

臨床薬理学講座

教授：志賀 剛 臨床薬理学，循環器内科学

講師：荒川 泰弘 臨床薬理学，腫瘍内科学，
血液内科学

(内科学講座(腫瘍・血液内科)より出向中)

教育・研究概要

I. 研究内容

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。薬物治療の基本は有害事象を防ぎながら最大の薬理効果を上げることである。その目的のために、臨床薬理学は臨床の中にあつて、患者における薬の科学的な「合理的薬物治療」を研究する学問領域である。そのテーマは各疾患における専門領域から診療科を超えた横断的領域まで幅広い。臨床薬物動態学は個別化治療の科学的モデルを構築するための基本となる。一方、新薬の開発，コホート研究から新たな薬物治療の可能性を探索し，検証的研究を行っていくことも臨床薬理学の重要な役割である。そのために薬効評価学，新たな効果指標の確立に取り組む。また，その手法として費用対効果，レギュラトリーサイエンスの視点からも薬物治療の評価を行っている。

本講座は2019年4月に開講し，志賀が着任した。本年度は志賀が前任の機関で始めた心不全コホート研究，AMEDの分担研究である不整脈原性右室心筋症の病態および治療に関する研究（共同研究）を継続するとともに循環器薬の臨床薬理学的研究を進めている。また，新たな領域として抗がん薬の臨床薬理学的研究を本講座の柱として取り組むこととした。2019年9月より腫瘍・血液内科から荒川講師が着任し，研究体制の準備を進めている。

II. 研究課題

1. 抗がん薬の心毒性に関する研究

近年，抗がん薬に伴う心毒性が，化学療法の中断やがん治療の選択肢を減らす原因となり，治療の支障となっている。しかし，日本人における抗がん薬に伴う心毒性の詳細（頻度，薬剤別の心毒性の種類とその頻度，用量との関係，対処方法，その後の治療選択に与える影響など）は不明である。日本人における実態とその臨床背景を明らかにすることは，今後，抗がん薬治療を受ける患者の心毒性リスク評価や治療標的を絞り，新たな治療戦略について研究を発展させるうえで貴重な基礎データとなる。この

ため，2018～2019年に附属4病院で抗がん薬を使用した患者を対象に後ろ向き観察研究を行うこととし，腫瘍・血液内科の協力を得て，準備を進めた。（2020年4月倫理委員会承認）

2. 病態に応じた薬物の薬物動態／薬力学に関する研究

腎排泄率の高い薬は，腎機能障害，加齢の影響を受け，血中濃度が上昇し，思わぬ有害事象が発現する。このため，腎機能に応じた用量調整を行った投与設計が必要である。古くから不整脈，心不全で用いられているジゴキシンは尿中未変化体排泄率が70%と高く，さらに治療域が狭い。ジゴキシンを使用している心不全患者のデータを用いて，用量調節にふさわしい腎機能指標の評価と，母集団薬物動態解析を用いた予測式の確立を検討する。

3. 心不全治療薬の臨床薬理学的検討

1) 急性心不全治療薬の費用対効果

日本では人口の高齢化とともに高齢者心不全患者が増加している。日本人の慢性心不全患者の予後および生活の質の改善を目標とし，院内死亡および再入院軽減を視野に入れることが必要である。日本では欧米に比し，急性期治療としてナトリウム利尿ペプチド薬や強心薬の静注の使用が多いという特徴がある。これらの治療が果たして心不全患者の予後，費用対効果のうえで相応しいものか検証するために多施設コホート研究のデータベースを用い，マルコフモデルによる判断分析から費用対効果の検討を行う。

2) 新しい心不全治療薬による臨床薬理学的研究
洞結節の歩調取り電流であるfunny電流(I_f)を選択的に阻害するhyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) 4チャネル遮断薬が慢性心不全患者の心不全関連イベントを抑制することが知られているが，その運動耐容能に対する効果は十分解明されていない。このため，当講座が試験事務局となり，臨床研究支援センターの協力を得ながら多施設共同無作為化前向き試験を準備している。

III. 教育

本年度より学生講義を志賀が担当した。30年近く，臨床の現場にいた医師としては，安全性を主眼においた薬物治療の基本を学ぶことを主眼にした。とくに日本では卒然教育として臨床薬理学の教育が行われていないため，日本の医師は欧米の医師と比べると薬物動態学が疎いのが特徴である。薬害の歴史をきちんと検証していないがために薬の安全性に対す

