

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

2017年

宮津 大輔

目 次

序論	1
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	
緒言	4
方法	6
結果	8
考察	11
小括	14
図表	15
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	
緒言	21
方法	23
結果	25
考察	26
小括	29
図表	30

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

緒言	36
症例	36
考察	38
結論	39
小括	40
図表	41

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—

緒言	46
方法	48
結果	51
考察	53
小括	55
図表	56

総括	62
----------	----

謝辞	65
----------	----

本研究結果の掲載誌	66
-----------------	----

引用文献	67
------------	----

序論

救急集中治療領域における薬物治療は日々発展を遂げる中、常にその時推奨される最適な薬物治療を提供することが望まれる。さらに、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。その一方で、集中治療室（ICU）においては一般病棟に比べて薬剤による有害事象が最も多いことが知られており、^{1, 2)} 質の高い薬物治療を実践することは決して容易ではない。

近年、薬剤師による薬物療法の有効性、安全性の向上に資する薬剤関連業務の重要性がさらに評価されてきている。そのため、薬物治療への薬剤師の主体的な参画が求められ、薬剤師の業務内容も急速に変遷してきている。ICUにおいては、厚生労働省の通達で平成19年に初めて薬剤師の医薬品管理および処方内容を含めた治療計画への積極的な関与が期待された。翌平成20年度の診療報酬改定において、直接服薬指導ができない患者に対しても薬学的管理を行うことで薬剤管理指導料を算定することが可能となった。また、平成28年度には医薬品適正使用および医療安全の質向上を目的とする病棟専任薬剤師の配置に基づく薬剤関連業務が診療報酬加算の対象となった。一方、救急救命室（ER）においては、薬剤師業務が診療報酬に直接反映されていないが、平成21年度に日本臨床救急医学会より救急認定薬剤師制度が創設され、ERにおいても薬剤師の積極的な参画が求められている。これら時代の変遷からも、急速な病態の変化あるいは肝機能・腎機能・呼吸機能・心機能などの様々な生理機能低下をきたす患者だけではなく、より高度で複雑かつ迅速な薬物治療を必要とする患者も多い救急集中治療の現場においては、質の高い薬物治療を実践する上で薬剤師の貢献が不可欠であると言える。

しかし、実際に薬物治療の質向上を目的として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、効果的な薬学的介入すらできないこともある。病態変化あるいは主要臓器の機能低下に迅速に反応し投与薬の選択あるいは投与量の調節を行うことや患者に最適と考えられる薬物治療を提供できるよう取り組んでいくことは質の高い薬物治療を実践する上でももちろん重要なことであるが、薬剤師の視点からそれら多くの薬物治療上の未解決問題を発見し解決することで、よりよい薬物治療を確立することもまた薬剤師の使命であると考えられる。しかし、実際に救急集中治療領域において薬剤師が薬物治療上の未解決問題に対して取り組む研究は少ない。そのため、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本研究の主目的とした。

第1章では、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。

第2章においては、小児救急集中治療において common disease であるけいれん重積および発作頻発状態患者に対してホスフェニトイン（FOS）とフェノバルビタール（PB）は共に第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なく、症例に合わせた薬剤選択が困難であった。また、FOS推奨投与下における至適血中濃度達成が困難な症例が多かった。そのため両剤の有効性、安全性および至適血中濃度達成率に関する比較検討を行

った。

第3章では、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バンコマイシン（VCM）とテイコプラニン（TEIC）の交差反応に伴うDRESS syndromeの報告も限られており、臨床において対応に難渋する症例も少なくない。そのため、今後の迅速な対応に役立てるための既報も含めた調査集成も加え、症例報告を行った。

第4章では、小児の救急医療において熱性けいれんおよびその他の痙攣性疾患はcommon diseaseであるが、乳幼児への投与により痙攣誘発および重症化が懸念されている鎮静性抗ヒスタミン薬が乳幼児に対して日常的に処方されていた。処方回避に向けた病院全体の取り組みとして、電子カルテを用いた処方時警告メッセージによる注意喚起を行い、その有用性を検証した。

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

緒言

高血圧性緊急症 (hypertensive emergency: HE) は単に血圧が異常に高いだけの状態ではなく、血圧の高度の上昇 (多くは 180 / 120 mmHg 以上) 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り、迅速に診断し、直ちに降圧治療を開始しなければならない。³⁾ HE の治療においては、入院治療が原則であり、集中治療室 (intensive care unit : ICU) かそれに類する環境下で観血的に血圧をモニターしながら、経静脈的治療により降圧を図る必要がある。治療薬としては、降圧の程度や速度が予測でき、かつ即時に調整が可能な薬物が望ましく、本邦で HE の降圧治療に使用できる注射薬としては、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニトログリセリン、ニトロプルシッドナトリウム、ヒドララジン、フェントラミン、プロプラノロールがある。

³⁾ HE には、高血圧性脳症、急性大動脈解離を合併した高血圧、肺水腫を伴う高血圧性左心不全、高度の高血圧を伴う急性心筋梗塞や急性冠症候群、褐色細胞腫クリーゼ、子癇などが該当するが、ニカルジピンはその効果発現が速やかで、かつ用量調節も比較的容易であるため、ほとんどの HE に汎用される。³⁻⁸⁾ 急性期脳出血患者の降圧治療に関するアンケート調査では、ニカルジピンを第1選択薬として使用する施設は 57%、第2選択薬として使用する施設は 27%と報告されている。⁹⁾ しかしながら、ニカルジピン注射液の使用に際しては、末梢静脈ルートからの持続点滴投与によって惹起される投与部位周辺の静脈炎の

発生が臨床上問題となり、^{10, 11)}重症化や頻発に伴う患者の忍容性低下により投与を中止せざるを得ない症例が散見される。ニカルジピン注射液は投与後 14 時間以降に静脈炎が出現しやすいことが報告されており、¹¹⁾ 米国の添付文書においては末梢静脈の刺激を最小限に抑えるため、12 時間毎に注入部位を替えることが推奨されている

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019734s023lbl.pdf)。また、本邦においても投与後 20 時間でのカテーテルの差し替えを推奨する報告¹²⁾もある。

本邦の添付文書においては、ニカルジピン注射液を投与する際には、生理食塩液又は 5 %ブドウ糖で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01~0.02 %溶液を点滴静注することが推奨されている（沢井製薬株式会社 ニカルジピン塩酸塩[®]注射液 10mg，2013 年 7 月改訂（第 16 版））。HE の降圧療法におけるニカルジピン注射液の投与方法としては、5 mg/hr から開始し、目標血圧へ 5~15 分毎に 2.5 mg/hr ずつ増量し、最大 15 mg/hr まで増量する方法が推奨されている。^{5-7, 13)} 一方、HE の降圧療法においては、迅速かつ厳格な調節が必要であるため、一部の専門家の意見では、ニカルジピン注射液を希釈せずに原液のままシリンジで精密持続点滴（自動輸液ポンプを用いて体内または点滴回路に微量薬剤を注入する注射方法）する簡易的な投与方法が推奨されている。^{14, 15)} 実際、当院における HE 患者に対するニカルジピン注射液の投与方法もこの精密持続点滴が慣用的に行われている。ただし、ニカルジピン注射液を原液のまま単独投与する場合（原液の単独投与）もあれば、生理食塩液などの輸液ルートの側管から投与する場合（原液と生理食塩液の併用投与）もある。ニカルジピン注射液を輸液と同一ルート内にすることによりニカルジピン注射液は希釈されるが、「原液の単独投与」と「原液と生理食塩液の併用投与」での静脈炎発

症率を比較したデータはなく、生理食塩液の併用投与の影響は明らかではない。また、静脈炎発症とニカルジピン注射液の希釈濃度との関係について十分に検討した報告はなく、静脈炎発症予防の観点から添付文書で定められている5～10倍の希釈を推奨する根拠も乏しい。

そこで、本研究ではHE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の発症頻度と危険因子に関する後方視的調査研究を行った。さらに、静脈炎発症とニカルジピン注射液の希釈濃度との関係を receiver operating characteristic (ROC) 解析により評価した。

方法

1. 対象

平成24年5月1日から平成26年2月15日の間に、ICUおよび脳神経外科集中治療室（neurosurgical intensive care unit : NCU）において、高血圧性脳症および脳血管障害のHEに対して、末梢静脈からニカルジピン注射液の原液を精密持続点滴投与された患者を対象とした。ニカルジピン注射液と同一ルートで投与する輸液は生理食塩液のみを対象とし、生理食塩液以外の輸液を使用した場合や同一ルートから他の薬剤が投与されている場合は対象から除外した。なお、使用されたニカルジピン製剤は、全てニカルジピン塩酸塩注射液 10 mg 「サワイ」（1管 10 mL 中 10 mg, 沢井製薬（株），大阪）である。また、精密持続点滴投与はテルフュージョン®シリンジポンプ TE-351（テルモ）、テルフュージョン®シリンジポンプ TE-331S（テルモ）、JMS シリンジポンプ SP-505（JMS）のいずれかを用いて施行された。

2. 調査項目

診療録を基に後方視的に調査した。背景情報として、患者の年齢、性別、体重、疾患、投与前直近（なければ投与日）の主要検査値（C反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate transaminase：AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine transaminase：ALT）、推定クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CCr）、アルブミン（albumin：Alb）、白血球（white blood cell：WBC）、血小板（platelet：PLT）、ヘモグロビン（hemoglobin：Hb）、ニカルジピン注射液の投与部位、注射針の太さ、投与期間、平均投与速度、同一ルートからの生理食塩液投与の有無、ルート内での平均希釈率（単独投与の場合は希釈率1倍、生理食塩液10 mL/hrの側管よりニカルジピン注射液10 mL/hr投与した場合は希釈率2倍）を調査した。なお、推定CCrの算出にはCockcroft-Gault式を用いた。

3. 静脈炎の評価

静脈炎の定義は「点滴が正確に血管内に投与されている状況で、発赤、熱感、疼痛が観察されたもの」とした。

4. 解析方法

2群間の比率の比較には χ^2 testまたはFisher's exact testを、2群間の平均値の比較にはWelch's testを用いた。危険因子の解析では、カテーテル背景における2群間比較において $P < 0.15$ であった因子を抽出した。抽出した因子が連続変数の場合はROC解析を用いて算出したカットオフ値を参考に質的変数に変換して説明変数に設定した。まず、これらの説明変数を用いて単変量ロジスティ

ック回帰分析を行った。次に、単変量ロジスティック回帰分析で $P < 0.15$ であった説明変数のみを選択し、多変量ロジスティック回帰分析（強制投入法）を行った。危険率が 5%未満の場合を有意と判定した。また、静脈炎発症と平均希釈率の関係について、ROC 解析を用いて平均希釈率のカットオフ値を算出した。統計解析はエクセル統計 2012（（株）社会情報サービス，東京）を用いた。

5. 倫理的配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針に従い、福岡徳洲会病院倫理委員会の承認を得て実施した。（承認番号 260301）

結果

1. 患者背景

診療記録より対象患者を抽出した結果、79名（男性 49名，女性 30名，平均年齢 62.0歳，平均体重 59.7kg）が検討対象となった。性別では男性（62.0%）が女性（38.0%）に比べて多く，疾患では脳出血（67.1%）が最も多く，次いでくも膜下出血（22.7%）が多かった（Table 1）。

2. 静脈炎の発症頻度

静脈炎発症患者数は 25名（31.6%）で，静脈炎発生率（静脈炎発生件数／末梢静脈カテーテル総数）は 25.7%（34カテーテル/132カテーテル）であった。また，静脈炎を発症した患者のうち複数回のカテーテル投与機会をもった患者を別に調査した結果，2回以上静脈炎を発症した患者は 42.1%（8名/19

名)であった。ニカルジピン注射液の投与部位は前腕が最も多かった (76.5%) (Table 2)。

3. 静脈炎発症群と未発症群の背景の比較 (カテーテル別)

静脈炎発症群では、男性および脳出血患者の占める割合が未発症群に比較して有意に多く (82.3% vs 60.2% : $P=0.02$, 91.1% vs 63.2% : $P<0.01$)、生理食塩液投与を行った患者およびくも膜下出血患者の占める割合が有意に少なかった (67.6% vs 83.6% : $P=0.04$, 5.8% vs 27.5% : $P<0.01$)。また、静脈炎発症群のニカルジピンの投与期間は、未発症群に比較して有意に長かった (中央値 : 28.0 hr vs 10.5 hr, $P<0.01$)。他項目に関しては、両群間に有意な差は認められなかった (Table 3)。

4. 静脈炎発症の危険因子解析における説明変数の選択

カテーテル背景における2群間の比較において $P<0.15$ を示した因子は、「性別 ($P=0.02$)」、「脳出血 ($P<0.01$)」、「くも膜下出血 ($P<0.01$)」、「生理食塩液投与の有無 ($P=0.04$)」、「投与速度 ($P=0.054$)」および「投与期間 ($P<0.01$)」であった。このうち、多重共線性を検討した結果、「脳出血」と「くも膜下出血」は「投与期間」と強い相関を示したため (相関比 : 0.78, 0.77)、危険因子解析における説明変数から除外した。また、「投与速度」および「投与期間」に関しては、ROC 曲線を用いてカットオフ値を算出した結果、それぞれ 4.83 mg/hr (ROC 曲線下面積 0.37)、23.5 時間 (ROC 曲線下面積 0.24) であった。この ROC 解析の結果を踏まえて、「投与期間」に関しては実臨床において差し替え可能な時間として「投与期間 ≥ 24 時間」を、「投与速度」に関しては「投与速度 ≥ 5 mg/hr」を危険因子解析における説明変数として設定した。

5. 静脈炎発症の危険因子の解析結果

(1) 単変量および多変量ロジスティック回帰分析

単変量ロジスティック回帰分析を行った結果、 $P < 0.15$ を示した説明変数は、「性別（男性）」、「生理食塩液の併用なし」、「平均投与速度 ≥ 5 mg/hr」および「投与期間 ≥ 24 時間」であった。さらに、これら4つの説明変数を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、「投与期間 < 24 時間」に対する「投与期間 ≥ 24 時間」における静脈炎発症のオッズ比は、5.04（95%信頼区間の上限値-下限値：2.012 – 12.657）、「生理食塩液の併用あり」に対する「生理食塩液の併用なし」における静脈炎発症のオッズ比は、3.36（95%信頼区間の上限値-下限値：1.190 – 9.514）であった（Table 4）。

(2) 危険因子と静脈炎発症率の関係

「投与期間 < 24 時間」かつ「生理食塩液の併用あり」の症例における静脈炎発症率は11.4%（8カテーテル/70カテーテル）であり、「投与期間 ≥ 24 時間」かつ「生理食塩液の併用あり」および「投与期間 ≥ 24 時間」かつ「生理食塩液の併用なし」の症例における静脈炎発症率（それぞれ、42.8%（15カテーテル/35カテーテル）および83.3%（5カテーテル/6カテーテル））と比較して、静脈炎発症率は有意に低かった（ $P < 0.001$ ）。また、「投与期間 < 24 時間」かつ「生理食塩液の併用なし」の症例における静脈炎発症率（28.5%（6カテーテル/21カテーテル））は「投与期間 ≥ 24 時間」かつ「生理食塩液の併用なし」の症例における静脈炎発症率（83.3%（5カテーテル/6カテーテル））に比較して有意に低かった（ $P = 0.02$ ）。他症例間においては、有意な差は認められなかった（Figure 2A）。

