

【結果】

薬物血中濃度測定是件数は、施設別でみると、長岡中央総合病院が1ヶ月当たり478件で最も多く、以下、刈羽郡総合病院、中条病院が約150件と続き、厚生連全体の平均では106件であった(図1)。薬物群別でみると、厚生連全体の測定件数でテオフィリン製剤が1ヶ月あたり618件と最も多く、以下、抗てんかん薬、ジギタリス製剤、抗精神病薬と続いた(図2)。

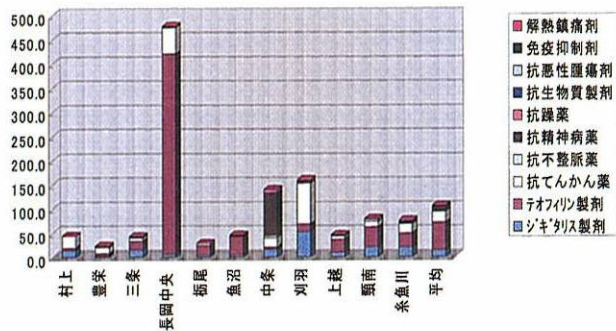


図1 薬物血中濃度測定件数 (施設別, 1998年4月~11月の1ヶ月平均値)

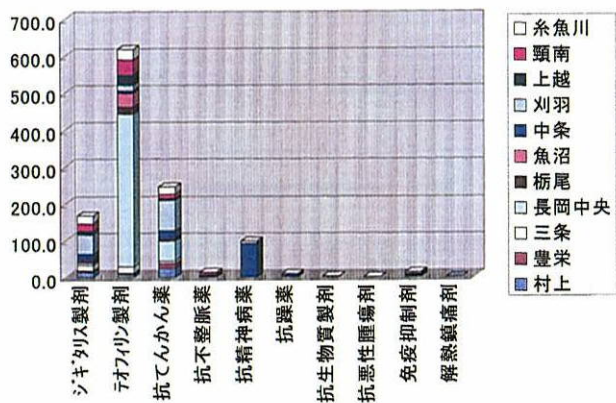


図2 薬物血中濃度測定件数 (薬物群別, 1998年4月~11月の1ヶ月平均値)

測定薬物の割合は、中条病院を除く10病院では、ジギタリス製剤、テオフィリン製剤、抗てんかん薬の3つの薬物群で87%以上の高い割合を示した。中条病院は、抗精神病薬が63%と高く、他の病院と違った傾向を示した(図3)。

測定部署を件数の割合で示すと、検査室64%、外注29%、薬剤部7%という結果であった(図4)。薬剤部では、長岡中央総合病院がフェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸、カルバマゼピン、メトトレキサートを、上越総合病院がテオフィリンとジゴキシンを測定しており、他の9病院の薬剤部は測定業務を行っていない。

TDM業務は魚沼病院がテオフィリンについて行っていたが、他の10病院は行っていない。但し、調査期間以前において、豊栄病院、栃尾郷病院、上越総合病院でテオフィリンについて行っていたことがあった。

