

氏 名（本籍）                      あき                      けいせい  
                                                 安藝   敬生                      （長崎県）

学 位 の 種 類                      博士（薬学）

報 告 番 号                      乙第 1471 号

学位授与の日付                      平成 25 年 10 月 1 日

学位授与の要件                      学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）

学 位 論 文 題 目

集中治療・救急医療における薬剤師の役割に関する研究

|             |      |     |        |
|-------------|------|-----|--------|
| 論文審査委員（主 査） | 福岡大学 | 教授  | 片岡 泰文  |
| （副 査）       | 福岡大学 | 教授  | 二神 幸次郎 |
|             | 福岡大学 | 教授  | 神村 英利  |
|             | 福岡大学 | 准教授 | 首藤 英樹  |

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ず、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的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役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。

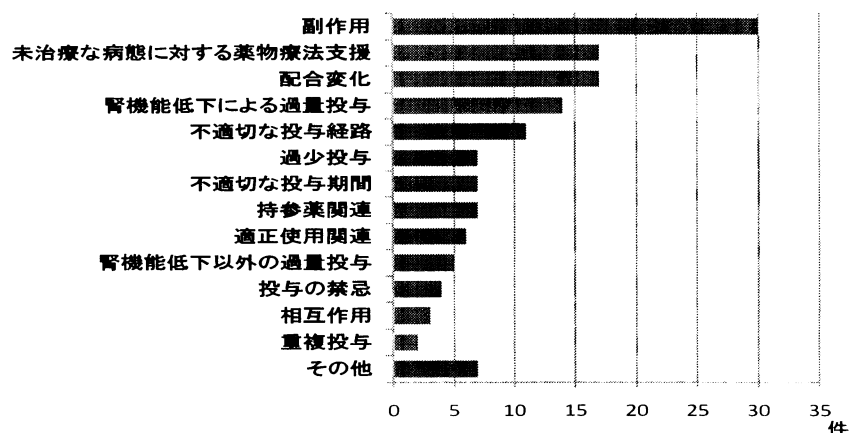


Fig. 1 ICUにおけるプレアボイドリスク内容別分類

## 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3-4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ゾ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 (PaO<sub>2</sub>)、二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>)、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 (4g/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まなう肺機能障害の指標とである PaO<sub>2</sub> の低下を抑制した。造影剤暴露 (100mg/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役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 Ca<sup>2+</sup>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 IP<sub>3</sub> 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、受容体レベルではな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。

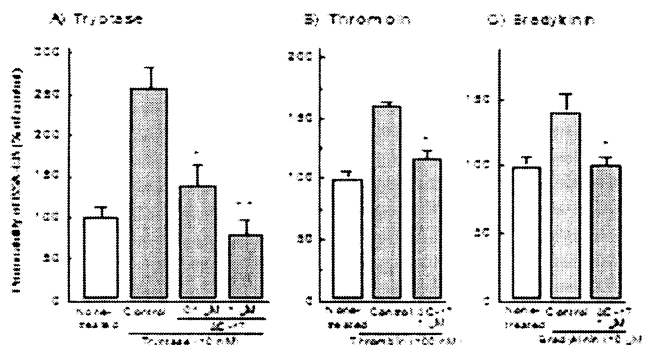


Fig2. Inhibitory effect of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) on the barrier dysfunction induced by tryptase (A), thrombin (B) and bradykinin (C) in PAECs. Endothelial barrier function was determined by the clearance of BSA-conjugated Evans blue dye. Each column represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 4-5 experiments. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. Control.

