

病院薬剤師による薬物治療の支援および
適正化に関する臨床薬学的研究

日本大学病院・薬剤部

菊池 憲和

目 次

序章	1
基礎となる原著論文	5
第 1 章 救急・集中治療における薬剤師の薬学的介入の評価と救急認定薬剤師に求められる今後の展望.....	6
第 1 節 諸言	6
第 2 節 救命救急センターにおける医薬品情報提供に基づく薬剤師 24 時間常駐の評価	8
第 1 項 目的	8
第 2 項 方法	8
第 3 項 結果	9
第 4 項 考察	12
第 3 節 救急認定薬剤師の現状と今後の課題	15
第 1 項 目的	15
第 2 項 方法	15
第 3 項 結果	16
第 4 項 考察	20
第 4 節 本章のまとめ	23
第 2 章 病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する試み.....	25
第 1 節 諸言	25
第 2 節 Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database を用いて各睡眠薬によるせん妄の発言リスクの検討	27
第 1 項 目的	27
第 2 項 方法	27

第3項 結果	29
第4項 考察	32
第3節 Pharmacokinetics-Pharmacodynamics 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬 メロペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係	35
第1項 目的	35
第2項 方法	35
第3項 結果	37
第4項 考察	40
第4節 本章のまとめ	42
総括	43
謝辞	46
引用文献	47

序 章

病院薬剤師の業務は、これまでは調剤や医薬品管理等の対物業務が主であったが、近年の医療の高度化、多様化は薬剤師の職能に大きな変化をもたらしている。2010年4月に厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」が通達され¹⁾、2012年4月には病棟薬剤業務実施加算が算定可能となり、医療チームの一員として疑義照会や薬剤の情報提供といった単一的な職務だけではなく、治療効果や医療の安全面における貢献が求められている。現在は、手術室²⁾、救命救急センター³⁾、外来化学療法室⁴⁾における薬剤業務が報告されており、新たな領域における活動が推進されている。

本邦では、超高齢化社会を迎え、確実に重症患者が増えていくことが予想され、重症患者を収容する救命救急センターの存在は不可欠なものとなっている。救命救急センターで行われる救急・集中治療は、高度で多様な医療技術を緊急で必要とするため、多職種による多方面からの知識や技術が必要とされ、薬剤師の積極的な関与が期待されている。しかし、これまで病院薬剤師は、薬剤師業務の変遷に伴う業務量の増大や人員不足等の要因で、救命救急センターにおける薬剤業務を積極的に実施することができず、救急・集中治療における薬物療法への関与は十分に行えていなかった。そのため、薬剤師が行うべき介入やその効果については明確にされていないのが現状であり、救命救急センターにおける薬物治療の支援の評価を行うことは、救急・集中治療領域の薬剤業務の発展のためには有意義であると考えられる。

近年の医療現場では疾病毎に細分化され、使用される医薬品は多種多様な特徴をもち、きめ細やかな投与設計を必要とする。治療の個別化に対応すべくプロフェッショナルとして薬剤師が介入することで治療効果や安全面で有益な結果をもたらすことが期待される⁵⁾。米国においては、救急・集中治療の教育プログラムを受けた薬剤師が関与するこ

とにより、集中治療室（intensive care unit : ICU）における薬物治療の有害作用が 66%減少し、有害作用の回避により 27 万ドルが節減されたことが示されている⁶⁾。一方、本邦においても日本臨床救急医学会が救急認定薬剤師制度を創設し、救急・集中治療に精通した薬剤師の育成が進んでいる。しかし、制度開始から日が浅く、救急認定薬剤師が少数であることから、その活動実態は不明である。このような観点より、救急認定薬剤師の現状と今後の課題を評価することは、救急・集中治療領域に関与する薬剤師の職能向上へ寄与する方策の一助になると思われる。

臨床では様々な薬物治療が行われるが、エビデンスの不足や問題点に直面し、治療の継続に悩むことが多々存在する。このような薬物治療を行ううえで不明確な事象をクリニカルクエスチョンとして薬学的視点で解析を行い、臨床への還元が今後の薬剤師にとって必要不可欠と考える^{7, 8)}。病院薬剤師は、日々の臨床業務で副作用のモニタリングを行っており、副作用のマネージメントに深く関わっていることから、治療効果を主体に研究を行う医師とは大きく異なり、副作用に関してはエビデンスを還元しなければいけない重要な分野である。超高齢化に伴う種々の罹患疾患、合併症の増加は臨床試験では認められなかった副作用を引き起こすことがある。これは時として患者に致命的な影響を及ぼすことがあるため、その評価と回避およびマネージメントが重要な位置づけとなる。副作用に関する研究では、発症頻度が稀な副作用では対象症例の少なさから検討が困難であるなど限界があった。近年、膨大なリアルワールドの副作用自発報告のデータベースを利用し、Reporting odds ratio (ROR) を算出することで副作用と薬剤に関するシグナル検出が可能であることが示されており、副作用データベースを用いた多くの報告が行われている⁹⁻¹¹⁾。このような、データベースの活用は副作用の可能性や薬のプロファイルを検討することが可能となり、医薬品の適正使用への活用が期待されている。

一方、薬剤師は Therapeutic Drug Monitoring (TDM) により感染症診療に深く関わっており、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) として薬剤師

主導による介入において、抗菌薬の適正使用に関与した報告が複数存在する^{12, 13)}。このように、副作用だけではなく、抗菌薬の適正使用も薬剤師が関与すべき分野の一つである。近年、厚生労働省から「抗菌薬の PK-PD ガイドライン」が発せられ、既存の抗菌薬に関して科学的に基づいて用法・用量を検討し至適化が推し進められている¹⁴⁾。病棟薬剤師は、体内動態 (Pharmacokinetics : PK) と薬力学 (Pharmacodynamics : PD) を組み合わせた PK-PD 理論に基づいて抗菌薬の投与方法を推奨する取り組みは行っているが、治療効果の向上や耐性菌抑制に対して確立したエビデンスが不足しているのが現状である。特に抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題となっており、米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) は、カルバペネム耐性腸内細菌 (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* : CRE) を「悪夢の耐性菌」として大きく取り上げている。そのため PK-PD 理論に基づく耐性菌の抑制に関する研究を行うことは、抗菌薬適正使用の推進に寄与できると考えられる。

そこで本研究では、病院薬剤師による薬物治療の支援および適正化に関する評価を行うことを目的に、第 1 章では救急・集中治療における薬剤師の薬学的介入の評価と救急認定薬剤師に求められる今後の展望を明らかにするため、①救命救急センターにおける医薬品情報提供に基づく薬剤師 24 時間常駐の評価を行った。さらに、②救急認定薬剤師の現状と今後の課題について評価を行い、救急・集中治療の薬物治療の支援に求められる薬剤師の職能について分析した。第 2 章では病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する取り組みとして、③Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database を用いて各睡眠薬によるせん妄の発現リスクの検討および④PK-PD 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係について検討し、臨床におけるクリニカルクエスチョンを分析することで薬物治療の適正化に寄与することを目的とした。

本稿で検討する上記①、②および③に関する研究については、取得したデータは既に匿名化されていて個人を特定することができないものであったので、わが国の「疫学研

究に関する倫理指針」の対象外のため倫理審査委員会による承認を必要としなかった。

④に関する研究は入院時に主治医が「医療・介護関係事業者における個人情報の適正な取扱いのためのガイドライン」,「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」に基づき,患者情報の取り扱いに十分留意するとともに,個人の臨床情報や治療結果を学術目的で発表,公表することを説明し,書面による同意が得られた症例を対象とした。

本稿で検討する上記すべての研究については,利益相反はなかった。

基礎となる原著論文

- (1) 救命救急センターにおける医薬品情報提供に基づく薬剤師 24 時間常駐の評価
今井徹，中馬真幸，藏内恭子，菊池憲和，吉田善一，丹上勝久
日本病院薬剤師会雑誌，48 (3)，319-322，2012.

- (2) 救急認定薬剤師の現状と今後の課題
菊池憲和，今井徹，中馬真幸，鎗木盛雄，吉田善一
日本臨床救急医学会雑誌，19 (1)，46-51，2016.

- (3) Assessment of the relationship between hypnotics and delirium using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database
Norikazu Kikuchi，Katsuyuki Hazama，Toru Imai，Shinichiro Suzuki，
Yoshikazu Yoshida，Shinji Hidaka. YAKUGAKU ZASSHI，138 (7)，985-990，2018.

- (4) Pharmacokinetics-Pharmacodynamics 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係
今井徹，佐々木祐樹，菊池憲和，吉田善一，矢越美智子，伊藤美和子，矢内充. 日本病院薬剤師会雑誌，47 (3)，309-312，2011.

第1章 救急・集中治療における薬剤師の薬学的介入の評価と救急認定薬剤師に求められる今後の展望

第1節 諸言

近年、社会が救急医療に求める内容は広がりつつあり、高度で多様な医療技術を緊急で必要とする救急医療において、従来のような医師単独の診療では限界がある。そのため、多職種による多方面からの知識や技術が必要とされ、薬剤師の積極的な関与が期待されている。一方で、その配置は病棟との兼任制または日勤帯のみの限定的なものが多く、24時間患者が搬送される救命救急センターでは、夜勤帯において医師、看護師が医薬品に関する業務を代行しており、薬剤師の救急医療への関与は十分といえないのが現状である。過去の報告において、薬剤師の病棟業務での医薬品情報提供業務を評価した報告は多いが¹⁵⁻¹⁷⁾、救急医療の医薬品情報提供業務を評価した報告は少なく、宮崎ら¹⁸⁾が件数とその内容を、丹羽ら¹⁹⁾が情報提供の受け入れの有無を報告しているが、いずれも日勤帯のみの評価であり、24時間常駐による情報提供について評価した報告はない。

救急医療を担う一員として、薬剤師が果たすべき役割や期待が年々大きくなるのに合わせて、日本臨床救急医学会が救急医療における薬物療法を有効かつ安全に行うことを目的として、2011年に救急認定薬剤師制度を創設した。この認定制度が誕生したことにより救急医療での薬剤師の質の向上と維持が行なわれ、その結果、患者治療に反映されて早期回復へと繋がることが期待されている。2011年7月には救急認定薬剤師が初めて誕生し、2018年6月現在、184名の救急認定薬剤師が認定されている。

現在、薬剤師にはがん、感染制御、精神、妊婦授乳婦等の幅広い領域において認定・専門薬剤師制度が存在する。その中でも、日本病院薬剤師会や日本医療薬学会が認定するがん認定・専門薬剤師や感染制御認定・専門薬剤師の活動は広く認知されており、がん医療や感染制御への介入に対する効果が報告されている^{20, 21)}。一方、救急認定薬剤

師の誕生により,救急医療においても様々な報告が行われるようになった²²⁻²⁴⁾。しかし,救急認定薬剤師が世に輩出されてから3年経つが,救急認定薬剤師に対する全国規模での実態調査は行われておらず,現在行っている業務や今後の展望等を明確にする必要がある。

第2節 救命救急センターにおける医薬品情報提供に基づく薬剤師24時間常駐の評価

第1項 目的

日本大学医学部附属板橋病院救命救急センターにおいて薬剤師は医師，看護師，放射線技師，臨床工学技士と共に24時間体制で，初療から退院までシームレスに薬物治療に関与している。そこで，救命救急センターにおいて薬剤師が行った医薬品情報提供の内容と時間帯を解析し，情報提供の時間特異的な特徴と必要性を把握し，薬剤師の24時間常駐の意義を評価した。

第2項 方法

2-1 救命救急センターと薬剤師の勤務の概要

当センターは病床数36床であり，その内訳は集中治療室（ICU）23床，循環器系集中治療室（coronary care unit：CCU）6床，脳卒中集中治療室（stroke care unit：SCU）6床，熱傷集中治療室（burn care unit：BCU）1床である。医療スタッフの人数は医師14名，看護師117名，臨床工学技士2名，診療放射線技師3名である。薬剤師は9時から17時までの日勤帯は2名，17時から翌9時までの夜勤帯は1名が常駐して，初療，カンファレンス，回診への参加，薬剤管理指導，注射薬の混合調製および医薬品管理を行っている²⁵⁾。

2-2 救命救急センター搬送患者と医薬品情報提供内容の解析

2009年8～12月の5ヵ月間における患者の搬送時間および当センターにおいて薬剤師がベットサイドで患者の状態を把握し，医師，看護師に対して行った医薬品情報提供について調査した。医薬品情報提供内容は，投与量，投与方法，効能効果，TDM，配合変化，中毒情報，副作用，持参薬，剤形変更，その他の10項目に分類し，情報提供を行った時間は日勤帯（9～17時）と夜勤帯（17～9時）に分けて解析を行った。

2-3 情報提供の受け入れ割合と得られた成果

情報提供の評価は丹羽ら¹⁹⁾の報告を改変し、情報提供を行った結果、その情報が治療や業務に反映した場合は「受け入れあり」、反映されなかった場合や単なる知識としての情報を「受け入れなし」とし、医師、看護師別に日勤帯、夜勤帯に分類し、受け入れ割合を算出した。また、情報提供を行うことで得られた成果を治療・処方のアドバイス、副作用の回避、医療安全の3項目に分類し評価を行った。

