

5) 投薬状況の確認、研修生・学生の指導

研修生・学生が実習している病棟では、トレーニングの一環として患者情報収集および記録は研修生・学生が行う。回診終了後または午後に、臨床薬剤師および研修生・学生によって収集・記録した全患者情報の確認、さらに処方、TPN、TDM などの問題点が討論される。その際、調剤記録と看護婦による投薬記録が照らし合わされて、投薬のエラーがないかどうかの確認も行われる。

6) その他

臨床薬剤師は終日担当病棟に在室し、医師、看護婦から質問を受ける。また投薬時の注意点はデータベース化され、看護婦の投薬を補佐する。以下にその一例を示す。

Isosorbide mononitrate: Give each dose 7 hours apart. Do Not Crush.

Prednisone(Oral): Give with food, if possible, to minimize GI upset.

VCM 1.8g iv: Give dose over 60 min. 1g/200ml DSW or NS.

Ganciclovir: Creat<1.6 5mg/kg q12hr, Creat 1.7-2.5 2.5mg/kg q12hr.

Mycophenolate mofetil: Reorder daily. Don't break capsule. If powder contacts skin, wash immediately.

2-2. 各病棟の特徴と臨床薬剤師の役割

1) 未熟児 ICU・小児 ICU

未熟児、小児は体重の変動が著しく、毎日必ず患者を観察し浮腫などを確認する必要がある。また小児薬用量は常に参照できる様にまとめておく必要がある。腎機能の予測では、新生児は筋肉の発達が遅れているため、血清クレアチニン値が低くても腎機能に障害をきたしている場合があるので注意する。一般的に小児への薬物投与には細心の注意が必要である。

蛋白やグルコースを補充する TPN は成長期にある新生児にとって非常に重要である。Ca は新生児にとって骨の成長に欠かせない。TPN や栄養管理は、以前は医師の仕事であったが、医師が多忙なため十分な管理ができず薬剤師の手に委ねられるようになった。なお未熟児 ICU の混注は、前述したように未熟児 ICU のサテライト薬局内のクリーンベンチで行なわれる。調剤に関しても通常のシステムから独立しており、ICU のサテライト薬局で調剤が行なわれる。その理由として、患者の病態が変化し易くその変化に対応するため、また体重が極端に少ないので過量投与に陥りやすく、その防止のためである。

通常小児の解熱にはアセトアミノフェンを用い、ライ症候群の関係から、抗血小板用のアスピリンを除きアスピリンは使わない。その他イブプロフェン、および他の NSAIDs を使うこともある。未熟児の TDM では採血量が限られる。そこでモニターすべき薬剤として最優先しているものはアミノグリコシド類、VCM、テオフィリン、カフェインなどである。

2) 骨髄移植病棟

骨髄移植病棟は小児用および成人用骨髄移植病棟が隣接しており、他の病棟としては小児 ICU、外科系 ICU、内科系 ICU が隣接する。朝 8 時半からカンファレンスルームにおいて約 1 ~ 2 時間、医師、研修医、臨床薬剤師を含めたカンファレンスが土日も含め毎日行なわれる。なお週末は臨床薬剤師は出席していない。患者の病室へは臨床薬剤師は必要時のみ入室する。

水曜日は、サイトメガロウイルスの培養結果が臨床検査技師、看護婦により入力される。臨床薬剤師はその結果から、医師にガンシクロピルの投与を推奨する。ガンシクロピルに耐性の場合

は、代替薬として Foscarnet を用いる。

また移植前、移植後の化学療法の確認を医師と臨床薬剤師が共同で行う。チェックを徹底させる目的で化学療法用の専用の処方せん、専用の患者状態記録用紙が用いられる。化学療法および他の薬剤の投与量チェックは、医師の処方を調剤薬剤師がコンピュータへ入力する際にも自動的に行なわれる。臨床専門薬剤師は、成人骨髄移植病棟および小児骨髄移植病棟に各 1 名ずついる。

3) 外科系 ICU

毎日朝 8 時半と午後 3 時から回診がある。臨床薬剤師は Pharm. D. 学生、研修生とともに主に朝の回診に参加する。外科系 ICU の臨床薬剤師は、手足を失った場合の投与量設定のモニタリングを所有するなど、特殊な薬物治療に精通している。足欠損の場合は 40%、手欠損の場合は 10% 程度減量する。

4) 心疾患病棟

重症の心疾患患者および心臓移植患者を扱う。医師と薬剤師の共同回診については、医師の数が多く治療班がいくつにも分かれていることから、他の病棟とは異なり難しいとのことであった。医師とのディスカッション、および患者への主観的な副作用の聞き取りは、必要に応じて行なわれる。

病棟には電気ショック器と共に救急用医薬品ボックスが常置されている。救急医薬品にはドパミン、ノルアドレナリンなどが含まれ、低血圧やアナフィラキシー、他のショック時に用い、使用したことが分かるように鍵とシールが施され、使用後は必ず薬剤師により補充が行われる。また専用の処方せんにより血栓管理が厳密に行なわれている。ナースステーションには、心臓モニター用の端末が所狭しと並べられていることがこの病棟の特徴である。

5) 臓器移植病棟

世界有数の臓器移植病棟で、過去 25 年で 1,100 例の移植手術を行っている。延べ入院患者数は約 6,000 人にのぼる。主に腎臓、肝臓、すい臓、膵臓同時の移植が行なわれている。移植臓器毎に免疫抑制薬の投与方法がマニュアル化されている。回診は腎、肝、膵臓移植チーム毎に別個に行なわれ、臨床薬剤師は全ての回診に参加する。