## 第 5 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。

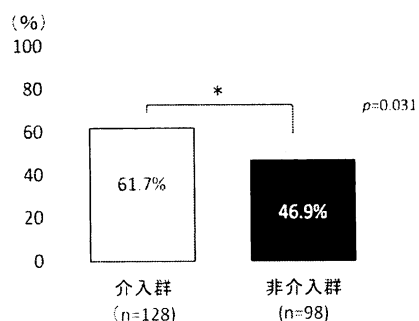


Fig3. VCM 血中濃度トラフ値の治療域の維持率

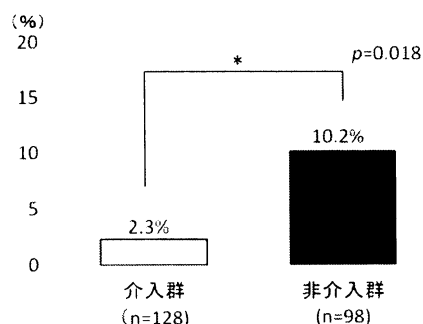


Fig4. VCM 中毒域の到達率

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 集 | 中 | 治 | 療 | ・ | 救 | 急 | 医 | 療 | 領 | 域 | 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 | 。 | こ | の | よ | う | な | 患 | 者 | に | 対 | し | て | 、 | 薬 |
| 剤 | 師 | が | チ | ー | ム | 医 | 療 | の | 一 | 員 | と | し | て | 、 | そ | の | 専 | 門 | 性 |
| を | も | と | に | 治 | 療 | の | 質 | 、 | 安 | 全 | 性 | の | 向 | 上 | を | 図 | る | こ | と |
| は | 非 | 常 | に | 重 | 要 | と | 考 | え | ら | れ | る | 。 | そ | こ | で | 、 | 集 | 中 | 治 |
| 療 | ・ | 救 | 急 | 医 | 療 | 領 | 域 | に | お | け | る | 今 | 後 | の | 薬 | 剤 | 業 | 務 | の |
| 進 | 展 | ・ | 拡 | 大 | を | 行 | う | 上 | で | の | 指 | 針 | を | 示 | す | こ | と | を | 目 |
| 的 | と | し | て | 本 | 研 | 究 | が | 計 | 画 | さ | れ | た | 。 |   |   |   |   |   |   |
| 第 | 1 | 章 | で | は | 、 | 集 | 中 | 治 | 療 | 専 | 任 | 薬 | 剤 | 師 | に | よ | る | プ |   |
| レ | ア | ボ | イ | ド | 症 | 例 | を | 解 | 析 | す | る | こ | と | で | 、 | 有 | 害 | 作 | 用 |
| に | 対 | す | る | 回 | 避 | と | 防 | 止 | 、 | 処 | 方 | 提 | 案 | 、 | 不 | 要 | 薬 | 剤 | の |
| 中 | 止 | 、 | 抗 | 菌 | 薬 | 投 | 与 | へ | の | 介 | 入 | が | 特 | に | 多 | い | こ | と | を |
| 示 | し | 、 | 集 | 中 | 治 | 療 | に | お | け | る | 薬 | 剤 | 師 | の | 必 | 要 | 性 | 及 | び |
| 果 | た | す | べ | き | 役 | 割 | が | 判 | っ | た | こ | と | が | 評 | 価 | さ | れ | た | 。 |
| 第 | 2 | 章 | で | は | 、 | 高 | 血 | 圧 | 性 | 緊 | 急 | 症 | に | 対 | し | て | 集 | 中 |   |
| 治 | 療 | ・ | 救 | 急 | 医 | 療 | 領 | 域 | に | お | い | て | 使 | 用 | さ | れ | る | ニ | カ |
| ル | ジ | ピ | ン | 注 | 射 | 液 | の | 点 | 滴 | 投 | 与 | に | よ | る | 静 | 脈 | 炎 | が | 臨 |
| 床 | の | 現 | 場 | に | お | い | て | 高 | 頻 | 度 | で | 発 | 症 | し | て | い | る | こ | と |
| が | 示 | さ | れ | た | 。 | ま | た | 、 | 静 | 脈 | 炎 | 発 | 症 | の | 危 | 険 | 因 | 子 | に |

ついて多変量ロジスティック解析を行った結果、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高くなることが明らかにされた。臨床現場において、24時間毎の投与部位の変更によって静脈炎発症の低減化が可能となることが提示された点で意義深い。

