

キムラ タケン

氏名(本籍)	木村 丈司(島根県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	論博第46号
学位授与年月日	2021年7月28日
学位授与の条件	学位規程第3条第2項該当者
学位論文の題名	医薬品適正使用を目指した薬剤師による介入の臨床的有用性に関する研究
論文審査委員	主査 教授 坂根 稔康 副査 教授 力武 良行 副査 教授 小山 豊 副査 教授 大河原 賢一

論文内容の要旨

緒言

医薬品の不適切使用は、治療効果の減弱や薬物有害事象発現リスクの増大等を引き起こす深刻な問題である。薬物有害事象が原因となった入院は、全入院の約5%を占めるとの報告があり¹⁾、また、米国の調査では65歳以上の高齢者の薬物有害事象による緊急入院が毎年約10万件発生したと報告されている²⁾。医薬品の不適切使用が引き起こす問題の中でも、高齢者におけるポリファーマシーは、世界でも高齢化が進む本邦において近年特に問題視されている。その原因として、高齢者では薬物動態や薬物反応性が変化することで薬物有害事象が生理的に起こりやすく、また、複数疾患の同時罹患から多剤服用となりやすいことが挙げられる³⁾。一方、抗菌薬の不適切使用の結果として問題となる薬剤耐性菌についても、本邦のみならず世界的な対策が必要とされている。海外の報告では、今後薬剤耐性菌への対策を講じない場合、薬剤耐性菌に起因する死亡者数は2050年には全世界で年間1,000万人に達すると推定され、がんによる死亡者数を超えるとされている⁴⁾。

高齢者におけるポリファーマシーと薬剤耐性菌の増加の問題に対して、2016年度及び2018年度の診療報酬改定では、薬剤総合評価調整加算及び抗菌薬適正使用支援加算がそれぞれ新設され、国家政策としてポリファーマシー対策や抗菌薬の適正使用が推奨されている。一方、2010年4月に発出された厚生労働省医政局長通知では、「医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益である」とされている⁵⁾。高齢者におけるポリファーマシーと薬剤耐性菌の増加は、共に医薬品の不適切使用が原因となる問題であり、薬物療法の専門家である薬剤師が主体的に介入する方法を確立し、その臨床的有用性を評価することは、社会的に意義ある課題である。しかしながら、これらの問題の改善に向けた薬剤師による介入の具体的な手法はこれまで十分に検討されていない。また、薬剤師の介入が高齢者のポリファーマシー解消や抗菌薬の不適切使用の回避、薬剤耐性菌の減少、ひいては患者死亡率の低下といった臨床的アウトカムの改善に繋がるかどうかについては、これまで明らかにされていない。

本研究では、医薬品の不適切使用に関連した緊要課題である高齢者のポリファーマシー並びに抗菌

薬不適切使用の改善を目指した薬剤師による介入をそれぞれ実施し、その臨床的有用性を評価した。

第1章 高齢者のポリファーマシーに対する薬剤師による介入

第1節 潜在的に不適切な処方に対する STOPP criteria version 2 を用いた薬剤師による介入

厚生労働省による「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」において、ポリファーマシーは「単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態」とされている³⁾。高齢者のポリファーマシーを是正するうえで、潜在的に不適切な処方（potentially inappropriate medications: PIMs）を検出し、見直す必要がある。PIMs を検出するための基準としては、screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions (STOPP) criteria の有用性が欧州を中心に報告されている⁶⁾。STOPP criteria は2008年に公表され、中枢神経系、心血管系といった系統別の PIMs が具体的な患者の条件とともに示されており⁷⁾、2014年には改訂版である version 2 が公表された⁸⁾。しかしながら、本邦では PIMs の処方実態が十分明らかにされておらず、ポリファーマシー対策を効果的に実施する上での臨床的な情報が不足している。特に、本邦では STOPP criteria version 2 を用いて PIMs の処方実態を評価した研究はこれまでになく、PIMs に対する薬剤師による介入の方法や、PIMs の見直しに対する効果も明らかにされていない。

