

循環器病棟における薬学的支援の取り組み

町田 聖治,^{*,a} 増田 和久,^a 片岡 泰文^b

Pharmaceutical Support at Cardiovascular and Cardiovascular Surgery Ward

Seiji MACHIDA,^{*,a} Kazuhisa MASUDA,^a and Yasufumi KATAOKA^b

^aDept. Pharm. Kokura Memorial Hospital, 1-1 Kifunemachi, Kokurakita-ku, Kitakyushu 802-8555, Japan, and ^bFac. Pharm. Sci., Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Johnan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

(Received July 2, 2007)

Pharmacological support for the appropriate use of drugs is important. To promote such support, it is necessary to be involved in drug therapy from viewpoints different from those of physicians and nurses, using tools unique to pharmacists, pharmacologically discuss individual cases, and investigate the validity of prescriptions by accumulating data. In Chapter 1, digoxin is necessary to monitor therapy very closely. In addition, patients with an impaired renal dysfunction have a predisposition for developing digitalis toxicity. In clinical cases, digoxin and verapamil are often co-administered for heart rate control, and we have observed the serum trough level of beta-methyl digoxin to be elevated due to drug-interaction. We build upon our previous findings and generated a simple index for the adequate administration dosage of beta-methyl digoxin based on variable degrees of renal function and the serum trough level of beta-methyl digoxin. In Chapter 2, to investigate risk factors of postoperative infection following cardiac surgery, we conducted a retrospective analysis of two surgical procedures, off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) and surgery for valvular heart disease (valve operation). After discussing the analysis results with the respective physicians, the dosing guidelines for cefazolin (CEZ) were changed. We also analyzed the rate of CEZ replacement with other antibiotics after surgery finding that it decreased in both groups for OPCAB and valve operations. From these results, we conclude that, if CEZ is also administered intra-operatively when surgery is prolonged, its administration for two days following surgery is adequate for prophylaxis against postoperative infection.

Key words—pharmacological support; beta-methyl digoxin; renal function; postoperative infection; cardiac surgery; cefazolin

1. はじめに

病院薬剤師の業務は多岐に渡り、薬剤管理指導業務を始め、薬物血中濃度モニタリング（血中濃度解析による薬学的な根拠に基づいた処方支援）、薬剤モニタリングによる副作用症状の重篤化回避（プレアポイド報告）、抗がん剤を始めとした注射薬調剤等が挙げられる。

中でも「薬剤管理指導業務」は、薬剤の有効性や安全性の確保に係わる主要な業務として位置付けられ、本業務を通じた薬剤の適正使用に向けた薬学的

支援に取り組むことも重要となる。それを推進するためには、薬剤管理指導業務で判明した問題点を薬剤師独自のツールにより医師や看護師とは違った観点から薬学的考察を加えると同時に、データ蓄積による処方の妥当性を検討していく必要がある。一方、その結果が患者へどのような形で還元され得るか熟慮していく必要性もあり、そのためにもベッドサイドでの薬剤管理指導業務の実践を基本として、薬剤の適正使用を推進していかなければならない。

薬剤適正使用の取り組みは、薬剤管理指導業務で経験した症例や、また治療・手術で使用されている共通の薬剤に焦点を合わせ、ある事例（イベント）に対する原因究明や薬剤の使用に際して問題となっている点を解決していくことを主眼として取り組む場合が多い。しかしながら、1つの臨床事項は種々の原因・要因が折り重なり、取り組んでいくことが

^a社会保険小倉記念病院薬剤部（〒802-8555 北九州市小倉北区貴船町 1-1）

^b福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室（〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1）

*e-mail: machida-s@kokurakinen.or.jp

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウム S47 で発表したものを中心に記述したものである。

困難である場合がある。そこで、患者の状態をより把握し、臨床データ等鑑み、ある共通点を注意深く観察していくことが、問題解決していく方途となり得る。今回、蓄積された臨床データにより、医薬品適正使用の薬学的支援に関する実地的指針の策定（その1：メチルジゴキシンの適正投与指針，その2：術後感染予防抗菌薬セファゾリンの適正使用）を行い、薬学的管理の質的向上に寄与できたので報告する。

2. その1：メチルジゴキシンの適正投与指針

2-1. 緒言 現在多くの施設で薬剤管理指導業務が実施され、患者に対する服薬指導と同時に薬物モニタリングの実施により、有効かつ安全な薬物療法を支援している。薬剤師には医薬品の適正使用を推進し薬剤の効果を最大限に引き出し、副作用の発現を回避する責務がある。

そのツールとして副作用モニタリングの標準的業務指針の構築や薬物血中濃度モニタリング（TDM: Therapeutic Drug Monitoring）の実施が重要となる。治療効果を最大限に高め、副作用発現のリスクを最小限に減少させるために、薬物治療の問題点について医師と協議を行い、医師の処方に対して薬学的な根拠に基づいた処方支援を行う上でTDM活用能力は必須である。

今回、TDMを用いた支援の必要があるジゴキシンについて、薬剤管理指導業務で得られた患者情報や臨床データを基に考察を行い、その結果を臨床現場へフィードバックする目的でメチルジゴキシンの適正投与指針を作成した。

2-2. はじめに ジゴキシンはうっ血性心不全・心房細動の治療薬として繁用されているが、治療域が非常に狭く、高齢者や腎機能の低下した患者ではジギタリス中毒を起こす可能性が高くなる。社会保険小倉記念病院（以下、当院と略す）ではジゴキシン錠と比較すると吸収率が高く、個体間のばらつきも比較的小さいメチルジゴキシン錠を投与する症例が多い。

メチルジゴキシンは吸収されたのち、一部は生体内で代謝されジゴキシンとなり、メチルジゴキシンとジゴキシンの両者が存在¹⁾し、その体内動態は腎障害時に変動する。²⁾そのため、腎障害時の投与量設計についてはジゴキシンと同様の注意が必要である。

ジゴキシンに関しては血中ジゴキシン濃度と腎機能に応じた投与量設定についての報告³⁾はあるが、メチルジゴキシン錠に関しての報告はない。また、臨床現場では心房細動・心拍数上昇の治療法としてジゴキシン製剤とベラパミル錠の併用も行われ、⁴⁾P糖蛋白を介した薬物相互作用による血中ジゴキシン濃度の上昇には注意を要する。

したがって、ベラパミル錠併用時及び非併用時における患者の腎機能に応じたメチルジゴキシン錠の投与量設定指針の作成が必要であると考え、検討を行った。

2-3. 対象 1998年4月から2002年4月までの期間に、当院循環器科・心臓血管外科でメチルジゴキシン錠を1日1回朝食後に投与された入院患者を対象とし、ベラパミル錠非併用群及びベラパミル錠併用群に分けて検討を行った。なお、ベラパミル錠併用群について、投与量の相違による血中ジゴキシン濃度の上昇の違いも考えられる⁵⁾が、ベラパミル錠併用の症例数が多くないためベラパミル錠が併用されている全症例を一括して対象とした。なお、透析を受けている患者は除外した。また、ジゴキシンと薬物相互作用を起こす可能性のある薬剤は多数あり、すべてを考慮することは不可能である。ただし、今回の対象症例中においてキニジン、プロパフェノン及びクラリスロマイシン等のジゴキシンのクリアランスに大きな影響を与える薬剤は併用されていないが、アミオダロン錠が併用されている症例は存在していたため、アミオダロン錠併用患者は除外した。

