

薬物治療の安全性に関する臨床薬学的研究：回復期リハビリテーション病棟における薬物関連事故防止対策および長期免疫抑制療法の発癌リスクの検討

Clinical Pharmacy Studies on Medication Safety: Prevention of Drug-Related Accidents in Rehabilitation Unit and Risk Assessment of Carcinogenicity for Long-term Immunosuppressive Therapy

平成 27 年度 論文博士申請者 小川 ゆかり (Ogawa, Yukari)

指導教員 越前 宏俊

FIP および WHO は 2011 年の共同声明で効果的な薬物治療の提供は、薬剤師の役割であると明言している。声明では、薬剤師は処方医に対する薬剤選択や投与量の提案などの治療介入を実施するとともに医療従事者に対する医薬品適正使用教育などを積極的に行う必要があると述べている。日本でも薬剤師による薬学的治療介入活動の成果は報告されているが、特に高齢者に対する処方薬剤数増加による副作用リスクや不適切な薬剤使用の増加や副作用の過剰な懸念による医師の過小量処方や患者の服用回避に関する問題点は十分に解決されていない。

そこで、申請者は安全な薬物治療を行うための薬剤師の介入ポイントを探索した。まず、入院患者の多くが高齢者であり 1~6 ヶ月の長期入院を送る回復期病棟に焦点をあ

て、高齢入院患者の退院時処方薬数に影響を与える患者因子について診療録データを用いた調査研究を行った。次に入院患者の転倒事故発生と医薬品の関連性も同様の手法で研究した。最後に、メタ解析を用いて炎症性腸疾患（IBD）に対する免疫抑制剤投与による発癌リスク解析を行い実証的な副作用評価について検討した。

## I.回復期病棟における高齢入院患者の退院薬数に影響を与える患者因子の解析

【方法】2013年および2014年の4月から9月に世田谷記念病院の回復期病棟に入院した65歳以上の高齢者124名を対象とし、処方内容や診療録から入院時内服薬や退院時内服薬、主病名、合併症などを調査した。処方内容をもとに処方薬数や薬効群別の服用人数を調査し、退院時内服薬数に影響を与える因子は、重回帰分析を用いて解析し、有意水準は5%とした。本研究は、施設内研究倫理審査委員会による審査の承認を取得した後に実施した。

【結果】対象は患者124名中、男性は57名（46%）、平均年齢は81 ± 8歳

Table 1. 重回帰分析結果

変数 (単位)	偏回帰係数 [95%信頼区間]	標準化偏回帰 係数	P 値
定数	1.94 [0.98 - 2.84]	-	<0.001
入院時内服薬数 (剤)	0.48 [0.36 - 0.60]	0.56	<0.001
心臓疾患 (有 = 1, 無 = 0)	1.16 [0.39- 1.94]	0.21	<0.001
高血圧 (有 = 1, 無 = 0)	0.89 [0.14 - 1.65]	0.16	0.021

自由度調整済み説明決定係数 (R<sup>2</sup>) = 0.45

であった。入院時  
および退院時の内  
服薬数の中央値は、  
ともに1人当たり  
6剤であった。退  
院時に2剤以上の

血圧降下剤が処方されていた患者は 51 名（41%）であるに対し配合剤を処方された患者は 4 名（3%）であった。また退院時内服薬数は、入院時内服薬数が多いほど多い傾向を認めたほか、入院時に心臓疾患または高血圧を合併している患者は、退院時内服薬数が非合併例と比べて、それぞれ平均 1.2 剤および 0.9 剤多いことが示された。(Table 1) さらに消化性潰瘍剤、催眠鎮静剤および下剤の処方率は、入院時と退院時において大きな変化は認められなかった。

【考察】入院時内服薬数の多い患者を中心に、消化性潰瘍剤、催眠鎮静剤および下剤の継続服用の必要性を評価すること、さらに血圧降下剤の変更可否あるいは器質的心臓疾患患者の多剤処方の妥当性評価などを薬剤師が積極的に行うことにより、退院時内服薬数を必要最低限に抑えられる可能性が示唆された。

