

集中治療・救急医療における薬剤師の役割に関する研究

安藝 敬生

薬学部・大学院薬学研究科・博士課程（後期） 薬学疾患管理学教室

Clinical Research of Pharmaceutical Intervention in the Intensive Care and Critical Care

Keisei Aki

Abstract

In the intensive care and critical care area, much drug is given the patient who merged various organ derangement and dysfunction. For such patient, it is thought that it is very important that a pharmacist plans therapeutic quality and safe improvement based on the specialty as a member of team approach in medical care.

There are still few institutions performing pharmacist duties in the intensive care and critical care area. And, history of pharmacist duties in these area is slight. Some differences are present in critical care system by an institution. Therefore, Duties basis of a pharmacist and evaluation of the duties do not become clear.

In this clinical research, we evaluated contribution to pharmacotherapy by a pharmacist and contribution to risk evasion with medicine in the intensive care and critical care area in Chapter 1. We considered it about risk factor of phlebitis of nicardipine infusion in Chapter 2. In Chapter 3, we showed that carbazochrome attenuates pulmonary dysfunction induced by a radiographic contrast medium in rats. In addition, as these protective mechanism we showed that carbazochrome reverses endothelial barrier dysfunction through inhibition of phosphatidylinositol hydrolysis in cultured porcine endothelial cells. In Chapter 4, we researched whether we were able to maintain VCM blood concentration appropriately by pharmaceutical intervention.

As a result, a tendency to require professional intervention of a pharmacist became clear. And, guideline of pharmaceutical care in the intensive care and critical care area was shown. From history of pharmacist intervention in the intensive care and critical care area being slight, there is little evidence of drug-related-problems in pharmacotherapy. We suggested the methods about phlebitis of nicardipine injection and pulmonary dysfunction induced by a radiographic contrast medium. Moreover, we showed a beneficial intervention about the maintenance of VCM blood concentration which is difficult with setting of reasonable dose.

In conclusion, professional care of a pharmacist is important in the intensive care and critical care area.

Keyword: pharmacist, pharmacotherapy, intensive care, critical care

【緒言/目的】

集中治療・救急医療領域における治療の中では薬物療法の占める割合が大きいことに加え、作用が急激な注射剤の多種併用、患者の状態に応じたきめ細かな投与薬剤・投与量の変更、劇薬・毒薬の使用頻度の高さなどから、薬剤師が集中治療・救急医療領域における医療チームの一員として積極的にその職能を発揮することが必要とされている。

一方で、畝井らの報告によると集中治療・救急医療領域において薬剤師業務を実施している施設は39.4%であり、専任薬剤師を配置し本格的な業務を行っている施設は21.2%と低い。さらに、救急医

療体制は施設間において若干の違いが存在することや、この領域における薬剤師業務の歴史が浅いこともあり薬剤師業務はまだ確立しているとはいえ、その業務基準や業務の評価は明確となっていない。

そこで、本研究では第1章において集中治療・救急医療領域における専任薬剤師の薬物療法への介入による患者不利益の回避（プレアボイド）事例について解析し、薬物療法への貢献、医薬品使用に伴うリスク回避への貢献を評価した。第1章の結果事例であった薬剤誘発の静脈炎に関連して、第2章では、専任薬剤師導入以降の念密な患者観察によりニカルジピン注射剤の添付文書の記載を超えた静脈炎発生頻度を発見し、その予防・回避対策を早急に構築する目的に静脈炎の危険因子について解析、検討を行った。また、第3章にて集中治療・救急医療領域において、心筋梗塞に対する心臓カテーテル検査や脳梗塞に対する脳血管造影、出血源や感染巣探索目的等の造影CT時に、使用される頻度の高い血管造影剤投与後に起こる極めて稀であるが重篤な致死副作用である肺障害に対して効果的な予防法、治療法を検討した。第3章第1節にてラット肺を用いてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの造影剤誘発肺障害に対する効果を示し、第2節にて、培養ブタ大動脈血管内皮細胞（PAECs）を用い、造影剤誘発の肺障害の主要因を担うトリプターゼによる血管内皮細胞透過性亢進に対するカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムによる保護効果の詳細なメカニズムについて検討した。第4章では、第1章において特に関与する機会の多かったバンコマイシン投与設計に着目し、集中治療・救急医療領域において専任薬剤師が積極的な介入することにより、バンコマイシン血中濃度の適正な治療域の維持、中毒症の回避が可能となるか検討した。

第1章

救命医療では、様々な臓器障害と機能不全を合併した患者に多くの薬剤が投与される。福岡徳洲会病院では、2005年9月からICU/CCUに専任薬剤師を常駐配置してきた。

