

平成14年度学術委員会 学術第2小委員会報告 薬剤疫学的手法を利用した医薬品適正使用に関する研究

NTT東日本関東病院 折井 孝男
 NTT東日本関東病院 鎌田志乃ぶ
 福井医科大学医学部附属病院 後藤 伸之
 鹿児島大学医学部附属病院 下堂 蘭権洋
 高知医科大学医学部附属病院 田中 照夫
 NTT東日本関東病院 田中 昌代
 福井医科大学医学部附属病院 政田 幹夫
 アドバイザー

東京大学医学部薬剤疫学講座 久保田 潔
 帝京大学医学部名誉教授 清水 直容
 くすりの適正使用協議会 真山 武志

はじめに

日本病院薬剤師会学術委員会学術第2小委員会は「薬剤疫学的手法を利用した医薬品適正使用に関する研究」を主テーマとして、平成12年度より設置された。本委員会では「病院情報システムに蓄積されたデータの医薬品適正使用への利用」、そして「薬剤疫学普及啓蒙活動」という2つの方針の下に活動を行ってきた。「病院情報システムに蓄積されたデータの医薬品適正使用への利用」においては、各々の病院で稼働している病院情報システムに蓄積されている情報を、医薬品適正使用のために薬剤疫学研究として有効に利用することを目的として、塩酸バンコマイシン(VCM)を取り上げて検討した。第2の活動方針である「薬剤疫学普及啓蒙活動」においては、「病院薬剤師のための薬剤疫学一病院施設で協力して医薬品データを活用しませんか?」をテーマに、平成12年度より少人数によるセミナーを開催してきた。

「薬剤疫学普及啓蒙活動」については、病院情報システム等に蓄積されたデータを医薬品適正使用に有用に活用する方法を知るために、今後も本啓蒙活動を継続する必要がある。

病院情報システムに蓄積されたデータの医薬品適正使用への利用

今年度は従来までの検討結果を考慮し、作成したプロトコルに基づいて3施設でのVCMに関するデータ抽出を行った。

1) 1施設における臨床検査値に影響を及ぼす要因の検討

方法

対象とした3施設の中からA施設で、プロトコルに準じて収集したデータを用い、臨床検査値に影響を及ぼす要因について解析を行った。要因としては年齢との関係、1日平均投与量、総投与日数、総投与量、さらに肝障害の有無、腎障害の有無との関係について分析した。統計処理はFisherの直接確立法を用い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

結果

A施設において収集したデータより、65歳未満と65歳以上ではVCM使用による各種検査値の異常に有意差は認められなかった。病名の情報から肝障害の有無で患者を層別し分析した結果、有意差が認められた項目は、肝障害ありの患者におけるAST、総ビリルビンであった。病名情報から腎障害の有無で患者を層別し分析した結果、有意差が認められた項目は、腎障害ありの患者におけるAST、総ビリルビン、血清クレアチニン、BUNで

あった。1日投与量については、1.75g以上を使用した患者では、血清クレアチニンおよびBUNが有意に上昇していた。総投与日数が15日以上患者では、14日以下の患者に比較してすべての検査値異常の発現頻度が高かった。有意差が認められた項目は総ビリルビンのみであった。総投与量が15g未満と15g以上に分けて分析した結果、15g以上の患者で血清クレアチニンに有意差が認められた。

2) 多施設における臨床検査値に影響を及ぼす要因の検討

方法

1)と同様に、B、C施設においてもプロトコルに準じたデータ収集を行った。ただし、プロトコルでは特に病名に関する項目は設けていないため、臨床検査値に影響を及ぼす要因としては年齢との関係、1日平均投与量との関係、総投与日数との関係、総投与量との関係とした。収集された3施設のデータにおいて、各データの統合または比較の可能性について検討した。さらに、プロトコルの見直しを行った。

結果

VCM投与による臨床検査値異常の発現率を記すと、A施設では血清クレアチニンが一番高く12.72%、B施設ではGOT (AST) が一番高く、C施設ではALPが一番高く14.95%であった。

データを収集するに当たり、各施設Excelファイル形式で行ったが、収集するデータの各項目、表示形式等の統一の必要性が生じたため、プロトコルの「症例登録方法」に統一データシートを追記した。