【考察】

血中濃度を適正に制御して、治療効果を向上させ、副作用を回避することがTDMの目的で、そのためには薬物血中濃度

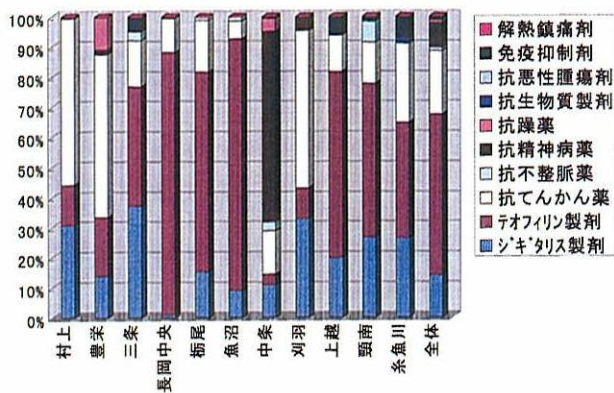


図3 血中濃度測定薬物の割合

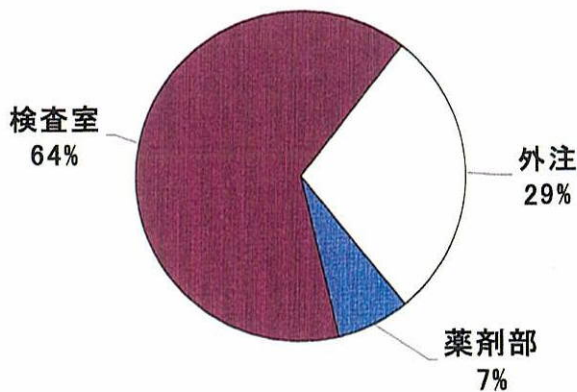


図4 薬物血中濃度測定部署の割合

の測定だけでは不十分な場合も多く、薬物動態学等の薬剤師の専門的知識を活用して、測定された結果を解析し薬物療法を評価するTDM業務が医療現場で広く実践されなければならないと考える。

1998年12月時点において、新潟県厚生連病院のTDMは、薬物血中濃度測定については、件数、測定部署等、施設間ではらつき、違いはあるが、すべての病院で行われ、測定件数のうち7%を薬剤部が測定していたが、TDM業務については、施設では魚沼病院のみで、対象薬物もテオフィリンの1薬剤のみが行われているにすぎず、これらのことから薬物血中濃度測定は行われているが、測定値自体その多くが、我々薬剤師の目に触れることがなく、TDM業務が広く実践されているとはいえなかった。また、全国レベルの薬剤部による薬物血中濃度測定またはTDM業務の実施状況のアンケート調査でも、200床以上660施設の回答からは30.3%が実施し、その内訳は測定のみ20.1%、TDM業務のみ33.2%、測定とTDM業務両方が46.7% (1998年調査)²⁾、200床未満552施設の回答からは11.1%が実施し、その内訳は測定のみ9.8%、TDM業務のみ70.5%、測定とTDM業務両方が16.4% (1999年調査)³⁾とTDM業務が広く実践されているとはいえない。

TDM業務を実践するためには効果的な研修会と薬剤師個々のさらなる努力が必要と思われ、TDM部会としては1998年12月のTDM実施調査後2000年6月までに2.に記した研修活動を行った。また、刈羽郡総合病院と栃尾郷病院が各病院薬剤部の努力で1999年の年度途中からTDM業務を開始したので各病院のTDM業務実績と実例を3.と4.に記した。

2. TDM実施調査後のTDM部会研修活動

1998年12月時点で、厚生連病院では、医薬分業が進んでいくことが予想されており、病院薬剤師業務の一つとして、TDM業務を実施できることを目標に、TDM実施調査後のTDM部会は活動していくことになり、すでに勉強することを決めていたMRSAに適応のある抗生物質の他に、1.のアンケートを行ってわかったすでに測定はかなり行われているテオフィリン、抗てんかん薬、ジゴキシンのTDMに取り組むことにした。実際の活動を表2に示した。

表2 TDM実施調査後のTDM部会研修活動

| | |
|---|------------------------|
| ・1999年4月24日 7名参加 | |
| アミノグルコシド系、グルコペプチド系抗生物質TDMにおけるSawchuk-Zaske法 | |
| ・1999年6月12日 7名参加 | |
| 2-コンパートメント静注モデル、点滴モデル | |
| アミノグルコシド系、グルコペプチド系抗生物質TDMにおける通常の非線形最小二乗法とベイジアン法 | |
| ・1999年9月11日 7名参加 | 1-コンパートメント静注モデル、点滴モデル等 |
| ・2000年3月11日 6名参加 | ジゴキシントDM 等 |
| ・2000年4月 8日 13名参加 | バンコマイシントDM 等 |
| ・2000年5月13日 7名参加 | フェニトイントDM、カルバマゼピントDM 等 |
| ・2000年6月24日 12名参加 | テオフィリントDM 等 |

