〈研究報告〉

慢性腎臓病患者における経口抗微生物薬の適正投与量を目指した 処方監査システムの構築

朝居祐貴*¹⁾・山本高範¹⁾・鈴山直寛¹⁾・松田明里紗¹⁾・ 伊藤文隆¹⁾・井端英憲²⁾・阿部康治¹⁾

- 1) 国立病院機構三重中央医療センター薬剤部
- 2) 国立病院機構三重中央医療センター呼吸器科

(2020年4月24日受付)

抗微生物薬の多くは腎排泄型薬物であるため、腎機能に応じた適正投与量への減量を考慮する必要がある。しかし、薬剤師の知識や経験に差が存在するため、薬剤部全体として適切な疑義照会が行われているとは言い難いのが現状である。そこで本研究では、薬剤師が腎機能に応じた適正投与量の処方監査を行うことを目的として、電子カルテの処方画面変更と腎排泄型経口抗微生物薬への用量調節を提案する2つのシステム(以下、本システム)を構築した。本システムは、1.電子カルテ処方画面で、腎排泄型抗微生物薬の医薬品名に【腎】と表示する、2.処方箋に薬物毎の減量基準を示し、過去の腎機能パラメータ推移を表示する、で構成される。

本システム導入前後の6ヶ月間において、疑義照会割合は導入前では1.01%(14件/1380件)、導入後では1.56%(20件/1280件)であった。また、疑義照会された薬物の種類は、導入前ではレボフロキサシン1種類のみであったのに対し、導入後では抗ウイルス薬を含む3種類に増加した。これより、本システムは薬剤師による腎排泄型経口抗微生物薬の適正投与量への介入に有用である可能性が示唆された。さらに、医師へのアンケート調査より、【腎】表示後にて、自律的な処方量調節を行った医師は35%増加した。従って、本システムは慢性腎臓病患者における経口抗微生物薬の適正使用に貢献できると考えられる。

序文

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は、薬物治療においてしばしば障壁となることが多い。特に、体外への排泄経路が主に腎臓である薬物(以下、腎排泄型薬物)は、健常人と比較して

血液中薬物濃度が増加することで、副作用の発現 頻度が増加すると考えられている。

抗微生物薬の多くは腎排泄型薬物である 1 。実際に,ニューキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンの血中濃度—時間曲線下面積は,軽度腎不全患者 $[40\,\mathrm{mL/min} \le 2\,\mathrm{pm} < 70\,\mathrm{mL/min}]$ と比較し

て、高度腎不全患者 [Ccr < 20 mL/min] では約3.4倍に増加したことが報告されている²⁾。従って、実臨床では高度 CKD 患者に対して抗微生物薬の投与量を減量、もしくは投与間隔の延長を行う必要がある。

腎機能に応じた抗微生物薬の適切な投与量調節の実現には、大きく2つの要因が関与すると考えられる。第1に医師の自律的な投与量(処方量)の調節、第2に薬剤師による処方監査を通した疑義照会の実施である。特に、薬剤師による処方監査を支援するシステムについて、桑村ら³)は、腎排泄型薬物が処方された際、処方箋上の医薬品名の頭に【腎】と表示し、さらには処方時での1点の推定糸球体濾過量(estimate glomerular filtration rate; eGFR)を印字するシステムの有用性を報告している。一般的に、腎機能の評価に使用されるeGFR は患者の病態により継時的に変動することが知られており⁴)、桑村ら³)のシステムにおける処方時の1点のみのeGFRを印字するのでは不十分であり、最低でも3点は必要と考えられる。

齋藤ら5)は、腎機能パラメータのみならず腎排 泄型薬物の投与量の減量基準を「調剤アシスト シート」として処方箋とは別紙に出力し、処方監 査に使用するシステムの有用性について報告して いる。薬剤師は、限られた時間の中で多くの処方 監査を行うため、処方箋内で一元的に処方監査で きるシステムの方がより効率的であると考えられ る。このように、これまでに報告された腎機能に よる処方監査システムにはいくつかの課題点があ り、それらを克服した今回の処方監査システムを 導入する意義は非常に高いと考える。

CKD患者に対する腎排泄型薬物の処方実態の調査⁶⁾では、過量投与と考えられた処方割合は、腎排泄型経口抗微生物薬のうちレボフロキサシンが最も高く、薬剤師により疑義照会される機会が多いと報告されている。三重中央医療センター(以下、当院)でも同様に、レボフロキサシンの処

