

博士論文要旨

救急・集中治療領域における薬剤の適正使用に関する研究

土井光則

本論文では、自らがこれまで培ってきた臨床薬剤師業務を総括すべく、救急・集中治療領域における薬剤の適正使用に資するための薬物血中濃度測定系の確立を行うと共に本領域における薬物治療の有用性に関する研究を行った。

1. LC-MS/MS を用いた血漿中カルバペネム系抗菌薬測定系の最適化に関する研究

広域な抗菌スペクトルを持ち、救急集中治療領域において第一選択的に用いられるカルバペネム系抗菌薬の血漿中濃度測定系の確立を試みた。その結果、現場薬剤師にも十分に活用が可能な LC-MS/MS を用いた簡便かつ迅速なカルバペネム系抗菌薬の測定法を開発することに成功した。これによりカルバペネム系抗菌薬使用時の TDM 業務の展開が可能となり、高度腎障害患者、高度肝障害患者、高齢者、てんかん既往患者などの慎重投与が求められている患者に対してもその状態に合わせた投与設計を迅速に行い、抗菌効果が得られる投与量の維持を行うと共に、漫然とした長期投与による耐性化進展の防止にも貢献することが期待される。

2. LC-MS/MS を用いた血漿中ラモトリギン測定系の確立に関する研究

抗てんかん薬の有効血中濃度はある程度定められているが、その個人差は大きく、副作用の出現にも個人差が存在する。このため、抗てんかん薬は、てんかん発作が抑制されない場合には副作用が出現しない最大許容量まで漸増を行う。ラモトリギンはバルプロ酸ナトリウムなどとの併用による相互作用を含め、重篤な副作用の発現がしばしば問題となっていることから、臨床現場における迅速測定系の確立が求められていた。ここでは、現場での使用に資する迅速なラモトリギンの血漿中濃度測定系の確立を試み、それに成功した。救急患者等への対応のような緊急時にラモトリギンの血漿中濃度の情報を得ることは極めて

有意義であり、投与量適正化のための TDM が行えることが大いに期待される。

3. 経管栄養を要する重症患者における異なる投与量での六君子湯による目標投与カロリー達成率の違いに関する検討

六君子湯は術後の経管栄養管理の際に繁用されるが、救急集中治療領域での超急性期患者における使用の有用性についての検討を行った。和歌山県立医科大学附属病院 ICU に入室した超急性期患者に対して六君子湯をコントロール、標準投与量群、倍量投与群に振り分け、用量の違いによる転帰や血中グレリン濃度の違いについてその有用性の検討を行った。しかし、六君子湯は目標投与カロリー達成率、転帰、血中グレリン濃度に顕著な影響を与えなかった。以上の結果より、六君子湯投与の意義は超急性期患者では乏しく、超急性期以降での利用を考慮すべきことが明らかとなった。

本研究では、臨床現場での TDM 実施に向けた薬物濃度測定系の開発、エビデンスに基づく薬物使用の妥当性の検証を救急・集中治療領域で試みた。その結果、新たな病院薬剤師の業務展開に資する提案を行うことが出来た。本研究は多職種連携、チーム医療が非常に重要な臨床現場における薬剤師の存在意義を高めるものとなりうるものであり、今後は、これらの研究成果を臨床現場に還元すると共に同様の研究を推進出来る後進を育てていきたいと考えている。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	土井 光則 (和歌山県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 182 号
学位授与年月日	令和2年3月14日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	救急・集中治療領域における薬剤の適正使用に関する研究
論文審査委員	(主査) 中村 光浩
	(副査) 原 宏和
	(副査) 嶋澤 雅光

救急・集中治療領域では、重症度や緊急度の高い患者に対して迅速かつ適正な医療の提供が必要とされる。本研究は、1) 救急・集中治療領域において汎用されるカルバペネム系抗菌薬の LC-MS/MS を用いた簡便かつ迅速な血漿中濃度測定系を確立した。本測定法は高度腎障害患者及び高度肝障害患者などの集中治療領域患者に対する TDM への応用が期待される。2) 抗てんかん薬ラモトリギンの有効血中濃度の個人差は大きく、救急患者等において血漿中濃度に基づく TDM が求められている。ラモトリギンは相互作用や重篤な副作用の発現がしばしば問題となっており、LC-MS/MS を用いた血漿中ラモトリギンの迅速測定系は、投与量適正化と迅速な副作用のモニタリングに有用と考えられた。3) 経管栄養を要する超急性期・重症患者における六君子湯の種々の投与量に基づく目標投与カロリー達成率の違いを検討した。六君子湯の投与量は目標投与カロリー達成率、転帰、及び血中グレリン濃度にほとんど影響しないことから、超急性期以降での利用を考慮する必要性が示唆された。近年、救急・集中治療領域において薬物濃度測定系の開発あるいは薬物使用の妥当性に関するエビデンスの確立が求められている。本研究は当該領域の薬物療法推進に貢献するものと考えられる。よって、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。