

神戸学院大学大学院薬学研究科学位論文

腎障害の予防と治療における  
薬剤師の新たな役割とその検証

2023 年 1 月

森 本 健 幹

## 目 次

### 略語一覧

序 論	1
-----	---

### 本 論

#### 第一章 急性腎障害の予防

1-1. AKI のリスク因子	5
-----------------	---

#### 1-2. 心臓リハビリテーションチームにおける薬剤師の役割 ～脱水予見チェックシートの活用～

1-2-1. 目 的	6
1-2-2. 方 法	8
1-2-3. 結 果	10
1-2-4. 考 察	14

#### 1-3. 低用量のアシクロビル投与によって急性腎不全となった高齢者の 1 例

1-3-1. はじめに	16
1-3-2. 症 例	17
1-3-3. 考 察	20

#### 1-4. アドレナリン $\beta_2$ 作動薬とテオフィリンを服用により低カリウム血症が増悪し、QT 延長となった Gitelman 症候群の症例

1-4-1. はじめに	24
1-4-2. 症 例	25
1-4-3. 考 察	30

1-5. 小 括	34
----------	----

## 第二章 薬剤性腎障害の原因探索

### 2-1. DKI とは . . . . . 36

### 2-2. CKD を合併している肺炎患者へのタゾバクタム/ピペラシリン 投与による急性腎障害の頻度

#### 2-2-1. 目 的 . . . . . 37

#### 2-2-2. 方 法 . . . . . 39

#### 2-2-3. 結 果 . . . . . 40

#### 2-2-4. 考 察 . . . . . 46

### 2-3. 小 括 . . . . . 48

## 第三章 急性腎障害の薬物治療

### 3-1. Continuous hemodiafiltration 施行中の患者において Sawchuk - Zaske 法を用いて算出したバンコマイシンの薬物動 態

#### 3-1-1. 目 的 . . . . . 50

#### 3-1-2. 方 法 . . . . . 52

#### 3-1-3. 結 果 . . . . . 53

#### 3-1-4. 考 察 . . . . . 55

### 3-2. 小 括 . . . . . 58

## 第四章 慢性腎臓病患者の対応

### 4-1. 看護師および薬剤師の腎機能評価に関する意識調査と意識向上 にむけて

#### 4-1-1. 目 的 . . . . . 60

#### 4-1-2. 方 法 . . . . . 61

#### 4-1-3. 結 果 . . . . . 65

#### 4-1-4. 考 察 . . . . . 72

4-2. 小 括 . . . . .	74
総 括 . . . . .	76
謝 辞 . . . . .	79
引用文献 . . . . .	80
主論文 . . . . .	90

## 略語一覧

ACV	aciclovir
AKI	acute kidney injury
ALT	alanine aminotransferase
ARF	acute renal failure
AST	aspartate aminotransferase
BNP	brain natriuretic peptide
BS	Bartter syndrome
BUN	blood urea nitrogen
CAM	clarithromycin
CCr	creatinine clearance
CHDF	continuous hemodiafiltration
CKD	chronic kidney disease
CRP	C-reactive protein
DKI	drug induced kidney injury
eGFR	estimated glomerular filtration rate
eGFR-COR	estimated glomerular filtration rate corrected by body surface area
eGFR-IND	estimated glomerular filtration rate individualized by body surface area
ESKD	end stage kidney disease
GFR	glomerular filtration rate
GS	Gitelman syndrome
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -Glutamyl transpeptidase
ICU	intensive care unit
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MDX	methyldigoxin
MIC	minimum inhibitory concentration
MRSA	methicillin-resistant staphylococcus aureus
NSAIDs	non-steroidal anti - inflammatory drugs
OATs	organic anion transporter
PIPC	piperacillin
SCr	serum creatinine concentration
SOFA	sequential organ failure assessment
SZ	Sawchuk - Zaske
RAS	renin angiotensin system
TAZ	tazobactam

VCM	vancomycin
WBC	white blood cell

## 序 論

腎臓は、生体内の水分や電解質バランス、酸塩基平衡といったホメオスタシスの維持、血圧を調節するホルモンや造血ホルモン（エリスロポエチン）の産生、さらにカルシウム・リンを中心とした骨代謝に関与するなど多くの機能を有している。これらの機能が損われると生体に重篤な影響を与える可能性がある。また腎機能は、薬剤や腎臓自体の疾患などの直接的要因や加齢や生活習慣病などの間接的要因によって低下する。

近年、慢性糸球体腎炎・糖尿病性腎症などの腎臓自体の経時的・慢性的な機能低下による症状を疾患分類とは別に、腎障害の存在と糸球体濾過値（glomerular filtration rate : GFR）に基づいて、末期腎不全や心血管疾患のリスクとして包括的に捉えようとする慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）という疾患概念が広く認知されてきている<sup>1)</sup>。CKD の定義は、① 尿検査異常、画像診断、血液、病理で、腎障害の存在が明らかである。特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿（30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）の存在が重要 ② GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ①、② のいずれか、または両方が、3 カ月以上持続する場合としている。

現在、本邦における CKD 患者数は、約 1,330 万人とされ、成人人口の 12.9% を占める。CKD の概念が定着してきている背景として、① 透析を必要とする末期腎不全（end stage kidney disease : ESKD）患者が顕著に増加し、医療経済を圧迫していること、② CKD が ESKD への進行リスクであるばかりでなく心血管障害の発症リスクでもあること、③ CKD の有病率が予想以上に高く、今後も増加することが危惧されること、④ 早期発見によって CKD の進展予防、治療が可能であること、などが考えられる。

従来から何らかの理由で腎臓の機能が急激に低下し、体内の水分や老廃物を排泄できなくなる病態は、急性腎不全（acute renal failure : ARF）として認識されてきた。しかしながら、ARF に統一の定義や診断基準がなく、30 を超える異なる基準が、研究・施設ごとに適用されてきた。このため予防や治療に関する臨床試験や疫学的検討には、困難があった<sup>2)</sup>。これらの状況において、国際的に統一した ARF の定義を確定するとの機運が高まり、2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group によって、RIFLE (risk、injury、failure、loss、end stage kidney disease のそれぞれの頭文字) 基準が提唱された<sup>3)</sup>。最終的に ARF は、血清クレアチニン濃度（serum creatinine concentration : SCr）の上昇、もしくは尿量の減少で判断すると定義され、さらに risk (リスク)、injury (障害)、failure (不全) の 3 つの重症度と、loss (喪失) と end stage kidney disease (腎障害終末期) の 2 つの臨床的アウトカムへの分類が行われるようになった。しかしながら、より軽度な腎障害（早期の尿細管上皮細胞障害など）も含めた幅広い病態において、ARF では不十分な点があったため、ADQI Group に腎臓分野と集中治療分野の専門家を加えて結成された（Acute Kidney Injury Network : AKIN）Group は、これに対応する用語として、同年新たに急性腎障害（acute kidney injury : AKI）という言葉を提案した。

その後、わずかな SCr 値の上昇（0.3 ～ 0.4 mg/dL）でも、死亡の相対リスクが上昇す

る<sup>4)</sup>ことが報告された。そのため、2007年には AKIN Group から RIFLE 基準の修正版にあたる AKIN 基準<sup>5)</sup>が発表され、発症早期のより軽度な SCr 値の上昇 (0.3 mg/dL) も AKI に含めること、および SCr 値上昇の時間経過 (48 時間以内)を診断基準に明記することが加わっている。そしてこれらの基準によって、様々な病態を含んだ急性の腎障害を一連のスペクトラムとしてとらえ、AKI と早期に認識して対処することも示された。

さらに 2009 年には、およそ 17,000 人の ICU 患者を対象に、AKIN 基準および RIFLE 基準にあてはめクロス集計が行われた。その結果、どちらか一方の分類のみにしか、AKI と診断されない症例がでてきた<sup>6)</sup>。そこで、2012 年には Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Working Group が、RIFLE 基準と AKIN 基準を統合した KDIGO 基準<sup>7)</sup>を提唱している。KDIGO 基準では、AKI は SCr が 48 時間以内に 0.3 mg/dL 以上上昇した場合か、基礎値(測定日以前 7 日以内)より 1.5 倍以上の上昇があった場合、あるいは尿量が 6 時間にわたって 0.5 mL/kg/hr 以下に減少した場合と定義される。近年、この KDIGO 基準が繁用され、より網羅的に AKI と診断可能になった。

このように腎障害は、慢性的に経過する CKD と急速に進行する AKI の 2 つに大別されるが、両者は密接に関連がある。Fig. 1 にある AKI と CKD との概念図のように、両者は病態レベルとして双方向的関係にある。つまり、AKI が CKD へ移行し、また CKD の増悪因子になりうる。一方、AKI の発症要因に、CKD が関与する場合もある。事実、AKI と CKD を合併している患者が存在する。

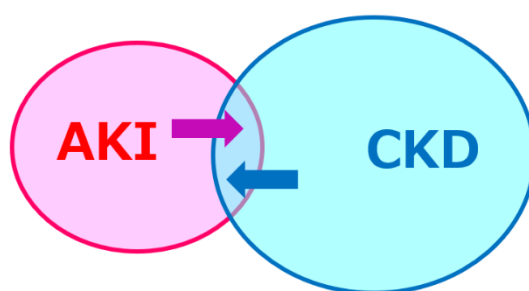


Fig. 1. Relationship between AKI and CKD  
AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease.