6. 至適希釈倍率に関する検討

(1) 至適希釈倍率の算出

静脈炎発症と平均希釈率との関係についての ROC 解析の結果を **Figure 1** に示す。静脈炎発症における平均希釈率のカットオフ値は 4.23 倍 (ROC 曲線下面積 0.66, 感度 73.5 %, 特異度 58.8 %) であった。

(2) 至適希釈倍率および投与期間と静脈炎発症率の関係

「投与期間 < 24 時間」かつ「平均希釈率 \geq 4.23 倍」の症例における静脈炎発症率は 4.3 % (2 カテーテル/ 47 カテーテル) であり、「投与期間 < 24 時間」かつ「平均希釈率 < 4.23 倍」, 「投与期間 \geq 24 時間」かつ「平均希釈率 \geq 4.23 倍」および「投与期間 \geq 24 時間」かつ「平均希釈率 < 4.23 倍」の症例における静脈炎発症率 (それぞれ, 27.8 % (12 カテーテル/ 44 カテーテル), 35.0 % (7 カテーテル/ 20 カテーテル) および 61.9% (13 カテーテル/ 21 カテーテル)) と比較して, 静脈炎発症率は有意に低かった (それぞれ, $P=0.002$, $P=0.002$ および $P<0.001$)。また, 「投与期間 < 24 時間」かつ「平均希釈率 < 4.23 倍」の症例における静脈炎発症率 (27.8 % (12 カテーテル/ 44 カテーテル)) は「投与期間 \geq 24 時間」かつ「平均希釈率 < 4.23 倍」の症例における静脈炎発症率 (61.9 % (13 カテーテル/ 21 カテーテル)) に比較して有意に低かった ($P=0.007$)。他症例間においては, 有意な差は認められなかった (**Figure 2B**)。

考察

ニカルジピン注射液の点滴投与による静脈炎発症率は添付文書上では頻度不明とされている。今回, HE 患者の降圧治療で推奨されている簡易的な投与方法であるニカルジピン注射液原液の精密持続点滴投与において, 静脈炎は

25.7% (34 カテーテル/132 カテーテル) と高頻度で発症していることが明らかとなった。また、患者の静脈炎発症率は31.6% (25名/79名) であり、成重らが報告した他の薬剤とルート区別されていないニカルジピン注射液の静脈炎発症率ともほぼ同程度であった。¹²⁾ 静脈炎発症に伴う患者の心理的・身体的・経済的負担を考慮すると、その予防・回避対策を早急に構築する必要があると考える。

今回、静脈炎発症の危険因子について多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、「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、投与期間が24時間以上になると24時間未満に比べて静脈炎の発症リスクが約5.0倍高くなること、および生理食塩液の併用投与がない場合は生理食塩液の併用投与がある場合に比べて静脈炎の発症リスクが約3.4倍高くなることが示唆された。さらに、検出された2つの危険因子で静脈炎の発生状況を示した場合、危険因子(投与期間 ≥ 24 時間, 生理食塩液の併用なし)の数が増えるほど静脈炎発症率が高くなることが示唆された (**Figure 2A**)。また、生理食塩液の併用の有無にかかわらず、「投与期間 < 24 時間」の症例では「投与期間 ≥ 24 時間」の症例に比較して静脈炎の発症率が有意に低かったこと、多変量ロジスティック回帰分析における静脈炎発症のオッズ比は「生理食塩液の併用なし」よりも「投与期間 ≥ 24 時間」の方が高かったことから、「投与期間を24時間未満とすること」の方がより有用な予防策であると考えられた。投与期間に関しては、米国の添付文書の「注意と警告」欄には、「末梢静脈の刺激を最小限に抑えるために、12時間毎に注入部位を替えること」と記載されているが、日本の添付文書にはそのような記載はなく、静脈炎発症に対する具体的な予防対策法は提示されていない。一方、救急集中治療における看護師の多忙な業務を考慮すると、米国の添付文書で推奨されている

12 時間毎の頻回にわたる注入部位の変更は実施困難な場合が多いことが予測される。しかしながら、今回、我々が提示した 24 時間毎（1 日 1 回）の投与部位の変更であれば、実行可能性の高い対処法ではないかと考えられる。

また、HE に対してニカルジピン注射液を投与する患者の中には、心不全患者や腎不全患者のような水分制限を必要とする患者も多く存在する。仮にニカルジピン注射液を 15 mg/hr で投与する場合、推奨濃度を遵守するためには 1 日 1.5~3 L の希釈液が必要となり、0.01~0.02 %への濃度希釈が許容できない症例も多い。今回、希釈せずに原液のままニカルジピン注射液を投与した場合の静脈炎発症率は 40.7 %（11 カテーテル/ 27 カテーテル）であるのに対し、10 mL/hr 以上の生理食塩液で希釈した場合の発症率は 21.9 %（23 カテーテル/ 105 カテーテル）と有意に静脈炎発症率が低かった（ $P = 0.04$ ）。本結果は、ニカルジピン塩酸塩注射液を投与する際には可能な限り希釈して投与することが必要であるという越智らのウサギ血管刺激試験に基づく結論とも合致した。¹⁶⁾ しかしながら、希釈率としてどの程度が適切なのかを検討したデータはこれまでに報告されていない。そこで、「静脈炎発症」と「平均希釈率」との関係について ROC 曲線を用いて評価した結果、「平均希釈率」のカットオフ値は 4.23 倍（ROC 曲線下面積 0.66）であった。この結果を踏まえて、投与期間と平均希釈率から静脈炎の発生状況を示した場合、「投与期間 ≥ 24 時間」と「平均希釈率 < 4.23 倍」の項目数が増えるほど有意に静脈炎発症率が高くなることが示され、「投与期間 < 24 時間」かつ「平均希釈率 ≥ 4.23 倍」の症例においては 4.3 %（2 カテーテル/ 47 カテーテル）と極めて低い静脈炎発症率であった

（**Figure 2B**）。これより、静脈炎発症を予防する上で、生理食塩液によるルート内の希釈を行う際は、ニカルジピン注射液の平均希釈率が 4.23 倍以上となる

よう生理食塩液の投与速度を調節することが有用な予防策であると考えられた。

以上、我々はニカルジピン注射液原液の精密持続点滴投与における静脈炎発症リスクの低減化対策として、「① まず、24 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。」を提案する。

ICU などの集中治療現場や水分制限が必要な患者においてこれらの対策法は実行可能性が高く、静脈炎発症の低減化による患者の *quality of life* 向上および薬物治療の質向上に貢献できるものとする。なお、我々の低減化対策の妥当性については、今後プロスペクティブな研究によって検証していく必要があると考える。

小括

HE 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の発症頻度と危険因子に関する後方視的調査研究を行った結果、静脈炎発症頻度は 25.7% (132 カテーテル中 34 カテーテル) と高頻度で発症していることが明らかとなった。静脈炎発症の危険因子について統計学的解析を行った結果、「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。我々は、静脈炎発症リスクの低減化対策として、「① 24 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。」を提案する。

Table 1 Characteristics of this study population

Characteristic	n (%)
All patients	79
Age (years)	62.0 (40.0-90.0)
< 65	44 (55.7)
≥ 65	35 (44.3)
Sex	
Male	49 (62.0)
Female	30 (38.0)
Weight (kg)	56.1 (36.0-110.0)
Disease	
Cerebral hemorrhage	53 (67.1)
Subarachnoid hemorrhage	18 (22.7)
Cerebral infarction	4 (5.1)
Others	4 (5.1)

Values are numbers (percentages) unless otherwise stated

Age and Weight are median (min-max)

Table 2 Incidence of nicardipine infusion-related phlebitis

Characteristic	n (%)
Incidence (by patient)	25 (31.6)
The total number of catheters	132
Number of catheters per patient	
median (min-max)	1 (1-5)
Incidence (by catheter)	34 (25.7)
incidence by patient with two or more of catheters	
Overall	19
Once	11 (57.9)
Twice or more	8 (42.1)
Infusion site	
Upper	
Forearm	101 (76.5)
Dorsal hand	11 (8.3)
Midline	3 (2.3)
Others	1 (0.8)
Lower	2 (1.5)
Unkown	14 (10.6)

Values are numbers (percentages) unless otherwise stated

Table 3 Comparison in characteristics of catheters with and without phlebitis

Characteristic	Catheters with phlebitis (n = 34)	Catheters without phlebitis (n = 98)	<i>P</i> value
Age (years)	62 (40-88)	62 (40-90)	0.75 ^{a)}
Sex (Male / Female)	28 / 6	59 / 39	0.02 ^{b)}
Weight (kg)	60.5 (37.5-101.0)	55 (36-110)	0.24 ^{a)}
Disease			
Cerebral hemorrhage	31	62	< 0.01 ^{b)}
Subarachnoid hemorrhage	2	27	< 0.01 ^{b)}
Cerebral infarction	0	4	0.57 ^{c)}
Others	1	5	1.00 ^{c)}
Injection site			
Upper			
Forearm	29	72	0.16 ^{b)}
Dorsal hand	2	9	0.72 ^{c)}
Midline	0	3	0.56 ^{c)}
Others	0	1	1.00 ^{c)}
Lower	1	1	0.45 ^{c)}
Unkown	2	12	0.51 ^{c)}
Injection needle (gauge)			
18G	1	0	0.25 ^{c)}
20G	7	20	0.98 ^{b)}
22G	21	54	0.49 ^{b)}
23G	0	1	1.00 ^{c)}
24G	0	1	1.00 ^{c)}
Unkown	5	22	0.62 ^{b)}
Laboratory data			
CRP (mg/dL)	0.12 (0.03-2.93)	0.11 (0.02-7.73)	0.48 ^{a)}
CCr (mL/min)	66.5 (13.6-178.4)	69.2 (9.2-206.3)	0.36 ^{a)}
AST (IU/L)	32 (14-211)	29 (12-361)	0.66 ^{a)}
ALT (IU/L)	29 (4-120)	21 (4-113)	0.36 ^{a)}
Alb (g/dL)	4.1 (3.3-5.0)	4.2 (2.8-5.1)	0.80 ^{a)}
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.6 (4.6-17.0)	8.4 (4.6-19.8)	0.35 ^{a)}
PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	18.7 (9.9-34.7)	19.1 (9.3-41.2)	0.32 ^{a)}
Hb (g/dL)	14.9 (10.3-18.5)	14.2 (7.7-18.0)	0.22 ^{a)}
Saline (presence / absence)	23 / 11	82 / 16	0.04 ^{a)}
Dose rate (mg/hr)	4.8 (1.6-11.5)	3.8 (1.5-14.0)	0.054 ^{a)}
Dose periods (hr)	28.0 (4.0-97.0)	10.5 (1.0-90.5)	< 0.01 ^{a)}

Values are median (min-max).

a) Welch's test, b) χ^2 test, c) Fisher's exact test.

Table 4 Univariate and multivariate logistic analysis of risk factors for nicardipine infusion-related phlebitis

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

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

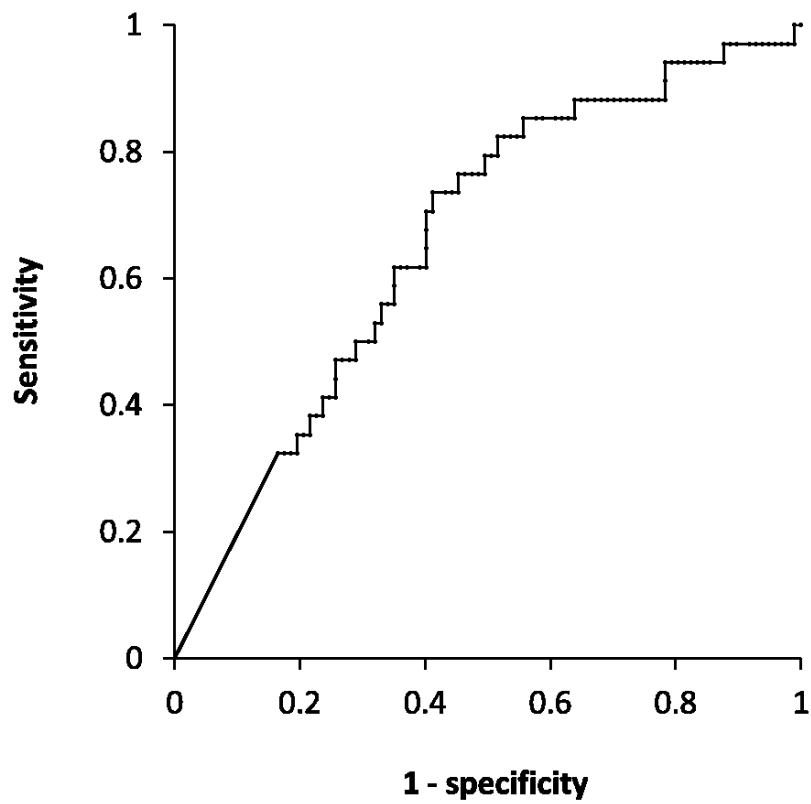


Fig 1 Receiver operating characteristic (ROC) curve of the mean dilution rate of saline for predicting the occurrence of phlebitis.

The area under ROC curve for the mean dilution rate of saline was 0.66. The optimal cut-off level of the mean dilution rate of saline was determined to be 4.23 times (sensitivity 73.5%, specificity 58.8%).

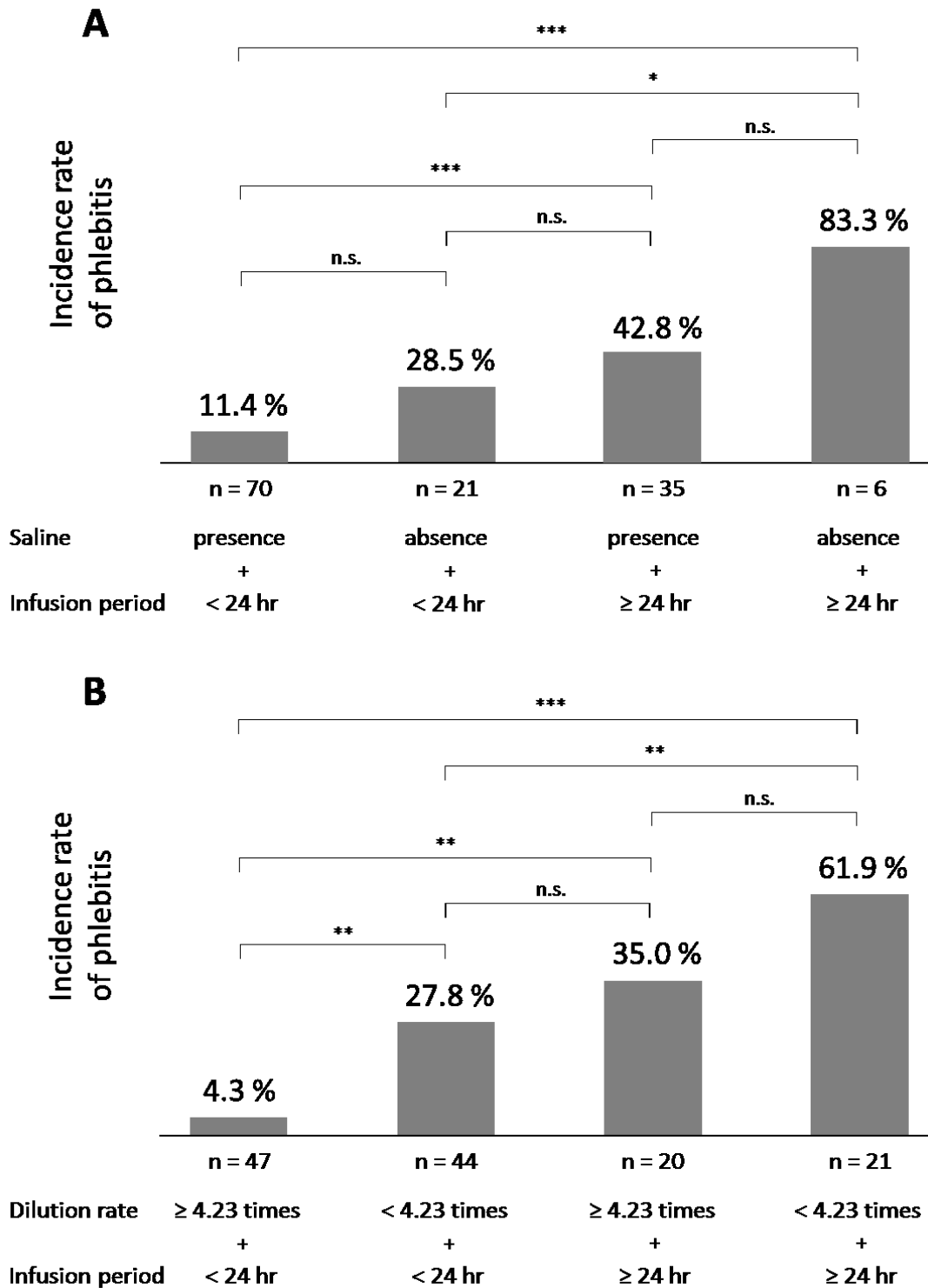


Fig 2 The incidence rate of phlebitis in case classified by "dosing period" and "saline co-infusion" (A) and by "dosing periods" and "dilution rate of saline" (B).