各群の対象患者の患者背景をTable 1に示す。両群での年齢・腎機能の間に有意な差はみられなかった。

2-4. 方法 メチルジゴキシン錠が投与されて1週間以上経過していること、及び血中ジゴキシン濃度の測定までに有意な腎機能の変動がないことを確認した。採血は服用前に行われ、トラフ濃度の測定と同時に血清クレアチニン（S-Cr）及び体重を測定した。

血中ジゴキシン濃度はホモジニアスエンザイムイムノアッセイ（日立社）により測定を行った。なお、この抗体（試薬）はメチルジゴキシンとの交差反応性が75%と高く、⁶⁾メチルジゴキシンの血中濃度はジゴキシン濃度として表した。

Table 1. Patient Background in the Non-verapamil Tablet-combined and Verapamil Tablet-combined Groups

	ベラパミル錠非併用群	ベラパミル錠併用群
症例数 (例)	134 (男性: 77 女性: 57)	32 (男性: 10 女性: 22)
年齢 (歳)	66.9±9.7 (37-87)	68.4±9.1 (46-81)
体重 (kg)	55.2±10.0 (32.8-80.0)	52.1±12.4 (32.7-77.0)
C-Cr (ml/min)	65.3±25.3 (16.7-153.7)	71.7±25.4 (24.4-129.9)
メチルジゴキシン投与量 (μg/kg/day)	1.32±0.47 (0.53-3.12)	1.58±0.57 (0.71-3.49)
ベラパミル投与量 (mg/kg/day)	—	2.62±0.64 (80-240)
血中ジゴキシン濃度 (ng/ml)	0.74±0.29 (0.22-1.75)	1.19±0.40 (0.54-2.02)

Parameters other than the number of patients are expressed as the mean±standard deviation. The values in parentheses represent the ranges.

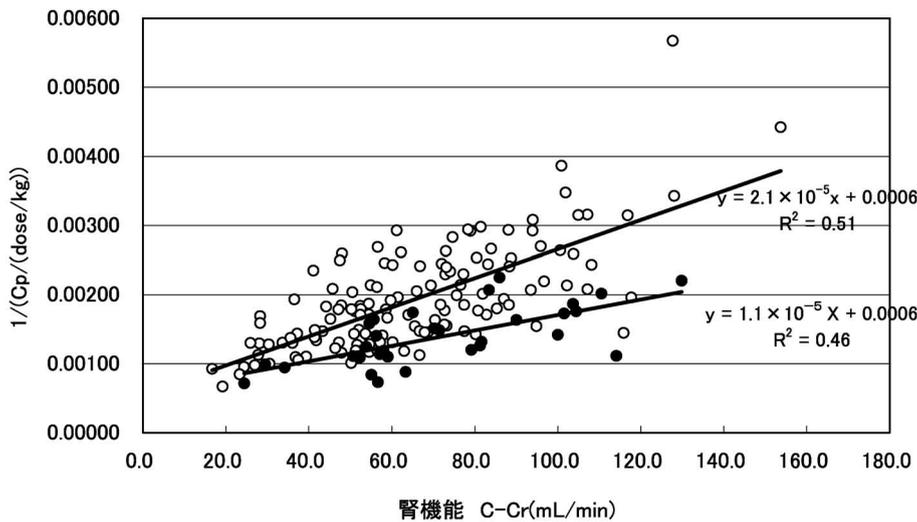


Fig. 1. Relationship between Oral Beta-methyl digoxin Clearance and Creatinine Clearance (C-Cr).
White circle: Non-verapamil tablet-combined group, Black circle: Verapamil tablet-combined group.

対象患者のクレアチンクリアランス (C-Cr) は S-Cr により下記の Cockcroft & Gault の式⁷⁾より推定し、この推定された C-Cr と投与量 (dose/kg) に対する血中ジゴキシン濃度の比の逆数つまり、メチルジゴキシンの経口クリアランスについての検討を行った。

Cockcroft & Gault の式

$$C-Cr(\text{男性}) = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times S-Cr(\text{mg/dl})\}$$

$$C-Cr(\text{女性}) = C-Cr(\text{男性}) \times 0.85$$

2-5. 結果

2-5-1. 腎機能とメチルジゴキシンの経口クリアランスの関係について
メチルジゴキシンの経口クリアランスと C-Cr の関係について、ベラパミル非併用群及び併用群とも良好な直線性を示し、正の相関関係が認められた (Fig. 1)。ベラパミル錠非併用群・併用群での回帰直線式と決定係数 (R²)

は下記のとおりであった。また、腎機能との相関について回帰分析を行い、p 値を求めた。

ベラパミル錠非併用群 $y = 2.1 \times 10^{-5}x + 0.0006$
 $R^2 = 0.51 \quad p < 0.0001$

ベラパミル錠併用群 $y = 1.1 \times 10^{-5}x + 0.0006$
 $R^2 = 0.46 \quad p < 0.0001$

x : C-Cr (ml/min)

y : 1/(血中ジゴキシン濃度 (ng/ml)/体重当たりの投与量 (mg/kg))

腎機能だけでなく、ベラパミル錠併用によるメチルジゴキシンの経口クリアランスへの影響について重回帰分析を行った結果、次の回帰直線式が得られた。

$$y = (2.10 - \text{VER}) \times 10^{-5}x + 0.0006$$

(ベラパミル錠併用時 VER=0.96,
非併用時 VER=0)

2-5-2. メチルジゴキシン錠の投与量設定について Figure 1 で得られた回帰直線式に基づき、ベラパミル錠非併用群及び併用群での投与量設定について検討を行った。

1) ベラパミル錠非併用時の投与量設定について回帰直線式 $y=2.1 \times 10^{-5}x+0.0006$ を用い、腎機能及び目標とする血中ジゴキシン濃度の値により体重当たりのメチルジゴキシンの投与量を算出し、ベラパミル錠非併用時の投与量設定のノモグラフを作成した。(Fig. 2)。

2) ベラパミル錠併用時の投与量設定についてベラパミル錠非併用時と同様に、回帰直線式 $y=1.1 \times 10^{-5}x+0.0006$ を用い、体重当たりのメチルジゴキシンの投与量を算出し、ベラパミル錠併用時の投与量設定のノモグラフを作成した。(Fig. 3)。

Figure 2, Fig. 3 により、腎機能に応じた体重当たりのメチルジゴキシンの投与量が求められ、患者の体重を乗ずることによりメチルジゴキシンの1日投与量が算出できる。

2-6. 考察 他の報告⁸⁾と同様に、腎機能とメチルジゴキシンの経口クリアランスの間で正の相関関係が認められ、また重回帰分析によりベラパミル錠併用によるメチルジゴキシンの経口クリアランスへの影響度が示された。血中ジゴキシン濃度の上昇率はベラパミル錠の体重当たりの投与量により異なってくる事が報告⁵⁾されているが、今回の検討では約50%の血中ジゴキシン濃度の上昇が推定される。なお、今回のベラパミル錠併用患者でのベラパミル錠の体重当たりの投与量は2.62 mg/kgとなっている。

