

氏名	みやづ だいすけ 宮津 大輔			
学位の種類	博士（薬学）			
報告番号	甲第 1672 号			
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 21 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）			
学位論文題目	救急集中治療領域における薬物治療の質向上に向けた臨床薬学 研究			
論文審査委員	（主査）	福岡大学	教授	片岡 泰文
	（副査）	福岡大学	准教授	首藤 英樹
		福岡大学	准教授	今給黎 修
		福岡大学	准教授	山内 淳史

内 容 の 要 旨

救急集中治療においては緊急度や重症度が高い患者が多く、刻一刻と変化する患者の状態に合わせた薬物治療を実践しなければならない。近年、救急集中治療領域においても質の高い薬物治療を実践する上で薬剤師の貢献が求められている。しかし、救急集中治療現場に従事してみると、実に多くの薬物治療上の未解決問題に直面し、ときには効果的な薬学的介入が困難なケースを経験する。そのため、本研究では救急集中治療領域において標準治療として行われている薬物治療上の未解決問題を抽出し、薬学的観点から問題解決に取り組み、より効果的かつ安全性の高い薬物療法を構築することを目的とした。

第1章 高血圧性緊急症患者におけるニカルジピン注射液原液の精密持続静注投与による静脈炎発症の危険因子に関するレトロスペクティブ調査研究

高血圧性緊急症 (HE) 患者に頻用されているニカルジピン注射液の静注投与に伴う静脈炎の発症が臨床的問題となっていた。さらに、HE においては添付文書で推奨されている投与方法とは異なる投与方法が推奨されており、具体的な静脈炎発症を予防するための投与方法が解明されていない。そのため、HE で推奨されているニカルジピン注射液原液の精密持続静注投与における静脈炎発症の発現率および危険因子を調査し、予防対策を検討した。

その結果、「投与期間 ≥ 24 時間」および「生理食塩液の併用なし」が有意な危険因子として検出された。(Table 1)

Table 1 Univariate and multivariate logistic analysis of risk factors for nicardipine infusion-related phlebitis

Risk factor	Univariate logistic analysis			Multivariate logistic analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Sex (male)	3.08	1.169 – 8.138	0.02	2.31	0.823 – 6.509	0.11
Saline (absence)	2.45	1.003 – 6.005	0.04	3.36	1.190 – 9.514	0.02
Dosing rate ≥ 5 mg/hr	1.83	0.828 – 4.059	0.13	1.31	0.546 – 3.173	0.53
Dosing period ≥ 24 hours	4.13	1.814 – 9.401	< 0.001	5.04	2.012 – 12.657	< 0.001

Values are express as odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI)

また、ROC 曲線を用いて至適平均希釈率を評価した結果、至適平均希釈率は 4.23 倍であった。(Fig 1)

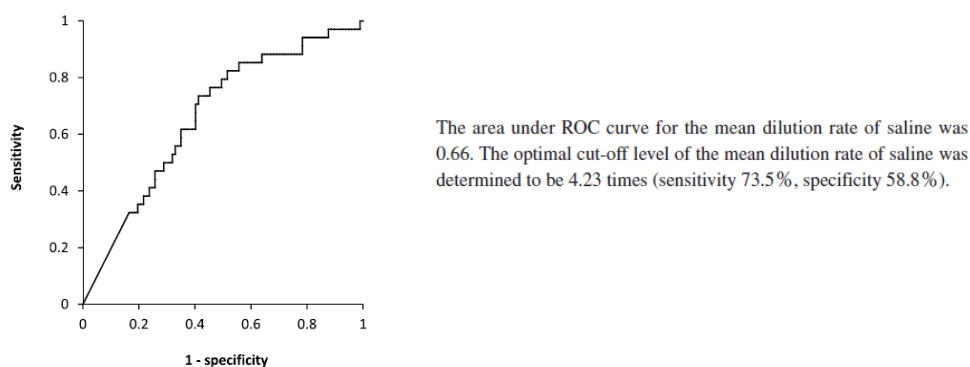


Fig 1 Receiver operating characteristic (ROC) curve of the mean dilution rate of saline for predicting the occurrence of phlebitis

我々は、静脈炎発症リスクの低減化対策として、「①24 時間毎に投与部位を変更すること。②平均希釈率が 4~5 倍以上となるよう生理食塩液を併用投与すること。」を提案した。