る意識が低く、製薬メーカーからも安全性に関する情報提供は不十分であるのは日本の実情である。これは医療事故の10%、ヒヤリ・ハット事例の25%を占める薬剤関連が減らないこととも関係している。英国では、この薬の安全性を高めるために医学部の卒前教育で臨床薬理学教育を必須として位置付けている。7コマの講義であるが、そのゴールは「添付文書を読めるようになる」として、毎回の講義では臨床事例を提示し、添付文書を読むことでの薬物治療の組み立てを学ぶようにしている。さらに医師国家試験でも徐々に横断的な視点からの薬物治療に関する問題が出題されるようになっており、国試問題の解説も行っている。本年度の内容は以下である。

1. 薬物治療学のゴール、薬物代謝
2. 添付文書と新薬開発
3. 薬物相互作用
4. 薬物治療とEBMの考え方
5. 薬物血中濃度モニタリング
6. 病態と薬物治療：腎障害、心不全
7. 病態と薬物治療：小児、妊産婦

「点検・評価」

1. 研究

2019年4月の志賀が着任し、本年が1年目であった。全く1人からのスタートであり、この1年は研究ができる体制を整えていくのが中心であった。前半は前任の機関で行っていた研究を継続しながら、そのデータベースを基に薬物に関するサブ解析などに着手した。2019年9月より荒川講師が着任し、新たなテーマとして掲げた抗がん薬の臨床薬理学へ第一歩として、「抗がん薬の心毒性に関する観察研究」の準備を開始した。両者の専門性が生かされ、今後の研究のフォーカスを絞るためにも重要な基礎データになると考えている。また、薬剤疫学研究、費用対効果の研究ではその分野の専門家との共同研究が必要であり、訪問研究員あるいは共同研究者として本講座と係わっていただける体制をとった。多施設共同研究においては試験事務局、特定臨床研究対応が必要となり、プロジェクトマネジメントができる人材にも入ってもらった。

2. 教育

医学教育コアカリキュラムのなかで薬物治療学の位置づけは厳しいものがあり、7コマの講義を行わせていただけるとは有り難い。おそらく、世の中の薬剤関連医療事故のほとんどが、添付文書を読んで理解していれば防げた可能性が高いと思われる。そのなかで、慈恵の卒業生はきちんと添付文書を読

める力を持っているといわれるように教育を行いたい。今後も学生からの意見や反応をみながらわれわれもブラッシュアップしていきたい。

また、研究室配属も本年度から受け入れた。ひとつの薬をじっくり学ぶことで、今後多くの薬を勉強していくときに、そのポイントと考え方の基本が身につくと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hirai T, Naganuma M, Shiga T, Echizen H, Itoh T, Hagiwara N. Serum digoxin concentrations and outcomes in patients with heart failure and atrial fibrillation: a single-center observational study. *臨薬理* 2020; 51(2): 57-64.
- 2) Hamatani Y, Takada Y, Miyamoto Y, Kawano Y, Anchi Y, Shibata T, Suzuki A, Nishikawa M, Ito H, Kato M, Shiga T, Fukumoto Y, Izumi C, Yasuda S, Ogawa H, Sugano Y, Anzai T. Development and practical test of quality indicators for palliative care in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2020; 84(4): 584-91.
- 3) Shiga T, Hagiwara N. Pharmacokinetic and electrocardiographic profiles in Japanese patients with arrhythmia switching from branded to generic amiodarone: a single-center retrospective study. *TDM 研究* 2020; 37(1): 9-17.
- 4) Takada Y, Hamatani Y, Kawano Y, Anchi Y, Nakai M, Izumi C, Yasuda S, Ogawa H, Sugano Y, Anzai T, Shibata T, Suzuki A, Nishikawa M, Ito H, Kato M, Shiga T, Fukumoto Y. Development and validation of support tools for advance care planning in patients with chronic heart failure. *Int J Palliat Nurs* 2019; 25(10): 494-502.
- 5) Ikeda T, Shiga T, Shimizu W, Kinugawa K, Sakamoto A, Nagai R, Daimon T, Oki K, Okamoto H, Yamashita T, J-Land II Study Investigators. Efficacy and safety of the ultra-short-acting β_1 -selective blocker landiolol in patients with recurrent hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmias - outcomes of J-Land II study. *Circ J* 2019; 83(7): 1456-62.
- 6) Shiga T, Suzuki A, Haruta S, Mori F, Ota Y, Yagi M, Oka T, Tanaka H, Murasaki S, Yamauchi T, Katoh J, Hattori H, Kikuchi N, Watanabe E, Yamada Y, Haruki S, Kogure T, Suzuki T, Uetsuka Y, Hagiwara N, HIJ-HF II Investigators. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved,

mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. ESC Heart Fail 2019; 6(3): 475-86.

III. 学会発表

- 1) Tsukamoto K, Suzuki A, Shiga T, Sakai MW, Tanaka Y, Kouno E, Osada A, Matsuura J, Hayashi N, Nagara K, Ogiso MW, Nomura H, Kikuchi N, Hagiwara N. (Poster) Change in left ventricular ejection fraction and outcome in heart failure patients with mid-range ejection fraction: from the HIJ-HF prospective study. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2019. Paris, Sept.
- 2) Sakai M, Suzuki A, Shiga T, Tanaka Y, Kouno E, Osada A, Matsuura J, Hayashi N, Matsui Y, Hagiwara N. (Oral) Benefit of sinus rhythm restoration in acute decompensated heart failure patients with atrial tachyarrhythmia treated with landiolol. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2019. Paris, Sept.
- 3) Sekiguchi H, Ishida I, Suzuki A, Shiga T, Hagiwara N. (Poster) The impact of brain atrophy in the young patient with severe heart failure. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2019. Paris, Sept.
- 4) 荒川一郎, 片山雄太, 志賀 剛, 鈴木 敦, 萩原誠久, 上塚芳郎. (ポスター) 心不全治療におけるカルペリチドの真のアウトカム (死亡) に関する評価: システムティックレビュー及びメタ分析. 第67回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
- 5) 志賀 剛. (ワークショップ4: 標準薬物治療ワークショップ②) 心不全. 第10回日本アプライド・セラピューティクス (実践薬物治療) 学会学術大会. 高槻, 9月.
- 6) 平井浩二, 長沼美代子, 志賀 剛, 鈴木 敦, 越前宏俊, 浜田幸宏, 萩原誠久, 木村利美. (口頭) 重度慢性腎臓病を合併する心房細動患者を対象とした長期抗凝固療法に関する調査. 第10回日本アプライド・セラピューティクス (実践薬物治療) 学会学術大会. 高槻, 9月.
- 7) Fukushima H, Suzuki A, Shiga T, Kouno E, Sakai M, Tanaka Y, Osada A, Matsuura J, Nagara K, Tsukamoto K, Kikuchi N, Hagiwara N. (Poster) Changes of ejection fraction among hospitalized heart failure patients: from HIJ-HF II study. 第23回日本心不全学会学術集会. 広島, 10月.
- 8) 志賀 剛. (パネルディスカッション: 臨床研究法の現状と展望) 臨床研究法が目指すもの. 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) 志賀 剛. (ポスター) トラスツズマブに伴う心筋障害に対しジゴキシン治療を行った1例. 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 10) 鈴木 敦, 志賀 剛, 萩原誠久. (シンポジウム14: 多併存疾患患者の薬物療法における臨床薬理) 合併症を有する心不全患者の薬物治療管理. 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12月.
- 11) 鈴木 敦, 志賀 剛, 鈴木 豪, 萩原誠久. (口頭) 腎機能障害とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬による予後改善効果の検討: HIJ-HF II 研究から. 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12月.
- 12) 平井浩二, 長沼美代子, 志賀 剛, 鈴木 敦, 越前宏俊, 浜田幸宏, 萩原誠久, 木村利美. (ポスター) 重度慢性腎臓病を合併した非弁膜性心房細動患者に対するワルファリンによる抗凝固療法の効果と副作用に関する後ろ向きコホート研究. 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12月.
- 13) 志賀 剛. (シンポジウム: 集中治療現場で遭遇する不整脈にどう向き合うか) CCU/ICUにおける不整脈薬物治療. 第39回東京CCU研究会. 東京, 12月.
- 14) 岸原 誠, 服部英敏, 今村泰崇, 菊池規子, 鈴木 敦, 市原有紀, 志賀 剛, 斎藤 聡, 布田伸一, 萩原誠久. (口頭) 心臓移植登録検討をおこなった重症心不全患者の1例. 第76回日本循環器心身医学会学術総会. 東京, 1月.
- 15) 勝又春香, 菊池規子, 中澤まゆい, 野本美智留, 鈴木 敦, 鈴木 豪, 志賀 剛, 水谷美緒, 若林留美, 小林清香, 高野公輔, 赤穂理絵, 西村勝治. (多職種カンファレンス) 弁置換術後30年経過した末期心不全患者が迎えた最期~心不全緩和ケアチームのかかわり~. 第76回日本循環器心身医学会学術総会. 東京, 1月.
- 16) 志賀 剛. (教育セッションV) 心拍数をkey targetとした心不全治療. 第255回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 21. 強心薬. 高久史磨, 矢崎義雄監修, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編. 治療薬マニュアル2020. 東京: 医学書院, 2020. p.629-52.
- 2) 志賀 剛, 吉澤佐恵子. II. 疾患各論 知っておきたい循環器希少疾患・病態 D. 心筋疾患 1. 不整脈原性右室心筋症. 安齊俊久編. 実は知らない循環器希少疾患: どう診る? どう対応する? 東京: 南江堂, 2020. p.79-86.
- 3) 志賀 剛. 臨床 15. 服薬アドヒアランスについて: 抗凝固薬を中心に. 杉本恒明監修, 井上 博編. 不整脈 2019: Medical Topics Series. 大阪: メディ