現在、薬剤師が腎障害の薬物治療の専門知識を生かして、患者のアドヒアランス向上や有効かつ安全な薬物療法を提供し、国民の保健・医療・福祉に貢献していくことが社会のニーズとなっている。本研究では、腎障害の予防と治療において、薬剤師の果たすべき役割について検討した。



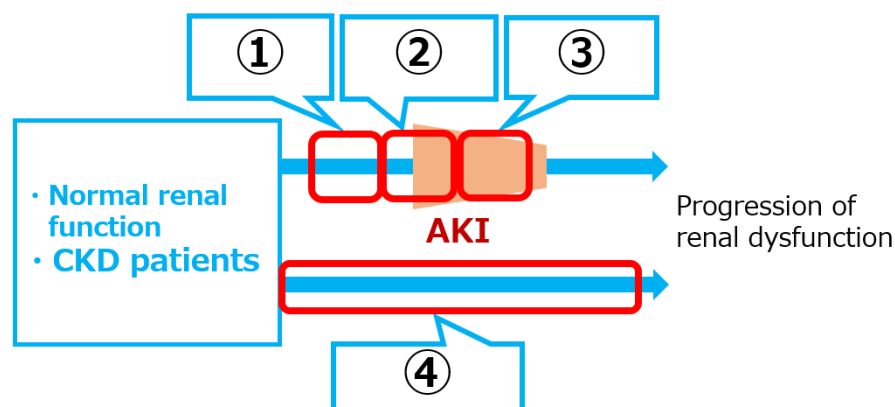


Fig. 2. Involvement of pharmacists in renal disorders  
AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease.

薬剤師が腎障害の予防と治療に介入するタイミングであるが、Fig. 2 から考慮すると、4つの時点に大別できる。① AKI を発症する前に対応できることを行う（急性腎障害の予防）、② AKI 発症時の診断、特に薬剤性腎障害（drug induced kidney injury : DKI）における原因薬の探索等に関わり、対処法を医師に提案する（薬剤性腎障害の原因探索）、③ AKI の薬物的治療に関わる（急性腎障害の薬物治療）、④ CKD の進行抑制を目的とする薬物的フォローを行う（慢性腎臓病患者の対応）ことである。

これらのうち、④ については、AKI を発症していない CKD 患者も該当する。この場合、CKD の進行をいかに抑制するかが重要な課題となることから、日本腎臓学会から「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」<sup>1)</sup>が発表されている。すなわち、骨代謝、ミネラルや貧血管理などを管理していくことが重要である。さらに、腎機能の悪化に伴って、腎臓排泄型の薬剤は蓄積傾向となるため、腎機能に応じた投薬調節において、薬剤師の役割が大きくなると考えられる。事実、処方箋に腎機能に関するデータ等を表示することで、疑義照会の件数が増加したとの報告<sup>8,9)</sup>もある。しかしながら、①～③の時点で、薬剤師の関与について研究した報告は少ないのが現状である。

本研究は、腎障害の予防と治療において、薬剤師の関わりについて検討を加えた。第一章では、予防的観点から、心不全時の治療で頻用される利尿薬の副作用を防ぐために、チェックシートを作成した事例についてまとめた。またアシクロビル（aciclovir : ACV）による腎障害の症例を踏まえ、抗ウイルス薬を投与する際の薬剤師のためのチェックリストを作成した。そして低カリウム（K）血症を合併したギッテルマン症候群（Gitlman syndrome : GS）の患者の症例を踏まえ、低 K 血症患者への対策を電子カルテ上で、把握しやすいように講じた。また低 K 血症の患者に注意を要する薬剤一覧を作成し、電子カルテ上で把握しやすいようにした。第二章は、原因探索（特に DKI）の観点から、タゾバクタム

(tazobactam : TAZ)/ピペラシリン (piperacillin : PIPC) は、比較的高頻度で AKI を発症することを明らかにした。第三章では、AKI の薬物治療に関わるとの観点から、AKI でよく用いられる持続血液透析濾過法 (continuous hemodiafiltration : CHDF) 下でのバンコマイシン (vancomycin : VCM) 投与の投与設計について明らかにした。第四章では、CKD 患者に関わる薬剤師だけでなく、主に病棟で活躍する病棟看護師が患者の腎機能についてどのような視点をもっているのか、また薬剤師の病棟活動の幅を広げるための新しいヒントになることがあるのかをアンケート調査した。

## 第一章 急性腎障害の予防

### 1-1. AKI のリスク因子

ARF から AKI へ病態の概念が変わって数年が経過した。AKI の発症率は市中では、1.6 ～ 33.0%、病院内では 17.2 ～ 25.2%、ICU では 28.6 ～ 35.0% と患者群により異なることが報告されている<sup>10)</sup>。いまだにその発症メカニズムが解明されていないため、治療薬に乏しく、治療をコントロールすることはできていない。患者の予後に多大な影響を及ぼす疾患であることには変わりはない。AKI という疾患概念において、腎障害は高度な腎機能低下よりも、かなり早期の軽度腎機能低下の段階から認識されるべきであり、わずかな SCr の上昇する時期から悪影響があるため、なにより早期(可逆的な時期に)治療が重要とされている。

AKI について、どのような人が AKI になりやすいか、そのリスク因子を検索することは重要である。2015 年に、8 つの一般人口に対するコホート研究と 5 つの CKD コホート研究の合計およそ 140 万人を対象として、AKI のリスク因子に関するメタ解析<sup>11)</sup> が報告された。リスク因子は、患者側と病態側の因子がそれぞれあり、患者側では、男性、加齢、高血圧症、糖尿病などがリスク因子として挙げられるが、特に AKI 発症前の腎機能障害の有無・蛋白尿による影響が強いとされている。また病態に応じたリスク因子としては、造影剤の暴露や外傷などが強いリスク因子として挙げられているが、特には敗血症、心不全、心臓手術、薬剤毒性や腎毒性物質 (DKI) が高いリスク因子であると報告されている。

本章では、これらのリスク因子をふまえ、AKI の予防に薬剤師が関わり、AKI の発症を防ぐための検討を行った。

## 1-2. 心臓リハビリテーションチームにおける薬剤師の役割

### ～脱水予見チェックシートの活用について～

#### 1-2-1. 目的

厚生労働省による平成 30 年 (2018) 人口動態統計月報年計(概数)の報告において、わが国の死因別死亡者数は、心疾患が 15.3% で、悪性新生物 (27.4%) について 2 番目に多い。心疾患のなかでも、特に心不全の死亡者数は多く

(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dl/gaikyou30-190626.pdf>, 2019 年 11 月 15 日)、これは超高齢社会への突入と関連し、高齢者の心不全管理が喫緊の課題であることを示している。慢性心不全で入院している患者の多くは、心機能低下の代償ができていない重度のうっ血症状、もしくは低心拍出症状(倦怠感、食思低下、血圧低下)をきたしている。さらに慢性心不全の再入院率は高く<sup>12)</sup>、その要因として、塩分・水分制限の不徹底に起因するとの報告<sup>13)</sup>がある。事実、慢性心不全の急性増悪で入院した患者の治療中に、AKI を発症する患者を経験する場合がある。Li ら<sup>14)</sup>は、急性心不全で入院した患者 (1,498 名)のうち、38.9% が入院中に AKI を発症すると報告している。さらに、Wang ら<sup>15)</sup>は、1,010 名の心不全患者において、AKIN 分類ステージ 1 の AKI の発症は 33.8% とし、その危険因子として、加齢、心機能の低下、CKD の合併を挙げている。また Zhou ら<sup>16)</sup>は、糖尿病の合併も独立したリスク因子であることを提唱している。一方、心不全に対して、利尿薬は多用される傾向にあるが、現状において、フロセミドの適正使用量さえも確定していない現状にある<sup>17)</sup>。事実、Testani ら<sup>18)</sup>は、これらの利尿薬による血液濃縮も AKI の発症リスクとして注意喚起を促している。特に高齢者においては、利尿薬の使用によって、循環血漿量の低下をきたし、脱水から腎障害を招くことに注意する必要がある<sup>19)</sup>。すなわち、心不全患者は、水分制限等の不徹底によって入院し、その治療において利尿薬を使用することが多いため、ほかの疾患に比べて脱水傾向になると考えられる。また、脱水は摂食量の減少や感染による発熱を契機に起こる可能性もある。丸山ら<sup>20)</sup>は、AKI を発症する危険性の高い状況を把握することが、その疾患の予防において重要であることを提唱し、AKI 発症の原因となる侵襲要因や病態を例示している。AKI を惹起する侵襲要因として敗血症など、病態としては、脱水などが挙げられている。そして AKI の予防には、血行動態を適正に管理して十分な腎血流を確保することが最も適正であるとしている。さらに、KDIGO 診療ガイドライン<sup>7)</sup>には、周術期または敗血症ショックの患者は、高リスクであるため、血行動態と酸素化パラメーターのプロトコール管理を行うことを推奨している。現状において、AKI の発症要因として挙げられた脱水患者の抽出に、チェックシートを用いる方法も報告されている。谷口ら<sup>21)</sup>は、自立在宅高齢者を対象として、6 つの質問事項(利尿薬の有無、年齢など)を得点化し、その合計得点により、脱水症の前段階であるかくれ脱水を非侵襲的に抽

出できると報告している。しかしながら、対象者は施設内で自立した高齢者としたものであり、病院などで治療をうけている患者を対象としていない。現状において、入院患者を対象にした慢性心不全の急性増悪やうっ血性心不全に対する治療においても、利尿薬が多く使用されるが、過剰あるいは漫然投与による腎臓への負担増による AKI 発症を阻止するための対策を講じた報告はない。従って、本研究では、慢性心不全の急性増悪やうっ血性心不全患者における AKI の発症を未然に防ぐ方策として、脱水予見チェックシート（チェックシート）を作成し、AKI の発症に対する改善効果や、チェックシートの使用前後における薬学的管理について検討を加えた。

---

本章の研究内容の一部は、下記の論文として発表した。

5. 森本健幹, 高橋雄也, 宮脇洋平, 長島裕樹, 森本泰子, 徳山尚吾. 心臓リハビリテーションチームにおける薬剤師の役割 ～脱水予見チェックシートの活用について～. 医療薬学, **46**, 230-236 (2020).