3) 臨床検査値に影響を及ぼす要因の検討における考察

VCMの副作用報告では、ASTおよび総ビリルビン、BUN、血清クレアチニンの上昇は0.1~2%とされており²⁾、A施設における結果では、以前報告したように²⁾それら検査値の異常値発現頻度が高い。従って、基礎疾患に腎障害や肝障害をもつ患者にVCMを使用する場合には、異常値の発現する可能性が高いとも考えられる。VCMによる腎障害の発現についてはVCMのトラフ濃度との関連性が最も大きいと報告されている³⁾。しかしながら、血中濃度の測定はVCMを使用する多くの施設で実施できるとはいえない。従って、

VCMによる腎障害を未然に防止するには、血清クレアチニン、BUNの定期的なモニタリングを行う必要があることが確認できた。さらに、1日平均投与量との関連からも、特に腎機能障害がある患者、血清クレアチニンの上昇が認められた患者では投与量を減ずる、あるいはVCM使用の中止を検討する等の必要性が強く示唆された。総投与日数との関連性において、総投与日数が増加することによるVCMの副作用発現頻度の上昇を意味し、特に血清クレアチニンと総ビリルビンの測定は必須であると考えられた。また、総投与量との関係では、1日平均投与量のデータと総投与量との関連性からも、血清クレアチニンの変動は個々の患者にとっての過量投与の指標になると考えられた。

多施設による調査では、各施設のVCMの使用に違いがみられた。今回の臨床検査値の調査では、検査項目、検査の網羅性、異常値の発現項目等について各施設の違いがみられた。施設間での検査項目のバラツキは疫学的な検証をするうえでの障害になり、そのことが今回の調査で明らかとなった。さらに、母集団の基本情報について、より詳しく各施設の分布を調査する必要性も示唆された。

おわりに

病院情報システムに蓄積されたデータの医薬品適正使用への利用を考える場合、1施設に蓄積されたデータでは、地域性や母集団を反映している反面、その施設でのみ利用可能なデータであり、薬剤に特徴のある安全性評価の指標を検出するためには偏りが生じやすい。従って、大規模な疫学調査は多施設の病院情報システムに蓄積されたデータを利用することで可能となる。多施設での調査における問題点とその改善策についていくつかの見解が得られた。

- ①副作用モニタリングを行うために必要な臨床検査が行われていない症例があった。そのような症例は対象から除外したが、除外することによる解析への影響を明らかにすべきである。さらに、臨床検査の必要性を医師へ啓発することが重要である。
- ②各施設の異なる病院情報システムによる、データの保有の仕方に違いがあった。データ処理に人手が介することによるバイアスを排除するた

めにも、統計処理が可能なデータの標準化の推進が望まれる。

- ③多施設がかかわる疫学研究では、それぞれの病院個々に設置されている倫理委員会等 (IRB: Institutional Review Board) に承認を取る必要がある。このような研究のためには厚生労働省、文部科学省より平成14年11月に出された「疫学に関する倫理指針」等、データの取り扱いについては十分に配慮する必要がある。今後さらに大規模な試験となった場合等、研究の主体である日本病院薬剤師会等の中央機関に中央倫理委員会が設置されることが望まれる。

薬剤師は、医薬品適正使用のために医師、看護師等、他の医療スタッフと情報を交換すると共に、収集した知識をチーム医療の一員として患者に還

元しなければならない。このためにも薬剤疫学的手法を利用した医薬品適正使用のための研究が必須となる。

引用文献

- 1) 塩酸バンコマイシン点滴静注用インタビューフォーム, 2003年3月版, 塩野義製薬.
- 2) 折井孝男, 鎌田志乃ほか: 平成13年度学術委員会 学術第5小委員会報告 薬剤疫学的手法を利用した医薬品適正使用に関する研究-中間報告-, 日本病院薬剤師会雑誌, 39 (1) 80-84, 2003.
- 3) 田中昌代, 折井孝男ほか: 塩酸バンコマイシン (VCM) のレトロスペクティブな使用実態調査による副作用・有効性に影響を及ぼす因子の検討, YAKUGAKUZASSHI 121 (8) 621-629, 2001.