

名古屋市立大学病院におけるTDM対象薬剤投与患者のTDM実施割合

水野裕之^{*1}, 前田 徹^{*1}, 黒田純子^{*1}, 笥 幸雄^{*1}, 加藤樹理江^{*1},
鱧部昌彦^{*1}, 黒野幸久^{*2}, 長谷川信策^{*1}

Patient Ratio of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) to Administration of the TDM Drugs in Nagoya City University Hospital

Hiroyuki MIZUNO^{*1}, Tohru MAEDA^{*1}, Junko KURODA^{*1}, Yukio KAKEHI^{*1}, Kirie KATO^{*1},
Masahiko WANIBE^{*1}, Yukihisa KURONO^{*2}, Shinsaku HASEGAWA^{*1}

Division of Pharmacy, Nagoya City University Hospital, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8602, Japan^{*1}

Laboratory of Hospital Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science, Nagoya City University, 3-1 Tanabedori, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan^{*2}

Abstract

The Therapeutic Drug Monitoring (TDM) contributes to proper use of the medication with a narrow effective area and the medication has an effective area is near the adverse effect appearance area.

However, there is few report on the investigation of patient ratio between performance of TDM and administration of the TDM-object medicine. This time, we investigated the TDM ratio of the patient to whom was done among patients to whom the TDM object medication was administered in one year of 2004 in the Nagoya City University hospital.

As a result, TDM ratio was about 27% of the patient to whom the object medication had been administered. The medication that blood level is important such as an immunosuppressive agent, lithium medications and glycopeptide antibiotics, the TDM ratio was more than 50%. On the other hand, the medication such as the salicylic medication for rheumatism, atypical antipsychotic medication for schizophrenia and aminoglycoside antibiotics, the TDM ratio was less than 10%.

It was thought the reason why the drug therapy for

schizophrenia was possible to alternate by other atypical antipsychotic medication, for rheumatism was possible to alternate by disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and for infectious disease was possible to alternate by newquinolone antibiotics. It is thought that TDM is an important strategy for doing an appropriate drug therapy, we want to increase to TDM ratio in the future.

Keywords : Therapeutic drug monitoring, blood concentration, patient ratio, performance of TDM, administration of TDM medicine

要 旨

TDM (Therapeutic Drug Monitoring) は、有効域が狭い薬剤や有効域と副作用発現域に近い薬剤において薬剤の適正使用に貢献している。しかし、対象薬剤が実際に投与されている患者のうちTDMが実施されている割合を調査した報告は少ない。今回、私たちは名古屋市立大学病院において平成16年の1年間にTDM対象薬剤が投与されている患者のうち、実際にTDMが実施された患者の割合について調査を行った。

*1 Hiroyuki MIZUNO, Tohru MAEDA, Junko KURODA, Yukio KAKEHI, Kirie KATO, Masahiko WANIBE, Shinsaku HASEGAWA

名古屋市立大学病院薬剤部 (〒467-8602 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地)

*2 Yukihisa KURONO

名古屋市立大学大学院薬学研究科病院薬剤学 (〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1)

受付日: 2005. 9. 15

受理日: 2005. 12. 12

その結果、実際にTDMが行われていた患者は対象薬剤を投与されていた患者の約27%であった。薬効群別には免疫抑制剤、リチウム製剤、グリコペプチド系抗生剤といった血中濃度が治療において重要である薬効群ではTDM実施割合が50%以上であった。一方、リウマチにおけるサリチル酸製剤、統合失調症治療剤、アミノグリコシド系抗生剤といった薬効群においてはリウマチでは免疫調節薬 (DMARDs)、統合失調症では非定型抗精神病薬、アミノグリコシド系抗生剤ではニューキノロン剤といった他の薬剤で薬物治療が可能であるため、TDM実施割合が低く10%以下であった。

