

# 学位論文の内容の要旨

学位論文題目 生活習慣病改善薬の使用実態解析による薬物療法の適正化

論文指導教授 早川達

学位申請者 本郷文教

我が国の人口に占める65歳以上の高齢者の割合は2010年国勢調査によると22.8%であり、要介護、要支援を必要とする高齢者は3.8%に達している。厚生労働省によると、平成22年度の国民医療費は37兆4202億円であり、前年度に比べ3.9%増加した。最も医療費の高い疾患領域は循環器系の疾患である。最近になり、生活習慣病治療薬の上市が続いているが、医薬品開発時の治験データに基づいて承認された適応、用法用量と異なる使用方法が選択される場合も少なくない。

現在の医療では、患者中心で質の高い医療サービスの提供、医療資源の効率的な活用、医療事故の防止、経営の効率化などのため、病院内に蓄積された電子情報(IT)の活用が求められる。病院薬剤師には、IT環境を整備し、積極的に利用することで、医療チームのメンバーとして患者に効果的で安全な薬物療法を提供することが期待されている。

本研究では、頻用されるハイリスク薬である糖尿病治療薬とその合併症に使用される医薬品による治療に対し、ITを利用した質的向上に貢献することを目的として、添付文書に記載されている内容の妥当性と適正使用について以下の3項目を検討した。

## 1. 高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの薬物動態学および薬力学的評価

ビッグアナイド(BG)剤のメトホルミン(Met)は、食事療法と運動療法のみ、あるいはスルホニル尿素(SU)剤を使用しても効果不十分な2型糖尿病患者に用いられる。Met製剤の添付文書には、“腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがある”という理由のため高齢者には投与禁忌とされているが、臨床

では汎用されている。しかし、高齢者へのMet投与について薬物動態学的な観点から解析した報告はみられない。本研究では、高齢糖尿病患者におけるMetの適正使用について薬物動態学および薬力学的観点から評価することを目的に、高齢者群および非高齢者群におけるMetの体内動態、有効性および安全性について比較検討した。

対象は2004年10～12月に手稲溪仁会病院内科に通院した患者のうち、Metを連続服用し、文書により同意を得られた患者86名（男35、女51）とした。

Met服用2～6時間後に採血した患者43名において、クレアチニン-クリアランス(CCr)の低下に伴いMet血清中濃度/理想体重あたりの投与量(Cp/D)比は有意に上昇した (Fig. 1,  $p < 0.001$ )。