方量が多く、レボフロキサシンの用量確認は頻繁 に行われていたと考えられる。一方で、処方量の 少ない他の抗微生物薬に対して、すべての薬剤師 がその抗微生物薬が腎排泄型薬物であるのか認識 できていなかった可能性があり、抗微生物薬の適 切な処方監査ができているとは言い難いのが現状 であった。そこで本研究では、腎排泄型経口抗微 生物薬の適正使用を目指して、2つのシステムを 導入した。1) 処方オーダー画面に腎機能により用 量を調節すべき抗微生物薬の医薬品名に【腎】と 表示することで、医師の自律的な処方量の調節を 促すこと、2) 処方箋上にも腎機能により用量を調 節すべき抗微生物薬の医薬品名に【腎】と表示し、 その医薬品名の下に具体的な投与量の減量基準を 示すとともに、備考欄には過去に測定した3回分 の血清クレアチニン (serum creatinine; Scr), Ccr およびeGFRを継時的に表示することで、効率的 かつ適正な処方監査システム(以下,本システム) を構築した。

材料と方法

1. 本システムの概要

腎機能により用量を調節すべき抗微生物薬は、日本腎臓病薬物療法学会がまとめた「腎機能低下時に最も注意の必要な薬剤投与量一覧 2018 改訂 31 版」⁷⁾ を参考にし、当院採用薬8品目(アシクロビル、エタンブトール、オセルタミビル、サイクロセリン、シタフロキサシン、バラシクロビル、ピラジナミド、レボフロキサシン)とした。本システムは、トーショー(株)の調剤支援システムを用いて、処方画面および処方箋の腎機能低下により用量を調節すべき抗微生物薬が処方された場合に医薬品名の頭に【腎】(図1)、処方箋における医薬品名の下に減量基準、備考欄には腎機能パラメータ(Scr, CcrまたはeGFR)を処方箋に印字した(図1B)。なお、表示する減量基準は、「腎機能

低下時に最も注意の必要な薬剤投与量一覧 2018 改訂 31 版」⁷⁾ もしくは各薬物の添付文書に準じ、腎機能パラメータは抗微生物薬が処方された時点から直近で測定された3回分の検査値を表示することとした。Ccr(式1)とeGFR(式2)はScrより自動計算するように設定した。本研究におけるScrは、酵素法にて測定し、測定値に0.2 mg/dLを加える補正は行っていない。

eGFR $(mL/min/1.73 m^2) = 194 \times Scr (mg/dL)^{-1.094}$ ×年齢 $^{-0.287}$

(女性の場合:×0.739)

(式2)

2. 疑義照会割合の比較

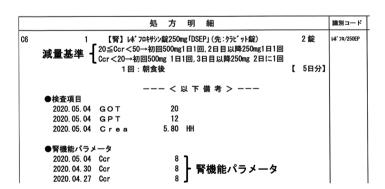
疑義照会件数の集計は、本システム導入前 (2018年1月1日~2018年6月30日) と、本シス テム導入後 (2019年1月1日~2019年6月30日) の各6ヶ月間における院内入院および院内外来処 方箋を対象にした。なお、各6ヶ月間における抗 微生物薬の処方数はそれぞれ1380件および1280 件であった(表1)。本研究では、腎機能に対して 過量投与となった場合において、判断が難しい症 例 [急性腎障害 (acute kidney disease; AKI) の発 現、持参薬からの継続、全身状態が悪くあえて過 剰量で投与することが医師との協議で決まってい る、検査値的には減量基準に該当するが尿量の増 加傾向が認められている等〕に関しては病棟専任 薬剤師と相談し、疑義照会を行った。すなわち、 患者の臨床所見などを考慮した上であえて疑義照 会を行わなかった症例は疑義照会件数に含まれて

図1. 腎排泄型経口抗微生物薬が処方された場合の処方画面(A)および処方箋印字例(B)

Α

	Rp	選択薬品	数量	単位		2
	1	【腎】レホウロキサシン錠250mg「DSEP」(先ウ	2	錠	変更	
189		1回:朝食後	3	日分	変更	2500000
		2020/01/23(木) 朝				STATE OF

