

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

宮津 大輔

福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室 〒814-0180 福岡市城南区七隈8丁目19-1

Clinical pharmaceutical research on quality improvement of drug therapy in an emergency and intensive care

Daisuke Miyazu

Department of Pharmaceutical Care and Health Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

Abstract

In an emergency and intensive care, there are many patients with high urgency and severity, so that we need to practice medication according to the condition of patients who change every moment. Recently, pharmacists' contribution is required for practicing high-quality drug treatment even in an emergency and intensive treatment. However, when engaged in an emergency and intensive care, we face a number of unresolved problems on drug therapy and sometimes experience cases where effective pharmaceutical intervention is difficult. In this research, I extract unresolved problems on drug therapy practiced as standard in an emergency and intensive care, solve those problems pharmaceutically, and build more effective and safe drug therapy.

Keywords: drug therapy, emergency, intensive care, pharmacist

【緒言】

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

【背景・方法】

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。

【結果・考察】

「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	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 ≥ 5 mg/hr	1.83	0.828 – 4.059	0.13
Dosing period ≥ 24 hours	4.13	1.814 – 9.401	<0.001
Multivariate logistic analysis			
Sex (male)	2.31	0.823 – 6.509	0.11
Saline (absence)	3.36	1.190 – 9.514	0.02
Dosing rate ≥ 5 mg/hr	1.31	0.546 – 3.173	0.53
Dosing period ≥ 24 hours	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)

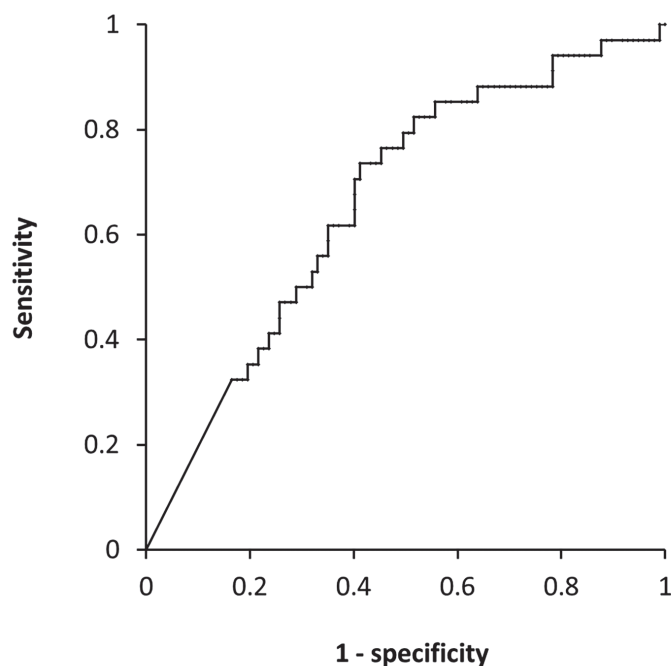


Fig.1 Receiver operating characteristic (ROC) curve of the mean dilution rate of saline for predicting the occurrence of phlebitis.

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%).

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

【背景・方法】

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ついて後方視的に比較検討した。

【結果・考察】

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 (Table 1)

Table 1 Efficacy rate and incidence rate of fosphenytoin versus phenobarbital

	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。(Table 2)

Table 2 Optimal serum concentration achievement rate of fosphenytoin versus phenobarbital

	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

【背景】

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報告する。(Fig. 1, Fig. 2)

【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、Day 21 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、Day 52 に皮膚欠損創よりMRSAが検出された。

Day 54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、Day 59よりVCM (1.0g every 12h, i.v.) が開始となった。Day 60には血液培養からもMRSAが検出された。その後、Day 77 (VCM投与後18日目) に上肢の紅斑が出現し、Day 79 (VCM投与後20日目) には38℃以上の持続する発熱を認めた。さらに、Day 88 (VCM投与後29日目) には好酸球増多 (1101 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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。その後も徐々に必要酸素量が増加し、Day 94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. 1A, 1B)、間質性肺炎と診断した。そのため、Day 94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Day 100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℃以上の発熱が継続し、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、Day 104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。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を用いてDRESS syndromeと特定した。