TDMは適切な薬物治療を行っていくうえでの重要な方策であると考えられるため、TDMの実施割合を増加するようにしたい。

索引用語：薬物血中濃度モニタリング、TDM実施率、TDM対照薬の投与

I はじめに

薬物血中濃度の測定は1980年に躁うつ病治療剤の炭酸リチウムが保険点数化された。抗てんかん剤、ジギタリス製剤が翌年に¹⁾、以後徐々に薬剤が増加し、現在では7薬効群と4剤(表1)に特定薬剤管理料が健康保険において認められている²⁾。

これらの薬剤が投与されている患者に対して実際に血中濃度を測定し、有効血中濃度域内でコントロールされているかどうかを検討した報告は、紙カルテや処方箋からすべての患者についてTDMの実施状況を把握することは莫大な労力を必要とするためほとんど行われていな

い。

名古屋市立大学病院では新病棟移転に伴う電子カルテ化により、特定の薬剤が投与されている患者を把握することが容易となった。また、従来、薬物血中濃度を測定した患者については薬剤部においてデータベース化していた。この2つのデータベースを用いることによって、実際に投与されている患者のうち、血中濃度が測定されている患者の割合を容易に集計することができるようになった。

II 方法

2004年1月1日から2004年12月31日の1年間を調査期間とした。その間に名古屋市立大学病院を受診または入院し、特定薬物治療管理料を算定可能な薬剤を投与された患者数を電子カルテから抽出した。

薬剤部にTDMの検査依頼があった患者数を調査し、薬剤ごとに分類しその実施した患者の割合を算出した。

III 結果

調査期間中に対象薬剤を投与されていた患者は延べ5810人であった。調査期間中に薬物血中濃度を測定した患者数は延べ1569人であり、対象薬剤を投与されていた患者の約27%であった。

測定されている割合が多い薬効群は免疫抑制剤(69%)、リチウム製剤(62%)、グリコペプチド系抗生剤(55%)、メトトレキサート(45%)、抗てんかん剤(42%)であった。一方、測定割合が低い薬効群はサリチル酸塩(0.4%)、統合失調症治療剤(3.9%)、アミノグリコシド系抗生剤(4.6%)、抗不整脈剤(6.4%)であった(表2)。

表1 健康保険で特定薬剤指導管理料が認められている薬効群(薬品)名

抗てんかん薬
強心配糖体
抗不整脈薬
免疫抑制剤
アミノ配糖系抗菌薬
グリコペプチド系抗菌薬
統合失調症治療薬
テオフィリン
サリチル酸塩
リチウム塩
メトトレキサート

表2 薬効群から見た測定患者や割合

薬効群名	測定患者数(人)	投与患者数(人)	測定割合(%)
抗てんかん薬	958	2303	41.6
強心配糖体	113	587	19.3
抗不整脈薬	36	566	6.36
免疫抑制剤	129	187	69.0
アミノ配糖系抗菌薬	10	218	4.59
グリコペプチド系抗菌薬	102	187	54.5
統合失調症治療薬	9	233	3.86
テオフィリン	55	509	10.8
サリチル酸塩	1	280	0.357
リチウム塩	131	212	61.8
メトトレキサート	25	56	44.6

Ⅳ 考察

測定割合の多い薬効群は薬物治療において血中濃度の管理が重要な薬効群であった。一方、測定割合の少ない薬効群はリウマチでは免疫調節薬 (DMARDs)、統合失調症では選択的セロトニン受容体拮抗薬 (SSRI) といった他の薬剤で薬物治療が可能であるものであった。さらに詳しく薬効群別に検討してみると、免疫抑制剤の測定割合が2剤とも高かった (表3)。これは、過量投与時に患者への影響が大きいことと血中濃度が治療効果と相関が強いことが理由であると考えられた。