ジゴキシンとベラパミルの併用による血中ジゴキシン濃度上昇の原因の1つとして、ベラパミルがP糖蛋白を介してジゴキシンの尿細管分泌を阻害し、ジゴキシンの腎外クリアランスを減少させることが考えられ、⁹⁾ベラパミル併用による腎クリアランス、腎外クリアランスへの影響について報告¹⁰⁾されている。Figure 2, Fig. 3 に示したノモグラフを用いることで、患者の腎機能と目標とする血中ジゴキシン濃度によりメチルジゴキシン錠の1日投与量が推定でき、腎機能に応じた初期投与量設定が安全かつ簡便に行えるものと考えられる。

まとめとして、今回得られた医薬品使用の問題点を集積・検討し、その結果を臨床に即した医薬品適

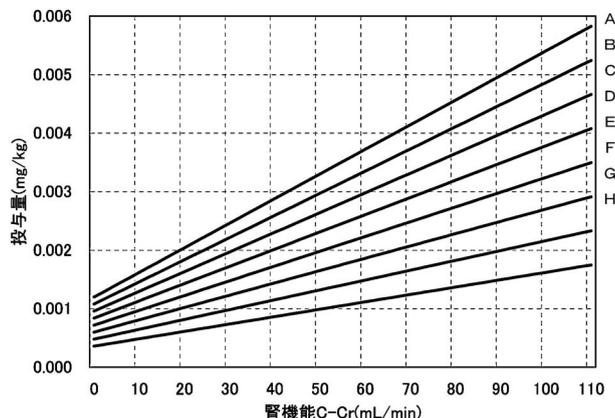


Fig. 2. Guidelines for Establishing the Initial Dose of Beta-methylidigoxin Tablets (without Verapamil Tablets)

A: 2.0 ng/ml, B: 1.8 ng/ml, C: 1.6 ng/ml, D: 1.4 ng/ml, E: 1.2 ng/ml, F: 1.0 ng/ml, G: 0.8 ng/ml, H: 0.6 ng/ml

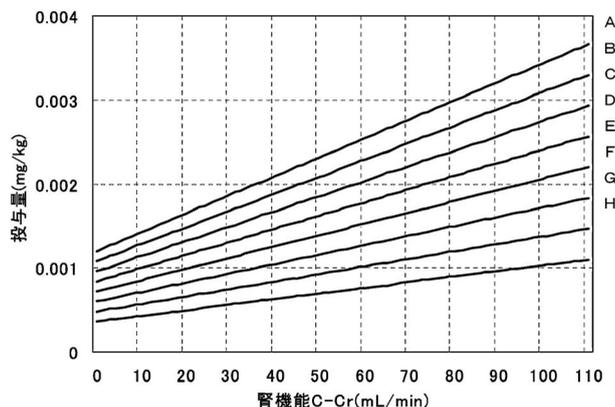


Fig. 3. Guidelines for Establishing the Initial Dose of Beta-methylidigoxin Tablets (Combination Therapy with Verapamil Tablets)

A: 2.0 ng/ml, B: 1.8 ng/ml, C: 1.6 ng/ml, D: 1.4 ng/ml, E: 1.2 ng/ml, F: 1.0 ng/ml, G: 0.8 ng/ml, H: 0.6 ng/ml

正使用に応用することで、製薬会社からの医薬品情報だけでは対応できない投与量設定指針を作成することができた。この指針により患者の腎機能と目標とする血中ジゴキシン濃度によりメチルジゴキシン錠の1日投与量を推定でき、投与開始時に腎機能に応じた初期投与量設定が安全かつ簡便に行え、ジギタリス中毒を回避できる。また臨床への応用として、作成した投与量設定指針を当院医薬品集付録へ記載し、初期投与量の設定を医師と協議すると同時に、血中ジゴキシン濃度が高値と考えられる症例について血中ジゴキシン濃度測定依頼を実施している。

3. その2：術後感染予防抗菌薬セファゾリンの適正使用

3-1. 緒言 ここ数年、院内感染や耐性菌の出

現など感染症に関する諸問題が、医療現場で解決すべき事象となっている。そこで、大切なことは抗菌薬の使用についての正しい知識とそれに基づく実践である。

術後感染予防抗菌薬については、「広い抗菌スペクトルを有している抗菌薬を投与することにより術後感染症の頻度を低下させる」との観念が、従来経験的に根強く浸透していた。この結果、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、薬剤排出機構を獲得した多剤耐性緑膿菌、薬剤分解酵素を産生する細菌、そして透過孔に変化を生じた細菌等、最近問題となっている耐性菌が出現した。このような耐性菌を出現させず術後感染症を予防するには、抗菌薬の種類や投与量、投与方法について熟慮することが重要である。例えば、抗菌薬を投与するタイミングや投与期間を適切に行うことにより抗菌薬の効果を最大限にし、耐性菌の出現や副作用を最小限にすることができる。術後感染症予防については外科手術における抗菌薬予防投与の必要性¹¹⁾や、術後感染症に対する術前からの予防的抗菌薬投与の有効性が報告されている。¹²⁾

抗菌薬の予防的投与とは手術直前に開始される抗菌薬の短期間投与のことであり、その目的は細菌すべてを殺菌するのではなく、細菌が宿主の感染防御機能を越えて術後感染症に至るのを防ぐことにある。その効果を最大限に発揮させるためには、手術中に惹起される汚染菌に対して殺菌的であること、抗菌薬の血中及び組織中濃度を治療域に保ち、創が閉じられたのちも数時間維持できることなどが重要である。

心臓血管外科手術は、本来術野に細菌等の病原微生物は少なく、無菌手術と考えられていることから、術後感染予防抗菌薬は表皮常在細菌又は環境細菌を対象として選択され、一般的にはペニシリン系抗菌薬や第一世代のセフェム系抗菌薬が使用されている。

1998年5月より心臓血管外科病棟で薬剤管理指導業務を開始した際に、術後感染予防抗菌薬の投与日数や、術後感染症が発生した際に選択される抗菌薬について疑問が生じた。欧米では術後感染予防抗菌薬の適正使用に薬剤師が積極的に関与し、わが国でも今以上に術後感染予防抗菌薬の適正使用に薬剤師が関与していく必要があると報告されている。¹³⁾

そこでレトロスペクティブに抗菌薬の使用状況を調査し、文献等により妥当性の評価を行い、その結果について診療科と協議を行った。それを受け、セファゾリン (CEZ) の投与方法が変更されたので報告する。

4. CEZの使用状況と術後感染症の危険因子

4-1. はじめに 冠動脈バイパス術は無菌手術と考えられているものの、その多くは胸骨正中切開が行われる。縦隔の血行が小さいことや、人工心肺装置使用による体内への病原微生物進入の確率の増加が原因となり、術後感染症に罹患し易い状況にある。^{14, 15)}

薬剤管理指導業務を通じて、術後感染症を引き起こす要因には患者側の要因と、手術による要因とが存在していると考え、術後感染予防抗菌薬として使用されている CEZ の使用状況を調査し、検討を試みた。その結果に基づき、術後感染予防目的で使用される CEZ 適正使用への薬学的支援の方向性を探った。