そこで、本章の研究では本邦の高齢者における STOPP criteria version 2 に基づく PIMs の処方実態と、PIMs に対する薬剤師による介入の効果を評価した。

(1) 方法

神戸大学医学部附属病院（以下、当院）の65歳以上の新規入院患者を対象とした前向き観察研究を実施した。病棟薬剤師は入院時の持参薬確認時に STOPP criteria version 2 を用いて PIMs を検出した。PIMs の変更によるベネフィットがリスクを上回ると薬剤師が判断し、患者の同意が得られた場合、薬剤師は医師に処方変更を推奨した。

PIMs の検出患者数、PIMs の薬効分類別の集計内容、PIMs の項目別の件数及び薬剤師による介入後14日以内に処方変更となった件数を評価した。

(2) 結果及び考察

対象患者は822名で、年齢の中央値は75.0歳、男性が451名（54.9%）であった。PIMsが検出された患者は346名（42.1%）であった。処方薬剤数の中央値は1人あたり8.0剤で、PIMsの検出患者の服用薬剤数が非検出患者と比較して有意に多かった（中央値（四分位範囲（IQR））：10.0剤（7.0-13.0）vs. 6.0剤（4.0-9.0）； $P < 0.001$ ）。PIMsの検出患者の占める割合は、いずれの診療科においても30%を超えていた。薬効分類別に集計した STOPP criteria version 2 の該当項目は計609件であり（「同系統の薬剤の重複」については薬効分類別の集計対象から除外）、ベンゾジアゼピン系薬剤に関連するPIMsが306件（50.2%）と最も多かつ

Table 1 STOPP criteria version 2 で検出された PIMs の薬効分類

Pharmacological classes	n (%)
Total	609 (100.0)
Benzodiazepines (z-drugs were included)	306 (50.2)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	111 (18.2)
Sulphonylureas	44 (7.2)
Proton-pump inhibitors	37 (6.1)
Antimuscarinic/anticholinergic	21 (3.4)
Antiplatelet agents	12 (2.0)
Verapamil	12 (2.0)
Beta-blockers	11 (1.8)
Angiotensin II receptor blockers	7 (1.1)
Warfarin	6 (1.0)
Vitamin B complex drugs and multivitamin drugs	4 (0.7)
First-generation antihistamines	4 (0.7)
Others	34 (5.6)

た (Table 1)。STOPP criteria version 2の項目別にみたPIMsは計651件あり、その内、薬学的評価の後に薬剤師が医師に処方変更を推奨した件数は310件 (47.6%) で、実際に処方変更となった件数は292件 (44.9%) であった。薬剤師が医師に変更を推奨したPIMsの94.2% (292件/310件) が変更に至った。

以上より、本邦の高齢入院患者にSTOPP criteria version 2を適用した場合、42.1%の患者でPIMsが処方されている実態が明らかになった。また、薬剤師がPIMsの変更によるベネフィットとリスクを適切に評価し、患者の意向を踏まえ処方変更を医師に推奨することで、変更の必要性が高いPIMsの見直しが可能であったことから、本手法の有用性が示された。

第2節 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 を用いた薬剤師による介入:STOPP criteria version 2 との比較

PIMs は本邦の高齢者でも多く処方されており、解決すべき社会的な課題である。本邦の高齢者における薬物治療の安全性の向上を目的として、日本老年医学会は 2016 年に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015: Screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese (STOPP-J)」を公表した⁹⁾。STOPP-J を高齢者に適用することで、PIMs や薬物有害事象、問題のある薬物相互作用の減少が期待されるが、実際の臨床現場で適用した場合の有用性は十分に検討されていない。

そこで、STOPP-J を用いた薬剤師による介入の効果を評価することを目的として、循環器疾患病棟の入院患者を対象に STOPP criteria version 2 を用いた介入との比較を行った。

