

第7章 薬剤有害事象の予防における臨床薬剤師の役割

ポイント

臨床薬剤師が臨床ケアに直接関わることが、入院患者や外来患者に対する投薬ミスや薬剤有害事象（ADEs）を減少させることにつながるかどうかについて、文献をレビューした。その結果、現時点では、臨床薬剤師の利点を支持する研究は一つだけしか存在していなかった。この研究は、臨床薬剤師を集中治療室に配置したことがADEsの減少に効果的であったことを無作為化比較試験で示している。

背景

多数の文献が、臨床薬剤師がさまざまな保健医療分野において果たす役割について述べている[1-8]。文献の大部分はこの報告書には直接関係のない（経済的利点[4,8]、患者の服従[6]や薬剤モニター[2,3]などの）影響の測定に焦点をあてている。近年、投薬エラーや薬剤有害事象（ADEs）の系統的分析から、医薬品の使用の質や安全性に対する臨床薬剤師の及ぼす影響が注目されている[9-12]。本章では、臨床薬剤師が臨床診療に直接関わることが、入院患者や外来患者に対する投薬ミスや薬剤有害事象（ADEs）を減少させるかどうかに関するエビデンスをレビューした。

実践内容

臨床薬剤師は、薬剤使用過程（薬のオーダー、オーダー転写、調剤、投薬、モニタリング）のすべてに関わっている。本章でレビューする研究の中で臨床薬剤師の活動は実に多様である。ある研究は、集中治療室におけるラウンド[13]にフル参加し、終日質問に対応する薬剤課長の役割を評価している。又、他の研究では、以前には薬局で行われていた入院前後の薬剤オーダー票の確認[14]やチェックの実行を病棟で行う病棟薬局を評価している。

ある研究によれば、薬剤師は患者が退院する際にも、特に高齢患者退院時のコンサルテーション[15]において重要な役割を担っている。薬剤師は、医師のコンサルト役として、又医師の処方について患者が知識を深める際に役立っている。外来診療の研究でも臨床薬剤師の役割はさまざま、コンサルテーションサービス[16-18]、患者教育[16-18]、治療薬物モニタリング[3]、フォローアップのための患者への電話[3,16-18]などの報告がある。

対象となる安全問題の頻度と重大性

入院中にADEsによって傷害を受けた患者もしくはADEsによる死亡者は、年間77万人

を越えると推定されている[19-21]。少数の病院がとどめた記録によれば、その発生率は入院患者 100 名あたり 2~7 件である[11, 19, 22, 23]。研究者によって用いられる ADEs の基準や定義が異なっていることから[24]、米国全体における正確な推定は困難である。ある調査では、成人入院患者における本来予防可能な ADEs の発生割合は、オーダー時に 56%、薬剤施用時 34%、オーダー転写時 6%、調剤時 4%と報告されている[22]。この調査では予防可能な ADEs と一般的に考えうる薬剤は、鎮痛剤が最も多く、次いで鎮静剤、抗生物質の順である。外来医療において行われた研究は更に少ない。最近の横断的図表レビューや患者ケアの研究では外来成人プライマリーケア患者の 3%に ADEs が発見されたとの報告もある[25]。

予想される影響

院内薬剤部の多くは調剤相談サービスを提供している[26]。しかし、どのような内容のサービス（例えば医師同伴による病棟の巡回など）を提供しているのかは不明である[13]。院内薬局は、外来医療分野サービス（例えば、クリニック、ナーシングホーム、デイケア[26]）に対して、さまざまなサポートを提供しているが、臨床薬剤師の本質的活動は統一的に特徴付けられてはいない。

研究デザインと結果

外来における臨床薬剤師の評価に関する系統的レビュー論文は 3 件[5,17,18]検索した。このうち最も厳密な方法論に従っていること、前掲の論文[5-17]の参考文献表がついていることから一番新しい論文[18]のみを採用した。この論文[18]の中に含まれていない外来診療における臨床薬剤師の患者への影響に関する研究は 1 件のみ検索した。この研究は外来通院中のうっ血性心不全患者の管理に対する臨床薬剤師参画の評価を行ったランダム化比較試験論文[16]なので、これも採用した。

