

氏名	旭 満里子
生年月日	
本籍	石川県
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第551号
学位授与の日付	2003年3月25日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	薬剤管理指導実施時に発生する薬物治療の問題とその解決方法に関する研究～Problem Listのデータベース構築とその活用～
論文審査委員(主査)	辻 彰(薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	宮本 謙一(医学部附属病院・教授) 鈴木 永雄(研究科・教授) 横川 弘一(医学部附属病院・教授) 松下 良(研究科・助教授)

## 学位論文要旨

Clinical Pharmacists work to perform rational drug therapy and to prevent adverse drug reactions, while they experience several problems, which can be solved through pharmaceutical knowledge and using literatures or cannot be solved in the state. The compilation of Problem List for certain problems is useful for further clinical pharmacy services and subjects to investigate. However, in general, such useful informations are not available many pharmacists in other hospitals and institutions. I developed a database and a software program for Problem List based on the pharmaceutical care records at Kanazawa University Hospital, and constructed a system which can access for major Japanese pharmacists to peruse and accumulate clinical pharmacy informations in WWW using the internet by linked UMIN. Moreover, I investigated some problems listed in the database. The one case is a vascular pain during infusion of dacarbazine injection. Dacarbazine has been reported to degradate under light and to cause vascular pain, but these cautions was not written in the Drug Information contents. This study is conducted to identify the causative photodegradation products of dacarbazine, and revealed Diazo-IC caused typical pain reactions in mice after intraperitoneal injection and its action was quite different from that of acetic acid. Therefore, I proposed to the industry describes in the Drug Information paper when drip infusion of dacarbazine is performed, the preparation and infusionlines should be shielded from light. Another case is appeared in the therapy of constipation. There are few reports that surveyed the actual circumstance of patients taking laxatives and the effectiveness of the drug. I investigated the contents in prescription, the actual conditions of administration of laxatives, and the subjective symptoms of inpatients in all wards of our hospital. From the results, this study indicated that pharmacists should actively offer the information and the rational usage of laxatives to doctors and patients. The necessity of constructing as Problem List database and conjugating was verified.

薬剤管理指導において入院患者へのファーマシューティカル・ケアを実践するためには、患者個々の薬物治療に問題が発生していないかを洞察出来る能力と、その解決のための情報収集や、医薬品適正使用のための情報検索と能動的

医薬品情報(DI : Drug Information)提供の能力が必要である。一方、薬剤管理指導において経験する薬物治療上の問題は、臨床の現場では繰り返し発生する場合が多い。しかし、これら臨床に有用な症例および医薬品情報は公開されることはなく、個々の薬剤師の経験に頼るところが大きく、かつ、薬剤師間の能力の差により患者へ薬物治療に対する貢献度に差が出てくる。そのため、薬剤管理指導の標準化、効率化、レベルアップを図る必要があり、Problem List データベースの構築とその活用を検討した。

## 1. Problem List のデータベース構築

金沢大学医学部附属病院(以下、本院)の過去の薬剤管理指導記録の中から、薬物治療上の問題とその解決方法に関する情報を「Problem List」としてデータベース化し、その有用性と汎用性を検討した。

Problem List データベース化のメリットは、全ての薬剤師が薬剤管理指導時の問題や解決方法の事例等を簡単に検索・閲覧出来ることにある。検索は、薬剤名(一般名、商品名)、問題の分類、病院名、利用者名、問題発生日等によって可能である。特に、問題リストの抽出は、薬剤管理指導における薬学的管理の方向性を明確に示すことができ、また、薬剤管理指導時に経験した副作用をデータベース化しておくことは、他の薬剤師にとっても、事前に副作用の可能性について把握することが出来るというメリットがある。しかし、デメリットとして、一施設のみのProblem List データベースでは、情報に偏りがあり、信頼性に乏しい。従って、多施設でのデータ入力とデータベースの共有化が必要である。また、Problem List データベースの入力項目のうち、症状や病名、問題リストの中の副作用や臨床検査については用語を統一しなければ検索が困難となる。薬物治療上の問題解決のための情報収集システムの構築とその共同利用にはMedDRAの利用価値は高いと考えられる。しかし、現実的には、症状や病名の標準化については、今後の包括医療の解決と電子カルテの普及を待たなければならないのが現状である。その他、注意すべき点は患者情報の守秘である。薬剤管理指導業務の拡大に伴い、各施設で発生した薬物治療上の問題とその解決方法に関する情報を共同利用出来るシステムが望まれていることから、Problem List データベース化は有用性が高いと考えられる。そこで、著者は本院医療情報部との共同で、Problem List データベースを大学病院医療情報ネットワーク(UMIN : University Hospital Medical Information Network)とリンクし、1999年8月、インターネットによる入力・検索システムを開発した。ここでは、セキュリティ対策として、本院医療情報部における利用者資格チェックに加え、UMINの利用者限定サイトとのリンクによる利用を原則としている。アドレスは<http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/pharma/>で、「臨床薬剤情報入力・検索システム」へアクセス出来る。

