



Title	口腔機能に着目した医薬品の適正使用に関する研究
Author(s)	上田, 幹子
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/69246">https://hdl.handle.net/11094/69246</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 （ 上 田 幹 子 ）	
論文題名	口腔機能に着目した医薬品の適正使用に関する研究
<p>口腔機能は「食べる」「会話」「表情」など生命維持やコミュニケーションに大きな役割を果たす。本研究では、まず口腔機能に着目して医薬品を服用すること、口腔領域に発生する副作用に関する問題点の現状と医歯薬連携の必要性を検証し、次に、服薬困難の問題解決のための薬学的検討の一例を示すとともに、最後に薬学教育における服薬困難体験学習の必要性を検証した。</p> <p>初めに、外来患者の投薬を担う保険薬局の薬剤師の服薬指導の実態を調査し、医薬品の副作用により口腔機能が低下し、服薬が困難となり服薬拒否につながる事例や服薬指導での問題点の実態調査を保険薬局を対象にアンケート調査を行い、回答・質問に歯科医師、歯科衛生士からコメントを得た。</p> <p>その結果、多くの保険薬局で患者からの口腔領域の副作用の訴えを把握しており、「口渇」62%、「Ca拮抗薬による歯肉肥厚」35% 等であった。薬剤師は疑義照会や症状緩和のための指導を試みているが、薬剤師自身が適正に対応できていると感じておらず、歯科領域の知識の習得を望んでいた。自由記載の質問事項への歯科医師、歯科衛生士の回答では、定期的な受診と口腔ケアがリスク軽減につながるとコメントしている。</p> <p>医薬品の口腔内のトラブルに関する患者からの情報は61%の保険薬局で把握されていることがわかったものの、具体的な対応に苦慮している実態がわかった。薬剤師が地域のファーストアクセスとしての役割を担い、適正な薬物治療を提供するためには、医歯薬の連携が必要であり、薬剤師は服薬における口腔機能の維持の重要性を常に認識することが必要である。</p> <p>医療や介護の現場では食事を経口摂取できない人が多い。その場合経鼻あるいは胃瘻などの経管栄養管理を受け、内服薬も経管投与される。臨床現場では患者の疾患が理由の場合や、看護、介護側の理由で指示通りの服用が困難な場合もある。本研究では、ロキソプロフェンとセフカペンの2種の薬を対象に、ENSURE LIQUID<sup>®</sup>での経鼻経管栄養下で経管にて服薬した場合の薬物動態を、健康成人男性ボランティア（20歳以上、40歳未満）を対象に血中濃度測定により調査し、現場で実際におこなわれている投与方法の妥当性について検証した。予め文書にて同意の得られた被験者21名をランダムに食前、食中、食後 の3群に分け、非盲検、単回投与で行った。本研究は大阪大学歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会の承認およびUMIN-CTRに登録して実施した。</p> <p>本研究ではロキソプロフェン細粒120mgおよびセフカペンピボキシル細粒100mgを対象薬とし、薬物動態学的パラメータを検討した。服薬後、15、30分、1、2、3、4、6、8時間に採血した。血中濃度は、ロキソプロフェンはHPLC法およびセフカペンはLC/MC/MCにて測定した。群間比較における統計解析法は、Tukeyの多重比較法を用いた。さらに90%信頼区間と幾何平均比率を検討した。</p> <p>本研究の結果、経管で120分かけてENSURE LIQUID<sup>®</sup>投与の食前、食事中および食後にロキソプロフェンとセフカペンを経管で投与した時の、<math>C_{max}</math>は食前投与で有意に高く、<math>AUC_{last}</math> および<math>AUC_{\infty}</math>ともにグループ間で有意差は認められなかった。このことは統計的な多重比較の検出力不足に起因しており、真に臨床的有意差でない可能性がある。さらに幾何学平均比と90%信頼区間を検討したが、同様の結果となった。セフカペンの吸収率は胃内 pHの影響を受けることが報告されており、食直前投与では、<math>C_{max}</math>は比較的低くなった可能性がある。経管栄養の食前、食事中および食後での投与タイミング間でロキソプロフェンとセフカペンのAUCに有意差は認められなかったが、両剤の<math>C_{max}</math>には経管栄養投与開始の15分前に投与されたとき、高くなる傾向が認められた。しかしながら、これらの変化は臨床的には問題とはならないと考えられる。経管栄養管理下の患者にロキソプロフェンとセフカペンを食前、食事中、食後のいずれのタイミングで投与しても、臨床的に問題ないことが示唆された。</p> <p>最後に汎用性の高い体験型実習モデル（服薬不自由体験）の試みを行った。2015年度より、改訂版薬学教育モデル・コアカリキュラムに基づく新たな薬学教育が開始される。薬学的な視点から、服薬困難を生じうる場面を設定して服薬不自由体験実習を実施し、従来の形式の不自由体験実習と比較した。</p>	