(1) 方法

当院の A 病棟 (心臓血管外科、循環器内科) に新規に入院した 65 歳以上の患者を対象とした前向き観察研究を実施した。薬剤師は入院時の持参薬確認時に、STOPP-J と STOPP criteria version 2 のそれぞれを用いて PIMs を検出した。STOPP-J を用いて検出した PIMs は、STOPP-J に示されたフローチャートに従って、薬剤師が用法用量の妥当性や減量、中止、代替薬への変更について評価し、医師と協議のうえで処方変更を検討した。STOPP criteria version 2 を用いて検出した PIMs は、第 1 章第 1 節と同様に、変更または中止によるベネフィットがリスクを上回ると薬剤師が判断した場合に、医師に処方変更を推奨した。

各基準に該当した患者数、PIMs の薬効分類別の集計内容、薬剤師による介入後 14 日以内に処方変更となった数を STOPP-J と STOPP criteria version 2 の該当患者間で比較した。

(2) 結果及び考察

対象患者は 230 名で、年齢の平均は 75.4 歳、162 名 (70%) が男性、平均処方薬剤数は 8.3 剤、平均入院期間は 16.5 日であった。PIMs を処方されていた患者は、STOPP-J による検出では 122 名 (53%)、STOPP criteria version 2 による検出では 75 名 (33%) であり、STOPP-J を用いた場合に PIMs の検出割合が有意に高かった ($P < 0.001$)。薬効分類別に集計した PIMs の合計件数は、STOPP-J では 234 件、STOPP criteria version 2 では 104 件であった (Figure 1)。ベンゾジアゼピン系薬剤に関連する PIMs が両基準ともに最も多かった。非ステロイド性抗炎症剤とスルホニルウレア剤に関連する PIMs は両基準で同程度検出された。STOPP-J では検出されたが、STOPP criteria version 2 では検出されなかったか少なかった PIMs は、ループ利尿薬、 H_2 受容体拮抗薬、抗血栓薬、アルドステロン拮抗薬、酸化マグネシウム、 α_1 受容体拮抗薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド系薬及び抗コリン薬に関連する PIMs であった。STOPP criteria version 2 では検出されたが、STOPP-J では検出されなかった PIMs は、ベラパミルと β ブ

ロッカーに関連する PIMs であった。STOPP-J によって検出された PIMs は計 232 件あり、薬学的評価の後に薬剤師が医師に処方変更を推奨した件数は 61 件 (26%) で、実際の処方変更件数は 50 件 (22%) であった。一方、STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs は計 133 件あり、薬学的評価の後に薬剤師が医師に処方変更を推奨した件数は 61 件 (46%) で、54 件 (41%) が処方変更となった。薬剤師が医師に変更を推奨した PIMs の変更割合は、STOPP-J では 82%、STOPP criteria version 2 では 89% であった。

以上、循環器疾患を有する高齢者における PIMs の検出と是正に対する STOPP-J を用いた薬剤師による介入の有用性が示された。STOPP-J は STOPP criteria version 2 と比較してより多くの PIMs を有する患者の検出が可能であった。ただし、PIMs の変更件数は STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 で同程度であったことから、今後は STOPP-J と STOPP criteria version 2 の両基準を組み合わせた薬剤師による介入が、効率的かつ有用な手法となる可能性が示された。

