に参加することで患者のアウトカムや薬物治療の質が向上することが報告されているが、本研究では有意な差を示すことができなかった。しかし、これらの結果は患者群や診療所の状況によっても変わり得るものであり、今後は他の医療施設でも共同ケア・モデルがうつ病治療を改善できることを示す研究が進捗することが望まれる。

標題 Factors that influence prescribing decisions

著者 Schumock GT, Walton SM, Park HY, Nutescu EA, Blackburn JC, Finley JM, Lewis RK

出典 Ann Pharmacother, 38, 557-562 (2004).

抄録 薬物治療を質的に向上させてそのコストを削減するためには、処方医が行っている医薬品選択をいかにして改善できるかが極めて重要である。処方行動に関する過去の研究では、医師に対して焦点を当てて、医薬品使用に影響を与える諸因子を調査した内容が多かった。しかし現在では、病院のような医療環境においては、臨床薬剤師 (clinical pharmacist) や薬事委員会 (formulary committee: 院内医薬品集に掲載される医薬品採用にかかわる委員会) のメンバーも、医師と並んで薬物治療の意思決定に重要な役割を担うようになってきている。本研究では、地域病院における医師、臨床薬剤師および薬事委員会のメンバーを対象として、処方薬の選択に及ぼす諸因子 (薬物関連因子、直接的または管理上の因子、間接的因子) の影響を明らかにするとともに、その結果を三者の間で比較することを目的として調査を行った。方法として、米国において太平洋地区を除く各地域から病院の地域分布に合わせて、医師、臨床薬剤師および薬事委員会のメンバーをそれぞれ50名ずつ参加者として選んだ。インタビュー (訓練を受けた薬剤師または薬学生が担当) が各参加者に電話をかけて、薬剤処方に影響を与える重要な因子に関する意見を聞き出せるようにデザインされた同一の質問事項を尋ねるアンケート調査を行った。得られた回答は記述統計 (descriptive statistics) を用いて記録し、グループ間の相違は多重比較 (post-hoc analysis) により検定した。結果として、すべての参加者において、安全性、有効性、医薬品の採用などの薬物に関連した因子や処方に対する制限のような直接的な

因子は影響力が強いと評価された。また、薬物に関連した因子や医薬品政策に関連した方針は、間接的な因子よりも影響が強いと考えられていた。一方で、製薬企業から提供される軽食や販売促進グッズ (例えばペン) などの間接的な因子は、すべての群で影響が少ないか、影響しないとされた。三者間の比較では、医師は、臨床薬剤師や薬事委員会のメンバーよりも、医薬品サンプルの入手可能性や個人的な経験が、処方により大きな影響を与える因子であると回答した。医師とは対比的に、臨床薬剤師や薬事委員会のメンバーの場合には、臨床薬剤師による助言、処方ガイドライン、医薬品の価格または薬剤間での治療コストの比較が、処方に対してより大きな影響をもつ因子であると評価した。まとめとして、医薬品使用の改善を図るためには、どのような因子が処方薬剤を選択する意思決定に対して影響が大きいのかを認識することが必要であり、さらに、職種間において影響の大きな因子が異なることを考慮することが重要である。

標題 The relationship between literacy and glycemic control in a diabetes disease-management program

著者 Rothman R, Malone R, Bryant B, Horlen C, DeWalt D, Pignone M

出典 Diabetes Educ, 30, 263-273 (2004).

抄録 米国 (人口: 約2億8千万人) においては、機能的に読み書きのできない人が約4千万人おり、その他に最低限の読み書きしかできない人が約5千万人存在する。このような人々においては、保健医療を受けるうえでの基本的な説明書を読んだり、計算をするスキルであるヘルス・リテラシー (health literacy) に欠けている場合が多い。最近の研究では、都市部の公立病院において糖尿病患者の55%が適切なヘルス・リテラシーを有していなかったと報告されている。そして、そのような患者群では、73%が糖尿病教室に参加したにもかかわらず、その約半数が「低血糖症状」「低血糖時の対処法」および「血糖値の正常範囲」を覚えていなかった。また、ヘルス・リテラシーが低いことは血糖コントロールが悪いことと関連するとの報告もある。本研究では、ヘルス・リテラシーが低い人を対象として作成された薬剤師主導型の糖尿病管理プログラムを通じて、ヘルス・リテラシーと患者への教育効果との関係について検討した。方法として、低所得層の患者が多く受診しているノースカロライナ大学の総合内科診療施設において、血糖コントロール不良 ($HbA_{1c} \geq 8\%$) の2型糖尿病患者159名を対象に、薬剤師による糖尿病管理プログラム実施の前後比較を行った。