第3項 結果

調査期間内に当センターに搬送された患者は883人であった。時間帯別患者搬送数は日勤帯397人(45%)、夜勤帯486人(55%)であり、時間帯別情報提供件数は日勤帯459件(71.6%)、夜勤帯182件(28.4%)であった(図1)。その内容は日勤帯では配合変化81件、中毒情報80件、投与量51件、夜勤帯では中毒情報89件、配合変化31件、投与方法25件であった(図2)。夜勤帯において薬剤師が情報提供した内容は患者の状態に応じた薬剤の選択や投与量、中毒に対する解毒方法および副作用等の多岐にわたる薬学的情報提供であった(表1)。職種別情報提供内容は、医師は中毒情報が161件と最も多く、次に投与量66件、投与方法46件であった(図3)。看護師は配合変化に関する内容が104件と多く、次に投与方法29件であった。情報提供の受け入れ割合は、医師が日勤帯90.2%、夜勤帯95.4%、看護師が日勤帯98.6%、夜勤帯100%であった。情報提供により得られた成果は、治療・処方のアドバイスが日勤帯217件(47.3%)、夜勤帯126件(69.2%)、副作用の回避が日勤帯47件(10.2%)、夜勤帯13件(7.1%)、医療安全が日勤帯101件(22.0%)、夜勤帯35件(19.2%)であった(表2)。

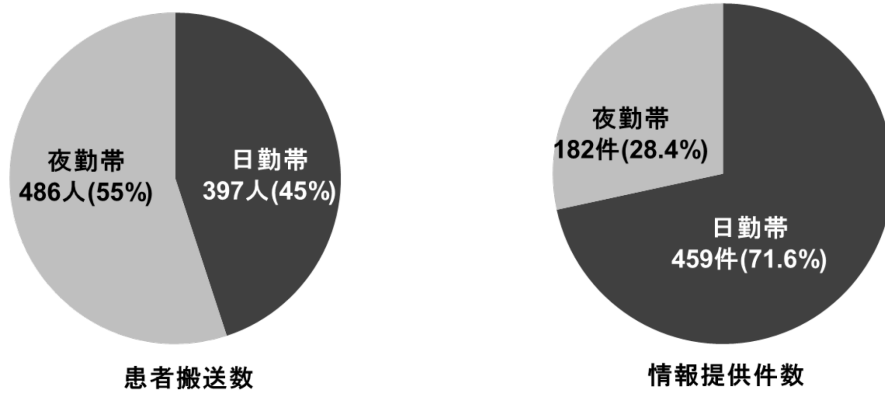


図1 時間帯別患者搬送数と情報提供件数

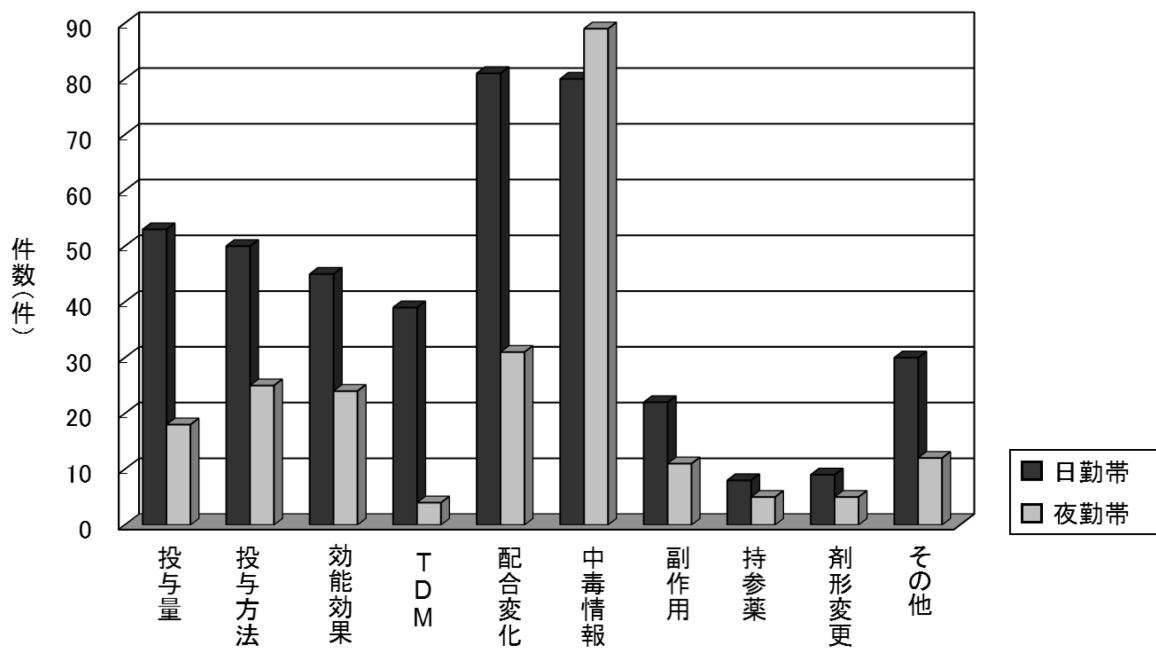


図2 時間帯別情報提供件数

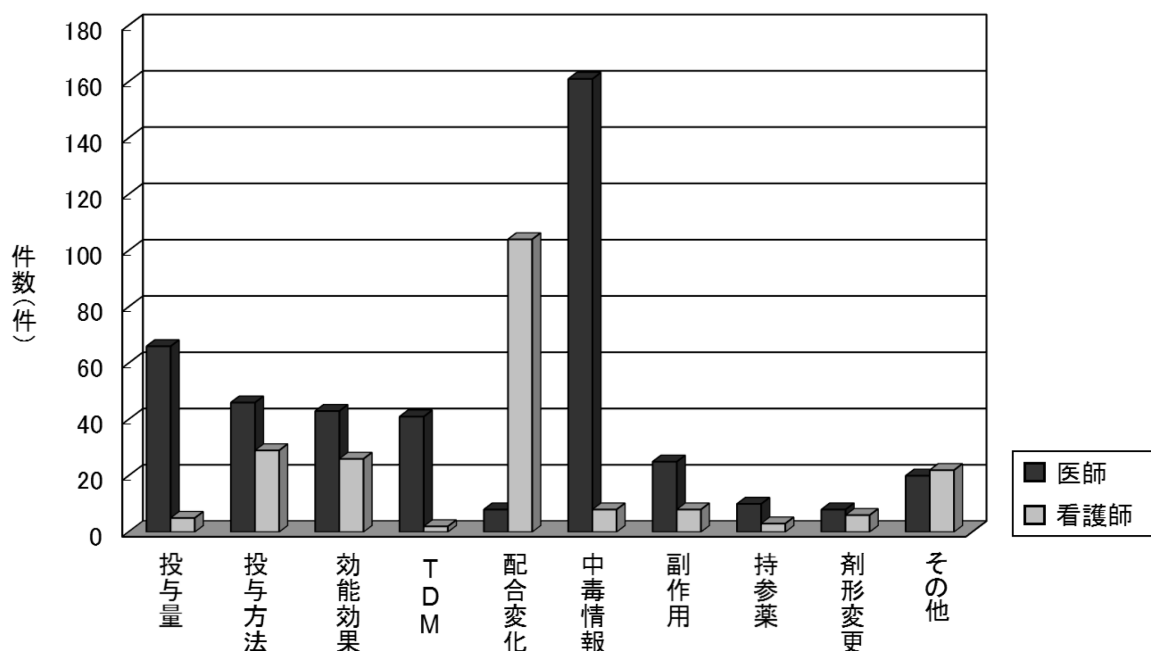


図3 職種別情報提供件数

表1 夜勤帯で情報提供した事例

情報内容の分類	情報提供の経緯	情報提供の内容	結果
投与量	心肺停止(心室細動)にて搬送。アミオダロンの負荷投与量・持続投与量について情報提供を求められる。	ACLS*に準じたアミオダロンの投与量、投与方法について情報提供。	心室細動は消失し、自己心拍再開となる。
投与方法	JCS**Ⅲ-200、血圧230/180、脳血管障害が疑われる患者に対して気管挿管実施。	気管挿管時に血圧上昇を防ぐことを目的にフェンタニルの使用について提言。	血圧の上昇は認められず、安全に気管挿管を施行できた。
効能効果	消化管穿孔にて搬送。緊急手術後の抗生剤の選択について情報提供を求められる。	Empiricに腸内細菌属や嫌気性菌をカバーする必要があるため、カルバペネムの投与を推奨。起炎菌検出後はde-escalationについても併せて情報提供。	メロペネムを投与開始。その後、Enterobacterが検出されたため、セフトキシムに変更した。
TDM	細菌性髄膜炎の患者に対して塩酸バンコマイシン1回1g、1日2回投与し、血中トラフ濃度が14.2μg/mLであった。	細菌性髄膜炎のガイドラインに基づいて血中トラフ濃度が20μg/mLになるように投与設計を行う。	TDMによりバンコマイシン1回1g、1日3回投与を推奨し、投与変更となる。
中毒情報	炭酸リチウム錠を大量服用した患者の処置方法について情報提供を求められる。	リチウムの測定および効率的な除去を行うため血液透析が必要なことを情報提供。	迅速に血液透析施行。その後、重篤な中毒症状は発現しなかった。
副作用	心臓および脳に異常を認めない一過性の意識消失患者の持参薬を確認。	持参薬のαブロッカーは一過性の意識消失を起こすことがあると情報提供。その後、お酒とαブロッカー服用後に意識消失したことが判明。	患者に薬の服用方法、注意すべき事項について服薬指導を行い、退院となる。

ACLS* : Advanced Cardiovascular Life Support

JCS** : Japan Coma Scale

表 2 情報提供の受け入れ割合と得られた成果

	日勤帯	夜勤帯
情報提供件数	459 件	182 件
情報提供の受け入れ割合		
医師	90.2%	95.4%
看護師	98.6%	100%
得られた成果(%)		
治療・処方へのアドバイス	217 件 (47.3%)	126 件 (69.2%)
副作用の回避	47 件 (10.2%)	13 件 (7.1%)
医療安全	101 件 (22.0%)	35 件 (19.2%)

第 4 項 考察

生命の危機に直面した重篤な患者が搬送される救命救急センターでは、患者の状態をふまえた迅速な医薬品情報が特に重要となる。本研究では救命救急センターにおける医薬品情報提供を解析した結果、夜勤帯においても治療の決定や患者の生命にかかわる多くの医薬品情報提供があり、情報提供の面において薬剤師の 24 時間常駐の有用性が明らかとなった。

救命救急センターは、昼夜を問わず、心・大血管疾患、心肺停止、脳血管疾患など重篤な疾患の患者を受け入れており、時間帯別患者搬送数は日勤帯より夜勤帯の入院が多いことが明らかとなった。薬剤師は一般病棟に常駐して医療安全²⁶⁾や処方監査²⁷⁾など

様々な業務を行っている。一般病棟は夜勤帯における入院は少なく、その業務は日勤帯のみの介入で十分であると考えるが、24時間365日様々な病態の患者が入院してくる救命救急センターでは日勤帯に限定した関与では十分でないことが示唆された。時間帯別情報提供件数は、日勤帯459件、夜勤帯182件と医師が治療方針決定および内服、注射指示を行う日勤帯での情報提供が多い。しかし、24時間患者が搬送される救命救急センターでは夜勤帯で、患者の生命にかかわる情報提供も多く、特に中毒情報は日勤帯80件、夜勤帯89件と夜勤帯に多くの情報提供を行っていた。近年、過量服薬等による急性中毒の増加が社会的問題となっており、薬剤師は急性中毒に対する物質の同定や処置方法などの迅速な情報提供が求められている。当センターでは薬剤師が初療室において救急隊員や患者本人から情報を収集し、昼夜を問わず治療法や解毒方法について情報提供を行っており、薬剤師の果たす役割は大きいと考える。

当センターにおける医薬品情報提供は、医師に対しては中毒、投与量、投与方法など治療や処方設計に関する情報提供が多く、24時間常駐し、常にベットサイドで医師と薬物治療について情報交換を行っているため、情報提供は高い受け入れ割合であった。また、夜勤帯において治療・処方のアドバイスや副作用の回避、医療安全の成果が得られた情報提供が多くあった。このような情報提供に対して、当センターの医師は救命救急チームに薬剤師が入り、リアルタイムに医薬品情報提供を行うことの重要性を報告している²⁸⁾。また、畝井ら²⁹⁾は全国の救命救急センターのセンター長に対して薬剤師の業務形態に関する調査を行い、多くのセンター長は薬剤師が24時間常駐し、医薬品適正使用に関する情報提供を行うことを望んでいると報告している。すなわち、翌日の日勤帯において薬剤管理指導を通じて情報提供を行うことでは救急医療への関与は不十分であり、チーム医療の一員として貢献するためには、夜勤帯においても患者の状態に応じて医薬品情報提供を行うことが重要と考える。一方、看護師に対する情報提供内容は配合変化に関する情報が多かった。救命救急センターの患者は限られた点滴ルートで、多種