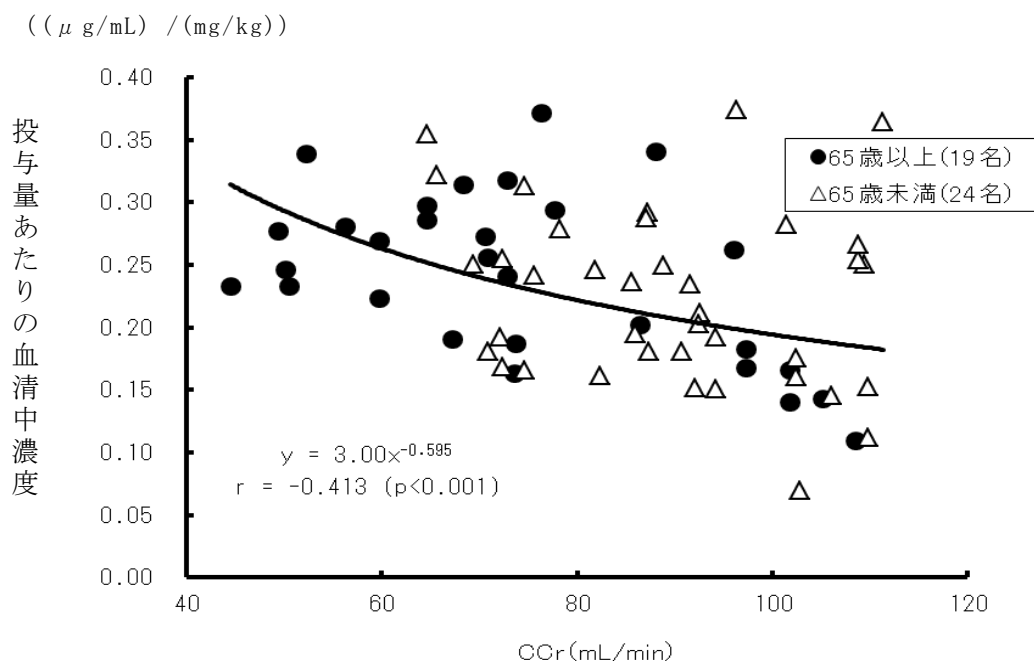


Fig.1 クレアチンクリアランスと投与量あたりのメトホルミン血清中濃度との関係

クレアチンクリアランス (CCr) は Cockcroft-Gault の推定式により求めた

さらにこの43名を、年齢およびCCrにより腎機能別に5グループに分け、Cp/Dを比較した結果をFig. 2に示す。同じ腎機能グループでは高齢者群と非高齢者群に有意差は認められなかったが、高齢者群ではCCrが91 mL/min以上群に対し、90 mL/min以下群で有意にCp/Dが高値を示した ( $p < 0.05$ )。Met体内動態は高齢者であってもCCr低下が認められなければ非高齢者と大きな差はないことが示唆された。

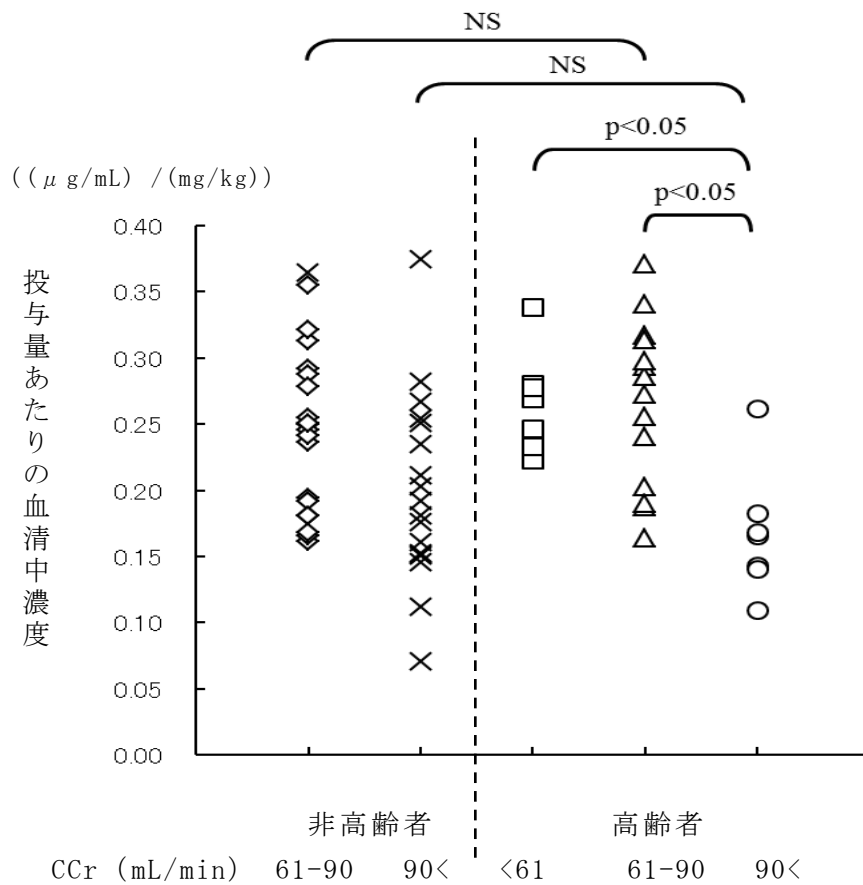


Fig. 2 腎機能低下および年齢と投与量あたりのメトホルミン血清中濃度との関係

Metの効果と安全性に関する検討では、投与開始4ヶ月目においてHbA<sub>1c</sub>が高齢者群、非高齢者群ともに最も低値を示した (Fig. 3)。また、投与前HbA<sub>1c</sub>が高い患者ほどHbA<sub>1c</sub>が大きく減少したが (p<0.001)、年齢およびBMIとHbA<sub>1c</sub>減少度との間に有意な相関は認められなかった。

乳酸アシドーシスを発現した対象患者はいなかった。胃腸障害などの消化器系副作用の発現頻度は、両群で同程度であった。電子カルテから肝機能障害と判断された患者は15名であり、そのすべてが非高齢者群であった。非高齢者群56名における副作用発現頻度は、肝機能障害の有無に関わらず同程度であった。また、副作用発現患者における発現時のCCrと非発現患者のCCrに有意差は認められなかった。