3. 刈羽郡総合病院のTDM業務実績と実例

刈羽郡総合病院は病床数440、2000年6月の薬剤師数15、処方箋枚数1日当たり、外来680枚、入院170枚、院外処方箋は、1日当たり220枚の分業率24.5%の病院である。1999年8月より、TDM業務を開始した。TDM業務対象薬物は抗てんかん薬、ジゴキシンの、テオフィリンで、1999年8月から2000年7月の1年間のTDM実績は、総件数160件、月平均13.3件で、抗てんかん薬が136件、85%と多くの部分を占めている(表3)。抗てんかん薬は小児科外来からの依頼、ジゴキシンの主には内科病棟からの依頼となっている。2000年4月からは、透析患者にもTDM業務を開始した。理由は、腎機能が廃絶している患者には腎排泄型薬物の投与方法が難しく、TDMによる個別の投与設計が有効だと考えたからである。

表3 刈羽郡総合病院のTDM業務実績

| | |
|-------------------------------|---------------|
| 病院概要(2000年6月) | |
| 病床数: 440 | |
| 薬剤師数: 15 | |
| 処方箋枚数: 外来 680枚/日 | 入院 170枚/日 |
| 院外処方箋: 220枚/日 (分業率 24.50%) | |
| TDM実績(1999年8月~2000年7月) | |
| カルバマゼピン 46件 | バルプロ酸 76件 |
| フェニトイン 12件 | ゾニサミド 1件 |
| フェノバルビタール 1件 | (抗てんかん薬 136件) |
| ジゴキシンの 12件 | |
| テオフィリン 12件 | |
| 合計 160件 (1ヶ月平均 13.3件) | |

実例2例を以下に呈示した。

実例1(表4、図5):カルバマゼピンの治療域は一般に4~12μg/mlで、測定値4.1μg/mlだけをみると薬物濃度は一見、

治療域にあるように思われるが、この測定値と患者データから患者固有の薬物動態値を求め、患者の時間経過に伴う薬物濃度の推移曲線を作成すると、図5の下の変動曲線が得られ、現在の投与量50mg/dayでは十分な治療域に達していない事が分かる。平均血中濃度を7μg/mlにするには、テグレートールを98mg/dayに増量することが必要で、予想されるシュミレーションカーブは図5の上の曲線ようになる。薬剤部として臨床での推奨投与量を100mg/dayとして医師に提出した。この患者の服用量は100mg/dayに増量となっており、2週間後に血中濃度が測定されたが、その測定値はほぼ図5の上の曲線にあり、ほぼシュミレーション通りに血中濃度が推移しているものと思われた。このように、TDMを行うことで薬物濃度が治療域の範囲内に良好に分布しているかどうかを正確に把握でき、更に投与量の変更に伴う血中濃度の変化をあらかじめ予測する事が可能になる。

表4 刈羽郡総合病院のTDM実例1(1)

患者:1歳6ヶ月 女児
症状:てんかん

Rp. テグレートール細粒 50mg
2×1 5日分

血中濃度:4.1 μg/mL

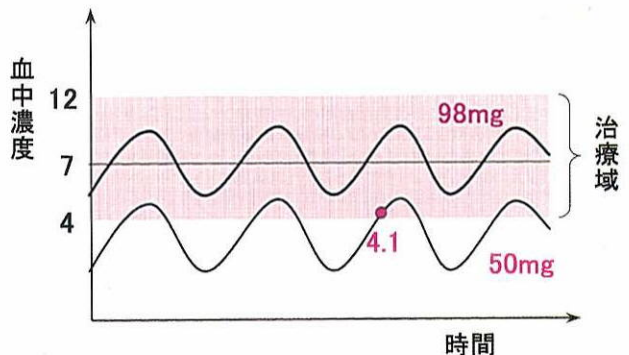


図5 刈羽郡総合病院のTDM実例1(2)

実例2(表5、図6、7):バルプロ酸の治療域は一般に50~130μg/mlである。1999年11月の血中濃度測定値は71.5μg/mlで、測定値と患者データより、血中濃度変動曲線を描くと図6のように治療域に良好に分布している。ところが、2000年1月の測定値は13.9μg/mlと低値を示した。服用開始から1年近く経過している事、血中濃度を低下させるような併用薬の存在や、肝機能・腎機能などの検査数値の変動がなかった事より、服薬状況の不良を疑い、医師には、薬物の増量案は提示せず、ノンコンプライアンスの可能性を伝えた。医師も、服薬不良と判断し、1日量500mgは変更せず、以降は患者さんの両親に薬の管理をお願いした。2週間後の測定値は62.6μg/mlと上昇し、解析による曲線グラフも治療域に分布した(図