6) 小児および成人腫瘍病棟

小児腫瘍病棟では朝 8 時半からカンファレンス方式の回診が行われる。回診終了後、毎回医師による講義が行われる。成人腫瘍病棟では 9 時から看護婦、ソーシャルワーカー、牧師そして臨床薬剤師が参加して回診が行われる。医師が参加する回診は火曜と木曜に行われる。回診中の患者病室訪問はたまに行われるが、基本的にはカンファレンスルームで回診が行われる事が多い。従って患者情報は回診、コンピュータから入手し、また看護婦、医師から直接伝えられる。抗癌剤の処方せん、患者状態記録用紙は専用のものが用いられる。抗癌剤治療中の白血球減少や嘔吐などの副作用発生時、G-CSF 製剤や 5-HT₃ 受容体拮抗剤の投与は医師が決定するが、効果が得られない場合や副作用が多い場合臨床薬剤師から薬剤の変更などのアドバイスが行われる。

7) 疼痛管理チーム

疼痛管理センターはフェアビューリバーサイド医療センターの最上階に位置し、外来部門と入院部門を有する。通常の薬物治療のほかに、中国医療やリハビリ施設も併せ持つ。疼痛管理の臨床専門薬剤師は、ミネソタ大学病院とフェアビューリバーサイド医療センターの難治性疼痛患者および癌性疼痛患者に対してケアを行う。臨床専門薬剤師単独または疼痛管理専門医師とともに患者面

談を行い、疼痛の程度、治療効果、服薬状況、副作用などを質疑する。主に使用される薬剤は Hydromorphone, Oxycodone, 硫酸モルヒネ、フェンタニールなどの麻薬系鎮痛薬である。嘔吐などの副作用による薬剤の変更、注射剤から内服剤への変更時の用量設定のアドバイスをカルテに記入する。

8) 血栓管理部門

薬物モニタリングクリニックの一部として血栓管理および臓器移植管理部門が外来調剤室内に置かれている。血栓管理部門では、午前中に血栓クリニックへの外来予定者の INR を調査し、コントロールが悪い患者のワルファリン投与量のアドバイスを医師に電話する。医師はそれによって患者を診察、処方の変更される。また INR のコントロールが悪い患者には直接電話し、早めの来院を勧める。また患者からの質問に電話で解答する。さらに連絡のない患者には、医師と共同で来院を促す文書を送付する。患者データはすべてデータベースの形でコンピュータに入力されている。場合によっては薬剤師が血液検査をオーダーし、入院直後の患者を直接訪問して面談、指導する。

2-3. ファーマシューティカルケアの評価

Clinical workload Reporting Form は臨床薬剤師の業務量、ファーマシューティカルケアへの貢献度を記録するカードである。これは月毎に薬物動態・TPN・薬物治療へのコンサルト、DI 業務、薬物有害事象を回避した臨床的介入、回診・患者面談・講義・ミーティングへの参加などの業務量を時間量で記録する。また処方の変更に関与した事例を記録し、薬物有害事象を回避できたかどうか、その臨床的効果、さらに 100 ドル以上の経済効果をもたらしたかどうかを記録する。臨床部門薬剤部長は、月に 2 度このカードをもとに各臨床薬剤師と討論を行う。これらの結果や集計記録は、臨床薬剤師の存在を正当化し、ファーマシューティカルケアへの貢献度をアピールする資料となる。また毎週水曜日に臨床薬剤師のミーティングが行われ、各種連絡や情報交換が行われる。患者に対する宣伝、啓蒙活動としては、エレベータ入口、カフェテリアなど目立つ場所にファーマシューティカルケアを説明する資料が置かれている。

2-4. 薬物有害事象管理

薬物有害事象管理は、臨床薬剤師の日常のファーマシューティカルケアの中で徹底して実践されており、薬物有害反応、薬物相互作用、重複投薬を回避するために全力が注がれている。また医療ミスを減少させるため、投薬時間を朝と夜の 8 時に固定化・統一化するなど、システム上の工夫もなされている。

通常の用量および使用法で発生した薬物有害反応 (Adverse Drug Reaction:ADR) は、規定の報告書に記入される。その記入内容は、発生した ADR の内容、原因として疑わしい薬剤、発生した日時、患者のアレルギー歴の有無、ADR の発見者、カルテへの記載の有無、既存の ADR かどうか、薬物の中止や処置薬で改善したかどうか、コメント、記入者である。薬剤師による記入が最も多く、次いで医師、看護婦である。年間約 40~60 件の記入がある。さらにこの報告書は、薬局において薬物および ADR のカテゴリー、該当薬剤による ADR の可能性の程度、回避の可否、発生場所、回復の程度、主治医のコメント、Pharmacy & Therapeutics Committee(P&T Committee、後述)への報告の是非などが追加記載される。なお新薬による ADR、非常に重篤な ADR、あるいは

は稀な ADR は、FDA へ書面またはオンラインで報告される。その頻度は年間 6~8 件である。

これらの報告書は全てデータベース化され、年間あるいは半年毎にレポートとして病院内に公表される。さらに検討が必要なものは 2 ヶ月毎に開催される P&T Committee で議論され、問題があればさらに上部委員会で審議される。

医療ミスを記録する報告書は、ADR 報告書の裏ページに相当する。その内容は、エラーが発生した日時、発見した日時、エラーの種類、その原因、原因の背景にあるシステムの要因、患者への障害の度合い、医療ミスの発見者、記入者などである。ADR と同様にデータベース化され、一定期間ごとに公表される。重要な医療ミスは相当する委員会へ提出され審議される。2000 年において最も多かった医療ミスの種類は投薬のし忘れ、次いで用量間違い、投与方法の不適切であった。またその原因のトップは手書き処方せんからコンピュータへの転記ミスであった。

3. 教育制度

3-1. 薬学部 Pharm.D.コース臨床実習

ミネソタ大学薬学部は 1995 年より 6 年制の Pharm.D.課程のみを残し、専門的知識を持つ臨床薬剤師教育に重点を置いている。最終学年の 6 年時に、病院やクリニックにおいて 5 週間単位の臨床実習を行う。学生の 1 日のスケジュールは患者情報収集、回診参加、臨床薬剤師・研修生との患者情報交換などから成り、各病棟の臨床薬剤師の指導下に置かれる。臨床薬剤師からは随時 TDM の例題、モル当量などの化学的計算が問題として与えられ、その場での回答が要求される。また週に定期的あるいは不定期に行われる Pharm.D.学生の臨床報告会、臨床薬剤師の講義、医師の講義などに出席する。