なお従来、冠動脈バイパス術は人工心肺装置を使用し、心停止下で行われていたが (Coronary Artery Bypass Grafting; On-pump CABG)、近年器具の発達に伴い、人工心肺装置を使用せず、心拍動下で行われている。これを従来の冠動脈バイパス術と区別し、Off-pump CABG (OPCAB) と呼ばれ、OPCAB を対象に検討を試みた。

4-2. 対象 当院心臓血管外科では術後感染予防抗菌薬として CEZ の単独投与を原則としており、手術室にて麻酔導入前に 1g 点滴静注されている。術後の CEZ の投与量は 1 回 1g、1 日 2 回とされているものの、投与期間については担当医の判断にて行われていた。対象は初回 OPCAB を受けた患者としたが、透析を受けている患者については静注時での血中 CEZ 濃度の推移の相違や血液透析による半減期の短縮により、通常と CEZ の投与量が異なっていることから除外した。なお、対象期間は 2000 年 4 月より 2001 年 12 月とした。

4-3. 方法 CEZ の投与日数及び CEZ を他の抗菌薬に変更する経過日数は担当医により異なっていた。他の抗菌薬に変更される術後の経過日数は 5-7 日ほどであり、またそれ以上の症例も存在した。白血球数 (WBC) 及び C 反応性タンパク (CRP) の高値の持続又は再上昇、発熱や創部の発赤の程度

により変更する基準は様々であるが、術後5日以内にCEZを中止にした症例や他の抗菌薬に変更する症例はみられなかった。

また、CEZを変更する場合、その基準が様々であり、血液培養など施行されていない症例も存在した。こうした理由により感染のフォーカスが不明な点があるため、手術後のCEZ変更の有無つまり、CEZのみで術後感染症を予防できた症例(CEZ単独群)と、炎症所見を示す検査値異常や発熱等によりCEZを他の抗菌薬に変更した症例(CEZ変更群)とに分けて、両群の間で下記の項目について比較検討した。なお、CEZの投与中止後、CEZの再投与は行われていなかった。診療録の調査はレトロスペクティブに行った。

検討項目

患者側の要因	1. 年齢	
	2. 性別	
	3. 術後3日目の白血球数 ($\times 10^2/\mu\text{l}$) (以下、WBC (Post Operate Day 3) ; WBC (POD 3) と略す)	
	4. 糖尿病 (Diabetes Mellitus) の有無 ^{a)} (以下、DMの有無と略す)	
	5. 術前総コレステロール値 (mg/dl) (以下、T-CHOLと略す)	
	6. 術前尿酸値 (mg/dl) (以下、UAと略す)	
	7. 術前アルブミン値 (g/dl) (以下、ALBと略す)	
	8. 術前ヘモグロビン値 (g/dl) (以下、HBと略す)	
	9. 輸血施行の有無	
	10. 術前ニューヨーク心臓協会心疾患機能分類 ^{b)} (New York Heart Association classification of cardiac patient 以下、NYHAと略す)	
	11. 術前駆出率 (%) (Ejection Fraction 以下、EFと略す)	
	12. 術前クレアチンクリアランス値 (ml/min) (以下、C-Crと略す)	
	手術による	13. 手術時間 (h)
		14. 内胸動脈の使用の相違 ^{c)}
		15. ドレーン挿入時間 (h)
		16. 待機手術・緊急手術の相違

a) 内服又はインスリン投与の有無による比較検討, b) I又はIIとIII又はIVとの比較検討, c) 両側内胸動脈の使用と片側内胸動脈の使用又は未使用との比較検討。

4-4. 統計 性別、DMの有無、輸血施行の有無、術前NYHA、内胸動脈の使用の相違及び待機・緊急手術の相違の検定については χ^2 検定を用い、危険率5%及び1%以下の場合をもって有

意な差と評価した。Mann-WhitneyのU検定での結果はすべて平均値 \pm SDで示した。

4-5. 結果 対象患者数、解析患者数、除外患者数はそれぞれ427名、398名、29名であった。

各手術における各検討項目の解析結果はTable 2に示す。患者側の要因として、WBC (POD3) で有意な差が認められ、CEZ単独群のWBC (POD 3) の平均値が $89.1 \times 10^2/\mu\text{l}$ であるのに対し、CEZ変更群のそれは $103.2 \times 10^2/\mu\text{l}$ であった。手術による要因として、手術時間で有意な差が認められ、CEZ単独群での平均手術時間が4.9時間であるのに対し、CEZ変更群のそれは5.6時間であった。

また、CEZ変更群での術後感染治療抗菌薬の内訳をTable 3に示す。カルバペネム系抗菌薬を使用した症例が多く、カルバペネム系抗菌薬単独又は他の抗菌薬との併用を合わせると、85.3% (=64症例/75症例)となっていた。さらに、それらの抗菌薬を変更する症例も7例存在した。

4-6. 考察 患者側の要因として、CEZを変更する症例がWBC (POD 3) の値と関連性があることが明らかとなった。消化器外科領域での術後感染予防抗菌薬の中止又は変更の目安の1つとして、WBC (POD 3) の値が $120 \times 10^2/\mu\text{l}$ であるとしているが、心臓血管外科領域では同様な報告はみられず、この領域についてもWBC (POD 3) の値の重要性が示唆された。そして、WBC (POD 3) の値として $100 \times 10^2/\mu\text{l}$ がその値と考えられる。

一般的には抗菌薬を投与することにより $1/10^{6-7}$ の確率で耐性菌が出現し、術後感染症が発症した際の原因菌の70%程度が術前より投与した感染予防抗菌薬に耐性のある菌であること¹⁶⁾ また使用されるべき次の感染治療薬は感染予防薬に対する耐性菌を目標に選択する必要がある¹⁷⁾とされている。したがって、術後5-7日で行われていたCEZの変更をより早い段階、例えば術後3日目のWBCの値を参考にし、他の抗菌薬へ変更すべきか否か、検討の必要があると考えられた。

手術による要因として、手術時間が5時間を超えると、CEZを変更する確率が高くなり、5時間を超える手術の場合、CEZ追加投与の必要性があることが判明した。皮膚切開が加えられた時点では有効血中濃度または組織内濃度が保たれていたとしても、手術時間が延長した場合、手術終了時点まで有

Table 2. Analysis Results (On-pump CABG, OPCAB)