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, n.s.: not significant.

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

緒言

ホスフェニトイン (fosphenytoin, FOS) は、フェニトイン (phenytoin, PHT) のプロドラッグとして合成された N-ヒドロキシメチルフェニトインリン酸エステルであり、生体内で加水分解されて PHT となり薬理作用を発揮する。本邦では 2012 年 1 月から臨床使用が可能となった。PHT の注射剤は、原薬が水に難溶性であるため、プロピレングリコール、エタノール及び水酸化ナトリウムを添加物として含有する強アルカリ性 (pH 12) の薬剤で、注射部位の疼痛、発赤、腫脹等の炎症や血管外漏出による壊死等が臨床上の問題点として知られているが、FOS は PHT の注射剤と比較して原薬の水溶性が高く、生理食塩水等により溶解した場合、pH 8 程度の溶液になることから、これらの組織傷害性の回避が期待できると考えられている。日本神経学会のてんかん治療ガイドラインにおいて、FOS は PHT と同様にてんかん重積治療の第 2 選択薬として推奨されている (http://www.neurology-jp.org/guidelinem/epgl/sinkei_epgl_2010_cq8-2.pdf)。また、小児の群発型てんかん重積においては、フェノバルビタール (phenobarbital, PB) と並んで FOS を第 2 選択薬に推奨する国内専門家の意見がある。^{17, 18)} しかしながら、本邦においては第 2 選択薬として PHT と PB との有効性および安全性を比較検討した研究は 1 報あるものの、¹⁹⁾ FOS と PB を比較検討した研究はない。

本邦における FOS のてんかん重積状態に対する投与量 (用法・用量) は、成人、小児区別なく体重あたりで設定されている (エーザイ株式会社 ホストイン[®] 静注 750 mg, 2013 年 10 月改訂 (第 4 版))。本邦における FOS の小児に対

する投与量は海外の推奨投与量よりも低く設定されており、菊池らは小児においては本邦での推奨投与量以上の投与量が必要であることを指摘しているが、²⁰⁾ 小児における投与量の検証は十分にはなされていない。

一方、PBは静注用製剤が開発され2008年12月から臨床使用が可能となった。FOSと同様に本邦におけるPBのてんかん重積状態に対する投与量（用法・用量）は、成人、小児区別なく体重当たりで設定されている（ノーベルファーマ株式会社 ノーベルパール[®]静注用250mg，2015年3月改訂（第6版））。本邦におけるPBの小児に対する投与量は海外の推奨投与量とほぼ一致している。また、国内の小児てんかん重積状態に対するPBの薬物動態についての検討から、本邦におけるPBの小児における投与量（用法・用量）の妥当性が検証されている。^{21, 22)}

FOSおよびPBは共に至適血中濃度が定められており、有効性および安全性の観点からTDM（therapeutic drug monitoring）が望まれている薬剤である。抗てんかん薬においては血中濃度のみを指標に投与量設定を行うことは必ずしも望まれないが、一旦てんかん発作が消失した後も継続的な予防投与が必要な場合や、臨床効果の判定が難しい場合が多いてんかん重積治療においては、至適血中濃度を維持する意義は高いと思われる。

そこで今回、小児の痙攣性てんかん重積および発作頻発状態の患者に対するFOSとPBの有効性、安全性について比較検討を行った。また、それぞれの本邦での推奨量を投与した際の至適血中濃度達成率についても比較検討を行った。

方法

1. 対象

2011年1月～2015年8月の期間に当院に入院した15歳未満のけいれん重積および発作頻発状態の患者を抽出し、有効性および安全性の検討においては、ホストイン®静注750mg又はノーベルバル®静注用250mgを添付文書で推奨されている初回投与量（FOS推奨量：22.5mg/kg静注，PB推奨量：15～20mg/kg静注）で投与された患者を対象とした。非常に緊急性の高い病態であり、投与時に正確な体重を把握できていない場合も多いと予想されたため、±10%以内の投与量は許容した（FOS 20.25～24.75mg/kg，PB 13.5～22mg/kg）。初回投与前又は投与後24時間以内に同成分薬を使用した患者，投与後24時間以内に退院した患者，24時間以内にFOS又はPHT製剤とPB製剤を併用した患者，初回投与後からけいれん発作がなく24時間以内に維持投与を開始した患者は対象から除外した。また，FOSからPB又はPBからFOSへの切り替え投与を行った症例は別に抽出した。至適血中濃度達成率の検討においては，ホストイン®静注750mg又はノーベルバル®静注用250mgを添付文書で推奨されている初回投与および維持投与（FOS推奨量：初回投与；22.5mg/kg静注，維持投与；初回投与から12～24時間以上あけて5～7.5mg/kg/dayを1回または分割で静注，PB推奨量：初回投与；15～20mg/kg静注，維持投与；2.5～5mg/kg/dayを1回で静注）で投与された患者の中で，投与中に血中濃度を測定した症例を対象とした。なお，PBのてんかん重積状態における維持投与量は規定されていないが，新生児けいれんにおける維持投与量を推奨量とした。^{17, 21)}

2. 調査方法

診療録を基に後方視的に調査した。調査項目は、年齢、性別、体重、初回投与量、投与速度、維持投与の有無、入院日数、投与前の主要検査値（AST、ALT、SCr）および投与中の血中濃度、および臨床症状（けいれん、呼吸抑制、意識レベルの悪化、消化器症状、鎮静、血圧低下、皮膚組織傷害の有無）とした。

3. 評価方法

有効性に関しては、初回投与開始後 1 時間から 24 時間までの間にけいれんを認めなかったものを「有効」、認めたものを「無効」と判定した。安全性に関しては、てんかん重積治療において PHT または PB の投与後早期に認める副反応として特に懸念されている以下 6 項目を評価対象とした。初回投与終了後から投与開始 24 時間後までの間の、呼吸抑制（血中酸素飽和濃度の低下、必要酸素量の増加）、意識レベルの悪化（Japan Coma Scale の悪化）、消化器症状（吐き気、嘔吐）、鎮静（ふらつき、過眠、眠気）、血圧低下（収縮期血圧 20 mmHg もしくは平均血圧 10 mmHg 以上の低下）、皮膚組織傷害（点滴部位の発赤、腫脹、痛み）の有無を評価した。

血中濃度に関しては、PHT では 10~20 µg/mL を、PB では 15~40 µg/mL を至適濃度範囲内と定義した。至適血中濃度達成率の判定に用いた血中濃度は、初回投与のみの場合には FOS では投与終了後 12~24 時間、PB では投与終了後 12~48 時間の血中濃度、維持投与に複数回血中濃度を測定した場合には最終のトラフ血中濃度を対象とした。

4. 解析方法

カテゴリカルデータの検定は、Fisher の直接確率検定を用い、数値データの検

定は Welch の検定を用いた。なお、危険率が 5 %未満の場合を有意と判定した。

5. 倫理的配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針に従い、福岡徳洲会病院倫理委員会の承認を得て実施した。(承認番号 271006)

結果

1. 患者背景

診療記録より対象患者を抽出した結果、FOS 54 例、PB 23 例が有効性および安全性の検討対象となった。有効性および安全性の比較検討における対象患者の背景を表 1 に示す。年齢、体重に関しては PB 群の方が FOS 群に比べて有意に小さかった。また、入院日数に関しては PB の方が有意に長かった。原因疾患に関しては、両群ともに熱性けいれんの割合が高かった (FOS 59%, PB 48%)。また、PB 群の方が FOS 群よりも急性脳炎・脳症の割合が有意に高かった。他項目に関しては、両群間に有意な差は認められなかった。

2. 有効性の評価

有効率は FOS 92% (50/54 例)、PB 95% (22/23 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった ($P = 1.00$) (表 2)。また、FOS から PB 又は PB から FOS への切り替え投与を行った 7 症例 (FOS を先行投与した症例が 6 例、PB を先行投与した症例が 1 例) では、FOS 無効例に対する PB 有効率は 75% (3/4 例)、PB 無効例に対する FOS 有効率は 0% (0/1 例) であった (表 3)。

3. 安全性の評価

有害事象発現率は FOS 27% (15/54 例), PB 95% (22/23 例) であり, PB 群の方が FOS 群よりも有意に高かった ($P < 0.01$) (表 2). しかし, 全ての症例において減量および中止に至る有害事象はなかった. 意識障害および鎮静の発現率は PB 群の方が FOS 群よりも有意に高かった. 他項目に関しては, 両群間に有意な差は認められなかった.

4. 血中濃度達成の評価

対象患者は FOS 群 6 例, PB 群 6 例であった. 至適濃度達成率の比較検討における対象患者の背景を表 4 に示す. 両薬剤を本邦で推奨されている用法・用量で投与した場合の至適血中濃度達成率は, FOS 16% (1/6 例), PB 100% (6/6 例) で, PB 群に比べ FOS 群の方が有意に低かった ($P = 0.01$) (表 5). また, PB 群では初回投与, 維持投与に関わらず血中濃度は安定していたが, FOS 群では特に維持投与において血中濃度は低値 (至適濃度以下) を示していた. FOS 投与群における投与量および血中濃度の経時的推移を図 1 に示す.

考察

小児けいれん重積およびけいれん頻発患者に対する FOS と PB の有効性と安全性を後方視的に比較検討した. 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. 特に, 意識障害および鎮静の発現率は PB 群の方が FOS 群よりも有意に高かった. また, FOS 無効例に対する PB 有効率は 50% であった.

FOS と PB はどちらも作用が持続的であり、けいれん重積状態や頻発するけいれんに適した薬剤であると考えられ、国内のガイドラインや専門家の推奨案では第 2 選択薬として FOS 又は PHT および PB が推奨されている。^{17, 18, 23, 24)} 小児けいれん重積状態に対する PHT と PB の有効性を比較した国内の研究では、PHT の 38.5 % (5 / 13 例) に比べ、PB は 71.1 % (27 / 38 例) と有効率が高いことが報告されているが、¹⁹⁾ 諸外国の多くのガイドラインでは FOS 又は PHT を第 2 選択、PB を第 3 選択として位置付けられている。²⁵⁻²⁷⁾ この背景には PB により生じうる意識レベル低下や脳波所見への影響を懸念している可能性が考えられる。今回の我々の調査結果からは、小児けいれん重積治療における FOS と PB の有効性に明確な差はなく、共に 90 % 以上の高い有効率が確認された。一方、安全性においては PB 群の有害事象発現率が FOS 群よりも有意に高く、特に意識レベルの悪化、鎮静に関しては顕著であった。また、FOS 無効例に対する PB の有用性も示唆された。以上の結果を踏まえると、小児けいれん重積およびけいれん頻発患者に対しては、より副作用の少ない FOS を第 2 選択薬とし、FOS 無効例に関しては PB への変更が望ましいのではないかと考えられた。

次に、至適血中濃度達成率の検討から、PB 群に比べ FOS 群ではその達成率が有意に低く、特に維持投与における FOS の血中濃度は至適濃度を大きく下回っていたことから、維持投与量の不足が示唆された。添付文書において FOS の維持投与は初回投与より 12～24 時間あけて行うことが推奨されているが、菊池らは小児てんかん重積患者では FOS 初回投与の 10～15 時間後には PHT 血中濃度が 10 µg/mL を下回ることを報告している。²⁰⁾ また、日本人での臨床試験を基にした解析では、PHT 血中濃度 10～20 µg/mL を維持でき得る初回投与量は、小児、成人共に 22.5 mg/kg であったが、小児は成人よりも 10 µg/mL を下回る時間が早かったことが報告されている。²⁸⁾ 本研究では、症例 5 においては初回量投与後

22 時間での PHT 濃度が 4.4 $\mu\text{g/mL}$ と至適濃度を大きく下回っていた (図 1) .
小児の場合, 至適血中濃度を維持するためには比較的早期に維持投与を開始することを考慮する必要があるかもしれない.

FOS の分子量は PHT の分子量の 1.5 倍であることから, 「FOS = 1.5 \times PE (Phenytoin Equivalent)」と換算表記され, FOS 750 mg は PHT 500 mg に換算して投与量設計することが推奨されている. Takeoka らは 1 歳以下の患者に FOS を投与した場合, 維持量は 10 mg PE/kg/day 以上が必要であることを報告している.²⁹⁾ また, 小児は成人に比べクリアランスが大きく, 成人よりも高用量の維持投与量が必要になる可能性があることが指摘されている.³⁰⁾ 本研究においても, 症例 1, 症例 2, 症例 3, 症例 4 において維持投与量 5~7.5 mg/kg/day では至適濃度内に到達しないことが実証された. さらに, 症例 1 および症例 3 においては維持投与量を 2 倍に増量したにも関わらず十分ではなかった. 小児においては PHT の最大代謝速度 (V_{max}) と年齢に負の相関関係があることが考えられている.^{31, 32)} FOS から PHT への加水分解速度に年齢差はないことが報告されていることから,^{30, 33)} 小児患者における血中濃度低下の主な要因として, 成人に比べて小児の高い肝代謝酵素活性が関与しているものと推察される. たとえば, 症例 1 の V_{max} は異なる用量での 2 ポイントの血中濃度データから 23 mg/kg/day 前後と予測され, 成人の平均値 (5.9 ± 1.2 mg/kg/day) を大きく上回っていた.