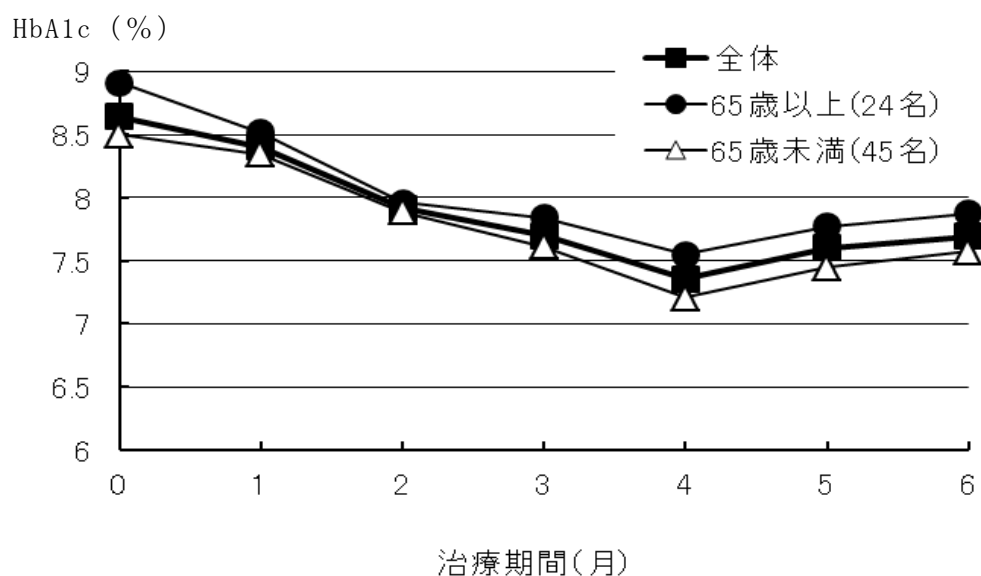


Fig. 3 メトホルミン投与開始 6 ヶ月間の

以上の結果から、高齢者であっても CCr 低下を認めなければ Met 体内動態は非高齢者と大きな差はないこと、高齢者と非高齢者との間に血糖値改善効果、副作用発現頻度に違いがないことが判明した。高齢者であっても CCr 低下や肝機能障害が認めない患者では、腎・肝機能に留意することにより、Met を使用できる根拠の要因として考えられる。

## 2. プレフィルド型インスリン注入器の操作性に関連する要因の検討

1980 年代にインスリンの自己注射が保険適用され、さらにペン型インスリン注入器（デバイス）の登場により、糖尿病患者の QOL は大きく改善してきた。医療従事者は、デバイスの使い易さが患者の QOL、さらには血糖管理に影響を与えたとし、“使い易いと思われる”新しいデバイスへの変更を漫然と患者に勧めている現状がある。しかし、デバイスの操作性と血糖コントロールとの関係に関する研究は少ない。

本研究では、日本イーライリリー社のキット®シリーズ（KIT）からミリオペン®シリーズ（MIR）へ変更した患者に操作性のアンケート調査を行い、同時にそれら患者の電子カルテからデバイス変更前後における HbA1c を調査し、その操作性と有用性について評価した。

2008年11月から2009年5月の間に手稲溪仁会クリニックおよび洞田内科クリニックにおいてKITからMIRに変更した患者98名にアンケート調査を行い、データ欠測値のない有効回答者68名を対象とした。

Table.1 インスリン使用量が変わらなかったサブグループ ( $n=60$ ) におけるHbA1cの改善に関する単変量解析ロジスティック回帰分析

項目	粗オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢	0.984	0.945-1.026	0.452
性別			
男			
女	1.736	0.573-5.256	0.329
使用年数	1.031	0.930-1.143	0.562
形状			
不満			
ちょうど良い	1.088	0.181-6.530	0.926
針の装着かわらない or 行いにくい			
行いやすい	0.519	0.172-1.563	0.244
単位表示かわらない or 見にくい			
見やすい	0.713	0.233-2.177	0.552
単位設定かわらない or 行いにくい			
行いやすい	0.482	0.147-1.585	0.229
空打ち			
かわらない or 行いにくい			
行いやすい	0.407	0.131-1.268	0.121
ピンチ力かわらない or 重くなった			
軽くなった	0.989	0.320-3.056	0.985
全体評価かわらない or 行いにくい			
行いやすい	1.633	0.535-4.980	0.389