## 1-2-2. 方 法

### 1 対象患者と期間

吹田徳洲会病院(当院)の循環器病棟にうつ血性心不全または慢性心不全の急性増悪(脳性ナトリウム利尿ペプチド ((brain natriuretic peptide: BNP) が 100 pg/mL 以上)で入院した 20 歳以上の患者で、利尿薬が処方された患者を対象とした。除外基準として、透析患者とした。最終的にチェックシートを用いていない期間 (2017 年 5 月～ 2017 年 12 月)の対象患者は 33 名であり、チェックシートを用いた期間 (2018 年 1 月～ 2018 年 8 月)の対象患者は 32 名であった。該当患者を研究対象者として登録し、登録時(入院時)および入院中の患者背景(年齢、性別)、脱水チェックシート使用の有無、病歴に関する情報(原疾患、糖尿病歴)、検査値 (C-reactive protein (CRP)、血清アルブミン値、血中尿素窒素 (blood urea nitrogen : BUN)、SCr、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase : ALT)、白血球 (white blood cells : WBC)、血清ナトリウム値、BNP、左室駆出分画)の臨床情報を診療録から取得する後ろ向き観察研究とした。

### 2 脱水予見チェックシートの活用方法

脱水予見チェックシート(チェックシート)(Fig. 3)を用いて、病棟服薬指導管理を行った。入院当日または翌日に、対象となる患者の「入院時」の情報を、チェックシートに記載した。翌日以降に初回の服薬指導を行ったが、指導前に看護記録等を参考にして、当日の「検査値」「in-out」「利尿剤の使用量」を事前確認した後に、患者から直接「明らかな舌の乾燥やのどの渇き」の有無を確認した。「検査値」の項目において、チェックされない点があれば、「in-out」「利尿剤の使用量」から原因・対策を考え、「コメント」に記載するようにし、必要に応じてカンファレンスにて報告した。または、「in-out」「利尿剤の使用量」の項目において、前回指導時と比較して変化があった個所について、考慮しなければならない点などがあれば、同様に「コメント」に記入し必要に応じてカンファレンスにて相談した。なお、チェックシートは次回以降も参照するため、保管した。

心臓リハビリ(脱水予見チェックシート)										年 月 日	
ID			氏名							チェック(前回と比較して)	
入院日	平成	年	月	日	指導回数 回目						
入院時	Kg		現在の体重			Kg					
	CCr		mL/min	EF		%					
検査値	SCr		BNP		HbA1c						
	BUN		SCr		前回指導時からの変化はmg/dL?			Scrは上昇していない。	<input type="checkbox"/>		
	血清Na値		CCr		mL/min			腎機能の悪化はない。	<input type="checkbox"/>		
in-out	Alb		HR		熱 度			発熱はない。	<input type="checkbox"/>		
	昨日の尿量			mL/day				尿量の低下はない。	<input type="checkbox"/>		
	食事量			割くらい				食事量の低下がない。	<input type="checkbox"/>		
	輸液量			mL/day				輸液量に変更はない。	<input type="checkbox"/>		
明らかな舌の乾燥			あり	・	なし						
のどの渇き			あり	・	なし						
利尿薬の使用量	テジックス錠(mg)	ルブブラック錠(mg)		グアイアート錠(mg)				利尿薬に変更はない。	<input type="checkbox"/>		
	フルタクトン錠(mg)	サムスカ錠						利尿薬が増量となっている	<input type="checkbox"/>		
	テジックス注(mg)	パンプ						利尿薬が減量となっている	<input type="checkbox"/>		
コメント (その他 現在の薬について)								薬剤の変更内容:			

Fig. 3. Checklist to find dehydration

CCr, creatinine clearance; SCr, serum creatinine concentration; BUN, blood urea nitrogen; Alb, serum albumin concentration; BNP, brain natriuretic peptide; HR, heart rate; EF, ejection fraction; HbA1c, glycohemoglobin A1c.

### 3 AKI の判定

AKI の判定には、KDIGO 基準を用いた。48 時間以内に SCr が、 $\geq 0.3$  mg/dL 上昇した場合、または SCr がそれ以前 7 日以内に判っていたか、予想される基礎値より  $\geq 1.5$  倍の増加があった場合、または尿量が 6 時間にわたって  $< 0.5$  mL/kg/hr に減少した場合を AKI とした<sup>22)</sup>。

### 4 脱水予見チェックシート使用前後での比較検討事項

チェックシートの使用を開始した前後の期間での AKI の発症頻度、AKI 発症時の検査値の比較および使用前後の薬学的管理の件数を調べた。なお、件数は、AKI に対する薬学的管理・予防について、医師に直接あるいは心臓リハビリテーションカンファレンスにおける報告回数とした。薬学的管理内容は、バイタルや食事量・飲水量を基準とする管理とその他の管理に分け、さらに、Hamblin らが報告した 41 の項目<sup>23)</sup>を参考にして、以下の 4 項目に分類した。

- ① 重大な副作用の回避
- ② 腎機能に応じた投与量の推奨
- ③ その他の薬剤処方提案
- ④ その他

なお、本検討における重大な副作用とは添付文書の重大な副作用あるいは警告、重要な基

本的注意等に記載のあるものとした。

## 5 統計解析

解析には、統計ソフト Stat Mate IV ((株)アトムス、千葉)を用い、測定値、計算値、検査値については、平均値および標準偏差を算出し、2 群間の比較には対応のない t 検定を行った。また、該当人数の比較には、 $\chi^2$  乗検定を用い、必要に応じてイエーツ補正を行った。平均入院期間の解析には、Mann-Whitney U 検定を用いた。すべての検定において、危険率 5% 未満の場合を有意差ありと判定した。

## 6 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院の倫理委員会の承認(審査番号 TGE01145-071)を得て、実施した。

### 1-2-3. 結 果

Table 1 に示すように、チェックシートを使用することによって、薬学的管理は有意に増加した。また、チェックシート使用前後の患者の検査値に有意な差は、認められなかった。ただし、糖尿病患者数は、チェックシートの使用後のほうが少なかった。

AKI の発症頻度は、チェックシート使用前において、33 名中 11 名が発症したのに対し、チェックシート使用後においては、32 名中 3 名となり、有意に発症頻度を減少させることができた (Table 2)。なお、チェックシート使用前後における AKI 発症時の腎機能の重症度に、顕著な差異は見られなかった。AKI の発症日について、チェックシート使用前は、入院してから 2 週間目(8 日目)以降の発症があったが、チェックシート使用後において、入院 8 日目以降の発症はなかった (Table 3)。



Table 1. Patient background before and after using the checklist

	(number of patients)	Before (33)	After (32)	Comparison
Pharmaceutical Interventions		4	12	$p < 0.05$
No Pharmaceutical Interventions		29	20	
Male : Female (number of patients)		13 : 20	12 : 20	NS
Age (years)		83.4 $\pm$ 8.8	80.7 $\pm$ 13.8	NS
CRP (mg/dL)		4.3 $\pm$ 8.0	3.3 $\pm$ 6.4	NS
Alb (g/dL)		3.5 $\pm$ 0.6	3.2 $\pm$ 0.5	NS
BUN (mg/dL)		23.9 $\pm$ 7.8	29.9 $\pm$ 13.8	NS
SCr (mg/dL)		1.1 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.8	NS
CCr (mL/min)		36.3 $\pm$ 17.5	35.1 $\pm$ 22.8	NS
AST (IU/L)		32.3 $\pm$ 19.0	37.4 $\pm$ 30.7	NS
ALT (IU/L)		20.5 $\pm$ 9.8	23.2 $\pm$ 17.3	NS
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )		103.3 $\pm$ 55.7	86.0 $\pm$ 32.5	NS
Serum Na concentration (mEq/L)		137.4 $\pm$ 5.2	140.3 $\pm$ 4.6	NS
BNP		996.0 $\pm$ 770.9	1492.4 $\pm$ 1209.5	NS
EF (%)		48.4 $\pm$ 16.6	37.5 $\pm$ 15.5	NS
Diabetic patients (number of patients)		16	7	$p < 0.05$
Average length of stay (day)		26.1 $\pm$ 21.6	22.6 $\pm$ 23.7	NS

Data are presented as the mean  $\pm$  S.D. NS, no significant differences; CCr, creatinine clearance; CRP, C-reactive protein; BUN, blood urea nitrogen; SCr, serum creatinine concentration; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; WBC, white blood cell count; BNP, brain natriuretic peptide; EF, ejection fraction; Alb, serum albumin concentration.

