

# 集中治療領域におけるプレアボイド報告 「薬物治療効果の向上」(様式3)を考える

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会  
担当委員 稲毛 俊介 (日本医科大学付属病院)

プレアボイドの報告様式は、副作用の重篤化回避(様式1)、副作用未然回避(様式2)、薬物治療効果の向上(様式3)に大別されます。この様式3は、副作用は生じていない、患者背景を把握したうえで未然回避もないが、処方設計支援や用量最適化による治療効果増大、治療継続性向上により貢献した事例であり、患者が本来受けることができる最適な薬物治療の成果を受けられないのは「患者不利益」の一部であると捉えプレアボイドの概念に包括しているという考えに基づき、平成28年4月より新設された様式です。

平成29年度の様式3報告件数は、約7,800件とプレアボイド報告全体の20%程度を占めるまでに増加しています。これは薬剤師の病棟常駐、薬剤師外来の開設などにより、病院薬剤師が処方設計支援、用量最適化による治療効果増大などに積極的に関与していることの表れと考えております。

近年、薬剤師の常駐化は集中治療室や救命救急部門にも広がりを見せ、診療報酬においても平成28年度には病棟薬剤業務実施加算2が新設され、高度急性期医療を担う治療室においても薬剤師が医師等の負担軽減および薬物療法の有効性、安全性の向上に資する薬剤関連業務を実施していることが評価されるようになってきました。

今回は、会員から報告された「薬物治療効果の向上」(様式3)報告のうちから集中治療領域における薬剤師の取り組みについて紹介します。

## ◆事例1

薬剤師のアプローチ:

過大腎クリアランスを呈した細菌性髄膜炎患者に対する抗菌薬選択に介入し、治療に寄与した事例

### 【臨床経過】

20歳代 女性。歩行中に意識障害が出現したため、他院へ救急搬送。搬送時の状態はJCS200, 除脳硬直あり、脳出血、脳室内穿破、急性閉塞性水頭症の所見あり。集学的治療を要すると判断されたため、前医対応困難で即当院に転院搬送となった。

入院時、意識レベル、画像所見からドレナージの適応ありと判断され、脳室ドレナージ挿入後は意識レベルが改善傾向にあった。

第10病日: 40℃台の発熱が認められ、髄液検査を実施したところ、好中球優位な髄液細胞(2,090/mm<sup>3</sup>)と蛋白量(80.8 mg/dL)の増加並びに髄液糖(49 mg/dL)の低下が認められ、細菌性髄膜炎の診断となった。初期経験的治療としてセフトリアキソン 1回2g×2回/日とバンコマイシン(vancomycin: 以下、VCM) 1回1g×2回/日による加療が開始となった。

第11病日: 髄液検査の結果では*Staphylococcus epidermidis*が検出された。感受性結果よりメチシリン耐性の表皮ブドウ球菌(Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: 以下、MRSE)による細菌性髄膜炎

と診断された。

### 【介入の契機】

第12病日: VCM投与開始3日目(4回目投与前)のVCMトラフ濃度値を測定したところ定量限界以下であった。

### 【介入・提案内容】

薬剤師は、病棟にてVCM投与が確実に実施されていたことを確認したうえで、主治医に対して1回の投与量を1gから2gへ増量を提案し、翌朝再度VCMトラフ値の測定を依頼した。第12病日の夕方投与分より提案通りに増量されたが、翌日のトラフ濃度値は2.5 µg/mLと低値であり血中濃度が上昇しにくいと考えられたので主治医に対してVCMからリネゾリド(linezolid: 以下、LZD) 1回600 mg, 1日2回への変更を提案した。

第13病日: ただちに提案通り処方に変更された。

### 【介入の根拠】

敗血症や重症熱傷の患者において、腎排泄型薬物ではその薬物のクリアランスが増加し、有効な血中濃度を維持できない場合があるとの報告<sup>1)</sup>もあり、本患者は基礎疾患のない20歳台の女性であるにもかかわらず、血清クレアチニン値が0.37 mg/dLと非常に低値でVCMクリアランスが増加していると推察された。シミュレーションでは、本患者を有効血中濃度に到達させるためには承認された用法用量を大きく超えるVCM 1回3g 1日4