薬剤師 (Pharm Dとレジデンシー修了者3名, うち2名は認定糖尿病教育士: certificated diabetes educator) は1対1での患者教育を行い, 読み書きの能力が低くても理解できるように開発された教育手法 (Am J Med Quality 2003; 18: 51-58) を用いて, 薬物治療の管理について説明を行った。ヘルス・リテラシーはREALM (rapid estimate of adult literacy in medicine) テストによって6段階に分類した。アウトカムは, 本プログラムへの参加以前, 参加時および参加6ヵ月後におけるHbA_{1c}値で評価した。結果として, フォローアップできた111名の患者のうち55%でヘルス・リテラシーが最低レベルかそれ以下であり, 黒人, 高齢者および薬物治療に介助を必要とする患者が多かった。薬物治療の管理プログラムへの参加以前と参加時において, ヘルス・リテラシーとHbA_{1c}値による評価との間に有意な関係はみられなかった。管理プログラムへの参加6ヵ月後でも, ヘルス・リテラシーが高い群と低い群との間でHbA_{1c}の改善で評価した教育効果は同様であった。以上の知見より, 読み書きに関して高い能力を必要としないように開発された薬剤師主導型の個人教育の導入によって, ヘルス・リテラシーが低い患者においても, そのレベルとは関係なく治療効果が得られることが示された。

標題 Delaying the onset of type 2 diabetes mellitus in patients with prediabetes

著者 Irons BK, Mazzolini TA, Greene RS

出典 Pharmacotherapy, 24, 362-371 (2004).

抄録 今日では, 2型糖尿病の発症率は急激な勢いで増加している。また, 耐糖能異常 (以下, IGT) や空腹時血糖異常 (以下, IFG) などの糖尿病前症 (prediabetes) も増加しており, これらは2型糖尿病に進展する主な危険因子となる。さらに, IGTは心疾患の発症とそれによる死亡のリスクも増加させる。IGT患者における2型糖尿病の発症に対する種々の介入の効果に関しては現在までにいくつかの研究がなされている。例えば, 食生活や運

動の改変を通じて生活習慣を大幅に改善することにより, 58%のIGT患者における2型糖尿病への進行を抑えることが可能である。また, メトホルミン, トログリタゾンおよびアカルボースによる治療により, それぞれ31, 49および25%の割合で2型糖尿病への進展を抑制できる。このような生活習慣の改善や薬物治療が糖尿病発症への進行を遅らせるメカニズムについては, インスリン感受性の変化が考えられている。米国糖尿病協会 (以下, ADA) は, 45歳以上で糖尿病の危険因子を有するBMI \geq 25kg/m²の患者に対して, 糖尿病前症の検査を受けるように勧めている。薬剤師の役割として, 地域の薬局薬剤師は患者と頻りに接する機会があるため, 糖尿病前症の危険因子を説明するような教育プログラムを提供することが可能である。そのプログラムでは, 2型糖尿病の危険因子が高い患者に対しては, カウンセリングを通じて危険因子を減らすために必要な方法を最小の費用で効果的に説明できる。また, 米国では薬剤師は糖尿病前症の簡易検査も行うことが可能であり, 例えば, 地域の薬局の場合, 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) によるIGTのスクリーニングは難しくても, 血糖測定器を用いた空腹時血糖値の測定によるIFGのスクリーニングは行うことができる。このような方法は, 地域の全住民を対象とするような大規模検診としてはADAにより推奨されていないが, 小規模の1対1での検査なら可能であろう。さらに, 糖尿病前症をスクリーニングすることで, それに伴う高血圧や高脂血症などを発見できれば, 心血管系疾患の合併を減らすことができる。そして, 薬剤師が糖尿病前症の可能性のある患者に対して精密検査を行うために医師の診察を受けるように勧めることは, 有益な保健活動となり得る。以上のように, 薬剤師は人々の糖尿病前症への意識を高め, その早期発見を促すことができる立場にある。今後は, これらの領域における薬剤師の役割をさらに確立するために, 薬剤師の活動やその有益性を評価して立証するような研究が必要である。