多様な注射剤の投与がされており，配合変化によるルートの閉塞はルート確保が困難な重症患者にとっては致命的である。そのため，看護師にとっては配合変化の情報は重要で，特に新規の患者が搬送された際はすぐに欲しい情報であるため，24時間の情報提供が必須である。このように，薬剤師が常にベットサイドで配合変化の情報を提供することは，薬物治療を行ううえでのリスク回避に寄与していると考えられる。

第3節 救急認定薬剤師の現状と今後の課題

第1項 目的

救急認定薬剤師の現状と今後の課題を把握し、救急・集中治療に従事する薬剤師の職能向上のために、救急認定薬剤師に関する業務実態と展望を調査した。

第2項 方法

2-1 対象者、実施方法および実施期間

対象は、2014年4月1日時点で日本臨床救急医学会により認定を受けた救急認定薬剤師とした。実施方法は、救急認定薬剤師宛に択一選択および自由記述の調査用紙を郵送し、回答してもらう形式とした。実施期間は2014年4月10日～5月18日とし、郵送にて回答のあったものを集計の対象とした。

2-2 調査内容

調査内容は、①所属施設の病床数、救命救急センターの有無、救急・集中治療業務への従事の有無（専従：救急・集中治療業務に1日平均8割以上従事、専任:1日平均5割以上8割未満従事、兼務：1日平均5割未満）、②業務内容（処方提案、注射薬の監査、麻薬等の管理、麻酔ガスの管理、医療材料の管理、注射ルート管理、ミキシング、回診カンファレンスへの参加、投与速度の算出、麻酔チャートの確認、使用薬の確認、医薬品カートのセット、TDM、中毒物質の測定（high performance liquid chromatography：HPLC）、トライエージ（薬物中毒検出）の施行、初療、持参薬の確認、フィジカルアセスメント、心肺蘇生、プロトコール作成）、③精通している領域（救急医療、集中治療、感染制御・抗菌薬治療、がん化学療法、循環器領域、栄養領域、腎臓内分泌領域、精神科領域、周産期領域、小児領域、その他）、④今後実施したい業務（処方提案、注射薬の監査、麻薬等の管理、麻酔ガスの管理、医療材料の管理、注射ルート

の管理，ミキシング，回診カンファレンスへの参加，投与速度の算出，麻酔チャートの確認，使用薬の確認，医薬品カートのセット，TDM，中毒物質の測定（HPLC），トライエージの施行，初療，持参薬の確認，フィジカルアセスメント，心肺蘇生，プロトコール作成），⑤今後の展望（業務のガイドライン作成，トレーニングコースの実施，研修施設の設置，専門薬剤師制度設立，配置基準制定への取り組み，教育カリキュラム作成，救急医療の研究の推進，多施設共同研究）である。

第3項 結果

3-1 救急認定薬剤師の所属施設の概要と業務従事率

救急認定薬剤師 64 名に調査用紙を郵送した結果，48 名より返信があり，調査用紙の回収率は 75%であった（表 3）。所属施設の病床数は，平均 649 床（中央値 662 床，最小 10 床，最大 1065 床）であり，救命救急センター所有施設での勤務割合は 55.6%，救急・集中治療業務への従事は，専従 13 名，専任 13 名，兼務 11 名の合計 37 名であり，従事率は 80%であった。

表 3 救急認定薬剤師の所属施設の概要と業務従事率

認定薬剤師: 64 名
回答率: 75 % (48 名)
施設病床数: 平均 649 床
中央値 662 床 (最小 10 床, 最大 1065 床)
救命救急センター所有施設での勤務割合: 55.6 %
救急・集中治療業務への従事率: 80 % (37 名)
専従: 13 名 専任: 13 名 兼務: 11 名

専従: 救急・集中治療業務に1日平均8割以上従事
 専任: 1日平均5割以上8割未満従事
 兼務: 1日平均5割未満

3-2 救急認定薬剤師の業務内容

救急認定薬剤師の現在の業務内容は、処方提案、注射薬の監査、麻薬等の管理、投与速度の算出、TDM、持参薬の確認を80%以上が行っていた。一方、麻酔ガスの管理、医療材料の管理、中毒物質の測定（HPLC）、フィジカルアセスメント、プロトコール作成については20%未満の実施率であった（図4）。

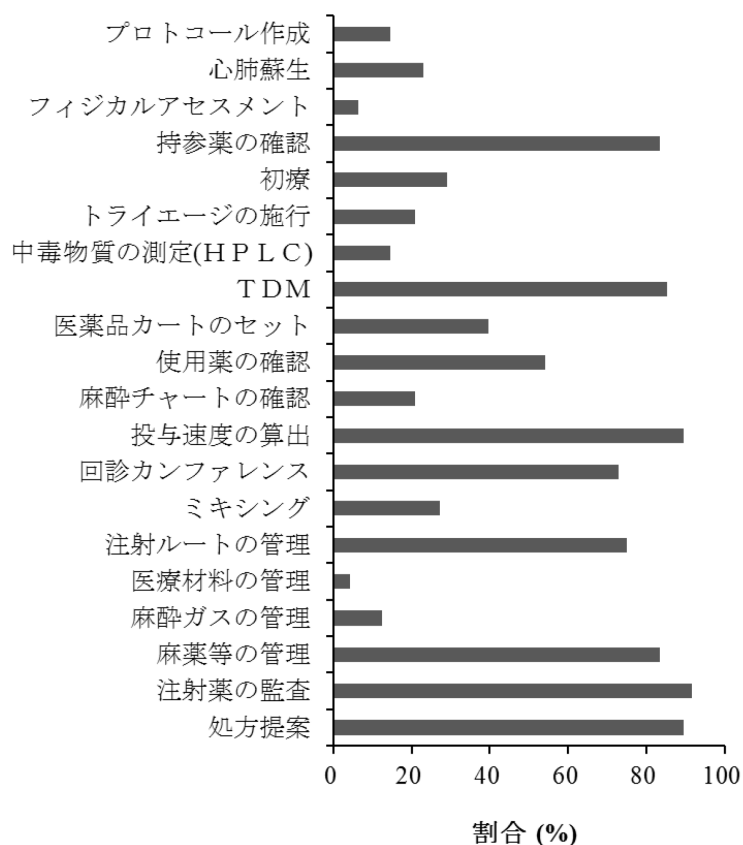


図4 救急認定薬剤師の業務内容

3-3 救急認定薬剤師が精通する領域

救急認定薬剤師がどのような領域に精通しているのか調査を行った結果、救急医療に最も精通していると回答したのは14名、次に集中治療、感染制御・抗菌薬治療が各12名であった。二番目に精通する領域は、集中治療が14名、救急医療、感染制御・抗菌薬治療が各9名であった（図5）。

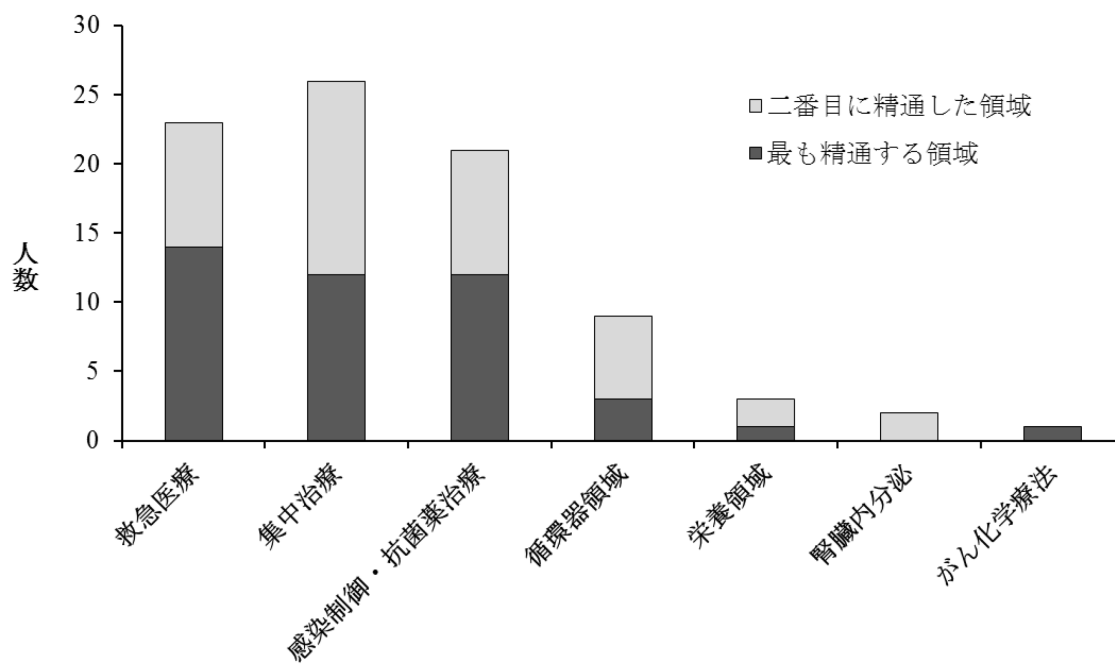


図5 救急認定薬剤師が精通する領域

3-4 今後実施したい業務

救急認定薬剤師が今後実施したいと考えている業務は、初療 60%が最も多く、処方提案 50%、回診カンファレンスの参加 50%であった。現在の業務で実施率が 20%未満であった麻酔ガスの管理、医療材料の管理、中毒物質の測定（HPLC）、フィジカルアセスメント、プロトコール作成の中では、フィジカルアセスメント 32.5%、プロトコール作成 25%が多かった（図 6）。

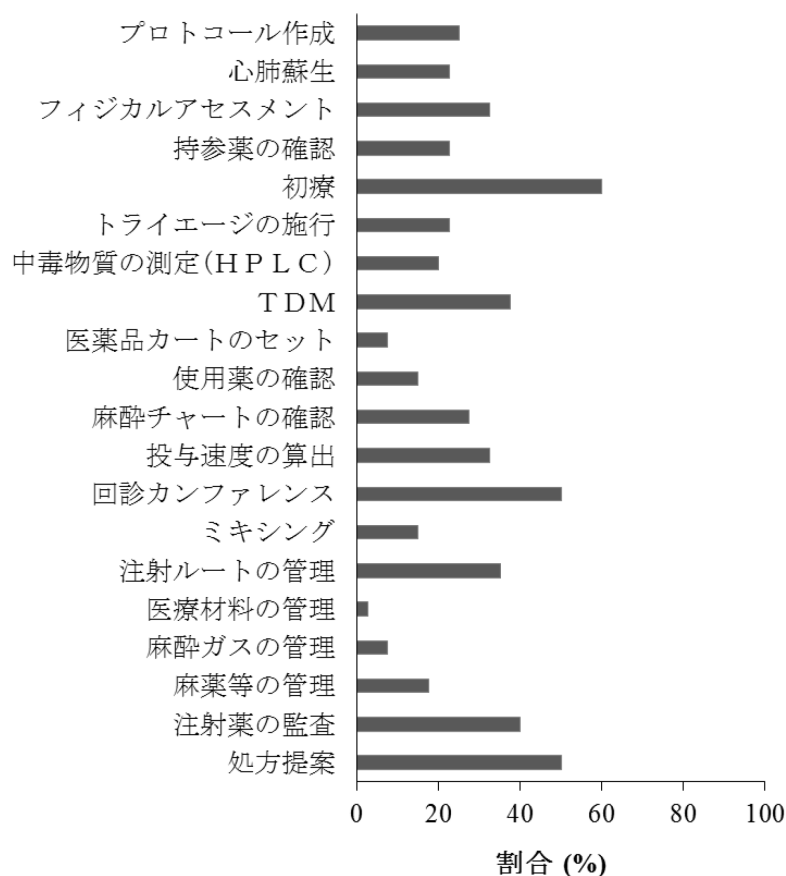


図 6 今後実施したい業務

3-5 今後の展望

救急認定薬剤師の展望は、業務のガイドライン作成 72.9%、配置基準制定への取り組み 66.7%、トレーニングコースの実施 62.5%が上位を占めていた。

また、その他の項目である教育カリキュラム作成 47.9%、救急医療の研究の推進 47.9%、多施設共同研究 45.8%も多く救急認定薬剤師が今後の展望としていた（図 7）。