В



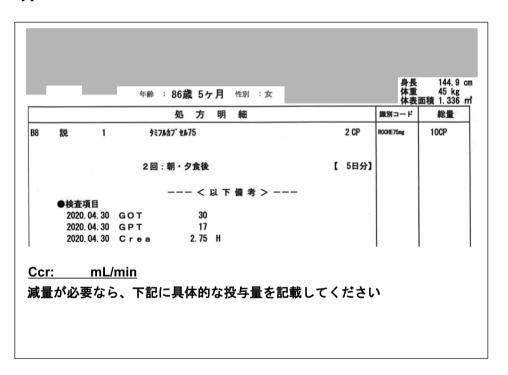
処方画面(A)では、腎排泄型経口抗微生物薬の医薬品名の頭に【腎】と表示される。処方箋(B)では、腎排泄型経口抗微生物薬の医薬品名の頭に【腎】と表示され、医薬品名の下には減量基準、〈以下備考〉には、過去に測定された3回分の腎機能パラメータが表示される。 Ccr, creatinine clearance; Crea, creatinine; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase

表1.	腎排泄型経口抗微生物薬の疑義照会割合の変動
4 × 1.	目外心主性日儿似工物采以规裁忍云司口以又到

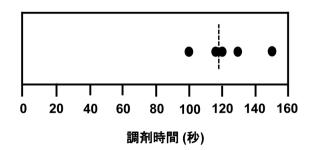
システム	疑義照会件数	処方件数	疑義照会割合 (%)	<i>p</i> 値
導入前	14	1380	1.01	0.212
導入後	20	1280	1.56	0.213

図2. 本システム導入前の処方箋印字方法における調剤時間の測定

Α



В



本システム導入前の処方箋印字例を模擬的に作成した試験用紙(A)。本システム導入前の処方箋にて調剤に要した時間(B)。プロットは 各薬剤師の調剤時間(秒)を示し、点線は中央値を示す。

おらず、疑義照会を実施するか否かについては、 調剤した薬剤師の主観的な判断に任せている。 従って、本システム導入前後における「腎機能に 応じた用量調節が必要であった(投与量に問題が ある)処方箋」について後方視的なカルテ調査に て正確にカウントすることは困難であると考え、 本研究では腎排泄型経口抗微生物薬の全処方数に 対する疑義照会を実施した件数にて割合を算出 し、比較した(式3)。

疑義照会割合=(腎排泄型経口抗微生物薬の疑義 照会件数/腎排泄型経口抗微生物 薬の処方件数)×100 (式3)

3. アンケート調査

医師へのアンケート調査は、2019年7月21日 ~2019年8月2日の期間において「【腎】とつくことによって自律的に処方量調節を行うようになったか」を明らかにするために、以下の3つの設問を用意した(表3)。なお、本アンケートは無記名にて実施し、設問に対して「はい」もしくは「いいえ」の2択とした。本アンケートは、当院における医師94名に実施した。

薬剤師へのアンケート調査は、2019年7月21日~2019年8月2日の期間において、「本システムの使いやすさ」を明らかにするために、以下の3つの設問を用意した(表4)。なお、本アンケートは無記名にて実施し、設問に対して「はい」もしくは「いいえ」の2択とした。本アンケートは当院薬剤部における薬剤師23名に実施した。

4. 本システム導入前における調剤時間の測定

本システム導入前の処方箋様式(図2A)を模擬的に再現し、調剤に要する時間をストップウォッチにて測定した。本検討では、本システム導入により疑義照会件数が有意に増加したオセルタミビルを選択した。腎機能はCcr 10.4 mL/min、減量を

要する症例を準備した。なお、本検討には本システム導入後に当院へ入職し(2019年1月1日以降)、本システム導入前の処方箋様式での調剤に経験のない5名の薬剤師に実施した。

5. 統計学的解析

統計学的解析は、SPSS Statistics(IBM, 東京)を使用した。有意差検定には、Fisher's exact probability test を用いた。なお、p < 0.05 の場合に有意差ありとした。

6. 倫理的配慮

本調査は、当院における倫理審査委員会の承認を受け、病院長の許可を得て実施した(承認番号: MCERB-201916)。なお、本調査は後方視的のカルテ調査であり、患者個々に対する同意取得はオプトアウト文書により実施された。

