

博士論文

薬物療法における薬剤師介入の 臨床的有用性に関する薬剤疫学的研究

令和2年3月

就実大学大学院医療薬学研究科

疾病治療薬学専攻 最適薬物療法学分野

広本 篤

目次

序論	1
第 1 章 MRSA 感染患者に対するバンコマイシン治療への薬剤師介入の有用性	3
第 1-1 節 緒言	3
第 1-2 節 方法	4
第 1-2-1 項 試験デザインと薬剤師介入	4
第 1-2-2 項 エンドポイント	7
第 1-2-3 項 統計解析	8
第 1-2-4 項 倫理的配慮	9
第 1-3 節 結果	9
第 1-3-1 項 患者背景	9
第 1-3-2 項 Kaplan-Meier 推定に基づく主要エンドポイントに対する薬剤師介入の効果	11
第 1-3-3 項 VCM 治療失敗イベント発生までの時間に関与する要因	12
第 1-3-4 項 治療失敗イベントごとのイベント発生までの時間の Kaplan-Meier プロット	13
第 1-3-5 項 サブグループ解析	14
第 1-4 節 考察	16
第 1-5 節 小括	20
第 2 章 外来糖尿病患者に対する薬剤師外来の有用性	21
第 2-1 節 緒言	21
第 2-2 節 方法	22

第 2-2-1 項	調査期間並びに対象患者	22
第 2-2-2 項	「薬剤師外来」の流れ	24
第 2-2-3 項	「薬剤師外来」での面談・指導内容	24
第 2-2-4 項	統計解析	26
第 2-2-5 項	倫理的配慮	26
第 2-3 節	結果	26
第 2-3-1 項	患者背景	26
第 2-3-2 項	HbA1c 変化に対する薬剤師介入群と非介入群との比較	28
第 2-3-3 項	薬剤師の介入した典型症例	29
第 2-4 節	考察	29
第 2-5 節	小括	32
第 3 章	外来糖尿病患者に対する HbA1c のリバウンド現象に対する薬剤師外来 の有用性	35
第 3-1 節	緒言	35
第 3-2 節	方法	37
第 3-2-1 項	対象患者	37
第 3-2-2 項	薬剤師介入	38
第 3-2-3 項	主要評価項目	38
第 3-2-4 項	データの取り扱い	40
第 3-2-5 項	統計解析	40
第 3-2-6 項	倫理的配慮	40
第 3-3 節	結果	41
第 3-3-1 項	患者背景	41
第 3-3-2 項	HbA1c のリバウンド累積量	42

第 3-3-3 項 リバウンド開始までの日数.....	46
第 3-4 節 考察.....	47
第 3-5 節 小括.....	49
総括	51
発表論文目録.....	53
引用文献.....	55
謝辞	65

序論

平成 22 年に発出された厚生労働省医政局長通知「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」（医政局通知）では「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」と記されている。薬剤師の職能は、最適な薬物療法を推進する、薬剤に関連した問題を防ぐ、薬物治療の効果を評価する、および患者の安全性を向上させることである。治療早期からの薬物治療への参画、処方提案や副作用のモニタリング、各医療スタッフからの質問応需など、薬剤師の専門性を発揮することが望まれている。

薬剤師の介入効果を検討した研究は多い。病院薬剤師による病棟薬剤業務の実施によりインシデント件数が減少するなど¹⁻⁴⁾、医療安全面における病棟薬剤業務の重要性が高まっている。外来患者に対して病院薬剤師が積極的に介入する取組みは、がん化学療法⁵⁻⁸⁾を皮切りに、循環器疾患^{9,10)}、呼吸器疾患¹¹⁾、抗 HIV 療法^{12,13)}、疼痛管理¹⁴⁾等の分野で全国的に拡大してきている。薬局薬剤師においてもポリファーマシーへの介入による処方薬剤数の減少¹⁵⁾、在宅医療における薬学的介入が医師の処方変更、処方設計につながっている¹⁶⁾。

薬剤師の介入が臨床で患者利益に繋がっていることを示すにはエビデンスを示すことが求められる。信頼性の高いエビデンスを創出するには、対照群を置き薬剤師介入群と比較検討した、適切な試験デザインに基づいた薬剤疫学的研究で示すことが求められるが、本邦においては対照群を置いた研究はまだ少ない。

そこで本研究では、対照群を置き薬剤師介入群との群間比較を行う試験デザインを用いて、薬剤師介入の臨床的有用性を検討する目的で薬剤疫学的研究を行った。

第 1 章では、MRSA 菌血症患者へのバンコマイシン治療に薬剤師がバンコマイシン初期投与設計からの参画の有無による患者への臨床効果を評価する目的でレトロスペクティブ研究を実施した。第 2 章では、外来糖尿病患者に対する生活習慣の聴取、自己注射手技確認、および服薬指導を行う「薬剤師外来」の糖尿病治療に関する有用性を評価する目的で、外来糖尿病患者の血糖コントロールに与える影響を検討した。第 3 章では、外来糖尿病患者に対する HbA1c のリバウンド現象に対する薬剤師外来の有用性を、HbA1c のリバウンド累積量、治療開始からリバウンド開始までの期間に着目して検討した。

第 1 章 MRSA 感染患者に対するバンコマイシン治療への薬剤師介入の有用性

第 1-1 節 緒言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) 菌血症は、入院期間の延長、死亡率の上昇、費用の増加に関連すると報告されている重度の院内感染である¹⁷⁻¹⁹⁾。グリコペプチド系抗生物質として分類されるバンコマイシン (Vancomycin; VCM) は、MRSA 感染症の治療に数十年にわたって使用されてきた。リネゾリドやダプトマイシンなどの新しい抗 MRSA 抗生物質が最近利用可能になったが²⁰⁾、VCM は依然として侵襲性 MRSA 感染症の治療において重要な臨床的役割を果たしている。VCM の薬物動態 (Pharmacokinetics; PK) と薬力学 (Pharmacodynamics; PD) に関する先行研究では、血中濃度曲線下面積 (Area Under the blood concentration time Curve; AUC) と最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) の比が 400 以上であることが臨床的有効性に最適であることが示された²¹⁾。15-20 µg/ mL の VCM 血清トラフ濃度は、MIC が 1 µg/ mL の場合に目標 AUC/MIC 比を達成するための代替マーカーである²²⁾。米国病院薬剤師会、米国感染症学会、および感染症学会の薬剤師が発行した 2009 年のコンセンサスガイドラインでは、VCM トラフレベル 15-20 µg/ mL が推奨されている²³⁾。一方、VCM 治療の主な副作用である腎毒性は、VCM の高トラフ濃度 (> 20 µg/ mL) と有意な相関があった²⁴⁾。Lodise *et al.* は、初期の高用量計画 (15-20 µg/ mL) に基づいたより大きな VCM 用量 (1 日あたり少なくとも 4 g) が、標準用量よりも腎毒性の発生率が高いことを報告した²⁵⁾。したがって、日本では、日本化学療法学会および日本 TDM 学会が発表した VCM TDM の実践ガイドラインで

は、VCM の初期目標トラフ濃度 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨している²⁶⁾。複数の先行研究が、薬剤師による VCM 投与計画が、最適な VCM トラフ濃度を保持する患者の割合を高める可能性があることを実証している²⁷⁻²⁹⁾。ただし、薬剤師の介入による適切な VCM トラフ濃度の保持が、重症 MRSA 感染患者の臨床結果と安全性の向上に関連するかどうかは不明のままである。そこで本研究では、薬剤師主導の VCM 初期投与設計による MRSA 菌血症患者への効果を評価する目的で、レトロスペクティブ研究を実施した。

第 1-2 節 方法

第 1-2-1 項 試験デザインと薬剤師介入

2005 年 1 月から 2016 年 5 月の 17 ヶ月の間、535 床の急性期地域病院である津山中央病院に入院した 18 歳以上の患者に対して、レトロスペクティブ研究を実施した。対象期間内において血液培養 1 セット以上から MRSA が検出された 269 例のうち、初回に他の抗 MRSA 薬であるテイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシンが投与された患者 153 例を除外したところ、抗 MRSA 薬として初回にバンコマイシンが投与されていたのは 116 例であった。また、VCM 初回 TDM が投与開始 2 日目以前に実施されていた場合、VCM 血中濃度が定常状態に達していない可能性や、さらに投与 8 日目以降では VCM 投与開始後時間が経過しすぎており、VCM 血中濃度に対する臨床効果が正しく判定できない可能性を考え除外した。また血液透析を必要とする患者 11 例は除外した。よって、最終的に、全ての条件の合う 77 人の患者を対象として解析および評価を行った (図 1)。

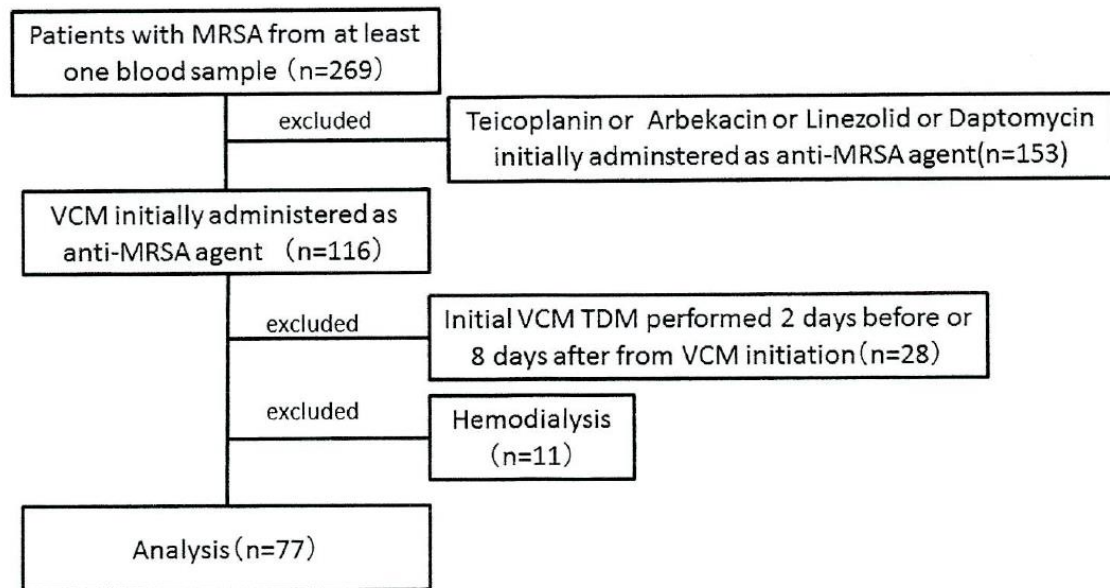


図 1. 研究デザイン

2005 年 1 月から 2012 年 5 月の 17 ヶ月の間、薬剤師は VCM 治療において TDM を実施した。VCM 初期投与設計については医師主導で行われていたため、薬剤師は VCM の初期投与設計に関与しなかった。この期間の患者を薬剤師非介入群として定義した。

一方、2012 年 6 月から 2016 年 5 月までの 48 ヶ月間、薬剤師は初期投与設計から関与した。この期間の患者を薬剤師介入群と定義した。図 2 に薬剤師の介入方法についてフローチャートを示した。

VCM TDM に使用したソフトウェアは(SHIONOGI VCM-TDM S-edition ver. 2009, Shionogi Inc., Japan または Vancomycin MEEK TDM analysis software Ver. 3.0、Meiji Seika ファルマ株式会社、日本) であった^{30,31)}。

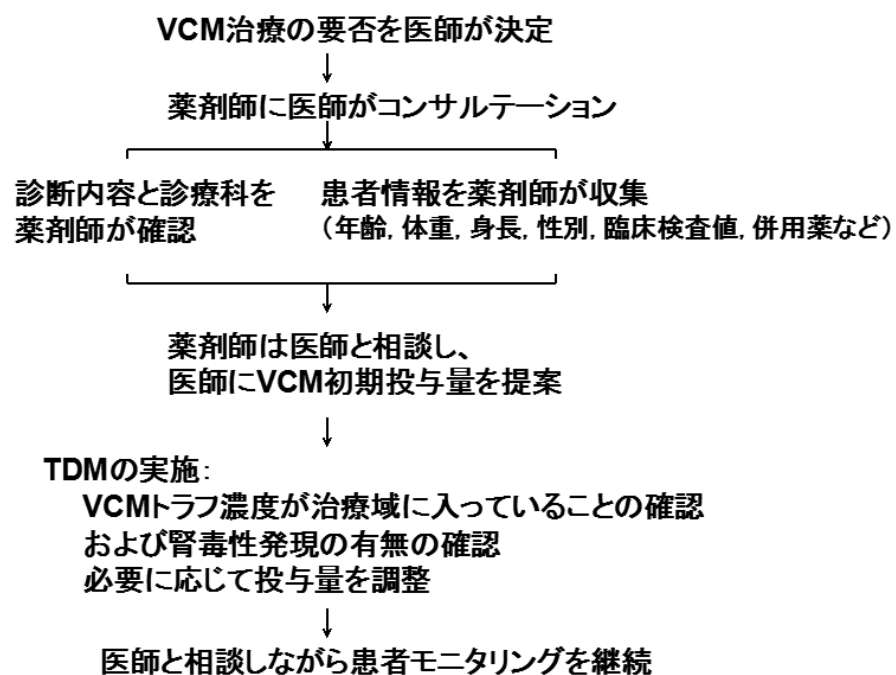


図 2. バンコマイシン治療の薬剤師介入のフローチャート

薬剤師は、診断に関する情報と、年齢、性別、体重、特に血清クレアチニン(Scr)などの患者の情報を収集した。収集された情報に基づいて、薬剤師はクレアチニンクリアランスを計算し、ベイジアン法を用いて最適な初期投与設計をした。その後、医師は薬剤師の推奨に従って VCM を処方した。目標 VCM トラフ濃度は、TDM ガイドラインに基づいて 10-20 µg/ mL に設定した²⁴⁾。最初の VCM 投与量計画での過剰投与を避けるため、Scr が 0.6 mg/ dL 未満の場合、Scr 値は 0.6 mg/ dL として取り扱った³²⁾。VCM TDM は VCM 投与開始後 3 日目に行った。