また、このProblem List データベースは、薬剤師による医療スタッフへのDI提供が、患者の薬物治療にどの程度貢献できているかを評価出来る資料となる。薬剤師によるDI提供のうち、処方変更に関する166件について、情報提供後に処方変更があったか否か、また、処方の変更により、患者の症状が改善されたか否かを調査したところ、薬剤師によるDI提供の80%以上が、医師に支持されて処方変更となり、そのうち50%で患者の症状が改善されていた。薬

剤管理指導におけるDI 提供については、情報提供後の患者の症状を連続的にフォローすることでその有用性が判断され、評価できると考える。著者の経験では、薬剤管理指導における薬物治療上の問題の半数以上が公的文書である添付文書では解決できないものであった。例えば、止瀉剤の相互作用事例や dacarbazine による血管痛は、薬剤管理指導時に発見した問題であり、薬剤師による能動的DI 提供により患者の治療に貢献でき、かつ、添付文書の改訂に繋がった事例である。これらの情報は、Problem List データベース化され、多くの薬剤師に利用されている。

## 2. Problem List データベースの活用

### 1) Dacarbazine による血管痛のメカニズムの解明

1995 年、本院泌尿器科において、軟部悪性腫瘍の好発部位である後腹膜腫瘍に対して、CYVADIC 療法が施行された際、dacarbazine 静脈内投与時のみに、患者から耐え難い血管痛の訴えがあった。しかし、当時用いられていた添付文書の情報に従っても、血管痛は軽減されなかった。CYVADIC 療法を継続するためには、この dacarbazine 投与時の苦痛を軽減することが必須であると考えられたので文献検索を更に行った結果、1970 年代後半より dacarbazine の光分解と血管痛の副作用との関連を示す報告が認められた。また、USP-DI には、赤色写真光下で dacarbazine を投与したところ、副作用が著しく軽減したことにより、光分解物が副作用の原因となる可能性があるとの報告が記載されていた。当時の dacarbazine 添付文書には、遮光投与を勧める記載はなかった。また、光分解反応のうちどの段階の生成物質が疼痛を引き起こす原因となるか、また、どのような条件でその原因物質が生成するかについてはこれまで明らかではなく、dacarbazine 投与を行うための最適条件についての情報が少なかった。そこで、dacarbazine の適正使用のため、医療薬学的観点から、その血管痛原因物質の探求と作用機序の検討を行った。

Dcarbazine 10 mg/mL 溶液をマウスの腹腔内に投与しても何ら疼痛反応は起こらなかったが、0.6 % 酢酸溶液投与では、投与後 10~15 分に最多の疼痛反応が観察された。これに対して、紫外線を 2 時間照射した dacarbazine 溶液の投与では、投与直後から疼痛反応が観察され、投与後 5 分間を最多に、以後、徐々に疼痛反応の回数は減少した。このように、紫外線照射した dacarbazine 溶液には 0.6 % 酢酸溶液とは疼痛発現様式は異なるものの、疼痛反応物質が生成していることが確認できた。そこで、dacarbazine 光分解生成物溶液をマウス腹腔内に投与したところ、Diazo-IC (III) 1 mg/mL 溶液のみが強い疼痛反応を惹起させた。この結果から、疼痛反応を引き起こす原因物質は、dacarbazine の光分解後に生成する Diazo-IC (III) であることが明らかとなった。また、Diazo-IC の疼痛閾値は 0.1 mg/mL と見積もられた。さらに、0.5 mg/mL の diclofenac sodium をマウスに前投与した後に、0.6 % 酢酸溶液あるいは Diazo-IC を腹腔内投与したところ、0.6 % 酢酸溶液を投与したマウスでは diclofenac sodium は鎮痛効果を示したが、Diazo-IC 投与による疼痛反応を抑制することはなかった。さらに、Dcarbazine 点滴静注による耐え難い血管痛の機序として、dacarbazine 光分解物の直接的な血管への作用を考慮し研究を進めたところ、紫外線照射し

た dacarbazine 溶液のみならず、dacarbazine 自体が血管弛緩作用を示した。光分解物を含まない dacarbazine 溶液には、疼痛反応を惹起しないことから、血管弛緩作用が疼痛発現の機序とは考え難い。さらに、dacarbazine の光分解物による血液毒性の可能性をマウス白血病 P388 細胞に対する作用を検討したところ、光分解産物の Diazo-IC や 2-azahypoxanthine の方が、dacarbazine よりも強い血液毒性（あるいは細胞傷害性）を示した。抗癌剤である dacarbazine の副作用の血液毒性は、Diazo-IC, 2-azahypoxanthine によってさらに強く引き起こされる可能性が示唆された。