結果

腎排泄型抗微生物薬の疑義照会割合は、本システム導入前は1.01%(14件/1380件)であったのに対して、統計学的な有意差は認められなかったが導入後では1.56%(20件/1280件)であった(表1)。一方で、疑義照会された薬物の種類は導入前ではレボフロキサシン1種類のみであったが、導入後ではレボフロキサシに加えてバラシクロビル、オセルタミビルを含む3種類へ増加した(表2)。特に、オセルタミビルのみ疑義照会件数は本システム導入によって0件から4件まで有意に上昇した(p=0.027)。

医師へのアンケート調査の回収率は48%(46名/94名)であった。各設問において、「はい」と回答した割合は、設問1「薬品名に【腎】とつく前に、腎機能低下により経口抗菌薬の用量調節を実施したことがある。」で76.1%、設問2「薬品名に【腎】とつく経口抗菌薬は、腎機能に応じた用量調

表 2.	本システム導入前お	よび導入後におけ	る腎排泄型経口抗微生物薬の疑義照会件数
20, 20	*#*/ / \	O C 77/12/12/17	

	導入前		導入後		(古
抗微生物薬	処方数	疑義照会件数	処方数	疑義照会件数	<i>p</i> 値
アシクロビル	3	0	4	0	-
エタンブトール	486	0	422	0	-
オセルタミビル	73	0	51	4	0.027
サイクロセリン	43	0	49	0	-
シタフロキサシン	106	0	104	0	-
バラシクロビル	41	0	44	1	1.000
ピラジナミド	94	0	78	0	-
レボフロキサシン	534	14	528	15	0.329

表3. 医師へのアンケートの質問内容および回答結果

設問番号	設問内容	「はい」と回答した割合 (%)
1	薬品名に【腎】とつく前に、腎機能低下により経口抗菌薬の用量調節を実	76.1
1	施したことがある。	70.1
2	薬品名に【腎】とつく経口抗菌薬は、腎機能に応じた用量調節をすべき薬	80.4
2	であると認識している。	80.4
2	薬品名に【腎】とつく前と比べて、経口抗菌薬に【腎】とつくことで腎機	34.8
3	能に応じた用量調節を実施する回数が増加した。	34.8

表4. 薬剤師へのアンケートの質問内容および回答結果

設問番号	設問内容	「はい」と回答した割合 (%)	
1	本システム導入前と比べて、調剤時に腎排泄型抗菌薬の投与量を意識する	100	
1	ようになった。	100	
2	Ccr の計算および電子カルテにて腎機能推移を確認する手間が省け、調剤に	100	
2	要する時間が短縮できたと思う。	100	
2	本システム導入によって、疑義照会の質的向上がみられ、腎排泄型抗菌薬	100	
3	の適正使用につながったと思う。	100	

節をすべき薬であると認識している。」で80.4%, 設問3「薬品名に【腎】とつく前と比べて,経口 抗菌薬に【腎】とつくことで腎機能に応じた用量 調節を実施する回数が増加した。」で34.8%で あった(表3)。さらに、本システム導入後にて疑 義照会された抗微生物薬3種類について腎機能に 応じた減量が行われていた処方率は、導入前では オセルタミビル1.4% (1件/73件), バラシクロビル2.4% (1件/41件), レボフロキサシン27.5% (147件/534件) であったのに対し, 導入後はオセルタミビル7.8% (4件/51件), バラシクロビル11.4% (5件/44件), レボフロキサシン30.7% (162件/528件) であったことが明らかとなった。

薬剤師へのアンケート調査の回収率は100%

(23名/23名)であった(表4)。各設問において, 「はい」と回答した割合は,設問1「本システム導入前と比べて,調剤時に腎排泄型抗菌薬の投与量を意識するようになった。」,設問2「Ccrの計算および電子カルテにて腎機能推移を確認する手間が省け,調剤に要する時間が短縮できたと思う。」および設問3「本システム導入によって,疑義照会の質的向上がみられ,腎排泄型抗菌薬の適正使用につながったと思う。」のすべてで100%であった。本システム導入前の処方箋様式(図2A)を用いて調剤時間を測定したところ,薬剤師5人の中央値は119秒であった(図2B)。