薬剤師にとって必要なエビデンス(4)

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

竹村 麻耶 Maya TAKEMURA

吉田 直子 Naoko YOSHIDA

今井 里佳 Rika IMAI

松森 智士 Satoshi MATSUMORI

堀 雄史 Katsuhito HORI

川上 純一 Junichi KAWAKAMI

足立伊佐雄 Isao ADACHI

標題 Benefits of individualized counseling by the pharmacist on the treatment outcomes of hyperlipidemia in Hong Kong

著者 Lee SSC, Cheung PYP, Chow MSS

出典 J Clin Pharmacol 44: 632-639 (2004).

抄録 高脂血症は、冠動脈疾患の主要な危険因子であり、多くの国々で重大な問題になっている。香港でも、虚血性心疾患と脳血管障害を含むアテローム性動脈硬化は、第2、第3の死因となっている。香港における健康管理や文化は米国と大きく異なり、米国での研究や有益性が香港やその他の国々に応用できるかどうかはわからない。そこで、本研究では、香港にある私立の地域病院において、薬剤師の患者一人ひとりに対する個別カウンセリングが高脂血症治療に与える影響を評価することを目的とした。薬剤師による個別カウンセリングの服薬コンプライアンスに対する有用性、コレステロール値の減少率、米国の高脂血症治療に関するNCEP (national cholesterol education program) ガイドラインの成人での治療目標 (以下、ATP III: adult treatment panel) におけるLDLコレステロール (以下、LDL-C) の目標達成率、および患者の満足度を前向き (prospective) の比較試験により評価した。対象は、血清脂質値が高値で、新たに高脂血症治療薬が処方された患者とした。最終的に50名の患者を来院日に基づいてコントロール群(24名)と介入群 (26名) に割り付けた。薬剤師は、コントロール群には通常のカounselingのみを行い、介入群にはコレステロール値について3ヵ月間の集中的な個別カウンセリングとフォローを行った。その結果、平均服薬コンプライアンスは、コントロール群では60.5%であったのに対して、介入群では82.1%であった ($p < 0.05$)。コンプライアンスが良好 (75%以上) な患者の割合は、コントロール群では41.7%であったのに対して、介入群では76.9%であった ($p < 0.01$)。総コレステロール、LDL-Cおよびトリグリセリドの減少率は、コントロール群ではそれぞれ15.3%、16.3%および10.6%であったの対

して、介入群ではそれぞれ28.3%、27.7%および26.1%であった ($p < 0.05$)。ATP IIIにおけるLDL-Cの目標達成率は、コントロール群では58.3%であったのに対して、介入群では80.8%であった ($p < 0.05$)。介入群の85%の患者は、薬剤師によるカウンセリングにより高脂血症治療が向上し、薬剤師によるカウンセリングを定期的に受けたいと回答した。本研究により、薬剤師による個別カウンセリングは、コンプライアンスの維持、コレステロール値の改善、患者満足度の向上など、高脂血症治療に対して良い影響を与えることが明らかとなった。高脂血症は欧米化が進む各国共通の問題であり、本研究の方法や結果は香港以外の国における高脂血症患者にも適応できると著者らは結論付けている。

標題 Experience-based group education in Type 2 diabetes: a randomised controlled trial

著者 Sarkadi A, Rosenqvist U

出典 Pat Educ Couns 53: 291-298 (2004).

抄録 現代の糖尿病マネジメントに患者教育は広く取り入れられているが、その教育内容の方向性や効果の持続性についてはまだ確立されていない。II型糖尿病患者に対する教育に関して、すでに報告された研究では、教育効果は短期的 (0~3ヵ月あるいは6ヵ月程度) には得られるが、その後は日常生活のなかで認められなくなる。従って、どのように教育の内容や方法を改善すれば、より長期間にわたる良好な血糖コントロールが得られるのかを検討する必要がある。糖尿病マネジメントにおいて、患者自身が疾患と治療を十分に理解して自主的に管理できること、そして血糖値を測定する前にその値を予想できるくらいに自分の体調がわかるような感覚を身に付けることが重要と考えられる。そこで、本研究では、体験立脚型 (experience-based) のグループ教育による介入を行って、介入前からその後24ヵ月間の長期効果を評価するとともに、長期的なアウトカムを得るために必要な要因を明らかにすることを目的とした。スウェーデ