いずれの要因も統計学的有意差は認められず、HbA1c改善にデバイスの操作性は関与していないことが示唆された。さらに、全ての項目を独立変数として投入したステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析(変数減少法、および変数増加法)でも、いずれの項目も採択されなかった。

変更時にインスリン使用量が変わらなかったサブグループ 60 名に対する操作性の評価では、「行いやすい」との回答は 6 割に満たなかった。HbA1c の変化を目的変数に設定し、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った (Table. 1) が、いずれの要因も有意差は認められず、HbA1c 改善にデバイスの操作性は関与していないことが示唆された。また、(変更後 HbA1c) - (変更前 HbA1c) < 0 の場合を“改善”，(変更後 HbA1c) - (変更前 HbA1c) ≥ 0 の場合を“不変または悪化”として目的変数を設定し、単変量ロジスティック回帰分析を行った。

その結果、いずれの要因も統計学的有意差は認められず、HbA1c 改善にデバイスの操作性は関与していなかった。全ての項目を独立変数として投入したステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析 (変数減少法, および変数増加法) おいても、いずれの項目も採択されなかった。

今回の検討から、デバイスの変更は必ずしも患者満足につながらず、血糖管理の面からはデバイスの操作性が HbA1c の改善に対し大きな影響を及ぼさないことが明らかになった。このことは、医療従事者はデバイスの変更による血糖値の改善を安易に期待せず、患者個々に対するきめ細やかな糖尿病療養指導が必要である。

### 3. 重度腎機能障害患者における高尿酸血症治療薬フェブキシスタットの臨床効果と有害事象の評価

血清尿酸値の管理に主として用いられてきたアロプリノールおよびベンズブロマロンは、慢性腎臓病 (CKD) 患者に対する投与が制限されている。2011年5月に発売されたフェブキシスタット (Feb) は、軽度から中等度の腎機能低下患者に対して腎機能に応じた減量は不要とされるが、重度の腎機能障害患者や肝機能障害患者では、使用経験が少なく安全性が未確立との理由で慎重投与とされている。しかし、報告されている Feb の薬物動態から重度腎機能障害患者にも有効かつ安全に使用することが期待されるため、重度腎機能障害患者への臨床効果と有害事象について検討した。

対象は、2011年6月から2012年6月の間に手稲溪仁会病院においてフェブキシスタットが処方された患者70名とした。

Fig. 4に示すように、Feb服用後の平均血清尿酸値は、投与前と投与24週後に

において、軽中等度群、重度群ともに有意な低下が見られた。また、Table. 2に示すように、Febを投与している軽中等度群では、38名中7名で肝逸脱酵素やBUNの上昇、好酸球数の増加、皮疹等の有害事象が見られた。そのうち、2名でFebが皮疹等の被疑薬とされ、内服が中止された。