7)。この患者は、発作がなくなると薬を飲まなくなる傾向がある為、以後も定期的な測定が必要である。小児科外来では、患者に変動曲線を見せながら、治療域に血中濃度が分布していないと、また発作が起こる可能性がある事を伝え、服薬コントロールに役立っている。

表5 刈羽郡総合病院のTDM実例2(1)

患者:11歳 男児
症状:欠神発作
Rp. セレニカR 500mg
2×1 14日分
血中濃度:71.5 μg/mL

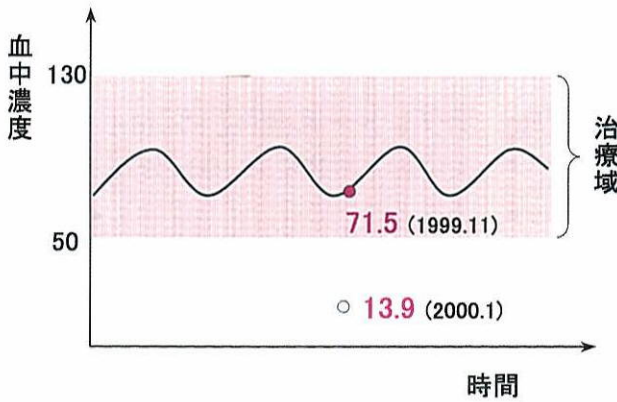


図6 刈羽郡総合病院のTDM実例2(2)

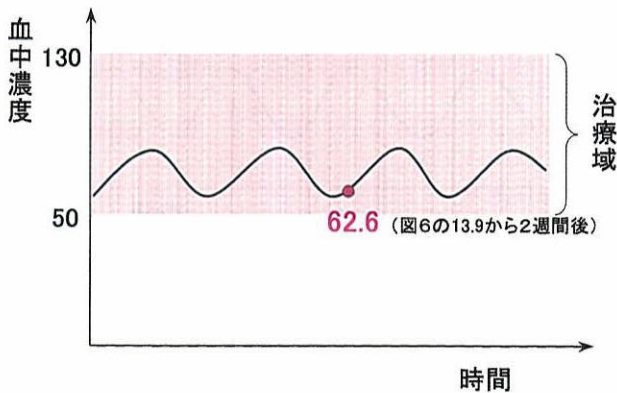


図7 刈羽郡総合病院のTDM実例2(3)

4. 栃尾郷病院のTDM業務実績と実例

栃尾郷病院は病床数144、2000年6月の薬剤師数5、処方箋枚数1日当たり、外来14枚、入院36枚、院外処方箋は、1日当たり397枚の分業率96.6%の病院である。1999年11月末より、TDM業務を開始した。TDM業務対象薬物はジゴキシン、テオフィリン、バンコマイシンで、1999年11月末から2000年7月の約8ヶ月間のTDM実績は、総件数61件、月平均7.6件で、

テオフィリンが51件、83.6%と多くの部分を占めている(表6)。

表6 栃尾郷総合病院のTDM業務実績

| | |
|---------------------------------|----------------------|
| 病院概要(2000年6月) | |
| 病床数: | 144 |
| 薬剤師数: | 5 |
| 処方箋枚数: | 外来 14 枚/日 入院 36 枚/日 |
| 院外処方箋: | 397 枚/日 (発行率 96.61%) |
| TDM実績(1999年11月末~2000年7月) | |
| テオフィリン | 51 件 |
| ジゴキシン | 7 件 |
| バンコマイシン | 3 件 |
| 合計 | 61 件 (1ヶ月平均 7.6 件) |