んで患者募集の広告に応募してきたII型糖尿病患者（インスリン治療を受けている場合は、インスリン治療歴二年以内）を対象とするランダム化比較試験(RCT)を行った。介入群には、特別な研修を受けた薬剤師による12ヵ月間の長期グループ教育プログラムとその後12ヵ月間のフォローアップを行った。薬剤師に対するこの特別な研修は、薬剤師自身が血糖値測定や食事・運動療法を体験し、様々なビデオ、ゲーム、冊子教材等を用いてプログラムの教育原理や体験立脚型学習を学ぶ3日間の集中コースであり、その後も6ヵ月ごとにフォローアップ・ミーティングを行った。患者に対する教育プログラムは、患者自身の食事や運動と血糖管理に関する体験に基づくグループ討論や学習を毎月行う内容であった。HbA_{1c}を介入前と介入後6、12および24ヵ月後に測定した。また、介入前と24ヵ月後には、疾患に対する患者自身の理解に関するアンケート調査を行った。その結果、介入群(33名)において、HbA_{1c}の値は介入前と比較して、介入6ヵ月後に有意に低下し(p<0.05)、12ヵ月後にはその初期効果は薄れるものの、24ヵ月後に再び有意に0.4%低下する長期的な効果がみられた(p<0.01)。介入群ではコントロール群(31名)よりも、血糖値を下げるためによく運動を行っており、また、現在の血糖値を予測できるようになっていた。以上より、本研究で認められた薬剤師によるグループ教育プログラムの長期的な効果には、直接的な治療上の効果に加えて、患者自身が治療に主体的に取り組むようになる要因が関与していると考えられる。

標題 The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients

著者 Adler DA, Bungay KM, Wilson IB, Pei Y, Supran S, Peckham E, Cynn DJ, Rogers WH

出典 Gen Hosp Psychiatry 26:199-209 (2004).

抄録 うつ病に関して、近年ではスクリーニングや治療方法は進歩したが、プライマリケアでの治療は様々な理由によってうまく進んではいない。一方、薬物治療に関して深い知識をもつ臨床薬剤師は、プライマリケア医のうつ病治療を支援できる存在であり、すでに喘息や心疾患等の他の疾患領域における薬剤師の有用性が報告されている。そこで、本研究では、プライマリケアにおけるうつ病治療に及ぼす薬剤師介入の影響を評価することを目的として、6ヵ月間の抗うつ薬の使用状況と抑うつ傾向の変化をRCTにより検討した。1998~2000年にマサチューセッツ州のボストンにおいてプライマリケアを担う9ヵ所の医療機関を定期的に受診している患者16,766名を対象とした。初期治療における情動障害スクリーニ

ング試験(PC-SAD)を行い、大うつ病、気分変調性障害、またこれらの併発と診断された患者533名を、コントロール群と介入群へ無作為に割り付けた。登録した患者の多くはうつ症状の再発歴があり(63.5%は現在までに4回以上)、49.5%は登録時に抗うつ薬を使用していた。コントロール群には、診療所での通常の治療を行った。介入群には、それに加えて、Pharm. D.の臨床薬剤師が直接面会するか電話を通じて、薬物の効果・副作用や症状のモニタリングと疾患・治療に関する教育を行うと共に、抗うつ薬による治療を続けるように励まし、医師とコミュニケーションをとるように指導した。薬剤師は医師に対しても、患者の処方薬の服用状況を説明すると共に、米国でのうつ病治療ガイドラインに従った薬物治療に関する情報提供を行い、治療を向上できる点があればその勧告も行った。その結果、介入群(202名)では、抗うつ薬の使用率がコントロール群(186名)よりも有意に高かった(コントロール群46.2%、介入群57.5%、p=0.03)。特に介入の時点で抗うつ薬を服用していなかった患者において、使用率が有意に上昇した(コントロール群10.9%、介入群32.3%、p=0.001)。この薬剤師の介入による効果は、従来は治療が困難と考えられていた慢性うつ病や気分変調性障害の患者においてもみられた。また、うつ評価尺度mBDI(0~63の範囲で値が大きいほど抑うつ傾向と判断する方法)を用いた治療効果の評価では、介入群とコントロール群との間に有意な差はみられなかったが、抗うつ薬を服用している患者では、服用していない患者に比べてmBDIが有意に改善した(服用群6.3ポイント減、非服用群2.8ポイント減、p=0.01)。まとめとして、薬剤師の介入により抗うつ薬の使用率が上昇し、服薬している患者では治療効果の改善が認められた。従って、薬剤師の介入には間接的なmBDIの改善効果が考えられ、特に難治性のうつ病患者においてその効果が期待できる。