	On-pump CABG (1998.10-1999.12) 168 症例			OPCAB (2000.4-2001.12) 398 症例			
	CEZ 単独群	CEZ 変更群	p 値	CEZ 単独群	CEZ 変更群	p 値	
症例数 (例)	133	35		323	75		
全症例数に対する割合 (%)	79.2	20.8		81.2	18.8		
患者側の要因	年齢 (歳)	65.6±8.3	67.7±7.5	0.0893	67.5±9.1	69.0±8.5	0.1488
	性別 ^{a)}	男性 94	男性 20	0.1272	男性 215	男性 49	0.8391
		女性 39	女性 15		女性 108	女性 26	
	WBC (POD 3) (×10 ² /μl)	105.8±23.7	135.7±47.9	<0.0001	89.1±24.7	103.2±36.5	0.0016
	DM の有無 ^{a)}	(+) 24	(+) 12	0.0372	(+) 87	(+) 33	0.0037
		(-) 109	(-) 23		(-) 236	(-) 42	
	術前 T-CHOL (mg/dl)	197.2±32.8	195.6±26.2	0.9533	191.6±32.7	192.8±33.3	0.8063
	術前 UA (mg/dl)	5.7±1.4	5.8±2.0	0.8712	5.8±1.6	5.6±1.9	0.4188
	術前 ALB (g/dl)	4.4±0.4	4.3±0.3	0.0093	4.3±0.4	4.2±0.4	0.1306
	術前 HB (g/dl)	13.1±1.6	12.6±1.5	0.0519	13.0±1.7	12.9±1.8	0.7741
	輸血施行の有無 ^{a)}	(+) 42	(+) 24	<0.0001	(+) 90	(+) 36	0.0007
		(-) 91	(-) 11		(-) 233	(-) 39	
	術前 NYHA ^{a)}	(I or II) 99	(I or II) 17	0.0032	(I or II) 270	(I or II) 58	0.1997
		(III or IV) 34	(III or IV) 18		(III or IV) 53	(III or IV) 17	
術前 EF (%)	56.8±17.1	58.2±12.9	0.9284	57.8±14.2	58.6±13.1	0.6553	
術前 C-Cr (ml/min)	87.6±27.2	84.7±33.7	0.3163	79.4±27.5	72.9±33.2	0.0794	
手術による要因	手術時間 (h)	4.5±1.0	5.2±1.3	0.0062	4.9±1.3	5.6±1.3	<0.0001
	内胸動脈使用の相違 ^{a)}	(両側) 41	(両側) 11	0.9454	(両側) 257	(両側) 60	0.9331
		(片側 or 未使用) 92	(片側 or 未使用) 24		(片側 or 未使用) 66	(片側 or 未使用) 15	
	ドレーン挿入時間 (h)	46.6±21.4	55.6±29.2	0.1110	46.7±19.4	59.8±30.8	0.0041
待機手術・緊急手術の相違 ^{a)}	(待機) 109	(待機) 24	0.0828	(待機) 284	(待機) 60	0.0710	
	(緊急) 24	(緊急) 11		(緊急) 39	(緊急) 15		

a) Number of patients. ____ : p<0.05 (CEZ-non-replaced group vs. CEZ-replaced group), _____ : p<0.01 (CEZ-non-replaced group vs. CEZ-replaced group).

Table 3. Antimicrobial Agents for Infection in the Group in which CEZ was Switched

	CEZ から変更された抗菌薬	症例数	CEZ から他の抗菌薬への変更日 ^{a)}	変更抗菌薬の投与日数
OPCAB	IPM/CS	30	7.8	6.3
	PAPM/BP	22	7.6	6.1
	CTM	5	9.0	7.0
	SBT/CPZ	3	6.0	3.3
	PIPC	2	7.0	6.0
	CEZ + IPM/CS (IPM/CS 併用)	6	7.3	CEZ : 手術後 15 日間 IPM/CS : 10.2
	CEZ + PAPM/BP (PAPM/BP 併用)	1	7.0	CEZ : 手術後 12 日間 PAPM/BP : 5.0
	CTM + TOB	1	11	CTM : 5.0 TOB : 5.0
	CTM + IPM/CS	2	6.0	CTM : 7.5 IPM/CS : 12.5
	IPM/CS + VCM	3	6.0	IPM/CS : 6.6 VCM : 6.6

a) Mean interval from surgery. IPM/CS: Imipenem/Cilastatin, PAPM/BP: Panipenem/Betamipron, CTM: Cefotiam, SBT/CPZ: Sulbactam/Cefoperazone, PIPC: Piperacillin, TOB: Tobramycin, VCM: Vancomycin.

効血中濃度を保つためには CEZ の追加投与が必要となる。その延長時間としては、オーストラリア治療ガイドライン委員会の抗生物質治療ガイドラインによれば、初回投与からその抗菌薬の通常投与間隔の 1/2 を超えた場合と報告している。CEZ の投与間隔である 8-12 時間の 1/2 つまり 4-6 時間を超えた手術では CEZ の追加投与が必要となり、今回の検討結果と合致する。

感染治療抗菌薬に注目した場合、両手術とも CEZ の変更は術後 1 週間程度で行われ、その 80% 以上をカルバペネム系抗菌薬が占めていた。術後の WBC や CRP などの検査値の推移、発熱や創部の状態など感染治療抗菌薬を使用する基準は様々である。今回の検討では、変更される感染治療抗菌薬は感染予防抗菌薬に対する耐性菌を目標に選択する必要がある¹⁷⁾ことや、またその耐性菌が $1/10^{6-7}$ の確率で出現し、原因菌の 70% 程度が術前から投与された感染予防抗菌薬に耐性があること¹⁶⁾そして耐性緑膿菌の問題点¹⁸⁾等により Empiric therapy で使用する抗菌薬について再考する必要がある。

まとめとして、CEZ 適正使用のための要因が明らかとなり、術後感染の患者側の危険因子として術後 3 日目の白血球数、DM 及び輸血施行が、手術による危険因子として手術時間が考えられた。また、術後 3 日目の白血球数が $100 \times 10^2/\mu\text{l}$ 以上の場合、CEZ を変更する必要性が認められ、手術時間が両手術とも 5 時間を超えた場合、CEZ の術中追加投与を実施する必要があると考えられた。

5. CEZ の適正使用指針の作成及びその変化

5-1. はじめに 診療科に問題提起する際、OPCAB のみでなく、弁膜症に対する手術（以下、Valve operation と略す）も対象に加え、CEZ の使用状況を調査した。さらにその検討結果について診療科と協議を行い、CEZ の投与方法の変更（以下、プロトコール変更と略す）を行い、プロトコール変更後の CEZ 及び治療抗菌薬の使用状況の変化について調査した。

5-2. 対象 対象症例は初回 OPCAB 及び初回 Valve operation を受けた患者とした。プロトコール変更前の対象期間を 2001 年 1 月より 2002 年 12 月とし、プロトコール変更後の対象期間を 2003 年 2 月より 2003 年 11 月とした。なお、プロトコール変更前後の相違点は以下に示す。

いずれの期間も透析症例を除外し、また感染性心内膜炎で術前から抗菌薬投与を受けている症例についても除外した。

プロトコール変更前後の相違点

プロトコール変更前 (2002 年 12 月まで)

- 麻酔導入前に CEZ 1g 静注し、手術時間が延長した際の術中投与は行わず
- CEZ の術後投与期間は各担当医にて判断

プロトコール変更後 (2003 年 2 月より)

- 麻酔導入前に CEZ 1g 静注し、手術時間が 4 時間を超えた場合、CEZ 1g を術中追加投与
- CEZ の術後投与期間は術後 2 日間

5-3. 方法 CEZ のみで術後感染症を予防できた症例 (CEZ 単独群) と、炎症所見を示す検査値異常や発熱等により CEZ を他の抗菌薬に変更した症例 (CEZ 変更群) とに分け、両群間で比較検討した。検討項目は前述と同様とした。

なお、プロトコール変更後は CEZ の術後投与期間が全症例術後 2 日間と定められたため、CEZ 単独群を CEZ 投与が術後 2 日間のみで他の抗菌薬に変更しなかった症例、CEZ 変更群を CEZ 投与後、他の抗菌薬へ変更した症例とし、同様に比較検討した。プロトコール変更前後とも術後感染予防を目的とした CEZ の投与中止後は、その後の術後経過において再度、感染治療を目的とした CEZ の投与は行われていなかった。診療録の調査はレトロスペクティブに行った。