実例2例を以下に呈示した。

実例1(表7、図8):入院して、すぐにジゴキシン半錠が投与。1週間後の1/28にトラフ値の採血があり、0.7ng/mlであった。この時TDMの依頼はなかった。この日から1錠に増量となり、5日後の2/2に食欲がなくなり、医師はジギタリス中毒を疑って11:30に測定、2.4ng/mlであったということで、14時過ぎ頃、TDM依頼があった。この2.4ng/mlは、分布相の可能性が高かったので、もう1回測定をお願いし、15:20に採血、1.6ng/mlであった(表7)。分布相の可能性の高い2/2の11:30の測定値を除いて1-コンパートメントモデルを使用し、ベイジアン法で患者パラメータを推定し、血中濃度推移を描くと図8の曲線になり、このまま、1錠のスケジュールで行くと、定常状態では、図8の赤の曲線のようにピーク値が約2ng/mlになるものと予測された。ジゴキシンの有効域は、一般に0.8~2ng/mlであるが、これは外国人によるもので、日本人の場合、1.5ng/mlを越えると、約60%の方が消化器症状の副作用を訴えたという報告や、日本人では有効域を0.5~1.5ng/mlが適切と考えられるという報告もあり^{4) 5)}、また、この患者はすでに食欲がないということであったので、減量の再投与計画を立案、医師に1日休薬した後1日半錠を推奨した。推奨スケジュールでは図8の青のカーブが予想され、有効域を保つことができると推定された。実際、この推奨した投与方法になった。その後、血中濃度は測定されていないが、食欲不振はなくなり、2/14に退院された。

表7 栃尾郷病院のTDM実例1(1)

| | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| 患者情報 | |
| 年齢: | 80才 |
| 性別: | 男性 |
| 身長: | 165cm |
| 体重: | 50kg |
| 併用薬 | |
| ① | コナン(10)1/2T |
| | ラシックス(20)1T |
| | アルダクトンA(25)1T 1XM |
| ② | イノキテン(10)3T 3XN |
| ③ | アモバン(7.5)1T 1Xvds |
| 腎機能: | Scr=0.55 mg/dL BUN=23.4 mg/dL (1/28) |
| 肝機能: | GOT:19 IU/L GPT:19 IU/L (1/28) |
| 経過 | |
| ・2000/1/21 心不全にて入院 | |
| ジゴシン(0.25)1/2T 1XM 開始となる | |
| ・1/28 7:00 採血 | 0.7 ng/mL |
| ・1/28 | ジゴキシン(0.25)1T に増量 |
| ・2/2 朝 | 食欲不振あり |
| 11:30 採血 | 2.4 ng/mL |
| 15:20 採血 | 1.6 ng/mL |

血中濃度(ng/mL)

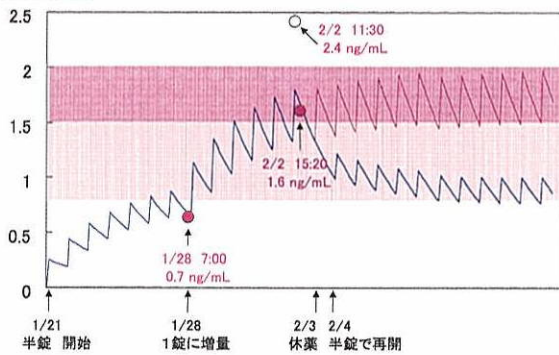


図8 栃尾郷病院のTDM実例1(2)

表8 栃尾郷病院のTDM実例2(1)

| 患者情報 | |
|-----------|---|
| 年齢 | 44才 性別: 男性 身長: 165cm(目測) 体重: 70kg(目測) |
| 基礎疾患 | 脳発育不全 |
| 併用薬 | エスクレロ剤 |
| 腎機能 | Scr=0.60 mg/dL BUN=42.0 mg/dL (3/21) |
| 肝機能 | GOT:111 IU/L GPT:85 IU/L (3/21) |
| 経過 | |
| 2000/2/23 | 皮下膿瘍、陰嚢水腫にて入院 |
| 3/22 | 口腔、鼻腔、糞便中 MRSA(3+)を検出 20時より VCM 1g×2/日(10時、20時)1時間点滴 開始 |
| 3/24 | 11:00 採血 14.5 μg/mL 11:10~12:10 VCM 1g 点滴 14:10 採血 30.0 μg/mL 2点の測定値より、定常状態で理想域を超えると予想 医師に報告、1回 0.5g×2/日に変更 17:00 採血 23.8 μg/mL (測定は3/27 午前) 17:00 すき頃から 首の下、全身に赤い発疹出現、投与中止 |