標題 Description of a clinical pharmacist intervention administered to primary care patients with depression

著者 Bungay KM, Alder DA, Rogers WH, McCoy C, Kaszuba M, Supran S, Pei Y, Cynn DJ, Wilson IB

出典 Gen Hosp Psychiatry 26:210-218 (2004).

抄録 本研究は、先に紹介したプライマリケアでのうつ病治療に及ぼす薬剤師介入の影響を評価したRCT(Gen Hosp Psychiatry 2004;26:199-209)における、薬剤師の活動内容に関する報告である。うつ病は、患者数が多くて治療費用も要する疾患であるが、プライマリ

ケアでは適切に診断されず、十分に治療されていない場合も多い。このため、うつ病の診断と治療を改善する方法を評価する多くの臨床研究がなされ、うつ病治療のアウトカムを改善できることが示されている。しかし、研究で用いられた介入内容を多忙な診療業務で再現することは煩雑でコストがかかる。また、実際に各々の医師と患者の間でなされた治療の詳細は報告されない。従って、臨床研究で有用性が見いだされた実際の治療方法を臨床現場に取り入れることは、あまり進んでいない。そこで、本研究では、先に紹介した研究において実際に行われた臨床薬剤師のすべての活動内容を詳細に報告することを目的とした。ボストンでの9施設で行われたRCTにおいて、臨床薬剤師による介入群に割り付けられた268名を対象とした。主要アウトカムは、薬剤師が行った患者や医師への介入とその他の活動に要した総時間とした。また、介入活動を5つのカテゴリー（抗うつ薬以外の薬物治療に対するサポート、うつ病への薬物治療と専門的な教育、抗うつ薬治療の開始への推奨、抗うつ薬治療の遵守への動機付け、一般的なサポート）に分類して、それらの詳細な内容を記録した。その結果、薬剤師は6ヵ月の間に268名の患者に対してのべ978回の指導（encounter）を行っており、その80%は電話を通じて行われた。初回の指導は、面会の場合は45分、電話の場合は13.3分をかけて行われており、2回目以降も同様であった。フォローアップのための訪問は、患者一人あたり2.3回行われた。最終的に、薬剤師による指導は、平均して患者一人あたり4回、合計で70.3分をかけて行われた。その内容については、42.2%の指導が抗うつ薬以外の薬物治療に対するカウンセリングや教育によるサポートを、85%の指導が一般的な心理面や自己マネジメントへのサポートを含んでいた。また、その他のカテゴリーに分類される内容も、少なくとも50%の指導のなかで行われていた。特徴として、薬剤師は1人の患者に対して同じカテゴリーに分類される内容を約2～3回繰り返して指導していた。結論として、実際に有用であった介入活動の中味と治療アウトカムとの関係を見いだす研究は、介入方法を日常診療のなかに将来取り入れるために有益であり、それは治療の改善と効率化に寄与するものであると著者らは結論付けている。

標題 Improving antimicrobial use: longitudinal assessment of an antimicrobial team including a clinical pharmacist

著者 Arnold FW, McDonald LC, Newman D, Smith RS, Ramirez JA

出典 J Manag Care Pharm 10:152-8 (2004).