考察

本システム導入前および導入後における疑義照 会割合について、統計学的な有意差が認められな かった理由として、各6ヶ月間では疑義照会件数 の大半がレボフロキサシンであり(表2). その件 数はほとんど変動していないためであると考えら れる。レボフロキサシンは、抗微生物薬の中でも 最も処方量が多く(表2),薬剤師による用量調節 への意識も高いことから⁶⁾、本システム導入前で も十分に疑義照会が行われていたと示唆される。 そのために、各6ヶ月間でもレボフロキサシンの 疑義照会件数はほとんど変動しなかったと推察さ れる。一方、本システム導入により、調剤を行う すべての薬剤師が、レボフロキサシン以外の7種 類の抗微生物薬での腎機能に応じた用量確認を行 うことができ、その結果として疑義照会された薬 物の種類が1種類から3種類へ増加したと考えら れる。以上より、すべての薬剤師がこれまで全く 疑義照会されなかった抗微生物薬の過量投与の未 然回避に関与したと考えられた。

医師へのアンケート調査により、設問2における「はい」の割合が100%でなかったことは、処方オーダー画面に表示される【腎】の意味につい

て、 医師への情報提供を徹底的に行う必要があっ たと考えられた。設問1の結果より、約7割の医 師が本システム導入の有無に限らず、普段から処 方量調節を行っていたと推察された。そのため、 元々処方量調節を行なっていた医師に対しては、 本システムの導入によっても、自律的な処方量調 節の増加には繋がらなかった可能性が考えられた。 一方で、元々処方量調節を行っていなかった医師 に対しては、本システムの導入によって自立的な 処方量調節に寄与したため、設問3の「はい」と 回答した割合は低率であったと示唆された。これ までに、処方箋における腎排泄型の医薬品名の頭 に【腎】と表示するシステムは数多く報告^{3,8,9)} さ れているが、その有用性の評価方法は疑義照会件 数の変動や、薬剤師に対するアンケート調査のみ であった。本研究にて、処方画面にも【腎】と表 示することは、医師による自律的な処方量の調節 への意識変化を評価できたことから、本システム は医師による腎排泄型抗微生物薬の処方量調節に も効果的である可能性が示唆された。また、本シ ステム導入後にて疑義照会された抗微生物薬 3種類について、腎機能に応じた減量が行われて いた処方率が増加傾向であったことから、本シス テム導入前後の疑義照会件数に有意な差が認めら れなかったこと (表1) は、医師の自律的な処方 量調節の回数が増加したことが関与すると推察さ れた。

薬剤師に対するアンケート調査により,処方箋上に【腎】と表示することで,すべての薬剤師が腎排泄型薬物であることを認識できること,さらに腎機能パラメータおよび減量基準も印字されているため,漏れなくかつ効率よく疑義照会ができたと考えられる。実際に,本システム導入前の処方箋印字様式にて試験を行ったところ(図2),本システム導入によってCcrの計算および減量基準を調査する時間が省略され,約2分間の調剤時間の短縮につながったと推察される。これまでの先

行研究にて、処方箋に腎機能パラメータを表示す るシステムは報告されている3,5,10~12)。しかし、投 与量の減量基準を印字するシステムはほとんどな く、新規性が高いと考える。処方箋上に印字され ている減量基準を用いることで、医師に対して統 一された処方量の提案が可能であり、薬剤師によ る能力や経験の差による処方提案の質の差は生じ なかったと考えられた。さらに過去の報告では. 印字する腎機能パラメータは1点であったのに対 し^{3,5,10~12}. 本システムのように3点の継時的なデー タを表示したことで、AKIの有無も評価できたと 考えられる。AKIは、AScr≥0.3 mg/dL (48 時間以 内) またはScrの基礎値から1.5倍の上昇(7日以 内)と定義されており¹³⁾、Scrの基礎値からの変 動を評価する必要がある。従って、本システムは 脱水等によるAKIの有無を評価でき、本来減量を 不要とする症例も考慮できたと考えられる。以上 より、本システムは新規性が高く、薬剤師による 腎排泄型経口抗微生物薬の適正投与量への介入に 有用である可能性が示唆された。

本研究の結果より、本システムは薬剤師による 効率的かつ漏れがない腎排泄型経口抗微生物薬の 処方監査および疑義照会の実現に寄与する可能性 が示された。さらに、医師の自律的な処方量の推 進へも貢献したと考えられた。

利益相反

利益相反自己申告:申告すべきものなし。

引用文献

- 1) 佐藤篤郎, 坂田 洋, 鈴木厚志, 他: 腎機能 障害時の抗菌薬適正使用チェックシステムの 構築と評価。医療情報学2018; 35: 83-8.
- 斉藤昭弘,小口健一,原田吉将,他:腎機能障害患におけるLevofloxacinの体内動態の検討。Chemotherapy 1992; 40: 188-95.