なお、全研究期間において、初回 TDM 実施後は薬剤師による介入が行われており、そのため 2 群における違いは薬剤師による VCM 初期投与設計の有無のみである。介入群における初回 TDM 実施日および両群における 2 回目以降の TDM 実施日は薬剤師から医師に提案したが、腎機能のチェック日及び血液培養の再検査日のスケジュールについては特に定めていないため、医師の判断で行われた。

年齢、性別、体重、併存疾患、およびその重症度などの患者の臨床的特徴について、レトロスペクティブにカルテを調査した。患者の併存疾患はチャールソン併存疾患指数 (Charlson Comorbidity Index; CCI)³³⁾により評価し、菌血症の重症度はピット菌血症スコア (Pitt Bacteremia score; PBS)³⁴⁾により評価した。薬剤師介入群と薬剤師非介入群の間でグループ間比較を実施した。

第 1-2-2 項 エンドポイント

本研究では、以下の 4 種類の治療失敗イベントのいずれかが観測された場合、VCM 治療失敗イベントが発生したと定義した。すなわち、1) VCM 投与開始から 30 日以内の死亡、2) VCM 投与開始から 7 日後の血液培養陽性、3) VCM か

ら別の抗 MRSA 剤への変更、4) 腎毒性の発現である。なお、1)～3)は有効性に、4)は安全性に関するイベントである。VCM から他の抗 MRSA 薬への変更理由は主治医のカルテ記載を基に判断した。VCM によると考えられるアレルギー発現の場合ならびに VCM で治療効果が不十分であると考えて他剤に変更されていた場合を対象とした。なお VCM による腎機能障害発現による変更は 4) 腎毒性の発現に含めた。腎毒性は、0.5 mg/ dL を超える Scr の増加、または最初の VCM 投与開始日から 30 日間のベースラインからの 50%の増加として定義した。

本研究では複合エンドポイントを採用した。VCM 治療失敗イベント発生までの時間を、VCM 投与の開始から上記の 4 つのイベントが関与する失敗までの時間と定義した。主要エンドポイントは 1)～4)のイベントのうち、最も早くイベントが発現した時点を VCM 治療失敗イベント発生時点と定義した。副次エンドポイントは、VCM 治療開始から 1)～4)それぞれの治療失敗までの期間として定義した。

第 1-2-3 項 統計解析

介入群と非介入群でそれぞれベースラインでの患者背景を比較した。連続変数は Student の t 検定で、カテゴリ変数は χ^2 検定で比較した。予想される発現頻度が 5 未満のときにはフィッシャーの正確確率検定を用いた。生存時間解析には Kaplan-Meier 法と Cox 比例ハザードモデルを用いた。生存時間に影響を与える因子として、臨床的に次の 7 つのパラメータを事前に設定した。すなわち薬剤師の介入、年齢、性別、体重、ベースライン VCM トラフ濃度、CCI、および平均 PBS であった。p 値は全て両側であり、信頼区間は 95%水準とした。

解析ソフトには JMP®13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

第 1-2-4 項 倫理的配慮

本研究は、津山中央病院倫理審査委員会（承認番号 171）と就実大学研究倫理安全委員会（承認番号 90）の両方によって承認されている。個人を特定できないように全てのデータは匿名化した。

第 1-3 節 結果

第 1-3-1 項 患者背景

ベースラインでの患者背景を表 1 にまとめた。薬剤師介入群では薬剤師が VCM 投与全例において初期投与設計を実施しており、実施率は 100%であった。菌血症の重症度を評価した PBS は、非介入群で 1.9（標準偏差：1.81）、介入群で 3.3（2.09）であり、介入群で有意に高かった（ $p=0.003$ ）。7 つのパラメータにおける他の特性のうち、年齢、性別、体重、CCI は、群間で有意差がなかった。

表 1. ベースライン時の患者背景

	Non-intervention group	Intervention group	p value
Number of patients	49	28	—
Age	74.7±1.72	79.8±2.22	0.074
Sex (male %)	31(68.9%)	13(48.2%)	0.081
Weight (kg)	50.9±1.48	51.5±1.91	0.798
CCI (median, 25-75 percent quartile)	2 (0-3)	3 (2-5)	0.101
PBS (median, 25-75 percent quartile)	2 (1-4)	1 (0-3)	0.019
Mean trough Levels	17.6±10.2	11.2±3.25	0.002
Percent that hit target on first trough	59.2(20/49)	64.3(18/28)	0.048
Mean mg/kg dose	29.1±12.5	21.1±9.41	0.004
VCM MIC (<2 µg/ mL%)	44(89.8%)	26(92.9%)	0.653

*CCI: Charlson Comorbidity Index, PBS: Pitt Bacteremia score, VCM MIC: Vancomycin MIC.

第 1-3-2 項 Kaplan-Meier 推定に基づく主要エンドポイントに対する薬剤師介入の効果

VCM 治療が失敗するまでの生存曲線の Kaplan-Meier 推定値を図 4 に示した。VCM 治療を開始してから 30 日後の VCM 治療成功割合は、非介入群と介入群でそれぞれ 53.1%と 82.1%であった。薬剤師介入群で有意な生存期間の延長が認められた ($p = 0.011$ 、ログランク検定)。

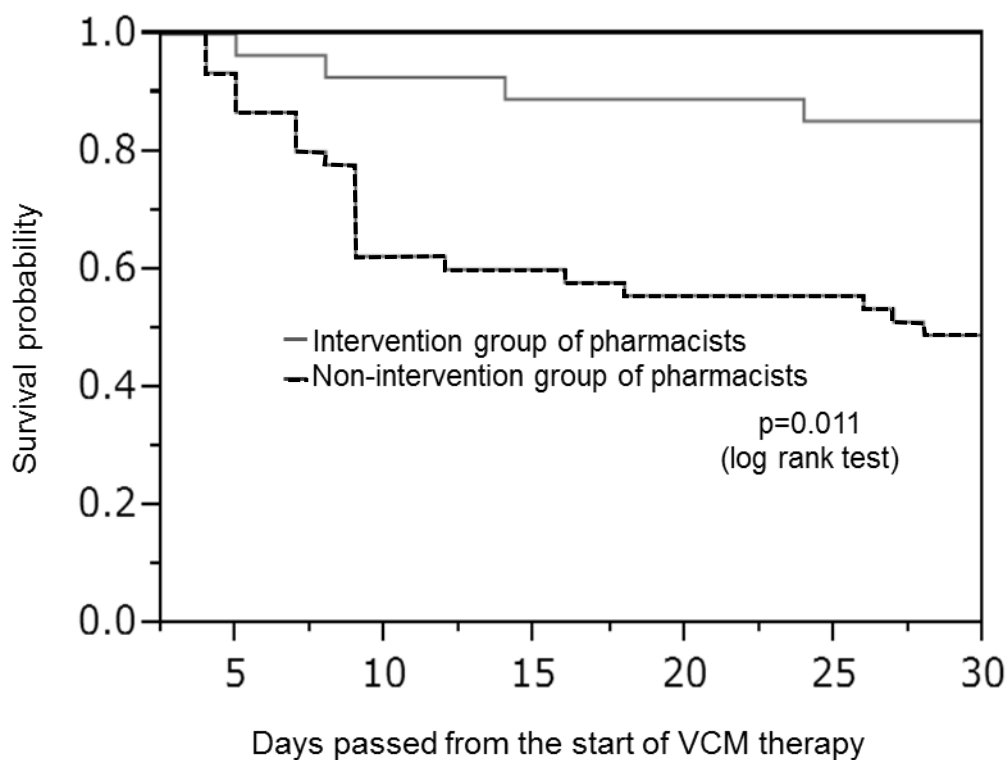


図 4. MRSA 菌血症患者に対する薬剤師介入効果の Kaplan-Meier 生存曲線

第 1-3-3 項 VCM 治療失敗イベント発生までの時間に関する要因

VCM 治療失敗までの期間の Cox 比例ハザードモデルを用いた回帰分析の結果を表 2 に示した。モデルに含めた 7 つのパラメータの中で、薬剤師介入のみが有意に影響があり、そのハザード比は 0.26 ($p = 0.014$) であった。表 1 で介入群間に有意差があった PBS は表 2 で有意差を示さず、PBS は VCM 治療の失敗に影響しなかった。

表 2. VCM 治療失敗までの時間に対する Cox 比例ハザードモデルを用いた回帰分析

	Hazard ratio	95% CI	p value
Pharmacist intervention	0.26	(0.077, 0.770)	0.014
Age	0.99	(0.958, 1.031)	0.675
Sex (male)	1.36	(0.575, 3.442)	0.490
Weight (kg)	0.97	(0.927, 1.008)	0.115
VCM trough (mg/dL)	0.99	(0.950, 1.033)	0.688
CCI	1.07	(0.854, 1.313)	0.556
PBS	0.97	(0.769, 1.202)	0.786

第 1-3-4 項 治療失敗イベントごとのイベント発生までの時間の

Kaplan-Meier プロット

主要エンドポイントに対する Kaplan-Meier 推定値の適切性を確認するため、副次エンドポイントに対して生存曲線の Kaplan-Meier 推定値を図 5 に示した。4 種類全ての VCM 治療失敗イベント発生までの時間について、介入群の生存確率は非介入群の生存確率よりも高かった。

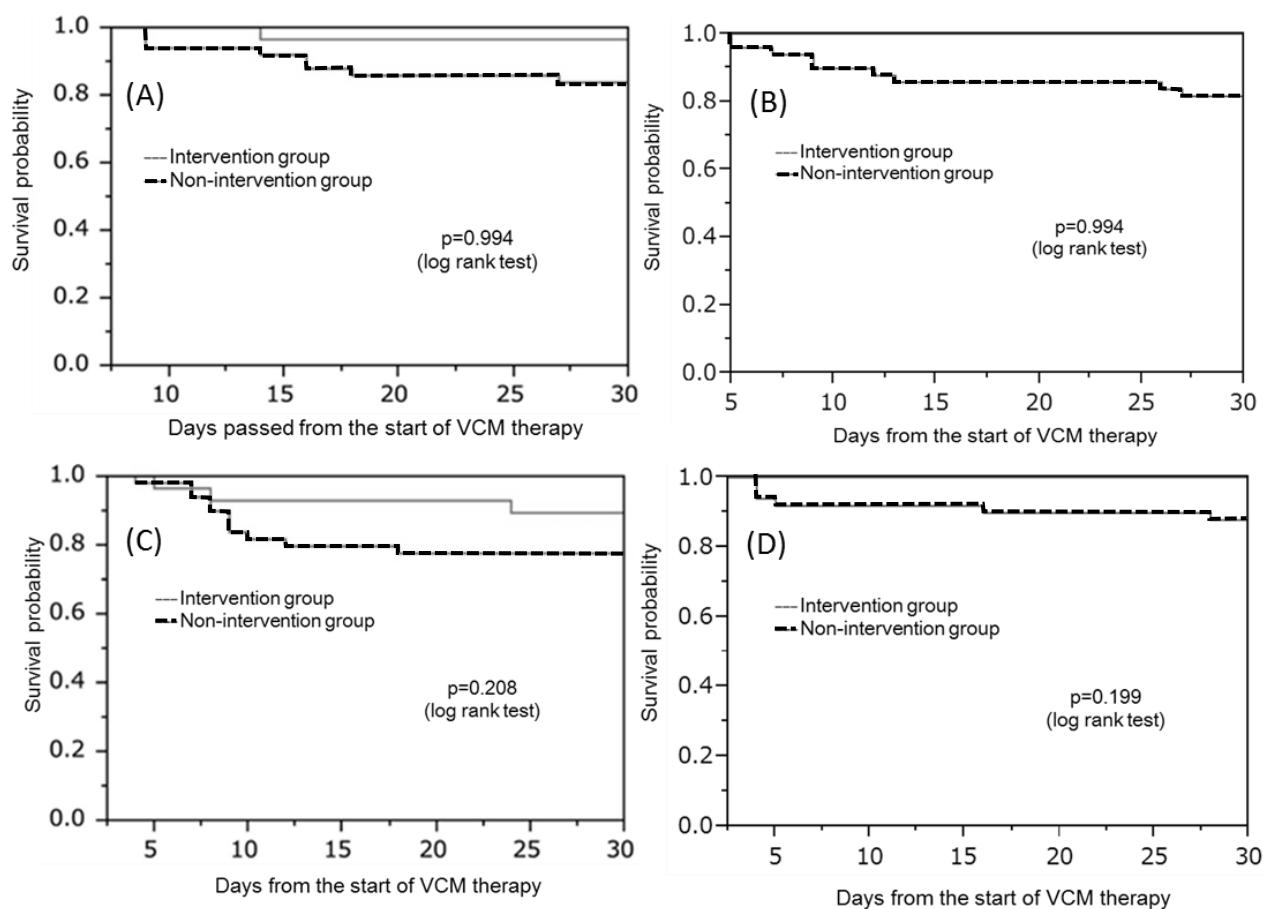


図 5. VCM 治療失敗と定義した各項目におけるカプランマイヤー生存時間曲線

(A) Kaplan-Meier plot for the time to death. (B) Kaplan-Meier plot for the time to the occurrence of positive blood culture 7 days after the start of VCM therapy. (C) Change of VCM to another anti-MRSA agent. (D) Kaplan-Meier plot for the time to the development of nephrotoxicity.