抄録 入院患者への不適切な抗菌剤の使用は、有害事象の発生、耐性菌の出現および医療費の増大と関係する。抗菌剤使用の適正化には、処方医薬品の制限、診療ガイドラインの使用、医療従事者への講習会、注射剤から内服剤への切り替え、コンピュータ管理、多くの専門職者によるアプローチなどが有用である。米国の病院では感染症学会での提言(1988年)により抗菌剤マネジメント・チーム(以下、AMT: antimicrobial management team)が発足し、臨床薬剤師がAMTの主要な一員として参加することによって、抗菌剤使用が改善することがすでに示されている。ここで、病院の経営マネジメントの観点から、AMTが活動を一定期間行えば、各医師にも必要な知識は十分に伝わると考えると、AMTを長く維持することは逆にコストの増加を招くかもしれない。しかし、AMTの長期的な活動が抗菌剤の使用状況に及ぼす影響は明らかにはされていない。そこで、本研究では、AMTによる助言(介入)の回数とその受け入れ割合について、長期間(3年間)の変化を明らかにすることを主な目的として調査を行った。ケンタッキー州レイヴィルの退役軍人局(以下、VA)医療センターにおいて、1996年7月から1999年6月の期間に、感染症治療のために静注用抗菌剤を処方された入院患者を対象として調査した。抗菌剤による治療の件数(同時併用は1回とした)とAMTによる助言の割合を6ヵ月ごとに集計した。助言の内容、感染症の種類および診療科についても調査した。抗菌剤使用の適正性については、当初の抗菌剤使用が病院で用いたVAの抗菌剤使用ガイドラインに従っていれば最適(optimal)、従っていなければ最適ではない(suboptimal)と判断した。結果として、抗菌剤治療は3年間で3,004件あり、このうち1,103件(37%)は最適ではない使用でAMTからの助言を受けた。AMTからの助言のうち、890件(81%)は受け入れられた(内科83%、一般外科71%)。3年間で6ヵ月ごとに集計した場合、AMTの助言やその受け入れの割合は、期間内で有意な変動を示さなかった。以上より、AMTが長期間活動しているにもかかわらず、最適ではない抗菌剤の使用状況は約35%と減少せず、また助言の受け入れ割合も一定であった。教育病院の場合は新しい研修医やレジデントがおり、一般の医療機関でも人事異動はあるため、臨床薬剤師が参加したAMTの継続的な活動が必要であると著者らは結論付けている。

標題 Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus*

pyogenes

著者 Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S

出典 Emerg Infect Dis 10: 514-517 (2004).

抄録 抗菌剤に対する細菌の耐性化は全世界規模で進行しているが、その程度は各国間で大きく異なっている。範囲が限定された病院レベルでの調査研究では、抗菌剤の使用状況と耐性菌の出現率との間には一定の関係が認められることがすでに報告されている。一方、外来患者を対象とするような広い範囲に関しては、両者の関係を明らかにすることは困難であった。ペニシリン非感受性肺炎連鎖球菌（以下、PNSP: penicillin-nonsusceptible streptococcus pneumoniae）とマクロライド耐性肺炎連鎖球菌（以下、MRSP: macrolide-resistant streptococcus pneumoniae）は、呼吸器感染症への第一選択薬として一般的に使用されている抗菌剤に対する耐性化を示すマーカーとなり得る。また、ペニシリン耐性の化膿性連鎖球菌（*S. pyogenes*）は今日まで発見はされていないが、マクロライド耐性A群連鎖球菌（MRGAS, macrolide-resistant group A streptococci）の増加は多くの国々で臨床上的の問題となっている。そこで本研究は、21ヵ国における外来患者の抗菌剤消費量とPNSP, MRSPお

よびMRGASの出現率との相関性を調べることを目的として行った。方法として、対象国はアメリカ合衆国、オーストラリアおよび欧州19ヵ国とした。各国における抗菌剤の使用量としては、販売量データを用いてWHOのDDD (defined daily doses) 単位で示した。耐性菌の出現率に関しては、MEDLINEを用いて1994~2000年の調査を網羅的に検索した。結果として、PNSPに関して、オランダや北欧では使用量と耐性化はともに低く、アメリカ合衆国、フランスおよび南欧では両者はともに高い傾向であった。耐性菌の出現率は、欧州の隣接国の間でも大きく異なっていた。PNSP ($r=0.75, p<0.001$), MRSP ($r=0.88, p<0.001$) およびMRGAS ($r=0.71, p=0.004$) の出現率は、調査した各国における抗菌剤の使用量との間に有意な相関性を有していた。以上の結果より、耐性菌の出現には抗菌剤による選別 (selection pressure) が最も深く関与していると考えられ、それには各国の医療政策 (healthcare policy) が重要な役割を担っている。また、販売量ではなくて、より詳細な処方データや薬歴などを用いた医薬品使用実態調査を行うことによって、このような領域での研究がさらに発展するものと考えられる。

薬剤師にとって必要なエビデンス(5)

富山大学附属病院薬剤部

竹村 麻耶 Maya TAKEMURA 吉田 直子 Naoko YOSHIDA 今井 里佳 Rika IMAI
 松森 智士 Satoshi MATSUMORI 堀 雄史 Katsuhito HORI 川上 純一 Junichi KAWAKAMI
 足立伊佐雄 Isao ADACHI

標題 Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective

著者 Van Grootheest K, Olsson S, Couper M, Jong-van den Berg L

出典 Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004, 13, 457-464.