Table 2. Frequency of AKI before and after using the checklist

	AKI	No AKI
Before (33)	11	22
After (32)	3*	29

AKI, acute kidney injury. \* $p < 0.05$  : vs before AKI

Table 3. Severity and progress of AKI before and after using the checklist

	(number of patients)	Before (11)	After (3)	
Male : Female (number of patients)		2 : 9	0 : 3	
Age (years)		87.2 $\pm$ 6.1	79.0 $\pm$ 17.8	NS
SCr (mg/dL)		2.0 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 0.2	NS
CCr (mL/min)		19.0 $\pm$ 9.6	26.0 $\pm$ 10.7	NS
Average number of days from hospitalization to onset (day)		10.4 $\pm$ 9.6	3.7 $\pm$ 0.5	NS
Number of days from hospitalization to onset				
(day)	1~7 days (number of patients)	6	3	
	8~14 days (number of patients)	2	0	
	15 days~ (number of patients)	3	0	

Data are presented as the mean  $\pm$  S.D. NS, no significant differences; CCr, creatinine clearance; SCr, serum creatinine concentration, AKI, acute kidney injury.

さらに、チェックシート使用前後の薬学的管理の内容を Table 4 に示した。チェックシート使用前において、バイタルや食事量・飲水量の観点からの管理は 2 名であったが、使用後には 8 名に増加した。またその他の薬学的管理は、チェックシート使用前は 2 名（利尿薬の減量 2 名）であったが、使用後は 4 名（利尿薬の減量 2 名、スピロノラクトンの中止 1 名、インスリンの開始 1 名）に増加した。

Table 4. Contents of pharmaceutical interventions before and after using the checklists

	Content of pharmaceutical management (patients)		Result (patients)	Intervention class (patients)
Before using the checklist (4)	Pharmaceutical management based on vital signs, food intake, and water intake (2)	During hospitalization, patient had a fever and decreased food intake. And dehydration occurred, developed AKI. So reduction in diuretics was suggested.	To reduce the diuretics	Drug therapy consult
		The amount of food decreased, and patient complained of nausea when pharmacist consulted the medication. CCr was 41 mL/min at admission, but patient developed AKI at 20 mL/min. Since 0.125 mg of digoxin was prescribed, pharmacist asked physician to measure the blood concentration, which showed a high value of 2.2 ng/mL.	Discontinuation of digoxin, and the symptoms improved	Adverse drug event prevented (serious ADE)
	Other pharmaceutical management (2)	During treatment for chronic heart failure, patient complicated with pneumonia. When administration of VCM was started, TDM was performed and monitored, but developed AKI. Urgently, TDM is performed. Since the trough level of VCM was elevated to 24 µg/mL, dosing discontinuation and diuretic dose reduction were suggested.	Dosing discontinuation of VCM and diuretics were reduced	Renal dosing recommendation
		An elderly patient with non-valvular atrial fibrillation was taking apixaban 5 mg, but had an elevated SCr above 1.5 mg/dL and had developed AKI. No change in food intake or fever. It is thought it is the effect of diuretics. So reduction of diuretics and apixaban were suggested.	Diuretics was reduced, and apixaban was discontinued once	Drug therapy consult
After using the checklist (12)	Pharmaceutical management based on vital signs, food intake, and water intake (8)	During hospitalization, patient had a fever and decreased food intake. Therefore, peripheral parenteral nutrition was suggested.	Peripheral parenteral nutrition started	Drug therapy consult
		During hospitalization, patient had a fever and was eating less. The reduction of diuretics were suggested because the blood test results indicated dehydration. And enteral nutrients were suggested. (5)	Reduction of diuretics (2), starting enteral nutrients (3)	Drug therapy consult (5)
		The amount of drinking water was as small as 100 mL/day. Pharmacist explained that there is a risk of dehydration if the amount of drinking water is small, and recommended drinking water within the limit (up to 1000 mL / day). (2)	An increase in water intake within the limits was observed	Other (2)
	Other pharmaceutical management (4)	The amount of food eaten was no change. But SCr increased. Pharmacist suggested that patient was on the verge of becoming dehydrated, possibly due to the effects of diuretics. And suggested diuretics dose reduction. (2)	Reduction of the diuretics	Drug therapy consult (2)
		The amount of food eaten was no change. But the serum potassium concentration increased. Because the possibility of spironolactone was also considered, discontinuation of spironolactone and dose reduction were suggested.	discontinuation of spironolactone	Adverse drug event prevented (serious ADE)
		Patient was untreated despite an HbA1c of 9.2%. The patient complained of thirst, which could be attributed to DM. Pharmacist suggested putting ice in his mouth if drinking more water is increased. And also suggested treatment of insulin.	Initiation of insulin	Drug therapy consult

AKI, acute kidney injury; CCr, creatinine clearance; VCM, vancomycin; TDM, therapeutic drug monitoring; SCr, serum creatinine concentration; DM, diabetes mellitus; HbA1c, glycohemoglobin A1c.

#### 1-2-4. 考 察

循環器疾患病棟において、薬剤師が処方適正化へ向けて介入することによって、ガイドラインの遵守率の向上、死亡率の低下が報告されている<sup>24,25)</sup>。本論文では、慢性心不全の急性増悪やうっ血性心不全で入院した患者に対する治療において、病棟活動時などにチェックシートを用いることによって、脱水傾向になっている患者や脱水傾向になりそうな患者を抽出し、AKI の発症頻度が改善されるか否かを検討した。今回、チェックシートを用いて薬学的管理を実施した患者が 12 名いたが、指導後の AKI の発症は認められなかった。12 名のうち、8 名（およそ 6 割）がバイタルや食事量・飲水量の観点からの薬学的管理で、チェックシートを用いることによって、食事量、体重増減、発熱、腎機能、尿量などの経時的推移や輸液量、利尿薬の使用に変化はないのかなど、多くの項目において確認することで早期発見が可能となったためと考えられた。さらに、脱水傾向と食事量、薬剤との関連、あるいは脱水はないのに食事量が減っている場合の原因探求、また、食事が取れない場合に栄養剤や輸液が開始となった例において、食事量や体重変化などを丁寧に確認することで、AKI の発症阻止に寄与できたと考えられる。特に、チェックシート使用後に入院してから 8 日目以降の発症を抑えることができたのは、厳格な水分管理や利尿薬使用による副作用等のモニタリングが効果的であったと思われる。なお、AKI を引き起こした患者 3 名は、利尿薬によく反応し、尿量が投与開始後から多い傾向にあり、そして SCr も投与後から上昇傾向にあった。また初回の服薬指導に行くタイミングも入院してから 4 日または 5 日後と遅れてしまったこともあり、すでに AKI を発症していた。

心不全治療において、汎用される薬剤は利尿薬である。ACCF/AHA ガイドライン 2013<sup>26)</sup>、ESC ガイドライン<sup>27)</sup> のいずれも、体液貯留のある急性心不全患者に対する利尿薬による治療をそれぞれクラス I・エビデンスレベル B、クラス I・エビデンスレベル C で推奨している。また、わが国の ATTEND レジストリー<sup>28)</sup> のデータによると、急性心不全の患者の 76% 程度に対して静注利尿薬が使われている。そのため、使用中の水分管理をしっかりモニタリングしなければ、AKI を発症してしまうことになる。実際、利尿薬を服用しているにもかかわらず、1 日制限量である 1,000 mL よりも少ない飲水量の患者もあり、食事量、飲水量の確認が重要であることが改めて認識された。

このようにうっ血性心不全または慢性心不全の急性増悪で入院した患者は、利尿薬が比較的長期に投与され、その上、食事や水分摂取も厳しく制限されるため、容易に脱水傾向となりやすい。そのため、一般的な薬剤師視点の患者の「服用薬」からの薬学的管理ではなく、バイタルや食事量、尿量などのベットサイドからの視点より薬学的管理を行うことで、AKI の発症頻度を抑制できると考えられた。チェックシートはそのための 1 つのツールであり、本検討の結果、有用であると考えられた。

以上のように、本研究において一定の成果は認められるものの、今後の改善点も明らかとなった。単施設での検討であることから症例数が少なく、薬剤師の介入についても個人の能