臨床薬剤師を目指している一学生の年間のスケジュールは、入院での一般的な病院実習、栄養学研修、小児科病棟、外科系 ICU、腫瘍病棟、精神科病棟での実習、および外来での調剤実習、ホスピス、老人科、移植外来での実習などである。また他の学生は一般外来、共同外来、救急治療、慢性疼痛管理、老人外来、血栓外来での実習と、外来薬剤師育成の傾向が強い実習を受けていた。

3-2. フェアビュー大学医療センター薬剤部研修生制度

本センターの薬剤部研修生 (Pharmacy Practice Residents) 制度は、病棟や外来部門において直接患者ケアを行う訓練が中心となる。各自の研修プログラムは、それぞれの興味に合わせて、また必要とする特殊な臨床技術が取得できるよう選択的に作成される。患者ケアに加えて研修生は、薬局業務やヘルスケアに関する討論を行うスタッフ会議・研修生会議、フェアビューの他部門および他病院薬局の見学、医薬品集作成、薬物使用評価および薬物有害事象評価、薬学部学生へ教育・実習、Midwest Residency Conference にて発表するための研究、ASHP Midyear Clinical Meeting への参加、などの機会が与えられる。

1 年間の研修生スケジュールは 1 ヶ月単位で分けられており、最初の月は医薬品供給業務を行う。次に心疾患部、移植病棟、内科もしくは腫瘍病棟において、それぞれ 2 カ月間から成る中心的

なトレーニングが2セット行われる。また小児科部門、外来部門の基本的なトレーニングに加えて、残りの5カ月は以下の中から選択して教育・訓練を受けることができる。

小児骨髄移植、成人骨髄移植、栄養管理・TPN、外科系ICU、内科系ICU、小児ICU、未熟児ICU、臓器移植、心疾患・心手術後、小児科一般、内科、腫瘍病棟、精神科、感染症、治験、外来、ホーム栄養管理、薬物使用評価、薬務、その他

研修生は、それぞれの部署の指導教官（臨床専門薬剤師）により研修生修得目標項目に従って評価される。また主任教官および関連の長により3ヶ月に一度その能力が評価される。また研修生は報酬、医療保険が支給される。

研修生の1日の業務内容は、朝データベースから患者情報を収集し薬剤部用記録用紙に書き写す。回診に出席し、医師や看護婦の質問に答える。午後は臨床専門薬剤師とともに、患者情報の確認、調剤記録と投薬記録の照合、処方変更やTPN変更処方、薬物血中濃度測定のアドバイスなどを行う。基本的には指導を受けている臨床専門薬剤師と同様の業務あるいはその補佐を行う。

4. その他の見学施設

シカゴ Loyola 大学メディカルセンターは臓器移植治療、小児科、熱傷治療を特徴とする。小児科系病棟では廊下の壁にシカゴの街が再現されており、またシカゴに関する歴史的、人物資料が掲示されて患者に対するホスピタリティが垣間見られた。外来調剤室では投与日数分の錠剤を自動調剤するロボットが導入され、業務の合理化を図っていた。1台のロボットの調剤可能薬剤数は約200種類である。ワシントンDCのNIHクリニカルセンターにおいては、各病棟に隣接して臨床・基礎研究施設が配置され、臨床と基礎研究の連携が図られていた。また薬剤部内にも研究施設を保有していることはフェアビュー大学医療センターとは大きく異なる点である。医薬品情報センターは薬剤師1名、学生から成り、医薬品情報が高度にデータベース化されている。医療スタッフからの質問は主に電話、電子メール、ボイスメールで行われ、質疑および解答はデータベース化されている。

5. まとめ

フェアビュー大学医療センター・ミネソタ大学病院では12名の臨床専門薬剤師が徹底したファーマシューティカルケアを実践している。臨床専門薬剤師に対する医療スタッフおよび病院側の評価は、薬物有害事象・薬物相互作用・薬物中毒を回避・管理し、重複投薬・不必要投薬・過少投薬を回避して患者に高水準のファーマシューティカルケアを提供している実績によって得られている。また薬剤師が自ら行ったファーマシューティカルケアを評価し、医療スタッフへ公表することにより、具体的な数値としてその貢献度が示されている。さらに、臨床専門薬剤師を育てるための大学および病院における教育的環境が整っており、ファーマシューティカルケアの水準の維持、そして発展に大きく寄与している。今回の研究・研修で得られた成果は、わが国のファーマシューティカルケアの展開を考える上での一助と成り得ると考える。

平成 10～12 年度特別講演会における
日本人研究者の報告

「骨髓移植患者の輸液療法に関する症例検討」

山田赤十字病院薬剤部 谷村 学

【はじめに】

当院では薬剤管理指導業務の一環として、昭和 61 年より依頼患者の主治医と共に NST (Nutrition support team) を結成し、輸液管理を実施するシステムを開始している。依頼のある科は内科、胸部外科、脳外科、循環器科等さまざまであり、その都度、試行錯誤し各症例に対応している。今回、骨髄移植患者で VOD (veno-occlusive disease of liver 肝静脈閉塞症) を発症した症例の輸液管理について検討する。

【輸液管理業務の流れ】

1. 医師から輸液管理依頼箋が発行される。
2. 病棟でカルテ、患者面談、看護婦から輸液管理を依頼された患者の情報収集をする。
3. 収集した情報を参考に電解質、輸液量、投与薬品、カロリーなどを考慮しパソコンによる処方設計を行う。
4. 設計した処方を医師に提案、検討した後処方の決定をする。
5. パソコンにより設計した処方内容をプリントアウトし必要な部分を切り取りカルテに貼り付ける。さらにその内容について POS (Problem oriented system) の形式で記入する。
6. 決定した処方の混注は薬剤部無菌室のクリーンベンチにて行い、病棟へ配送する。

