

心臓移植患者に対する薬剤師の役割

和田 恭一[†]第66回国立病院総合医学会
(平成24年11月17日 於神戸)

IRYO Vol. 68 No. 4 (189-193) 2014

要旨

わが国では、1997年10月に「臓器移植に関する法律」が施行され、1999年2月28日に第一例目の脳死臓器移植が行われた。しかしその後、移植症例数は低迷し、2010年7月までの13年間で、86例のドナーからの臓器提供がなされたのみで、深刻なドナー不足が続いた。2010年7月17日に「改正臓器移植法」が施行され、本人の臓器提供の意思が不明の場合であっても、遺族がこれを書面により承諾した場合、臓器摘出が可能になったことから臓器提供数が増加し、2010年7月17日から2013年2月10日までに123例のドナーから臓器提供が行われた。心臓は現在、年間30例前後の移植が行われている。心臓移植患者では拒絶反応を防ぐために、免疫抑制剤が使用されるが、これらの薬剤は高い有効性の反面、治療域が狭く、有効域の逸脱により拒絶反応や副作用が発生することがある。そのために、薬物治療モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)に基づく投与設計は不可欠であり、それを行う薬剤師の役割は重要となる。2012年4月から、移植医療の充実を図るために、医師ならびに専門性の高い看護師に加え、薬剤師が参画したチームによる、臓器移植後の医学管理に対する診療報酬が認められた。このことは、薬剤師が臓器移植後のファーマシューティカルケアを存分に発揮すべき場面が多く、チーム医療の中での薬剤師の薬学的専門性が大きく評価されたものと考えられる。移植医療における免疫抑制療法は、年々進歩し、複雑化してきている中で、薬物動態やTDM、服薬支援を基盤として医療を支える薬剤師が関わることで、今後一層、有効かつ安全な医薬品の適正使用の推進に積極的に貢献し、患者のQOL向上に大きく寄与することができるものと考えられる。

キーワード 心臓移植, 薬剤師の役割, 免疫抑制剤, チーム医療

はじめに

心臓移植患者では拒絶反応を防ぐために免疫抑制剤が使用されるが、これらの薬剤は高い有効性の反

面、治療域は狭く、有効域の逸脱により拒絶反応や副作用が発生することがある。そのために、薬物治療モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)に基づく投与設計は不可欠であり、薬剤師

国立循環器病研究センター 薬剤部 [†]薬剤師

(平成25年3月13日受付, 平成25年12月13日受理)

The Role of Pharmacist to the Heart Transplant Patients

Kyoichi Wada, National Cerebral and Cardiovascular Center

(Received Mar. 13, 2013, Accepted Dec. 13, 2013)

Key Words: heart transplantation, the role of pharmacist, immunosuppressive agents, team medical care