力によるところが大きい、外的妥当性については検討の余地が残った。さらに、急性心不全の治療における AKI の発症要因として、糖尿病の合併も独立した因子である<sup>16)</sup>が、今回はその例数が少なく、チェックシート使用が各種基礎特性にもたらした影響の検証は不十分である。またチェックシート使用期間も重要な要因と考えられる。今回は、使用前は 5 月～ 12 月であり、使用後は 1 月～ 8 月の調査となった。一般的に、夏場に脱水が起こりやすいため、調査時期の設定も今後の課題になる。今回の結果から、チェックシートを用いることで、患者の状態(発熱や食事量など)、SCr などの血液検査、現在服用している薬の 3 つの要因をリンクして、経時的に把握できるようになったと考えられ、効果的な薬学的管理が可能となった結果、AKI の防止に貢献できることが示唆された。以上、うっ血性心不全や慢性心不全の急性増悪で入院した患者の治療において、脱水予見チェックシートは有用であると考えられた。特に、服用する薬と食事量や飲水量との関係は、薬剤師が注意しなければならないポイントであり、心臓リハビリテーションチームでの薬剤師の重要な役割の 1 つと考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 1-3. 低用量のアシクロビル投与によって急性腎不全となった高齢者の 1 例

#### 1-3-1. はじめに

抗ウイルス薬であるアシクロビル (aciclovir: ACV) やバラシクロビルには、ろれつ困難・振戦・昏睡などの精神神経症状の副作用があることが知られている。特にこれらの薬剤は腎排泄型薬剤であるため、一般成人よりも腎機能が低下している高齢者や慢性腎不全患者に投与した場合に、これらの副作用が起こりやすい。そのため ACV の添付文書には、このような患者に対する腎機能に応じた投与量および投与間隔の記載がされている。バラシクロビルに関しても、2007 年 9 月に腎機能に応じた投与量や投与間隔を規定した添付文書の自主改訂が行われた。しかし今回われわれは、腎排泄型薬剤であるメチルジゴキシン (methyldigoxin: MDX) を服用していた高齢者が、ACV の添付文書に記載されている腎機能に準じた投与量よりも減量された用量で ACV を服用していたにもかかわらず、腎機能障害および精神神経症状の副作用を来し、血清ジゴキシン濃度の上昇を来した症例を経験したので報告する。

-----  
本章の研究内容の一部は、下記の論文として発表した。

1. 森本健幹, 前田晃祐, 神原永長, 大里恭章, 岩井敦志. 低用量のアシクロビル投与によって急性腎不全となった高齢者の 1 例. *日本臨床救急医学会誌*, **17**, 468-472 (2014).

### 1-3-2. 症 例

患 者：80 代 男性

主 訴：食思低下、意識障害

現病歴：近医にて帯状疱疹と診断され、ACV とメコバラミンが処方された。ACV 服用 7 日目に食思低下、意識障害が出現し、8 日目に部屋で倒れていたのを発見され、救急要請し当院に救急搬送となった。

既往歴：膀胱癌で手術、慢性腎不全、左房性心不全、心房細動、肺気腫

内服薬：アシクロビル(ゾビラックス®) 200 mg 1 回 200 mg 1 日 3 回 毎食後、メコバラミン(メチコバル®) 500 µg 1 回 500 µg 1 日 3 回 毎食後、メチルジゴキシン(ラニラピッド®) 0.1 µg 1 回 0.1 µg 1 日 1 回 朝食後、エナラプリルマレイン酸塩(エナラプリル®) 5 mg 1 回 5 mg 1 日 1 回 朝食後、アロプリノール(ミニプラノール®) 100 mg 1 回 100 mg 1 日 1 回 朝食後、フロセミド(ラシックス®) 40 mg 1 回 40 mg 1 日 1 回 朝食後

来院時現症：意識レベル II-10 (JCS)、血圧 136/99 mmHg、脈拍 51/分(整)、体温 36.0 °C、SpO<sub>2</sub> 100% (O<sub>2</sub> 5 L/min) であった。頭部 CT 所見にて、右後頭葉に陳旧性脳梗塞が認められたが、今回の症状を説明しうるような病変は認められなかった。12 誘導心電図検査所見では、心房細動以外の特記すべき所見は認められなかった。胸部 X 線所見では、心胸比の拡大は認められたが、明らかなうっ血所見は認められなかった。

来院時検査所見 (Table 5)：生化学検査で、BUN、SCr および血清 K 値が高値を示していた。また、血清 ACV 濃度は 4.21 µg/mL、血清ジゴキシン濃度は 2.75 ng/mL とそれぞれ高値を示していた。上記現症ならびに検査所見から急性腎不全の診断により集中治療室 (intensive care unit : ICU) に入院となった。

Table 5. Blood test at hospitalization

CRP	9.09 mg/dL	WBC	6200 / $\mu$ L	Blood gas (O <sub>2</sub> 5 L/min)
TP	6.9 g/dL	RBC	283 x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	pH 7.358
Alb	3.3 g/dL	Hb	8.1 g/dL	pCO <sub>2</sub> 32.1 mmHg
$\gamma$ - GTP	97 IU/L	Ht	25.9%	pO <sub>2</sub> 155.7 mmHg
AST	83 IU/L	MCV	92 fl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 17.6 mmol/L
ALT	85 IU/L	Plt	17.2 x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	BE -6.4 mmol/L
CPK	131 IU/L			
Glu	81 mg/dL			
BUN	106.1 mg/dL	D-dimer	7.7 $\mu$ g/mL	
SCr	2.38 mg/dL	PT	50.6%	
eGFR - COR	21.2 mL/min	PT - INR	1.50	Serum ACV concentration : 4.21 $\mu$ g/mL
UA	8.7 mg/dL			(Effective blood concentration
Na	138 mEq/L			0.8 ~1.6 $\mu$ g/mL)
K	5.5 mEq/L			Serum digoxin concentration : 2.75 ng/mL
Cl	106 mEq/L			(Effective blood concentration
Ca	8.3 mg/dL			0.8 ~2.0 ng/mL)
Mg	3.1 mg/dL			

SCr, serum creatinine concentration; CRP, C-reactive protein; TP, total protein;  $\gamma$ -GTP,  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase; CPK, creatine phosphokinase; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; WBC, white blood cell count; Alb, serum albumin concentration; UA, uric acid; RBC, red blood cells; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; Plt, platelet; ACV, acyclovir; eGFR-COR, estimated glomerular filtration rate corrected by body surface area; Glu, blood glucose concentration.

入院後経過 (Fig. 4 および Fig. 5) : 意識障害・食思低下は、上記の CT 所見などの現症から説明することはできず、検査所見より ACV による副作用の可能性が大きいと考えられた。



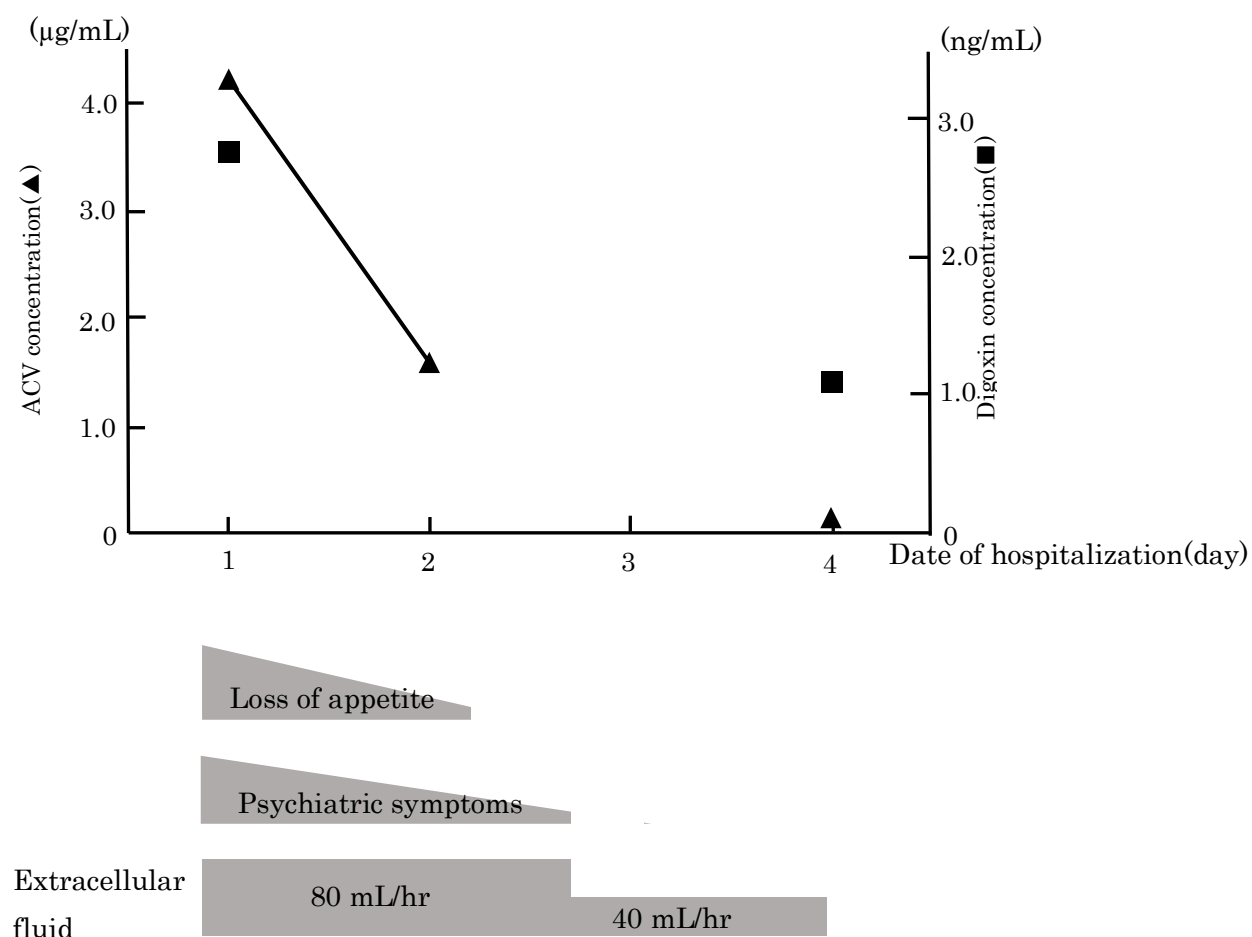


Fig. 4. Changes of ACV and digoxin concentration

With the extracellular fluid, serum ACV and digoxin concentration decreased and the symptoms improved. ACV, acyclovir.