抄録 薬剤師は、医薬品の安全性と関連する科学的な分野であるファーマコビジランス（医薬品安全性監視）において重要な役割を担っている。ファーマコビジランスでは、有害事象とそれにかかわる薬剤との関係の有無についての結論を導き出すために、薬剤師には薬物有害反応（以下、ADR）に対する確かな臨床的判断力と薬効薬理に対する洞察力の双方が求められる。しかし、ノルウェーやスウェーデンなどのスカンジナビア諸国においては薬剤師にADRを報告する権限が与えられていないなど、ADR報告における薬剤師の役割はどの国でも正しく評価されているわけではない。本研究では、今日の薬剤師のADR報告に対する寄与を考察するために国際的な調査を実施した。方法として、WHO国際医薬品モニタリング制度（WHO drug monitoring programme）に参加している国々を対象とした。なおWHO国際医薬品モニタリング制度は、スウェーデンのUppsala Monitoring Centreが運営上の責任を負っており、ADRの国際データベースを保持している。2002年9月の時点で、WHO国際医薬品モニタリング制度に参加している国を対象としてアンケート調査を行い、2001年における薬剤師の寄与に関する実際を評価した。また回答者には、薬剤師による報告数の他に、寄与の質と重要性の両方の評価を依頼した。結果として、モニタリング制度に参加している68カ国のうち、41カ国より回答が得られた。薬剤師のADR報告への権限が認められていないのは、41カ国のうちフィンランド、ノルウェーおよびスウェーデンの3カ国であった。オーストラリア、カナダ、オランダおよびスペインにおいては、ADR報告件数（100件以上）とそれに占める割合（20%以上）の両方で薬剤師の寄与が大きかった。日本、

米国、オーストラリアなどにおいては、薬剤師の寄与の質に関する主観的評価が高かった。結論として、数カ国ではADR報告における薬剤師の役割が著しく高かった。一方で、多くの国では薬剤師の寄与は小さく、特に北欧の国々ではADRを国際報告システムへ独自に報告する権限がなかった。著者らは、ADR報告に薬剤師が高く貢献していることに関して、オーストラリア、カナダ、オランダおよび米国などでの実践的な経験が他国にも導入されれば、世界的な規模でADR報告の量と質の両方を改善できると考察している。

標題 Professionals' awareness of operational antibiotic prescribing controls in UK NHS hospitals

著者 Woodford EM, Wilson KA, Marriott JF

出典 J Hosp Infect 2004, 58, 193-199.

抄録 近年、抗菌剤処方（と量）を管理するために、臨床薬剤師と微生物学専門医（medical microbiologist）との専門分野を超えた協力が推奨されている。それによって、抗菌剤処方の質的管理、感染症対策の実施および抗菌剤による治療費の削減に関する高い効果が期待できる。しかし、1990年に英国の抗菌薬化学療法学会（BSAC: british society for antimicrobial chemotherapy）が国民医療サービス（以下、NHS）病院において実施した抗菌剤処方の管理方法に関する実態調査では、薬剤師と微生物学専門医との間で基本的な抗菌剤管理の手順に対する認識に相違があり、両者の間での密接な関係や専門領域を超えた情報交換の必要性が示された。そこで本研究では、同一の病院に勤務する薬剤師と微生物学専門医を対象として、抗菌剤処方に対する認識を調査して比較するとともに、1990年の調査以降に医療従事者の感染症対策に対する意識が変化したのかを評価した。465施設のNHS病院の薬剤部長と、これらの病院のうち273施設（59%, n=465）の微生物学専門医にアンケートを返信用封筒付きで郵送した。アンケートでは、各病院における回答者の抗菌剤処方の管理に対する意識を明ら