【目的】 今回、救命医療における薬剤師の役割と必要性を評価する。

【方法】 2008年10月から2009年6月におけるICU/CCUにおけるプレアボイド活動を分析した。

【結果】 8カ月の間に137件の薬剤師介入（11介入/1カ月）が発生した。薬剤師介入の最も一般的な分類は、有害作用に対する回避と防止であった。介入方法では、「薬剤の追加」（26.3%）と「薬剤の中止」（19.0%）が主であった。また、薬剤では「抗菌薬」（17.5%）や「電解質補正薬剤」（12.4%）などの緊急性が高く、よりリスクの高い薬剤が薬剤師の提案によって、投与量、投与時間、投与経路、投与速度などの調整が必要とされた。

【結論】 ICU/CCUの薬剤師はリスク回避に貢献できることが明確となった。病院はICU/CCU患者のケアにおいて、臨床薬剤師の直接的な関与を促進すべきと考える。

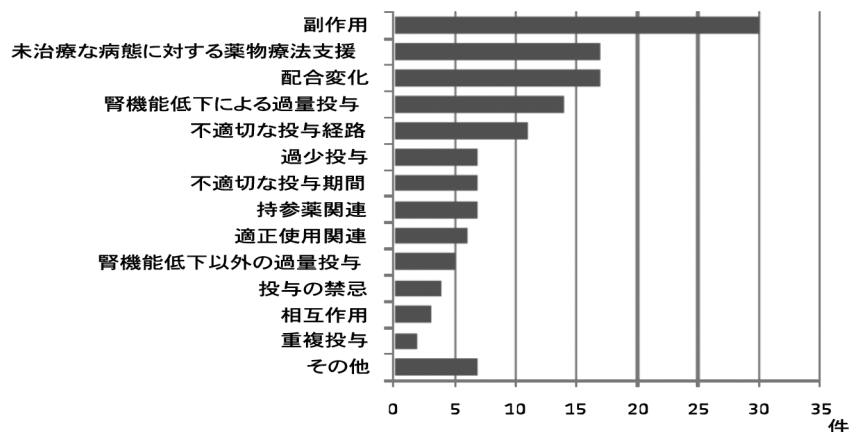


Fig.1 A classification according to pre-avoid risk contents in ICU

第2章

高血圧性緊急症は血圧が血圧の高度の上昇によって、脳、心、腎、大血管などの標的臓器に急性の障害が生じ進行している病態である。高血圧性緊急症患者では集中治療室（ICU）において必要に応じて用量を徐々に調節できる降圧薬の静脈内投与による治療が行なわれる。ニカルジピン塩酸塩注射剤は高血圧性緊急症の治療に適応を有するカルシウム拮抗薬の一つである。しかしながら、ニカルジピン注射液の点滴投与においては、静脈炎の発症が臨床上重要な問題となる。

【目的】 ニカルジピン注射液点滴投与による静脈炎の発生頻度を調査し、静脈炎発症に関連する危険因子を特定することである。

【方法】 福岡徳洲会病院ICUにおいて前向き観察研究を行なった。2009年4月1日から9月31日の間に、高血圧性緊急症のためにニカルジピン注射液の点滴投与を受けた38人の患者が本研究に登録された。

【結果】 ニカルジピン注射液の点滴投与による静脈炎は、89カテーテルのうち43カテーテル（48.3%）で発症した。静脈炎発症の危険因子に関する多変量ロジスティック解析の結果、24時間以上の投与期間が静脈炎の発症リスクを有意に増加させた。24時間以上の投与期間における静脈炎発症のオッズ比及び95%信頼区間（OR, 95%のCI）は、2.77（1.135-6.770）であった。

【結論】 ニカルジピン注射液の点滴投与による静脈炎発症のリスクを最小にするためには、少なくとも24時間毎に注射部位を変更すべきである。

Characteristic	n (%)
Incidence (by patient)	18 (47.4)
The total number of catheters	89
Number of catheters per patient	
median (min-max)	4 (1-9)
Incidence (by catheter)	43 (48.3)
Scale of phlebitis	
0	46 (51.7)
1	12 (13.4)
2	18 (20.2)
3	12 (13.4)
4	1 (1.1)
Infusion site	
Upper	80 (89.9)
Dorsal hand	10 (11.2)
Brachium	8 (8.9)
Forearm	62 (69.7)
Lower	9 (10.1)

Values are numbers (percentages) unless otherwise stated

表1 Incidence of nicardipine infusion-related phlebitis

第3章

年々、使用対象疾患の増加、およびそれにとまなう使用量の増加がみられるヨード造影剤は血管内に投与することにより、極めて稀であるが重篤なアナフィラキシー様症状を引き起こす。その中でも肺浮腫は生命に関わる副作用であり、発現メカニズムにもとづく予防法もしくは治療対策の構築が望まれているが、いまだ有効な策は存在していない。一方、止血剤として臨床で幅広く用いられているカルバザクロムスルホン酸ナトリウム（AC-17）は、現在においても未だ作用機序は十分に解明されていないが、血管内皮での種々な反応に関与し、血管壁の正常化（透過性亢進の抑制、血管脆弱の修復など）に大いに関係するものと推定されている。