5-4. 統計 性別、DM の有無、輸血施行の有無、術前 NYHA、内胸動脈の使用の相違及び待機・緊急手術の相違の項目については χ^2 検定を、その他の項目については Mann-Whitney の *U* 検定を用い、Mann-Whitney の *U* 検定での結果はすべて平均値 \pm SD で示した。また、これらの検定にて *p* 値が 0.01 以下を示した検討項目について多変量ロジスティック回帰分析を用い、危険率 5% 以下の場合をもって有意差と評価した。

5-5. 結果

5-5-1. プロトコール変更前 対象患者数、解析患者数、除外患者数は OPCAB ではそれぞれ 544 名、524 名、20 名であり、Valve operation ではそれぞれ 300 名、262 名、38 名であった。各検討項目に対する解析結果を Table 4 に示す。

患者側の要因として、両手術とも、WBC (POD3)

Table 4. Analysis Results (Before the dosing guidelines for CEZ changes)

	OPCAB (2001.1-2002.12) 524 症例			Valve operation (2001.1-2002.12) 262 症例			
	CEZ 単独群	CEZ 変更群	p 値	CEZ 単独群	CEZ 変更群	p 値	
症例数 (例)	445	79		214	48		
全症例数に対する割合 (%)	84.9	15.1		81.7	18.3		
患者側の要因	年齢 (歳)	67.6±9.4	69.4±8.2	0.1305	66.1±11.1	69.2±9.1	0.0842
	性別 ^{a)}	男性 320	男性 58	0.7830	男性 112	男性 21	0.2822
		女性 125	女性 21		女性 102	女性 27	
	WBC (POD3) (×10 ² /μl)	90.9±26.2	102.2±36.7	<u>0.0062</u>	113.4±32.2	134.5±38.9	<u>0.0002</u>
	DM の有無 ^{a)}	(+) 121	(+) 31	<u>0.0296</u>	(+) 21	(+) 8	0.1714
		(-) 324	(-) 48		(-) 193	(-) 40	
	術前 T-CHOL (mg/dl)	194.7±32.3	195.0±32.7	0.7613	199.8±38.2	192.1±39.1	0.1790
	術前 UA (mg/dl)	5.9±3.3	5.9±2.0	0.3221	6.5±4.1	7.1±1.9	<u>0.0083</u>
	術前 ALB (g/dl)	4.3±0.4	4.2±0.5	<u>0.0248</u>	4.4±0.9	4.2±0.4	<u>0.0136</u>
	術前 HB (g/dl)	13.2±1.7	12.9±1.9	0.2754	12.7±2.1	12.0±2.2	<u>0.0204</u>
	輸血施行の有無 ^{a)}	(+) 118	(+) 34	<u>0.0029</u>	(+) 99	(+) 36	<u>0.0003</u>
		(-) 327	(-) 45		(-) 115	(-) 12	
	術前 NYHA ^{a)}	(I or II) 388	(I or II) 56	<u>0.0002</u>	(I or II) 180	(I or II) 29	<u>0.0002</u>
		(III or IV) 57	(III or IV) 23		(III or IV) 34	(III or IV) 19	
術前 EF (%)	60.5±15.3	55.0±16.3	<u>0.0069</u>	55.3±16.0	52.2±19.1	0.4094	
術前 C-Cr (ml/min)	79.2±28.5	69.6±30.6	<u>0.0102</u>	76.9±29.7	66.6±31.8	<u>0.0117</u>	
手術による要因	手術時間 (h)	4.9±2.3	5.3±1.2	<u>0.0013</u>	4.5±1.5	5.3±1.8	<u>0.0017</u>
	内胸動脈使用の相違 ^{a)}	(両側) 355	(両側) 60	0.4401	—	—	—
		(片側 or 未使用) 90	(片側 or 未使用) 19				
	ドレーン挿入時間 (h)	47.0±20.9	55.7±21.2	<u>0.0017</u>	48.8±20.1	67.5±41.9	<u>0.0028</u>
待機手術・緊急手術の相違 ^{a)}	(待機) 403	(待機) 62	<u>0.0017</u>	(待機) 208	(待機) 42	<u>0.0037</u>	
	(緊急) 42	(緊急) 17		(緊急) 6	(緊急) 6		

a) Number of patients. — : $p < 0.05$ (CEZ-non-replaced group vs. CEZ-replaced group), — : $p < 0.01$ (CEZ-non-replaced group vs. CEZ-replaced group).

で有意差が認められた。OPCAB での CEZ 単独群及び CEZ 変更群の WBC (POD3) の平均値はそれぞれ $90.9 \times 10^2/\mu\text{l}$, $102.2 \times 10^2/\mu\text{l}$ であり, Valve operation でのそれらはそれぞれ $113.4 \times 10^2/\mu\text{l}$, $134.5 \times 10^2/\mu\text{l}$ であった。

手術による要因として, 手術時間が両手術とも有意差が認められ, OPCAB での CEZ 単独群及び CEZ 変更群の平均手術時間はそれぞれ 4.9 時間, 5.3 時間であるのに対し, Valve operation でのそれはそれぞれ 4.5 時間, 5.3 時間であった。

5-5-2. プロトコール変更後 対象患者数, 解析患者数, 除外患者数は OPCAB ではそれぞれ 225 名, 212 名, 13 名であり, Valve operation ではそれぞれ 165 名, 154 名, 11 名であり, 各検討項目に対する解析結果を Table 5 に示す。

患者側の要因として, 両手術とも WBC (POD3)

で有意差が認められた。OPCAB での CEZ 単独群及び CEZ 変更群の WBC (POD3) の平均値はそれぞれ $88.9 \times 10^2/\mu\text{l}$, $131.8 \times 10^2/\mu\text{l}$ であり, Valve operation でのそれはそれぞれ $108.8 \times 10^2/\mu\text{l}$, $123.4 \times 10^2/\mu\text{l}$ であった。

また, プロトコール変更前は手術時間において両手術とも有意差が認められたが, プロトコール変更後は両手術で有意差は認められなかった。OPCAB での CEZ 単独群及び CEZ 変更群の平均手術時間はともに 5.0 時間であり, Valve operation でのそれはそれぞれ 4.4 時間, 4.8 時間という結果であった。

5-5-3. プロトコール変更前後の相違点について

1) CEZ 変更率について プロトコール変更前後での CEZ 変更率について調査した。プロトコール変更前は OPCAB で 15.1% (=79 症例/524 症例),

Table 5. Analysis Results (After the dosing guidelines for CEZ changes)