第 1-3-5 項 サブグループ解析

VCM 治療失敗までの時間について、性別、ベースラインの VCM トラフ濃度、CCI、および PBS によるサブグループ解析も実施した。

図 6 および図 7 に示すように、性別と年齢の生存確率に有意差が認められた。男性患者では、介入群と非介入群の間に有意差が示された ($p = 0.005$)。ただし、女性では示されなかった ($p = 0.728$)。年齢は 65 歳未満と 65 歳以上に分類した。65 歳以上の患者では、群間で有意差が示された ($p = 0.018$)。一方、65 歳未満では示されなかった ($p = 0.296$)。

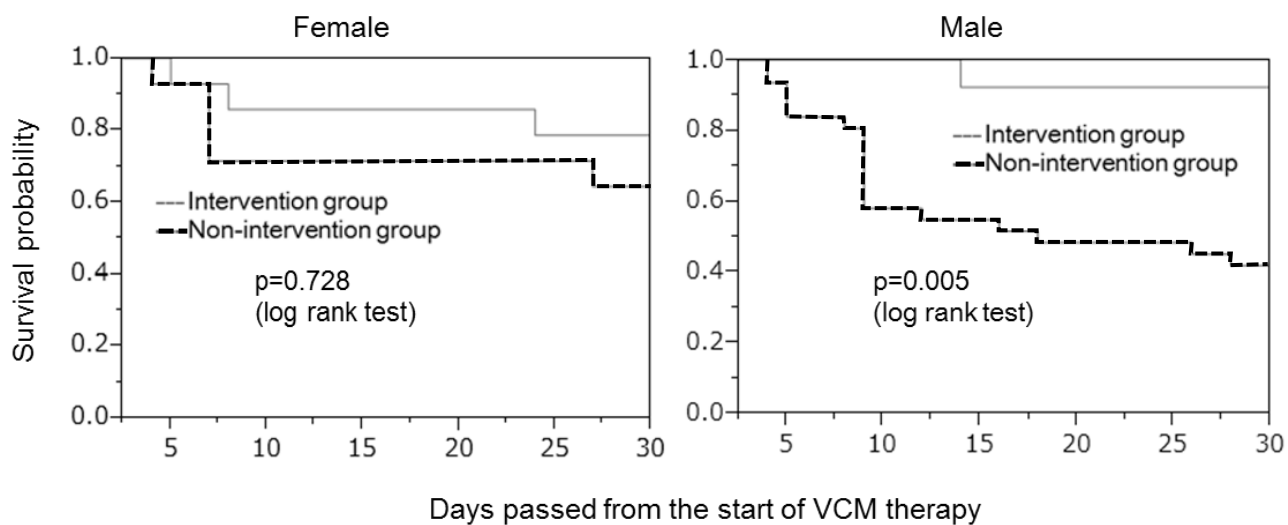


図 6. 性別にみた薬剤師介入効果のカプランマイヤー生存時間曲線

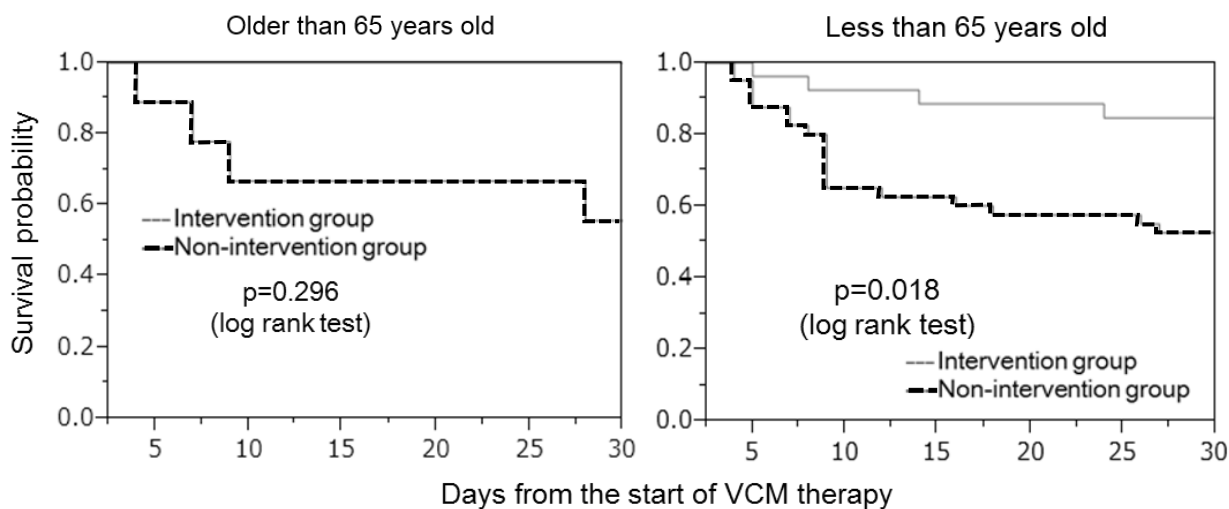


図 7. 年齢別にみた薬剤師介入効果のカプランマイヤー生存時間曲線

第 1-4 節 考察

本研究は、4 種類の VCM 治療失敗イベント、すなわち、1) VCM 投与開始から 30 日以内の死亡、2) VCM 投与開始から 7 日後の血液培養陽性、3) VCM から別の抗 MRSA 剤への変更、4) 腎毒性の発現、これらを統合したエンドポイントにより、VCM 治療の失敗を評価した最初の研究である。先行研究では、VCM の有効性が VCM の AUC と相関したと報告されている^{21, 35)}。VCM は効果を得るために長時間細菌と接触させる必要があるため、VCM の治療トラフ濃度へ迅速に到達することが重要である³⁶⁾。宮崎らは、VCM の殺菌活性は、VCM が最初に投与された MRSA 菌血症患者における 30 日間の死亡率と密接に関連していることを報告した³⁷⁾。

さらに、Blot らは、重病患者はより迅速に十分な VCM 曝露を達成する必要があると報告した³⁸⁾。また、Cardile らは VCM の有効血中濃度を投与 5 日以内に達成することにより、退院までの期間および VCM 治療期間を短縮できる可能性があると報告している³⁹⁾。本研究では、薬剤師の介入によってより迅速に VCM の治療濃度に到達することにより、VCM の殺菌活性が加速され、VCM の有効性につながる可能性があることを示すことができた。以前の研究では、適切な初期治療により MRSA 菌血症に関連する死亡リスクが低下したことが報告されているし⁴⁰⁾、VCM 投与患者に対する抗菌薬管理プログラムの実施が死亡率低下に繋がったとする報告もある⁴¹⁾。したがって、適切な初期 VCM 治療には、薬剤師の介入が必要であると言える。

我々は先行研究で、薬剤師が初期投与設計に介入することで腎機能障害発現率を低下させることができると報告している⁴²⁾。また腎機能障害発現率は初回トラフ値の上昇に相関して増加することが報告されている⁴³⁾。今回、薬剤師介

入群では初回の平均血中濃度は非介入群に比べて低かった (11.2 µg/ mL vs 17.6 µg/ mL, $p = 0.002$)。薬剤師が初期投与設計を行うことで、高濃度を回避することができたため、腎機能障害発現率を低下させることができたと考えられる。

本研究では、有効性の 3 つのパラメータと安全性の 1 つのパラメータから構成される複合エンドポイントとして主要エンドポイントを設定した。

MRSA 感染症に対する VCM 治療において、VCM 血中濃度が高くなった場合は腎障害発現率が上昇し^{24,25,44)}、低くなった場合は治療効果不足³⁵⁾に加えて耐性菌発現のリスクとなることが報告されており⁴⁵⁾、VCM 血中濃度の高値及び低値はどちらも避けるべきである。これらはいずれかが起きた場合であっても VCM 治療としては継続が困難となるため、VCM による治療は失敗したと考えることは妥当である。そのため、VCM 治療中に有効性と安全性のバランスを同時に維持することが重要である。したがって、薬剤師による VCM 初期投与設計を介した介入はこのバランスを上手く保つことが可能となると考えられ、本研究では、VCM 治療の評価に複合エンドポイントを導入したことにより、実際の治療に即した評価を行うことができた。これまで薬剤師による VCM 治療に関する介入効果は既に報告されているが、主に有効濃度達成率の改善に関するものであり²⁷⁻²⁹⁾、死亡率や腎機能障害発現率の有意な低下という有効性や安全性が向上したとする報告はほとんどない。しかし今回の研究ではそれら有効性および安全性のアウトカムを複合エンドポイントとして設定し、薬剤師の介入によっていずれかを回避することで、VCM 治療失敗イベントの回避に繋がっていると考えられる結果を示すことができた。本研究において、複合エンドポイントに基づいて示された VCM 治療失敗イベントは、薬剤師介入群で有意に低かった。また、薬剤師の介入は、VCM の有効性の改善だけでなく、腎毒性発生の予防にもつながる可能性がある。本研究では、非介入群においても初回 TDM 後は

薬剤師が介入しており、2 群間の違いは薬剤師による初期投与設計の有無のみである。そのため本研究結果から、薬剤師による VCM 初期投与設計を実施することで、VCM 治療失敗を回避できた可能性が考えられる。

さらに、性別、年齢、CCI、PBS のサブグループ解析を実施して、治療効果を確認した。

男性患者の生存確率は薬剤師介入群で有意に高かった。一方で、女性患者の生存確率は両群の間に有意差を示さなかった。MRSA 菌血症の患者のメタアナリシスにおいて、女性であることは 30 日間の死亡率に関連する危険因子の 1 つであることが示されている⁴⁶⁾。薬剤師非介入群では、各患者の状態に依存することなく、医師が一律な初期投与設計を実施した。男性は女性よりも体重が比較的重いため、男性の VCM 投与量は適切な VCM 血中濃度を達成するにはおそらく不十分であったと思われる。その結果、生存確率が低下すると考えられた。

65 歳以上の患者では、薬剤師介入群は有意に高い生存確率を示した。しかし、65 歳未満の患者には有意差はなかった。いくつかの先行研究では、過去の VCM 曝露、高齢、特定の基礎疾患状態など、VCM 治療失敗に関する独立した予測因子があることが報告されている^{47,48)}。本研究はこれらの報告と一致していた。腎機能障害を発症することが多い高齢患者に VCM を投与する場合、慎重な VCM 投与計画が必要であり、薬剤師は、VCM の初期投与量を計画するとき、VCM の有効性と安全性の両方を考慮する必要があると言える。

さらに、薬剤師の介入群と非介入群の間で CCI と PBS が生存確率に与える影響も調査したが、2 つの群の間で CCI と PBS に有意差は認められなかった。

本研究は単一の施設によるレトロスペクティブ研究であるため、いくつかの限界がある。まず、薬剤師介入群は研究期間の後半に偏っていたため、医療技術、デバイス、または機器の開発が結果に影響を与えた可能性がある。また、津山中

央病院では 2011 年頃から血液培養陽性患者に対する感染制御チーム（ICT）による治療支援を目的とした介入を開始した。抗菌薬管理プログラムの実施により死亡率が低下したとする報告があり、本研究においても VCM の初期投与設計以外の部分で、チームによる介入の影響が出た可能性も考えられる。

薬剤師非介入群では医師主導で VCM が投与されており、初回の TDM が正しく実施されていない症例があり、実際には血中濃度が上手くコントロールできているが VCM 血中濃度測定値がないため本研究から除外した症例が存在する可能性がある。また、腎機能のチェックや血液培養の再検査は基本的に医師の判断に委ねているため、血液培養再検査及び腎機能のチェックのスケジュールは特に定めていない。そのため実際には腎機能障害が発現しているが、Scr 測定がされていないため発見が遅れている症例や、血液培養 MRSA 陽性が続いているが検査していないため陽性が明らかになっていない症例が含まれている可能性がある。本研究の結果が示すように、非薬剤師介入群では 32.7%（16/49 例）、薬剤師介入群では 17.9%（5/28 例）の症例で 30 日以内の血液培養再検査が実施されておらず、非薬剤師介入群で実際は陽性であった症例がより多く含まれている可能性が高いと考えられる。

MRSA の VCM MIC は詳細に検討されておらず、VCM 血中濃度データがないため、各患者の VCM AUC を計算できなかった。今後の課題として、VCM の臨床的有効性は AUC/MIC と関連していることが示されているため^{21,35)}、VCM 治療の失敗と薬剤師の介入による初期 VCM 投与計画との関係を明確にするためには、大規模なサンプルサイズを用いた多施設共同研究が必要である。

第 1-5 節 小括

本研究は複合エンドポイントを用いて VCM 治療の失敗を検討した最初の研究である。薬剤師介入群と非薬剤師介入群とで有意な生存期間の延長が示された。本論文は、下記論文を日本語訳し一部編集したものである。

Komoto A, Maiguma T, Teshima D, Sugiyama T, Haruki Y. Effects of pharmacist intervention in Vancomycin treatment for patients with bacteremia due to methicillin -resistant *Staphylococcus aureus*. PLoSOne, 13, e0203453(2018)

第 2 章 外来糖尿病患者に対する薬剤師外来の有用性

第 2-1 節 緒言

外来糖尿病患者に対して、患者の生活上の問題や腎機能を考慮したうえで薬学的知見から適切な介入をすることは、透析導入を回避するためにも非常に重要である。これは医師や看護師などの他職種と連携することで達成される。そのようななかで、平成 22 年に発出された厚生労働省医政局長通知「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」（医政局通知）では「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」と記されており、処方提案や副作用のモニタリング、各医療スタッフからの質問応需など、薬剤師の専門性を発揮することが望まれる。しかしながら、平成 24 年度の診療報酬改定より新設され、平成 30 年度には対象患者がさらに拡大された「糖尿病透析予防指導管理料」において、「専任の医師、当該医師の指示を受けた専任の看護師（又は保健師）及び管理栄養士が、日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド」等に基づき、患者の病期分類、食塩制限及びタンパク制限等の食事指導、運動指導、その他生活習慣に関する指導等を必要に応じて個別に実施した場合に算定する。」とあり、現在、その保険点数の算定に薬剤師の関与は必須とされていない。「薬剤師外来」として、外来患者に対して病院薬剤師が積極的に介入する取組みは、平成 22 年の医政局通知以降、がん化学療法⁵⁻⁸⁾を皮切りに、循環器疾患^{9,10)}、呼吸器疾患¹¹⁾、抗 HIV 療法^{12,13)}、疼痛管理¹⁴⁾等の分野で全国的に拡大してきている。病院薬剤師がかかわる「薬剤師外来」の重要な役割として、入院治療が必要となる前段階の、外来通院時より、患者の quality of life (QOL) や薬物療法上の安全性やアドヒアランスの向上に貢献し、患者に最適な薬物療法の継続的な実施および疾病の重症化を未然に防止