【Summary】

平成 7 年 1 月頃慢性骨髄性白血病 (CML) と診断され、他院にて IFN- α -2b による治療を受けていたがその後放置。平成 9 年 6 月胃潰瘍による吐血にて当院に入院し、再び CML の管理をされる。平成 9 年 11 月 27 日母親を Donor として allogeneic-Bone Marrow Transplantation (allo-BMT) の予定となり、11 月 17 日薬剤部に輸液管理を含む薬剤管理業務の依頼箋が発行された。

骨髄移植の前処置として Busulfan+Cyclophosphamide による High Dose Chemotherapy を施行し、その副作用である出血性膀胱炎を予防するための輸液処方について検討した。尿路毒性の原因として Cyclophosphamide の代謝産物である Acrolein があげられ、それと結合して不活化する作用のある Mesna の投与を行った。さらに目標尿量を 4 リットルと設定し、飲水で 1 リットル以上摂取するよう指導、輸液量は total で 35 リットルとし尿路毒性を軽減することに重点をおいた処方設計となった。また電解質では水分負荷にありがちな過剰なナトリウム摂取を抑え、1 日のナトリウム in を 250mEq 前後に調節した。

クリーンルーム入室後の水分摂取は飲水と輸液でコントロールし、エネルギーのほとんどが IVH から摂取された。High Dose Chemotherapy 終了後の 11 月 26 日より栄養バランスを考えた IVH の開始となり、total の輸液量を 2200ml、カロリーを 1000kcal に設定し、アミノ酸は分岐鎖アミノ酸を多く含むアミパレン[®]を使用した。また、免疫抑制剤である Ciclosporin の投与も開始となった。その後、電解質や腎機能、肝機能に関するデータや患

者の症状をモニタリングし、1570kcal までカロリーアップを行った。

12月4日頃より、尿量の減少を考え intake volume 過剰の傾向がみられたため医師に提案するが、下痢による血管内脱水と診断され total 輸液量を 2800ml まで増加した。12月8日頃より腹水の貯留、ビリルビンの上昇がみられ、in out バランスの計算から1日に1リットル程度の水分貯留が考えられた。ここで VOD(veno-occlusive disease of liver 肝静脈閉塞症)の発症が疑われ再度水分過剰について医師に提言し、体重測定を行ったところ約 10kg の体重増加がみられた。医師を説得し、腹水貯留の改善を考え輸液量及び摂取ナトリウムを減少、腎機能の改善を考え腎不全用アミノ酸の使用、肝臓での代謝異常を考え投与カロリー及びアミノ酸の減量を行った。さらに12月11日に尿量が 400ml に減少したためサードスペースから血管内への水分の引き戻しと尿量の確保を考え、浸透圧性利尿剤である Mannitol の輸液内混合を提言した。12月14日より3日間 Mannitol を輸液内に混合し、1日3リットル以上の尿量を確保することができた。Mannitol の輸液内混注は VOD による腹水に対して有効であり患者の QOL を改善したと考えられる。

その後、VOD の悪化により血漿ビリルビン値の上昇、肝機能の増悪が進み血漿交換など懸命の治療にもかかわらず平成9年12月29日新年を迎えることなく死亡退院された。

この症例は私自身、初めて経験した骨髄移植患者で剖検の見学も行い大変勉強になった症例であった。現在、骨髄移植チームのスタッフとして信頼も得られ7例目の患者治療に参画している。

【症例】

患者名：S・S 性別：男性 年齢：41歳 身長：174cm 体重：72.5kg

診断名：慢性骨髄性白血病(CML)

既往歴：20歳 十二指腸潰瘍

38歳 胃潰瘍

現病歴：平成7年1月、慢性骨髄性白血病と診断され hydroxycarbamide、interferon α -2b にて治療されていたが平成7年5月より通院せず、民間療法のみで対応していた。平成9年9月9日脾臓摘出術施行。

平成9年11月27日、母親を donor(HLA DR1 座不一致)として allo-BMT 施行となる。

【骨髄移植で使用した主な薬品】

前処置薬：Busulfan 290mg/day(4mg/kg)×4day (BMT 施行日 day-7 より開始)

Cyclophosphamide 4350mg/day(60mg/kg)×2day (BMT 施行日 day-3 より開始)

出血性膀胱炎の予防：Mesna 1200mg×3/day×2day (BMT 施行日 day-3 より開始)

免疫抑制剤：Cyclosporine 210mg/day(3mg/kg)より開始 (BMT 施行日より開始)

MTX15mg (BMT 施行翌日) MTX10mg (BMT 施行日 day+3 及び day+7)

G-CSF 製剤：Filgrastim450ug/day (BMT 施行日 day+4 より開始)

感染予防及び腸内殺菌としての内服薬：Ciprofloxacin 600mg/day、Fluconazole 200mg/day、Acyclovir 800mg/day、AmphotericinB 1200mg/day、PolymyxinB 300万単位/day (BMT 施行日 day-7 より開始)

吸入薬：AmphotericinB 25mg/day 吸入（BMT 施行日 day-7 より開始）

含嗽剤：AmphotericinB sirup 6ml+注射用水 500ml、Isodine gargle 15ml+注射用水 500ml

【前処置としての Cyclophosphamide 投与時の輸液】

*カルテ記入

Problem：Cyclophosphamide の副作用による出血性膀胱炎発症のリスク状態

S)水分は十分摂取している。Nausea(+)

O)BMTday-5、Albumin 4.4g/dl、Creatinine 0.5mg/dl、GPT 10IU/L、GOT17IU/L、Glucose 86mg/dl、Na 137mEq/L、K 4.5mEq/L、Cl 105mEq/L