第2章 小児けいれん重積および発作頻発状態患者に対するホスフェニトインとフェノバルビタールの有効性および安全性に関する比較検討

小児の群発型けいれん重積治療においてはFOSおよびPBが第2選択薬として推奨されているが、両剤の有効性および安全性を比較した研究は存在していない。今回、両剤の有効性、安全性および至適血中濃度達成率について後方視的に比較検討した。

その結果、有効率はFOS 92%、PB 95%であり、両群間に有意な差は認められなかった。有害事象発現率はFOS 27%、PB 95%でPB群の方がFOS群よりも有意に高く、意識障害と鎮静に関してはより顕著であった（表1）

表1 FOSとPBの有効率および有害事象発現率

	FOS (n = 54)	PB (n = 23)	P
有効率	92% (50 / 54)	95% (22 / 23)	1.00
有害事象発現率 ^{a)}	27% (15 / 54)	95% (22 / 23)	< 0.01
呼吸抑制	2% (1 / 54)	9% (2 / 23)	0.21
意識障害	4% (2 / 54)	30% (7 / 23)	< 0.01
消化器症状	13% (7 / 54)	0% (0 / 23)	0.07
鎮静	9% (5 / 54)	91% (21 / 23)	< 0.01
血圧低下	40% (6 / 15)	66% (2 / 3)	0.55
皮膚組織傷害	2% (1 / 54)	4% (1 / 23)	0.21

a) 有害事象は重複を含む。

このことから、より副作用の少ないFOSを第2選択薬とすることが望ましいのではないかと考えられた。

また、至適血中濃度達成率の検討を行った結果、PB群に比べてFOS群では有意に達成率が低かった。（表2）

表2 FOSとPBの至適血中濃度達成率

	FOS (n = 6)	PB (n = 6)	P
至適血中濃度達成率	16% (1 / 6)	100% (6 / 6)	0.01
判定採血 (初回 / 維持)	3 / 4	2 / 4	1.00
初回投与後の血中濃度 (μg/mL)	8.0 (4.4-15.5)	28.0 (25.7-30.2)	
維持投与後の血中濃度 (μg/mL)	3.5 (0.5-6.6)	27.8 (17.9-29.0)	

血中濃度は中央値（最小値－最大値）で表記。

より年少患者においては現在本邦で規定するFOSの用法・用量で投与した場合、維持投与期には至適血中濃度以下で推移する可能性が高いことが示唆された。

第3章 バンコマイシンとテイコプラニンの交差反応によって Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome を発症した1例

ICUにおいて重症化しやすい感染症のひとつである MRSA 感染症に対する治療薬は限られているが、その限られた治療薬の一つである VCM と TEIC の交差反応に伴う DRESS syndrome を経験した。DRESS syndrome は臓器障害を来しうる重篤な病態であり、迅速かつ適切な対応が求められる。また、両剤は共にグリコペプチド系の抗菌薬であるが両剤の交差反応に伴う DRESS syndrome の報告は限られており、今回 RegiSCAR scoring system および Naranjo Probability Scale を用いて特定した唯一の症例として過去の報告の特徴的な臨床経過を調査集成し、考察を加えて報告した。(Fig 1, Fig 2, Table 1)

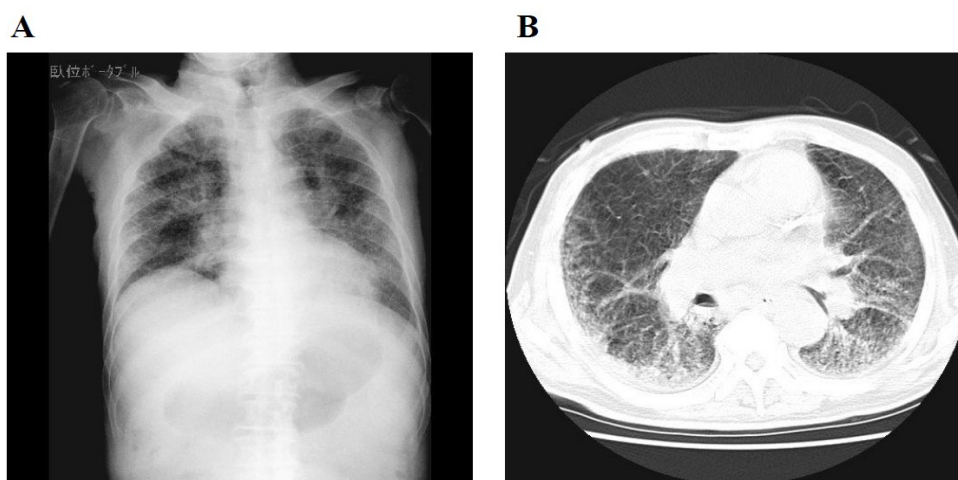


Fig 1. Radiography of the chest showing diffuse ground glass shadow (A) and computed tomography scan of the lungs showing diffuse pneumonic infiltration (B).