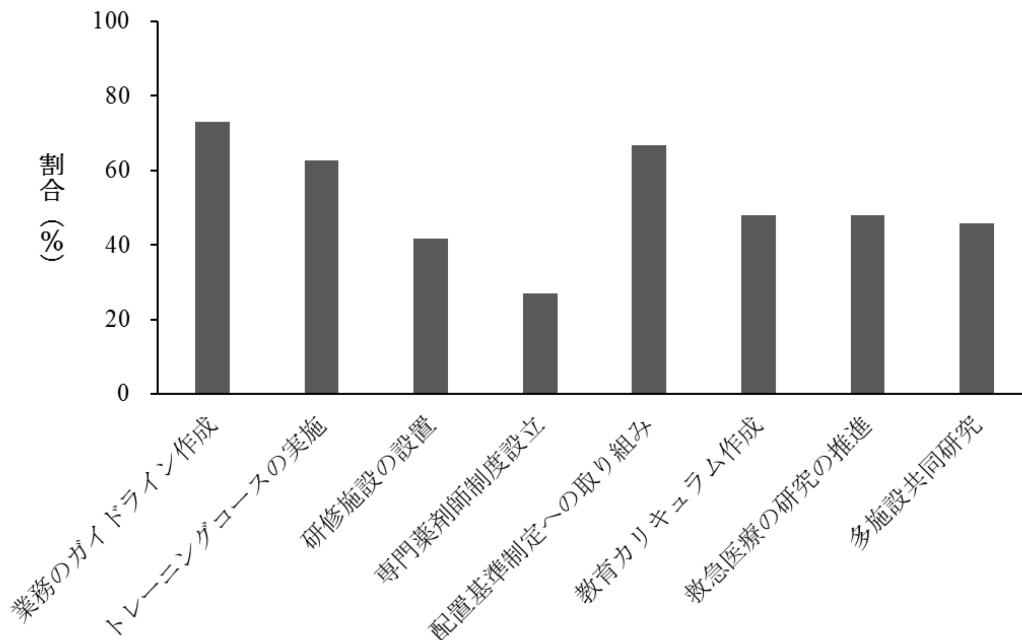


図 7 今後の展望

第 4 項 考察

これまで、救命救急センターでの薬剤師の配置について、畝井らは 2006 年 12 月に全国の救命救急センターにアンケート調査を行った結果、担当薬剤師の配置率は 34.9%であると報告している²⁹⁾。しかし、2011 年より誕生した救急認定薬剤師の業務実態については、これまで調査が行われておらず不明であった。本調査は救急認定薬剤師にアンケ

ートを実施し、業務の現状と展望について調査を行った。救急認定薬剤師が勤務する施設の病床数は、最小 10 床，最大 1065 床と大小様々な病院で救急・集中治療に関与していることが明らかとなった。また、救急認定薬剤師の所属施設における救命救急センターの有無について調査した結果、救急認定薬剤師の 55.6%が救命救急センターを有している施設で勤務しているものの、残り 44.4%は救命救急センターを所有しない施設で勤務しており、三次救急医療機関だけではなく、二次救急医療機関等にも従事していることが示唆された。現在、薬剤師は調剤業務や注射薬混合調製業務、薬剤管理指導業務等の多岐に渡る業務を実施しており、がんや感染制御の専門薬剤師に認定されていても、その領域の業務に従事していないことはよく見受けられる。そこで、救急認定薬剤師の救急・集中治療への従事率について調査を行ったが、専従、専任、兼務を合わせると 80% になり、多くの救急認定薬剤師が救急・集中治療へ関与していることが明らかとなった。

次に、救急認定薬剤師が救急・集中治療の現場でどのような業務を行っているのか調査を行った。処方提案や注射薬の監査、麻薬等の管理、投与速度の算出、TDM、持参薬の確認に対しては積極的に関与しているが、初療やフィジカルアセスメントに対しては関与が少なかった。峯村らは、救急・集中治療での薬剤師業務は、医薬品の管理、患者および医療スタッフとの情報共有、医薬品の情報提供、薬剤の投与設計、投与量・投与方法の確認、副作用と効果の確認など、一般病棟の薬剤師が実施する業務と基本的には同様であるが、治療方針が決定し薬剤が投与されるまでの時間がきわめて短いことが特徴であると述べている³⁰⁾。この報告と本調査結果から、救急認定薬剤師は従来から一般病棟で行われてきた処方支援や TDM を通じて得た経験や知識を救急・集中治療における業務に活かしていることが示唆された。その一方で、救急医療特有である初療業務に従事する割合が低く、また、在学中に十分な教育を受けていないフィジカルアセスメントに対する関与も低かった。救急・集中治療における薬剤師の関与は近年になり著しい発展を遂げているものの、医師や看護師が長年行ってきた初療業務やフィジカルアセス

メントに関しては深く関わっていないことが示唆された。

これまでの結果より、様々な施設で救急認定薬剤師が救急・集中治療に関与していることが明らかとなった。これを踏まえ、次に救急認定薬剤師がどのような領域に精通し、日々の業務を行っているのか調査を行った結果、多くの救急認定薬剤師は救急医療、集中治療に精通していることが明らかとなった。また、救急・集中治療では、敗血症性ショックなどの重症感染症を治療することが多く、感染制御・抗菌薬治療に精通する薬剤師が多いことも明らかとなった。前述した業務調査において、多くの救急認定薬剤師がTDMを行っていることを踏まえると、重症感染症に対してTDMにより抗菌薬の投与設計を行い治療のサポートを行っていることが示唆された。

今後実施したい業務は初療が最も多く、次に処方提案、回診カンファレンスへの参加であった。救急認定薬剤師の認定要件に Immediate Cardiac Life Support (ICLS) コース受講もしくは Basic Life Support / Automated External Defibrillator (BLS/AED) コース指導の経験が必須となっており、心肺蘇生のスキルは修得しており、さらに救急医療に関与したいという考えを反映していると思われる。また、処方提案は80%以上が実施しているにも関わらず、今後実施したい業務でも多くの救急認定薬剤師が処方提案と回答した。さらに、回診カンファレンスへの参加との回答も多いことから、これまで以上に患者の状態を把握した処方提案を行いたいと考えていることが推察される。また、現在実施していない業務の中では、フィジカルアセスメント、プロトコール作成が今後実施したい業務として多かった。これは、救急・集中治療だけではなく、薬剤師業界全体で近年急速に普及が進んでいる分野であり、このような既存の枠にとらわれない新規業務を実施したいと考えていることが明らかとなった。

救急認定薬剤師の展望について調査を行った結果、業務のガイドライン作成、配置基準制定への取り組み、トレーニングコースの実施が多かったが、教育カリキュラム作成、救急医療の研究の推進、多施設共同研究においても約50%が今後の展望としていること

が明らかとなった。救急認定薬剤師制度の設立から日が浅いことに加え、救急・集中治療に従事している薬剤師が他の領域より少数であることから、各施設で試行錯誤しながら業務を行っている現状があり、業務のガイドラインの作成を展望としている救急認定薬剤師が多いと考える。また、人員を確保し、救急・集中治療に積極的に関与したいと考えても、薬剤師の配置基準が存在しないために、業務が限定的にならざるを得ない事実もあり、配置基準制定への取り組みを展望としていることが示唆された。今後は、各施設にいる救急認定薬剤師の連携を強化し、業務のガイドライン作成を行うことが急務と考える。そして、そのガイドラインをもとに、薬剤師が救急・集中治療に積極的に関与し、患者の QOL や予後を改善させるエビデンスを報告していく事が、救急医療に対する配置基準の制定にもつながると考える。また、研究の推進や多施設共同研究にも前向きな意見が多く、救急認定薬剤師が業務する施設が増えることにより、施設間のデータを共有し、薬物療法のエビデンス構築などの研究、調査の実施も期待できると考える。

第4節 本章のまとめ

24時間重篤な患者の治療を行う救急医療の現場において、昼夜を問わず様々な医薬品情報のニーズがあることが明らかとなった。今後、救急医療にかかわる薬剤師が医療チームの一員として信頼され、良質な医療を提供するためには、全国の多くの施設において、薬剤師も医師、看護師と共に24時間常駐し、さらに薬物治療への貢献を推進していくことが大切と考える。

また、救急認定薬剤師の業務実態とそれを踏まえた今後の展望が明らかとなった。救急認定薬剤師が日常診療における薬物治療の適正化に関与し、患者の治療効果向上や副作用回避につながるエビデンスを発信していくことが重要である。今後、一次・二次・三次救急を含めた救急医療機関及びICU等の集中治療で業務する救急認定薬剤師が増え、より良い医療を提供することが期待できる。また、大小様々な施設で救急認定薬剤師が

救急・集中治療に従事していることが明らかとなった。今後は初療や回診カンファレンスに参加して、さらに救急・集中治療に関与していくことが課題であり、早急に業務のガイドラインの作成を行う必要があると考える。

第2章 病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する試み

第1節 緒言

近年の医療の高度化、多様化は薬剤師業務に大きな変化をもたらし、以前のような調剤業務から「对患者」とする医療チームの一員として薬剤師の職能を発揮しなければならない。そのためには第1章で述べたように臨床的業務の評価から薬剤師の存在意義に対するアウトカムを提唱しなければならない。また、あらゆる臨床的事象に関して薬学的客観的評価・解析を行い、医療の資質の向上へ寄与する責務が求められる。病院薬剤師は、日々の臨床業務で副作用のモニタリングを行っており、副作用のマネージメントに深く関わっていることから、治療効果を主体に研究を行う医師とは大きく異なり、副作用に関してはエビデンスを還元しなければならない重要な分野である。一方、薬剤師はTDMにより感染症診療に深く関わっており、抗菌薬適正使用支援チームの一員として、抗菌薬の適正使用に寄与している。このように、副作用だけではなく、抗菌薬の適正使用も薬剤師が関与すべき分野の一つである。

本研究では、まず臨床において入院患者の約10%、70歳以上では約40%で認められる頻度の高い病態³¹⁾であるせん妄に着目した。せん妄発症により入院期間の延長³²⁾や死亡率の上昇³³⁾が報告されており、原疾患の治療とともに早期の介入が必要である。せん妄の治療は薬物療法、原因となる要因の除去、ストレスや睡眠コントロール等の患者背景に応じた介入が行われるが³⁴⁾、明確な治療指針は確立されておらず、発症の予防が特に重要となる。近年、膨大なリアルワールドの副作用データベースを利用し、Reporting odds ratio (ROR)を算出することで、副作用と薬剤のシグナル検出が可能であることが示されている⁹⁾。シグナルとは、それまでに知られなかったか、もしくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する、さらに検討が必要な情報と定義されている³⁵⁾。実際に米国のアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug

Administration : FDA) が公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) や日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) が公開している Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) を用いた副作用研究が報告されている^{10, 36)}。そこで、JADER を用いて各睡眠薬によるせん妄の発現リスクと発現時期に関するプロファイルを検討した。

一方、救命救急領域で汎用される薬剤の1つである抗菌薬に対して薬剤師は適正使用を推進する責務がある。抗菌薬の投与設計には、体内での薬物量の時間推移を表す薬物動態学 (PK) と作用部位での薬物濃度と薬理作用の関係を示す薬動力学 (PD) から有効な用法・用量を検討する PK-PD 理論が重要とされている。しかし、近年はカルバペネム系抗菌薬の濫用による緑膿菌の耐性化が問題となっており、PK-PD 理論に基づいた投与方法が有効であることは多く報告されているが、耐性化に関するエビデンスは少なく PK-PD 理論を考慮した抗菌薬の投与量、投与方法と耐性菌の出現との関係は明確になっていない。そこで本研究では、カルバペネムのなかでも特に緑膿菌に対する抗菌力に優れ、中枢神経系への安全性が高いメロペネム (meropenem : MEPM) について、PK-PD 理論に基づく使用と緑膿菌耐性化の関係について検討した。

第2節 Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database を用いた各睡眠薬によるせん妄の発現リスクの検討

第1項 目的

本邦で行われている実臨床をより反映した JADER を用いて、睡眠薬の使用によるせん妄の発現を回避するために、各睡眠薬のせん妄発現リスクに関して ROR を用いてシグナル検出を行い、さらにせん妄に関する発現のプロファイルを明確にするために検討を行った。

第2項 方法

2-1 データベースの構成

本研究は、2004年4月1日から2016年2月1日までに JADER に登録されたデータを解析対象とした。JADER のデータは、症例一覧テーブル、医薬品情報テーブル、副作用テーブル、原疾患テーブルの4つのファイルにより構成され、各データテーブルは識別番号により分けられている。本研究では Hosomi らの報告³⁷⁾に基づき「医薬品の関与」の項目で「被疑薬」と報告された症例のみを対象として解析した。また、同一症例内で同薬剤が投与開始日・終了日が異なって報告されたものについては除外した。さらに、日付が不正確な症例は除外した。

2-2 解析した薬剤および有害事象名

対象医薬品は不眠症に適応をもつ薬剤すべてを対象とし、ベンゾジアゼピン (benzodiazepine : BZD) として超短時間型 (トリアゾラム)、短時間型 (リルマザホン、プロチゾラム、ロルメタゼパム)、中間型 (フルニトラゼパム、ニトラゼパム、エスタゾラム、ニメタゼパム、クアゼパム)、長時間型 (フルラゼパム) の10種類、非ベンゾジアゼピン (non-benzodiazepine : Non-BZD) のエスゾピクロン、ゾピクロン、ゾルピデム