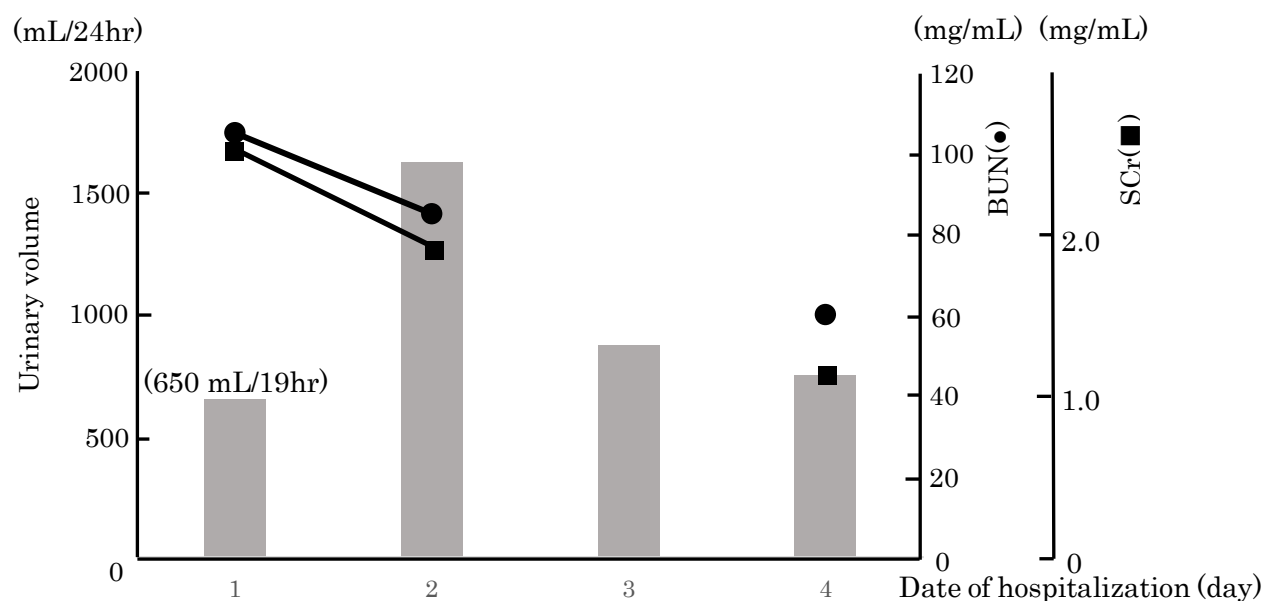


Fig. 5. Clinical course of BUN, SCr and urinary volume  
 With the extracellular fluid, BUN, SCr have tended to improve.  
 SCr, serum creatinine concentration; BUN, blood urea nitrogen; ACV, acyclovir.

SCr が高値を示していたため、来院後直ちに、輸液ルートを確認し、乳酸リンゲル液を 80 mL/hr で投与した。また服用していた ACV、MDX が中止となった。第 2 病日には、血清 ACV 濃度が 1.58  $\mu\text{g/mL}$  と正常範囲内まで減少した。徐々に意識も改善し、昼食から摂食が可能となった。来院時より尿量はほとんどなかったが、輸液を投与した後は徐々に増加し、第 1 病日の尿量は 650 mL/19hr であった。第 2 病日の尿量は 1628 mL/24hr まで改善され、食欲もあるため、乳酸リンゲル液の投与量は、40 mL/hr と減量になった。第 3 病日より ADL の改善を図る目的で理学療法が開始となった。第 4 病日には、血清 ACV 濃度 0.14  $\mu\text{g/mL}$  血清ジゴキシン濃度 1.09 ng/mL まで減少し、第 7 病日に軽快退院となった。

### 1-3-3. 考 察

一般的に糸球体濾過量は加齢による腎血管構造の変化とともに低下し、年齢とクレアチニンクリアランス (creatinine clearance : CCr) との間には有意な負の相関が認められている。また加齢とともに尿細管機能の低下もみられ、尿濃縮能の低下や血清ナトリウム値の保持能の障害が起こることが知られている。このことは、脱水などの体内環境の急激な変化に対して、腎臓の予備能が低いことを示している。そのため、高齢者は、食思低下による摂

食不良や嘔吐・下痢症のような脱水などによって循環血漿量が低下すると、容易に急性腎不全に陥る可能性が高い。高齢者が薬剤を服用する場合の薬剤管理も重要である。特に、高齢者は腎排泄型薬剤を服用すると薬物の排泄遅延を起こし、薬効の増強や副作用発現のリスクが高くなる。この薬剤の副作用により食思低下が起こり、脱水傾向となることも考えられる。そのため、高齢者は、腎機能に応じて 1 回投与量を減らすか、投与間隔を延長するなどの腎機能に応じた調節を行う必要がある。薬剤自体による腎機能障害も知られており、非ステロイド性抗炎症性薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）による腎血流量や糸球体濾過量の低下が引き起こす腎前性腎障害、アミノグリコシド系抗菌薬による急性尿細管壊死が原因となる腎性腎障害などとして分類される。

本症例の急性腎不全の原因であるが、併用薬として服用していた薬剤は以前より継続服用していた薬剤であり、急性腎不全を起こす可能性は低いと考えられた。併用薬と ACV との相互作用においても、急性腎不全を起こす可能性は低いと考えられた。また食思低下は、ACV を服用し始めてから「数日経ってから起こった」と患者からの聞き取りで明らかになっていたため、食思低下による脱水が直接的な腎障害の原因である可能性は低いと考えられた。ACV 自体が急性腎障害を起こすことは知られている。その作用機序は、脱水など尿量の減少により、腎尿細管における ACV の濃度が溶解度を超えると、ACV が結晶化を起こす。その ACV の結晶が尿細管を閉塞させることによって、腎後性腎障害を起こすと考えられている<sup>29)</sup>。その結晶ができる要因としては脱水状態であることのほかに、急速な静脈注射などが知られている。

ACV は、45～79% が未変化体として腎臓から排泄される。そのため、腎機能の程度に応じた投与量、投与間隔を考慮しなければ、高齢者には副作用が起こりやすい。本症例において、帯状疱疹の診断であるならば、添付文書上では、CCr が 10 ～ 25 mL/min の場合、1 回 800 mg 1 日 3 回の用法・用量にて服用しなければならないはずであった。しかしこの腎機能を考慮し、投与量を大きく下回った投与方法が行われたにもかかわらず、初診時の血清 ACV 濃度は、4.21 µg/mL とかなりの高値であった。血清 ACV 濃度が上昇した原因は、入院時の薬剤師による服薬指導の聞き取りによって、ACV の服用に際し十分な水分とともに服用しなかったことが判明し、上述した機序により ACV の腎機能障害が起こったと考えられた。また近医にて処方された際にも ACV の服用上の注意、具体的には ACV の服用後には、こまめな水分補給を行う必要性の説明を医師や薬剤師から受けていなかったことも判明した。

高齢者に腎障害を起こす可能性のある薬剤を追加服用させる場合、併用薬中の腎排泄型薬剤の有無に注意する必要がある。本症例では血清ジゴキシン濃度も 2.75 ng/mL と高値であり、ACV による腎機能障害で、血清ジゴキシン濃度が上昇したと考えられた。血清ジゴキシン濃度が上昇した原因は、ACV の結晶化により尿細管閉塞となり、腎排泄型薬剤であるジゴキシンの排泄が行われなくなったことが原因の一つであると考えられた。そして血清ジゴキシン濃度が高値になると起こるとされている食思低下がさらに強くなり、脱水

傾向が増強されるという悪循環になったと考えられた。ACV 服用後 7 日目に食思低下による摂食不良が発症したことは、MDX の半減期がおよそ 40 時間以上と長い<sup>30)</sup>ため、ACV による急性腎不全が起これ、MDX の血中濃度が上昇し中毒症状として現れるには、相当な時間がかかったと考えられた。ACV による腎機能障害の治療であるが、ACV の腎機能障害は一過性であり、十分な水分を摂取すること、輸液投与により循環血漿量をあげること、尿への排泄を促すことなどにより重篤化を避けることができる<sup>31)</sup>。本症例においても、乳酸リンゲル液の投与を行い、十分な循環血漿量を図ることにより、早期の腎機能の改善がみられた。また、今回乳酸リンゲル液の投与にて ACV の腎機能障害を改善させることにより、ジゴキシンの副作用である食思低下が軽減され、第 2 病日には摂食が可能となったことから、ACV の結晶化による尿細管閉塞がなくなり、ジゴキシンの排泄されたと考えられた。

