

論文審査の結果の要旨

精神疾患領域における薬物治療適正化の取り組み

Pharmaceutical Approaches for Improving Psychiatric Pharmacotherapy

論文提出者 安藤 正純 (Ando, Masazumi)

近年、医療の質の向上および医療安全の確保の観点からチーム医療において薬剤師の主体的な薬物療法参加が推進されている。精神神経科領域の入院患者に対する薬物治療においても診療報酬改訂では「精神科薬剤業務実施加算」が新設されたが人的資源不足等の問題から薬剤師による精神神経科領域の病棟活動は内科など一般病棟に比べて未だに十分推進されていない。そこで、申請者は精神神経疾患の入院患者に対する薬物治療の適正化に対して多面的な試みを行った。

I. バルプロ酸によるアンモニア代謝機構への影響の検討

統合失調症の経過中に激越症状や暴力行為等の症状を併発する場合には適応外使用ではあるが気分安定化作用を期待してバルプロ酸(VPA)やカルバマゼピンを併用することが多い。VPA投与は、頻度は低いが高アンモニア血症による代謝性脳症を生じることがあるが、VPAのアンモニア代謝への影響は十分に解明されていない。そこで、入院中にVPAを一定期間服用している統合失調症患者を対象としてVPA投与中の尿素サイクルに関連する血中アミノ酸濃度の変化からVPA誘発性高アンモニ

ア血症の機構を検討した。ハートフル川崎病院に入院していた統合失調症患者で激越症状治療のために VPA を服用していた統合失調症患者 37 名を対象とし、アンモニア濃度、VPA 濃度、遊離カルニチン濃度、アシルカルニチン濃度とグルタミン濃度などの血中濃度を測定した。VPA 投与後 30%の患者で血中アンモニア濃度が基準値の 1.3 倍以上の高値を示した。血液アンモニア濃度はグルタミン酸濃度と正の相関を示し、グルタミン濃度、シトルリン濃度、およびグリシン濃度と負の相関を示した。VPA 服用中の統合失調症患者の血中アンモニア濃度の上昇作用にはミトコンドリア内への VPA 取り込み過程で消費されるため生じたカルニチン濃度低下が脂肪酸の β 酸化代謝を障害するために 2 次的に生じたカルバモイルホスフェートシクターゼ 1 活性低下が尿素サイクル機能不全を生じる可能性が推測された。

II. 長期の酸化マグネシウム服用患者における電解質異常の検討

定型的抗精神病薬は脳内のドパミン受容体遮断作用と共に末梢の抗コリン作用も有する薬物が多いため便秘が服用として問題となることが多く、酸化マグネシウムの処方頻度も高い。本研究では精神科領域での酸化マグネシウム投与による潜在的な問題点を明らかにするため、2016 年 7 月から同年 8 月にハートフル川崎病院に入院していた患者 151 名（男性 67 名、女性 84 名）を対象として酸化マグネシウム処方量と血清 Mg 濃度、併用抗精神病薬または抗コリン薬の使用量、さらに緩下剤使用量の関係を調査した。カルテ調査に当たっては医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドラインに準拠した。その結果、酸化マグネシウムの服用患者群 (n=103) の血清 Mg 濃度 ($2.4 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ 、基準値 $1.7\text{-}2.3 \text{ mg/dL}$) は非服用患者群 (n=48) の血清濃度 ($2.2 \pm 0.0 \text{ mg/dL}$) よりも高く ($p < 0.01$)、緩下剤投与薬剤数 ($p < 0.01$) も高かった。以上の結果から、精神科入院患者の酸化マグネシウム薬服用の原因には抗コリン作用を有する抗精神病薬による腸管運動抑制が関係しており、腎機能障害を有する患者では高 Mg 血症による副作用に対して注意が必要であると考えた。

Ⅲ. 精神科領域の病棟薬剤業務の現状調査

現状では精神神経科領域における薬剤師の薬物治療介入による有益性評価が十分評価されていない。そこで、本研究では精神神経科領域の薬物治療における薬剤師による処方変更への情報提供の現状と成果について調査した。平成 25 年にハートフル川崎病院等の精神科外来および入院患者の処方を調査した。カルテ調査に当たっては医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドラインに準拠した。処方変更提案件数は入院 103 件（79%）、外来 27 件（21%）の計 170 件であった。疾患別の処方提案件数は、統合失調症が 66 件（51%）と約半数を占めて最多であった。全処方提案の 85%が医師に了承され変更が実施された。処方変更後の患者転帰は 70%が改善であり、悪化症例は見られなかった。

以上の内容は薬剤師の臨床薬学的な視点をもった治療参画が薬物治療の質を向上する上で顕著な結果をもたらすものであり、博士の学位論文に相応しいものであると評価された。

平成29年10月30日

主査 明治薬科大学教授

越前 宏俊 印

副査 明治薬科大学教授

兔川 忠靖 印

副査 明治薬科大学教授

花田 和彦 印