Day 54以降の臨床経過、血液検査データおよび投薬の経過をFig. 2に示す。

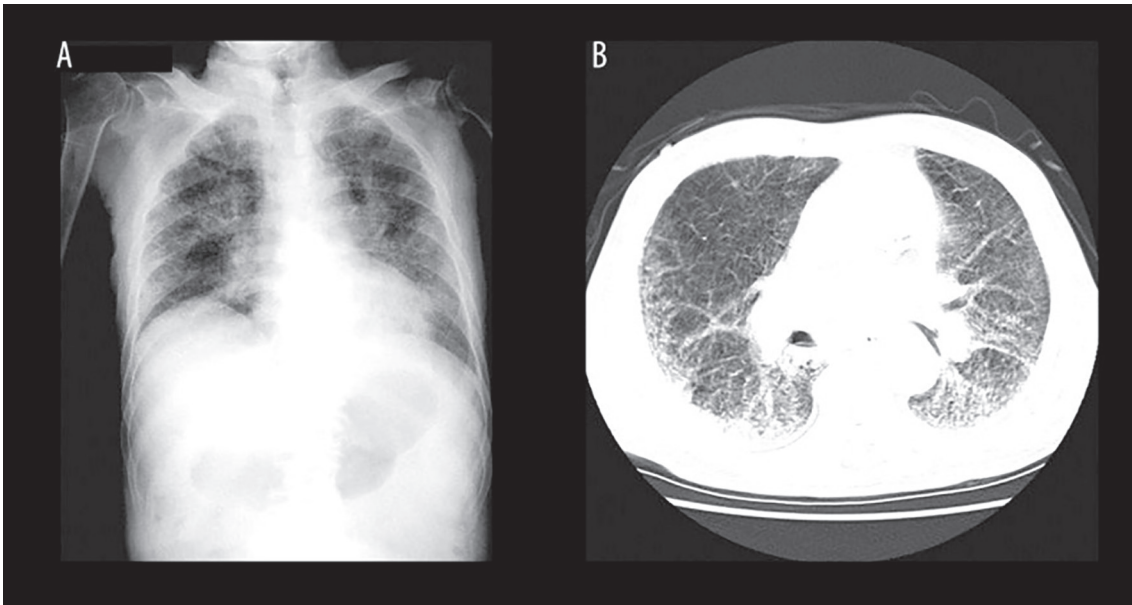
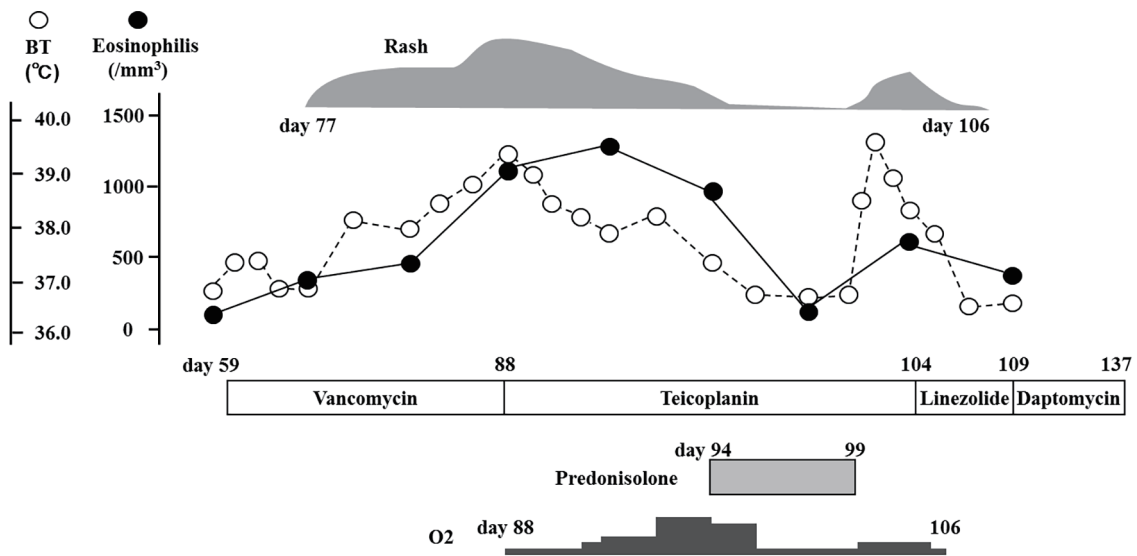


Fig.1 Radiography of the chest showing diffuse ground glass shadow (A) and computed tomography scan of the lungs showing diffuse pneumonic infiltration (B).