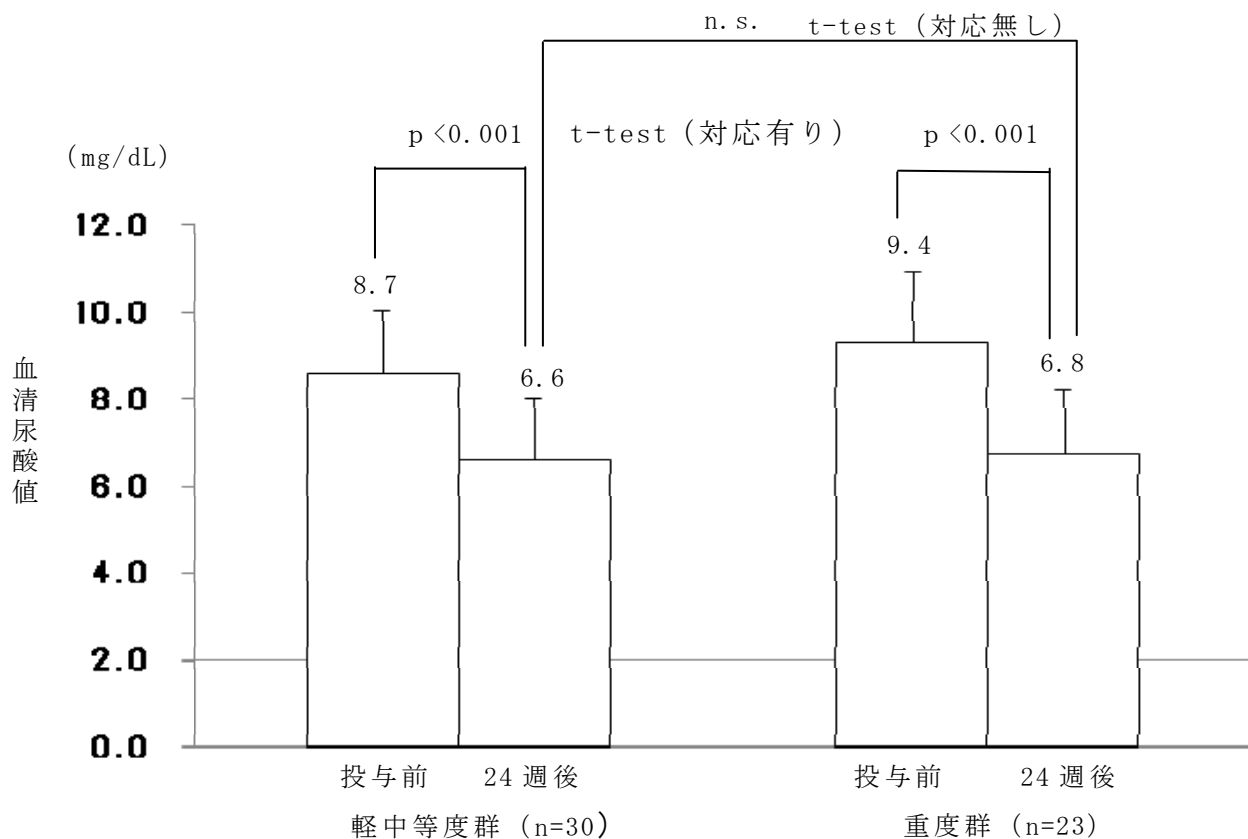


Fig. 4 フェブキソスタット投与後の尿酸値の推移

32名の重度群中10名で検査値異常があり、そのうちCPK上昇が5名、血小板数減少が2名、好酸球数増加が2名あったが、その多くは軽微な一過性であった。検査値異常以外の有害事象は見られなかった。重度群における内服中止は2名でみられたが、有害事象に起因するものではなかった。また5名が効果不十分と判断され10 mg/日から20 mg/日に増量となった。なお、有害事象が認められた患者のFeb投与量は、両群とも全て10 mg/日であった。

これらの結果より、Febは重度腎機能障害患者においても10~20 mg/日として軽中等度腎機能障害患者と同様な有効性と安全性が示唆された。

Table. 2 有害事象

		軽中等度群		重度群	
患者数		38 名		32 名	
有害事象		7 名		10 名	
内訳	皮疹出現	1 例	(中止)	CRP 上昇	5 例
	AST、ALT 上昇	1 例	(中止)	血小板数減少	2 例
	CRP 上昇	2 例		好酸球数上昇	2 例
	好酸球数上昇	1 例		血清 K 値上昇	1 例
	白血球数上昇	1 例		アミラーゼ上昇	1 例
	BUN 上昇	1 例			(重複あり)

## 結論

本研究では、IT を積極的な利用により薬物治療の質的向上に貢献することを目的として、添付文書に記載されている内容の妥当性やその適正使用について検討し、以下の結論を得た。

- 1) Met は高齢者に対して、腎・肝機能に留意することにより効果的かつ安全に使用することができる可能性が確認された。
- 2) デバイスの変更は必ずしも患者満足につながらず、血糖管理の面でもデバイスの操作性は HbA1c の改善には寄与しないことが明らかとなり、患者個々に対するきめ細かな糖尿病療養指導がより重要である。
- 3) 重度腎機能障害患者においても、尿酸値に応じた Feb の投与管理を行うことが可能と考えられる。

本研究では、病院内に蓄積された電子情報を積極的に利用することで効果的



で安全な薬物療法を提供するためのエビデンスを収集した。添付文書を含む文献情報の内容の妥当性を評価・検討して患者に適用することが臨床薬剤師に求められている。本研究は、薬物療法の質的向上に貢献するための院内電子情報の有効活用の方法を例示した。