できる点が挙げられる。糖尿病治療に関しても、新規治療薬が次々と発売され、薬剤の服用方法や使用方法が煩雑になるなかで、患者の理解度や個々の生活習慣を考慮した治療、服薬アドヒアランス向上や重症低血糖の回避、入院治療を要する脳血管イベントや透析導入を防止する観点において、糖尿病治療における「薬剤師外来」の果たす役割は大きく、薬剤師が積極的に介入することは非常に重要である⁴⁹⁾。しかしながら、薬剤師介入の有用性について、非介入群と比較したうえでの「薬剤師外来」の有用性が十分に議論されているとは言い難い⁵⁰⁾。本研究を実施した水島協同病院の院外処方せん発行率は90%を超えており、外来患者に対して病院薬剤師が介入する機会は限られている。そこで平成22年8月より医師診察の待ち時間を利用し、医師診察室の隣室において、外来糖尿病患者に対する生活習慣の聴取や自己注射手技確認、服薬指導を行う「薬剤師外来」を開設した。今回、病院薬剤師が外来患者に積極的に介入することができる「薬剤師外来」の糖尿病治療に関する有用性について、病院薬剤師が外来糖尿病患者の血糖コントロールへ与える影響を検討した。

第2-2節 方法

第2-2-1項 調査期間並びに対象患者

2014年4月～2016年3月の24ヶ月の間、水島協同病院において、糖尿病担当医師1名による糖尿病外来を受診した2型糖尿病患者221名のうち、以下の基準に従って選択した薬剤師介入群（34名）および薬剤師非介入群（45名）、計79名を調査対象とした。なお、日本糖尿病学会が推奨する合併症予防のための血糖コントロール目標値はグリコヘモグロビン A1c（glycohemoglobin A1c: HbA1c）7.0%未満とされている。本研究においては、この目標値と、低血糖な

どの理由で治療の強化が困難である場合の目標値である 8.0%との中間値である 7.5%を境界値とした。薬剤師介入群：透析治療を受けていない糖尿病外来の受診患者のうち、「薬剤師外来」を開設している月曜日に来院した患者のなかで、事前にカルテ情報を閲覧し、これまでに「薬剤師外来」を受けていない患者、血糖コントロール不良患者、前回処方より変更のあった患者、あるいは、看護師や管理栄養士の問診および療養指導時に薬物療法に関する問題や使用薬への質問があった患者のいずれかを「薬剤師外来」の対象患者とし、初回介入時に HbA1c 7.5%以上であった患者 34 名を薬剤師介入群とした。薬剤師非介入群：薬剤師介入群と同一医師の糖尿病外来を受診している患者のうち、「薬剤師外来」を開設していない木曜日に来院した患者のなかで、看護師や管理栄養士の問診および療養指導は受けているものの、これまでに「薬剤師外来」を受けていない患者 45 名を薬剤師非介入群とした。薬剤師介入群では薬剤師が最初に介入した日を 0 ヶ月とし、薬剤師非介入群では HbA1c が 7.5%以上になった時点を観察開始 0 ヶ月として、それぞれ 3 ヶ月、6 ヶ月、および 9 ヶ月後の HbA1c を調査した（図 1）。

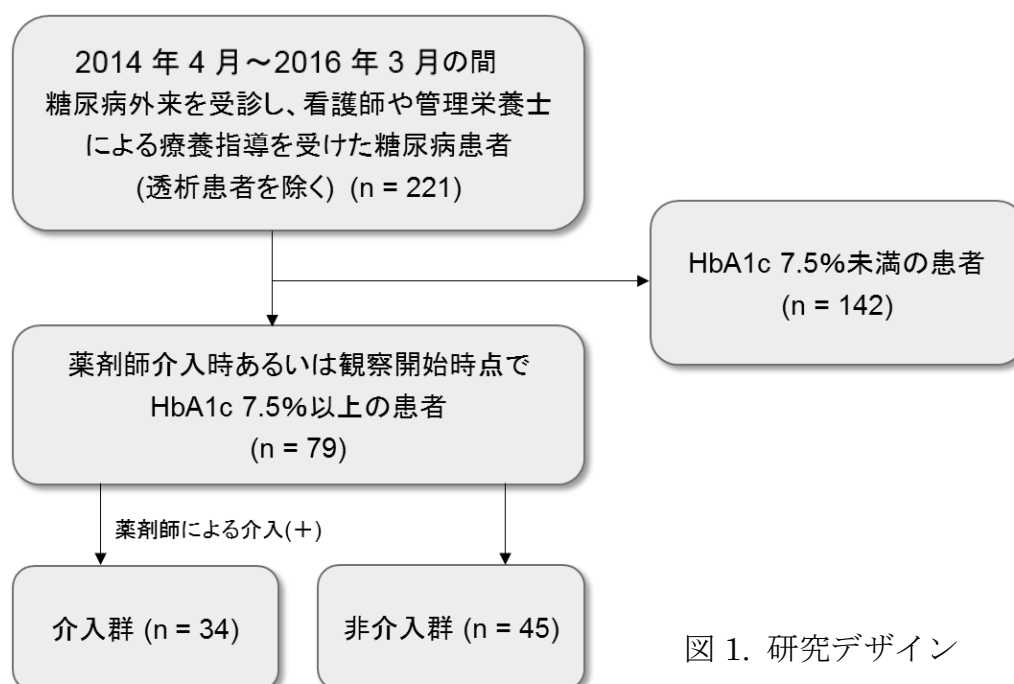


図 1. 研究デザイン

第 2-2-2 項 「薬剤師外来」の流れ

「薬剤師外来」は糖尿病担当医 1 名の外来診療を受ける患者を対象に、糖尿病療養指導士である薬剤師 1 名が担当した。糖尿病担当医の診療を受ける外来患者は 1 日平均 28 名であり、そのうち 1 日 3～6 名に対し、医師診察室の隣室に糖尿療養指導士である薬剤師が常駐し、「薬剤師外来」担当薬剤師として面談・指導を行った。「薬剤師外来」の流れを図 2 に示す。担当薬剤師は予約患者の前回受診時の検査値や処方変更の有無を事前に確認し、これまでに「薬剤師外来」を受けていない患者や血糖コントロール不良患者、処方変更があった患者を対象とした。患者は来院すると採血をした後に、看護師による問診あるいは管理栄養士による栄養指導を受けた。その後、上述の理由により抽出された患者は、医師診察までの待ち時間中に「薬剤師外来」として面談・指導を受けた。「薬剤師外来」にて新たな問題点や共有すべき情報があれば、担当薬剤師が隣室の医師へ情報提供した後に患者は医師の診察を受けた。また、患者の了解を得たうえで、必要に応じて保険薬局へ情報提供を行った。外来診察終了後には医師、薬剤師、看護師、管理栄養士間で、該当患者の自己管理行動にかかわる理解度や残薬等の服薬アドヒアランス、食事療法も含めた体重コントロール、副作用や合併症の事前回避や進行予防等に関して、他職種共同でのカンファレンスを実施した。

第 2-2-3 項 「薬剤師外来」での面談・指導内容

「薬剤師外来」での主な指導内容は、アドヒアランスの確認、インスリン手技の確認、服薬指導、患者からの質問応需等であった。具体的な面談・指導内容としては、糖尿病治療に使用する薬品名、薬効、および副作用に関する服薬指導、低血糖についての説明、シックデイについての説明、インスリン・GLP-1 受容

体作動薬注射手技の指導、血糖自己測定（self-monitoring of blood glucose: SMBG）の指導、検査値の説明、食事・運動に関する療養指導、および患者からの質問応需であった。この面談・指導内容についてはレトロスペクティブにカルテ記録から調査し、各項目に該当する指導を行っていたら1回とカウントした。1回の「薬剤師外来」で複数の内容を指導した場合は、それぞれの指導内容について各1回とカウントした。

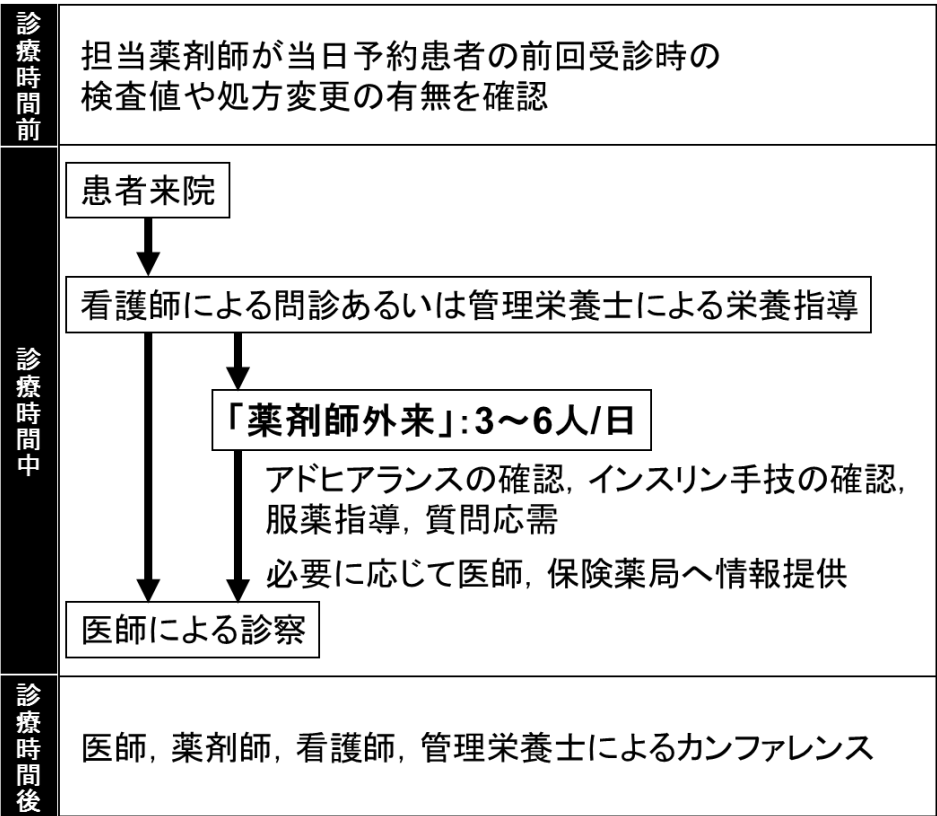


図 2. 薬剤師外来の流れ

第 2-2-4 項 統計解析

群間比較には Student の *t* 検定を用い、0 ヶ月時の HbA1c に対する解析には一元配置分散分析を用い、多重比較には Tukey の方法を用いた。全ての *p* 値は両側検定によって算出し、有意水準は 0.05 とした。解析ソフトには JMP®10 (SAS Institute Inc、NC、USA) を用いた。

第 2-2-5 項 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、水島協同病院の臨床研究倫理審査委員会での承認（承認番号 20140703-1）および就実大学研究倫理安全委員会の承認（承認番号 103）を受けた。就実大学においては、患者の個人情報保護のために、連結不可能な匿名化データとして解析した。

第 2-3 節 結果

第 2-3-1 項 患者背景

各群の患者背景を表 1 に示す。薬剤師介入群と非介入群の性別（男性％）は 14/34 (41.2％) および 21/45 (46.7％) であり統計学的な差は認められなかった ($p = 0.65$)。また、年齢（平均±標準偏差、介入群； 57.9 ± 15.09 、非介入群； 60.5 ± 12.92 、 $p = 0.52$)、および、ベースラインの HbA1c（介入群； 9.5 ± 1.88 、非介入群； 9.6 ± 2.10 、 $p = 0.93$) についても差は認められなかった。また、患者 1 人あたりの薬剤師介入回数、糖尿病療養指導士である管理栄養士による栄養指導回数、糖尿病認定看護師による看護療養指導回数を表 2 に示す。薬剤師介入

群および非介入群における、管理栄養士、糖尿病認定看護師それぞれの介入回数（中央値）は、2 回および 0 回であった。

表 1. 患者背景

HbA1c	全体		薬剤師介入群		薬剤師非介入群		介入 vs 非介入
	n	平均 ± 標準偏差	n	平均 ± 標準偏差	n	平均 ± 標準偏差	p値 ^{a)}
性別 (男性%)	35/79 44.3	—	14/34 41.2	—	21/45 46.7	—	0.65
年齢	79	59.7 ± 13.53	34	57.9 ± 15.09	45	60.5 ± 12.92	0.52
ベースライン HbA1c	79	9.5 ± 2.00	34	9.5 ± 1.88	45	9.6 ± 2.10	0.93

^{a)} Studentのt 検定

表 2. 薬剤師の介入群別にみた他職種の介入回数

介入回数	薬剤師介入群 (n=34)	薬剤師非介入群 (n=45)
	中央値(最小－最大)	中央値(最小－最大)
薬剤師	1 (1－4)	—
管理栄養士	2 (0－7)	2 (0－9)
認定看護師	0 (0－12)	0 (0－17)

第 2-3-2 項 HbA1c 変化に対する薬剤師介入群と非介入群との比較

薬剤師が介入した際の HbA1c 変化を図 3 に示す。薬剤師介入群では、介入 0 ヶ月と比較して、介入 3 ヶ月後から有意な HbA1c の低下を認め、その効果は 9 ヶ月後まで持続した。また、糖尿病認定看護師や管理栄養士のみが関与した薬剤師非介入群においても 3 ヶ月後から HbA1c の低下を認めたが、6 ヶ月以降徐々に HbA1c が上昇傾向となり、9 ヶ月後では薬剤師介入群と非介入群の HbA1c に有意な差が認められた ($p = 0.047$)。