現在の輸液は維持液 1500ml で keep。尿量は 2000ml/day、In Out Balance OK。

A)出血性膀胱炎の予防を考え目標尿量 4L/day と設定する。

輸液による Intake volume 3510ml と飲料水にてコントロール。

細胞外液 1L+維持液 2L を基本とし Endoxan に含まれる Na も考え輸液の Na 濃度を 250mEq 前後に調節します。

主管と Endoxan は下記処方にて投与予定。Dr と consult 済み。

*輸液処方

[Rx 1] VeenD	500ml	[Rx.2] SolitaT3	500ml	[Rx 3] 5%Glucose	300ml
SolitaT3	1700ml	VeenD	500ml	Mesna	3600mg
MVI-3	1V	Endoxan	4350mg		
MVI-9	1V				
Altat75mg	2A				

*輸液成分の内容

Total volume 3510ml、Total calorie 638.4kcal、Na 244.2mEq、K 48.0mEq、Cl 223.2mEq
Lactate 44.0mEq、Glucose 159.6g

骨髄移植の前処置として Cyclophosphamide による超大量の化学療法を行う。その時の副作用として Cyclophosphamide の代謝産物である Acrolein による出血性膀胱炎があげられ、輸液による対策として投与水分量を増やし十分な尿量を確保することが重要となる。また、水分負荷にともなう過剰なナトリウム投与も浮腫の原因となるためナトリウム投与量に注意し、250mEq 前後までに抑える必要があると考える。

【骨髄移植施行後の輸液】

*カルテ記入

Problem：食事摂取不能による低栄養

S)Nausea(++)、General fatigue

O)BMTday+1、Albumin 3.8g/dl ↓、Ch-E 0.47 Δ PH ↓、Na 137 mEq/L、K 4.2mEq/L

Cl 104mEq/L、Glucose 97mg/dl、尿量 2200ml、輸液 In take volume 2360ml、飲料水 + α

A)水分 in out balance OK。電解質異常はありませんが栄養状態が低下しているためカロリーアップを考えます。

P)主管をハイカリック 2号(700kcal)からハイカリック 3号(1000kcal)へカロリーアップ。

* 輸液処方

[Rx 1] Hicariq3 号	700ml	[Rx 2] 5%Glucose	500ml	[Rx 3] 5%Glucose	20ml
Amiparen	400ml	Ciclosporin	210mg	K2N10mg	1A
10%Glucose	500ml				
MVI-3,9	各 1V				
Altat75mg	2A				
Elemenic	1A				

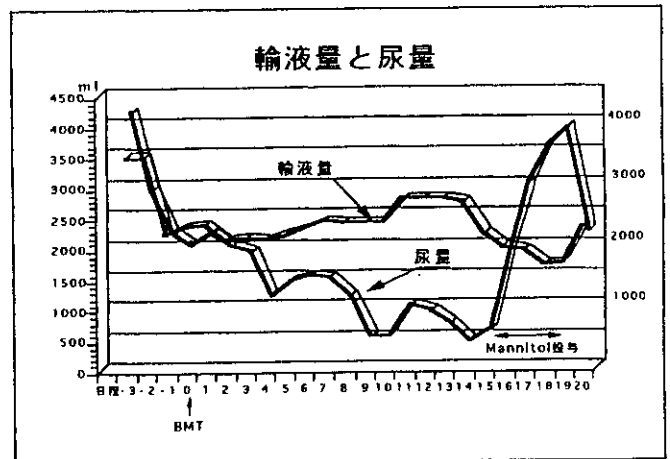
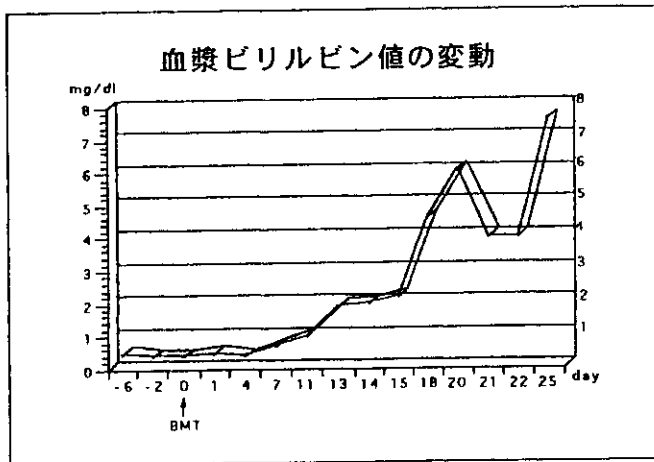
* 輸液成分の内容

Total volume 2182 0ml、Total calorie 1304 0kcal、C/N 比 207 6、Na 85.5mEq、K 30 0mEq、Cl 85.5mEq、Ca 8.5mEq、Glucose 326.0g

当院の場合、骨髄移植後のカロリー摂取は、白血球数が上昇するまで食事を止め輸液のみで行われる。体重から計算する摂取カロリーに比べ少ないカロリーを設定しているのは、大量の化学療法による肝臓のダメージが考えられ、糖やアミノ酸の代謝異常が予想されるからである。アミノ酸においても、筋肉での代謝が容易で筋蛋白の分解を防ぐような分岐鎖アミノ酸を多く含有するアミノ酸製剤を使用している。

【VOD(veno-occlusive disease of liver 肝静脈閉塞症)の発症】

骨髄移植施行後 9 日目より血中ビリルビンの上昇、腹水の貯留、体重の増加、輸液量に対して尿量の減少がみられ、13 日目には VOD と診断された。



* VOD の診断基準 (血液・腫瘍科 第 30 巻 第 5 号より)