表3 免疫抑制剤の測定患者割合

薬品名	測定患者数 (人)	投与患者数 (人)	測定割合 (%)
タクロリムス	22	35	62.9
シクロスポリン	107	152	70.4

リチウム製剤の高い測定割合の理由については、投与される疾患 (躁うつ病) の特徴として躁うつ状態によるノンコンプライアンスの防止およびリチウムが腎臓から排泄されるため、腎機能障害時に体内に蓄積されることの2点が測定患者の割合を増加させている理由と考えられた。

アミノグリコシド系抗生剤とグリコペプチド系抗生剤では抗MRSA薬であるバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンの測定がなされていた (表4)。アミノグリコシド系抗生剤のトブラマイシン、アミカシン、ゲンタマイシンは多くの患者に使用されているが測定が本院以外で行われる外注検査で行われており、測定結果を即座に投与設計に反映させることができないため、まったく測定されていなかった。アミノグリコシド系抗生剤とグリコペプチド系抗生剤の使用時に耐性菌の発生を防ぐためには適切な血中濃度にする必要があると考える。今後、外注検査を院内で測定することへの変更や院内の感染対策委員会において血中濃度の測定の重要性を訴えることによって、これらの薬剤の使用の登録制と血中濃度測定の義務化が必要であると考えられた。

表4 抗生剤の測定患者割合

薬品名	測定患者数 (人)	投与患者数 (人)	測定割合 (%)
トブラマイシン	0	36	0.0
アミカシン	0	270	0.0
アルベカシン	10	42	23.8
ゲンタマイシン	0	70	0.0
バンコマイシン	64	112	57.1
テイコプラニン	38	75	50.7

抗てんかん薬は一部の薬剤を除いて測定割合は比較的高かった (表5)。ジアゼパムで測定割合が低いのは血中濃度対象疾患 (てんかん患者のみ) と他の疾患との区別がつかない患者がいたためと考える。また、クロナゼパムでは他の薬剤と比べて測定患者の割合が低かった。これは、他の薬剤では実際の血中濃度で有効域が定められているのに対し、クロナゼパムでは通常投与量から有効血中濃度が設定されているため³⁾と考えられた。最近、投与されるようになったクロバザムはクロナゼパムと同様に通常投与量から有効血中濃度が設定されている⁴⁾。しかし、使用経験が少ないため測定割合はクロナゼパムよりも高かった。

表5 抗てんかん剤の測定患者割合

薬品名	測定患者数 (人)	投与患者数 (人)	測定割合 (%)
フェノバルビタール	110	198	55.6
フェニトイン	169	486	34.8
カルバマゼピン	180	513	35.1
バルプロ酸	303	542	55.9
エトサキシミド	9	8	112.5
ジアゼパム	7	232	3.02
ニトラゼパム	8	14	57.1
ゾニサミド	74	172	43.0
アセタゾラミド	5	14	35.7
クロバザム	37	71	52.1
プリミドン	8	23	34.8
クロナゼパム	48	302	15.9

抗不整脈薬はアミオダロンとフレカイニドを除いて測定割合は低い (表6)。一部の医師には血中濃度を測定するよりも心電図により薬の効果を見たほうが早いとの意見もある。心電図は薬剤の効果の指標であり、血中濃

表6 抗不整脈薬の測定患者割合

薬品名	測定患者数 (人)	投与患者数 (人)	測定割合 (%)
プロカインアミド	0	16	0.00
ジソピラミド	5	105	4.76
アプリンジン	2	42	4.76
リドカイン	0	186	0.00
ビルジカイニド	11	111	9.91
メキシレチン	3	41	7.32
フレカイニド	2	10	20.0
シベンゾリン	3	32	9.38
ピルメロール	0	5	0.00
アミオダロン	10	17	58.8