	OPCAB (2003.2-2003.11) 212 症例			Valve operation (2003.2-2003.11) 154 症例				
	CEZ 単独群	CEZ 変更群	p 値	CEZ 単独群	CEZ 変更群	p 値		
症例数 (例)	193	19		136	18			
全症例数に対する割合 (%)	91.0	9.0		88.3	11.7			
患者側の要因	年齢 (歳)	67.1±9.3	70.9±8.2	0.1278	66.0±11.6	68.0±10.2	0.7400	
	性別 ^{a)}	男性	150	14	0.6884	男性	12	0.5237
		女性	43	5		女性	6	
	WBC (POD 3) (×10 ³ /μl)	88.9±22.6	131.8±42.0	<0.0001	108.8±26.3	123.4±25.9	0.0158	
	DM の有無 ^{a)}	(+) 65	(+) 10	0.0992	(+) 18	(+) 3	0.6901	
		(-) 128	(-) 9		(-) 118	(-) 15		
	術前 T-CHOL (mg/dl)	193.4±33.4	178.3±38.4	0.0723	200.3±36.3	193.1±40.6	0.3773	
	術前 UA (mg/dl)	6.1±1.7	5.5±1.8	0.1244	6.8±2.0	6.7±1.7	0.8971	
	術前 ALB (g/dl)	4.3±0.3	3.9±0.6	0.0014	4.4±0.4	4.0±0.4	0.0011	
	術前 HB (g/dl)	13.1±1.6	12.6±1.7	0.2846	12.9±1.6	13.0±2.1	0.6691	
	輸血施行の有無 ^{a)}	(+) 54	(+) 8	0.1965	(+) 58	(+) 10	0.3000	
		(-) 139	(-) 11		(-) 78	(-) 8		
	術前 NYHA ^{a)}	(I or II) 172	(I or II) 12	0.0014	(I or II) 119	(I or II) 9	0.3000	
		(III or IV) 21	(III or IV) 7		(III or IV) 17	(III or IV) 9		
	術前 EF (%)	58.7±13.8	55.1±13.1	0.2342	56.0±17.6	44.0±17.6	0.0081	
術前 C-Cr (ml/min)	78.6±28.8	69.7±28.2	0.2404	74.7±27.0	62.9±28.4	0.1147		
手術による要因	手術時間 (h)	5.0±1.3	5.0±1.3	0.6353	4.4±1.7	4.8±2.0	0.4021	
	内胸動脈使用の相違 ^{a)}	(両側) 146	(両側) 16	0.4015	—	—	—	
		(片側 or 未使用) 47	(片側 or 未使用) 3					
	ドレーン挿入時間 (h)	43.8±17.1	62.7±35.8	0.0073	46.8±18.4	68.0±49.9	0.0256	
待機手術・緊急手術の相違 ^{a)}	(待機) 171	(待機) 11	0.0002	(待機) 132	(待機) 15	0.0086		
	(緊急) 22	(緊急) 8		(緊急) 4	(緊急) 3			

a) Number of patients. — : $p < 0.05$ (CEZ-non-replaced group vs. CEZ-replaced group), — : $p < 0.01$ (CEZ-non-replaced group vs. CEZ-replaced group).

Valve operation で 18.3% (=48 症例/262 症例) であったものの、プロトコル変更後は OPCAB で 9.0% (=19 症例/212 症例)、Valve operation で 11.7% (=18 症例/154 症例) であり、CEZ 変更率は両手術とも減少していた。また、手術時間を 4.0 時間以下、4.1 時間以上 5.0 時間以下、5.1 時間以上 6.0 時間以下、6.1 時間以上とし、手術時間別の CEZ 変更率を調査した (Fig. 4, Fig. 5)。両手術とも、プロトコル変更後の手術時間が延長した際の CEZ 変更率は減少していた。

2) CEZ 変更群での感染治療抗菌薬使用の変化について CEZ 変更群での術後感染治療抗菌薬の内訳を Table 6 に示す。プロトコル変更前は CEZ 変更後の術後感染治療抗菌薬として、カルバペネム系抗菌薬を使用した症例が多く、カルバペネム系抗菌薬単独及び他の抗菌薬との併用を合わせる

と、OPCAB で 81.0% (=64 症例/79 症例)、Valve operation で 81.3% (=39 症例/48 症例) であった。また、CEZ から他の抗菌薬へ変更された術後経過日数は OPCAB で 6 日から 8 日、Valve operation で 5 日から 7 日であった。

プロトコル変更後は CEZ の投与方法の変更に伴い、第 2 選択薬としてのカルバペネム系抗菌薬の問題について診療科へ問題提起した結果、第 2 選択薬をスルバクタム/セフォペラゾン (SBT/CPZ) を中心として使用することが診療科の方針となった。そのため、プロトコル変更後の術後感染治療抗菌薬は SBT/CPZ が OPCAB で 84.2% (=16 症例/19 症例)、Valve operation で 66.7% (=12 症例/18 症例) を占めるようになった。

5-6. 考察 プロトコル変更前において、両手術とも CEZ を変更する症例が WBC (POD 3)

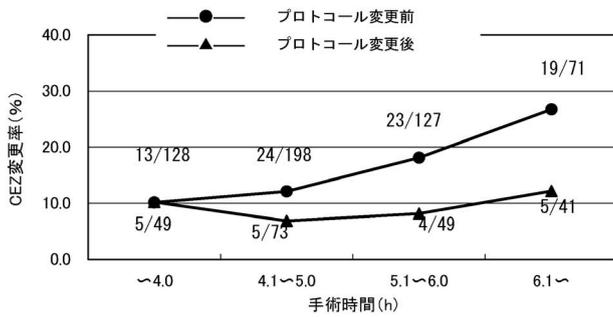


Fig. 4. Rate at which CEZ was Switched with Respect to the Duration of Surgery (OPCAB)

The values in the graph represent: number of patients in whom CEZ was switched/number of patients with respect to the duration of surgery.

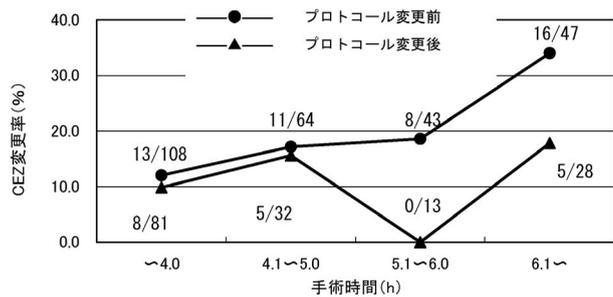


Fig. 5. Rate at which CEZ was Switched with Respect to the Duration of Surgery (Valve Operation)

The values in the graph represent: number of patients in whom CEZ was switched/number of patients with respect to the duration of surgery.

の値と関連することが予測され、OPCAB, Valve operation を対象とした調査の結果、消化器外科領域と同様に抗菌薬の中止又は変更の目安の1つとして、WBC (POD 3) の値が重要であることが判明した。手術時間について、5 時間を超える手術の場合、CEZ を変更する割合が高くなると考えられる。これは手術時間が延長した際の術中 CEZ 追加投与の未実施によるものと考えられ、手術終了時点まで有効血中濃度を保つためには CEZ の追加投与が必要となるであろう。

CEZ を変更する症例と WBC (POD 3) の値及び手術時間との関連について診療科へ報告した結果、プロトコル変更が行われた。つまり、1) WBC (POD 3) の結果にて CEZ の術後投与日数を術後 2 日間のみとし、術後 3 日目より術後感染予防目的での CEZ を中止とすること、2) 感染治療抗菌薬の必要性の有無については WBC (POD 3) の値を判断材料の1つとすること、3) 手術時間での検討結果によりプロトコル変更前は麻酔導入前の CEZ 1g 静注のみであったが、プロトコル変更後は麻酔導入前の CEZ 1g 静注に加え、手術時間が 4 時間を超えた際、術中 CEZ 追加投与を行うこととなった。