回以上の投与が必要と算出された。

TDMガイドライン<sup>2)</sup>では1日量が4gを超える場合には他剤への変更を推奨しており、また、MRSA診療ガイドライン<sup>3)</sup>では細菌性髄膜炎における第一選択薬にはVCMのほかに髄液移行性に優れたLZDが推奨されている。

【転帰・結果】

第18病日（抗菌薬変更5日目）：MRSEは検出されず、細菌学的有効性が認められた。また、抗菌薬変更日には髄液細胞数が2,090 /mm<sup>3</sup>であったのが、80 /mm<sup>3</sup>までに減少していた。

第27病日：CRP値や白血球数の陰性化、解熱等の臨床的有効性が認められた。

【薬剤師関与による具体的な効果】

本事例は、迅速な対応が求められる細菌性髄膜炎の患者に対して、適切な抗菌薬への変更を提案することで薬物治療効果の向上に貢献した。

【コメント】

集中治療領域においては、しばしば薬物の代謝・排泄・分布が一般病棟の患者とは大きく異なっている症例に遭遇します。本患者のように腎機能が過剰に亢進される現象は過大腎クリアランス（augmented renal clearance：以下、ARC）と呼ばれ、そのメカニズムとしては感染症、熱傷、外傷・手術などの過大な侵襲によって全身性の炎症が引き起こされ、血中サイトカイン過剰放出に伴う血管拡張や、カテコラミン・補液投与による腎血流量増加によって糸球体濾過速度が高まると考えられ、リスク因子としては若年者、敗血症、脳外科手術などが挙げられています<sup>4)</sup>。

本事例のようにARC現象による薬物血中濃度の低下は治療効果の減弱に繋がり、治療失敗となる可能性があり<sup>1)</sup>、特殊病態の薬物代謝・排泄機能を正確に評価し、最適な用量や薬剤変更の提案を行うことは治療効果の向上に寄与すると考えられますので、集中治療に携わる薬剤師の職能を発揮できる領域だと思われます。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

鎮静薬の作用持続時間や組織への蓄積を考慮して気管内チューブ抜管を延期し、成功に寄与した事例

【臨床経過】

50歳代 男性。頭部外傷、急性硬膜下血腫に対して血腫除去術後、深鎮静で管理していた。ミダゾラム100 μg/kg/hで鎮静、気管挿管管理中。ラウンド時には鎮静スケール（Richmond Agitation-Sedation Scale：以下、RASS）は-5で手足は弛緩しており、吸痰や体位変換

で顔をしかめるなど痛みの反応あり。

【介入の契機】

抜管予定となり朝にミダゾラムの投与が中止となったが、夕方になっても覚醒を得られず、主治医より拮抗薬であるフルマゼニル投与の指示があった。

【介入・提案内容】

本患者は深鎮静で管理されているが、治療経過が良好であり呼吸状態も問題ない。フルマゼニル投与について主治医と協議し、拮抗薬を使用せず体外へミダゾラムが消失されるのを待つ選択肢を提案した。

【介入の根拠】

フルマゼニルの作用持続時間はミダゾラムよりも短く、一時的にベンゾジアゼピン受容体を阻害して鎮静の解除をさせ抜管を実施してもその効果は長く続かず、組織へ蓄積されたミダゾラムにより再び深い鎮静が現れるおそれがある。また、フルマゼニル投与は血圧上昇や頻脈、不整脈誘発などの有害事象発現リスクがある<sup>5)</sup>。

【転帰・結果】

主治医と協議した結果、抜管延期となりミダゾラムの投与を中止し、夜間はプロポフォールで鎮静を持続させた。翌日にもう一度抜管トライした際は意識レベルも上がり抜管となった。

【薬剤師関与による具体的な効果】

フルマゼニルの半減期は約50分と短く拮抗作用は一時的であり、蓄積されたミダゾラムが存在するなかで抜管することはリスクが大きいと判断した。その後、ミダゾラムの体外への消失を待ち抜管することに成功した。

【コメント】

鎮静薬の特性や作用持続時間を考慮して対応することで、気管内チューブ抜管の成功に寄与した事例です。気管内チューブ抜管後の意識レベル低下は、誤嚥や呼吸状態悪化の原因となり、再挿管のリスクを上昇させ、合併症リスク上昇、入院期間延長、死亡率上昇に関連することが報告されており<sup>6)</sup>、危険な抜管を回避することは重要です。ミダゾラムは半減期60分程度とされていますが、脂溶性で、組織蓄積性があることが知られており、長期投与・高用量投与が鎮静からの覚醒遅延に繋がることが報告されています<sup>7)</sup>。本事例のように深鎮静からの離脱に際しては、注意が必要であると考えられます。