今回の調査結果から, より年少の小児けいれん重積患者において, 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. その要因として, 添付文書やガイドラインで定める FOS の推奨投与量が不足している可能性が考えられる. 維持投与開始や血中濃度測定が遅れは持続的な PHT 濃度低下を招く恐れがあり, 本来

有効であるはずの FOS の血中濃度が不足することによりてんかんが持続してしまうことは脳への傷害が増すばかりかその他の抗てんかん薬が使用されることによって副反応が生じる可能性もあり決して望ましくはない。しかしながら、今回少ない症例ではあったものの FOS が高い有効率を示したことを考慮すると、臨床所見から症状が改善し、有害事象も投与が続行できる軽度であるならば、てんかん重積治療においては 24 時間至適血中濃度を積極的に維持し続ける必要性は必ずしも高くないことも示唆された。より年少の小児けいれん重積患者における FOS の適正な用法・用量については、今後、前向きな臨床研究によってデータを蓄積し、その設定根拠を明確にする必要があるものと考えられる。

小括

小児けいれん重積およびけいれん頻発患者に対する FOS と PB 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。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 選択薬とし、FOS 無効例に関しては PB への変更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。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。

表 1 FOS と PB の有効性および安全性の比較対象患者の背景

	FOS 群 (n = 54)	PB 群 (n = 23)	P
年齢 (years)	2.6 (0.1-14.1)	1.7 (0.5-12.3)	0.02
性別 (M / F)	22 / 32	10 / 13	1.00
体重 (kg)	13.2 (5.2-53.5)	10.8 (7.0-44.0)	0.04
初回投与量 (mg / kg)	22.5 (20.4-24.3)	18.5 (13.6-20.8)	
投与速度 (mg / kg/min)	0.39 (0.19-0.77)	0.50 (0.28-1.85)	
他抗てんかん薬の先行使用 (yes / no)	47 / 7	22 / 1	0.42
投与後 24 時間以内の 抗てんかん薬の使用 (yes / no)	16 / 38	7 / 16	1.00
入院日数 (day)	4 (1-12)	7 (3-16)	< 0.01
AST (IU/L)	37 (16-74)	38 (20-64)	0.25
ALT (IU/L)	15 (9-82)	14 (7-76)	0.72
SCr (mg/dL)	0.30 (0.19-0.88)	0.29 (0.22-0.82)	0.37
原因疾患			
熱性けいれん	32	11	0.45
てんかん	10	3	0.74
急性脳炎・脳症	2	5	0.02
胃腸炎関連けいれん	2	2	0.57
不明	8	2	0.71
痙攣発作のタイプ (重積 / 頻発)	35 / 19	14 / 9	0.94

数値は中央値 (最小値 - 最大値) で表記.

表 2 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.

表 3 FOS から PB 又は PB から FOS への切り替え投与症例

症例	年齢 (years)	体重 (kg)	原因疾患	先行投与 薬剤	FOS 有効性	PB 有効性
1	5.4	13	てんかん	FOS	無効	有効
2	4.1	15	不明	PB	無効	無効
3	0.3	4.3	頭蓋内出血	FOS	有効	有効
4	3.3	14.5	熱性けいれん	FOS	無効	有効
5	8.8	27	急性脳症・脳炎	FOS	無効	有効
6	0.9	9.3	急性脳症・脳炎	FOS	無効	無効
7	12.3	44	急性脳症・脳炎	FOS	有効	有効

表 4 FOS と PB の至適血中濃度達成率の比較対象患者の背景

	FOS 群 (n = 6)	PB 群 (n = 6)	P
年齢 (years)	4.4 (0.9-8.8)	2.5 (0.3-12.3)	0.98
性別 (M / F)	5 / 1	4 / 2	1.00
体重 (kg)	16.5 (9.3-27.0)	11.5 (6.3-44.0)	0.80
Alb (g/dL)	3.9 (2.9-4.3)	3.5 (2.9-4.5)	0.85
投与期間 (day)	4 (1-12)	4 (1-9)	0.73
初回投与量 (mg/kg)	22.9 (21.7-26.7)	18.6 (17.0-20.0)	
維持投与 (yes / no)	5 / 1	5 / 1	1.00
維持投与開始時間 ^{a)} (hour)	22 (15-28)	19 (15-25)	0.30
血中濃度測定時間 ^{b)} (hour)	33 (18-85)	55 (27-123)	0.19
併用抗てんかん薬 (yes / no)	6 / 0	6 / 0	1.00
相互作用のある併用薬 (yes / no)	4 / 2	3 / 3	1.00
AST (IU/L)	28 (21-54)	38 (33-68)	0.29
ALT (IU/L)	15 (10-20)	23 (16-63)	0.10
SCr (mg/dL)	0.31 (0.22-0.42)	0.34 (0.16-0.82)	0.45
原因疾患			
急性脳炎・脳症	3	2	1.00
てんかん	1	1	1.00
頭蓋内出血	1	1	1.00
熱性けいれん	0	1	1.00
低酸素血症	0	1	1.00
不明	1	0	1.00

数値は中央値（最小値 – 最大値）で表記.

a) 初回投与から維持投与開始までの時間

b) 初回投与から血中濃度測定までの時間

表 5 FOS と PB の至適血中濃度達成率

	FOS (n = 6)	PB (n = 6)	<i>P</i>
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.

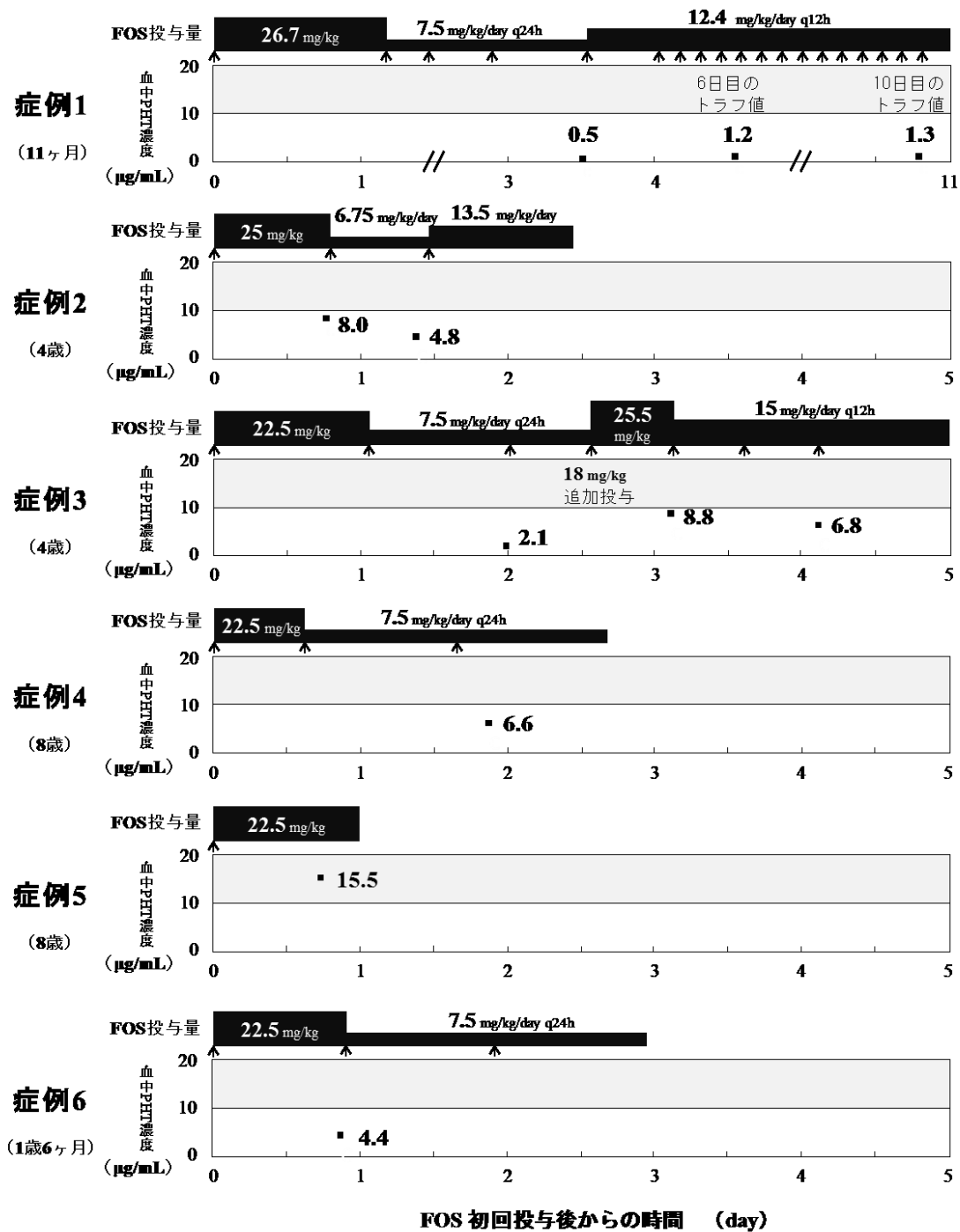


図1 FOS 投与 6 症例の投与量および血中濃度推移

第3章 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 例

緒言

DRESS syndrome は皮疹，発熱，好酸球増多，リンパ節腫脹および臓器障害を伴う重篤度の高い疾患である。³⁴⁻³⁶⁾ VCM と TEIC はどちらもグリコペプチド系抗菌薬であり，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のような侵襲性の高いβラクタム耐性のグラム陽性球菌感染症に対する治療薬として頻用されている。TEIC の有効性は VCM に比べて同等であり，安全性においては腎毒性やレッドマン症候群のような投与中止が避けられない有害事象も含め，VCM に比べて少ないと考えられている。³⁷⁾

今回，我々は VCM 投与中に DRESS syndrome を発症し，その後 VCM 中止し代替薬として投与した TEIC でも交差反応に伴う DRESS syndrome を発症した患者を経験した。なお，DRESS syndrome の診断において Naranjo Probability Scale (NPS) および European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) scoring system を用いた。³⁸⁻⁴⁰⁾ 同様の症例報告は存在しておらず，臨床において有用な報告であると考えられたため報告する。

症例

患者は 79 歳男性の交通外傷で入院した患者である。入院時に結核，HIV 感染症，糖尿病，高血圧，高脂血症，肝障害やその他主要臓器の障害の既往は認めな

かった。また、入院前の常用薬はなく、医薬品および食品によるアレルギー歴もなかった。

入院 13 日目 (Day 13) に大腿骨骨折に対し骨接合術を施行し、Day21 に大腿部皮膚壊死に対しデブリードマン術を施行した。その後、Day52 に皮膚欠損創より MRSA が検出された。

Day54 以降の臨床経過、血液検査データおよび投薬の経過を **Fig 1** に示す。Day54 の C 反応性蛋白 (CRP) が 14.63 mg/dL であり MRSA 感染症が疑われたため、Day59 より VCM (1.0g every 12h, i.v.) が開始となった。Day60 には血液培養からも MRSA が検出された。その後、Day77 (VCM 投与後 18 日目) に上肢の紅斑が出現し、Day79 (VCM 投与後 20 日目) には 38°C 以上の持続する発熱を認めた。さらに、Day88 (VCM 投与後 29 日目) には好酸球増多 (1101 μ g/mL) を呈し、同時に酸素投与が必要となり、皮疹も眼瞼浮腫を伴う広範囲なものとなった。そのため、VCM による薬剤過敏性症候群を疑い、VCM を中止し TEIC (400mg every 12h, i.v.) を開始した。VCM による副作用として NPS を用いて評価したところ、スコアは 5 点と VCM の副作用が十分疑われる結果であった (**Table1**)。

その後も徐々に必要酸素量が増加し、Day94 には胸部レントゲン検査および胸部 CT 検査においてびまん性のすりガラス陰影、肺浸潤の所見を認め (**Fig 2A, 2B**)、間質性肺炎と診断した。そのため、Day94 より Prednisolone (50 mg/day, p.o.) を 6 日間投与した。すると、発熱および皮疹は速やかに消失し、必要酸素量および好酸球数も著明に減少した。しかし、Prednisolone 中止翌日の Day100 より再度発熱、皮疹、必要酸素量の増加、好酸球増多を認めた。発熱は 38°C 以上が持続し、皮疹に関しては眼瞼浮腫を伴う広範囲なものに発展した。そのため、TEIC による薬剤過敏性症候群を疑い、Day104 に TEIC を中止し Linezolid (600mg every 12h, i.v.) を開始した。TEIC の副作用として NPS を用いて評価したところ、スコ

アは7点と TEIC の副作用が十分疑われる結果であった (**Table1**).

TEIC 中止後, 発熱, 皮疹, 必要酸素量, 好酸球数は比較的速やかに改善を認めた. 我々は今回の臨床経過より, とともにグリコペプチド系である VCM と TEIC の交差反応による有害事象を強く疑った. また, これら有害事象に関しては RegiSCAR scoring system を用いて DRESS syndrome と特定した (**Table2**).

考察

DRESS syndrome は急性の薬剤過敏性反応である. DRESS syndrome の発生率は 0.1~0.01%と推定されている.³⁶⁾ また, 死亡率が 10%以下と高い頻度で起こりうる疾患であることから認知すべき重要な疾患である. TEIC による DRESS syndrome あるいは drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) に関しては, 稀ではあるが数件報告されている.⁴¹⁻⁴⁶⁾ VCM と TEIC による交差反応に伴い発症した DRESS あるいは DIHS に関して, 我々の症例および過去の症例の特徴的な臨床経過を **Table 3** に示す. 我々の症例においては, VCM 投与後に発熱, 皮疹, 好酸球増多, 肺障害を認め, VCM 中止とステロイド投与によってそれらの症状は一旦改善した. しかし, TEIC 投与により再燃し, TEIC 中止後には改善した. これら臨床経過に基づき, 我々は発熱, 皮疹, 好酸球増多, 肺障害を合併した VCM とその後投与した TEIC による交差反応に伴う DRESS syndrome と判断した. DRESS syndrome をより正確に特定するため, 我々は近年開発された RegiSCAR を用いた. 今回の症例においては, VCM, TEIC 共に RegiSCAR scoring system のスコアは4点であった. 今回の我々の報告は, RegiSCAR scoring system を用いて VCM と TEIC による交差反応に伴う DRESS syndrome を特定した唯一の症例である.