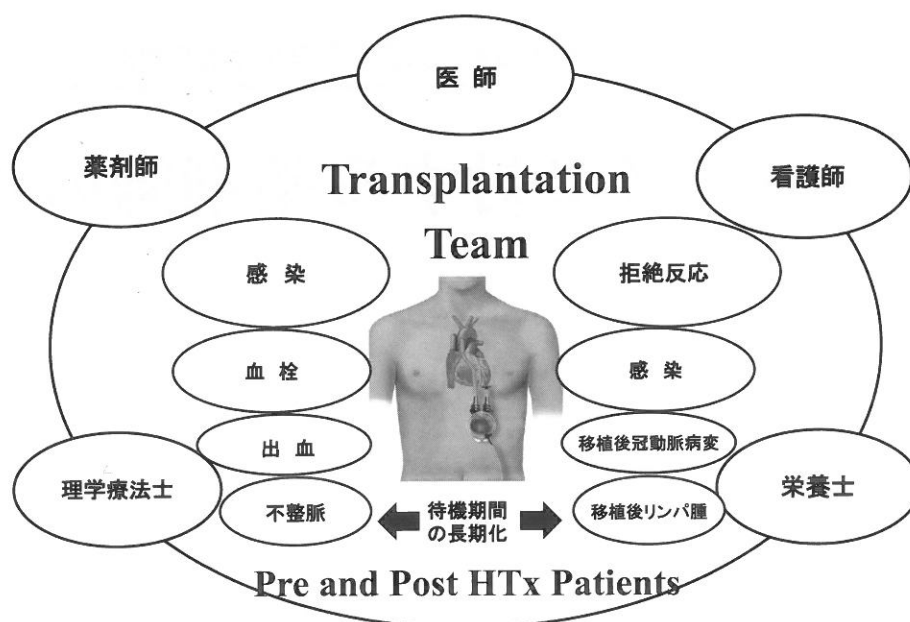


図1 心臓移植待機患者・移植後患者の問題点とチーム医療体制

の役割は重要となる。2012年4月から、移植医療の充実を図るために、医師ならびに専門性の高い看護師に加え、薬剤師が参画したチームによる臓器移植後の医学管理に対する診療報酬が認められた。このことは、薬剤師が臓器移植後のファーマシューティカルケアを存分に発揮すべき場面が多く、チーム医療の中での薬剤師の薬学的専門性が大きく評価されたものと考えられる。今回、国立循環器病研究センター（当センター）における心臓移植患者に対する薬剤師のチーム医療の中での役割を紹介する。

わが国における心臓移植の現状

わが国では、1997年10月に「臓器移植に関する法律」が施行され、その2年後の1999年2月28日に第一例目の脳死臓器移植が行われた。しかしその後、移植症例数は低迷し、2010年7月までの13年間で、86例のドナーからの臓器提供がなされたのみで深刻なドナー不足が続いた。この間、心臓移植は69例が実施された。2010年7月17日に「改正臓器移植法」が施行され、本人の臓器提供の意思が不明の場合であって、遺族がこれを書面により承諾した場合、臓器摘出が可能になったことから、ドナーからの提供数が増加し、2010年7月17日から2013年2月10日までに123例のドナーからの臓器提供が行われた。心臓は現在、年間30例前後の移植が行われている。

当センターの重症心不全病棟におけるチーム医療

図1に補助人工心臓装着患者、心臓移植後患者における治療上の問題点と当センターのチーム医療の概要を示した。心不全患者のうち、薬物療法で全身状態を維持できなくなった場合、補助人工心臓を用いて全身状態の改善を図り、心臓移植までの待機を行う。改正臓器移植法が施行された現在でも、補助人工心臓装着後の移植までの期間は、約2年から3年と長期化している。当センターでは、移植前から移植後まで一貫したチーム医療体制で患者の医学的管理を行っている。移植前後の患者に対する理学療法士による運動療法や、栄養士を中心とした栄養療法が行われる。薬剤師は病棟に常駐し、回診、朝・夕のカンファレンスに出席し、日々の患者の状態を把握し、積極的に医師に対して処方支援を行っている。

心臓移植患者に対する薬剤師の役割

心臓移植患者に対する薬剤師の経時的関与について表1に示す。まず、ドナー情報があり、心臓移植が決定すると、薬剤師はレシピエントの感染歴から移植直前、移植後の抗生剤の投与プロトコルを作成する。心臓移植では他の臓器移植と同様、拒絶反応が好発する移植後早期に免疫抑制療法が強力に行

表1 心臓移植患者に対する薬剤師の経時的関与

移植の日程	患者を取り巻く状況	薬剤師の関与
＜移植前＞	補助人工心臓関連感染 血栓症・出血 心不全にともなう不整脈 移植後薬の服用に対する不安	抗菌薬 抗血栓薬 抗不整脈薬 移植後薬の服薬指導
＜Day - 1＞		術前・術後抗菌薬と免疫抑制療法の プロトコール作成
＜移植後＞	免疫力の低下 急性・慢性拒絶反応 服薬に対する不安 移植後冠動脈病変 移植後悪性リンパ腫	感染症のマネジメント 免疫抑制療法のマネジメント 服薬アドヒアランス向上のための指導 免疫抑制薬変更プロトコール作成 化学療法のマネジメント