【目的】 ラットを用いて、AC-17が造影剤の血管内投与によって引き起こされる肺障害に対して抑制効

果を示すか否かを肺における血管透過性および肺機能（動脈血中酸素分圧）を指標として検討し、さらに、ラット肺由来肥満細胞および、培養ブタ大動脈血管内皮細胞（PAECs）を用いてAC-17の詳細な作用メカニズムを検討した。

【方法】

1. ラット肺血管透過性の検討

ラット肺における血管透過性は静脈内に投与されたEvans Blue（EB）の組織移行性を指標として検討した。

2. 血液ガス分圧の測定

造影剤投与5,10,20,40および60分後に血液検体をラット大腿動脈より採取し、動脈血中の酸素分圧（PaO₂）、二酸化炭素分圧（PaCO₂）、およびpHを自動ガス分析（i-STAT）にて測定した。

3. 血管内皮細胞におけるタンパク透過性の検討

PAECsにおけるタンパク透過性はTranswell insertを用い、Bovine serum albumine（BSA）結合EBの透過クリアランスを指標とした。

【結果】 イオン性ヨード造影剤であるイオキサグル酸（4gI/kg）投与群において、生理食塩水投与群に比して著明なEBの肺組織への漏出が認められた。AC-17をイオキサグル酸投与60分前に投与することにより造影剤誘発肺血管透過性亢進作用、肺血管透過性の変化にともなう肺機能障害の指標とであるPaO₂の低下を抑制した。造影剤暴露（100mgI/ml）によりラット肺由来肥満細胞は有意に脱顆粒を増強したが、AC-17はこの作用に影響を与えなかった。次に、PAECsを用いて血管内皮細胞におけるAC-17の作用を検討した。造影剤誘発の肺障害の主要を担う肥満細胞脱顆粒由来のトリプターゼおよび、炎症性メディエーターであるトロンビン、ブラジキニンにより、PAECsにおいて内皮細胞タンパク透過性は著明に亢進したが、AC-17処置によりこれらすべての透過性亢進作用は抑制された。AC-17は細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を引き起こすCa²⁺イオノフォアによる内皮細胞透過性亢進、およびプロテインキナーゼCの活性化を引き起こすPhorbol 12-myristate 13-acetate（PMA）による内皮細胞透過性亢進どちらもにも影響を与えなかった。一方で、これらの炎症性メディエーターによってPAECsにおけるIP₃産生は著明に増加し、この作用はAC-17によって抑制された。

【結論】 AC-17は、ヨード造影剤の静脈内投与によって誘発される重篤な肺機能障害を抑制する有力な薬剤であることがわかった。さらに、このAC-17の作用点として、ヨード造影剤による肥満細胞脱顆粒に

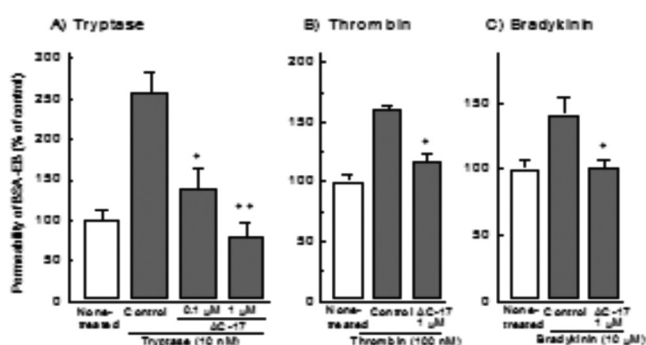


Fig. 2 Inhibitory effect of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) on the barrier dysfunction induced by tryptase (A), thrombin (B) and bradykinin (C) in PAECs. Endothelial barrier function was determined by the clearance of BSA-conjugated Evans blue dye. Each column represents the mean \pm S.E.M. of 4-5 experiments. *P<0.05, **P<0.01 vs. Control.

