

消化器外科領域における薬物療法の有効性及び安全性に関する研究

千葉大学医学部附属病院 薬剤部

中澤孝文

Takafumi Nakazawa

はじめに

この度は、日本医療薬学会 2023 年度 Postdoctoral Award という大変栄えある賞をいただき、ご指導いただいた先生方及び日本医療薬学会の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。病院薬剤師として行ってきた臨床研究における成果を評価していただいたこと、そして、このような執筆する機会をいただいたことを大変嬉しく思います。

私は、2015年に千葉大学医学部附属病院薬剤部に入職し、病棟薬剤師として食道・胃腸外科病棟と肝胆膵外科病棟を担当してきました。食道・胃腸外科病棟では、薬剤師主導の多職種カンファレンスを定期的に行っており、医師、看護師、管理栄養士と協議して大腸手術における周術期管理の見直しに携わりました。当時、左側大腸切除術後に縫合不全の発生頻度が多かったことから、縫合不全を減らすことを目的に様々な視点で議論を行いました。医師との議論の中で薬剤師は、薬剤の特性や体内動態を考えることで適切な薬物療法を実践しておりますが、医師は、臓器を切除することで薬剤や食物の消化・吸収・排泄にどのような影響を及ぼすか解剖学的に把握していることを実感しました。そこで、私は術式や切除後の臓器を考慮した上で薬物療法を実施することは薬物療法の有効性の向上につながると考えました。その経験から周術期管理を見直すことにより、左側大腸切除術における術前経口抗菌薬追加と術後の食

事内容変更を行い、縫合不全や手術部位感染といった術後合併症が減少したか臨床研究を行いました。

一方、肝胆膵外科病棟では、ワルファリン使用中の胆管ドレナージ施行中の患者においてPT-INRが上昇する症例を経験しました。¹⁾胆汁にはビタミンKの吸収を促進する作用があるため、外瘻法により胆汁を体外排泄したことでビタミンKの吸収が低下し、PT-INRが上昇したと考えました。医師からは、外瘻法のデメリットとしてビタミンKが不足すること、外瘻法の開始とPT-INR延長の時期が一致することから可能性が高いと助言いただき、実症例を通して臨床推論の考え方を学ばせていただきました。この症例がきっかけとなり、私は消化器疾患・病態及び外科治療を考慮した上で薬物療法を実施することは、薬物療法の安全性の確保につながると考えました。そこで、ワルファリンと消化器疾患・病態の関連性に着眼し、ワルファリン使用患者における胆道閉塞時のPT-INR変動因子について研究を行いました。

私は、臨床薬剤師として病棟業務を遂行する傍ら、現場における疑問をもとに臨床研究へと展開しました。患者の問題点を実際に目の当たりにすることで、それを研究につなげて、医療及び患者の利益に貢献できたことは臨床研究のやりがいであると実感いたしました。今後、現場からより多くの臨床研究がなされることを期待し、私が遂行

した消化器外科領域に関する2つの研究について紹介します。

第1章：左側大腸切除術後の縫合不全に対する経口抗菌薬と低残渣食の影響²⁾

縫合不全は大腸手術の主要な術後合併症の1つであり、長期入院や排便困難をもたらし、患者の生活の質を著しく低下させます。一般的に、左側大腸手術は右側大腸手術に比べて縫合不全のリスクが高いことが知られています。これは、左側大腸は右側大腸に比べ血流供給が悪く、血管の奇形も多く、さらに肛門側に近くなるにつれ便性状が硬くなり吻合部にかかるテンションが増大することが要因とされます。千葉大学医学部附属病院(以下、当院)においても左側大腸手術患者に縫合不全が多い傾向がありました。多職種カンファレンスの中で縫合不全の発生頻度を減らすことができないか協議し、左側大腸手術における周術期管理の改定を行いました。まず、感染症が縫合不全の要因と考え、手術部位感染を抑えるために術前処置として経口抗菌薬を追加しました。さらに、術後早期の下痢・多量便が大腸吻合部に過剰なテンションをかけていると考え、下痢・多量便を減らすことを目的に、術後の食事内容を低残渣食へ変更しました。経口抗菌薬の選択、食事内容・形態について統一された見解がないことから、術前経口抗菌薬の追加と食事内容の変更を同時に行うことの効果を明らかにすることを本研究の目的としました。

本研究では、左側大腸手術の周術期管理方法の改定前後において縫合不全やその他の術後合併症が減少したか後方視的に調査を行いました。2016年6月に周術期管理の変更が実施されたことから、2015年3月～2016年5月に左側大腸切除術が施行された患者(改定前群)と2016年7月～2020年6月に左側大腸切除術が施行された患者(改定後群)を対象としました。改定前群では、手術前日は腸管洗浄を行うのみとし、術後1日目から3日目まで栄養補助食品CZ-Hi[®](1食400 mL, 1日3食)、術後4日目以降は全粥食としました。改定後群では、手術前日に腸管洗浄を行った後、経口抗菌薬(カナマイシン1,000 mg及びメトロニ

ダゾール750 mg)を2回服用としました。術後1日目から3日目は脂質や食物繊維を含まないアルジネードウォーター[®](1食125 mL, 1日3食)、術後4日目と5日目は低残渣食、術後6日目以降は全粥食としました。