1. シアトルグループの診断基準

移植後 30 日以内に下記の 2 つ以上の所見を認めるもの

- ・ビリルビン 2mg/dl 以上の黄疸
- ・肝腫大または右季肋部痛
- ・base line から 2%以上の体重増加または腹水

2. ボルチモアグループの診断基準

移植後 21 日以内に 2mg/dl 以上の高ビリルビン血症を認め、さらに以下の 3 つの所見のうち 2 つ以上認めるもの

- ・肝腫大
- ・腹水
- ・base line から 5%以上の体重増加

【VOD に対応した輸液】

*カルテ記入

Problem : VOD による third space への水分貯留

S)腹部膨満感(+)

O)Ascites(++), Albumin 2.7g/dl ↓、T-bilirubine 1.9mg/dl ↑、Creatinine 1.9mg/dl ↑、
BUN 47mg/dl ↑、Ch-E 0.36 Δ PH ↓、Na 129mEq/L ↓、K 3.7mEq/L、Cl 101mEq/L、
in take volume : 輸液 3100ml+飲水 1000ml=4100ml

out put volume : 尿量 900ml+不感蒸泄 1200ml+diarrhea1000ml=3100ml

in take volume1000ml/over/day

A)BUN は上昇していますが in out balance から dehydration ではなく、overhydration を考えます。Albumin を投与し血管内に水分及びナトリウムを引き戻し、利尿剤等で十分な尿量を確保することを考えます。

P)輸液量、カロリー、及びアミノ酸の投与量を減量します。また腎機能を考えアミノ酸を腎不全用アミノ酸製剤に変更します。さらに、輸液内に浸透圧性利尿剤であるマンニトールの混注はいかがでしょうか。

*輸液処方

[Rx 1] 50%Glucose	500ml	[Rx 2] 5%Glucose	500ml
SolitaT3	400ml	Ciclosporin	120mg
Amiyu	100ml		
Maniton S	150ml	[Rx 3] 5%Glucose	100ml
10%NaCl	50ml	Filgrastim	450ug
MVI-3,9	各 1V		
Alta75mg	2A	[Rx 4] 生食	60ml
Elemenic	1A	Ulinastatin	30 万単位
Heparin	5000IU		

*輸液成分の内容

Total volume 1938 0ml、Total calorie 1188 8kcal、C/N 比 1319 4、Na 110 0mEq、K 8 0mEq、Cl 108 7mEq、Glucose 297 2g、Mannitol 30 0g

日々の輸液量と尿量のモニタリングにより、水分貯留が考えられたため医師に提言するが、BUN の上昇から血管内脱水と診断され輸液を増量した。さらに討論の末、体重測定を行い 10kg の体重増加がみられ輸液の減量となった。ビリルビンの上昇もみられ、肝臓への負担を避けるため輸液内のブドウ糖とアミノ酸を減量した。血管内は脱水の可能性が

高いためサードスペースより水分を引き戻す目的でアルブミンの投与も行った。さらに、浸透圧性利尿剤であるマンニトールを輸液内に混注することにより1日3リットル以上の尿量を確保することができた。

【症例について提示した問題点と会場からの回答】

Q1 High dose chemotherapy 時の輸液について

A. 米国ではこのような場合には水分負荷として生理食塩水を使用している。細胞外液と維持液の組み合わせは特に間違っていないと考える。抗ガン剤の投与量に問題はないか？

Q2 BMT 後の輸液について (カロリー、アミノ酸など)

A 分岐鎖アミノ酸の使用はよいと考える。カロリーについては各症例で対応する。

Q3 VOD への対応について

A. アルブミンの投与については米国ではほとんど行っていない。浸透圧性利尿剤のマンニトールの使用やフロセミドの投与がよいと考える。残念であるが VOD が起こるときはかなりきびしい状態である。

Q4 米国における NST(nutrition support team)について

A. 栄養士、薬剤師、看護婦などコ・メディカルスタッフにより NST が活動している。

Q5 シクロスポリンの血中濃度について

A トラフ値で 150 ~ 250ng/ml となるように投与量を設定している。

Q6 High dose chemotherapy 後の口内炎について

A. 口内炎用含嗽剤を使用する。名古屋大学院内製剤の口内炎用フィルム製剤が良いと考える。

【最後に】

今回、骨髄移植における輸液管理という特殊な症例を紹介し検討していただきましたが、このような症例に限らず薬理学的・生化学的なアセスメントをすることにより処方設計の部分から各症例に対して関わるのが臨床薬剤師としての重要な業務と考えます。さらに処方の設計においてEvidenceのある薬の選択を提言することが今後の課題であると考えます。

最後になりましたが、米国でも臨床薬剤師の指導的立場にあるJohnston先生、Byrd先生に意見をいただく機会を与えて下さいました名古屋大学教授 鍋島 俊隆先生に深く感謝いたします。

「僧房弁狭窄症患者における心房細動の薬物療法に関する症例検討」

中部労災病院薬剤部 伊藤 功治

僧房弁狭窄症患者における心房細動の薬物療法に関する症例検討

中部労災病院 薬剤部 伊藤 功治

はじめに

当院では、病棟業務を単なる服薬説明だけで終わらせるのではなく、副作用チェックと薬物間相互作用を迅速に、かつ的確に把握する投薬管理の実践をめざし、

1. 薬剤管理指導業務で得られた情報から問題点を拾い上げる「薬剤師による処方評価」(処方モニタリング)の実践¹⁾
2. 蓄積、集計された TDM データを臨床にフィードバックして、適正な薬物療法に貢献できるような情報提供²⁾(投与ガイドラインの作成)。

を目標としている。

具体的には、適正な薬物療法に貢献できる実践的な情報(処方ガイドライン)の作成と、薬歴管理や患者指導から得た情報、薬物治療過程の問題点などを直接カルテに書きこみ、効率良く的確に他の医療スタッフに情報を提供することである。

本稿では、ジゴキシシン(DX)、ワルファリンカリウム(WF)の用量設定を簡便に行うことができる投与ガイドラインと、この投与ガイドラインを適用した僧房弁狭窄症患者の薬物治療過程(心房細動の薬物療法における問題の拾い上げとその対応)について報告する。