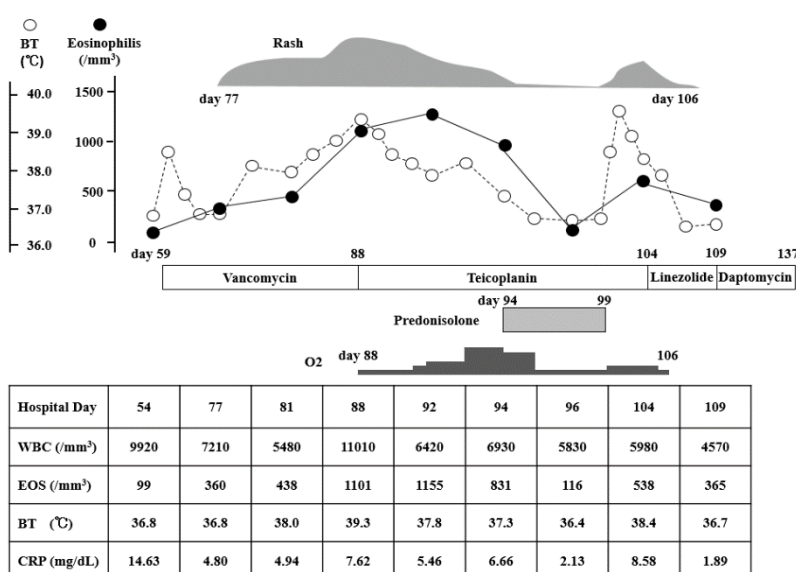


Fig 2. Clinical manifestations, laboratory data and medication history

Table 1. Clinical characteristics of teicoplanin-induced DRESS or DIHS by cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin.

Author	Age/Sex	Prior vancomycin (days)	Onset after teicoplanin therapy(days)	Clinical manifestation	Hematologic abnormalities	Internal organ involvement
David Lye <i>et al</i>	26/M	17	5	Fever, pruritic, erythematous, maculopapular rash, rigors, sweats, lethargy, chills, headache, abdominal pain, myalgia	leucopenia neutropenia eosinophilia	N.A
	49/F	15	11			
	26/M	8	10			
	63/M	5	10			
	54/M	4	11			
	24/M	9	11			
	58/F	10	11			
79/F	6	6				
Hsiao <i>et al</i>	57/F	24	11		leucopenia neutropenia	
Hsiao <i>et al</i>	47/F	17	11	Fever, bilateral lymphadenopathy, wheezing, myalgia	leucopenia, neutropenia thrombocytopenia	liver (hepatitis)
Hsiao <i>et al</i>	53/M	24	10		leucopenia neutropenia thrombocytopenia	N.A
	42/M	10	11	Fever, rash	leucopenia neutropenia	N.A
	68/M	16	8		leucopenia neutropenia	N.A
	38/M	7	10	Fever, rash	eosinophilia	N.A
Kwon <i>et al</i>	50/M	18	3	Rash, cough, dyspnea, wheezing, abdominal pain, nausea, vomiting	eosinophilia	lung (pneumonitis) kidney (nephritis)
Tamagawa <i>et al</i>	52/F	-	14	Fever, skin eruption, lymphadenopathy, facial edema	eosinophilia atypical lymphocyte	liver (hepatic dysfunction) kidney (renal dysfunction)
Our case	79/M	28	16	Fever, rash, eyelid edema	eosinophilia	lung (pneumonitis)

今回の報告は VCM および TEIC による薬物治療を行う上で、代替薬の選定および副作用モニタリングを支援するものであり、重篤化回避に寄与するものであると考える。

第4章 乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方の低減化対策 —電子カルテを用いた「警告メッセージ」の有用性—

乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の投与は、痙攣誘発および重症化する危険性があり推奨されていない。しかしながら、今なお乳幼児への投与が日常的に行われている。そこで、より網羅的に乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方を回避することを目的として電子カルテを用いた処方時の注意喚起を行った。

その結果、導入後は6歳未満の患者に対する鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合は有意に減少していた。(P<0.001) (図1)