対象患者は改定前群が64人、改定後群が183人でした。改定後群は改定前群に比べて縫合不全、下痢、手術部位感染の頻度が有意に減少し、術後在院日数が1日短縮しました。また、改定後群では改定前群に比べて術後1日目、3日目、5日目のCRPが有意に低値でした。さらに、周術期管理改定と縫合不全発生の関連を明らかにするために、改定前群と改定後群を併せた全例(247人)における縫合不全のリスク因子解析を行い、「経口抗菌薬の追加と低残渣食への変更」は縫合不全を減少させる因子となりました。

本研究より、左側大腸手術において術前経口抗菌薬の追加と術後の食事内容を低残渣留食なものに変更することにより縫合不全、手術部位感染及び下痢の発生率が低下し、術後の入院期間が短縮することが示唆されました。経口抗菌薬の投与による手術部位感染の低下と低残渣食による下痢の減少によって縫合不全の減少につながった可能性が考えられます。

第2章：ワルファリン使用患者における胆道閉塞時のPT-INR変動因子解析³⁾

ワルファリンを服用している患者において、胆道閉塞時にPT-INRの顕著な延長をしばしば経験しました。特に、重症の閉塞性黄疸をきたした症例では、PT-INRが測定不能なレベルまで延長する症例もありました。胆汁にはビタミンKの吸収を助ける働きがあり、胆道閉塞を発症することで腸管への胆汁供給が低下し、ビタミンKの吸収が低下することが知られています。胆道閉塞がPT-INR延長に寄与した可能性を考えましたが、胆道閉塞とワルファリンの効果との関連を調査した報告は少ない状況でした。胆道閉塞における関連因子(T-Bil, C-Bil, AST, ALT等の検査値)とPT-INRの関連性を明らかにすることができれば、ワルファリン作用増強の予測及びPT-INRのコントロールにつながると考え、本研究ではワル

ファリン服用患者において胆道閉塞時の PT-INR 変動に関連する因子を明らかにすることとしました。

2005 年 4 月～2021 年 3 月において、当院肝胆脾胃外科にて胆道閉塞を発症したワルファリン服用患者を後方視的に調査しました。主要評価項目は、胆道閉塞発症前と発症時における PT-INR 変化値 (Δ PT-INR) と検査データ (変化値 Δ) の関連としました。

対象患者は 44 人であり、胆道閉塞発症前と発症時でワルファリン投与量に有意差はなく PT-INR は有意に延長しました。さらに胆道閉塞発症前と発症時の PT-INR 変化値 (Δ PT-INR) と検査データ変化値 (Δ) との関連を調査したところ、 Δ PT-INR は、ビリルビン (Δ T-Bil 及び Δ C-Bil) と強い相関を示しました。さらに、重回帰分析による多変量解析を行い、 Δ PT-INR に対して Δ T-Bil と Δ C-Bil が有意な変数であることが示されました。

本研究結果より、ワルファリン服用患者において、胆道閉塞によるビリルビン値の上昇 (Δ T-Bil, Δ C-Bil) と PT-INR の延長 (Δ PT-INR) に関連性が示されました。ワルファリン投与量が安定している患者であってもビリルビン値が著しく上昇する胆道閉塞を発症した場合、早期に PT-INR を測定することがより安全なワルファリンの投与につながると考えます。

おわりに

外科医の方々と協議する中で、解剖学や医学的なアプローチを知り、薬物動態に関する新たな知見が得られました。薬剤師は、薬剤の体内動態を製剤学や薬物動態学の観点で理論的に考察しますが、実臨床では、臓器摘出・切除や疾患・病態により体内動態が大きく変動している可能性があります。こうした経験は臨床現場でしか学べないこ

とであり、薬剤師という職種のやりがいでもあります。現場で患者をよく観察することは、薬剤師としての臨床的な力がつくだけでなく、臨床研究につながります。本執筆が今後の臨床薬剤師における研究創出の一助になれば幸いです。

謝 辞

病院薬剤師として業務の傍ら、本研究の遂行にあたり多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました石井伊都子先生 (千葉大学医学部附属病院薬剤部 教授)、鈴木貴明先生 (山梨大学医学部附属病院 特任教授)、山崎伸吾先生 (千葉大学医学部附属病院薬剤部 准教授)、内田雅士先生 (千葉大学医学部附属病院薬剤部 薬剤主任)、ならびに当院薬剤部の皆様に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Nakazawa T, Yamazaki S, Uchida M, Suzuki T, Nakamura T, Takayashiki T, Ohtsuka M, Ishii I, Association of marked prolongation of prothrombin time-international normalized ratio with warfarin and endoscopic nasobiliary drainage for biliary fistula after left hemihepatectomy, *J Clin Pharm Ther*, 2020, **45**, 815-818.
- 2) Nakazawa T, Uchida M, Suzuki T, Yamamoto K, Yamazaki K, Maruyama T, Miyauchi H, Tsuruoka Y, Nakamura T, Shiko Y, Kawasaki Y, Matsubara H, Ishii I, Oral antibiotics and a low-residue diet reduce the incidence of anastomotic leakage after left-sided colorectal surgery: a retrospective cohort study, *Langenbecks Arch Surg*, 2022, **407**, 2471-2480.
- 3) Nakazawa T, Yamazaki S, Uchida M, Suzuki T, Nakamura T, Ohtsuka M, Ishii I, Relationship between elevated bilirubin levels and enhanced warfarin effects during biliary obstruction, *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, **79**, 437-443.