投与ガイドラインについて

心房細動、発作性上室性頻拍等の不整脈治療には、心拍コントロールの目的で DX が使用され、また、心房内の血栓(塞栓)予防のため WF が使用される^{3,4)}。

DX は臨床症状、血液凝固能検査値、心電図などによって客観的に治療効果を評価できるが、その治療効果を最大限に高め、中毒症状のリスクを抑えるためには TDM が不可欠な薬物である。

また、WF は、血液凝固能を低下させて血栓形成を十分に予防するとともに、出血を起こさない範囲の血液凝固能レベルに維持する必要がある。また、WF は多くの薬剤との相互作用を有するため、併用による抗凝血作用の増強、減弱を

生じる危険性がある。このため、患者の薬剤管理指導業務によって併用薬をチェックするとともに、頻回の血液凝固能検査値のモニターが不可欠な薬物である。

以下に、当院で使用している DX と WF の投与ガイドラインについて述べる。

1) DX 投与ガイドラインについて

当院では蓄積された DX 測定データを基に、初期投与量を腎機能に合わせて設定する投与ガイドラインを作成し、TDM 業務に活用している(図 1)。

図 1

一般に DX の血中濃度治療域は 0.5~2.0ng/ml とされている^{5,6)}。しかし、1.6~3.0ng/ml では患者が治療効果と中毒症状の両方を発現するオーバーラップレンジであることが報告⁷⁾され、高齢者では 2.0ng/ml 以下であっても中毒症状を生じる割合が高くなることが示されている⁸⁾。また、1.0~2.0ng/ml (平均 1.4ng/ml) であっても、約 10% の患者で不整脈が発生する⁹⁾ことが、1.5~2.0ng/ml では副作用発現率が 63.0% であることが報告¹⁰⁾されている。

当院では DX 服用対象患者の平均年齢が 67 歳 (67.0±11.6 歳) (平均±SD、もしくは年齢範囲) と高齢であり、DX の血中濃度治療域上限を 1.5ng/ml としている。

DX 投与ガイドラインは当院入院患者 231 名の DX 血中濃度/用量と推定クレアチニンクリアランス Ccr (Cockcroft & Gault 法¹¹⁾により算出) との相関関係(図 2) から個々の患者の Ccr に基づき初期投与量を 0.125mg もしくは 0.25mg のいずれかに決めることができる方法である。即ち、患者の推定 Ccr ≥ 40ml/min であれば 0.25mg/day とし、30 ≤ 推定 Ccr < 40ml/min であれば 0.125mg/day とする²⁾(表 1)。

本ガイドラインは臨床で DX の経口投与量 (0.125mg: 半錠、もしくは 0.25mg: 1錠) を暫定的に決めるためのものである²⁾。本法による用量設定はこれまでに報告されている推定方法ともよく相関し、実際に臨床応用しているが殆どの症例で DX 血中濃度を 1.5ng/ml 以下に保つことができた。

本ガイドラインは、臨床で DX が処方される患者の初期投与量を簡単に設定できるため、今後薬剤師が臨床活動と通じて投与設計に参画する際に、大変

有用である。

図 2, 表 1

2) WF コントロールについて

WF 維持投与量予測の試みとして Sharma ら¹²⁾の報告があるが、一般に日本では欧米に比して治療域が高めで、投与量が少ない傾向にある¹³⁾ため、水谷ら^{14,15)}は脳梗塞患者 13 名(男性 10 名, 女性 3 名, 50~76 歳, 体重 47~76kg)を対象に初期負荷量 5mg/day, 2 日間を投与した後の 3 日目の TT 値 (TT₃%)と治療域の TT 値 (10~30%)にコントロールされた維持量(一定用量で 5 日間以上治療域に留まった最初の投与量)の相関を最小二乗法を用いて算出している。

その回帰式は、WF 維持量 (/day) = $2.15 \times \log_{10} (TT_3\%) - 0.894$ で表され、この式を用いた予測と実際の維持量の絶対誤差は全例で 0.6mg 以内であり、0.5mg 刻みで推定値から最寄りの維持投与量に仮定すると、5 名は投与量の変更は無く、残り 8 名も 0.5mg 内の増減量に収まると報告している。

当院循環器病棟の薬剤管理指導では、この報告を用いて血液凝固能の変動、WF 維持量のモニターを実施している。さらに、週末(土・日曜)に TT₃(%)の測定ができない場合、4 日目の TT 値 (%)を用いて維持量予測を行うことができるガイドラインの作成を試みた。当院の入院患者 10 名を対象に初期負荷量 5mg, 2 日、3mg, 1 日を投与した後の 4 日目の TT 値 (TT₄%)と維持量の相関を最小二乗法を用いて算出した。得られた回帰式は、WF 維持量 (/day) = $3.89 \times \log_{10} (TT_4\%) - 2.959$ で表され、良好な予測性を得ている(図 3)。

図 3

この投与ガイドラインを用いることにより、予測維持量を大きく外れるような場合、患者の凝固能異常や併用薬との相互作用を早期に把握することが可能で、臨床上非常に有用な指標となる。

症例報告

1) 入院までの経過

症例は60歳、女性。12年程前に慢性関節リウマチ(RA)と診断され、外来通院中であったが、以後徐々にADLが低下したため、1997年5月に左人工股関節置換術を受けることになった。この際に高血圧症(HT)を指摘され、心臓超音波検査(UCG)で僧帽弁狭窄症(MS)と診断された(自覚症状はなかった)。その後整形外科及び内科外来通院治療となったが、術後3ヶ月を経過した頃から全身倦怠感が著明となり、8/25頃より下肢浮腫を認めた。9月に入ってから空咳、白色痰が出現。心不全症状の悪化のため9/13に精査、治療目的にて入院となった。