- 3) 桑村恒夫, 白石 史, 赤松 孝:慢性腎臓病 患者に対する薬物療法適正化への取り組みと その評価。日病薬誌2010:46:1505-9.
- 4) 久慈忠司:糖尿病性腎症患者の血圧日内変動 に対する腎機能と自律神経活動の影響。日腎 会誌2001: 43: 639-45.
- 5) 齋藤佳奈,徳丸隼平,山口晃司,栗島直希, 佐々木琢也,橋本真也:院内処方における入 院および外来処方せんへの臨床検査値の記載 と腎機能に関連した処方監査アシストシステ ムによる運用の有用性の検討。医療薬学2018; 44:614-22.
- 6) 済川聡美,田中 守,井門敬子,田中亮裕,末丸克矢,荒木博陽:愛媛大学医学部附属病院における外来患者での腎機能測定実態とCKDステージ3-5の患者に対する腎排泄型薬剤の処方実態。日腎薬誌2013:2:13-7.
- 7) 日本腎臓病薬物療法学会:腎機能低下時に最 も注意が必要な薬剤投与量一覧,2018年1月 24日。https://www.jsnp.org/ckd/yakuzaitoyoryo. php,2018年10月18日現在
- 8) 五十嵐敏明, 古俵孝明, 今野 彩, 他:院外 処方せんを介した臨床検査値情報の共有とそ の有用性評価。医療薬学2014; 40:530-6.
- 9) 長楽寿子, 石坂敏彦, 井上美樹, 他: 腎機能の程度により調節が必要な薬剤の処方せん記載の工夫による有用性の検討。日腎薬誌2018; 7: 181-9.
- 10) 白石沙弥, 都築美穂, 越智理香, 他:院外処 方せんを利用した情報共有ツールとしてのお 薬伝言板の評価〜保険薬局向けアンケートに よる実態調査を基に〜。日病薬誌2017; 53: 181-5.
- 11) 土屋広行,新井亮輔,清水佳一郎,他:院内 処方せんへの臨床検査値表記が疑義照会に与 える影響。医療薬学2015;41:244-53.
- 12) 寺谷俊昭, 辻本高志, 末永美由紀, 他:院外 処方せんの検査値情報を利用した疑義照会基 準の統一と評価一葉・薬連携による腎機能別 投与量一覧作成一。日病薬誌2019; 55: 777-83.
- 13) 日本腎臓学会編: AKI (急性腎障害) 診療ガイ ドライン 2016。日腎会誌 2017; 419-533.

Construction of prescription checking systems for appropriate dosing of oral antimicrobial agents in patients with chronic kidney disease

Yuki Asai¹⁾, Takanori Yamamoto¹⁾, Naohiro Suzuyama¹⁾, Arisa Matsuda¹⁾, Fumitaka Ito¹⁾, Hidenori Ibata²⁾ and Yasuharu Abe¹⁾

- 1) Pharmacy, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center
- ²⁾ Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center

The dosage of many antimicrobial agents must be adjusted for renal function. However, pharmacists could not perform proper inquiries into the dose adjustment of antimicrobial agents by doctors owing to variations in the knowledge and experience of pharmacists. In this study, two systems were constructed to check the dosage of the prescriptions according to the patient's renal function. First, [kidney] was displayed on the order screen above the name of any oral antimicrobial drug that is eliminated mainly by the kidney. Second, the dosage reduction rate was shown on the prescription, and the parameters of renal function were indicated in the remarks column. In the 6 months before and after deployment of these systems, the rate of questions of the prescription was 1.01% (14/1380) and 1.56% (20/1280), respectively. Before these systems were implemented, only the dosage of levofloxacin was inquired about; after implementation, the dosage of three antimicrobial drugs was inquired about, suggesting that these systems may be useful to allow pharmacists to determine the appropriate dose. Moreover, doctors could use these systems for voluntary dose adjustment based on renal function. This study clarified that the checking systems for dosage antimicrobial agents based on renal function may contribute to the proper use of oral antimicrobial agents.