は影響をあたえず、脱顆粒により生じる化学メディエーターが引き起こす血管内皮細胞透過性亢進作用に対して抑制作用を有すると考えられる。このAC-17の内皮細胞に対する詳細な作用メカニズムとして、受容体レベルでは無くこれらのメディエーターに共通する細胞内シグナリングに対する作用であると推測された。受容体刺激から内皮細胞のbarrier機能が障害されるまでの経路において、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇およびプロテインキナーゼC活性化以降のそれぞれの経路に影響を与えなかったことから、この作用はフォスファチジルイノシトール (PI) 代謝回転の抑制によるものであることが示唆、確認された。

第4章

集中治療における患者の薬物動態は急性の腎・肝・心機能の低下等に伴い多様に急速に変化するため、薬剤部内で医師の指示から投与設計を行うだけでは、効果的なバンコマイシン (VCM) の投与設計を行うことは困難である。

【目的】 集中治療室 (以下, ICU) ・救命救急センターに常駐する専任薬剤師が患者の状態変化や治療方針をVCMの投与計画に迅速に反映することで、VCM血中濃度治療域の維持率がどの程度向上できたか解析を行った。

【結果】 介入群では、VCM血中濃度治療域の維持率が有意に高く、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) 実施率も上昇した。専任薬剤師の初期投与計画への関与や、患者の状態変化等を把握した上での投与方法の提案により適切な血中濃度が得られたと考える。

【結論】 急性期のTDMに積極的に専任薬剤師が介入する必要があることが示唆された。

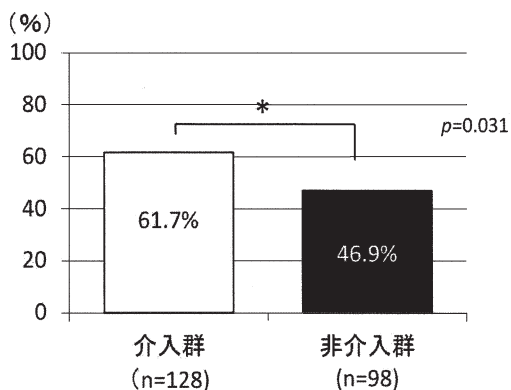


Fig. 3 Maintenance rate of a therapeutic range of a VCM blood concentration trough value

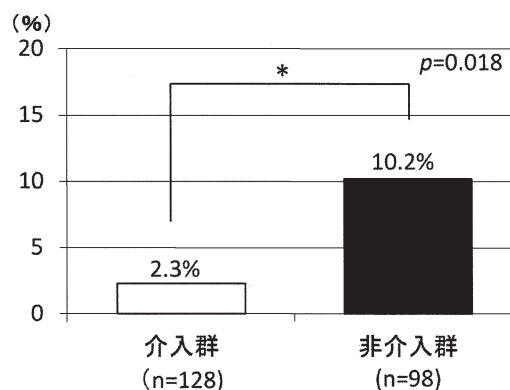


Fig. 4 A toxic rate of VCM blood concentration

【公表論文】

ICU/CCUにおける薬剤師介入によるプレアボイド事例の解析

安藝敬生, 八塚理恵, 碓健三, 今給黎修, 首藤英樹, 平川雅章, 片岡泰文

Journal of Japanese Society for Emergency Medicine. 2010 ;36 :674-9.

Carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) reverses endothelial barrier dysfunction through inhibition of phosphatidylinositol hydrolysis in cultured porcine endothelial cells.

Sendo T, Itoh Y, Aki K, Oka M, Oishi R.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2003 ;368(3):175-80.

Carbazochrome attenuates pulmonary dysfunction induced by a radiographic contrast medium in rats.

Sendo T, Goromaru T, Aki K, Sakai N, Itoh Y, Oishi R.

Eur J Pharmacol. 2002 ; 450(2):203-8.

救急・集中治療におけるバンコマイシン (VCM) 血中濃度管理への専任薬剤師の関与

安藝敬生, 樋口則英, 中川博雄, 中村忠弘, 田崎修, 槇田徹次, 北原隆志, 佐々木均

Journal of Japanese Society for Emergency Medicine. 2013 ;16 :565-9.

【謝辞】

本研究に際し、終始懇切な御指導と御鞭撻を賜りました福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 片岡泰文教授に心より深甚なる謝意を表します。

本論文を査読していただき、貴重な御意見と御校閲を賜りました福岡大学薬学部実務薬剤学教室 二神幸次郎教授、福岡大学薬学部実務薬剤学教室 神村英利教授に謹んで感謝致します。

本研究において終始適切な御指導、御助力、御校閲を賜りました福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 首藤英樹准教授に心より深く感謝致します。

本研究において終始適切な御助言と御校閲を賜りました長崎大学病院薬剤部 佐々木均教授、北原隆志准教授、樋口則英副部長、長崎大学病院救命センター 田崎修教授、福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 山内淳史准教授、道具伸也准教授、西奥剛助教、辻(高田) 美友子助教、松本純一助教、渡辺拓也助教に謹んで感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、多大なる御協力と御助言をいただきました長崎大学病院薬剤部の諸先生方、福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室の皆様方に心より感謝致します。

最後になりますが、いつも心の支えになりどのような状況においても応援してくれた妻 智子と娘 遥、息子 凜太郎に心から感謝します。