この結果、CEZ の術後投与期間が 2 日間へと短

Table 6. Antimicrobial Agents for Infection in the Group in which CEZ was Switched

第 2 選択薬	OPCAB			Valve operation			
	症例数	第 2 選択薬へ変更された平均術後経過日	変更抗菌薬の投与日数	症例数	第 2 選択薬へ変更された平均術後経過日	変更抗菌薬の投与日数	
プロトコル変更前							
OPCAB (79 症例)							
Valve operation (48 症例)							
カ系 ル抗 菌 薬 ベ ネ ム	IPM/CS	34	8.4	7.2	23	7.0	6.8
	IPM/CS+ 他の抗菌薬	9	6.6	8.6	4	6.0	8.8
	PAPM/BP	21	6.4	6.6	11	6.3	9.2
	PAPM/BP+ 他の抗菌薬	0	—	—	1	6.0	9.0
他のセフェム系抗菌薬	8	7.5	6.5	4	5.5	5.0	
上記以外の抗菌薬	7	8.4	7.6	5	6.8	6.5	
プロトコル変更後							
OPCAB (19 症例)							
Valve operation (18 症例)							
SBT/CPZ	16	4.2	5.7	12	4.3	11.3	
SBT/CPZ+他の抗菌薬	1	3.0	15.0	1	3.0	5.0	
他のセフェム系抗菌薬	1	7.0	15.0	4	6.8	5.5	
上記以外の抗菌薬	1	5.0	4.0	1	3.0	9.0	

End of the administration of antimicrobial agents replacing CEZ: Date on which the administration of all antimicrobial agents was completed in the combination therapy (2 agents) group. IPM/CS: Imipenem/Cilastatin, PAPM/BP: Panipenem/Betamipron, SBT/CPZ: Sulbactam/Cefoperazone.

縮されたにも係わらず（プロトコール変更前の CEZ の術後投与期間は OPCAB で平均 7.7 日， Valve operation で平均 8.7 日）， CEZ を変更する症例の割合は両手術とも減少した。また， Fig. 4, Fig. 5 で示す通り， 両手術でプロトコール変更後， 手術が延長した際の CEZ 変更率が低下していることから， 手術時間が 4 時間を超えた際の術中 CEZ 追加投与の有効性が明らかとなった。

プロトコール変更前の感染治療抗菌薬の 8 割以上がカルバペネム系抗菌薬であり， その問題点をプロトコールの見直しと同時に， 診療科へ問題提起を行った。 培養の結果が出るまでの Empiric therapy については SBT/CPZ を中心に使用することが診療科の方針となり， 培養結果にて続行又は変更が行われている。

まとめとして， 手術時間や術後投与期間を考慮した CEZ の適正使用指針を作成し， その指針に基づいた投与方法の変更の結果， 手術時間が延長した際の CEZ から他の抗菌薬への変更例が減少し， 術中 CEZ 追加投与の有効性が明らかとなった。 また， プロトコール変更前， CEZ から変更されている感染治療抗菌薬の大部分がカルバペネム系抗菌薬であったが， 耐性緑膿菌の問題点を考慮し， 現在， スルバクタム／セフォペラゾンの使用が行われて， 不必要なカルバペネム系抗菌薬の使用頻度を減少させることができた。

今回， 術後感染予防目的に使用されている CEZ の使用状況について CEZ 変更の有無から患者側の要因及び手術による要因に注目し， 調査した。 その検討結果を診療科へ提示することにより術後感染予防抗菌薬としての CEZ の適正使用及び， 患者に対しては不要な抗菌薬使用を回避できたと考える。 薬剤管理指導業務を遂行する中で， 薬剤使用についての疑問点から今回の検討を進め， 診療科との協議において 1 つの結果を導き出せたが， 最近， 叫ばれている薬剤管理指導業務の質の向上を遂行していくためには患者との服薬指導を通して， 患者の状態， 検査値の変動等を把握することにより， 薬剤の使用方法について検討を行うことが重要である。 また， 医師との薬学的協議により薬剤の使用方法が変更された場合， アウトカムを評価することがさらに重要である。 大井らは薬剤管理指導業務における薬学的協議の実践を報告し， 薬剤管理指導業務を通じた質の

向上について薬剤管理指導業務のフローチャートを示している¹⁹⁾が， こうした薬学的考察を行うことで， 医薬品適正使用に資する薬学的支援を推進できると考える。

REFERENCES

- 1) Nakashima H., Tsutsumi K., Hashiguchi M., Ebihara A., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 441-446 (1989).
- 2) Tsutsumi K., Nakashima H., Tateishi T., Imagawa M., Nakano S., *J. Clin. Pharmacol.*, **33**, 154-160 (1993).
- 3) Gotou N., Aoike M., Terasawa Y., Nakamura T., Masada M., Sugimoto I., *TDM Kenkyu*, **18** (1), 55-60 (2001).
- 4) Channer K. S., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 267-273 (1991).
- 5) Ishikawa T., *Teikyoku Igaku Zasshi*, **17**, 123-132 (1994).
- 6) Ohgitani S., Hunaki M., Hatsuda K., Katayama Y., Ito K., Tanaka K., Kodama J., Kushiro H., *Eiseikensa*, **33**, 143-147 (1983).
- 7) Cockcroft D. W., Gault M. H., *Nephron*, **16**, 31-34 (1976).
- 8) Okada R. D., Hager W. D., Graves P. E., Mayersohn M., Perrier D. G., Marcus F. I., *Circulation*, **58**, 1196-1203 (1978).
- 9) Verschraagen M., Koks C. H. W., Schellens J. H. M., Beijnen J. H., *Pharmacol. Res.*, **40**, 301-306 (1999).
- 10) Zatuchni J., *Am. Heart J.*, **108**, 412-413 (1984).
- 11) Guglielmo B. J., Hohn D. C., Koo P. J., Hunt T. K., Sweet R. L., Conte Jr. J. E. Jr., *Arch. Surg.*, **118** (8), 943-955 (1983).
- 12) Classen D. C., Evans R. S., Pestotnik S. L., Horn S. D., Menlove R. L., Burke J. P., *N. Engl. J. Med.*, **326**, 281-286 (1992).
- 13) Yokoyama T., Hiyama E., Takesue Y., *Gekkan Yakuzi*, **45** (6), 29-34 (2003).
- 14) Rebollo M. H., Bernal J. M., Llorca J., Rabasa J. M., Revuelta J. M., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **112** (4), 908-913 (1996).
- 15) Murphy P. J., Connery C., Hicks Jr. G. L., Blumberg N., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **104** (4), 1092-1099 (1992).
- 16) Yokoyama T., Hiyama E., "Sousyou · Ensyoun · Toutuukanri no Tebiki", ed. by Ogawa

- M., Ishiyaku syuppan Co., Ltd., Tokyo, 1996, pp. 22–27.
- 17) Sumiyama Y., *Yakkyoku*, **52**, 2176–2181 (2001).
- 18) Hirakata Y., “Taiseikinkansensyou no Riron to Zissen,” ed. by Hiramatsu K., Medicine and Drug Journal Co., Ltd., Tokyo, 2002, pp. 252–259.
- 19) Ooi K., Katayama T., Fuzioka M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 107–110 (2003).