肺障害は今回我々が調査した集成リストにおいては9名中2名に認めていた。しかし、Cacoubらの報告ではDRESS syndromeを発症した172名の患者のうち5%しか認めていなかったことから特に興味深い特異的症状であると考えられた。³⁶⁾ また、好中球減少は我々の調査リストでは9名中5名に認めていた。Hungらの報告によると、VCMが原因の発熱、皮疹を発症した109名のうち、TEICに代替後も同様の症状を発症した患者は12名であった。一方、VCMが原因の好中球減少を発症した8名のうち、TEICに代替後も同様の症状を発症した患者は4名であった。⁴⁷⁾ すなわち、VCMが原因の好中球減少を発症した場合、TEICに代替すると高率で好中球減少を発症する可能性が考えられる。VCMによる好中球減少を発症した場合は、TEICへ代替することは回避すべきであるとする。

DRESS syndromeの発症メカニズムはいくつか要因が考えられており、発症機序ははっきりしていない。³⁶⁾ 1つめの要因は、HHV-6ウイルスおよび他のヘルペスウイルスの再活性化である。今回我々の症例では検査しなかったが、DRESS syndromeを疑う場合はこれらウイルス検査を実施すべきである。もう一つの要因は、代謝性物質の形成である。しかし、今回我々の症例におけるVCMおよびTEICは共に肝臓で代謝されない薬剤であることからこの要因の可能性は考えにくいと推測する。

結論

今回我々は、NPSおよびRegiSCAR scoring systemを用いてVCMとTEICによる交差反応に伴うDRESS syndromeを特定した。MRSA感染症においては、限られた薬剤での治療が必要となるが、VCMとTEICはその中でも使用頻度が高い薬剤である。副作用を理由に両剤を続けて使用する場合は、交差反応の可能性を

留意しなければならない。また、両剤による DRESS syndrome を発症した場合は、臨床症状を正確に把握し対応する必要がある。

小括

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 を報告した。両剤による DRESS syndrome の特定には、NPS および RegiSCAR scoring system を用いた。また、我々の報告と過去の報告の特徴的な臨床経過を調査集成した。両剤の交差反応に伴う DRESS syndrome の報告は限られているが、副作用を理由に両剤を続けて使用する場合は、交差反応の可能性を留意しなければならない。

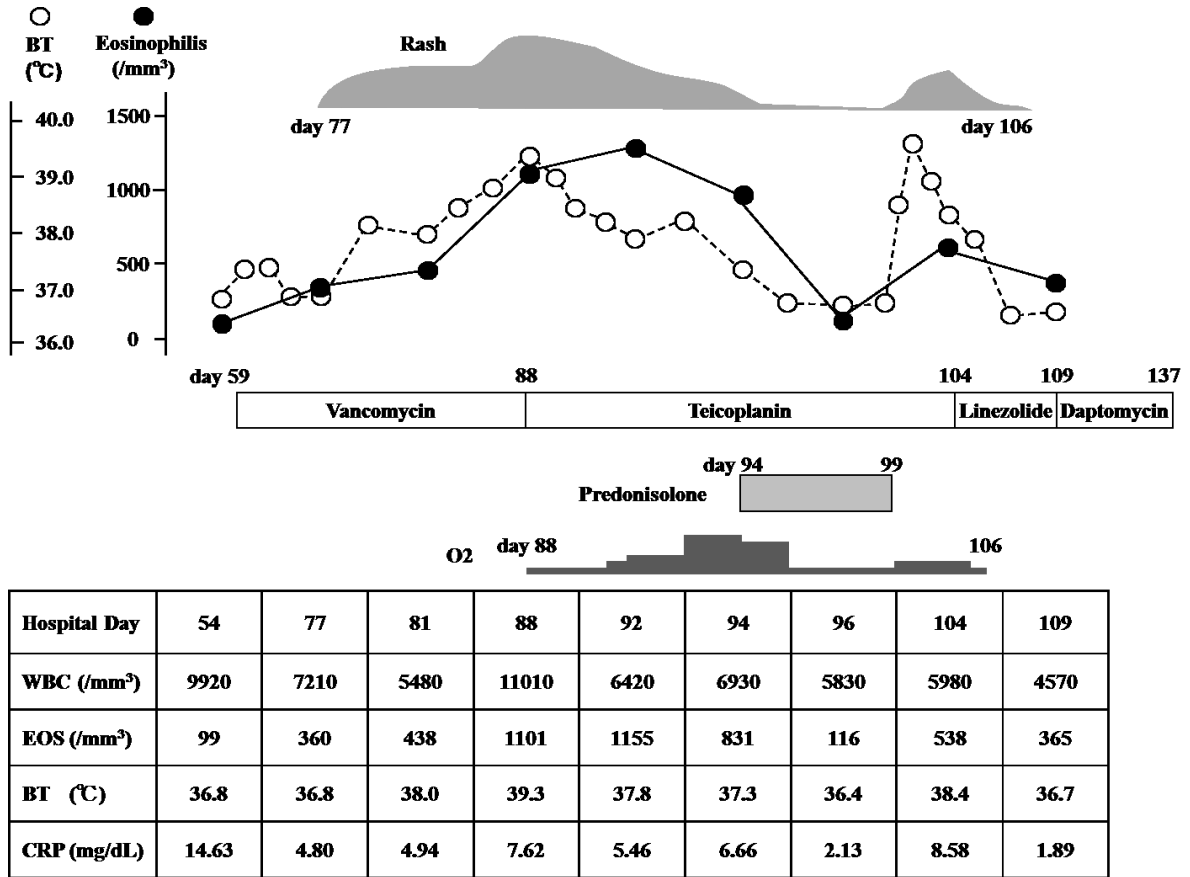


Fig 1 Clinical manifestations, laboratory data, and medication history.

WBC – white blood cell; EOS – eosinophils; BT – body temperature;
 CRP – C-reactive protein.

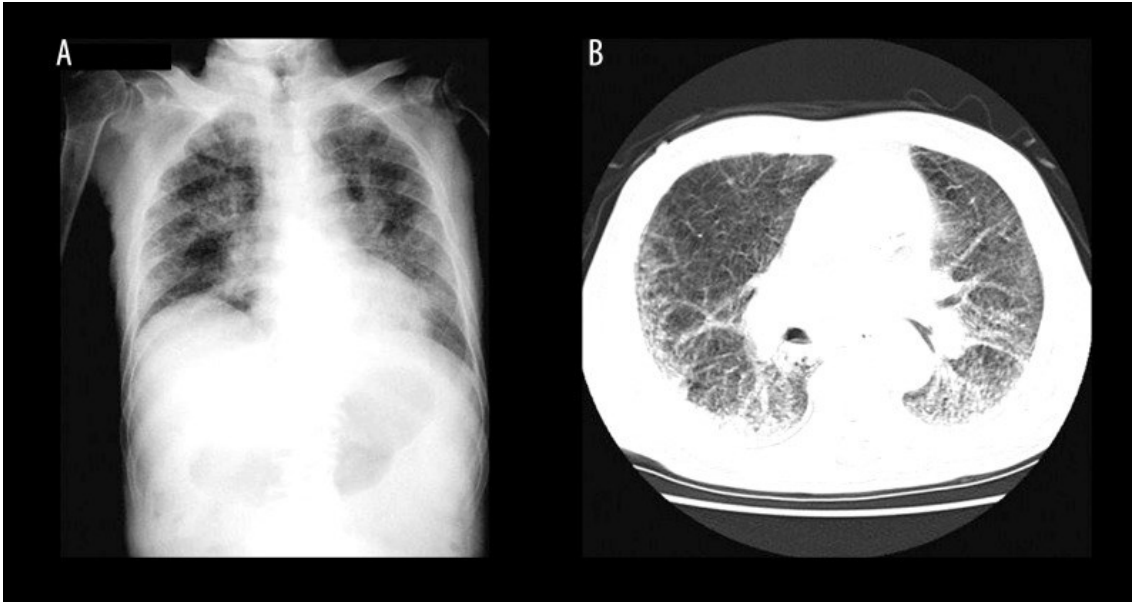


Fig 2 Radiography of the chest showing diffuse ground glass shadow (A) and computed tomography scan of the lungs showing diffuse pneumonic infiltration (B).

Table 1. Naranjo adverse drug reaction probability scale.

The Naranjo adverse drug reaction probability scale		Vancomycin			Teicoplanin		
		Yes	No	Do not know	Yes	No	Do not know
1	Are there previous conclusive reports of this reaction?	+1	0	0	+1	0	0
2	Did the adverse event appear after the drug was given?	+2	-1	0	+2	-1	0
3	Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?	+1	0	0	+1	0	0
4	Did the adverse reaction reappear upon readministering the drug?	+2	-1	0	+2	-1	0
5	Were there other possible causes for the reaction?	-1	+2	0	-1	+2	0
6	Did the adverse reaction reappear upon administration of placebo?	-1	+1	0	-1	+1	0
7	Was the drug detected in the blood or other fluids in toxic concentrations?	+1	0	0	+1	0	0
8	Was the reaction worsened upon increasing the dose? Or, was the reaction lessened upon decreasing the dose?	+1	0	0	+1	0	0
9	Did the patient have a similar reaction to the drug or a related agent in the past?	+1	0	0	+1	0	0
10	Was the adverse event confirmed by any other objective evidence?	+1	0	0	+1	0	0
Total			5			7	

Final scores 1-4 = Possible, 5-8 = Probable, and >9 = Definite case.

Bold cells are positive finding in our case. Total scores in our case for vancomycin and teicoplanin were 5 and 7, respectively.

Table 2. RegiSCAR scoring system for DRESS classification.

Scoe	Vancomycin				Teicoplanin			
	-1	0	1	2	-1	0	1	2
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-	-
Enlarged lymph nodes	-	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-
Eosinophilia		No/U				No/U		
Eosinophils	-	-	0.7-1.49 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	> 1.5 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	-	-	0.7-1.49 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	> 1.5 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$
Eosinophils, if leukocytes $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	-	-	10-19.9%	$\geq 20\%$	-	-	10-19.9%	$\geq 20\%$
Atypical lymphocytes	-	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-
Skin involvement:								
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	$> 50\%$	-	-	No/U	$> 50\%$	-
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes	-	No	U	Yes	-
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U	-	-	No	Yes/U	-	-
Organ involvement:								
Liver	-	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-
Kidney	-	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-
Muscle/heart	-	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-
Pancreas	-	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-
Other organ	-	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes	-	-	No/U	Yes	-	-
Evaluation of other potential causes:								
Antinuclear antibody								
Blood culture								
Serology for HAV/HBV/HCV	-	-	-	-	-	-	-	-
Chlamydia/mycoplasma			Yes				Yes	
If none positive and ≥ 3 of above negative								
Total Score			4				4	

DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom; U = unknown/unclassifiable;

HAV = hepatitis A virus; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus.

Final scores 2-3 = Possible, 4-5 = Probable, and > 5 = Definite case.

Bold cells are positive findings in our case. Total scores in our case for vancomycin and teicoplanin were 4 and 4, respectively.

Table 3. 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> ^{41c}	26/M	17	5	Fever, pruritic, erythematous, maculopapular rash, rigors, sweats, lethargy, chills, headache, abdominal pain, myalgia	leucopenia neutropenia eosinophilia	N.A ^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> ⁴²	57/F	24	11		leucopenia neutropenia	
Hsiao <i>et al</i> ⁴³	47/F	17	11	Fever, bilateral lymphadenopathy, wheezing, myalgia	leucopenia, neutropenia thrombocytopenia	liver (hepatitis)
Hsiao <i>et al</i> ⁴⁴	53/M	24	10		leucopenia neutropenia thrombocytopenia	N.A ^a
	42/M	10	11	Fever, rash	leucopenia neutropenia	N.A ^a
	68/M	16	8		leucopenia neutropenia	N.A ^a
	38/M	7	10	Fever, rash	eosinophilia	N.A ^a
Kwon <i>et al</i> ⁴⁵	50/M	18	3	Rash, cough, dyspnea, wheezing, abdominal pain, nausea, vomiting	eosinophilia	lung (pneumonitis) kidney (nephritis)
Tamagawa <i>et al</i> ^{46b}	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)

^a not available, ^b This case was changed from teicoplanin to vancomycin,

^c The detailed data on hematologic abnormalities and clinical manifestation in individual case were not reported.

第4章 乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方への低減化対策

—電子カルテを用いた「警告メッセージ」の有用性—

緒言

抗ヒスタミン薬はヒスタミン受容体でヒスタミンと競合的に拮抗し、ヒスタミンの作用を抑制する薬剤であり、臨床における抗ヒスタミン薬とは、一般的にヒスタミン H1 受容体拮抗薬を指すことが多く、様々なアレルギー性疾患に対して汎用されている。抗ヒスタミン薬は、第一世代と第二世代の大きく 2 つのカテゴリーに分類されている。第一世代抗ヒスタミン薬は一般的に脂溶性が高く血液脳関門を容易に通過するため、中枢神経抑制作用による鎮静、認知能力低下、眠気、抗コリン作用による口渇、尿閉、便秘などの副作用が懸念される。一方、第二世代抗ヒスタミン薬は 1983 年以降に発売されたもので、第一世代抗ヒスタミン薬の欠点である中枢神経抑制作用や抗コリン作用が軽減され、眠気や口渇などの副作用が少ないと考えられている。また Yanai らは、世代分類とは別に、各抗ヒスタミン薬の脳内ヒスタミン H1 受容体占有率に基づき、「鎮静性抗ヒスタミン薬 (脳内 H1 受容体占有率が 50%以上)」、「軽度鎮静性抗ヒスタミン薬 (脳内 H1 受容体占有率が 20~50%)」、「非鎮静性抗ヒスタミン薬 (脳内 H1 受容体占有率が 20%以下)」に分類している。^{48, 49)}

一般に、小児、特に乳幼児においては、中枢神経系が未発達であるため、けいれんを起こしやすいことが知られている。小児における熱性けいれんは、けいれん疾患の中でも最も頻度が高い疾患であり、本邦では 5 歳以下の 8~10%が経験すると報告されており、⁵⁰⁾ 米国の 2~5%と比べても高い頻度である。⁵¹⁾ 当院においても、小児の救急搬送の原因疾患のうち、熱性けいれんまたはけいれん性疾

患の割合は、全体の5割前後を占めている。

ヒスタミンは、脳内ヒスタミン H1 受容体を介してけいれん抑制に関与する中枢神経伝達物質である。そのため、けいれん抑制物質であるヒスタミンを強く抑制する鎮静性抗ヒスタミン薬は、けいれんを誘発させる可能性がある。実際に、抗ヒスタミン薬非服用患児に比べて、鎮静性抗ヒスタミン薬または第一世代抗ヒスタミン薬服用中の熱性けいれん患児では、発熱からけいれん発症までの時間が有意に短く、発作持続時間が長いという国内外の報告がある。⁵²⁻⁵⁵⁾

これらのことから、熱性けいれん診療ガイドラインにおいて、「熱性けいれんの既往のある小児に対しては発熱性疾患罹患中における鎮静性抗ヒスタミン薬使用は熱性けいれんの持続時間を長くする可能性があり推奨されない」と提言されており、⁵⁶⁾ 小児に対して抗ヒスタミン薬を使用する場合には、脳内移行性の低い非鎮静性抗ヒスタミン薬を選択すべきであると複数の専門家は指摘している。^{57, 58)} また、米国食品医薬品局においても、「6歳未満の小児に対しては、抗ヒスタミン薬を含む一般用医薬品（Over The Counter：OTC）感冒薬を投与すべきではない」と勧告され、⁵⁹⁾ 諸外国においては6歳未満の幼児への抗ヒスタミン薬を含む OTC 感冒薬の使用は禁止されている。熱性けいれん発症または重篤化（または遷延化）や脳への損傷などを考慮すると、けいれん発症リスクの高い乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の投与は回避すべきであると考えられる。

しかしながら、以前の総説によると本邦では成人で20～40%、小児で80～95%が第一世代鎮静性抗ヒスタミン薬を医師により処方されていることが報告されており、⁶⁰⁾ 臨床においては小児への鎮静性抗ヒスタミン薬の処方が今なお日常的に行われていることが予想される。

当院の診療体制は夜間休日問わず小児への救急診療を行っており、特に夜間休日は近隣医療機関の救急医や小児科医も含め小児の診療に当たっていること

から、診療科を問わず多くの医師が小児に対して抗ヒスタミン薬を処方しているのが現状である。一方、厚生労働省の調査では、全国の病院における院外処方率は年々上昇傾向にあり、平成27年度には76.3%に上っていることが報告されている。(http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa15/dl/ingai.pdf) そのため、病院薬剤師が外来患者に対して調剤および投薬を行う業務は年々減ってきており、そうした患者個々の薬物療法の質を向上すること自体が困難となってきたと思われる。こうした現状を踏まえると、乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の処方を回避するためには、より効率的で網羅的な対策が不可欠であり、処方する医師への啓発も必要であると考えられる。しかし、他施設において、乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の処方回避に向けた具体的な取り組みに関する報告はない。

そこで今回我々は、乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の処方回避に向けて、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」による注意喚起を導入し、その有用性を検証したので報告する。

方法

1. 警告メッセージの導入

電子カルテを用いて、6歳未満の小児が服用可能な当院採用の経口鎮静性抗ヒスタミン薬に対する「警告メッセージ」を作成した。全勤務医への通達を行った後、2015年12月5日より鎮静性抗ヒスタミン薬を処方する際に、「警告メッセージ」が出現し注意喚起を行う運用を開始した(図1)。

「警告メッセージ」の内容(1)および6歳未満の小児が服用可能な当院採用の経口鎮静性抗ヒスタミン薬(2)は以下の通りである(商品名で記載、商標登

録表示 (®) は省略).