実例2(表8、図9):3/22に口腔、鼻腔、糞便中より、MRSAが検出され、バンコマイシン1回1gを1日2回10時と20時に1時間点滴で、3/22の20時より開始された。3/24(金)に3回採血され、3回目の17時の検体の測定は、休日にはいるため、翌週の月曜の午前になった。また、解析に必要な体重については、この患者の体重の実測は難しく、目測の体重を使うことにした。2回目の測定値を得たところで解析、このままのスケジュールでは、定常状態で理想域を越える血中濃度に達する可能性があったため、医師にすぐに連絡。半量の1日2回1回0.5gのスケジュールに変更となった。実際は、3回目の採血後の17時過ぎ頃から、首の下、全身に赤い発疹が出現し、バンコマイシンは投与中止となった(表8)。図9の赤の曲線は、「バンコマイシンTDM研究会」が算出した日本人成人患者における母集団パラメータの平均値を使って、この患者をシミュレーションしたカーブで、このシミュレーションではトラフ値が5~10 μg/ml、点滴終了1~2時間値が25~40 μg/mlという理想域に近い血中濃度推移となった。しかし、実際、測定してみると、赤いカーブよりかなり高い値が測定され、3点の測定値を用いたベイジアン法で解析すると、青のカーブのようになり、定常状態ではトラフ値は約20 μg/ml、点滴終了1時間値が42~45 μg/mlと理想域を越える血中濃度推移が予測された。実際のTDMでは、2回目の測定値がわかった時点で解析、図9の青よりは若干低めだったがほとんど同じような曲線が予測された。予想していた血中濃度よりかなり高くなったのは予想に使用した目測の体重と真の体重との誤差や患者に用いた平均的薬物動態パラメータと患者の真の薬物動態パラメータがかなりかけ離れていた可能性が考えられるが、血中濃度を実測する意義を実感した例であった。

今後の課題

厚生連病院におけるTDM業務は、アンケート調査を行った1998年12月時点に比べると少しは前進したが、まだ、TDM業務が広く実践されているとはいえない。今後もより広く実践されるよう努力していきたい。今後TDM業務を展開していくうえで、表9に示したTDM学会会長、明治薬科大学教授の緒方宏泰先生の考え方⁹⁾は非常に参考になると思われる。

また、厚生連病院の医薬分業が進んでいく中、病院薬剤師業務として薬剤管理指導業務がますます重要かつ中心的業務となってきた。薬剤管理指導業務による医薬品適正使用のよりいっそうの貢献のためにTDMや薬物動態学は必ず役に

血中濃度(μg/mL)

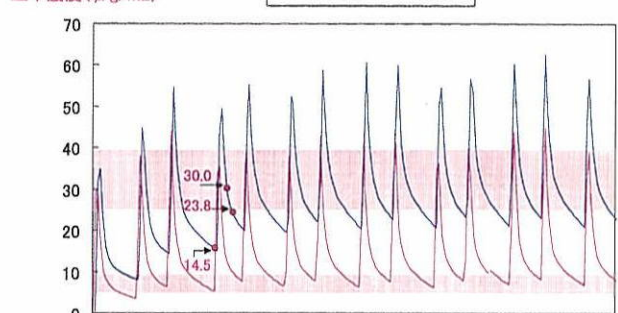


図9 栃尾郷病院のTDM実例2(2)

表9 TDM今後の展開

- 薬物血中濃度を測定し、その値を一つの情報にして薬物治療の適正化をはかることがTDMの目的
- 薬物体内動態の考え方を必要とするが、血中濃度に基づく体内動態の解析が目的ではない
- ベッドサイドにおいて患者さんの薬物治療のモニターを行う上で不可欠な要件として、医療従事者に理解していただくことが必要
- TDM=計算(コンピュータ)=難解といったTDMの概念ではなく、もっと誰もがベッドサイドで簡単に行うことができ、しかも治療に大きな影響を与えることのできる実践的なTDMのための考え方を作り上げていくことが特に必要
- 患者さんの状況把握を最優先し、その副次的情報として薬物濃度を積極的に活用することが重要
- TDMはベッドサイドで患者さんのケアにあたる薬剤師や医師が行う業務でなくてはならない。その意味で、専門的にする業務ではない