不自由体験実習として、1) 片麻痺：片麻痺状態を想定し、片手で容器の開封を実施した。2) 視覚障害：目隠しをし、服用、薬袋記載情報の読み取りを行う。3) 嚥下障害：嚥下障害時を想定し、服薬を疑似体験した。4) 発話不可：発話不可時に痛みについて伝達しなければならない状況を想定し、学生自身が思いついた任意の方法で、痛みの部位や程度について意思伝達を試みた。従来の不自由体験と服薬不自由体験実習との必要物品の比較では講義室、準備物品、人員のいずれの面でも低コストで負担なく実施することができた。

6年制課程29名、4年制課程55名に実施し、いずれの学生にも好評であった。今回設定した各障害は、高齢化の進行に伴い今後も増加の一途を辿ると考えられる。高齢者や障害者の問題あるいは疾患や医薬品の影響を抱える患者の問題点を把握して臨機応変に対応する能力は臨床薬剤師にとって益々重要になると考えられる。本実習では低コストで実施できるばかりでなく、学生の意識の向上に寄与していることが感じられたことから、将来医療に携わる薬学生に好影響を与えたものと考ええる。

薬剤師は「薬の専門家」として患者のいる場所で、患者を観察することにより、またEBMに基づく適正な薬物治療を提供する存在にならねばならない。どんな薬物療法においても、服薬指導だけでは、適正な服薬が難しい患者が存在する。病態を知り、その影響を薬効からの視点だけでなく、「服薬」という行為からの視点で患者を観察すること、確認することは全人的な薬物療法を支援する意味で必要なことである。

口腔領域の副作用およびその影響は、薬物療法に関わる医師も薬剤師も、意識は高くなかったと考えられる。しかし、内服そのものに影響するとなれば問題は重大となる。本研究を通じて医歯薬連携の必要性を示すことができたが、今後の医療のあり方を議論する場合、医学、歯学、薬学教育の段階から、何らかの対応することが求められると考える。

近年、口腔領域と全身疾患の関連が基礎的に臨床的に研究され、明らかになりつつある。最近、歯周病治療薬が開発され、注目されている。口腔領域での有用な医薬品あるいは研究が、実は非常に多数の患者に対し有用な医療を提供することにつながる可能性がある。

本研究は小さな一歩であるが、より充実した研究の一歩になることを願うものである。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （上田 幹子）			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	上島 悦子
	副 査	教授	藤尾 慈
	副 査	教授	松村 泰志

## 論文審査の結果の要旨

総説論文『薬剤関連顎骨壊死に関する現状と課題』では、BP（ビスホスホネート）、デノスマブ（ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤）などの原因薬と頻度、リスクファクターについて詳述された。義歯やインプラント、歯周炎はリスク因子となることが報告されていることから、治療開始前の口腔内評価と継続的な口腔管理が必要であり、医科歯科連携が求められていると結論づけられた。

学位論文『口腔機能に着目した医薬品の適正使用に関する研究』では、まず、口腔機能に着目した医歯薬連携の必要性を把握するために、近隣の保険薬局での調査を実施した。これにより、医薬品の口腔トラブルに関する患者からの情報は61%の保険薬局で把握されていることがわかったものの、具体的な対応に苦慮している実態が明らかとなった。薬剤師が地域のファーストアクセスとしての役割を担うには医歯薬の連携が必要であり、薬剤師は服薬における口腔機能の維持の重要性を常に認識し、服薬に伴う有害事象の有無を評価し、患者の正しい服薬行動を導くことにより、薬剤師の役割を果たすことができる可能性が示唆された。

次に、健康成人を対象としたロキソプロフェンとセフカペンの薬物動態に対する経管栄養の影響－服薬困難に対する薬学的問題解決の一例では、2剤について、使用頻度の高いENSURE LIQUID®を経鼻で投与直前、投与の中間、投与直後に経管にて服薬した場合の薬物動態を、健康成人男性ボランティアを対象に血中濃度測定により検証した。経管栄養管理下で経管にて医薬品を投与した場合の薬物動態パラメータを示すことにより、何らかの理由により、医薬品を指示通りに服用できない患者の場合も、状況に応じた投与が可能であるであり、コンプライアンスの改善につながることを示した。

さらに、汎用性の高い体験型実習モデル（服薬不自由体験）の提案では、従来、不自由体験に関連した実習は車椅子体験や高齢者疑似体験が実施されてきたが、薬学部で実施する特色を生かすため、薬学的な視点に立ち、服薬困難を生じうる場面を想定した場面を設定して世界初の服薬不自由体験実習を実施し、従来の形式の不自由体験実習と比較した。この新たな不自由体験実習では低コストで実施できるばかりでなく、学生の意識の向上に寄与していることがことから、将来医療に携わる薬学生に好影響を与えたことが分かった。

以上、口腔機能障害に基づく服薬に関する様々な問題点について、薬剤師の活動に着目し、情報共有のためのシステムを樹立する必要性に始まり、汎用薬物の体内動態解析による問題解決、さらには、薬学生に対する服薬に関する新たな教育システムの確立に至るまでの一連の研究から、一貫して、臨床におけるクリニカルクエストに基づき、これを解決するための方法を論理的に組み立て、考察し、実際に検証するまでの十分な能力が示されたことにより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。