## II. 回復期病棟における転倒事故と医薬品の関連性

【方法】2005 年 5 月から 10 月の 6 ヶ月間に初台リハビリ

テーション病  
院回復期病棟  
へ入院した全  
患者 447 名を  
対象とし、診  
療記録と医療  
安全委員会の

Table 2. Patients' characteristics of the study population (n = 447)

Characteristics	Fallers (n = 144)	Controls (n = 303)	P values
Age, yr	70 ± 13	69 ± 13	NS
Female, n (%)	61 (42)	134 (44)	NS
<b>BI at hospital admission, points</b>	39 ± 23	50 ± 32	< 0.01
Drugs, n (%)			
hypnotic sedatives	28 (19)	70 (23)	NS
minor tranquilizers	18 (13)	23 (8)	NS
antipsychotics	25 (17)	58 (19)	NS
antiparkinsonian agents	9 (6)	12 (4)	NS
anitconvulsants	35 (24)	75 (25)	NS
<b>antihistamins</b>	6 (4)	3 (1)	< 0.05
muscle relaxants	4 (3)	13 (4)	NS
choline esterase inhibitors	21 (15)	45 (15)	NS
antihypertensives	115 (80)	235 (78)	NS

Data are mean ± SD or number of cases (%). BI: Barthel Index

転倒記録から年齢、性別、転倒の有無、処方薬や入院時

Barthel Index (BI) などを調査した。本研究は、施設内研究倫理審査委員会による審査承認を受けた後に実施した。転倒事故発生と患者背景因子の関連性はロジスティック回帰分析を用いて解析した。処方薬で検討対象としたのは、薬理学的に中枢神経系へ作用する薬効群および薬理的な作用点は末梢であるものの、副作用としてふらつきを発現する可能性の高い薬効群とした。有意水準は 5%とした。

【結果】調査期間内に発生した転倒事故件数は、のべ 173 件（複数回の転倒を含む）であった。転倒群および非転倒群の 2 群間において、平均年齢や男女比率に有意な差は認められなかったが、転倒群では非転倒群に比べて入院時平均 BI は有意に低く、入院時点で要介助項目がより多い傾向にあった。ロジスティック回帰分析の結果、入院時 BI と抗不安薬の服用が転倒事故発生に対する有意なリスク因子として検出され、オッズ比とその 95% CI はそれぞれ、入院時 BI の 5 点低下あたり 1.08[95% CI: 1.04-1.12]、2.21 [95% CI: 1.10-4.44]であった。抗不安薬はエチゾラムの服用が多かったが、1 日 3 回服用している患者や、長時間作用型のジアゼパムを服用している患者も少数ながら存在した。

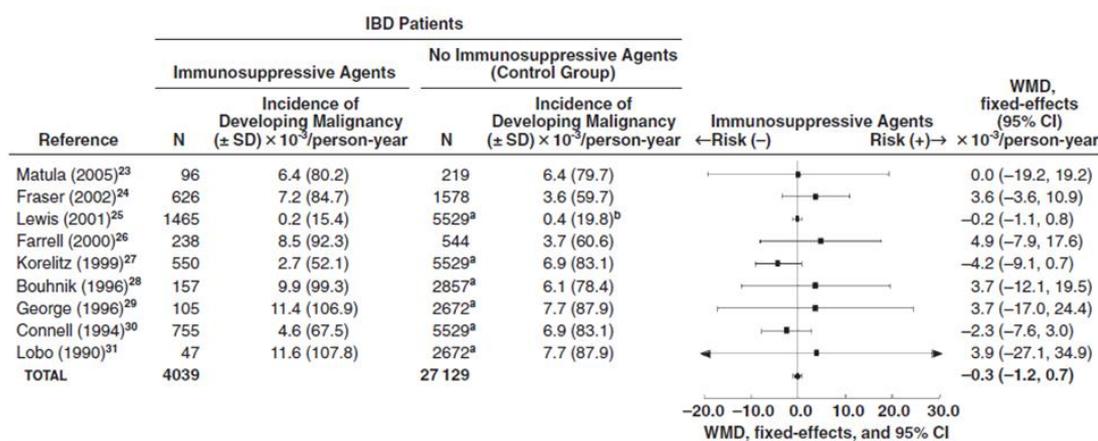
【考察】抗不安薬は高齢者に頻用される薬物であるが日中から夜間にかけて効果が持ち越されていることが原因の一つとなっていた可能性がある。転倒事故を防ぐためには、抗不安薬の服用に関する情報を病棟スタッフへ周知する