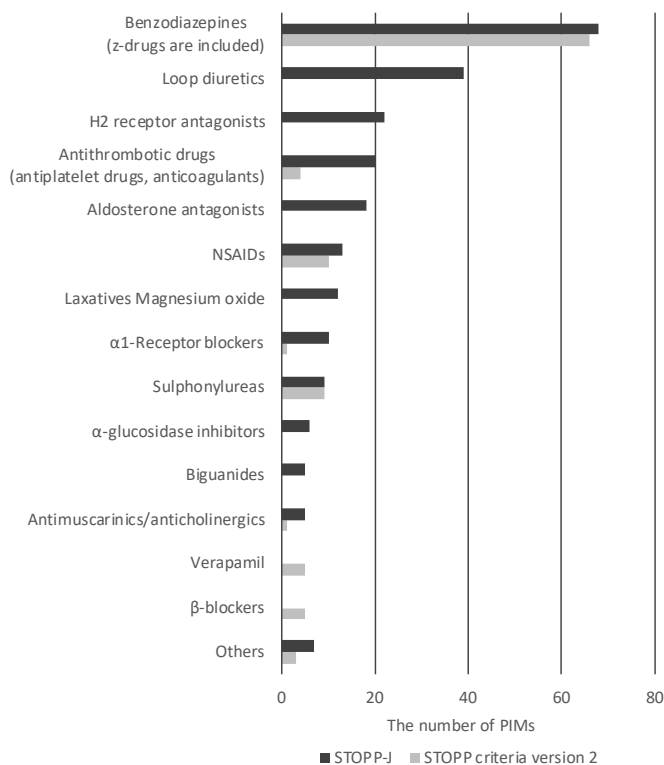


Figure 1 STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 で検出された PIMs の薬効分類

第 2 章 抗菌薬の不適切使用に対する薬剤師主導の介入

第 1 節 薬剤師主導の感染症治療の早期モニタリングとフィードバックを中心とした抗菌薬適正使用支援プログラム

抗菌薬の不適切使用による薬剤耐性菌の増加は世界的な脅威となっており、抗菌薬の適正使用推進は多くの医療施設における重要な課題である^{4,10}。米国感染症学会による抗菌薬適正使用支援プログラム (antimicrobial stewardship programs: ASP) の実施に関するガイドラインでは、感染症治療の早期モニタリングとフィードバック (prospective audit and feedback: PAF) が ASP の中心的な戦略に位置づけられており^{11,12}、その実践は広域スペクトラム抗菌薬の使用量削減と薬剤耐性菌の増加抑制に有用であることが複数の先行研究で示されている^{13,14}。しかしながら、PAF は個別の治療内容を丁寧にモニタリングする必要があるため労働負荷が大きく¹²、その長期的な効果を評価した報告は世界的にも少ない。特に、本邦では感染症専門医の不足が指摘されており、薬剤師も含めた多職種が連携して効果的な介入を実践することが推奨されている^{15,16}。

当院では、抗菌薬の適正使用を目的とした薬剤師主導の PAF を 2010 年から開始し、加えてその効果を補完する戦略を組み合わせた包括的な ASP を実施した。本章の研究では、薬剤師主導の多職種協働による介入である ASP が、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌の出現状況、臨床転帰に対して長期的に与えた影響を評価した。

(1) 方法

ASP 実施以前の 2009 年のデータと、ASP 実施後の 2010 年以降の各年のデータを比較する前後比較研究を実施した。PAF の方法として、薬剤師は週 1 回、対象抗菌薬の全使用症例の臨床的評価を行い、その中から問題症例を抽出した。翌日に医師、薬剤師、臨床検査技師から成る多職種メンバーでミーティングを行い、症例に介入した。加えて、菌血症患者に対する感染症内科医によるコンサルテーション、院内で使用可能な抗菌薬の見直し、抗菌薬の therapeutic drug monitoring (TDM)、薬剤師による抗菌薬投与量の適正化、抗菌薬適正使用に関する教育といった戦略を組み合わせた包括的な ASP を実施した。

注射用抗緑膿菌薬の使用量については days of therapy (DOTs) /1000 patient days で評価し、その他の各系統の注射用抗菌薬使用量、緑膿菌の各抗菌薬に対する薬剤感受性、菌血症患者の 30 日死亡率についても評価した。