(1) 「警告メッセージ」の内容

6 歳未満の小児およびけいれん性疾患の既往のある小児への投与はけいれんを重篤化 (遷延化) させる危険性があります. 十分にご留意下さい.

(2) 当院採用の経口抗ヒスタミン薬の分類

各薬剤はアトピー性皮膚炎診療ガイドラインに準じて鎮静性および非鎮静性に分類した.⁶¹⁾

①鎮静性抗ヒスタミン薬: ペリアクチンシロップ, ペリアクチン散, セルテクトドライシロップ, ザジテンドライシロップ, クロルフェニラミンマレイン酸塩シロップ, セレスタミン配合錠, アタラックス-P ドライシロップ, 幼児用 PL 配合顆粒, ポララミン錠

②非鎮静性抗ヒスタミン薬: ザイザルシロップ, アレジオンドライシロップ, ジルテックドライシロップ, アレグラドライシロップ

電子カルテはソフトウェアサービス社製「e-カルテ®」を用いた.

2. 対象

導入前後約 4 ヶ月にあたる 2015 年 8 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までの期間において, 経口抗ヒスタミン薬が処方された 6 歳未満の当院外来患者を対象とした. なお, 同期間内において当院採用の抗ヒスタミン薬の採用変更はなかった.

3. 調査方法

診療録を基に後方視的に調査した. 調査項目は, 患者の年齢, 診察時の体温, けいれん性疾患既往の有無, 処方された抗ヒスタミン薬の名称, 診療科とした. ただし, 薬剤師の疑義照会により処方薬が変更となった場合も変更前の抗ヒス

タミン薬の薬品名を抽出した。

4. 評価方法

(1) 「警告メッセージ」導入前後における鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合の比較

抗ヒスタミン薬の処方において鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合（鎮静性抗ヒスタミン薬の処方数／抗ヒスタミン薬の総処方数）を「警告メッセージ」導入前後で比較した。

(2) 「警告メッセージ」導入前後における各抗ヒスタミン薬の処方割合の比較

各抗ヒスタミン薬の処方割合を「警告メッセージ」導入前後で比較した。

(3) 有熱患児に対する「警告メッセージ」導入前後における鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合の比較

診察時の体温が 38℃以上の患児に対する鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合を「警告メッセージ」導入前後で比較した。

(4) けいれん性疾患既往のある患児に対する「警告メッセージ」導入前後における鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合の比較

診察時の時点でけいれん性疾患既往がある患者に対する鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合を「警告メッセージ」導入前後で比較した。ただし、けいれん性疾患既往の判定は診察時またはそれ以前の診療録においてけいれん性疾患既往が確認されているものを「既往あり」とし、それ以外を「既往なし」と定義した。

5. 解析方法

カテゴリカルデータの検定は、 χ^2 検定または Fisher の正確確率検定を用い、数値データの検定は Welch の検定を用いた。危険率が 5 %未満の場合を有意と判

定した。統計解析にはエクセル統計 2012（(株) 社会情報サービス，東京）を用いた。

6. 倫理的配慮

本研究は，当院倫理委員会において「人を対象とする医学研究」に該当しないため付議不要との判断を受けている。

結果

1. 患者および処方医背景

診療記録より抽出した結果，患者数は導入前 973 名，導入後 826 名で，症例数は導入前 1299 例，導入後 1058 例が対象となった。症例数に占める診療科の割合は共に小児科が 8 割以上を占めていた。処方医師数は導入前 87 名，導入後 75 名であり，共に 5 割以上を小児科医が占めていた（表 1）。

2. 鎮静性抗ヒスタミン薬の占める割合の変化

「警告メッセージ」導入前および導入後の鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合は，それぞれ 55.6%（722 件/1299 件）および 39.5%（418 件/1058 件）であり，「警告メッセージ」導入後は導入前に比べて鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合が有意に減少した（ $P < 0.001$ ）（図 2A）。また，年齢毎で比較した場合，全ての年齢層において鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合は有意に減少した（ $P < 0.001$ ）。さらに，年少層の方がより減少率は大きかった（図 2B）。

3. 各種抗ヒスタミン薬の処方割合の変化

「警告メッセージ」導入後において導入前と比較して有意に処方割合が増加した薬剤は、アレグラドライシロップ、ザイザルシロップであった。逆に、「警告メッセージ」導入後において有意に処方割合が減少した薬剤はペリアクチンシロップ・散、クロルフェニラミンマレイン酸塩シロップ、ザジテンドライシロップ、セレスタミン配合錠であった (図 3)。

4. 有熱患児に対する鎮静性抗ヒスタミン薬の占める割合の変化

診察時有熱患児に対する「警告メッセージ」導入前および導入後の鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合は、それぞれ 68.5% (187 件/273 件) および 48.2% (137 件/284 件) であり、「警告メッセージ」導入後は導入前に比べて鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合が有意に減少した ($P < 0.001$) (図 4A)。

5. けいれん性疾患既往のある患児に対する鎮静性抗ヒスタミン薬の占める割合の変化

診察時にけいれん既往が確認されている患児に対する「警告メッセージ」導入前および導入後の鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合は、それぞれ 44.6% (41 件/92 件) および 26.4% (14 件/53 件) であり、「警告メッセージ」導入後は導入前に比べて鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合が有意に減少した ($P = 0.03$) (図 4B)。

考察

近年、医療現場においては電子カルテシステムの普及が進み、医薬品の適正使用およびリスクマネジメントを推進するための有用なツールとして幅広く活用されている。また、医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、薬剤の専門家である薬剤師の薬物療法への主体的な参画も求められている。

(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0512-6h.pdf>) そのため、薬剤師が電子カルテシステムに実装されている警告機能を用いて、薬物治療の質向上に寄与する取り組みはこれまでに複数報告されている。^{62, 63)}

一方、近年の医薬分業の普及に伴い、病院薬剤師は入院患者の薬物療法への主体的な参画が求められている。(<http://www.jshp.or.jp/cont/16/0609-2.pdf>) そのため、外来患者に対して入院患者と同水準の薬学的介入が困難な施設も多いことが予想される。当院の外来調剤業務においても、乳幼児への抗ヒスタミン薬処方に際して特に注意すべき事項である発熱の有無およびけいれん性疾患既往の有無に関する情報を診療録より収集したうえで処方鑑査を行うことは人員などの問題から困難であり、実施できていない。

そうした背景から、病院薬剤師が自施設の乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方を回避する手段としては、より効率的でかつ網羅的な手段が望ましいと考えた。また、当院においては非常勤医師の処方数も多く、全医師に対して直接、十分な啓発を図ることが難しいと考えられた。そのため、今回我々は、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」による注意喚起を導入し、その有用性を検証した。その結果、導入前と比較して導入後は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た ($P < 0.001$)。また、特に処方回避が推奨されている有熱患児およびけいれん疾

患既往のある患児に対しても導入後は鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合が有意に減少した ($P < 0.001$, $P = 0.03$). 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の網羅的な処方回避において有用な手段であることが示唆された。特に、全医師への十分な啓発が困難な施設においては、より効率的な手段となり得るかもしれないと考えた。さらに、電子カルテシステム導入施設において「警告メッセージ」の作成は比較的容易であり、実行可能性が高い手段であると考えられる。

しかしながら、「警告メッセージ」導入後も全抗ヒスタミン薬処方症例の 39.5% (418 件/ 1058 件) は鎮静性抗ヒスタミン薬が選択されていた。また、熱性けいれん診療ガイドラインで推奨されているにも関わらず、「警告メッセージ」導入後もけいれん性疾患既往患者に対する抗ヒスタミン薬処方症例の 26.4% (14 件/ 53 件) は鎮静性抗ヒスタミン薬が選択されていた。その要因の一つとして、鎮静性抗ヒスタミン薬の添付文書において投与規制がないことが考えられた。6歳未満に使用可能な経口抗ヒスタミン薬の添付文書におけるけいれん性疾患既往患者に対する投与規制状況を表 2 に示す。その結果、ほとんどの鎮静性抗ヒスタミン薬においてけいれん性疾患患者に対する投与規制がないことが明らかとなった。添付文書とは医薬品の適正使用を図る上で最も用いべき公的文書であるが、その添付文書に投与規制がない状況で更なる処方量の低減は困難であると考えられ、けいれん性疾患既往患者に対して鎮静性抗ヒスタミン薬の処方を回避する上で有用な方法は添付文書における投与規制を設けることであると推察する。しかしながら、現在、投与規制を設けるほどの十分な臨床データはなく、今後、鎮静性抗ヒスタミン薬投与とけいれん発症や重篤化との因果関係を明確にするために、薬剤疫学データも含めて更なる臨床デ

一タの蓄積が必要であると考える.

また, 鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合が低下したものの, 薬剤師による適正使用推進の必要性が高いことも示唆された. そのためには, 常に最新のガイドライン等から情報収集を行い, 薬物治療の質向上に寄与することが不可欠であると考える. さらに, 近年の病院薬剤師の業務変遷を考えると, 医師等と協議・連携を図ることで病院全体の取り決めとして病院薬剤師が医薬品の安全性使用に関するさらなる啓発を図ることもまた重要であると考える.

小括

薬物治療の質向上の観点から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網羅的な注意喚起を行った. その結果, 導入前と比較して導入後は 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. ($P < 0.001$) 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. ($P < 0.001$, $P = 0.03$) 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示唆された.

<医師の処方オーダー画面>

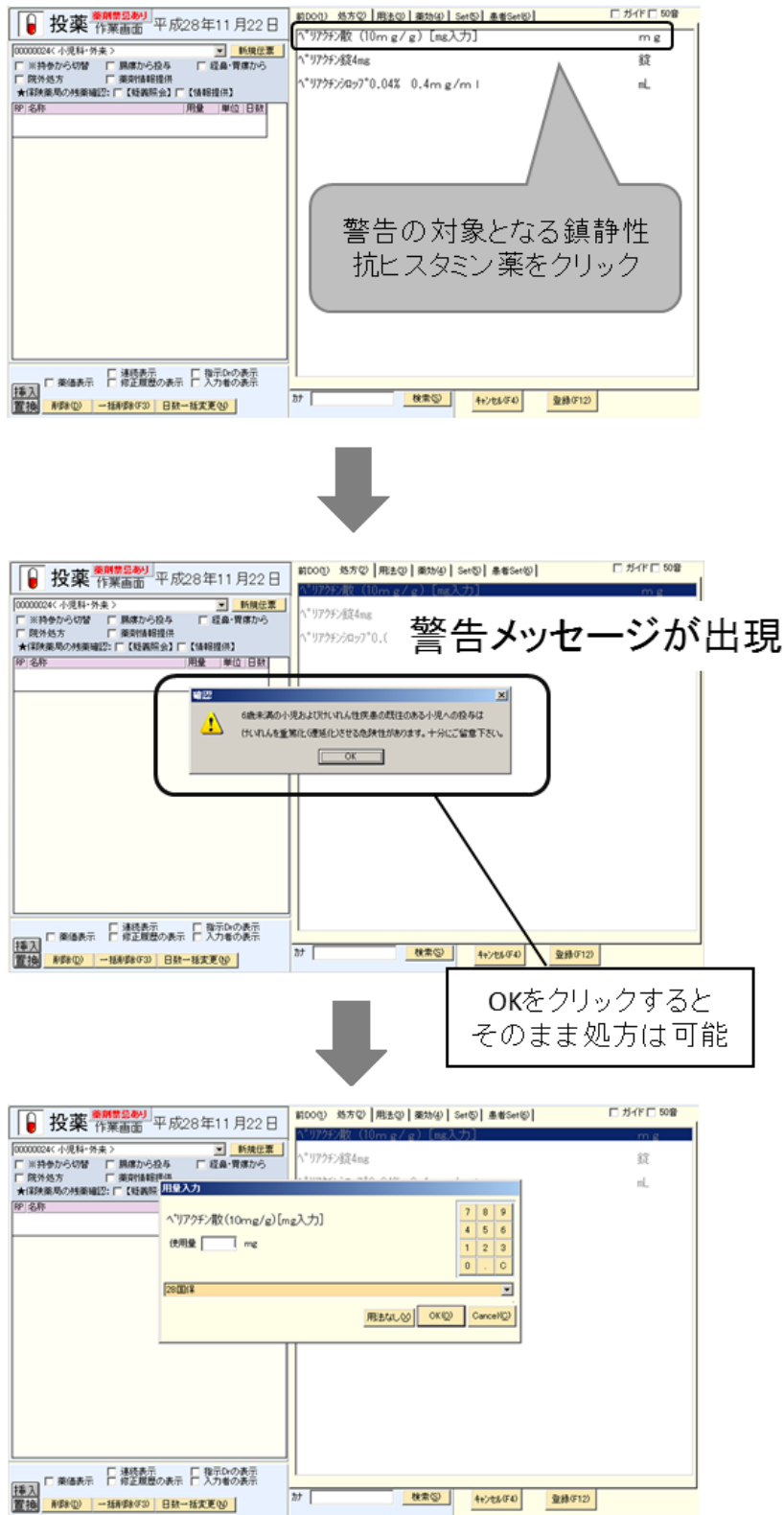


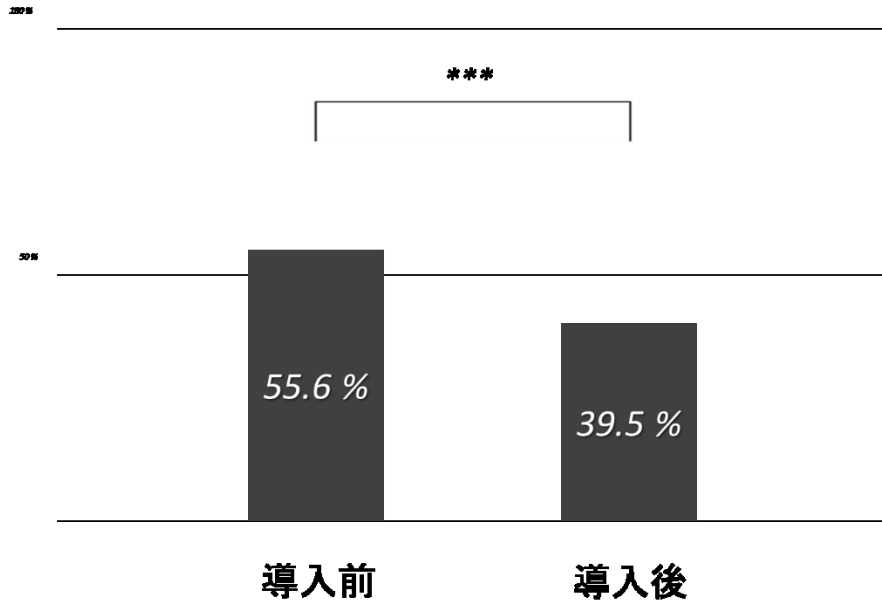
図1 鎮静性抗ヒスタミン薬処方時の警告メッセージ出現までの流れ

表 1 対象症例背景

	導入前	導入後	<i>P</i> value
患者数 (名)	973	826	
年齢	2.4 (0.1-5.9)	2.4 (0.2-5.9)	
症例数 (例)	1299	1058	
診療科 (例)			
小児科	1096 (84.3 %)	873 (82.5 %)	0.22
救急科	83 (6.4 %)	86 (8.1 %)	0.10
耳鼻咽喉科	69 (5.3 %)	52 (4.9 %)	0.66
皮膚科	45 (3.5 %)	43 (4.1 %)	0.44
その他	6 (0.5 %)	4 (0.4 %)	1.00
年齢 (例)			
0,1 歳	510 (39.2 %)	412 (38.9 %)	0.87
2,3 歳	480 (37.0 %)	383 (36.2 %)	0.70
4,5 歳	309 (23.8 %)	263 (24.9 %)	0.54
処方医師数 (名)	87	75	
診療科 (名)			
小児科	49 (56.3 %)	44 (58.7 %)	0.76
救急科	29 (33.3 %)	23 (30.7 %)	0.71
耳鼻咽喉科	3 (3.5 %)	3 (4.0 %)	1.00
皮膚科	2 (2.3 %)	2 (2.6 %)	1.00
その他	4 (4.6 %)	3 (4.0 %)	1.00