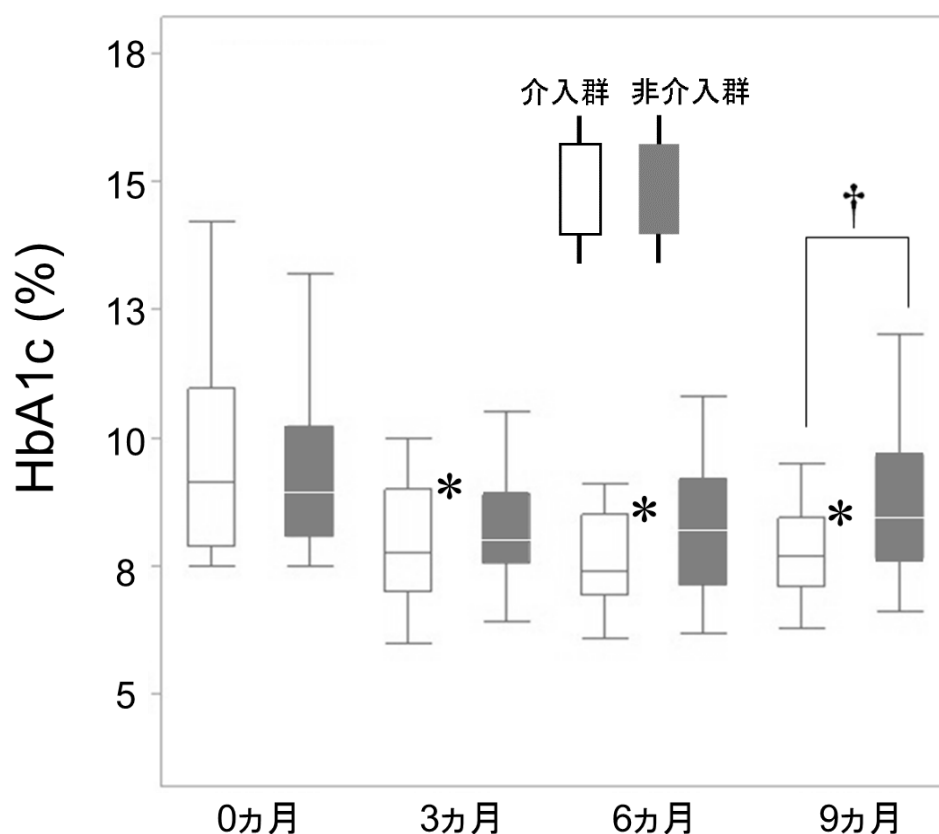


図 3. HbA1c 変化に対する薬剤師の介入効果

† $P < 0.05$ 非介入時の HbA1c に対して (Student's t-test)

* $P < 0.05$ 0 ヶ月時の HbA1c に対して (Tukey's test)

縦軸は、対象患者の HbA1c (%) を示す。横軸は、薬剤師介入後 (調査・観察開始後) の経過日数 (ヶ月) を示す。

第 2-3-3 項 薬剤師の介入した典型症例

年齢：52 歳、性別：男性、糖尿病型：2 型糖尿病、糖尿病性腎症病期：3 期、介入理由：前回外来受診時にダパグリフロジンの投与が開始されていたため。薬剤師介入前からの体重、HbA1c、処方薬の変遷を図 4 に示す。指導内容は、初回薬剤師外来時、「ダパグリフロジンを飲み始めて、お腹が空くので間食でパンを食べるようになった」との発言があったため、ダパグリフロジンの作用機序と食事療法の重要性を指導した。成果としては、2 回目の薬剤師外来時、「間食はしなくなった」との発言がありインスリン総量が減っているにもかかわらず HbA1c の改善が認められた。体重も減少傾向となった。その後も血糖コントロールが悪化する度に定期的に「薬剤師外来」にて指導を行い、食事療法の重要性を継続指導することで、インスリン総量が 17 単位から 5 単位へ減量となった。HbA1c は初回指導 2 ヶ月前には 8.2%であったが、初回指導 8 ヶ月後に 6.6%まで改善した。

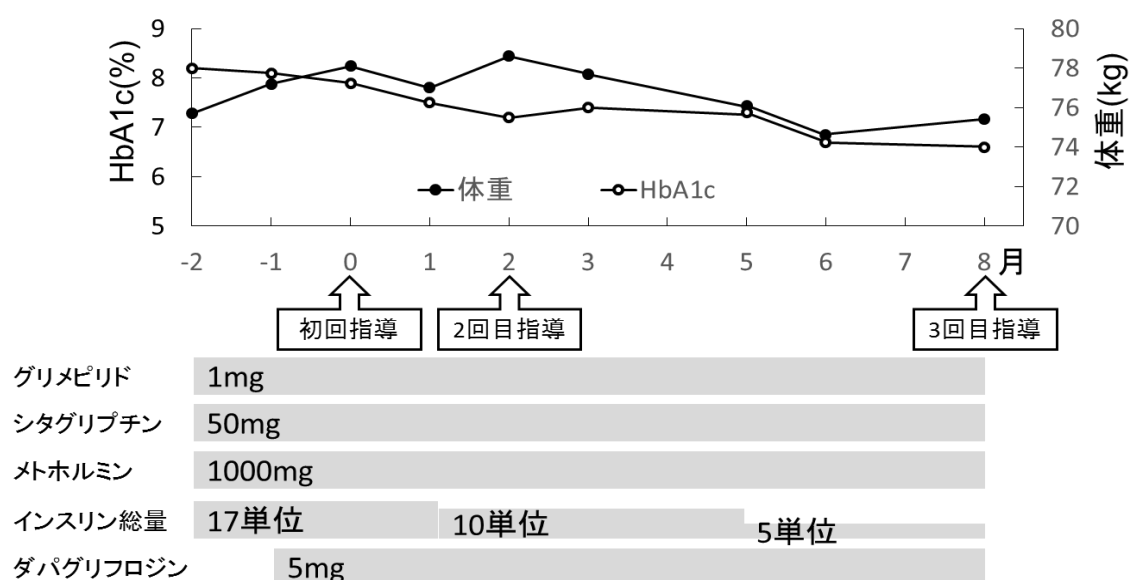


図 4. 症例における体重、HbA1c、処方薬、インスリン総量の変遷

第 2-4 節 考察

本研究において、糖尿病担当医による診察の待ち時間を利用した「薬剤師外来」を病院薬剤師が実施することで、外来通院している 2 型糖尿病患者の HbA1c の上昇を 9 ヶ月間継続してコントロールできることが明らかとなった。この HbA1c の上昇抑制は、薬剤師を除く、糖尿病認定看護師や管理栄養士等、他職種との関与のみでは達成することはできなかった。保険薬局の薬剤師が、地域の糖尿病患者に積極的に介入することで、良好な血糖コントロールを維持することができたとする報告^{51,52)}は幾つかあるものの、病院薬剤師が外来通院する糖尿病患者に対して介入し、その有用性を示した報告はほとんどない。そのなかで、平成 29 年 12 月、丹代らは糖尿病外来診察での待ち時間を利用した薬剤師の介入手順を構築し、病院薬剤師が外来診療にかかわる有用性について報告した⁵⁰⁾。彼らの報告では、2014 年 8 月～2016 年 5 月の 15 ヶ月間の調査期間中、外来通院している 33 名（年齢 60.3 ± 15.0 歳、男性割合 42.4%）の糖尿病患者（1 型糖尿病患者 3 名を含む）に対して、生活状況、インスリン等自己注射手技、内服薬服用状況、副作用モニタリングを実施することでスルホニル尿素薬やインスリンを増量することなく、薬剤師介入 12 ヶ月後において統計学的に有意な HbA1c の低下を認めた（介入時 HbA1c% ; 9.2 ± 1.03 、12 ヶ月後 ; 8.5 ± 1.07 ）。これらの結果は、本検討と、ほぼ同一の背景を持つ集団を対象とした検討であり我々の結果と一致する。しかし、丹代らの検討は HbA1c が 6 ヶ月以上継続して 8%以上という血糖コントロール不良患者のみに薬剤師が介入した研究であり、薬剤師非介入群との比較研究ではない。今回、我々が行った検討は、糖尿病診療にかかわる医療専門職の一員として薬剤師が介入した群と介入しなかった群を比較した研究であり、糖尿病診療にかかわる医師、看護師、および管理栄養士の

介入回数も含めて患者背景や薬剤師以外の医療者の関与はほぼ同質の集団における結果であり、他職種のかかわる通常の外来診療に加えて薬剤師が介入することで、HbA1c を有意に改善できることが明らかとなった。この事実は、本邦における初めての報告となる。一般的に、糖尿病教育入院後の患者は、退院後早期に治療に対するアドヒアランスが低下し、6 ヶ月以降に血糖コントロールが悪化することが報告されている⁵³⁾。本検討における非介入群でも、薬剤師介入群と同様に HbA1c が 7.5% を超えた時点で看護師、管理栄養士、医師らが療養指導を行うことで HbA1c の改善が見られたが、6 ヶ月以降徐々に HbA1c が上昇傾向となり、9 ヶ月後には薬剤師介入群と比べて HbA1c の有意な上昇が認められた。その一方で、薬剤師介入群では介入 3 ヶ月後から HbA1c の改善が認められ、その HbA1c の上昇抑制効果は 9 ヶ月後まで続いた。「薬剤師外来」開設前は、看護師、管理栄養士が療養指導の一環として服薬指導も行っていた。しかし、新規治療薬が次々と発売されて薬剤の服用方法や使用方法が煩雑になり、さらには患者の高齢化により服薬管理を行ううえでの問題点が多様になってきたことから、看護師、管理栄養士による療養指導のみでは服薬アドヒアランスの向上の維持が困難となり、HbA1c が 6 ヶ月以降徐々に上昇傾向となったのではないかと考えられる。そのような背景のなかで、薬物療法の専門家である薬剤師が、「薬剤師外来」における面談・指導内容として多かった薬物療法にかかわる服薬意義やその適切な使用・服薬方法について、薬剤師の介入した典型症例で示したような血糖コントロール不良患者や服薬アドヒアランスに問題がある患者に対して患者個々の理解力に応じて薬効を交えて積極的に療養指導を行ったことが薬剤師介入による効果として示されたと考えられる。また、長期間あるいは高齢でインスリン自己注射を実施している患者では、手技の遵守率が低下することも報告されており⁵⁴⁾、薬剤師介入群においては、該当患者に対して、インスリ

ン・GLP-1 受容体作動薬の注射手技を定期的に確認・指導や適切な注射補助具の提案をすること、および、十分な時間をかけて療養指導を行い、服薬あるいは生活における問題点の抽出や是正を行ったことで、長期にわたる血糖改善効果に寄与したと考えられる。平成 30 年 4 月に発表された、アメリカやアジア諸国等の海外諸国で実施された無作為化比較試験 43 件を含むメタアナリシスによると、2 型糖尿病患者に対して医療チームで行った通常の療養指導と比較して、薬剤師の介入として、糖尿病教育に加えて薬学的ケアを実施したほうが、統計学的に有意な差をもって患者の HbA1c を低下させることが明らかとなった⁵⁵⁾。これは我々の結果を支持するものであり、患者教育に加えて、重症低血糖を予防し、薬物療法の効果を最大限に発揮できるような服薬指導、つまり、薬物療法の専門家としての薬剤師が行う薬学的ケアを実践することで、患者の HbA1c を有意に低下させたと考えられる。本研究の限界として、今回の対象患者は介入開始時の HbA1c が 7.5%以上と血糖コントロール不良の患者集団であり、本検討において示された薬剤師介入効果は、血糖コントロール不良者に対する限定的な結果であるため、比較的血糖コントロールの良い患者に対する介入効果は今後の検討課題である。

第 2-5 節 小括

病院薬剤師が外来通院している糖尿病患者に積極的にかかわることで、9 ヶ月以上の期間でも良好な血糖コントロールの維持が可能になることが明らかとなった。従って、これまで主として入院治療にかかわってきた病院薬剤師であるが、外来チーム医療にも積極的に介入し、入院から在宅、さらには地域と連携して患者により良い医療を提供していくことが病院薬剤師の業務として重要となって

くると考えられる。本論文は、下記論文を一部編集したものである。

白髪恵美，大西順子，廣本篤，李美淑，手嶋大輔，毎熊隆誉．外来糖尿病患者に対する「薬剤師外来」の成果．医療薬学．2019, 45(3), 135-142.

第3章 外来糖尿病患者に対する HbA1c のリバウンド現象に対する

薬剤師外来の有用性

第3-1節 緒言

「薬剤師外来」とは薬剤師が医師の診察前に患者の服薬状況及び生活習慣について確認し、医師へフィードバックすることである^{56,57)}。病院薬剤師が関わる「薬剤師外来」の重要な役割として、入院治療が必要となる前段階の、外来通院時より、患者の QOL や薬物療法上の安全性やアドヒアランスの向上に貢献し、患者に最適な薬物療法の継続的な実施及び疾病の重症化を未然に防止できる点が挙げられる。2014 年にがん化学療法⁵⁻⁸⁾において診療報酬点数が新設されて以降、がん以外の疾患領域でも循環器疾患^{9,10)}、呼吸器疾患¹¹⁾、抗 HIV 療法^{12,13)}、疼痛管理¹⁴⁾のように様々な分野で全国的に拡大してきている。

しかしながら、2012 年度の診療報酬改定より新設された「糖尿病透析予防指導管理料」において、「専任の医師、当該医師の指示を受けた専任の看護師（又は保健師）及び管理栄養士が、日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド」等に基づき、患者の病期分類、食塩制限及びタンパク制限等の食事指導、運動指導、その他生活習慣に関する指導等を必要に応じて個別に実施した場合に算定する。」とあり、現在、診療報酬の算定に薬剤師の関与は必須とされていない。糖尿病治療に関しても新規治療薬が次々と発売され、薬剤の服用方法や使用方法が煩雑になる中で、患者の理解度や保持された腎機能に応じた医薬品の適正使用、服薬アドヒアランス向上や重症低血糖の回避、入院治療を要する脳血管イベントや透析導入を防止する観点において、糖尿病治療における「薬剤師外来」の果たす役割は大きく、薬剤師が積極的に介入することは非常に重要である⁴⁹⁾。厚生労働省が発表した 2016 年国民健康・栄養調査では「糖尿病が強く疑われる者」と「糖

尿病の可能性を否定できない者」は合わせて約 2000 万人存在するとされている。すなわち日本国民の 6～7 人に 1 人は糖尿病患者または予備軍であるということになり、糖尿病の治療は、日本の医療にとって取り組むべき重要な問題である⁵⁹⁾。糖尿病領域においても薬剤師外来の導入は治療効果の向上と共に、日本の医療への貢献も大きいと考えられる。

2013 年に日本糖尿病学会が改訂した「糖尿病治療における血糖コントロール目標」では、合併症予防のための HbA1c のコントロール目標値は 7.0 未満とされている。第 2 章で示したとおり、血糖コントロール不良の患者を HbA1c 7.5% 以上であると設定し、HbA1c 7.5% 以上の患者において 1 年間の HbA1c の推移パターンの群間比較を行った。結果として、薬剤師非介入群は観察開始 6 ヶ月目から 9 ヶ月目において HbA1c (%) の上昇が認められたのに対して、薬剤師介入群では介入開始 6 ヶ月目から 9 ヶ月目には HbA1c が下がった状態が維持され、薬剤師の介入が血糖値のコントロールにもたらす良好な効果が示唆された。