また、特に処方回避が推奨されている有熱患児および痙攣疾患既往のある患児に対しても導入後は有意に減少していた。(P<0.001, P=0.03) (図2)

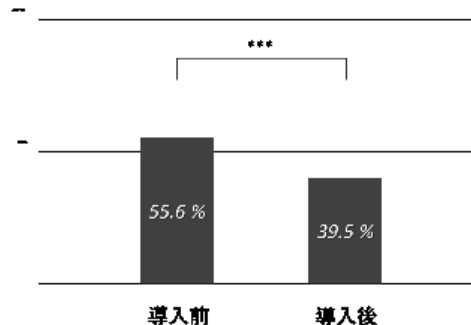


図1 鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合の変化

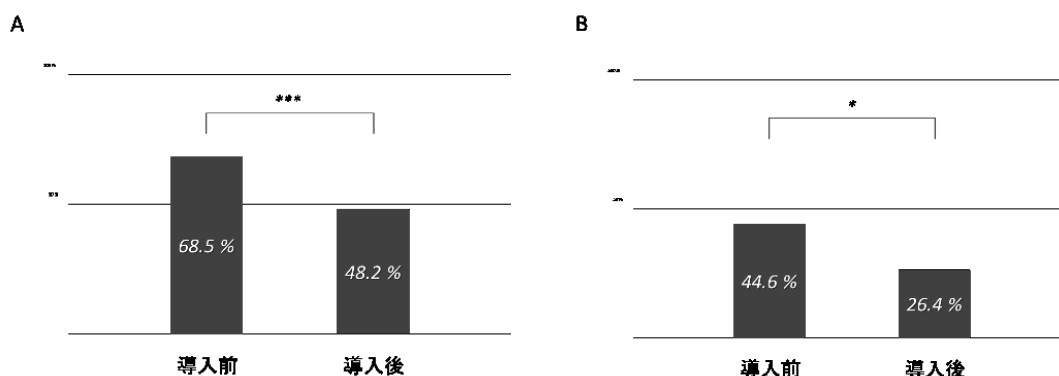


図2 発熱患児 (A) およびけいれん性疾患既往患児 (B) における鎮静性ヒスタミン薬の処方割合の変化

近年の病院薬剤師の業務変遷から処方低減化対策としてはより効率的で網羅的な手段が適当であると考えた。今回我々が導入した電子カルテを用いた鎮静性抗ヒスタミン薬処方時の警告メッセージによる注意喚起は乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方をより効率的にかつ網羅的に回避するための極めて有用な手段であることが示唆された。

本研究は、薬物療法の質向上に貢献するために救急集中治療現場に従事する中で、薬物治療上の未解決問題を抽出し薬学的観点から問題解決に取り組んだ。そのため、現在の薬物治療の質をさらに向上させるものであり、非常に有用な知見であると考えられる。

公表論文

- ・高血圧性緊急症患者に対するニカルジピン注射液原液の精密持続点滴投与による静脈炎発症の危険因子に関するレトロスペクティブ調査研究, 宮津大輔, 江田陽一, 今給黎修, 桑名寿幸, 松浦徹, 竹下龍次, 與田賢作, 秋吉正貴, 手嶋由加, 田中博和, 長郷あかね, 平川雅章, 首藤英樹, 片岡泰文, 医療薬学, 2017; **43**: 45-52.
- ・小児けいれん重積および発作頻発状態患者に対するホスフェニトインとフェノバルビタールの有効性および安全性に関する比較検討, 宮津大輔, 秋吉正貴, 山下大貴, 立石裕樹, 後藤貴央, 與田賢作, 安倍ひろみ, 田中博和, 平川雅章, 片岡泰文, 首藤英樹, 医療薬学. 2016; **42**: 271-277.
- ・ DRESS Syndrome Caused by Cross-reactivity Between Vancomycin and Subsequent Teicoplanin Administration: A Case Report, Miyazu D, Kodama N, Yamashita D, Tanaka H, Inoue S, Imakyure O, Hirakawa M, Shuto H, Kataoka Y, *Am J Case Rep*. 2016; **17**: 625-31.