(緒方宏泰:TDMの臨床上的有用性と実施時の留意点、TDM研究,15,7(1998))

立つと思われ、新人の薬剤師でもすぐに業務できるようなTDMや薬物動態学も取り入れた薬剤管理指導業務の具体的な業務指針を構築しなければならないだろう。この実現にも努力していきたい。

参考文献

- 1) 奥村勝彦: これからの医療におけるTDMの重要性. 月刊薬事Vol.40, No.13, 17 (1998)
- 2) 月刊薬事編集部: 第7回病院薬局調査(上). 月刊薬事Vol.40, No.11, 201 (1998)
- 3) 月刊薬事編集部: 第8回病院薬局アンケート調査結果について. 月刊薬事Vol.41, No.12, 357 (1999)
- 4) 上野和行, 宮井一義: 血中ジゴキシン濃度中毒域の再検

- 討. 病院薬学17, 34 (1991)
- 5) 上野和行, 他: ジゴキシンの副作用発現頻度に及ぼすTDMの寄与. 病院薬学21, 105 (1995)
- 6) 緒方宏泰: TDMの臨床上での有用性と実施時の留意点. TDM研究, 15, 7 (1998)

Original article

Current Status of TDM at Niigata Prefecture Koseiren Hospitals and Future Tasks

Norio Nishino^{*1)}, Hajimu Oshimi^{*2)}, Miyoko Suzuki^{*2)},
Naoko Kobayashi^{*2)}, Shichiro Watanabe^{*2)}, Junko Yamada^{*3)},
Yoshitoyo Toyama^{*3)}, Hiroko Katano^{*3)} and Tatuya Saito^{*3)}

Abstract

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a task that can contribute to the proper use of pharmaceutical products, but measuring blood drug concentrations is often an inadequate means of accomplishing it, and in such circumstances it is important to apply the specialized knowledge of pharmacists in regard to pharmacokinetics, etc., to analyze the results of the measurements, submit the information to physicians, and evaluate the drug therapy. Pharmacists have begun the task of analyzing measurements of theophylline and submitting the information to physicians (called transportation demand management [TDM]) in Niigata Prefectural Koseiren hospitals, starting about 10 years ago at Toyosaka Hospital and Uonuma Hospital, in 1990 at Tochiogo Hospital, and in 1992 at Joetsu General Hospital. However, the results of a survey of TDM at Niigata Prefecture Koseiren hospitals in recent years, selecting April to November 1998, as the target period, revealed that an average of 106 TDMs a month were performed in relation to drug blood concentration measurements, primarily in 3 drug groups, digitalis preparations, theophylline preparations, and antiepileptics, but the TDM work was only conducted at Uonuma Hospital. The Niigata Prefectural Koseiren Pharmacists' Association established its own TDM training meeting in 1989 and made an effort to put TDM into practice, but it was obviously inadequate. As it continued with the training meetings after the TDM implementation survey, TDM was instituted at Kariwagun General Hospital and Tochiogo Hospital during fiscal year 1999, with 13.3 TDMs a month being performed at Kariwagun General Hospital and 7.6 a month at Tochiogo Hospital, and although it still cannot be concluded to be sufficient, TDM work is now being carried out. In the future it seems that it will be necessary to make efforts to further expand the implementation of TDM and to develop a specific work policy that incorporates TDM and pharmacokinetics into drug management guidance work.

Key words : TDM, blood drug concentrations, pharmacokinetics, proper use of pharmaceutical products, drug management guidance work

*¹⁾Pharmacy Department, Joetsu General Hospital
Gochi 2-1-1, Jouetu, Niigata 942-8588

*²⁾Pharmacy Department, Kariwagun General Hospital
Kitahanda 2-11-3, Kashiwazaki, Niigata 945-8535

*³⁾Pharmacy Department, Tochiogo Hospital
Sakaecho 2-1-50, Tochio, Niigata 940-0294