古いレビュー論文[2]では、入院医療における臨床薬剤師の系統的レビューは無かったが、関連性のある論文の完全な要約があり、入院医療での ADE 発見と報告で果した臨床薬剤師の役割を評価した 8 つの研究が収められていた。これらの研究をまず予備的にレビューした結果測定した評価はレベル ADEs の発見そのものを目的としている)であったため、本章では検討の対象外とした。さらに古い後ろ向き前後比較研究(レベル 3)[14]は本章の採用基準に合致しなかったが、更に 2 件の入院医療における臨床薬剤師の役割の研究、前向き前後比較研究(レベル 2)[13]とランダム化比較試験(レベル 1)[15]は採用基準に合致した。

入院・外来での臨床薬剤師による治療薬のモニタリングに焦点を合わせたメタ分析論文[3]も採用した。このメタ分析に収められた研究は比較観察研究(レベル 3)や非ランダム化臨床研究(レベル 2)がそのほとんどであり、ランダム化比較試験(レベル 1-3A)一件を

採用した。

表 7.1 はこの章でレビューした研究のリストであり、顕著な特徴を記したものである。全ての成人患者が対象である。文献検索に上った小児対象研究 1 件のみであり、この研究は比較グループ（レベル 4 デザイン）がないため除外した。

採用論文の中で結果レベル 1 を得たものは死亡[16]を含む心不全に関わる臨床事例と ADE[13]から成るものであった。ある研究は患者に ADE[13,27]の自己申告を求めて電話インタビューを用いていた。この研究は外来医療における臨床薬剤師の系統的レビューにさまざまな分析における発見を合わせて取り入れていたため除外した。

処方に関する研究では、結果レベル 2 と 3 との区別はやや曖昧である。治療薬の選択や投与量がどの時点で、適正レベル以下でなくエラーとなるのかを正確に定義することが困難であるためである。血中濃度のような客観的結果を用いた研究でさえ、そのアウトカム指標（例えばバンコマイシン濃度のモニター[28,29]）に対する患者の治療成果と関連が弱い場合があるため、レベル 2 をレベル 3 とする方が適切とした。本章では、ある場合にはこの判断は主観的であることを認めて、処方上の問題（不適切な治療薬の選択、投与量のエラー、投与回数のエラー、薬剤相互作用の発生、治療薬の重複投与、薬剤アレルギー反応[15]を含む）やさまざまな薬物の血中濃度[3]も含む、レベル 2、3 の研究も採用した。

実践の有効性のエビデンス

リーブの研究[13]においては、臨床薬剤師配置の前後で、薬剤オーダーに起因する予防可能な ADEs が、入院医療において 66%も有意に減少したことが示されている[13]。退院時の高齢患者の研究では投薬ミスが臨床的にも統計学的にも有意に減少したことが報告されている[15]。有効血中濃度モニタリングの効果に関するメタ分析[3]では測定された効果の大きさは中程度で、統計学的に有意な結果を示した研究は 2 つしかなかった。

外来における臨床薬剤師のサービスに関する包括的レビューでは、高血圧や高脂血症、慢性心不全、糖尿病の患者に対し、プラスの影響力が得られたと報告されている[18]。しかし、このレビューの著者は重大な限界を設けている。すなわち、臨床薬剤師のサービスと他の医療職の提供サービスを比較した研究が二つしかないこと、この二つの研究は重大な先入観を伴っているため、これらの結果を一般化することは難しいということである。

その結果、著者は外来薬剤師介入の効果を証明するより厳密な研究の必要性を強調した。死亡例や心不全例で重要な減少を認めたという報告[16]もある。しかし、これらの成果は、臨床薬剤師の関与に対するより綿密なモニター（テレメトリーも含む）や追跡調査を行ったり、より高度の心不全に対する治療薬（ACE 抑制剤）が患者に投与されたことも影響していると考えられる。この利点を他の状況にまで一般化することは困難である。というの