第3章では、集中治療・救急医療領域において高頻度に使用される血管造影剤の重篤な致死的副作用である肺障害に対するカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの効果が検討された。本医薬品は、血管造影剤誘発の肺障害モデルであるラット肺血管透過性亢進を有意に抑制し、さらに、造影剤誘発の動脈血酸素分圧（ $PaO_2$ ）の低下も著明に回復させた。また、培養ブタ大動脈血管内細胞（PAECs）を用いた実験において、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムは、造影剤誘発肺障害の主な原因物質であるトリプターゼだけでなくトロニンビン、ブラジキニン等の血管作用薬によっ

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| て | 誘 | 発 | さ | れ | る | 血 | 管 | 内 | 皮 | 細 | 胞 | の | b | a | r | r | i | e | r | 機 | 能 | 障 |
| 害 | を | 有 | 意 | に | 抑 | 制 | す | る | こ | と | が | 示 | さ | れ | た | 。 | 本 | 医 | 薬 |   |   |   |
| 品 | が | 造 | 影 | 剤 | 誘 | 発 | 肺 | 障 | 害 | の | 軽 | 減 | ・ | 回 | 避 | に | 有 | 用 | で |   |   |   |
| あ | る | 可 | 能 | 性 | を | 示 | 唆 | す | る | 実 | 験 | 証 | 拠 | と | し | て | 高 | く | 評 |   |   |   |
| 価 | で | き | る | 。 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|   | 第 | 4 | 章 | で | は | 集 | 中 | 治 | 療 | ・ | 救 | 急 | 医 | 療 | 領 | 域 | に | お | い |   |   |   |
| て | 重 | 篤 | な | 経 | 過 | を | た | ど | る | メ | チ | シ | リ | ン | 耐 | 性 | 黄 | 色 | ブ |   |   |   |
| ド | ウ | 球 | 菌 | に | よ | る | 感 | 染 | 症 | に | 関 | し | て | 、 | 複 | 雑 | な | 薬 | 物 |   |   |   |
| 動 | 態 | を | 示 | す | 患 | 者 | に | 対 | す | る | バ | ン | コ | マ | イ | シ | シ | ン | の |   |   |   |
| 安 | 全 | か | つ | 有 | 効 | な | 投 | 与 | 法 | へ | の | 専 | 任 | 薬 | 剤 | 師 | の | 介 | 入 |   |   |   |
| 効 | 果 | が | 検 | 討 | さ | れ | た | 。 | 専 | 任 | 薬 | 剤 | 師 | の | 積 | 極 | 的 | な | 介 |   |   |   |
| 入 | に | よ | っ | て | 、 | バ | ン | コ | マ | イ | シ | シ | ン | の | 血 | 中 | 濃 | 度 | の | 測 |   |   |
| 定 | 頻 | 度 | を | 増 | 加 | さ | せ | る | こ | と | な | く | 、 | 血 | 中 | 濃 | 度 | の | 適 |   |   |   |
| 正 | な | 治 | 療 | 域 | の | 維 | 持 | 、 | 中 | 毒 | の | 回 | 避 | に | 貢 | 献 | で | き | る |   |   |   |
| こ | と | が | 判 | っ | た | 点 | で | 意 | 義 | 深 | い | 。 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|   | 以 | 上 | 、 | 本 | 研 | 究 | で | は | 多 | 様 | か | つ | 急 | 速 | な | 容 | 態 | 変 | 化 |   |   |   |
| を | 特 | 徴 | と | す | る | 集 | 中 | 治 | 療 | ・ | 救 | 急 | 医 | 療 | 領 | 域 | に | お | い |   |   |   |
| て | 、 | 専 | 任 | 薬 | 剤 | 師 | の | 積 | 極 | 的 | な | 関 | 与 | が | 必 | 要 | と | な | る |   |   |   |
| 事 | 例 | を | 提 | 示 | し | 、 | 今 | 後 | の | 業 | 務 | 発 | 展 | を | 行 | う | 上 | で | の |   |   |   |
| 指 | 針 | が | 示 | さ | れ | た | 。 | 本 | 領 | 域 | は | 薬 | 剤 | 師 | 関 | 与 | の | 歴 | 史 |   |   |   |