審査の結果の要旨

救急集中治療においては緊急度や重症度が高い患者が多く、刻一刻と変化する患者の状態に合わせた薬物治療を実践しなければならない。近年、救急集中治療領域においても質の高い薬物治療を実践する上で薬剤師の貢献が求められている。しかし、救急集中治療現場に従事してみると、実に多くの薬物治療上の未解決問題に直面し、ときには効果的な薬学的介入が困難なケースを経験する。本学位論文は、救急集中治療領域において標準治療として行われている薬物治療上の未解決問題を抽出し、薬学的観点から問題解決に取り組み、より効果的かつ安全性の高い薬物療法を構築することを企図したものである。

第1章では、高血圧性緊急症患者におけるニカルジピン注射液原液の精密持続静注投与による静脈炎発症の危険因子に関するレトロスペクティブ調査研究を行った。高血圧性緊急症 (HE) 患者に頻用されているニカルジピン注射液の静注投与に伴う静脈炎の発症が臨床的問題となっていた。さらに、HE においては添付文書で推奨されている投与方法とは異なる投与方法が推奨されており、具体的な静脈炎発症を予防するための投与方法が解明されていない。そのため、HE で推奨されている投与方法における静脈炎発症の発現率および危険因子を調査し、予防対策を検討した。その結果、「投与期間 ≥ 24 時間」および「生理食塩液の併用なし」が有意な危険因子として検出された。また、ROC 曲線を用いて至適平均希釈率を評価した結果、至適平均希釈率は 4.23 倍であった。本申請者は、この結果に基づき、静脈炎発症リスクの低減化対策として、「①24 時間毎に投与部位を変更すること。②平均希釈率が 4~5 倍以上となるよう生理食塩液を併用投与すること。」を提案した。これは実臨床で有用であり評価できる。

第2章では、小児けいれん重積および発作頻発状態患者に対するホスフェニトイン (FOS) とフェノバルビタール (PB) の有効性および安全性に関して比較検討した。小児の群発型けいれん重積治療においては FOS および PB が第2選択薬として推奨されているが、両剤の有効性および安全性を比較した研究は存在していない。今回、両剤の有効性、安全性および至適血中濃度達成率について後方視的に比較検討した。その結果、有効率は FOS 92%、PB 95%であり、両群間に有意な差は認められなかった。有害事象発現率は FOS 27%、PB 95%で PB 群の方が FOS 群よりも有意に高かった。このことから、より副作用の少ない FOS を第2選択薬とすることが望ましい可能性が考えられた。また、至適血中濃度達成率の検討を行った結果、PB 群に比べて FOS 群では有意に達成率が低かった。より年少患者においては現在本邦で規定する FOS の用法・用量で投与した場合、維持投与期には至適血中濃度以下で推移する可能性が高いことが明らかとなった点で意義がある。

第3章では、バンコマイシン (VCM) とテイコプラニン (TEIC) の交差反応によって Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome を発症した1症例について解析を行った。ICU において重症化しやすい感染症のひとつである MRSA 感染症に対する治療薬は限られているが、その限られた治療薬の一つである VCM と TEIC の交差反応に伴う DRESS syndrome を経験した。DRESS syndrome は臓器障害を来しうる重

篤な病態であり、迅速かつ適切な対応が求められる。また、両剤は共にグリコペプチド系の抗菌薬であるが両剤の交差反応に伴う DRESS syndrome の報告は限られている。そのため、臨床において極めて有益な症例であると考え、本申請者の報告と過去の報告の特徴的な臨床経過を調査集成し、考察を加えて報告した。本報告は VCM および TEIC による薬物治療を行う上で、副作用モニタリングを支援するものであり、重篤化回避に寄与するものとして高く評価できる。

第4章では、乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方の低減化対策について、特に電子カルテを用いた「警告メッセージ」の有用性について検討した。乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の投与は、痙攣誘発および重症化する危険性があり推奨されていない。しかし、今なお乳幼児への投与が日常的に行われている。そこで、より網羅的に乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方を回避することを目的として電子カルテを用いた処方時の注意喚起を行った。その結果、導入後は6歳未満の患者に対する鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合は有意に減少していた。また、特に処方回避が推奨されている有熱患児および痙攣疾患既往のある患児に対しても導入後は有意に減少していた。乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の網羅的な処方回避において我々が導入した電子カルテを用いた鎮静性抗ヒスタミン薬処方時の警告メッセージによる注意喚起が極めて有用な手段であることが明らかにされた点で意義深い。

以上、本研究は、薬物療法の質的向上に貢献するために救急集中治療現場に従事する中で、薬物治療上の未解決問題を抽出し薬学的観点から問題解決に取り組んだものである。本学位論文で明らかにされた点は、救急集中治療現場における薬学的管理に極めて有用であり、学位論文として適格かつ良質であると判定した。また、公聴会審査における申請者の質疑応答は、学位を授与するに応分の能力を証明するものと結論した。