(2) 結果及び考察

2009 年における抗緑膿菌薬の DOTs/1000 patient days の月平均は 85.5 であったが、2010 年の ASP 開始以降は徐々に減少し、2011 年以降の各年の月平均 DOTs/1000 patient days は 2009 年と比較して有意に減少した (Figure 2)。中でもカルバペネム系抗菌薬の使用量は 2009 年と比較して 2016 年には 49% 減少した。抗 MRSA 薬の使用量は研究期間中有意な変化は認められず、抗緑膿菌用ペニシリンを除くペニシリン系抗菌薬の使用量は、2009 年と比較して 2013 年以降有意に増加した。レボフロキサシンに対する緑膿菌の感受性は 2009 年から 2016 年にかけて有意な上昇傾向が認められたが、その他の各抗菌薬に対する緑膿菌の感受性は ASP 開始以降 7 年間にわたり 90% 前後を維持し、研究期間中に有意な傾向の変化は認められなかった (Figure 3)。菌血症患者の 30 日死亡率についても、研究期間中に有意な傾向の変化は認められなかった。

以上より、薬剤師主導の PAF を中心とした包括的な ASP の実施が、菌血症患者の 30 日死亡率等の臨床転帰を増悪させることなく、広域スペクトラム抗菌薬使用量の削減及び薬剤耐性菌の抑制に対し長期的に有益な効果を発揮することが示された。

第 2 節 経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用に対する薬剤師主導の教育的介入

経口抗菌薬は不適切に処方されることが多く、薬剤耐性菌の増加をはじめとした問題に繋がる重要

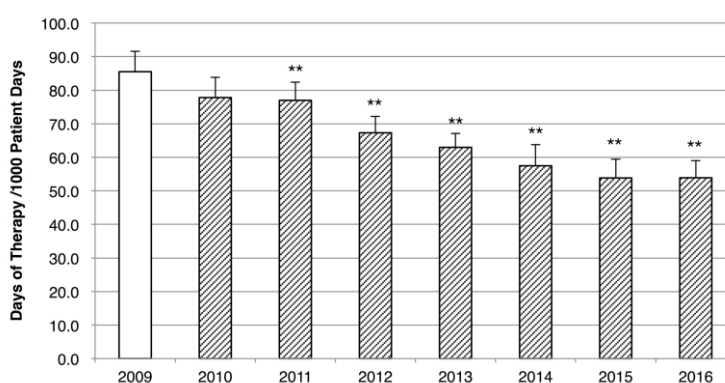


Figure 2 抗緑膿菌薬の DOTs の推移
** $P < 0.01$ vs. 2009 population

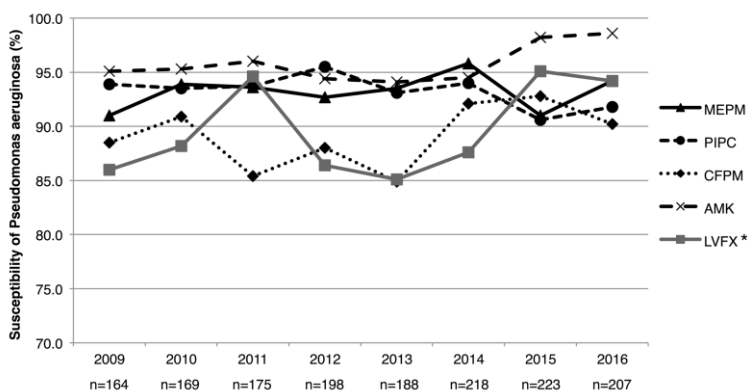


Figure 3 緑膿菌の各抗菌薬に対する感受性の推移
* $P < 0.05$ for trend. MEPM, Meropenem; PIPC, Piperacillin; CFPM, Cefepime; AMK, Amikacin; LVFX, Levofloxacin