以上の結果より、dacarbazine 投与にあたっては、血管痛をはじめ有害作用を回避するために遮光して投与するべきであることの科学的知見が得られた。

## 2) 下剤の能動的医薬品情報提供と患者の QOL 改善に関する調査研究

入院において便秘を訴える患者は多く、様々な種類の下剤が処方されている。下剤使用に関連する問題点として、便秘症状によって下剤が適切に選択されているのか？ 漫然と下剤を使用していないか？ 副作用・耐性はないのか？ 排便コントロールが本当にできているのか？ 患者は満足しているのか？ 等が挙げられる。そこで、本院の診療支援システムを用いて、全入院患者を対象に、2000年12月1日～10日の期間中に、下剤が処方された患者をリストアップし、患者の排便コントロール状況、便秘による患者からの訴えの有無、下剤に対する不満点について、アンケート調査を行った。調査した患者の中から、排便コントロール不順、または便秘の訴えがある患者（以下、問題のある患者とする）を抽出して、病棟担当薬剤師や看護師の協力、および診療記録簿（カルテ、看護記録等）から、下剤使用状況について詳しく調査した。調査期間中に、本院に入院していた患者は871名で、下剤が処方された患者は274名（約31.5%）であった。そのうち、問題のある患者は43名（下剤が処方された患者の約16%）であった。問題のある患者では、酸化マグネシウムを服用している患者は26名おり、1日量2.0gが9名ともっとも多かった。

また、眼科病棟の患者うち便秘に問題のある患者に対して（20名）、詳しく使用状況を調査するために、調査表を作成し、聞き取り調査を行った。入院期間別では、入院期間が1ヶ月以上の患者では、排便コントロール不順を訴える患者の割合が多い傾向にあった。これらの患者のうち、下剤の処方変更・追加により不順から順調に転じた患者もおり、下剤の適正使用に薬剤師が能動的に関わっていく必要性が示唆された。また、眼科病棟では、糖尿病性網膜症の治療目的で入院する患者が多い。本調査では、糖尿病患者のうち、排便コントロールが不順な患者が多く、入院時すでに下剤を服用していた患者は8名であった。対象患者20名中、排便コントロール不順な患者は13名であったが、そのうち作用機序の異なった下剤に処方変更・追加により不順から順調に転じた患者が7名いた。薬剤師が下剤服用患者の毎日の排便状況を把握することは困難であるため、患者の負担にならない工夫をした記録用紙を渡して、排便状況を記録していただいた。これによって、患者の排便状況・下剤服用状況をほぼ的確に把握することが可能となり、下剤の適正使用のための情報収集と服薬指導に有用であった。

以上の研究結果から、薬剤管理指導において薬剤師が能動的に下剤の適正使

用に関わることの重要性が改めて示された。

### 3. まとめ

本研究のProblem List データベースは、薬物治療上の問題やその解決方法について、容易に検索でき、臨床に有用な情報源となることを確認した。また、薬剤管理指導実施時の教材として、新人薬剤師や薬学生にとって有用なツールともなっている。Problem List データベースに蓄積された情報のうち、公的文書（添付文書）で未解決なものに対して、さらに実験・調査・研究を加えれば、医療薬学の発展に繋がっていくと考える。また、Problem List データベースに構築された情報は、添付文書の不備を追加・改訂させる手段ともなることを示した。さらに、薬剤管理指導では、ファーマシューティカル・ケアの概念に基づき、患者個々のout-come までを視野に入れてQOL の向上を目的に、MUE（Medication Use Evaluation：薬物治療評価）の実施を試みる必要がある。従って、このProblem List データベース化はMUE または EBM（Evidence Based Medicine：根拠に基づく医療）の実践そのものといえる。

以上の研究により、薬剤管理指導において発生した薬物治療の問題とその解決方法をProblem List データベースとして構築し、活用することの必要性が実証された。

## 学位論文審査結果の要旨

病院薬剤師が薬剤管理指導をして経験する薬物治療上の問題は、臨床の現場では繰り返し発生するケースが多い。しかし、これら臨床に有用な症例および医薬品情報は公開されることはなく、個々の薬剤師の経験に頼るところが大きく、かつ、薬剤師間の能力の差により患者へ薬物治療に対する貢献度に差が出てくる。そのため、薬剤管理指導の標準化、効率化、レベルアップを図る必要がある。

以上のような観点から、本研究は、金沢大学病院における過去の薬剤管理指導記録の中から、薬物治療上の問題とその解決方法に関する情報を「Problem List」としてデータベース化し、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）とリンクし、インターネットによっても入力・検索できるシステムを開発した。また、申請者が経験した薬物治療上の問題の半数以上が公的文書である添付文書では解決できないものであった。その内、dacarbazine による血管痛に関して、それを回避し、添付文書の改訂に繋がった経緯を記述するとともに、血管痛の原因がdacarbazine の光分解産物であるDiazo-ICであることを明快に示した。さらに、入院患者のQOLの向上を目的に下剤の使用状況を調査した結果、適正に薬物が投与されていない場合が多いことを明らかにし、薬剤管理指導において薬剤師が能動的に下剤の適正使用に関わることの重要性を示した。

以上より、本研究は、薬剤管理指導において発生した薬物療法上の問題点と解決方法をProblem List データベースとして構築し、多数の病院薬剤師に活用の道を開き、病院薬剤師業務の効率化と薬剤師の質の向上に大きく貢献するものと高く評価される。よって、本論文は博士（薬学）論文に値するものと判定した。