そのほかに、入院中の経過として、第 2 病日と第 3 病日以降の尿量の減少は、食事摂取が可能となり、それに伴い輸液量の減量を行ったことを反映したものであると考えられた。第 4 病日から、エナラプリルマレイン酸塩、アロプリノール、フロセミドは再開となったが、心房細動はみられなかったため MDX の再開は見送りとなった。帯状疱疹も ACV を再開することなく治癒したため、第 7 病日に軽快退院となった。本症例のように、ACV またはそのプロドラッグであるバラシクロビルを適正に使用したにもかかわらず腎障害を起こした症例がまれに報告されている<sup>32,33)</sup>が、いずれの報告も、水分の補給や輸液の投与にて改善している。また ACV と同様に、尿細管で結晶化し、腎機能障害を引き起こす薬剤としては、抗ウイルス薬であるガンシクロビルが知られている。これらの薬剤を投与する場合は、十分な利尿のもとで投与を行わなければ腎機能障害を起こし、併用していた薬剤に腎排泄型の薬剤がある場合には、排泄されずにさらなる合併症を引き起こす危険性がある。しかし、投与する際の注意点を順守しさえすれば、十分に回避できる副作用であるため、薬剤師は患者や医師に対して、薬効や副作用だけでなく、薬物を服用した後の代謝・排泄経路などを説明することは重要である。特に患者に対しては、それらを踏まえた服用方法をしっかり遵守するように服薬指導を行うことが重要である。

Fig. 6 に、高齢者に抗ウイルス薬を投与する際の薬剤師のためのチェックリストを示す。処方監査時や窓口での服薬指導時において、今回のような症例を未然に防ぐために注意すべき事項を列挙した。そしてこれらの服薬指導を記録として残し、今回の症例のように抗ウイルス薬と病態の関連があると考えられた場合には、それらの情報を医師に素早く情報提供することが重要であると考えられた。

高齢者に抗ウイルス薬を投与する際の薬剤師のためのチェックリスト				
年齢	歳	性別	男性 ・ 女性	体重 Kg
血清Cr値	mg/mL			
eGFR	mL/min	eGFR (体重未補正)		mL/min/1.73m <sup>2</sup>
CLCr (CG式)	mL/min			

①腎機能に応じた服用量かどうか確認する。

ヘパタクロビル	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥ 50	30～49	10～29	< 10
単純疱疹	<input type="checkbox"/> 500mgを12時間毎	<input type="checkbox"/> 500mgを12時間毎	<input type="checkbox"/> 500mgを24時間毎	<input type="checkbox"/> 500mgを24時間毎
带状疱疹	<input type="checkbox"/> 1000mgを8時間毎	<input type="checkbox"/> 1000mgを12時間毎	<input type="checkbox"/> 1000mgを24時間毎	<input type="checkbox"/> 500mgを24時間毎

アシクロビル	クレアチニンクリアランス (mL/min)		
	≥ 25	10～25	< 10
単純疱疹	<input type="checkbox"/> 1回200mgを1日5回	<input type="checkbox"/> 1回200mgを1日5回	<input type="checkbox"/> 1回200mgを1日2回
带状疱疹	<input type="checkbox"/> 1回800mgを1日5回	<input type="checkbox"/> 1回800mgを1日3回	<input type="checkbox"/> 1回800mgを1日2回

②診察時、抗ウイルス薬を服用する上での注意点を医師からきいたか確認する ☐

③薬剤師から、改めて抗ウイルス薬を服用する際の注意事項の説明をする ☐

主な注意事項      ・ 服用に際し、こまめな水分補給を行うこと

・ 副作用に、意識障害、吐き気などがある。

・ 尿量が少なくなったなど変化があれば、知らせてもらうように説明する

④併用薬の確認をする。特にNSAIDsがある場合には、用法・用量に注意するように説明する。 ☐

Fig. 6. Checklist to confirm the precautions for taking antiviral drugs

## まとめ

薬剤師は医師が処方した薬剤を調剤する際、腎機能に応じた投与量の調節に関与することは重要であるが、患者が薬を服用する際にも薬剤個々に注意すべき点があるため、患者に対して十分な服薬指導をする必要がある。本症例においては、ACV 服用後は、こまめな水分補給を行うことをしっかり指導すべきであった。

#### 1-4. アドレナリン $\beta_2$ 作動薬とテオフィリンを服用により低カリウム血症が増悪し、QT 延長となった Gitelman 症候群 (Gitelman syndrome : GS) の症例

##### 1-4-1. はじめに

低 K 血症は、K の摂取量の不足、慢性の下痢、薬の副作用(インスリン、利尿薬、アドレナリン  $\beta_2$  作動薬など)、副腎ステロイド過剰、原発性アルドステロン症の合併症およびクッシング症候群<sup>34)</sup>、によって引き起こされ、不整脈のような予期しない症状を引き起こす可能性がある。クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) の添付文書には、重大な副作用として、QT 延長の記載があり、さらに QT 延長、心室頻脈および心室細動を防ぐためには、低 K 血症の患者を指摘している。今回、低 K 血症がアドレナリン  $\beta_2$  作動薬とテオフィリンの併用で増悪した GS の症例を経験した。そして本症例をもとに、当施設の電子カルテで処方確認をする際に、低 K 血症患者を把握できるようにした。また低 K 血症患者が服用してはいけない薬剤なども多々あるため、「低 K 血症の患者に注意を要する薬剤一覧」のリストを作成し、電子カルテ上で容易に閲覧できるようにした。

-----  
本章の研究内容の一部は、下記の論文として発表した。

6. Morimoto T., Takahashi Y., Nagashima H., Yoneda T., Morimoto Y., Tokuyama S. Case of Gitelman syndrome in which hypokalemia was exacerbated by the combination of adrenaline  $\beta_2$  agonist and theophylline, and drug-induced QT prolongation occurred: initiatives for hypokalemia. *Jpn J Nephrol Pharmacother* **10**, 357-364 (2021).

#### 1-4-2. 症 例

患者：重篤な病歴がない 20 代の女性(身長：159.5 cm 体重：45.0 kg、ボディマス指数 [BMI]：17.7 kg/m<sup>2</sup>) が、四肢の脱力で吹田徳洲会病院に入院した。彼女は、喫煙歴も妊娠歴もない。既知のアレルギーを持っていなかったが、副作用歴には、アドレナリン  $\beta_2$  作動薬の貼付剤に関連した上肢振戦があった。

現病歴：感冒症状が 1 週間程度あり近医を受診し、ツロブテロール貼付剤(ホクナリンテープ® 2 mg 1 日 1 回)、CAM 200 mg (クラリスロマイシン®錠 200 mg 1 回 1 錠を 1 日 2 回)の処方があった。服用開始から、倦怠感、四肢脱力が出現した。5 日間の服薬後、症状改善せず、近医を再受診した。引き続き、ツロブテロール貼付剤(ホクナリンテープ® 2 mg 1 日 1 回)、CAM 200 mg (クラリスロマイシン®錠 200 mg 1 回 1 錠を 1 日 2 回)に、テオフィリン徐放性製剤(テオドール®錠 200 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回)が処方されるも、倦怠感、四肢脱力等が悪化し、翌日に当院の救急外来を受診した。当院にてプロカテロール塩酸塩水和物 50  $\mu$ g (メプチン®吸入液 0.5 mL)吸入液を吸入後、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 15 mg、ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩の配合シロップが処方され帰宅した。しかし、この後、なんとか水を飲むことができたものの十分に食べることができなかった。当院を受診後 3 日目に、上記の症状が悪化し、家族が緊急要請をし、当院に搬送された。診察の結果、低 K 血症 (2.3 mEq/L) が観察され、QT 延長が心電図上で認められ、Bazett's の式を用いて補正した (QTc) は 0.523 秒であった。処方された薬は、当院に救急搬送される当日の朝まで指示通りに服用していた。詳細な投与履歴を Fig. 7 に示す。