もたいていの場合、うっ血性心不全「13」の治療における ACE 抑制剤ようなめざましい治療成績を上げる唯一の投薬による治療プロセスというものはありません。

潜在的な害

臨床薬剤師の導入は、通常の患者ケア活動を混乱させる可能性も考えられる。しかし、臨床医の臨床薬剤師に対する反応を査定した 2 つの研究ではその受け入れは良好で[13,27]、臨床薬剤師の参画によって、臨床医の処方行為が変化したことを確認している。

コストと実践

入院治療における資源活用状況と費用節約効果を調べた研究が 2 件あった[13, 31]。集中治療室における研究では、その病院の臨床薬剤師の勤務時間や人材場所を適切に再配置することで、年間 27 万ドルの節約となる可能性が示されている[13]。マクミランらはある大規模大学病院において、6 人の臨床薬剤師の一月間の介入をすべて調査し、年間で 39 万 4000 ドルの節約となると見積った[31]。

外来診療における薬剤師の役割を系統的にレビューした研究[18]によると、臨床薬剤師の介入は計画的な服薬を促し、サービス活用の増加、無計画なサービスの利用、専門医受診、薬の種類・費用の減少につながる可能性を示している。

コメント

現時点では、「臨床薬剤師の集中治療室への配置が ADEs を減少させた」という臨床薬剤師の利点を支持する根拠を示す研究は一つだけしか存在していない[13]。入院患者の薬剤使用の安全と質に対する病棟臨床薬剤師の影響力を控えめながら支持する追加研究[14]がある。外来診療への臨床薬剤師の配置によって ADEs が防止できることを証明した研究は実証性が少なく、説得力はない。入院医療においては他に十分に検証された臨床薬剤師の介入の利点や見込みの持てる結果を与えられるならば、投薬エラーや ADEs における臨床薬剤師の介入の影響力を検証するより集中的な研究によってその利便性は保証される。

表 7.1 薬剤有害事象と投薬エラーに対する臨床薬剤師の影響に関する研究

研究	研究デザイン	研究成果	結果
Beney, 2000 [18] 外来診療における薬剤師の役割と影響に関する	レベル 1A (系統的レビュー)	レベル 1-3 (様々な患者アウトカム、代用アウトカム)	高血圧・高脂血症・慢性心不全・糖尿病患者においてアウトカムの改善が認め

る系統的レビュー； 16,000 名の外来患者と 薬剤師 40 名を含む		トカム、医師の処方行為と資源利用に及ぼす影響)	られた
Gattis, 1999 [16] 一般循環器疾患クリニックでフォローされていた左心不全患者 181 名	レベル 1 (ランダム化割付臨床試験)	レベル 1 (死亡率と心不全に関係する他の臨床アウトカム)	死亡者数あるいは他の心不全関連イベント数：対照群 16 名対介入群 4 名 ($p<0.005$)
Leape, 1999 [13] ボストンの三次医療施設 (マサチューセッツ総合病院) における循環器集中治療室に入室した患者 315 名	レベル 2 (対照群を有する前向き前後比較研究)	レベル 1 (薬剤有害事象)	予防可能な薬剤有害事象の発生割合が 66% 減少した ($p<0.001$)
Leach, 1981 [14] 英国バーミンガムの Queen Elizabeth 病院に入院中の患者 315 名	レベル 3 (後ろ向き前後比較研究)	レベル 2 (さまざまなタイプの投薬エラー)	全体的な投薬エラーが 40-50% 減少した 対象とした 8 種類のエラーすべてが減少した (このうち 5 つで統計学的に有意な減少が認められた)
Lipton, 1992 [15] 3 種類以上の投薬を受けて退院した高齢患者 236 名	レベル 1	レベル 2 & 3 (処方上の問題)	処方上の問題は少なくなった ($p=0.05$)
Ried, 1989 [3] 対象患者集団は報告されていないが、文献のレビューから、成人の入院患者を対象とした研究がほとんどであると考えられる。	レベル 1A-3A (比較観察研究や非ランダム化試験を主に解析したメタ分析)	レベル 2 & 3 (さまざまな薬剤の血中濃度：ピーク値、最低値、中毒濃度)	ピーク値・最低値が治療閾に入る確率が高くなり、中毒閾に達する確率が低くなった。 しかし効果サイズはそれほど大きくなかった (統計学的に有意であった測定値は二つだけであった)