外来糖尿病患者に対する病院薬剤師介入の有用性については、非介入群と比較した上での「薬剤師外来」の有用性に関する検討は少なく⁵⁰⁾、薬剤師の糖尿病治療への積極的な介入と血糖値の安定との関係性についても未だ十分に議論されているとは言い難い。

そこで本研究では、薬剤師介入がもたらす血糖値のコントロールに対する影響をより明確にするために、HbA1c の「リバウンド」に着目し、薬剤師介入群と非介入群で比較検討を行った。

患者情報における数値のリバウンドに着目して実施された過去の研究として、観察期間中で設定値以上の数値を示した「リバウンド現象」⁶⁰⁻⁶³⁾や数値の再上昇の傾向のみを示す「リバウンド傾向」^{64,65)}に着目した研究は報告されているもの

の、リバウンドを数値的な指標として比較・検討を行っている研究は無い。そこで、本研究では新たにリバウンドを数値的に定義して、比較・検討を行った。

第 3-2 節 方法

第 3-2-1 項 対象患者

本研究では 2014 年 4 月 1 日～2016 年 3 月 31 日の 24 ヶ月間に水島協同病院で糖尿病治療を受けた患者のうち、糖尿病担当医師 1 名による糖尿病外来を平日に受診した糖尿病患者 221 名について、観察期間中に HbA1c が 7.5%以上であり(157 名)、且つ、HbA1c の推移にリバウンドが認められた患者 115 名(介入群 26 名、非介入群 89 名)を対象とした。透析患者は対象から除外した(図 1)。

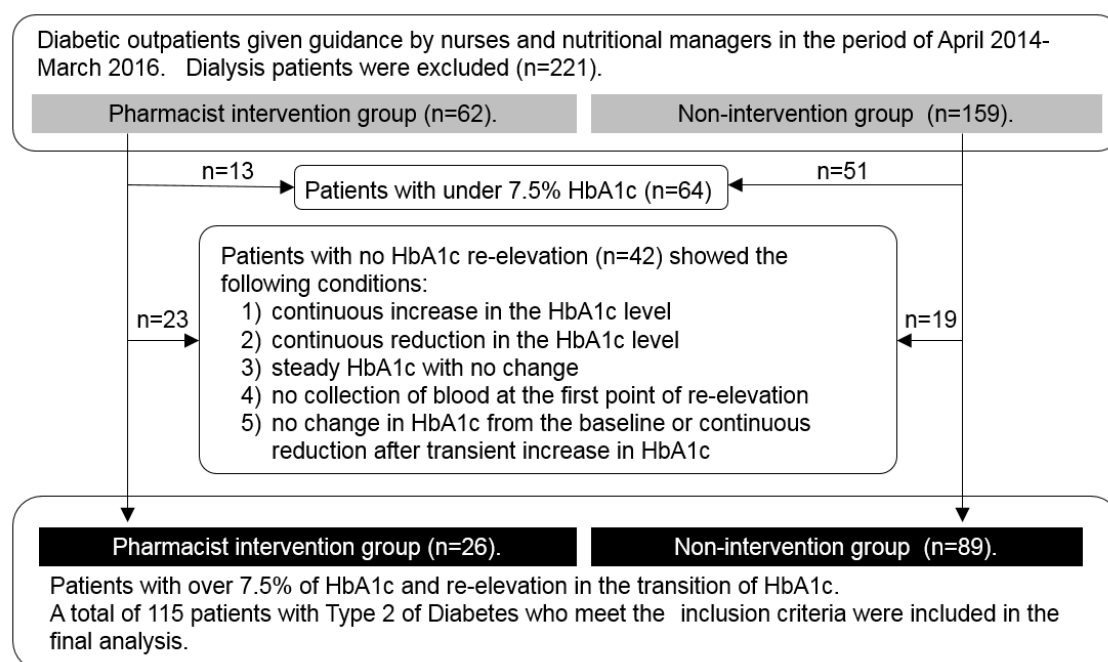


図 1. 研究デザイン

第 3-2-2 項 薬剤師介入

水島協同病院では、2010 年 8 月から月・木・土曜日に医師診察の待ち時間を利用し、診察室の隣室において外来糖尿病患者に対する生活習慣の聴取や自己注射手技確認、服薬指導を薬剤師が行う外来を開設している。患者は来院すると看護師による問診あるいは管理栄養士による栄養指導を受ける。その後、新規外来患者や血糖コントロール不良患者は薬剤師による服薬指導を受け、最後に医師の診察を受ける。本研究では薬剤師による介入を受けた患者を介入群、受けなかった患者を非介入群として定義した。

第 3-2-3 項 主要評価項目

主要評価項目は HbA1c におけるリバウンドとして定義した、リバウンド開始までの日数とリバウンド累積量を評価した(図 2)。

第 3-2-3-1 目 リバウンド点

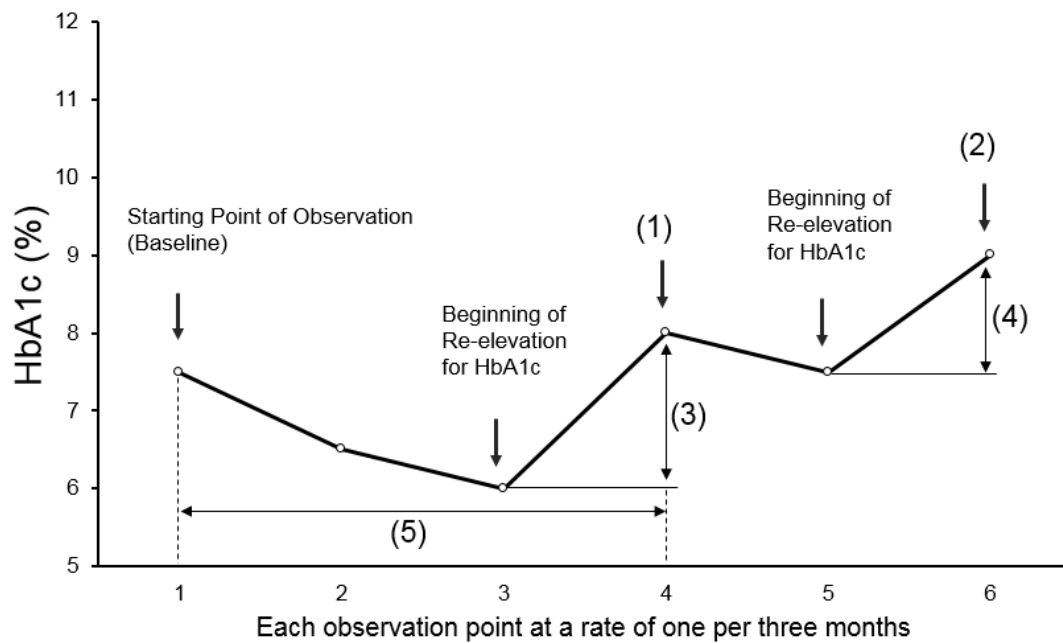
本研究では観察開始時（ベースライン）より HbA1c 値が減少し、その後、増加に転じ（変化開始点）、前回より増加した HbA1c が検出された時点をリバウンド点と定義した。

第 3-2-3-2 目 リバウンド累積量

複数回生じたリバウンドにおいて、一時点前の採血日における HbA1c 値とリバウンド点の HbA1c 値の差（%）の累積値（単回も含む）をリバウンド累積量と定義した。

第 3-2-3-3 目 リバウンドまでの日数

ベースラインからはじめのリバウンド点までの日数差をリバウンド開始までの日数と定義した。



(1), (2): Re-elevation points; (3), (4): level of HbA1c re-elevation;
(3)+(4): cumulative level of HbA1c re-elevation;
(5): elapsed days until HbA1c re-elevation from the baseline.

図 2. HbA1c リバウンドの定義

第 3-2-4 項 データの取り扱い

全ての患者情報は水島協同病院においてレトロスペクティブなカルテ調査により収集された。

本研究では、観察期間中に初めて HbA1c が 7.5%以上となった時点をベースライン時のデータとした。ベースライン時より 21 ヶ月間にわたり患者を追跡した。

第 3-2-5 項 統計解析

レトロスペクティブ研究にて薬剤師介入群と非介入群との比較検討を行った。ベースラインの患者背景と HbA1c (%) を群ごとに算出し、群間比較を行った。群間比較の際、連続変数では Student の t 検定を用い、カテゴリ変数では chi-square test を用いた。全ての p 値は両側検定によって算出し、有意水準は 0.05 とした。信頼区間は 95%の信頼度で算出した。解析ソフトには JMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

第 3-2-6 項 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、水島協同病院の臨床研究倫理審査委員会での承認（承認番号 20140703-1）および就実大学研究倫理安全委員会の承認（承認番号 103）を受けた。就実大学においては、患者の個人情報保護のために、連結不可能な匿名化データとして解析した。

第 3-3 節 結果

第 3-3-1 項 患者背景

薬剤師介入群と非介入群の患者背景を表 1 に示した。

年齢・性別・糖尿病型・HbA1c について、群間に有意差は認められなかった。

表 1. 患者背景

	Pharmacist Intervention Group	Non-intervention Group	P-value
n	26	89	
Age	63.9 ± 12.5	66.2 ± 11.7	0.3917
Sex (male / female)	12 / 14	39 / 50	0.8331
A1c (%)	8.6 ± 1.5	8.6 ± 1.7	0.9909
Type of Diabetes (Type I / II)	2 / 24	1 / 88	0.0645

(A1c: glycated hemoglobin, mean ± standard deviation)

第 3-3-2 項 HbA1c のリバウンド累積量

群間別にベースラインから 1 年 9 ヶ月間の HbA1c (%) のリバウンド累積量を比較した結果を図 3 に示した。介入群では、リバウンド累積量 (平均値±標準偏差) が 0.89 ± 0.858 (%)、非介入群では 1.51 ± 1.250 (%) であり、介入群では有意にリバウンド累積量が減少していた ($p = 0.0195$)。

さらに詳細に検討するため、HbA1c 8.0 (%) 以上の患者群と HbA1c 7.5 (%) 以上で HbA1c 8.0 (%) 未満の患者群、および性別ごとに見たリバウンド累積量が介入群と非介入群の間で差があるかどうか比較検討を行った。対象患者のうち重症度のより高い HbA1c 8.0 (%) 以上の患者に絞って検討したところ、リバウンド累積量については介入群 (n=12) では 1.07 ± 0.395 (%)、非介入群 (n=50) では 1.88 ± 0.193 (%) となった ($p = 0.0697$) (図 4)。対象患者全体での結果 0.62 % よりも群間の差は 0.81 % となり、大きくなっている傾向が見られた。男女に分けて比較を行なったところ、男性の患者群における薬剤師介入群 (n=12) では、リバウンド累積量 (平均値±標準偏差) が 1.04 ± 1.140 (%) で、非介入群 (n=39) では 1.53 ± 1.281 (%) となり、有意差は認められなかった ($p = 0.2468$) (図 5)。一方、女性の患者群について、薬剤師介入群 (n=14) でのリバウンド累積量 (平均値±標準偏差) は 0.76 ± 0.524 (%) で、非介入群 (n=50) では 1.50 ± 1.237 (%) となり、女性では有意差が認められた ($p = 0.0338$)。