われ、移植患者の生体防御機能は極度に低下する。心臓移植待機中に補助人工心臓を装着している患者では、グラム陽性菌を中心としたデバイス関連に起因する感染症をおこしている場合があり、これに対する抗菌薬の選択と投与設計が必要となる。とくに抗MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）薬のバンコマイシン（VCM）やテイコプラニン（TEIC）を使用する場合は、免疫抑制剤のカルシニューリン阻害薬（CNI）のシクロスポリン（CsA）やタクロリムス（FK）との併用による腎機能障害を防止するために両系統の薬剤の厳重なTDMを行う必要がある。移植後1カ月を過ぎると日和見感染の起炎菌である単純ヘルペスウイルス（HSV）、带状疱疹ウイルス（VZV）、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）が問題となってくる。この中でCMVは発生頻度、予後、心臓移植においては移植後冠動脈病変の発症と関連があることが報告されていることから、最も注意が必要なウイルス感染症と位置付けられている¹⁾。CMV抗体がドナー陽性でレシipient陰性の場合、感染の頻度は高く、重症化の危険性が高いとされていることから、バルガンシクロビル予防投与が行われる。また、血清中のCMV抗原血症法（CMV antigenemia法）検査で陽性となった場合、バルガンシクロビルやガンシクロビルの投与が行われるが、両剤投与中に比較的高頻度にみられる副作用として白血球減少があり、これは免疫抑制剤のミコフェノール酸モフェチル（MMF）で頻発する副作用でもあるため、モニタリングが重要である。MMFによる白血球減少は薬剤の暴露量に相関することから²⁾、薬剤師はMMFのTDMを行い、副作用の防止と拒

絶反応の発生抑制に努める必要がある。

次に、薬剤師の重要な役割として、免疫抑制剤のTDMがある。心臓移植患者においては、CNIであるCsAまたはFK、代謝拮抗薬であるMMFまたはエベロリムス（RAD）、およびプレドニゾロンの3者併用免疫抑制療法が行われる。これらの免疫抑制剤は高い有効性をもつ反面治療域が狭く、また、薬物動態に大きな個体間・個体内変動が存在することから、TDMに基づく投与設計を行うことで拒絶反応・副作用の発生リスクを減少させることができる³⁾。また、CsA、FK、RADはチトクロームP450（CYP）3A4で代謝されることから、多くの薬物相互作用が問題となる。カルバマゼピン（CBZ）併用によるFKのトラフ値と投与量の変化を観察した一症例の経過を図2に示す⁴⁾。FKとCBZの相互作用について医師に伝達し、血中濃度を測定するポイントを設定し、適切な免疫抑制療法に対する助言を行った結果、拒絶反応の発生抑制に寄与することができた。当センターでは、免疫抑制療法についてTDMを基盤とした積極的な処方支援を行っている。

薬剤師のもう一つの重要な役割に服薬アドヒアランス向上のための指導がある。TDMに基づく免疫抑制剤の投与量調節を適切に行ったとしても、本質的に免疫抑制療法を支えるのは患者の服薬遵守であり、長期にわたる薬物療法の必要性を理解し、服薬アドヒアランスを確保するために、服薬指導は不可欠である。当センターでは、まず移植待機中に、パンフレットを用いて移植後薬の概要と服用の必要性について説明する。この段階では、移植後の服薬の理解を早めることを期待する程度の説明にとどめている。術後状態が安定した時期になると自宅での長