の3種類、メラトニン受容体作動薬（melatonin receptor agonist : MRTA）のラメルテオン、オキシレチン受容体拮抗薬（orexin receptor inhibitor : OXRI）のスボレキサントとした。JADER の有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）に準拠しており、せん妄発現症例の抽出に用いる用語は、MedDRA 19.0J に記載された基本語（Preferred Term : PT）である「せん妄」（PT 10012218）を用いて副作用の抽出を行った。また、非感染性脳症 / せん妄（Standardized MedDRA Queries : SMQ 20000133）のうち PT は 33 項目検出され、そのうちせん妄に該当すると思われるのはせん妄（PT 10012218）と熱性せん妄（PT 10059267）の2項目であった。熱性せん妄に該当する薬剤はいずれも本研究で対象薬剤の該当がないため、非感染性脳症 / せん妄（SMQ 20000133）に含まれるせん妄（PT 10012218）について解析を行った。

2-3 評価項目

安全性シグナル検出の指標である ROR は、副作用報告のオッズ比である。各薬剤のせん妄の副作用を抽出し、せん妄以外の副作用は「その他」と分類して、各薬剤の ROR を算出した（図 8）。ROR の検出基準は、95%信頼区間（confidence interval : 95% CI）の下限值が 1 を超える場合をシグナルありとした。なお、副作用の報告がなく ROR が算出できなかった場合は Not Available (N/A) と表記した。せん妄の発現時期の解析は、薬剤投与開始日からせん妄発症までの日数の報告がある薬剤を対象に、発症までの期間を算出した。解析ソフトは JMP® 9.0.2（SAS 社）を用いた。

		Suspected event Reported	No suspected event Reported	
Medication	Index group	n ₁₁	n ₁₂	n ₁₊
	Reference group	n ₂₁	n ₂₂	n ₂₊
		n ₊₁	n ₊₂	n ₊₊

$$ROR = \frac{(n_{11} / n_{21})}{(n_{12} / n_{22})}$$

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}}$$

図 8 ROR の算出方法

第3項 結果

3-1 対象期間中の報告件数

解析対象期間内に報告があった全副作用報告件数は 621,114 件であり，重複症例除外後の全せん妄報告件数は 1,417 件であった。

3-2 BZDs の ROR 比較

BZD の超短時間型のせん妄の報告件数（全副作用報告件数に対するせん妄の報告件数割合），ROR（95% CI）はトリアゾラムが 7 件（3.65%），16.62（95% CI：7.80 – 35.42）であった（表 4）。短時間型のリルマザホンは 0 件であり，ROR は算出されなかった。プロチゾラムが 7 件（1.49%），6.63（95% CI: 3.14 – 14.00），ロルメタゼパムが 2 件（2.67%），12.0（95% CI: 2.94 – 48.93）であった。中間型はフルニトラゼパムが 8 件（1.29%），5.73（95% CI: 2.85 – 11.54），エスタゾラムが 4 件（3.70%），16.87（95% CI: 6.20 – 45.84），クアゼパムは 1 件（0.63%），2.75（95% CI：0.38 – 19.67）であった。ニトラゼパムおよびニメタゼパムは 0 件であった。長時間型のフルラゼパムは 0 件であり，ROR は算出されなかった。BZD の 10 種類中 5 種類の ROR が 95% CI の下限値 1 を超えており，シグナルが検出された。

表 4 各睡眠薬によるせん妄の ROR と有害事象

Classification	Drug	Total	Case	Reporting Fraction (%)	ROR	(95%CI)
Benzodiazepine (ultra-short-acting)	Triazolam	192	7	3.65	16.62	(7.80 - 35.42)
Benzodiazepine (short-acting)	Rilmazafone	62	0	0	(N/A)	(N/A)
	Brotizolam	471	7	1.49	6.63	(3.14 - 14.00)
	Lormetazepam	75	2	2.67	12	(2.94 - 48.93)
Benzodiazepine (intermediate-acting)	Flunitrazepam	621	8	1.29	5.73	(2.85 - 11.54)
	Nitrazepam	207	0	0	(N/A)	(N/A)
	Estazolam	108	4	3.70	16.87	(6.20 - 45.84)
	Nimetazepam	5	0	0	(N/A)	(N/A)
	Quazepam	160	1	0.63	2.75	(0.38 - 19.67)
Benzodiazepine (long-acting)	Flurazepam	14	0	0	(N/A)	(N/A)
Nonbenzodiazepine	Eszopiclone	44	4	9.09	43.85	(15.67 - 122.73)
	Zopiclone	284	6	2.11	9.47	(4.21 - 21.30)
	Zolpidem	827	50	6.05	29.14	(21.78 - 38.97)
Melatonin receptor agonist	Ramelteon	112	0	0	(N/A)	(N/A)
Orexin receptor antagonist	Suvorexant	86	1	1.16	5.14	(0.72 - 37.00)

3-3 Non-BZDs の ROR 比較

Non-BZD のせん妄の報告件数（全副作用報告件数に対するせん妄の報告件数割合）、ROR（95% CI）はエスゾピクロンが 4 件（9.09%）、43.85（95% CI：15.67 – 122.73）、ゾピクロンが 6 件（2.11%）、9.47（95% CI：4.21 – 21.30）およびゾルピデムが 50 件（6.05%）、29.14（95% CI：21.78 – 38.97）であった（表 4）。Non-BZD の 3 種類すべての ROR が 95% CI の下限値 1 を超えており、シグナルが検出された。

3-4 MRTA と OXRI の ROR 比較

MRTA のラメルテオンおよび OXRI のスボレキサントのせん妄の報告件数（全副作用

報告件数に対するせん妄の報告件数割合), ROR (95% CI) はラメルテオンが 0 件であり, ROR は算出されなかった。スボレキサントは 1 件 (1.16%), 5.14 (95% CI: 0.72 – 37.0) であり, 95% CI の下限値 1 を下回りシグナルは検出されなかった。

3-5 せん妄発症までの経過日数

投与開始日からせん妄発症までの期間を示した (図 9)。せん妄発症までの期間における中央値は, トリアゾラム (43 日), ブロチゾラム (40 日), ロルメタゼパム (649 日), フルニトラゼパム (11 日), エスタゾラム (28 日), エスゾピクロン (111 日), ゴピクロン (3 日), ゴルピデム (5 日) であった。

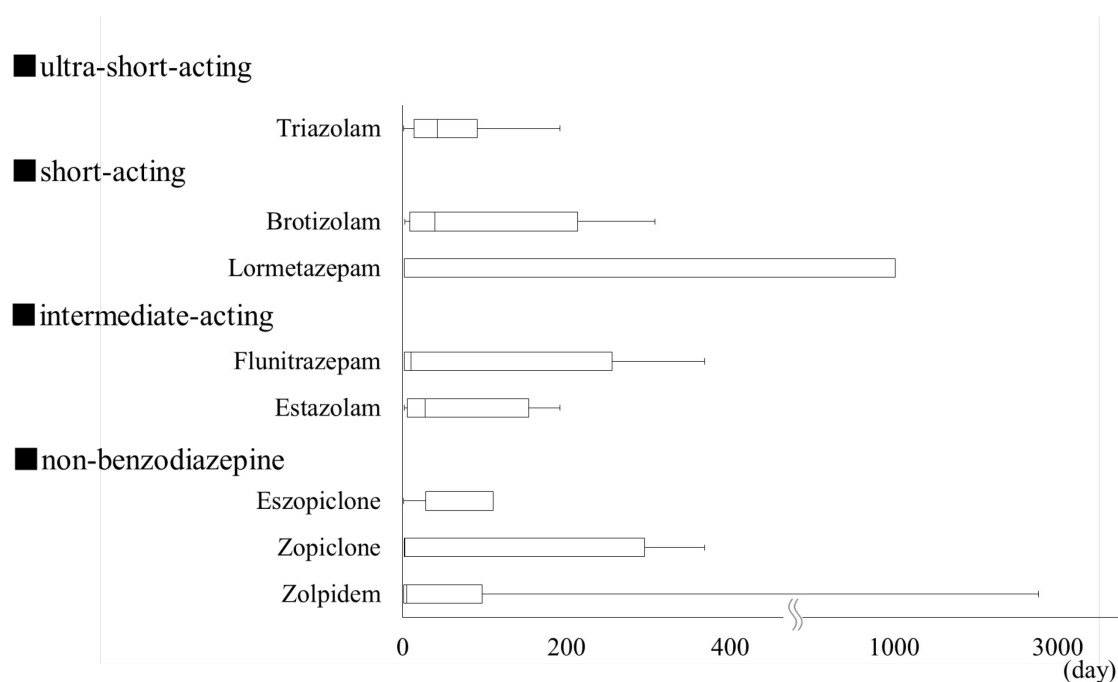


図 9 各睡眠薬によるせん妄の発症時期

第4項 考察

薬剤がせん妄発症の誘因になることはすでに報告されているが³⁸⁾、本研究では特に処方頻度が高い睡眠薬に着目し、各睡眠薬とせん妄発症リスクの関連性について解析を行った。その結果、BZDは10種類中5種類、Non-BZDは3種類すべての薬剤でシグナルが検出された。一方、MRTA、OXRIの2剤はシグナルが検出されず、各薬剤によりせん妄発症リスクが異なる可能性が示唆された。

BZD、Non-BZDは γ -アミノ酢酸 (γ -aminobutyric acid : GABA) 受容体のAサブタイプである $GABA_A$ 受容体に結合し、受容体の活性化を促進することで作用を示す。 $GABA_A$ 受容体を構成するサブユニットは $\alpha 1 \sim \alpha 6$ の6つの α サブユニット、 $\beta 1 \sim \beta 3$ の3つの β サブユニット、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ の2つの γ サブユニットで構成されており、これらサブユニットの組み合わせにより様々な生理作用を示す³⁹⁾。 $\alpha 1$ サブユニットを有する $GABA_A$ 受容体である $\alpha 1 GABA_A$ 受容体は、BZD、Non-BZDが結合することでGABA神経細胞からのGABA放出が抑制される。それに伴い、ドパミン神経細胞に対するGABAの抑制が解除されることで、ドパミンの放出が亢進することが知られている⁴⁰⁾。せん妄発症の一つの要因としてドパミンの亢進が関与することが示唆されており⁴¹⁾、 $\alpha 1 GABA_A$ 受容体の活性化はせん妄と大きく関わることを推測され、本研究においてもBZDの5種類、Non-BZDでシグナルが検出された。また、BZDは作用持続時間により、超短時間型、短時間型、中間型、長時間型と4つの作用型に分かれるが、作用持続時間が長くなるほど、せん妄のシグナルは低くなる傾向が認められた。一過性に中枢神経抑制作用を増強する超短時間型や短時間型は長時間型と比較し、効果の消失とともに反射的なドパミン放出が起こることが報告されている⁴²⁾。また、 $GABA_A$ 受容体への阻害定数 (K_i) を比較するとエスゾピクロンの K_i は50~160 nMであるのに対し、フルニトラゼパムの K_i は2~7 nMと低く、薬物の作用時間の延長とともに $GABA_A$ 受容体への結合力が弱くなることから⁴¹⁾、反射的なドパミン亢進作用が起こりにくいことが考えられ、本研究においても

同様な傾向を示した。一方、シグナルが検出されなかったリルマザホン、ニトラゼパム、ニメタゼパム、フルラゼパムはせん妄発症リスクの低い可能性が示唆されたが、いずれも副作用報告自体が過少であった。Hosomi ら⁴³⁾は、報告件数が少ない場合、95% CIの幅が大きくなりシグナルが認められにくくなることを報告しており、これらの薬剤についてはさらなる検討が必要と考える。

Non-BZD は、翌日の持ち越し効果が少なく安全性が高いことから⁴⁴⁾、汎用されている睡眠薬である。しかし、本研究においてエスゾピクロン、ゾピクロンおよびゾルピデムは全て有意なシグナルが検出され、BZD の超短時間型と比較しても、Non-BZD の3剤は高いシグナルを示した。これは、ゾピクロン、ゾルピデムが、GABA_A受容体の中でも特に $\alpha 1$ GABA_A受容体に強く作用を示す報告がされており⁴⁰⁾、BZD よりもドパミンの脱抑制を起こしやすく、よりせん妄を引き起こす可能性が高いことが示唆された。

MRTA のラメルテオンは有意なシグナルが認められなかった。メラトニンは松果体ホルモンであり、睡眠覚醒リズムの調節に重要な役割を果たしている。ラメルテオンはメラトニン受容体を刺激しメラトニンの濃度を上昇させることで睡眠を引き起こす⁴⁵⁾。術前患者においてはメラトニン濃度が低いとせん妄発症リスクが高くなること⁴⁶⁾や、ラメルテオンを予防内服することでせん妄発症リスクが低下することが報告⁴⁷⁾されており、本研究においてもシグナルが認められなかったことから、ラメルテオンはせん妄発症に関与しない可能性が示唆された。

OXRI のスボレキサントはラメルテオンと同様に有意なシグナルが認められなかった。スボレキサントは不安作用に関与するオレキシン受容体1型及び覚醒維持に関与するオレキシン受容体2型を阻害し、抗不安作用や入眠作用、入眠後の睡眠維持を促進する⁴⁸⁾。スボレキサントは $\alpha 1$ GABA_A受容体を介さず催眠作用を示すため、ドパミンの脱抑制を起こさず、せん妄発症リスクの低いことが示唆された。我々の結果と様々な知見よりラメルテオン、スボレキサントはせん妄発症リスクが少なく、ラメルテオンにおいてはせ