な課題である¹⁷⁾。2009年から2013年における本邦の抗菌薬使用量の調査では、経口抗菌薬は抗菌薬全体の消費量の92.6%を占めたと報告されており¹⁸⁾、特に本邦では経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量が欧州や米国と比較して顕著に多い^{15,18)}。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は低カルニチン血症等の薬物有害事象の原因となることや、薬剤耐性菌の増加との関連性が指摘されている^{15,19)}。経口セファロスポリン系抗菌薬の使用量削減は本邦の薬剤耐性対策アクションプランの中心的な成果指標の一つとされており、その不適切処方への是正は急務である¹⁵⁾。

そこで、当院では経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切処方削減を目的とした薬剤師主導の多職種協働による教育的介入を2017年に実施した。この教育的介入が経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬及びその他の経口抗菌薬の使用量、薬剤耐性菌の出現状況、病院死亡率に与える影響を評価した。

(1) 方法

教育的介入の実施前(2016年7月~2017年6月)と実施後(2017年7月~2018年6月)の各データを比較する前後比較研究を実施した。教育的介入の方法は、経口抗菌薬の適正使用に関する全医療スタッフを対象とした講義と、各診療科との教育的ミーティングであった。介入に先立って、担当薬剤師は経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用状況を分析し、講義の内容や教育的ミーティングの対象診療科、提案内容を検討した。経口抗菌薬の適正使用に関する講義は2017年7月に計4回実施し、いずれかに出席することを全医療スタッフに義務付けた。教育的ミーティングは経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬を多く使用している診療科の代表医師と感染症を専門とする多職種で構成されるチームで実施し、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の各診療科における使用状況や不適切使用の代表例、その代替薬について協議した。

入院患者及び外来患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬とその他の経口抗菌薬の使用量、インフルエンザ菌検出株全体に対するβラクタマーゼ非産生ペニシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)の割合、肺炎球菌検出株全体に対するペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の割合、院内発症*Clostridioides difficile*感染症(HA-CDI)の発生率、病院死亡率を評価した。

(2) 結果及び考察

入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用動向をFigure 4に示す。入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬について、介入後の各月のDOTs/1000 patient daysの中央値は3.7(0.0-7.1)であり、介入前の24.2(23.5-25.1)と比較して有意に減少した($P < 0.001$)。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量は介入後6カ月で大きく減少したため、2018年1月に当院の入院患者に