Hospital Day	54	77	81	88	92	94	96	104	109
WBC (/mm ³)	9920	7210	5480	11010	6420	6930	5830	5980	4570
EOS (/mm ³)	99	360	438	1101	1155	831	116	538	365
BT (°C)	36.8	36.8	38.0	39.3	37.8	37.3	36.4	38.4	36.7
CRP (mg/dL)	14.63	4.80	4.94	7.62	5.46	6.66	2.13	8.58	1.89

Fig.2 Clinical manifestations, laboratory data, and medication history.

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

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—

【背景・方法】

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。

【結果・考察】

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。 $(P < 0.001)$ (Fig. 1)

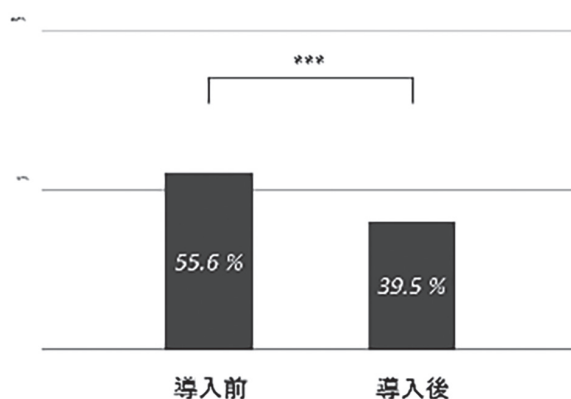


Fig.1 Prescription ratios of sedative antihistamine for all patients under 6 years old.

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。 $(P < 0.001, P = 0.03)$ (Fig. 2)

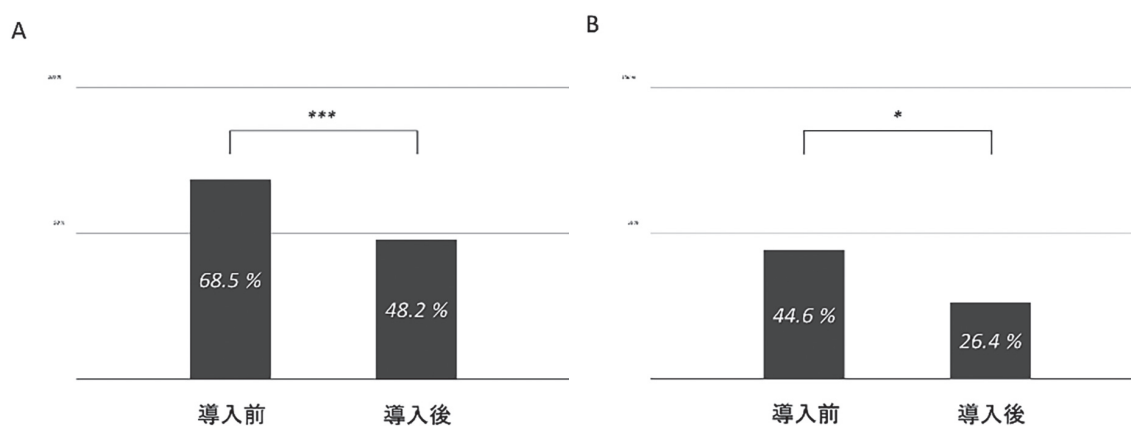


Fig.2 Prescription ratios of sedative antihistamine for patients with fever (A) and with convulsive disorder (B)

近年の病院薬剤師の業務変遷から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が多いことが予想される。そうした背景から処方回避におい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。

【総括】

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。

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、具体的な低減法を提案し得た。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、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、意識レベル、呼吸状態および循環動態が不安定な場合が多い小児けいれん重積患者に対する治療薬として、共に第2選択薬として推奨されているFOSあるいはPBの選択に苦慮する症例を経験し、両剤の有効性および安全性を示し患者の状態に合わせた治療薬選択を可能にし得た。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、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得た。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。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、乳幼児へ鎮静性抗ヒスタミン薬が制限なく投与されている現状こそが問題であると考え、処方の低減化を図り、低減し得た。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。痙攣誘発および重症化を回避することで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寄与すると思われる。

本研究は、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。

【参考文献】

- 1) Wallin JD, Intravenous nicardipine hydrochloride : treatment of patients with severe hypertension, *Am Heart J*, 1990, **119**, 434-437.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Fiszenson-Albala F, Auzevie 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Miyata I, Saegusa H and Sakurai M, Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists: a clinical observation, *Pediatr Int*, 2011, 53, 706-708.
- 14) Zolaly MA, Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures, *Int J Gen Med*, 2012, 5, 277-281.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.

【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, 奥田賢作, 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, 奥田賢作, 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－. 医薬品安全性学. 2017; 3:19-28