ん妄発症リスクが低だけでなく、せん妄発症の予防に繋がる可能性も報告されていることから⁴⁷⁾、BZD系睡眠薬に代わってせん妄リスクの高い患者に対して安全に使用ができる代表的な睡眠薬になりうる可能性があると考ええる。

せん妄の発現時期の解析では、薬剤投与開始日からせん妄発症までの日数の報告がある薬剤を対象とした結果、BZDの超短時間型、中間型、Non-BZDの3群のデータが得られた。同一の作用時間群に分類される薬剤間においても発現時期が大きく異なり、発現時期に相関性は認められなかった。また、半減期の長さやGABA_A受容体に対するK_iの違いと発現時期にも相関性は認められなかった。せん妄の発症に関与する因子は薬剤性だけではなく環境の変化や脳の器質的障害などの影響が示唆されている³¹⁾。すなわち、発症リスクのある薬の服用とその他のリスク因子が重なることがせん妄発症に繋がる可能性が高く、同種同効薬においてもせん妄の発現までの日数が異なる結果になったと推察される。従って、せん妄の発症リスクの高い患者が発症リスクのある薬を服用している際は、内服期間に関わらず注意深いモニタリングが必要であることが示唆された。

JADERを用いた薬剤疫学研究は医薬品による副作用のシグナル検出や安全性のプロファイルの検討に優れた手法であり、今後のさらなる活用が期待されている。しかし、JADERは自発報告データベースであり、薬の使用者数が不明のためRORが各薬剤とせん妄の関連性を示す事はできない。さらに、母数である全副作用報告数が各薬剤で異なることによる報告バイアスの可能性のため、他の薬剤とシグナルの大きさを単純に比較することができないなどの問題点が挙げられる。また、本研究では他の睡眠薬の併用や投与経路、患者背景、病歴等は考慮せず被疑薬のみを対象としているため、薬剤だけでなく他の要因が関与している可能性も否定できない。しかし、医薬品副作用の評価、分析をJADERによるシグナル検出や安全性のプロファイルの検討を行うことで、副作用の回避、早期発見、重篤化防止といった医薬品の適正使用に繋がると考えられている^{9, 10, 38)}。

第3節 Pharmacokinetics-Pharmacodynamics 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用状況と緑膿菌耐性化との関係

第1項 目的

緑膿菌は免疫低下の患者に、日和見感染を引き起こす院内感染の代表的な細菌で、多くの抗菌薬に対し耐性を示すが、カルバペネム系抗菌薬は緑膿菌感染に有効な薬剤の一つである。しかし、カルバペネム耐性緑膿菌が増加しており、カルバペネムの適正使用の推進は各医療機関における重要な課題となっている。PK-PD 理論に基づいて感染症治療を行った場合、入院期間の短縮と抗菌薬無効症例数、死亡症例数の減少が期待できると報告されており⁴⁹⁾、カルバペネムの投与設計においては、血中濃度が最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) を超えている時間の割合 (time above MIC : %T>MIC) が有効性の指標となっている。そこで、カルバペネムのなかでも特に緑膿菌に対する抗菌力に優れ、中枢神経系への安全性が高い MEPM について、PK-PD 理論に基づく使用と緑膿菌耐性化の関係について検討した。

第2項 方法

2-1 MEPM に対する緑膿菌の耐性化率

2005 年から 2008 年までの 4 年間の調査期間とし、入院患者の臨床材料から分離された緑膿菌の MEPM 耐性化率を 1 年毎に算出し、推移を比較した。緑膿菌の MEPM 感受性の測定は、clinical and laboratory standards institute (CLSI) 法に基づいて行い、判定は感性 (susceptible : S)、中間 (intermediate : I)、耐性 (resistance : R) とした。耐性化率の算出方法は耐性化率 (%) = (R+I 分離数) / (検出検体総数) × 100 である。なお、薬剤感受性結果は当該期間の月ごとに 1 患者につき 1 株として算出し、同一患者で重複しないようにした。ただし、同一患者でも検査材料が異なる場合は、当該期間の月ごとに 1 患者複数株とした。

2-2 MEPM の使用状況

MEPM の使用量は、世界保健機関が提唱する defined daily dose (DDD) を用いた抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density : AUD) を算出した。その算出方法は、 $AUD = [期間内総使用量 (g) \times 1,000 \text{ patients day}] / [DDD \times 期間内の入院患者延べ日数]$; (MEPM : DDD 2) である。

2-3 %T > MIC 算出方法

%T > MIC は、各患者の MEPM の投与量、投与間隔、点滴時間、クレアチニンクリアランスおよび分離された緑膿菌の MIC を用いて MEPM 血中濃度シミュレーション & %T > MIC 計算ソフト meroTam Ver2.0【大日本住友製薬 (株)】にて算出した。なお、クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式にて算出した。

2-4 MEPM 使用動向と緑膿菌耐性化率

2008 年 1 月から 12 月までの 1 年間の調査期間とし、緑膿菌が 20 検体以上検出された診療科を対象に、診療科別の緑膿菌の MEPM に対する耐性化率と MEPM の AUD、投与日数、%T > MIC との関係を Spearman の順位相関係数を用いて統計学的に解析した。また、検出された緑膿菌の MEPM 感受性が S であった患者を対象に、その後同一検体より検出された緑膿菌の MEPM 感受性が I または R になった患者を耐性化群、S であった患者を非耐性化群に分けて、投与開始時の %T > MIC を比較した。ただし、MEPM 使用中に死亡した症例、透析患者、小児は対象から除外した。2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定、Fisher の正確確率検定を用いた。なお、各検定における有意水準は $p < 0.05$ とした。

第3項 結果

MEPM の耐性化率は、2005 年 20.3%、2006 年 15.1%、2007 年 24.1%、2008 年 26.6% と上昇傾向を認めている。MEPM の緑膿菌耐性化率が高い診療科は、消化器内科 53.5%、循環器内科 36.4%であり、AUDは消化器内科 34.5 と最も高く、次に血液膠原病内科 32.3、神経内科 31.8 であった(表 5)。

表 5 診療科別の MEPM 使用動向と緑膿菌耐性化率

科名	検体数	感性	中間	耐性	耐性化率 (%)	AUD	平均投与日数*	%T>MIC (%)
救命科	145	106	25	14	26.9	22.1	6.6 ± 5.2	38.3
消化器外科	138	115	10	13	16.7	9.5	7.3 ± 4.2	31.8
消化器内科	71	33	14	24	53.5	34.5	8.6 ± 6.4	30.9
呼吸器内科	59	52	5	2	11.8	19.7	9.9 ± 5.2	48.1
心臓血管外科	58	50	4	4	13.8	3.8	12.0 ± 7.1	29.7
皮膚科	51	39	4	8	23.5	27.6	12.0 ± 8.6	33.1
循環器内科	44	28	4	12	36.4	6.6	10.6 ± 6.8	25.5
脳外科	40	35	4	1	12.5	6.6	11.8 ± 6.8	44.8
耳鼻咽喉科	36	36	0	0	0	14.7	8.1 ± 5.5	70.2
神経内科	32	32	0	0	0	31.8	11.0 ± 9.7	45.6
呼吸外科	28	21	3	4	25.0	0.9	5.0 ± 2.9	33.2
血液膠原病内科	27	18	2	7	18.8	32.3	10.1 ± 7.8	29.9
整形外科	26	26	0	0	0	2.6	8.5 ± 4.9	61.1
泌尿器科	23	23	0	0	0	6.5	6.5 ± 5.3	47.8
産婦人科	22	22	0	0	0	1.8	7.3 ± 2.5	73.2

*Mean ± SD

また、平均投与日数は皮膚科 12.0±8.6 日、心臓血管外科 12.0±7.1 日と最長であった。%T > MIC は産婦人科が 73.2%と最も高かった。次に、診療科別の緑膿菌耐性化率と MEPM の AUD、投与日数、%T > MIC との関係解析した。AUD と耐性化率の関係は統計学的に有意な相関関係は認められなかった ($r = 0.3676$, $p = 0.22$) (図 10)。また、投与日数

との間にも有意な相関関係が認められなかった ($r = 0.0671$, $p = 0.60$) (図 11)。%T > MIC と耐性化率の間には有意な負の相関関係が認められた ($r = 0.7545$, $p = 0.0001$) (図 12)。

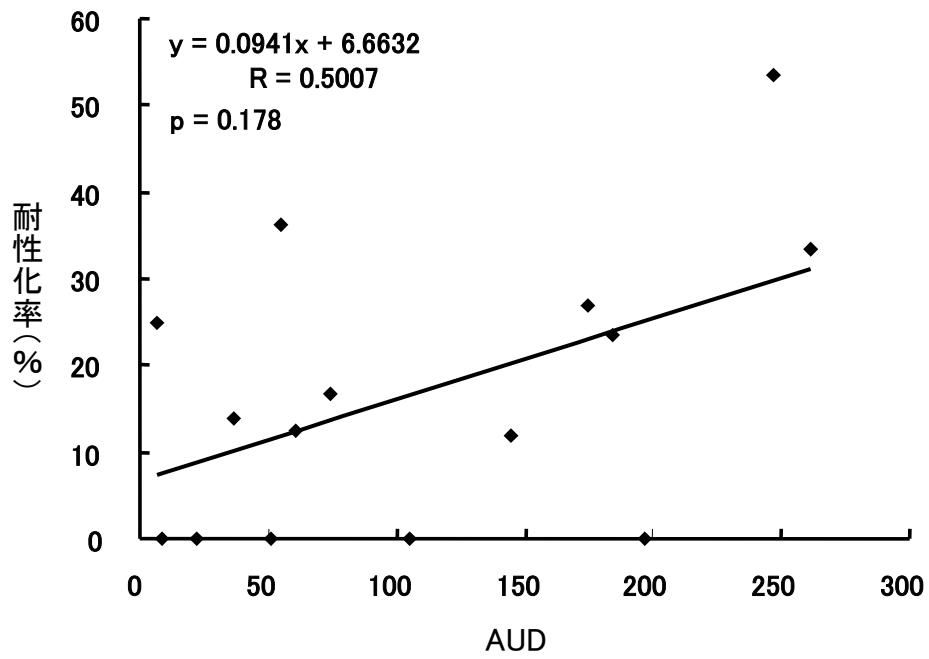


図 10 AUD と緑膿菌耐性化率の関係

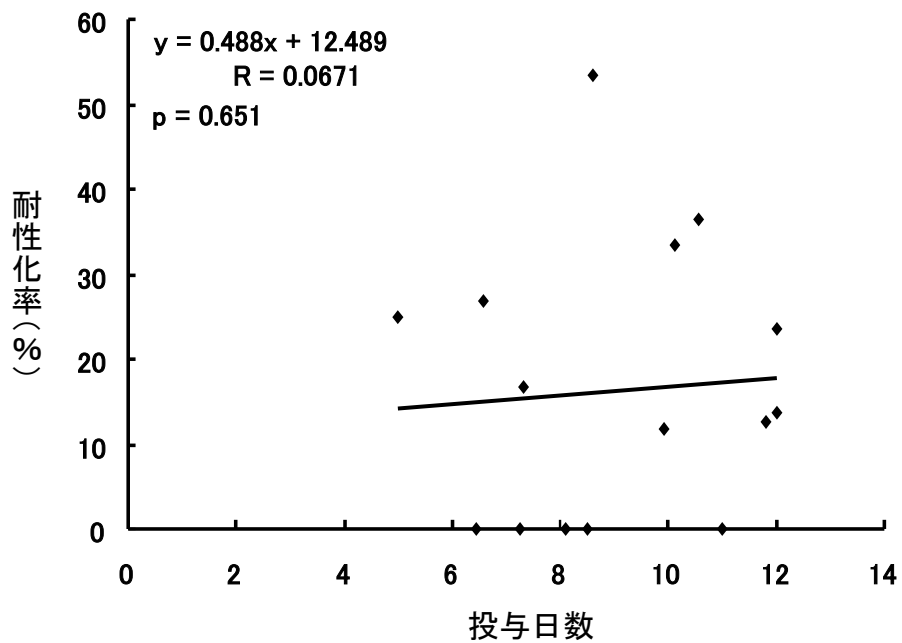


図 11 投与日数と緑膿菌耐性化率の関係

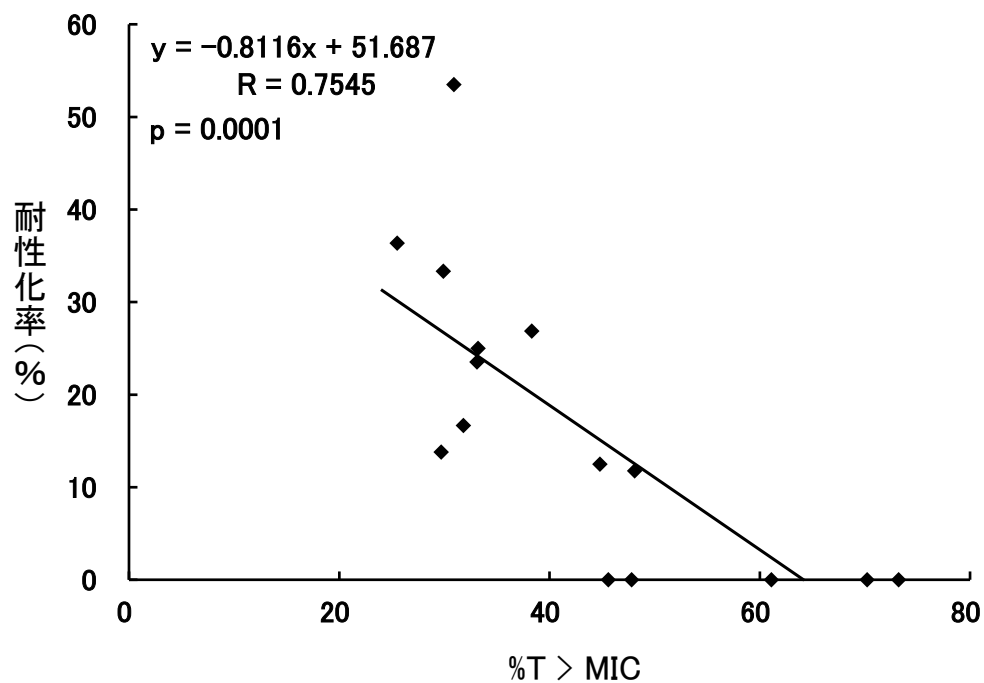


図 12 %T>MIC と緑膿菌耐性化率の関係

MEPM の感受性が S から I または R になった耐性化群の %T > MIC は 45.3±17.1%, S のままであった非耐性化群の %T > MIC は 57.5±21.6%であり, 非耐性化群は耐性化群に比べて %T > MIC が有意に高かった (p = 0.03) (表 6)。