入院時、血圧110/60mmHg、脈拍110~120/min、体温36.6℃、ECG:P波不整、心房細動(Af)、胸部X-P:CTR63%、UCG:65%、主な検査データは、WBC:5600/mm³、RBC:389×10⁴/mm³、Hb:9.7g/dl、Hct:32.9%、Cr(クレアチニン):0.61mg/dl、BUN:25.2mg/dl、CRP:7.8、尿蛋白(-)であった。

入院時処方

(循環器内科)

ニフェジピン(セパミットR)20mg(2カプセル) /分2 朝・夕食後
DX(ジゴシン) 0.5錠 /分1 朝食後
硝酸イソソルビド貼付剤(フランドルテープS)1枚 /1日1枚

(整形外科)

オーラノフィン(リドーラ) 2錠 /分2 朝・夕食後
塩酸ベネキサートベータデクス(ウルグート) 3カプセル
ナプロキセン(ナイキサン) 3錠 /分3 毎食後
インドメタシン(50)坐剤(インテバン)2本 /1日2回

2) 入院後の経過

入院後、医師からこの患者に対し薬剤管理指導の依頼があり、薬歴調査を行った結果、整形外科からはRA対し、12年前よりインドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSIDs)が処方されていたが、3年6ヶ月前よりオーラノフィン処方に変更となり、人工股関節置換術(1997年5月)後からナプロキセンが併用

追加となっていた。しかし、入院時、RAによる関節痛はナプロキセン、インドメタシンでは十分にコントロールされておらず、CRP(7.8~8.4)と高くRAは活動性の状態であった。また、下肢に点状出血斑を認めた。

循環器内科からはHT、MSと診断された1997年5月からニフェジピン、硝酸イソソルビドテープが処方され、DXは心不全症状の改善、心拍数コントロールのため、入院2週間前(8/26)から投与されていた。入院後、左心房の血栓が剥離することで生じる脳塞栓予防のため、WFが追加された。また、心不全によって生じていると思われる下肢浮腫に対して、フロセミド20mg/dayが追加された。

DXは入院2週間前(8/26)から投与開始されていたが、血中濃度の確認は行われていなかった。そこでDX血中濃度が治療域にコントロールされているかどうか確認した。患者の腎機能は入院時(9/13)のScr 0.61mg/dlからCockcroft & Gault法¹¹⁾によりCcrは73ml/minと算出された。患者に投与されていた用量0.125mg/dayの場合、投与ガイドラインとCcr値から予想される血中濃度は治療域下限の0.5ng/mlと考えられた。同日のDX血中濃度(実測値)は0.56ng/mlで、ガイドラインに基づく予測値とよく近似していた。

一方、臨床症状は、心拍数110~120/minで、Afが依然継続していたことから、十分な治療効果は得られていなかった。

患者はMSにより右心不全、下肢浮腫を生じていると考えられ、それらの軽減のためにフロセミドが増量(20→40mg/day)された。しかし、尿量(300~600ml/day)の増加はみられず、心拍数140/min、Afも続いた。また、内因性クレアチニンクリアランスを測定したところ9.7ml/minであり、推定Ccr値と大きく食い違っていることが判明した。

図4

下肢浮腫、尿量の低下が続くことから腎機能低下の懸念と、これら症状はオーラノフィン、ニフェジピンによる副作用の疑いがあると考え、両剤を中止するとともに、ベラパミルを併用して心拍数をコントロールすることを主治医と協議し、そのまま採択された。

薬剤管理指導業務ではベラパミル併用によるDX血中濃度の上昇を予期して、患者の心拍数、尿量、悪心、食思不振といった自覚症状をモニターし、10/9に再度DXの血中濃度を確認した。その結果、血中濃度は併用前の約2倍

(1.27ng/ml)に上昇していたが、嘔吐、食思不振等の自覚症状はなく、投与量(0.125mg/day)を変更することなく、ベラパミル併用によって、心拍数(70~80/min)のコントロールが可能となった。なお、入院中の血清カリウム値は正常に維持されていた。

一方、RAについては、オーラノフィンを投与中止(10/7)し、プレドニゾロンの投与を開始した(10/8)。プレドニゾロンは10mg/dayを1週間投与した後、5mg/dayに減量された。その結果、次第に痛みは軽減し、投与開始時(10/5)のCRP:5.9は、CRP:2.2(10/22)に低下した。MSは直ちに手術が必要というような状態ではないが、心臓カテーテル検査を行い精査する必要があるが、RAが活動性の状態にあるため一旦退院してプレドニゾロン5mg/dayで病状が安定するのを待つことになった。

退院時処方

DX(ジゴシン)	0.5錠		
フロセミド(ラシックス20mg)	1錠		
塩化カリウム(スローケー)	1錠		
ファモチジン(ガスター20mg)	1錠		
プレドニゾロン(プレドニン5mg)	1錠	/分1	朝食後
塩酸ベラパミル(ワソラン)	3錠		
トラジピル(ロコルナール)	3錠	/分3	毎食後
ワルファリンカリウム(ワーファリン)	3.0mg	/分1	夕食後
硝酸イソソルビド貼付剤(フランドルテープS)	1枚	/	1日1枚

3) 問題点とその対応

(1) 内因性Ccr値と推定Ccr値との不一致

本症例の問題点の1つは、内因性Ccr値と推定Ccr値との差が顕著であったことである。入院初日(9/13)のScr0.61mg/dlから得られる推定Ccrは73ml/minであり、この値から投与ガイドラインに基づいて設定した投与量0.125mg/dayで予期されるDXの血中濃度(0.5ng/ml)は実測値(0.56ng/ml)とよく一致していた。しかし、入院から1週間経過後(9/20)に測定された内因性Ccr値は9.7ml/minと上記推定Ccr値と大きく違っていた。この内因性Ccr値を基に投与量0.125mg/dayでの血中濃度をガイドラインから計算すると1.3ng/