度は薬剤の副作用を発現させないようにする指標と考えられる。そのため、副作用の発現を防ぐには血中濃度の測定が必要と考える。

しかし、現在、名古屋市立大学病院では不整脈の治療はカテーテルアブレーションが第一選択となっている。抗不整脈薬の投与はすぐにカテーテルアブレーションができない患者に限定して投与されている。そのため、投与が外来にて開始されることが多い。投与初期の過量投与を防ぐには上野らが提唱しているノモグラム⁵⁾の利用が必要である。今後、ノモグラムができていない薬剤においてもノモグラムの作製を期待する。また、アミオダロンは治療域が心室性不整脈では1.0~2.5 µg/mL、上室性不整脈では0.5~1.5 µg/mLであり、2.5~4.0 µg/mL以上になると神経系、消化器系の副作用が見られる⁶⁾ため治療域と副作用発現域が近い濃度にあるため測定が多くなされていたと考えられた。また、抗不整脈薬の特徴として一般病棟ではなくICU・CCUの患者で多く測定されていることが確認された。これは、これらの患者では絶食のため薬剤の吸収が不安定であったり、肝機能障害や腎機能障害のため排泄が不安定であったりするため測定が必要であったと推測された。

強心配糖体(名古屋市立大学病院ではジゴキシンのみ)やテオフィリン製剤は以前より継続して服用している患者の血中濃度が測定されていない。しかし、投与開始となった患者については必ず血中濃度が測定されていた。

統合失調症治療薬については投与患者数も少なくほとんど測定されていない(表7)。これは、統合失調症の治療薬は最近フマル酸クエチアピンやオランザピンなどの薬剤が数多く開発され、投与患者数が減少しているためと考えられた。そのため統合失調症の治療薬が測定されている患者は以前から投与されていた患者のうちノンコンプライアンスの疑い時や刑形の変更による投与量の決定時であったと考えられた。

表7 統合失調症治療薬の測定患者割合

薬品名	測定患者数(人)	投与患者数(人)	測定割合(%)
ハロペリドール	8	20	40.0
フロムペリドール	1	24	4.17

サリチル酸塩は血中濃度測定対象疾患がリウマチであるが、整形外科、膠原病内科における服用患者のなかにTDMを実施している患者はいない。今回の測定件数1件はICU入院患者で薬物中毒が疑われた症例であった。リウマチの薬は近年DMARDsや金製剤などいろいろな種類の薬剤が開発され、サリチル酸塩はリウマチでは使用されなくなったと考えられた。サリチル酸製剤は現在では抗炎症作用よりも血小板凝集抑制作用で使用されることが多くなったことが示唆された。

メトトレキサートは悪性腫瘍における投与時に血中濃度を測定することが認められている。名古屋市立大学病院では大量投与に用いられる200mg製剤のメトトレキサートが投与されていた患者はすべて血中濃度が測定されていた。これはメトトレキサートの排泄が遅延した場合に患者への負担が大きいことと中毒となった場合にロイコボリン(葉酸)を投与することにより副作用症状の出現が抑えられることが要因となっていると考えられた。

V まとめ

特定薬剤治療管理料が請求できる薬剤において実際に血中濃度が測定されているかを調査した。その結果、薬効群によって大きな違いが見られた。今後、実施されていない薬剤については薬剤の特徴を検討しながら実施率を増加するような対策をする必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 宮崎勝巳, 高橋保志編. TDMポケットガイド, 東京, 薬局新聞社, 1998: 8-10.
- 2) 矢後和夫監修, 木村利美編著. よくわかるTDM基礎から実践まで学べるLesson 96, 東京, じほう, 2004: 230-231.
- 3) 中村 任, 奥村勝彦, 特集TDMの薬剤業務への活用 抗てんかん薬のTDM, 薬局2004; 55: 1657-1664.
- 4) 皆川公夫, てんかんの薬物療法. Medical Academy News 2004; 869: 12.
- 5) 上野和行. 循環器疾患の薬物療法とTDM. TDM研究 2004; 21: 9-16.
- 6) 有田 眞, 小川 聡, 山口 巖, 中谷晴昭. 不整脈にアミオダロンをどう使うか. 東京. ライフメディコム, 2002: 25-44.