表 6 耐性化群と非耐性化群における %T>MIC の比較

	耐性化群	非耐性化群	p値
患者数	27	36	
性別 男	19	24	0.75 ^{#1}
女	18	12	
年齢*	69.6±8.9	70.6±11.1	0.60 ^{#2}
%T>MIC(%)*	45.3±17.1	57.5±21.6	<u>0.03</u> ^{#2}

*Mean ± SD

^{#1}Fisherの正確確率検定

^{#2}Mann-WhitneyのU検定

第 4 項 考察

近年, 各種抗菌薬に対する耐性菌の増加が危惧されており, 特に緑膿菌に代表されるカルバペネム耐性菌の増加が問題となっている。日本大学医学部附属板橋病院においても, 緑膿菌の MEPM に対する耐性化率に上昇が認められている。しかし, 多くの診療科を有する医療施設では, 各診療科における抗菌薬の選択や使用方法が異なり, 病院全体として分析した場合には, 診療科毎に分析した場合に比べて, 特定の抗菌薬についての影響が検出されにくくなることが報告されている⁵⁰⁾。そこで本研究では, 診療科別に PK-PD 理論に基づく MEPM の使用と緑膿菌耐性化の関係について検討した。

カルバペネム耐性緑膿菌の増加は抗菌薬使用量の増加に起因するとされ, 使用届出制などによる使用量削減が試みられている。しかし, 各診療科の AUD と耐性化率の関係

は、有意な相関関係は認めなかった。抗菌薬の使用量が菌の耐性化に及ぼす影響については、緑膿菌の耐性化率がカルバペネムの使用量の削減と使用期間の制限により低下したとの報告⁵¹⁾がある一方、カルバペネムの使用数に影響されずに年次ごとに上昇したという報告⁵²⁾もあり、必ずしも抗菌薬の使用量のみが耐性化の要因ではないと考えられる。また、我々の結果と同様に Monnet ら⁵³⁾は AUD と耐性化率は一致しないことを報告している。

抗菌薬の曝露および長期間のカルバペネムの使用が有意な緑膿菌耐性化の危険因子であるとの報告があるが⁵⁴⁾、今回の検討では各診療科の投与日数と緑膿菌耐性化との間にも有意な相関関係が認められなかった。カルバペネムはβラクタム系抗菌薬のなかで最も抗菌力が強く広域スペクトルを示すため、重症感染症の empiric therapy に用いられることが多いが、当院においては原因菌が判明すれば、適切な抗菌薬に変更をする de-escalation が浸透しており、漫然な投与が行われていないことが要因と考える。

カルバペネムの効果と関連する PK-PD パラメーターである %T > MIC と耐性化率の関係は有意な負の相関関係にあり、%T > MIC を上げることにより、有意に耐性化率が低下することが示唆された。また、個人の解析においても、非耐性化群は耐性化群に比べて %T > MIC が有意に高い結果が得られた。一般的に抗菌薬の血中濃度が MIC に到達すると細菌の発育を阻止すると考えられるが、完全に消失する前に耐性変異株が残存する。Dong ら⁵⁵⁾は抗菌薬の濃度を MIC よりさらに高い濃度に高めると耐性菌も含めて死滅する薬剤濃度を mutant prevention concentration (MPC) と定義した。また、MPC と MIC の間の範囲を mutant selection window (MSW) と言い、抗菌薬をこの濃度の範囲内で細菌に曝露させ続けると、耐性菌のみ選択に増殖させてしまう可能性が高まるとされている⁵⁶⁾。一方で、Hovde ら⁵⁷⁾はβラクタム系抗菌薬について実験的に MIC, MPC を測定し、それぞれにごくわずかな差しかないことを示したうえで、βラクタム系抗菌薬には MPC や MSW の概念は適応できないと報告している。MPC と MIC の差が大きく、MSW の広

い、キノロンは MPC を超えている時間の割合を長くすることが耐性菌抑制に重要であるとされているが⁵⁸⁾, MPC と MIC の差が小さく, MSW が狭い, カルバペネムは %T > MIC の最大化が耐性菌抑制に重要であることが考えられる。

第 4 節 本章のまとめ

これまで一律に睡眠薬はせん妄発症リスクを高めると考えられていたが、本研究により各睡眠薬によりせん妄の発症のリスクが異なることが示唆された。これは、せん妄発症リスクに応じて睡眠薬を選択する根拠を示すものであり、良好な睡眠を維持し、せん妄発症抑制に寄与する有意義な情報になりうると考えられる。

一方、PK-PD 理論に基づくカルバペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係について検討した結果、%T > MIC の増加と耐性化率の低下に相関関係が認められた。すなわち、十分な臨床効果と耐性菌の出現抑制という観点から、抗菌薬の投与量および投与方法を PK-PD のデータに基づいて決定することが重要であると思われる。

総 括

医療の高度化、多様化に伴い薬剤師の責務と職能は大きな転機をむかえており、高い専門性および薬物治療のエビデンスの創出が求められてきている。本稿においては救急・集中治療に焦点を当て病院薬剤師の薬物治療の支援を調査するとともに、クリニカルクエスチョンに基づいた薬物治療の適正化に関する課題に関して検討した。

第1章では、救急・集中治療における薬剤師の薬学的介入の評価と救急認定薬剤師に求められる今後の展望について解析を行った。薬剤師の医薬品情報提供に関する質の吟味は既報において複数報告されているがいずれも日中の時間帯に限定されているものである。急性期医療では昼夜を問わず24時間体制で医療チームが連動するため夜間帯での介入評価が今後のクリニカルビジョンに大きく関与する可能性が考えられる。本研究では、時間帯別情報提供件数は日勤459件、夜勤帯182件と医師が治療方針決定および内服、注射指示を行う日勤帯での情報提供が多い結果であった。しかし、夜勤帯では患者の生命にかかわる情報提供も多く、特に中毒情報は日勤帯80件、夜勤帯89件と夜勤帯に多くの情報提供を行っていた。さらに、24時間常駐および薬剤師の初療室への帯同体制が必然的に医師に対する情報提供の高い受け入れ率に繋がっているものと推察できる。従って、急性期医療においては限局的な介入では不十分でありリアルタイムに医薬品情報提供を行うことが重要であることが示された。

また、日本臨床救急医学会が救急医療における薬物療法を有効かつ安全に行うことを目的として、救急認定薬剤師制度を創設し、より高度な薬学的介入を目的とした人材育成が求められる。そこで、全国規模での実態調査から質的評価を行った。その結果、救急・集中治療の現場における救急認定薬剤師の主な業務内容としては処方提案や注射薬の監査、麻薬等の管理、投与速度の算出、TDM、持参薬の確認に対しては積極的な関与が示された。さらに、感染制御・抗菌薬治療に精通する薬剤師が多いことも明らかとなった。一方で、救急医療特有である初療業務に従事する割合が低く、また、在学中に十

分な教育を受けていないフィジカルアセスメントに対する関与も低かった。従って、一定の水準で認定薬剤師制度は急性期医療に貢献できているが、過不足なく反映するためには各施設にいる救急認定薬剤師の連携を強化し、業務のガイドライン作成により施設の制限を緩和し配置基準制定への取り組み、トレーニングコースの実施および教育カリキュラム作成等の基盤強化が必要であると考えられる。また、研究の推進や多施設共同研究により薬物療法のエビデンス構築などの研究、調査の実施を推進することで急性期医療において患者の QOL や予後を改善させるエビデンスを薬剤師から発信することが今後強く求められることが示された。

第 2 章では、病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する試みとして、臨床業務と平行した臨床研究に関して検討した。臨床に介入するためには多角性をもった薬学的視点でクリニカルクエスチョンを検証し、治療方針に直結することが必要である。本研究では、副作用データベースを利用し、せん妄と睡眠薬の関連性と単施設における後方視的
非介入観察研究による MEPM と耐性化について検討を行った。

前者の検証として、BZD は 10 種類中 5 種類、Non-BZD は 3 種類すべての薬剤でシグナルが検出された。一方、MRTA、OXRI の 2 剤はシグナルが検出されず、各薬剤によりせん妄発症リスクが異なる可能性が示唆された。さらに、発症リスクのある薬の服用とその他のリスク因子が重なることがせん妄発症に繋がる可能性が高く、同種同効薬においてもせん妄の発現までの日数が異なる結果になったと推察される。しかし、使用者数が不明のため、ROR が各薬剤とせん妄の関連性を示す事はできない。母数である全副作用報告数が各薬剤で異なることによる報告バイアスの影響により、他の薬剤とシグナルの大小を単純に比較することができないなどの限界がある。

後者の検証として、PK-PD 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係を明らかにした。本研究により、カルバペネム耐性緑膿菌の増加は抗菌薬使用量の増加に起因するとされ、使用届出制などによる使用量削減が試みられてい

たが、各診療科の AUD と耐性化率の関係は、有意な相関関係は認めなかった。この結果は既報とも合致しており、必ずしも抗菌薬の使用量のみが耐性化の要因ではないと考えられる。カルバペネムの効果と関連する PK-PD パラメーターである $\%T > MIC$ と耐性化率の関係は有意な負の相関関係にあり、 $\%T > MIC$ を上げることにより、有意に耐性化率が低下することが示唆された。

以上より、様々な研究手法に基づき臨床的事象を解析し、根拠に基づいたきめ細かい投与設計および治療方針の決定に寄与することは医療の資質の向上に大きく貢献できると考える。病院薬剤師職能の確立には、業務内容の多様性、精度の向上、環境整備および人材育成が必然であると考え。さらに、科学的な検証によるアウトカムを継続的に提唱することで急性期医療における薬剤師の存在をより明確にすることが可能と考える。

謝辞

本研究を行うに際して、終始ご指導とご鞭撻を賜りました日本大学薬学部医薬品評価科学研究室 日高慎二 教授に深甚の謝意を表します。

本論文をまとめるに際し、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました元日本大学医学部附属板橋病院薬剤部長 吉田善一先生，元日本大学病院薬剤部長 鏑木盛雄先生，元日本大学医学部附属板橋病院病院長 丹正勝久先生，日本大学医学部内科学系総合内科・総合診療医学分野准教授 矢内充先生に厚く御礼申し上げます。また，同様に終始惜しみないご協力を戴きました日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 今井徹先生ならびに共著者の皆様には厚く御礼申し上げます。

さらに，本研究に多大なるご協力を賜りました日本大学病院，日本大学医学部附属板橋病院薬剤部諸氏に心より感謝申し上げます。

最後に，論文の審査にあたりご指導・ご鞭撻を賜りました日本大学薬学部大場延浩教授，林宏行教授，福岡憲泰教授に御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生労働省医政局：医療スタッフと協働・連携によるチーム医療の推進について（通知）医政発 0430 第 1 号（2010 年 4 月 30 日）。
- 2) 桶本幸, 佐光留美, 覚野律, 本田芳久, 薬剤師非常駐手術室における他職種間協働による医薬品管理改善への取り組み, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 853-858.
- 3) 今井 徹, 吉田 善一, 救命救急センターにおける救急医療に対する薬剤師の関与, YAKUGAKU ZASSHI, 2016, **136**, 967-972.
- 4) 森田純子, 薬師神芳洋, 児島洋, 恒岡菊江, 藤原光子, 森ひろみ, 山下広恵, 山口育子, 藤田高子, 矢野琢也, 松久哲章, 岡田憲三, 白石猛, 原雅道, 松野剛, 谷水正人, 愛媛県がん診療連携拠点病院における外来化学療法室の現状と問題点, 癌と化学療法, 2011, **38**, 599-605.
- 5) 日本学術会議 薬学委員会 専門薬剤師分科会：専門薬剤師の必要性和今後の展望-医療の質の向上を支えるために- 2008 年 8 月 28 日.
- 6) Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. : Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit, *JAMA*, 1999, **281**, 267-70.
- 7) 入口慎史, 今井徹, 田中昌代, 田沼道也, 折井孝男, 加藤敏明, 発熱性好中球減少症患者に対する経験的抗真菌薬治療の抗真菌スペクトル別の有効性に関するメタアナリシス, YAKUGAKU ZASSHI, 2017, **137**, 1117-1127.
- 8) 今井 徹, 救急集中治療の薬物治療を考える: 侵襲が薬物治療に及ぼす影響について, YAKUGAKU ZASSHI, 2017, **137**, 1427-1430.
- 9) 藤田 利治, 副作用評価におけるシグナル検出, 薬剤疫学, 2009, **14**, 27-36.
- 10) 細身 光一, 藤本 麻依, 八軒 浩子, 岸床 啓太, 高田 充隆, 米国有害事象自発報告 (FAERS) を用いたアスピリンおよび併用薬の消化管障害に関する解析, 医薬品情

報学, 2014, **15**, 147-154.