年齢は中央値 (最小値—最大値) で表記

A



B

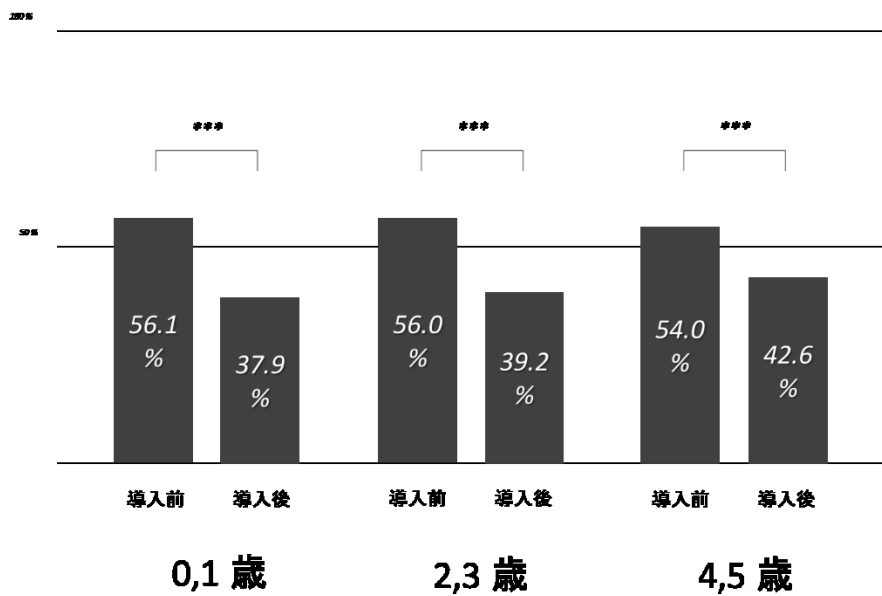
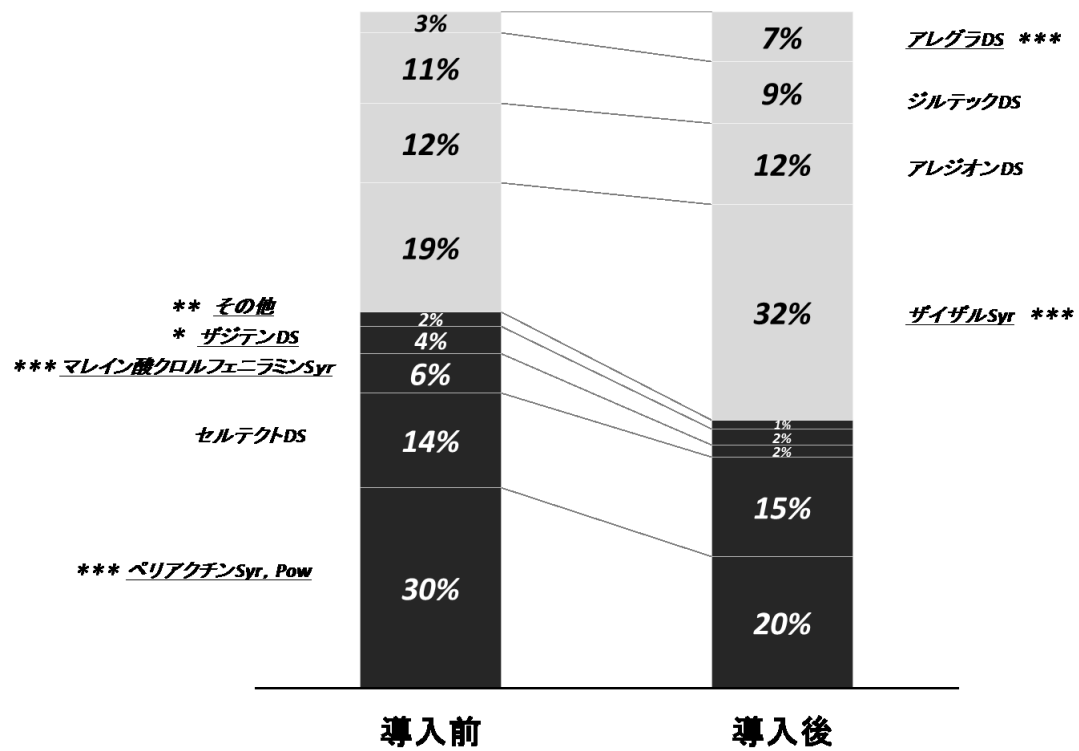


図2 全症例 (A) および各年齢層 (B) における鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合の変化



Syr : シロップ, DS : ドライシロップ, Pow : 散

図3 各種抗ヒスタミン薬の処方内容の変化

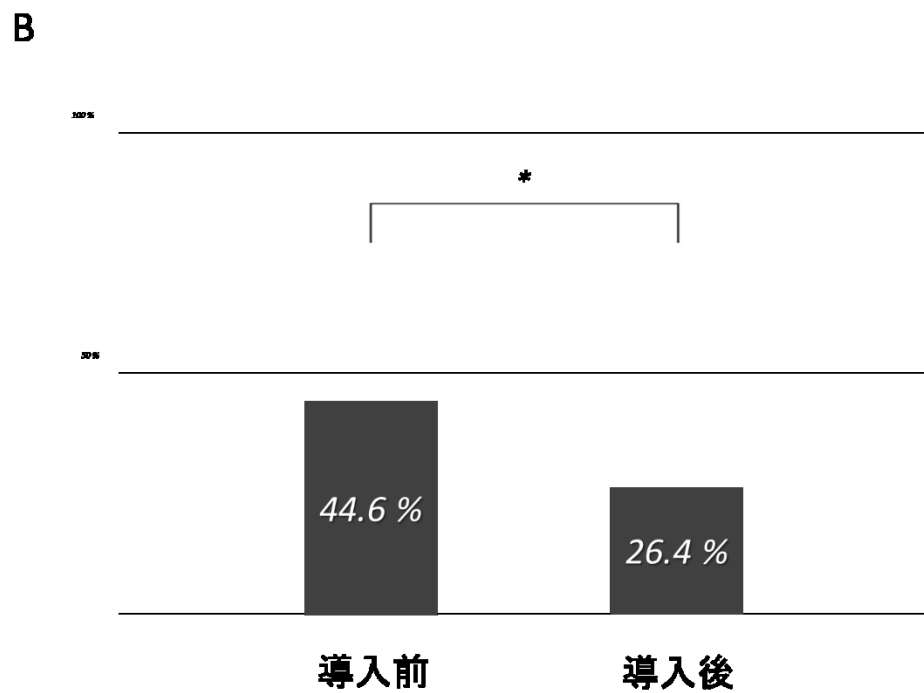
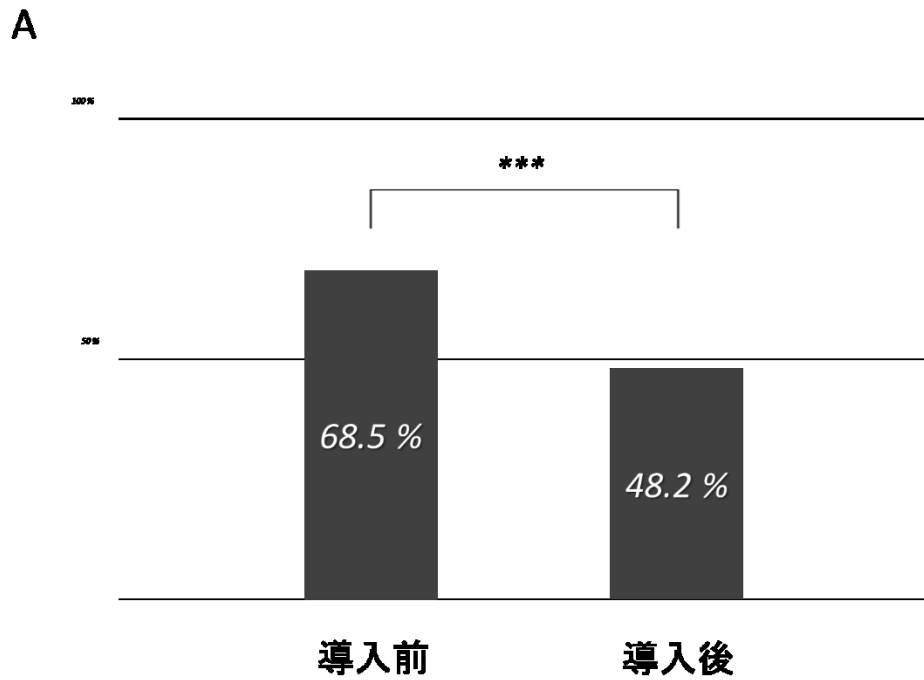


図 4 発熱患児 (A) および痙攣性疾患既往患児 (B) における鎮静性抗ヒスタミン薬の処方割合の変化

表 2 6歳未満に使用可能な経口抗ヒスタミン薬一覧（シロップ，粉薬）

分類	一般名	代表的な商品名	投与可能年齢	剤形	痙攣性疾患患者に対する添付文書上の規制*	
鎮静性	第1世代	d-クロルフェニラミン マイレン酸塩	ポララミン	設定なし	Syr Pow DS	なし ¹⁾
		d-クロルフェニラミン マイレン酸塩**	セレスタミン配合	設定なし	Syr	なし
		dl-クロルフェニラミン マレイン酸塩	クロダミン	1歳以上	Syr	なし ¹⁾
			アレルギン	設定なし	Pow	なし ¹⁾
		dl-クロルフェニラミン マレイン酸塩**	フスコデ配合	2歳未満	Syr	なし ³⁾
			小児用ベレックス配合	2歳以上	Gra	なし
		プロメタジン塩酸塩	ピレチア	2歳以上	Gra	なし ²⁾
		プロメタジン塩酸塩**	幼児用 PL 配合	2歳以上	Gra	なし ²⁾
		シプロヘプタジン塩酸塩	ベリアクチン	2歳以上	Syr Pow	なし ^{1) 4)}
		ヒドロキシジンパモ酸塩	アトラックス P	設定なし	Syr Pow	慎重投与
クレマスチンフマル酸塩	タベジール	1歳未満	Syr Pow	慎重投与		
アリメタジン酒石酸塩	アリメジンシロップ	1歳以上	Syr	なし		
軽度鎮静性	第2世代	ケトフェンフマル酸塩	ザジテン	6か月以上	Syr DS	禁忌（てんかん） ⁴⁾ 慎重投与（てんかん以外）
		オキサトミド	セルテクト	設定なし	DS	なし ⁵⁾
		アゼラスチン塩酸塩	アゼブチン	設定なし	Gra	なし
非鎮静性	第2世代	メキタジン	ゼスラン ニボラジン	1歳以上	Syr FG	なし
		フェキソフェナジン 塩酸塩	アレグラ	6か月以上	DS	なし
		レボセチリジン塩酸塩	ザイザル	6か月以上	Syr	慎重投与
		セチリジン塩酸塩	ジルテック	2歳以上	DS	慎重投与
		オロパタジン塩酸塩	アレロック	2歳以上	Gra	なし
		エピナスチン塩酸塩	アレジオン	3歳以上	DS	なし
	ロラタジン	クラリチン	3歳以上	DS	なし	

Syr：シロップ，DS：ドライシロップ，Gra：顆粒，FG：細粒，Pow：散剤，Tab：錠剤

*添付文書上の規制とは、警告・禁忌・慎重投与による規制を指す

**抗ヒスタミン薬含有配合剤

- 1) 新生児・低出生体重児には禁忌 2) 2歳未満の乳幼児には禁忌
3) 乳児には慎重投与 4) 乳幼児には慎重投与 5) 幼児には慎重投与

総括

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。急速な病態の変化あるいは様々な臓器機能低下をきたす患者だけでなく、より高度で複雑かつ迅速な薬物治療を必要とする患者も多い救急集中治療の現場においては、質の高い薬物治療を実践する上で薬剤師の貢献は不可欠であると考えられる。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、効果的な薬学的介入が困難なケースを経験した。そのため、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本研究の主目的とした。

第1章では、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高頻度であることを発見した。また、HE患者に対して推奨されている投与方法は添付文書で推奨されている投与方法とは異なっており、具体的な静脈炎発症予防策も確立されていなかった。そのため、HE治療において推奨されているニカルジピンの投与方法における静脈炎発症頻度および危険因子を調査し、静脈炎発症リスクを低減し得る投与方法の検討を行った。その結果、「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。」を低減法として提案した。今回示した方法は、救急集中治療における看護師の多忙な業務を考慮しても実行可能性が高く、また本領域に多い水分制限を要する患者に対しても希釈点滴速度の基準を提示でき、臨床上有用な研究であったと推測する。救急集中治療領域において使用頻度の高いニカルジピン注射液による薬物治療の質向上に繋がるものと思われる。

第2章では、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。小児けいれん重積患者はしばしば、呼吸状態の悪化や意識障害をきたし、また併用薬により循環動態が不安定なことも多い。このような患者に対する治療薬として FOS あるいは PB の選択に苦慮する症例を経験した。また、FOS 推奨投与下において PHT の至適血中濃度達成が極めて困難な症例が散見された。そのため、同疾患患者を対象に FOS と PB の有効性、安全性および至適血中濃度達成率についての比較検討を行った。その結果、FOS と PB の有効性に明確な差はなく、安全性においては PB 群の有害事象発現率が FOS 群よりも有意に高く、特に意識レベルの悪化、鎮静に関しては顕著であることが示された。この結果から、より副作用の少ない FOS を第2選択薬とすることを提案した。また、PB 群に比べ FOS 群の至適血中濃度達成率が有意に低いことが示され、その要因として FOS の推奨維持投与量の不足が示唆された。今回の研究により、患者の状態に合わせた FOS あるいは PB の選択がより可能となり、年少児に対して FOS を投与する際の TDM 推奨時期およびその必要性に関して提言したことで、より質の高い FOS および PB の薬物治療を確立できたと思われる。