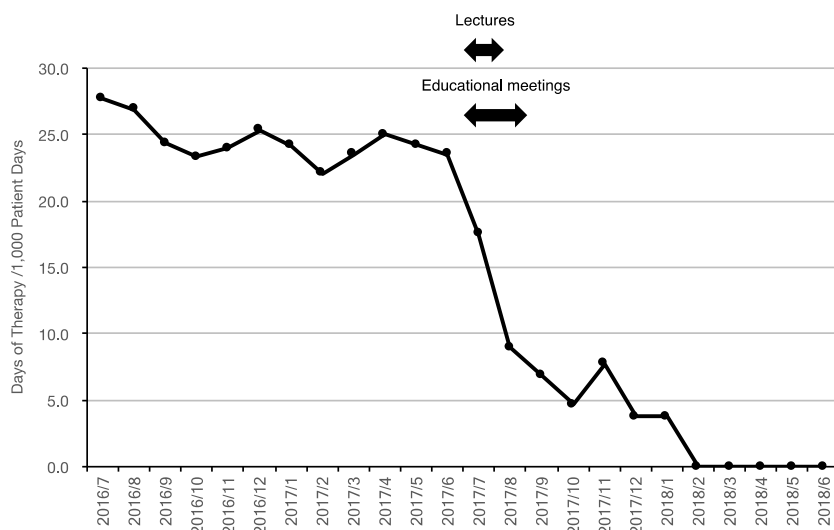


Figure 4 入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬のDOTsの推移

対する採用抗菌薬のリストから削除した。外来患者の DOTs/1000 outpatients についても、介入後では 13.3 (9.6-17.1) であり、介入前の 30.2 (25.4-32.1) と比較して有意に減少した ($P < 0.001$)。経口第 1 世代セファロスポリン系抗菌薬の DOTs/1000 patient days は、入院 (8.1 (6.2-8.8) vs. 18.0 (17.4-20.1) ; $P < 0.001$) 及び外来患者 (7.1 (5.9-9.2) vs. 14.4 (10.1-15.9) ; $P < 0.001$) とともに介入前と比較して介入後に有意に増加した。一方で、フルオロキノロン系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬の使用量は介入前後で有意な増加は認められなかった。インフルエンザ菌検出株全体に対する BLNAR の割合は、介入前が 41.9%、介入後が 30.9%であったが、介入前後で有意な差は認められなかった。肺炎球菌検出株全体に対する PRSP の割合も、介入前後でそれぞれ 51.2%と 39.5%であり、有意な差は認められなかった。HA-CDI の発生率について、介入前は 0.14/1000 patient days で、介入後は 0.09/1000 patient days であり、介入前と比較して介入後は有意に低下した ($P = 0.029$; Figure 5)。病院死亡率は介入前が 1.30%、介入後は 1.37%であり、介入前後で有意な差は認められなかった。

以上より、薬剤師主導の多職種協働による教育的介入は、広域スペクトラム抗菌薬の使用量を増加させることなく、経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量を大きく削減することが明らかとなった。介入前後で薬剤耐性菌の検出状況に変化は認められなかったが、HA-CDI の発生率は介入後に減少し、また介入による臨床転帰の増悪はなかったことから、本研究で実施した薬剤師主導の教育的介入の有用性が示された。

総括

本研究で著者は、高齢者のポリファーマシーや薬剤耐性菌の増加といった医薬品の不適切使用が原因となる問題の解決を目的とした薬剤師による介入を実施し、その臨床的有用性を評価した。本研究の結果から、以下の結論を得た。

1. 本邦の高齢入院患者に STOPP criteria version 2 を適用した場合、42.1%の患者で PIMs が処方されている実態が明らかになり、その是正の必要性が示された。さらに、薬剤師が PIMs の変更について薬学的な評価を行い、患者の意向を踏まえ医師に処方変更を推奨することで、変更の必要性が高い PIMs の見直しが可能であったことから、本手法の有用性が示された。また、STOPP-J は STOPP criteria version 2 と比較して、より多くの PIMs を検出することが可能であった。今後は STOPP-J と STOPP criteria version 2 の両基準を組み合わせた薬剤師主導の介入が、効率的かつ有用な手法となる可能性が示された。
2. 薬剤師主導の多職種協働による ASP や教育的介入が、抗緑膿菌薬や経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用の改善に対して有用であることを明らかにした。また、いずれの介入も抗菌薬適正使用を介して薬剤耐性菌の増加を抑制する可能性が示され、一方で対象患者の臨床転帰に増悪を認めなかったことから、薬剤師主導の多職種協働による介入の有用性が示された。

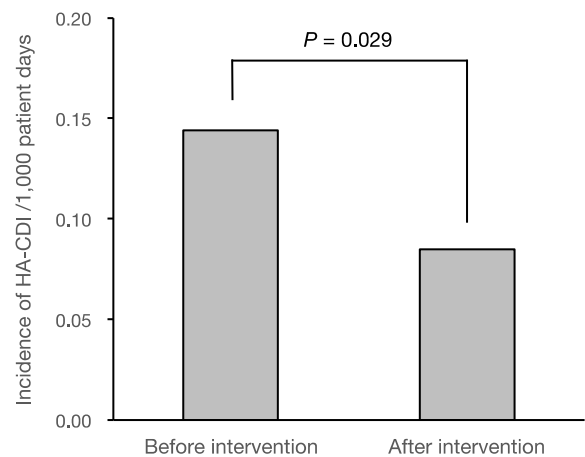


Figure 5 HA-CDI 発生率の変化

本研究は、本邦の他施設でも応用可能な高齢者のポリファーマシーと抗菌薬不適切使用に対する薬剤師による介入方法とその臨床的有用性を示したもので、今後多くの医療施設で実践されることで、本邦における薬物療法の適正化及び医薬品適正使用の推進に大きく寄与できるものとする。