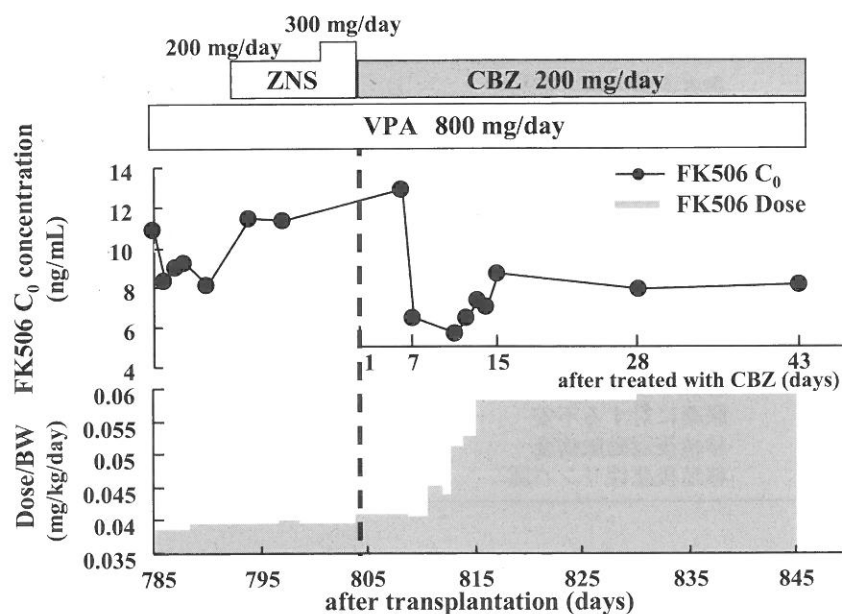


図2 カルバマゼピン併用によるタクロリムスへの影響

ZNS: zonisamide, CBZ: carbamazepine, VAP: valproic acid, FK506: tacrolimus, C₀: trough concentration

期にわたる服薬遵守を保つために、内服薬の自己管理ができるようになるまで指導を行う。患者の理解度は年齢や合併症によってさまざまであるため、退院までに家族を含めた指導を行うとともに、患者ごとの管理方法を考慮する。また、服薬アドヒアランス確保のために、退院時に自己管理表を作成し、外来ごとに確認を行い、随時指導を実施している。

今後の心臓移植の問題点と薬剤師の役割

当センターでは、海外渡航移植患者を含めると約70名の患者について、医学的管理を行っている。今後、心臓移植累積患者数が増加することで、チームの連携はさらに重要となる。2012年4月の診療報酬改定では、チーム医療の推進の項目での移植医療における薬剤師の参加が加算に必須条件となり、移植医療における薬剤師の役割が明確化された。また、当センターでは、術後急性期を過ぎると、患者の社会復帰を考え、自宅に近い病院を紹介している。今後は院内のみならず、地域における移植医療の専門薬剤師の育成が必要となるとともに、地域の病院や保険薬局薬剤師との病病連携、薬薬連携の充実も必要になると考えられる。

おわりに

移植医療における免疫抑制療法は、年々進歩し、複雑化してきている。チーム医療の一員として、この免疫抑制療法を、薬物動態やTDM、服薬支援を基盤として医療を支える薬剤師が関わることで、今後一層、有効かつ安全な医薬品の適正使用の推進に積極的に貢献し、患者のQOL向上に大きく寄与することができるものと考えられる。

〈本論文は第66回国立病院総合医学会シンポジウム「国立医療における薬剤師の役割－未来を見据えた取り組み－」において「心臓移植における薬剤師の役割」として発表した内容に加筆したものである。〉

【文献】

- 1) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 914-56.
- 2) Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D et al. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. Clin

Chem 2001 ; 47 : 88-94.

- 3) Wada K, Takada M, Ueda T et al. Relationship between acute rejection and cyclosporine or mycophenolic acid levels in Japanese heart transplantation. Circ J 2007 ; 71 : 289-93.

- 4) Wada K, Takada M, Sakai M et al. Drug interaction between tacrolimus and carbamazepine in a Japanese heart transplant recipient : a case report. J Heart Lung Transplant 2009 ; 28 : 409-11.