第3章では、術後 MRSA 感染症に対して投与した VCM および TEIC の交差反応によって生じたと考えられる 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的に報告した。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、DRESS syndrome の重篤化回避に寄与するものであると考える。

第4章では、ERの現場で鎮静性抗ヒスタミン薬を服用した小児がけいれん重積で救急搬送された症例を経験した。特に有熱時および痙攣性疾患既往のある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、乳幼児へ抗ヒスタミン薬が制限なく投与されており、その現状こそが問題であると考えた。そこで、近年の病院薬剤師の業務変遷を考慮したうえで、乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の処方を効率的に回避し得る対策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。我々が導入した鎮静性抗ヒスタミン薬処方時の注意喚起の有用性が示された。また、添付文書における規制状況を調査し、今後更なる処方回避を実行する上では規制の強化も必要であると考察した。今回の取り組みの意義は、乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬の処方を減らすことにより痙攣誘発および重症化を回避することである。ひいては救急集中治療を要する緊急性および重症度の高い患者の減少にも寄与すると思われる。

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。

謝辞

本研究は、私が福岡大学薬学部薬学研究科後期博士課程在学中に同大学薬学部薬学疾患管理学教室 片岡泰文教授の指導の下に行ったものである。

本研究を行うにあたり終始有益なご指導ご鞭撻を賜りました片岡泰文教授に謹んで感謝の意を表し、厚く御礼申し上げます。本研究全般から本論文の作成に至るまで終始懇切丁寧なご指導を賜りました福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 首藤英樹准教授に深く感謝申し上げます。大学院進学前より現在に至るまで数多くのご支援ご指導を賜りました福岡大学薬学部実務薬剤学教室 今給黎修准教授に深く感謝申し上げます。本論文を作成するにあたり、有益なるご助言ご指導を賜りました福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 山内淳史准教授に心より感謝申し上げます。

本研究内容は福岡徳洲会病院における自身の臨床業務を通じて立案したものである。入職後より多大なるご指導ご助言を賜り、私に研究の道を勧めて下さいました福岡徳洲会病院薬剤部 平川雅章薬剤部長に深く感謝申し上げます。常日頃より救急集中治療領域における薬剤師の重要性を唱えて頂き、本研究の遂行においても多大なるご指導ご助言を賜りました福岡徳洲会病院集中治療センター 江田陽一部長に心より感謝申し上げます。本研究を行うにあたり御協力頂きました福岡徳洲会病院薬剤部スタッフならびに福岡徳洲会病院医師、看護師をはじめとする多くの医療スタッフの先生方にも深く御礼申し上げます。

最後に、これまでどんな時でも私を応援し続けてくれた父和宏、母慶子に改めて感謝致します。また、仕事と研究の両立で家庭を顧みない時が多くあったにも関わらず、いつも私優先で応援してくれた妻いづみと頑張る元気を与えてくれた息子雄大、娘あいりに心より感謝致します。

本研究結果の掲載誌

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, 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. 医療薬学. 2017; **43**: 45-52.

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, 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. 医療薬学. 2016; **42**: 271-277.

Miyazu D, Kodama N, Yamashita D, Tanaka H, Inoue S, Imakyure O, Hirakawa M, Shuto H, Kataoka Y, DRESS Syndrome Caused by Cross-reactivity Between Vancomycin and Subsequent Teicoplanin Administration: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2016; **17**: 625-631.

宮津大輔, 桑名寿幸, 立石裕樹, 柏木亜子, 檜木彩夏, 松浦 徹, 眞武由貴, 山下大貴, 小柳多恵子, 古川桂子, 安倍ひろみ, 田中博和, 今給黎修, 平田雅昭, 平川雅章, 首藤英樹, 片岡泰文, 乳幼児への鎮静性抗ヒスタミン薬処方への低減化対策－電子カルテを用いた「警告メッセージ」の有用性－. 2017年2月医薬品安全性学会誌投稿済み

引用文献

- 1) Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N, Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review, *Qual Saf Health Care*, 2010, **19**, e7. doi:10.1136/qshc.2008.030783.Epub 2010 Jul 29.
- 2) Kane-Gill S, Weber RJ, Principles and practices of medication safety in the ICU, *Crit Care Clin*, 2006, **22**, 273-90.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, “高血圧治療ガイドライン 2014”, 日本高血圧学会, 東京, 2014, pp108-114.
- 4) Vaughan CJ, Delanty N, Hypertensive emergencies, *Lancet*, 2000, **356**, 411-417.
- 5) Marik PE, Varon J, Hypertensive crises : challenges and management, *Chest*, 2007, **131**, 1949-1962.
- 6) Varon J, Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents, *Drugs*, 2008, **68**, 283-297.
- 7) Rhoney D, Peacock WF, Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1, *Am J Health Syst Pharm*, 2009, **66**, 1343-1352.
- 8) Rhoney D, Peacock WF, Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 2, *Am J Health Syst Pharm*, 2009, **66**, 1448-1457.
- 9) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Kimura K, Okada Y, Minematsu K; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators, *Hypertens Res*, 2009, **32**, 759-764.

- 10) Wallin JD, Intravenous nicardipine hydrochloride : treatment of patients with severe hypertension, *Am Heart J*, 1990, **119**, 434-437.
- 11) Wallin JD, Cook ME, Blanski L, Bienvenu GS, Clifton GG, Langford H, Turlapaty P, Laddu A, Intravenous nicardipine for the treatment of severe hypertension, *Am J Med*, 1988, **85**, 331-338.
- 12) 成重友莉, 尾川理恵, 辰島瑤子, 福井史織, 江頭伸昭, 光安正平, 坂井真樹, 桑城貴弘, 井無田麻衣子, 大石了三, ICUにおけるニカルジピン注射液による血管障害の危険因子の解析, *医療薬学*, 2012, **38**, 541-546.
- 13) Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H ; American Heart Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular Nursing ; Council on Peripheral Vascular Disease ; Council on Clinical Cardiology, Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, 2013, **44**, 870-947.
- 14) 大野博司, “ICU / CCU の薬の考え方, 使い方 ver.2”, 中外医学社, 東京, 2015, pp346-384.
- 15) 檜山鉄矢, 清水敬樹編, “ER 実践ハンドブック 現場で生きる初期対応の手順と判断の指針”, 羊土社, 東京, 2015, pp585-587.
- 16) 越智幹記, 掛樋善明, 田中祥之, 豊田 弘, 石原正一郎, ヒト血管内皮細胞における細胞傷害性試験およびウサギ血管刺激性試験によるニカルジピン塩酸塩誘発血管障害の危険因子の解析, *医療薬学*, 2015, **41**, 888 -893.
- 17) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, “急性期のけいれん, 発作疑いの対応・重積の

- 治療，奥村彰久，浜野晋一郎編：子どものけいれん・てんかん 見つけ方・見分け方から治療戦略へ”，中山書店，東京，2013，p72-87.
- 18) 林 北見，けいれん（てんかん）重積の薬物治療ストラテジー，小児科臨床 2011，**74**，903-908.
 - 19) 菊池健二郎，浜野晋一郎，松浦隆樹，菅谷ことこ，田中 学，南谷幹之，井田博幸，小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討，日本小児科学会雑誌 2012，**116**，687-692.
 - 20) 菊池健二郎，浜野晋一郎，松浦隆樹，大場温子，田中 学，南谷幹之，井田博幸，小児てんかん重積状態および発作頻発に対する fosphenytoin の有用性，てんかん研究 2014，**31**，491-497.
 - 21) 菊池健二郎，浜野晋一郎，松浦隆樹，鈴木ことこ，田中学，南谷幹之，井田博幸，小児てんかん重積状態および発作頻発に対する静注用 phenobarbital 維持療法の有用性と薬物動態についての検討，てんかん研究 2012，**30**，19-26.
 - 22) 大塚頌子，山内秀雄，静注用 phenobarbital によるてんかん重積状態の治療法の確立に向けて，脳と発達，2011，**43**，128-131.
 - 23) 夏目 淳，けいれん重積の治療，小児科診療，2015，**27**，177-181.
 - 24) 奥村彰久，けいれん重積の治療ガイドライン，小児内科，2014，**46**，1248-1251.
 - 25) Loddenkemper T, Goodkin HP, Treatment of pediatric status epilepticus, *Current Treatment Options in Neurology*, 2011, **13**, 560-573.
 - 26) Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Dlugos DJ, Medical treatment of pediatric status epilepticus, *Semin Pediatr Neurol*, 2010, **17**, 169-175.
 - 27) Schreiber JM, Gaillard WD, Treatment of refractory status epilepticus in

- childhood, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, **11**, 195-204.
- 28) Tanaka J, Kasai H, Shimizu K, Shimasaki S, Kumagai Y, Population pharmacokinetics of phenytoin after intravenous administration of fosphenytoin sodium in pediatric patients, adult patients, and healthyvolunteers, *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, **69**, 489-497.
 - 29) Takeoka M, Krishnamoorthy KS, Soman TB, Caviness VS Jr, Fosphenytoin in infants, *Journal of Child Neurology*, 1998, **13**, 537-540.
 - 30) Fisher JH, Patel TV, Fischer PA, Fosphenytoin Clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures, *Clin Pharmacokinet*, 2003, **42**, 33-58.
 - 31) Bauer LA, Blouin RA, Phenytoin michaelis-menten pharmacokinetics in Caucasian pediatric patients, *Clin Pharmacokinetics*, 1983, **8**, 545-549.
 - 32) Suzuki Y, Mimaki T, Cox0 S, Koepke J, Hayes J, Walson PD, Phenytoin age-dose-concentration relationship in children, *Therapeutic Drug Monitoring*, 1994, **16**, 145-150.
 - 33) Morton LD, Clinical experience with fosphenytoin in children, *Journal of Child Neurology* 1998, **13**, S19-22.
 - 34) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC, Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms DRESS) , *Semin Cutan Med Surg*, 1996, **15**, 250-257.
 - 35) Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V, A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting, *Br J Dermatol*, 2003, **149**, 1018–1022.
 - 36) Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC,

- The DRESS syndrome : a literature review, *Am J Med*, 2011, **124**, 588–597.
- 37) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M, Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin : systematic review and meta-analysis, *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, **53**, 4069-4079.
- 38) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ, A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther*, 1981, **30**, 239-245.
- 39) Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms : does a DRESS syndrome really exist ?, *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 609-611.
- 40) Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, Naldi L, Mockenhaupt M, Roujeau JC ; RegiSCAR study group, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) : an original multisystem adverse drug reaction, Results from the prospective RegiSCAR study, *Br J Dermatol*, 2013, **169**, 1071-1080.
- 41) Lye D, Athan E, O'Brien D, Teicoplanin hypersensitivity syndrome, *Int J Antimicrob*, 2007, **29**, 476-478.
- 42) Hsiao SH, Chang CM, Tsai JC, Lin CY, Liao LH, Lin WL, Wu TJ, Glycopeptide-induced neutropenia : cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin, *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 891-894.
- 43) Hsiao SH, Chen HH, Chou CH, Lin WL, Liu Yeh PY, Wu TJ, Teicoplanin-induced hypersensitivity syndrome with a preceding vancomycin-induced neutropenia : a case report and literature review, *J Clin Pharm Ther*, 2010, **35**,

729-732.

- 44) Hsiao SH, Chou CH, Lin WL, Lee EJ, Liao LH, Chang HJ, Yeh PY, Lin CY, Wu TJ, High risk of cross-reactivity between vancomycin and sequential teicoplanin therapy, *J Clin Pharm Ther*, 2012, **37**, 296-300.
- 45) Kwon HS, Chang YS, Jeong YY, Lee SM, Song WJ, Kim HB, Kim YK, Cho SH, Kim YY, Min KU, A case of hypersensitivity syndrome to both vancomycin and teicoplanin, *J Korean Med Sci*, 2006, **21**, 1108-1110.
- 46) Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S, DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6, *Int J Dermatol*, 2007, **46**, 654-655.
- 47) Hung YP, Lee NY, Chang CM, Lee HC, Wu CJ, Chen PL, Lee CC, Chung CH, Ko WC, Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia : a retrospective chart review, *Clin Ther*, 2009, **31**, 1977-1986.
- 48) Yanai K, Tashiro M, The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies, *Pharmacol Ther*, 2007, **113**, 1-15.
- 49) Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, Maurer M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K and Yanai K, Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine, *Expert Opin Drug Saf*, 2015, **14**, 199-206.
- 50) 前田弘子, 熱性けいれんにおける疫学調査, 小児科診療, 2001, **64**, 295-301.
- 51) Duffner P K, Baumann R J, A synopsis of the American Academy of Pediatrics'

- practice parameters on the evaluation and treatment of children with febrile seizures, *Pediatr Rev*, 1999, **20**, 285-287.
- 52) Miyata I, Saegusa H and Sakurai M, Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists: a clinical observation, *Pediatr Int*, 2011, **53**, 706-708.
- 53) Zolaly M A, Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures, *Int J Gen Med*, 2012, **5**, 277-281.
- 54) Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, Sawai C, Akabori S, Maruo Y, Taga T, Ohno M and Takeuchi Y, Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures, *Pediatr Neurol*, 2010, **42**, 277-279.
- 55) 木村 丈, 渡辺陽和, 松岡太郎, 鎮静性抗ヒスタミン薬の投与により熱性けいれんのけいれん持続時間は延長する, *脳と発達*, 2014, **46**, 45-46.
- 56) 日本小児神経学会, 熱性けいれんの既往がある小児で注意すべき薬剤は何か, “熱性けいれん診療ガイドライン 2015”, 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会編, 診断と治療社, 東京, 2015, pp66-71.
- 57) 新島新一, 吉川尚美, 山下進太郎, 抗ヒスタミン薬使用中に起きるけいれん, *小児内科*, 2011, **43**, 610-614.
- 58) 五十嵐敦之, 抗アレルギー薬 - 小児への適応と投与の注意点 -, *皮膚科の臨床*, 2015, **57**, 944-948.
- 59) Sharfstein J M, North M and Serwint J R, Over the counter but no longer under the radar--pediatric cough and cold medications, *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2321-2324.
- 60) 谷内一彦, 櫻井映子, 岡村信行, 倉増敦朗, 抗ヒスタミン薬の薬理学, *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 2009, **112**, 99-103.
- 61) 加藤則人, 佐伯秀久, 中原剛士, 田中暁生, 椛島健治, 菅谷 誠, 室田浩

之，海老原全，片岡葉子，相原道子，江藤隆史，アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版，日皮会誌，2016，**126**，121-155.

62) 加藤 隆，清原鋼二，宮田理英，谷口 聡，小児科における投与量警告システムの検証，日病薬誌，2014，**50**，495-498.

63) 山村亮太，佐藤雄己，中原良介，伊東弘樹，アラート機能活用および採用規格見直しによるゾルピデム適正使用への取り組み，日病薬誌，2015，**51**，1445-1448.