参考文献

- 1) Kongkaew C *et al.* *Ann. Pharmacother.*, **42**, 1017-1025 (2008).
- 2) Budnitz DS *et al.* *N. Engl. J. Med.*, **365**, 2002-2012 (2011).
- 3) 厚生労働省, 高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編) (2018).
- 4) Jim O'Neill, *The Review on Antimicrobial Resistance* (2016).
- 5) 厚生労働省医政局長, 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について (2010).
- 6) Hill-Taylor B *et al.* *J. Clin. Pharm. Ther.*, **38**, 360-372 (2013).
- 7) Gallagher P *et al.* *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.*, **46**, 72-83 (2008).
- 8) O'Mahony D *et al.* *Age. Ageing*, **44**, 213-218 (2015).
- 9) Kojima T *et al.* *Geriatr. Gerontol. Int.*, **16**, 983-1001 (2016).
- 10) World Health Organization. *Global action plan on antimicrobial resistance* (2015).
- 11) Dellit TH *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 159-177 (2007).
- 12) Barlam TF *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, **62**, e51-e77 (2016).
- 13) Elligsen M *et al.* *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, **33**, 354-361 (2012).
- 14) Tamma PD *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, **64**, 537-543 (2017).
- 15) The Government of Japan. *National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020* (2016).
- 16) 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス (2017).
- 17) Fleming-Dutra KE *et al.* *JAMA*, **315**, 1864-1873 (2016).
- 18) Muraki Y *et al.* *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, **7**, 19-23 (2016).
- 19) Makino Y *et al.* *Pediatrics*, **120**, e739-e741 (2007).

論文審査の結果の要旨

医薬品の不適切使用は、治療効果の低下や副作用の原因となる深刻な問題である。中でも、高齢者のポリファーマシーと抗菌薬の不適切使用は深刻である。薬剤師がこれらの問題に介入する手法を確立し、その有用性を評価することは重要であるが、十分に検討されているとは言いがたい。そこで、介入手法の確立とその有用性の確認を目的に以下の検討がなされた。

高齢者のポリファーマシーに対して、欧州の不適切処方基準 STOPP に基づいて、65 歳以上の入院患者を対象に調査した。その結果、不適切処方が入院患者の 49%に認められた。処方変更が提案され、実際に処方変更された不適切処方の件数は全体の約 50%であった。さらに、日本の高齢者向けに定められた基準 STOPP-J と STOPP との比較を行った。STOPP-J で患者の 53%、STOPP で患者の 33%で不適切処方が認められた。しかし、両基準で処方変更の推奨件数に相違は認められなかった。STOPP-J と STOPP で若干の相違は認められるが、これらを基準に薬剤師が介入することで、高齢者のポリファーマシーを是正できることが明らかとなった。

抗菌薬の不適切使用に対して、米国感染症学会の抗菌薬適正使用支援プログラムに基づいて介入した。介入前後で、緑膿菌の感受性、死亡率に大きな変化はなかったが、抗菌薬の使用量は有意に減少した。さらに、欧米と比較して、日本における使用量が多い経口抗菌薬を対象に、同様の検討を行った。介入前後で、薬剤耐性菌の検出状況、病院死亡率に変化は認められなかったが、経口抗菌薬の使用量が大きく減少することが明らかとなった。臨床転帰の増悪が認められなかったことから、抗菌薬の適正使用に対して、薬剤師による介入の有用性が示された。

以上、本学位論文で記述される臨床研究は、高齢者のポリファーマシー、抗菌薬の不適切使用を是正する先駆的な実践研究である。医療経済学的なメリットも大きく、さらに、副作用や多剤耐性菌の出現の抑制という観点からも、薬剤師の重要な業務である医薬品の有効性と安全性の確保に対して、大きく貢献する研究であると考えられる。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。