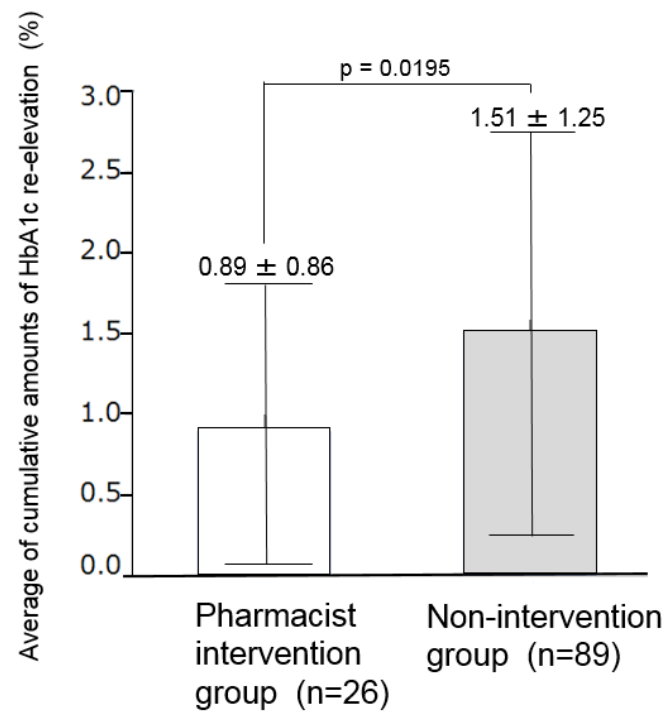


図 3. 薬剤師の介入・非介入が HbA1c リバウンド累積量に与える影響

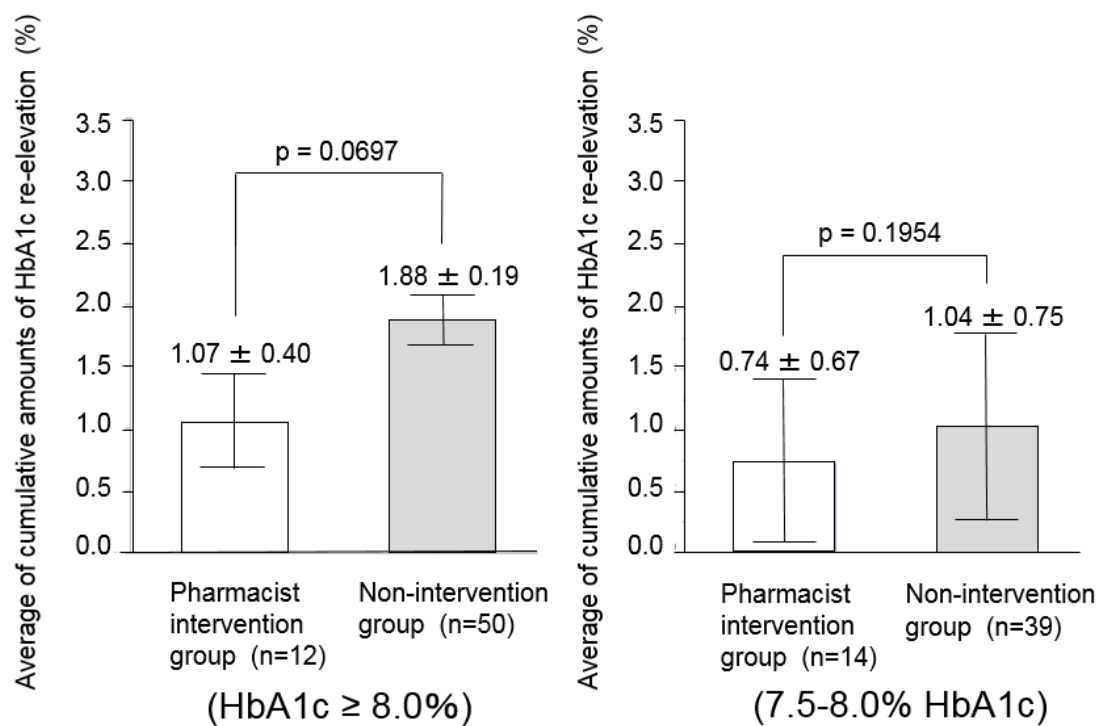


図 4. HbA1c 8.0%以上および 7.5-8.0%における HbA1c リバウンド累積量に対する薬剤師介入の影響

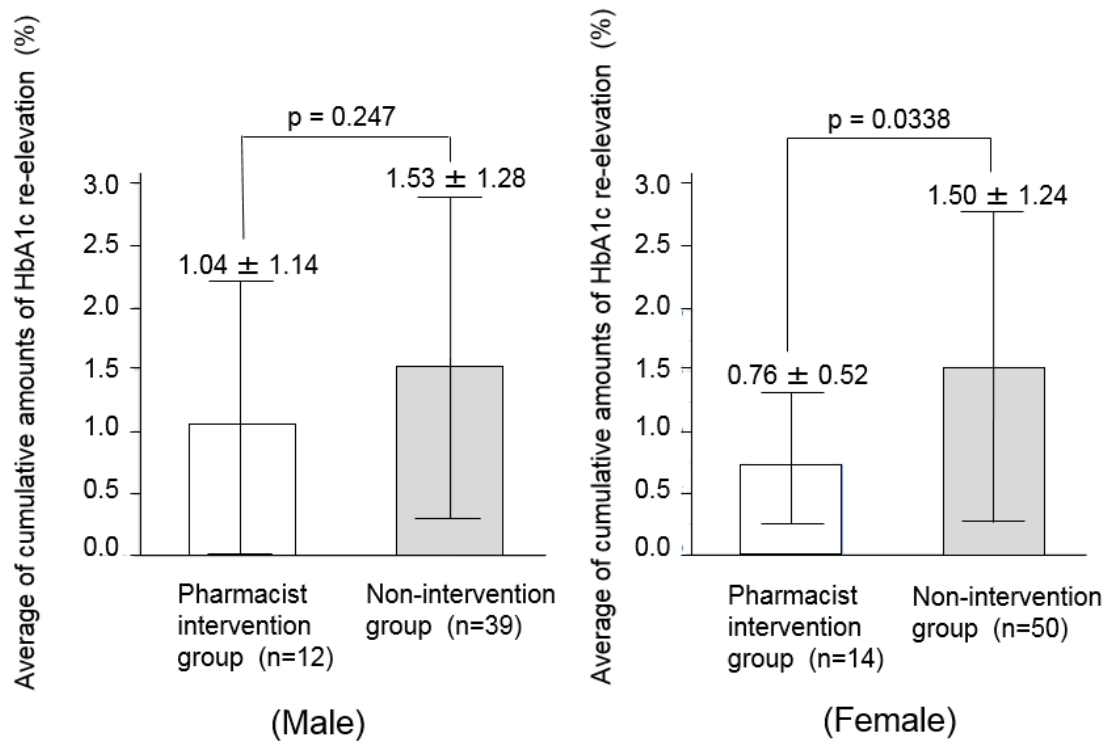


図 5. 性別にみた HbA1c リバウンド累積量における薬剤師介入の影響

第 3-3-3 項 リバウンド開始までの日数

次に、群間別にベースラインから 21 ヶ月間の HbA1c (%) のリバウンド開始までの日数を比較したものを図 6 に示した。介入群では、リバウンド開始までの日数が 312 ± 129.6 日、非介入群では 291 ± 103.6 日であり、両群に有意差は認められなかったが、リバウンドまでの時間は介入群のほうが長い傾向が見られた ($p=0.4123$)。

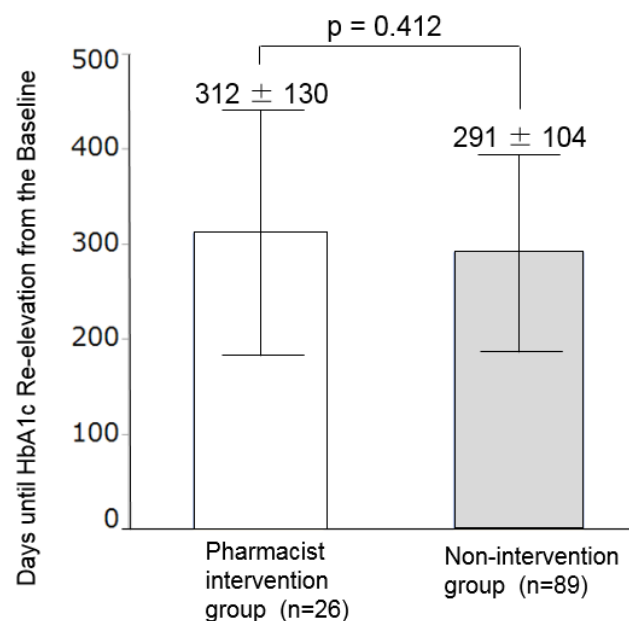


図 6. HbA1c リバウンド開始までの日数における薬剤師介入の効果

第 3-4 節 考察

薬剤師非介入群の患者は看護師や栄養士から指導は受けているが、薬剤師外来での薬学的ケアは提供されていない。しかし、薬剤師介入群の患者においては、看護師や栄養士からの指導に加え、薬剤師によって薬学的ケアが提供された。経口薬のアドヒアランス向上が、患者の精神面の改善や血糖コントロールの一時的な改善よりもさらに改善され、HbA1c 値の安定化に繋がった。

薬剤師介入群の患者は非介入群と比較して、薬剤師介入後 6 ヶ月において、自己管理能力および糖尿病に関する知識の大幅な改善が認められたとの報告がある⁶⁶⁾。また、アメリカやアジア諸国等の海外諸国で実施された無作為化比較試験 43 件を含むメタアナリシスによると、2 型糖尿病患者に対して医療チームで行った通常の療養指導と比較して、薬剤師が糖尿病教育に加えて薬学的ケアを実施した方が、統計学的に有意な差をもって患者の HbA1c を低下させることが明らかとなっている⁵⁵⁾。地域の薬剤師主導の介入は、アドヒアランスの改善と疾病管理の改善に貢献することも示されている⁶⁷⁾。これらの報告は、本研究における薬剤師介入による HbA1c 値の安定化を支持するものである。

HbA1c 8.0%以上の重症糖尿病患者において、薬剤師介入群の HbA1c のリバウンド累積量は少ない傾向を示し、薬剤師の介入は、重症糖尿病患者に対して症状の悪化を予防するために効果的であることが示唆された。一方、新規の電話ベースの患者中心の介入は、コントロール不良の糖尿病患者の HbA1c を改善しなかったと報告されている⁶⁸⁾。従って、血糖コントロールが不良の患者における HbA1c の安定化には特に直接的な薬剤師の介入が必要であると考えられる。

女性に対する薬剤師の介入は、男性よりも効果的であった。Iqbal らは、年齢、性別、教育、糖尿病に関する知識、治療に関する満足度が服薬アドヒアランスに

相関があると報告している⁶⁹⁾。特に、初等教育しか受けていない、糖尿病に関する知識が乏しい高齢の男性は、アドヒアランスが最も低いと報告されている。

本研究において、薬剤師介入群と非介入群におけるリバウンド開始までの日数は、共に平均 10 ヶ月くらいであり有意差はなかった。一般に、糖尿病教育の 6 ヶ月後には血糖コントロールが不良となることが報告されている⁵³⁾。本研究において、リバウンド開始までの日数の延長は薬剤師介入群においてより期待されたが、非介入群でリバウンド開始までの日数が 6 ヶ月から 10 ヶ月に延長された理由については更なる検討が必要である。

また、新しい治療薬が次々と発売され、薬の服用や使用方法が複雑になった。Ayele AA らの報告によると、糖尿病の投薬レジメンの複雑さは血糖コントロールの悪さと関連していた⁷⁰⁾。さらに、患者の高齢化は、ポリファーマシーや低血糖発現のリスク等、薬物管理の問題を複雑化する。低血糖とポリファーマシーとの関係から、特に高齢患者において投与薬剤数を可能な限り少なくすることが推奨されている⁷¹⁾。入院中の低血糖のリスクを減らすことを目的として薬剤師が日常的に関与することが必要とされる。

糖尿病患者に対する薬剤師外来の役割はますます重要になっている。本研究により、糖尿病の外来患者に対する薬剤師の関与の有用性が再確認された。

ただし、本研究の限界として、本研究で示された薬剤師介入の効果は HbA1c 値が 7.5%以上と定義した血糖コントロールが不良な患者に限られているため、血糖コントロールが比較的良好な患者に対する介入効果はさらなる検討が必要である。

第 3-5 節 小括

外来患者に対する糖尿病治療において薬剤師外来による薬剤師の介入は、1 年 9 ヶ月間の血糖値リバウンドの累積量を有意に減少させることが示された。また、その減少効果は、女性患者において顕著であることも明らかとなった。本論文は、下記論文を日本語訳し一部編集したものである。

Takayoshi Maiguma, Atsushi Komoto, Emi Shiraga, Sae Hagiwara, Junko Onishi, Miyoshi Li, Daisuke Teshima. Influence of Pharmacist Intervention on Re-Elevation of Glycated Hemoglobin for Diabetic Outpatients. Hospital Pharmacy, 2019, <https://doi.org/10.1177/001857871988380>.

総括

本研究では、薬剤師非介入群を対照群に設定し、薬剤師介入群との群間比較を行う試験デザインを用いて、薬物療法における薬剤師介入の臨床的有用性を検討する目的で薬剤疫学的研究を行った。

第1章では、MRSA 菌血症患者に対する薬剤師主導の VCM 初期投与設計の効果を評価するため、薬剤師介入群と非介入群とで群間比較を行うレトロスペクティブ研究を実施した。本研究では VCM 治療の失敗を評価する方法として、初めて主要エンドポイントに複合エンドポイントを導入した。すなわち、1) VCM 投与開始から 30 日以内の死亡、2) VCM 投与開始から 7 日後の血液培養陽性、3) VCM から別の抗 MRSA 剤への変更、4) 腎毒性の発現のいずれかの治療失敗が発生した場合に VCM 治療が失敗したと定義した。結果として、薬剤師介入群で VCM 治療失敗までの時間の有意な延長が認められた。サブグループ解析では、男性患者において、また 65 歳以上において、介入群と非介入群の間で男性患者に有意に VCM 治療失敗までの時間の延長が認められた。VCM 治療において初期投与設計から薬剤師が介入することにより、VCM 治療の有効性と安全性のバランスを維持でき、MRSA 菌血症の患者の治療失敗の発生を減少できることが示された。

第2章では、血糖コントロール不良の患者を HbA1c 7.5% 以上であると設定し、HbA1c 7.5% 以上の患者において 12 ヶ月間の HbA1c の推移パターンの群間比較を行った。結果として、薬剤師非介入群は観察開始 6 ヶ月目から 9 ヶ月目において HbA1c (%) の上昇が認められたのに対して、薬剤師介入群では介入開始 6 ヶ月目から 9 ヶ月目には HbA1c が下がった状態が維持され、薬剤師の介入が血糖値のコントロールに効果的であることが示された。

第 3 章では、第 2 章で示した薬剤師外来による外来糖尿病患者への血糖値のコントロールに対する影響をより明確にするために、HbA1c のリバウンドに着目し、HbA1c 7.5% 以上の患者において、レトロスペクティブ研究により薬剤師介入群と非介入群で比較検討を行った。その結果、外来患者に対する糖尿病治療において薬剤師外来による薬剤師の介入は、HbA1c リバウンドの累積増加量の減少に効果的であることが示された。

以上、本研究では、対照群を設定し薬剤師介入群と比較検討した試験デザインにより、薬物療法における薬剤師介入の臨床的有用性に関して信頼性の高いエビデンスを創出することができた。

最後に、本研究のデータには入院患者のデータを用いたが、著者は薬局薬剤師であり薬局経営者である。今後の研究では、薬局に訪れる外来患者のデータを用いて、薬局薬剤師介入の臨床的有用性についても明らかにしていきたい。

発表論文目録

本学位論文は、以下の発表論文をまとめたものである。

(主論文)

Komoto A, Maiguma T, Teshima D, Sugiyama T, Haruki Y. Effects of pharmacist intervention in Vancomycin treatment for patients with bacteremia due to methicillin -resistant Staphylococcus aureus. PLoSOne, 13, e0203453(2018)

(副論文)

Takayoshi Maiguma, Atsushi Komoto, Emi Shiraga, Sae Hagiwara, Junko Onishi, Miyoshi Li, Daisuke Teshima. Influence of Pharmacist Intervention on Re-Elevation of Glycated Hemoglobin for Diabetic Outpatients. Hospital Pharmacy, 2019, <https://doi.org/10.1177/001857871988380>.

白髪恵美, 大西順子, 廣本篤, 李美淑, 手嶋大輔, 毎熊隆誉. 外来糖尿病患者に対する「薬剤師外来」の成果. 医療薬学. 2019, 45(3), 135-142.