集中治療領域の患者に対する鎮静は痛み・興奮のコントロール、人工呼吸器との同調促進、頭蓋内圧コントロール、脳酸素需要低下などの目的で使用され、必要不可欠です。しかしながら、必要以上に過度な鎮静は廃用、深部静脈血栓症、呼吸筋の萎縮、感染症発症などと関連し、

人工呼吸器離脱までの期間延長や集中治療室 (intensive care unit : ICU) 在院期間の延長に繋がることが知られており<sup>8)</sup>, RASSなどの指標を用いた適切な鎮静レベルのコントロールが重要と考えられます。さらに, 使用される鎮静薬にはベンゾジアゼピン系薬であるミダゾラムのほかにプロポフォール, デクスメデトミジン, バルビツール系などがあり, 薬剤の特性を理解して目的に応じた適切な鎮静薬を選択することが推奨されています<sup>9)</sup>。薬剤師を含む医療チームによる集中治療患者の鎮静管理が入院期間短縮, 死亡率低下, 医療費削減に貢献し得るといふ報告もあり<sup>10)</sup>, 薬剤師による積極的な介入が期待されます。

### おわりに

今回は集中治療領域における薬剤師業務が治療効果の向上に寄与した様式3に該当する事例を紹介しました。集中治療領域に携わる薬剤師には, フィジカル・アセスメント, 特殊な薬物動態の理解, 一般病棟で使用されない人工呼吸器・人工心肺などの医療機器に関する知識, 血液ガス分析結果の考察など様々な能力が必要とされます。使用される薬剤も鎮痛・鎮静薬, 循環作動薬, 抗菌薬, 抗凝固薬, 解毒薬など多岐にわたっており, 幅広い知識とスキルが求められます。近年, 本邦においても集中治療領域における薬剤師の必要性に関する報告が増加しており<sup>11,12)</sup>, ますます薬剤師の介入が求められていく領域であると考えられます。本稿の事例のように, 薬剤師の的確な介入が治療効果の向上に貢献できる事例がより一層増えることを期待しています。

今後も積極的なプレアボイド報告へご協力いただきますようお願い致します。

### 引用文献

- 1) AA Udy *et al.* : Augmented renal clearance in the ICU : results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations, *Crit Care Med*, **42**, 520-527 (2014).
- 2) 日本化学療法学会/日本TDM学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会 : “抗菌薬TDMガイドライン”, 改訂版, 杏林舎, 東京, 2016, pp.40-43.
- 3) MRSA感染症の治療ガイドライン作成委員会 : “MRSA感染症の治療ガイドライン”, 2017年改訂版, 杏林舎, 東京, 2017, p.87.
- 4) SH Mahmoud *et al.* : Augmented Renal Clearance in Critical Illness : An Important Consideration in Drug Dosing, *Pharmaceutics* [Internet], 2017 Sep 16. doi : 10.3390/pharmaceutics9030036.
- 5) 丸石製薬株式会社 : ドルミカム®注射液10 mg添付文書, 2019年4月作成, 2019年7月改訂 (第2版).
- 6) SK Epstein *et al.* : Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation, *Chest*, **112**, 186-192 (1997).
- 7) AS Pohlman *et al.* : Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support : a prospective, randomized study, *Crit Care Med*, **22**, 1241-1247 (1994).
- 8) DM Needham *et al.* : Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure : a quality improvement project, *Arch Phys Med Rehabil*, **91**, 536-542 (2010).
- 9) 日本集中治療医学会J-PADガイドライン作成委員会 : 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン, 日本集中治療医学会雑誌, **21**, 539-579 (2014).
- 10) P Louzon *et al.* : Impact of pharmacist management of pain, agitation, and delirium in the intensive care unit through participation in multidisciplinary bundle rounds, *Am J Health Syst Pharm*, **74**, 253-262 (2017).
- 11) 今浦将治ほか : 集中治療室における担当薬剤師による処方適正化と医療安全への貢献, 医療薬学, **36**, 792-795 (2010).
- 12) 中菌健一ほか : 薬剤師の集中治療室専従化による薬物治療への影響, 日本臨床救急医学会雑誌, **17**, 761-765 (2014).