ことは重要であると考えた。さらに、抗不安薬の適応や薬剤選択の妥当性の評価を強化し、処方医に対して処方提案を積極的に行っていかなければいけない。

### Ⅲ. 長期免疫抑制療法と発癌リスクの関係の検討

【方法】論文検索データベースには MEDLINE、Cochrane Library および医学中央雑誌を用い、”inflammatory bowel disease”, ”azathioprine”, ”6-mercaptopurin”, ”cyclosporine”, ”methotrexate”, ”tacrolimus”, ”neoplasms”を検索語として文献を調査し、引用文献によるハンドサーチも加えた。文献採択基準は IBD 治療に免疫抑制剤を1年以上服用した患者を対象として新規固形癌や血液腫瘍の発症を調査したコホート研究とした。メタ解析には Cochrane Review Manager を用い、危険率 5%にて統計判定を行った。

【結果】採用論文は 9 報得られた。メタ解析の結果、免疫抑制剤の服用の有無により IBD 患者の癌発生率に有意な差は認めなかった。(Fig. 1) この結果は、IBD をクローン病と潰瘍性大腸炎患者に分けたサブ解析でも同様だった。



**Figure 1.** Meta-analysis of 9 studies on the incidence of developing malignancy in patients with inflammatory bowel disease who received immunosuppressive agents compared with those not treated with an immunosuppressant. Data in the diagram are the weighted mean differences (WMD; event  $10^3$ /person-year) with 95% confidence intervals. A positive value for WMD is associated with an increased risk of the development of malignancy in patients who received immunosuppressive agents. The analysis was performed using the fixed-effects model. IBD = inflammatory bowel disease; WMD = weighted mean difference.

<sup>a</sup>Number of patients whose data were derived from a Canadian population-based study.<sup>19</sup>

<sup>b</sup>The incidence of lymphoma obtained from the population-based study<sup>19</sup> is used for comparison since Lewis et al.<sup>25</sup> reported the incidence of lymphoma only. For other studies, the incidence of all types of malignancy is shown.

癌種別に見ても癌発生率に有意な差は認めなかった。

【考察】IBDにおける免疫抑制剤の有効性はすでに確立されていることから、IBD患者における免疫抑制剤の長期使用による発癌リスクは、免疫抑制剤使用による有益性を上回らないと示唆された。またこの結果は処方医や患者への情報提供において有益であると考えた。

#### IV 総括

安全性を確保した薬物治療を提供するために薬剤師は、診療ガイドラインや添付文書の情報のみだけでなく自らデータ解析を行い、エビデンスに基づいた処方提案や情報提供を行うことが重要である。

《参考文献》

1. 小川ゆかり，酒向正春，三原潔，小川竜一，越前宏俊，*医療薬学*，**42**，56-62(2016).
2. 小川ゆかり，小池由佳，井上倫，*医療薬学*，**34**，927-930(2008).
3. Masunaga Y.，Ohno K.，Ogawa R.，Hashiguchi M.，Echizen H.，Ogata H.，*Ann Pharmacother.*，**41**，21-27(2007).