引用文献

- 1) 木幡華子, 計良貴之, 田中恒明, 薬剤師の病棟配置が薬物療法の質および医療安全に与える影響, 日本病院薬剤師会雑誌, 2012, 48, 173-176.
- 2) 船越幸代, 中村護, 山崎美保, 大野静子, 脇泰見, 松田翔平, 竹田克明, 前田頼伸, 病棟常駐薬剤師による薬剤関連インシデントの把握・検討が医療安全に及ぼす影響, 日本病院薬剤師会雑誌, 2014, 50, 853-857.
- 3) 田中恒明, 竹内昌司, 橋田亨, 小竹慶子, 内川清次, 今泉幸久, 病棟薬剤業務を推進することによる薬剤管理指導業務と薬剤関連インシデントへの影響, 日本病院薬剤師会雑誌, 2014, 50, 1226-1229.
- 4) 鴨田江理嘉, 佐藤智人, 富田隆志, 佐伯康之, 畝井浩子, 櫻下弘志, 増田有紀, 林華代, 友田江美, 木村康浩, 木平健治, 病棟常駐リーダー薬剤師の配置による薬物療法の質的向上およびインシデント報告の減少, 医療薬学, 2014, 40, 425-432.
- 5) 松本 剛, 表 忍, 橋本 誠, 外来がん患者に対する薬剤師の服薬指導, 三菱京都病院医学総合雑誌, 2010, 17, 29-33.
- 6) 今村牧夫, 名倉弘哲, 武本千恵, 外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性の検討, 医療薬学, 2010, 36, 85-98.
- 7) 前勇太郎, 横川貴志, 川上和宜, 八木奈央, 末永光邦, 篠崎英司, 松坂 諭, 水沼信之, 濱 敏弘, XELOX療法における薬剤師外来の有用性, 医療薬学, 2011, 37, 611-615.
- 8) 中島輝一, 真野泰成, 大内かおり, 佐藤大輔, 岩田杏子, 樋口安耶, 江原邦明, 加藤芳徳, 廣澤伊織, 田島正教, 土屋文人, 山田治美, 小瀧 一, 旭満里子, 外来がん患者に対する薬剤師外来の役割とその評価, 医療薬学, 2012, 38, 599-608.

- 9) 深瀬文昭, 山村恵子, 桜井恒久, 矢野亨治, 水野 彰, 鳥本真由美, 松葉和久, 西田幹夫, 鍋島俊隆, 外来抗凝固療法への薬剤師の参加－ワーファリン教室－, 医療薬学, 2003, 29, 575-580.
- 10) 栗村朋子, 山本和宏, 池田剛久, 橋本正良, 西岡達也, 久米 学, 槇本博雄, 矢野育子, 平井みどり, 「薬剤師外来」における薬学的処方介入とその評価, 医療薬学, 2017, 43, 169-175.
- 11) 永井智子, 後藤 綾, 浅井玲名, 椿井 朋, 肥田裕丈, 毛利彰宏, 宮崎雅之, 久米裕昭, 伊藤 理, 長谷川好規, 山田清文, 野田幸裕, 薬剤師外来における吸入指導, 医療薬学, 2014, 40, 375-382.
- 12) 村田龍宣, 大橋正和, 本多あずさ, 村岡淳二, 寺前晃介, 中達 尚, 清水恒広, 「HIV 薬剤師外来」の有用性の検討, 京都市立病院紀要, 2017, 37, 27-30.
- 13) 武田祐子, 平畠正樹, 橋田 亨, 免疫抑制・化学療法による B 型肝炎発症予防における薬剤師の介入効果, 医療薬学, 2017, 43, 18-25
- 14) 中川左理, 岡本禎晃, 柴田政彦, ペインクリニック外来患者を対象とした薬剤師外来の現状, 医療薬学, 2016, 42, 558-561
- 15) 大井一弥, 薬局薬剤師によるポリファーマシー介入効果に関する研究, 日本老年医学会雑誌, 2019, 56, 498-503.
- 16) 柴田賢三, 宇野達也, 山田直也. 薬学的介入からみた訪問薬剤管理指導業務のアウトカム評価, 日本緩和医療薬学雑誌, 2017, 10, 53-57.
- 17) Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005, 26, 166-74.
- 18) Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin

resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005, 52, 113-22.

19) Han JH, Mascitti KB, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Effect of reduced vancomycin susceptibility on clinical and economic outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012, 56, 5164-70.

20) Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis.* 2007, 45, S184-S190.

21) Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004, 43, 925-42.

22) Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis.* 2011, 52, 969-74.

23) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009, 66, 82-98.

24) Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective study of possible renal toxicity in patients with health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia treated with vancomycin. *Clin Ther.* 2007, 29, 1107-15.

- 25) Lodise T P, Lomaestro B, Graves J, Drusano G L. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008, 52, 1330-6.
- 26) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: A consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J. Infect. Chemother.* 2013, 19, 365-380.
- 27) Momattin H, Zogheib M, Homoud A, Al-Tawfiq JA. Safety and outcome of pharmacy-led vancomycin dosing and monitoring. *Chemotherapy.* 2015, 61, 3-7.
- 28) Li J, Udy AA, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA. Improving vancomycin prescription in critical illness through a drug use evaluation process: a weight-based dosing intervention study. *Int J Antimicrob Agents.* 2012, 39, 69-72.
- 29) Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Tachibana N. Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a single institution experience. *Infect Drug Resist.* 2016, 9, 243-252.
- 30) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998, 20, 139-48.
- 31) Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T. Population

pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther.* 2009, 34, 473-83.

32) 田中亮裕, 末丸克矢, 荒木博陽. バンコマイシン初回投与法推定法の問題点. *TDM 研究*, 2006, 23, 221-225.

33) Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011, 173, 676-82.

34) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med.* 2004, 140, 26-32.

35) Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011, 52, 975-981.

36) Aoki Y, Kashiwagi H. Bactericidal activity of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Chemotherapy* 1992, 40, 997-1004.

37) Miyazaki M, Takata T, Yoshimura H, Matsunaga A, Ohta D, Ishikura H, et al. Vancomycin bactericidal activity as a predictor of 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011, 55, 1819-20.

- 38) Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Dose contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critical ill patients? Data from the multinational DAKI Study. *Critical Care*, 2014, 18, R99.
- 39) Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *Send to Springerplus*. 2015, 4, 364.
- 40) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, et al. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother*. 2011, 17, 52-7.
- 41) Conway EL, Sellick JA, Horey A, Fodero K, Ott MC, Krajewski MP et al. Decreased mortality in patients prescribed vancomycin after implementation of antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control*. 2017, 45, 1194-1197.
- 42) Masuda N, Maiguma T, Komoto A, Haruki Y, Sugiyama T, Kondo S et al. Send to Impact of pharmacist intervention on preventing nephrotoxicity from vancomycin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015, 53, 284-91.
- 43) Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009, 49, 507-14.
- 44) Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter.

Antimicrob Agents Chemother. 2013, 57, 734-44.

45) Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. Clin Infect Dis. 2004, 38, 521-8.

46) Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2010, 65, 2658-2665.

47) Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2008, 46, 193-200.

48) Khatib R, Johnson LB, Fakih MG, Riederer K, Khosrovaneh A, Shamse Tabriz M, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. Scand J Infect Dis. 2006, 38, 7-14.

49) Pousinho S, Morgado M, Falcao A, Alves G, Pharmacist Interventions in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials, J Manag Care Spec Pharm, 2016, 22, 493-515.

50) 丹代恭太, 工藤 晋, 浅沼美和, 鈴木弘文, 糖尿病 外来患者に対する薬剤師介入の有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, 53, 1499-1504.

51) 岡田 浩, 中島美紀, 古賀 充, 岡田 朗, 坂根 直樹, 保険調剤薬局における服薬指導を通じた 糖尿病療養支援の有効性, プラクティス, 2009, 26, 563-567.

- 52) 安原智久, 西村裕平, 串畑太郎, 大上直人, 小山 真奈江, 福田頼子, 大津山裕美子, 曾根知道, 糖尿病薬物療法における保険薬局薬剤師の服薬指導 自己評価と患者自己認識の比較, 薬局薬学, 2017, 9, 199-209.
- 53) 山本壽一, 石井 均, 古家美幸, 岡崎研太郎, 辻井 悟, 糖尿病教育後患者における食事療法妨害要因の解析ー退院後のアドヒアランス追跡調査からー, 糖尿病, 2000,, 43, 293-299.
- 54) 朝倉俊成, 清野弘明, 松井優花, 影山美穂, 安江 尚子, 添田かおり, 長期インスリン自己注射実施 患者を対象とした自己注射操作項目の遵守に関する実態調査, プラクティス, 2006, 23, 577-580.
- 55) Bukhsh A, Khan TM, Lee SWH, Lee LH, Chan KG, Goh BH, Efficacy of Pharmacist Based Diabetes Educational Interventions on Clinical Outcomes of Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis, Front Pharmacol, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00339.
- 56) 永井智子, 薬剤師外来における吸入指導 服薬アドヒアランスに影響を与える要因, 医療薬学, 2014, 7, 375-382 .
- 57) 福島泰輔, 伊賀利恵, 渡邊康一, 精神科病院における外来患者と病院薬剤師の関わり, 薬事新法, 2014, 2826, 226-231.
- 58) Yamada K, Nabeshima T, Pharmacist-managed clinics for patient education and counseling in Japan: current status and future perspectives, J Pharm Health Care Sci, 2015, 1, 2.
- 59) 庄嶋伸浩, 門脇孝, 糖尿病治療薬の新展開, 日病薬誌, 2014, 12, 1433-1436.
- 60) 中西由香, 織田真智子, 阿部博子, ラット・アジュバント関節炎における漢方薬の作用, 日本東洋医学雑誌, 1999, 49(5), 805-815.
- 61) 大平征宏, 齋木厚人, 大城崇司, 鈴木和枝, 龍野一郎, 白井厚治, 秋葉哲生,

減量手術後の過食行動によるリバウンドに抑肝酸が有効であった一例, 日東医誌, 2013, 64(5), 272-277.

62) 茶山一彰, 熊田博光, 池田健次, 荒瀬康司, 斉藤聡, 海上雅光, 松本豊海, 小林麻利子, B 型慢性活動性肝炎に対するステロイド離脱療法時の polymerized human serum albumin receptor, DNA-Polymerase の変動と治療効果, 肝臓, 1989, 30(4), 423-428.

63) 山下恵, 米田浩子, ダイエット入院患者のリバウンド率低下を目指して, 防衛衛生学会看護研究集録, 2012, 30, 146-148.

64) 平谷恵, 中村繁美, 中西早百合, 木平悦子, 特定保健指導の効果に関する検討—4年後の状況—, 日農医誌, 2015, 64(1), 34-40.

65) 山下愛, 小出明菜, 眞島悦子, 久保田勝俊, 石黒等, 松原優, 鈴木和人, 花之内基夫, 増渕孝道, 丹村敏則, 糖尿病教育入院時の行動変容ステージ別評価と退院後の各種パラメータの検討, 日農医誌, 2014, 63(4), 634-643.

66) Michiels Y, Bugnon O, Chicoye A, Dejager S, Moisan C, Allaert FA, Hunault C, Romengas L, Méchin H, Vergès B. Impact of a Community Pharmacist-Delivered Information Program on the Follow-up of Type-2 Diabetic Patients: A Cluster Randomized Controlled Study. Adv Ther. 2019 Jun, 36(6), 1291-1303.

67) Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. Int J Pharm Pract. 2018 Oct, 26(5), 387-397.

68) Lauffenburger JC, Ghazinouri R, Jan S, Makanji S, Ferro CA, Lewey J, Wittbrodt E, Lee J, Haff N, Fontanet CP, Choudhry NK. Impact of a novel

pharmacist-delivered behavioral intervention for patients with poorly-controlled diabetes: The ENhancing outcomes through Goal Assessment and Generating Engagement in Diabetes Mellitus (ENGAGE-DM) pragmatic randomized trial. PLoS One. 2019 Apr 2, 14(4)

69) Iqbal Q, Bashir S, Iqbal J, Iftikhar S, Godman B : Assessment of medication adherence among type 2 diabetic patients in Quetta city, Pakistan, Postgrad Med, 2017, 129(6), 637-643.

70) Ayele AA, Tegegn HG, Ayele TA, Ayalew MB. Medication regimen complexity and its impact on medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in an Ethiopian general hospital. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019 Jun 28, 7(1).

71) Vandenberghe F, Challet C, Maitrejean M, Christin L, Schaad N. Impact of drugs on hypoglycaemia in hospitalised patients. Eur J Hosp Pharm. 2019 Jul, 26(4), 199-204.

謝辞

本稿の執筆に当たりましては、学部在籍時より 6 年間の永きにわたり研究をご指導頂きました、就実大学大学院医療薬学研究科 薬剤疫学 手嶋大輔教授、毎熊隆誉講師に深くお礼を申し上げます。本稿を構成する筆者の研究業績は、手嶋先生、毎熊先生のご指導の賜物であり、これ無くば本稿の完成を見ませんでした。

また本論文をまとめるに際し、親切な御校閲と御助言を賜りました就実大学大学院医療薬学研究科 病態画像解析学 洲崎悦子教授、薬物療法解析学 島田憲一准教授に深く感謝申し上げます。

本研究を遂行するに当たり、多大なるご指導とご助力を賜りました、津山中央病院 杉山哲大先生、春木祐人先生、津山中央記念病院 増田展利先生、水島協同病院 李 美淑先生、白髪恵美先生、渡辺胃腸科外科病院 大西順子先生に心より感謝申し上げます。

本研究を行うに当たり、データの入力や解析などに多くのご協力を頂きました、就実大学大学院医療薬学研究科 客員研究員 橋本ひかり様、暖かく丁寧にご助言いただいた同薬学部 諸先生方ならびに、同薬学部医療情報学研究室の皆様 に心から感謝いたします。

最後に、筆者の大学院進学を許しあらゆる面でサポートをしてくれた、有限会社コーモト薬局の皆様、叱咤激励し暖かく見守ってくれた妻 美江、可愛い三人の娘、絢夏、菜々香、茉由花に心から感謝いたします。