カルレビュー社, p.230-7.

V. その他

- 1) Suzuki K, Saito T, Arakawa Y, Mitsuishi T, Shimada T, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Ikegami M, Yano S. Concurrent immunoglobulin G-lambda type multiple myeloma and mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma: a case report. J Infect Chemother 2020; 26(1): 115-8.

感 染 制 御 科

教 授：堀 誠治	感染症, 感染化学療法, 薬物の安全性
教 授：吉田 正樹	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
教 授：塚田 弘樹	HIV 感染症, 呼吸器感染症, 抗菌化学療法
准教授：吉川 晃司	感染症診療, 院内感染対策
准教授：中澤 靖	院内感染対策
准教授：堀野 哲也	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
講 師：竹田 宏	感染症, 呼吸器感染症, 院内感染対策

教育・研究概要

I. 医療用豚鞭虫卵 (TSO) 製剤の日本人における安全性・認容性について：単施設二重盲ランダム化比較試験

TSO 製剤は免疫調整能を有する薬剤であるという報告が散見されるが、これらの報告はヨーロッパ人やアメリカ人を対象とした研究であり、アジア人を対象とした研究はほとんどない。そのため、日本人を対象に TSO 製剤内服の安全性、認容性について検討した。健康な成人日本人男性 12 人を対象として、内服する TSO 製剤の容量別に 1,000 個, 2,500 個, 7,500 個の 3 群に層別化した。被験者は TSO 製剤またはプラセボを内服し、内服後 56 日間にわたり追跡した。TSO 製剤内服後の自覚症状の程度と頻度について、アンケート調査の結果を解析した。プラセボ群の 2 例は経過中に自覚症状の変化を認めなかったが、1 例は内服 7 日後に軽度の下痢症状を訴えた。TSO 製剤内服群の 9 人のうち 5 人は消化器症状などの自覚症状は一切認められなかった。TSO 7500 群の 1 人は介入前より 1 日 2～3 回の慢性的な下痢症状を認めており、TSO 製剤内服後もその頻度に変化はなかった。腹痛と腹部膨満感は下痢症が出現した症例に随伴して報告される傾向にあった。有害事象と考えられる症状を呈したのは各群に 1 人ずつ、計 3 人存在した。TSO 製剤を内服したいずれの群においても重篤な有害事象は認められず、TSO 製剤は日本人においても比較的安全に投与できると考えられる。ただし、軽度から中等度の腹部症状や血液検査で好酸球上昇を認めた症例もあり、投与後は適切に経過を観察する必要があると考えられる。