- 11) 酒井 隆全, 大津 史子, 関谷 泰明, 森 千与, 坂田 洋, 後藤 伸之, JADER を用いた妊娠に関連する有害事象リスク検出における方法論の検討, *Yakugaku Zasshi*, 2016, **136**, 499-505.
- 12) Laible BR, Nazir J, Assimacopoulos AP, Schut J, Implementation of a pharmacist-led antimicrobial management team in a community teaching hospital: use of pharmacy residents and pharmacy students in a prospective audit and feedback approach, *J Pharm Pract*, 2010, **23**, 531-5.
- 13) 杵保貴幸, 徳竹裕貴, 石井康友, 植田宏治, 松岡裕士, 大久保雅則, 届出対象抗菌薬に対する ASP に基づく薬学的介入の効果, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2016, **52**, 177-81.
- 14) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課, 抗菌薬の PK-PD ガイドライン, *日本化学療法学会*, 2016, **64**, 139-151.
- 15) 若杉 博子, 中桐 真樹子, 石井 淳子, 金子 育代, 高橋 一栄, 矢野 育子, 乾 賢一, 薬剤管理指導での医薬品情報提供に基づく薬物治療への介入とその評価, *医療薬学*, 2003, **29**, 415-420.
- 16) 真野 泰成, 西上 潤, 打和 壽子, 井野 秀一, 岡田 俊英, 馬淵 宏, 宮本 謙一, 病棟スタッフからの質問とそれらに対する薬剤師による薬学的対応, *医療薬学*, 2005, **31**, 679-685.
- 17) 町田 聖治, 富田 敏章, 福島 将友, 増田 和久, 心臓血管外科病棟における薬学的支援とその評価, *医療薬学*, 2008, **34**, 876-881.
- 18) 宮崎 智雄, 関根 祐子, 青山 隆夫, 安野 伸浩, 中村 均, 山田 安彦, 伊賀 立二, ICU/CCU における薬剤業務の展開と他の医療スタッフからの評価および問題点の解析, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2004, **124**, 279-286.
- 19) 丹羽 隆, 後藤 千寿, 杉山 正, 片桐 義博, ICU における薬剤師による医薬品情報提

- 供とその評価, 医療薬学, 2006, **32**, 400-406.
- 20) 櫻井 洋臣, 鈴木 真也, 川澄 賢司, 遠藤 一司, がん診療連携拠点病院においてがん治療に関与する薬剤師の実態調査, 医療薬学, 2013, **39**, 717-725.
- 21) 北村 正樹, 赤松 孝, 池上 英文, 北原 隆志, 白石 正, 唯野 貢司, 継田 雅美, 前田 頼伸, 村木 優一, 森 健, 山田 武宏, 平成 24 年度学術第 5 小委員会報告感染制御認定および専門薬剤師による医療経済を含めた病院感染制御活動への貢献度実態調査 (最終報告), 日病薬師会誌, 2013, **49**, 803-805.
- 22) 安藝 敬生, 樋口 則英, 中川 博雄, 中村 忠博, 田崎 修, 槇田 徹次, 北原 隆志, 佐々木 均, 救急・集中治療におけるバンコマイシン (VCM)血中濃度管理への専任薬剤師の関与, 日臨救急医学会誌, 2013, **16**, 565-569.
- 23) 今井 徹, 中馬 真幸, 藏内 恭子, 菊池 憲和, 吉田 善一, 丹正 勝久, 救命救急センターにおける医薬品情報提供に基づく薬剤師 24 時間常駐の評価, 日病薬師会誌, 2012, **48**, 319-322.
- 24) 川田 敬, 長崎 大武, 田中 聡, 服部 暁昌, 田中 照夫, 田尻 信子, 杉本 和彦, 村田 厚夫, 森本 雅徳, 救命救急センターにおける医薬品安全管理への薬剤師の貢献, 日病薬師会誌, 2012, **48**, 181-184.
- 25) 今井 徹, 菊池 憲和, 吉田 善一, 丹正 勝久, 西澤 健司, 峯村 純子, 救急医療における他職種との連携 初療, カンファレンス, 入院期間中への関与, 月刊薬事, 2010, **52**, 101-1051.
- 26) 郡 妙恵, 内海 麻希子, 木下 淳, 篠原 徹, 並木 路広, 篠塚 隆一, 大谷 道輝, 山村 喜一, 伊藤 敬, 内野 克喜, 薬剤師の病棟常駐による医療の質的向上への貢献, 医療薬学, 2008, **34**, 426-432.
- 27) 平島 徹, 滝澤 愛, 野呂 和彦, 島崎 博士, 出雲 正治, 鈴木 強志, 横山 博美, 川井 龍美, 並木 徳之, 齊藤 喜美子, 萩原 芳彦, 伊藤 文之, セイフティマネジメントを

- めざした病棟薬剤師 1 日常駐の施行とその評価, 医療薬学, 2005, **31**, 924-93.
- 28) 木下 浩作, 丹正 勝久, 救命救急センターの初療におけるチーム医療, 日本腹部救急医学会誌, 2010, **30**, 41-44.
- 29) 畝井浩子, 峯村純子, 桑原健, 西澤健司, 平田清貴, 石川雅健, 遠藤重厚, 全国救命救急センターにおける薬剤師業務に関する現状調査, 日本臨床救急医学雑誌, 2009, **12**, 412-419.
- 30) 峯村 純子, 桑原 健, 西澤 健司, 篠原 高雄, 鍋木 盛雄, 畝井 浩子, 菊池 憲和, 渡辺 暁洋, 織田 順, 木村 昭夫, 定光 大海, 有賀 徹, 認定・専門薬剤師制度の現状と救急医療における認定薬剤師制度について, 日臨救急医学会誌, 2011, **14**, 95-97.
- 31) Lipowski ZJ, Delirium (acute confusional states), *JAMA*, 1987, 258, 1789-1792.
- 32) Zywił MG, Hurley RT, Perruccio AV, Hancock-Howard RL, Coyte PC, Rampersaud YR, Health economic implications of perioperative delirium in older patients after surgery for a fragility hip fracture, *J Bone Joint Surg Am*, 2015, **97**, 829-836.
- 33) Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD, Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2015, **350**, h2538.
- 34) Yoshiko S, Miyoko H, Koji E, Yuji K, Eriko K, Yoshiko K, Akemi U, Junko O, Yuko K, For development of a guideline for post-operative delirium care; The current status of post-operative delirium and nursing care of ICU and surgery unit patients, *Journal of Japan Academy of Critical Care Nursing*. 2014, **10**, 51-62.
- 35) Edwards IR, Lindquist M, Wiholm B-E, Napke E, Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions, *Lanset*, 1990, **336**, 156-158.
- 36) 酒井 隆全, 大津 史子, 関谷 泰明, 森 千与, 坂田 洋, 後藤 伸之, JADER を用いた妊娠に関連する有害事象リスク検出における方法論の検討, *Yakugaku Zasshi*, 2016,

136, 499-505.

- 37) 細身光一, 朴ピナウル, 冨瀬諒, 藤本麻依, 高田充, 非定型および定型抗精神病薬による錐体外路系有害事象の解析-日米の有害事象自発報告データベースを用いて-, 医薬品情報学, 2015, **17**, 125-132.
- 38) Alagiakrishnan K, Wiens CA, An approach to drug induced delirium in the elderly, *Postgrad Med J*, 2004, **80**, 388-393.
- 39) Nutt DJ, Stahl SM, Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics, *J Psychopharmacol*, 2010, **24**, 1601-1612.
- 40) Kelly RT, Uwe R, Christian L, Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction, *Trends Neurosci*, 2011, **34**, 188-197.
- 41) van Munster BC, de Rooij SEJA, Yazdanpanah M, Tienari PJ, Pitkälä KH, Osse RJ, Adamis D, Smit O, van der Steen MS, van Houten M, Rahkonen T, Sulkava R, Laurila JV, Strandberg TE, Tulen JHM, Zwang L, MacDonald AJD, Treloar A, Sijbrands EJG, Zwinderman AH, Korevaar JC, The association of the dopamine transporter gene and the dopamine receptor 2 gene with delirium, a meta-analysis, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, **153B**, 648-655.
- 42) Vashchinkina E, Panhelainen A, Aitta-Aho T, Korpi ER, GABAA receptor drugs and neuronal plasticity in reward and aversion: focus on the ventral tegmental area, *Front Pharmacol*, 2014, **5**, 1-12.
- 43) 細身 光一, 新居 万莉, 藤本 麻依, 高田 充隆, 日米の有害事象自発報告データベースを用いた解析の比較と活用展望-ニューキノロン系抗菌薬による有害事象の安全性シグナルを用いて-, 医薬品情報学, 2015, **17**, 15-20.
- 44) 白川 清治, 睡眠薬酒石酸ゾルピデム(マイスリー錠)の薬理学的特性と臨床効果, 本薬理学雑誌, 2002, **119**, 111-118.

- 45) 平井 圭介, 加藤 浩紀, 西川 久夫, 行弘 信仁, 西山 啓次, 宮本 政臣, メラトニン受容体作動薬ラメルテオン (ロゼレム®錠 8 mg) の薬理作用と臨床試験成績, 日本薬理学雑誌, 2010, **136**, 51-60.
- 46) Yoshitaka S, Egi M, Morimatsu H, Kanazawa T, Toda Y, Morita K, Perioperative plasma melatonin concentration in postoperative critically ill patients: its association with delirium, *J Crit Care*, 2013, **28**, 236-242.
- 47) Kotaro H, Yasuhiro K, Ken W, Takashi T, Toshinari O, Chie U, Hiroyuki N, Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial, *JAMA Psychiatry*, 2004, **71**, 397-403.
- 48) Wacker D, Roth BL, An alerting structure: human orexin receptor 1, *Nat Struct Mol Biol*. 2016, **23**, 265-266.
- 49) Scaglione F, Can PK/PD be used in everyday clinical practice, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2002, **19**, 349-353.
- 50) 野田 久美子, 上田 晃, 黒沼 博史, 岩井 新治, 伊藤 勝美, 斉藤 容子, 小倉 滋明, 小林 道也, 唯野 貢司, Antimicrobial Use Density を用いた注射用抗菌薬および抗真菌薬の使用動向変化の長期的解析とその要因 II-診療科別の解析-, 環境感染誌, 2009, **24**, 400-404.
- 51) 宮崎 博章, 入江 利行, 素元 美佐, 溝口 裕美, 永山 眞紀, カルバペネム薬の使用制限下によるイミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移, 環境感染誌, 2006, **21**, 162-167.
- 52) 佐多 照正, 岩下 佳敬, 石田 和久, 長谷川 直美, 鳴海 由希子, 末田 英志郎, 古賀 淳子, 常磐 光弘, 西園 敏幸, 立石 繁宜, 抗菌薬適正使用による緑膿菌耐性化予防に向けた ICT の取り組み, 環境感染誌, 2007, **22**, 181-185.
- 53) Monnet DL, Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe,

- Int J Antimicrob Agents*, 2000, **15**, 91-101.
- 54) Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, Hackett B, Perego C, Gonzalez V, Dvorak T, Hogan H, Hachem R, Rolston K, Raad I, Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer, *Cancer*, 2005, **104**, 205-212.
- 55) Dong Y, Zhao X, Domagala J, Drlica K, Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, **43**, 1756-1758.
- 56) Zhao X, Drlica, Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window, *J Infect Dis*, 2002, **185**, 561-565.
- 57) Hovde LB, Rotschafer SE, Ibrahim KH, Gunderson B, Hermsen ED, Rotschafer JC, Mutation prevention concentration of ceftriaxone, meropenem, imipenem, and ertapenem against three strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003, **45**, 265-267.
- 58) Drlica K, Zhao X, Mutant selection hypothesis updated, *Clin Infect Dis*, 2007, **44**, 681-688.