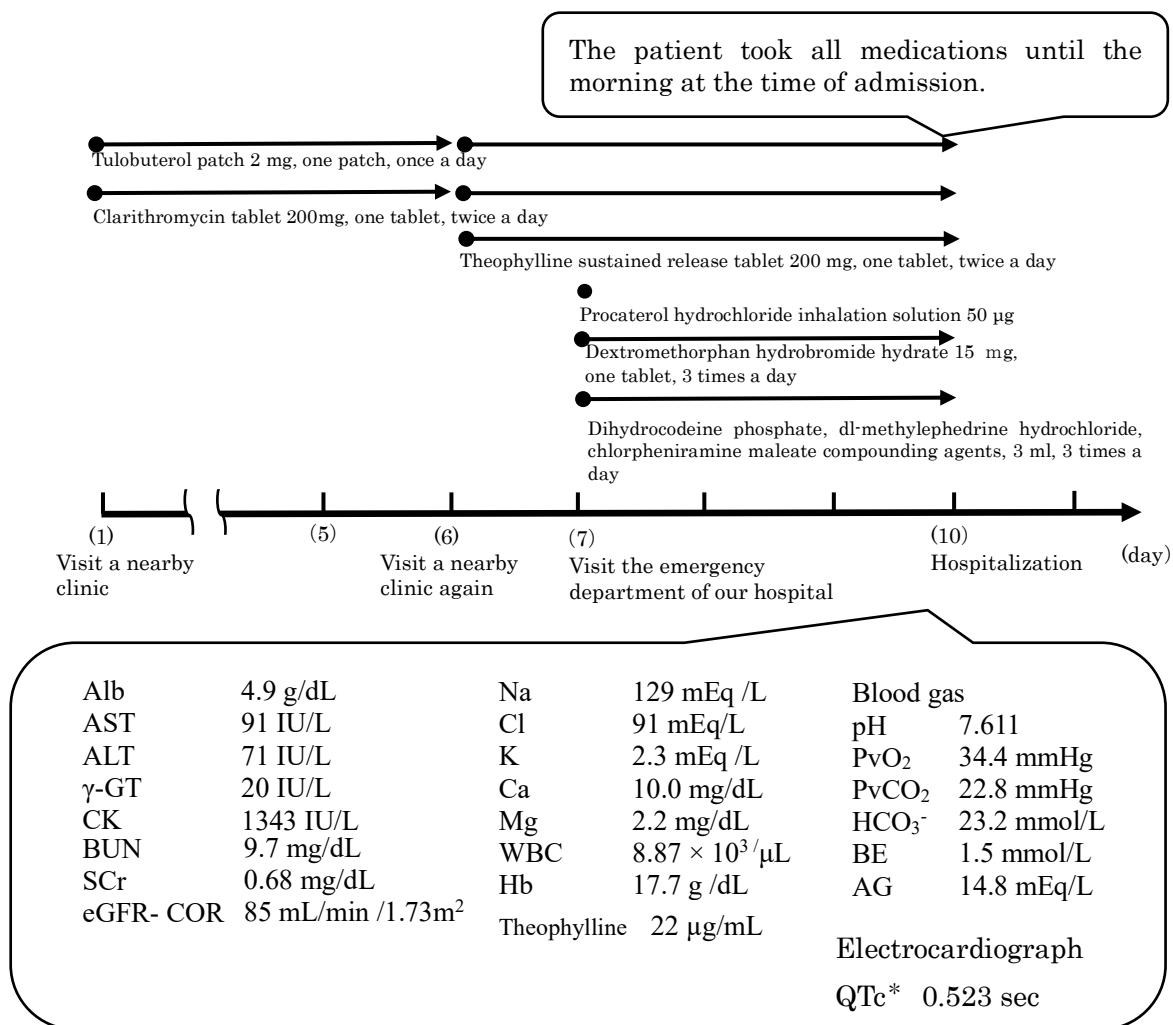


Fig. 7. Drugs the patient was taking before hospitalization and blood test at hospitalization

Alb, serum albumin concentration; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase;  $\gamma$ -GT,  $\gamma$ -glutamyl transferase; CK, creatine phosphokinase; BUN, blood urea nitrogen; SCr, serum creatinine concentration; eGFR-COR, estimated glomerular filtration rate corrected by body surface area; WBC, white blood cell count; Hb, hemoglobin, PvO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen pressure; PvCO<sub>2</sub>, mixed venous carbon dioxide; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, oxygen bicarbonate; BE, base excess; AG, anion gap; QTc, QT correction. \* It is corrected with the Bazett's formula.

入院時、意識清明、血圧 126/73 mmHg、脈拍 102 拍/min、体温 36.4℃、呼吸回数 16 回/min SpO<sub>2</sub> 98% (room air) であった。入院時の患者の呼吸回数は正常であり、過呼吸ではなかった。しかし、入院前 2.3 日間は、呼吸困難を経験していた。彼女は下痢もな



く、その他の腹部症状もなかった。その他明らかな神経学的異常は見つからなかった。血液検査の結果を Fig. 7 に示す。

下記式で表される体表面積で補正された推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate corrected by body surface area : eGFR-COR) は、85 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であった。

$$\text{eGFR-COR}^{1)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

AST、ALT および  $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase :  $\gamma$ -GTP) は、それぞれ 91 IU/L、71 IU/L および 20 IU/L であった。肝機能は高い値を示した。特に、血清 K 値は 2.3 mEq/L で、低 K 血症を示していた。テオフィリン服用 4 時間後の血中濃度は 22.0  $\mu\text{g/mL}$  と、投与直前値ではなかったが、中毒量の範囲内であった。また血液ガスからアルカレミアがみられた。入院 3 日目の血液検査で、仰臥位での血漿アルドステロン (340.4 pg/mL) および血漿レニン活性 (73.6 ng/mL/hr) は高い値を示した (Fig. 8)。入院時の尿中 K 濃度は、8.0 mEq/L であった。胸部 X 線またはコンピュータ断層撮影でも異常はなかった。入院時、心電図では、通常の洞調律であったが、QTc は 0.523 秒であった。腹部超音波検査は明らかな副腎腫瘍や石灰化を含む異常は示さなかった。心エコー検査は、筋炎の疑いもなく、心不全に関連する異常もなかった。

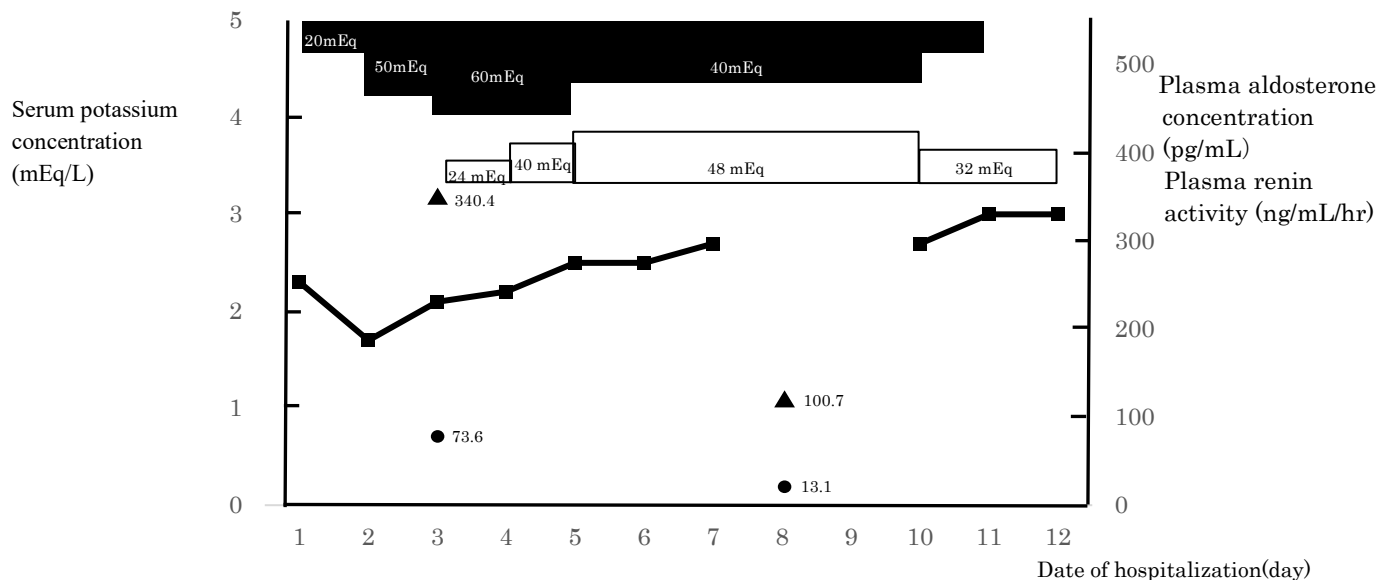


Fig. 8. Serum potassium, plasma aldosterone concentration, and plasma renin activity after hospitalization, and progression of the potassium dose

- KCl injection 10 mEq kit dose
- KCl Tablet 600 mg dose
- ▲ Plasma aldosterone concentration (pg/mL) Reference 29.9 - 158.8 pg/mL (supine position)
- Plasma renin activity (ng/mL/hr) Reference 0.2 - 2.7 ng/mL/hr (supine position)
- Progress of serum potassium concentration (mEq/L)

## 臨床経過

入院初日の薬剤師による服薬指導に、患者は近医で処方された薬の服用後、疲労感と手足の脱力が起こったと申し出た。以前に上肢振戦が、アドレナリン  $\beta_2$  作動薬によって引き起こされた。そのため、担当薬剤師は、医師にツロブテロールパッチ、テオフィリン徐放性錠剤、および塩酸プロカテロール吸入が、低 K 血症を引き起こし、CAM が QT 延長を引き起こしたと報告した。さらに、医師はウイルス性の感冒であると疑い、入院時に CAM を中止した。またそのほかの対処療法薬も、QT 延長が薬物であると疑われたため同時に中止された。

QT 延長は、入院 2 日目の心電図で QTc 0.433 秒に改善となり、その後、QT 延長は観察されなかった。入院時に起こっていた頻脈も、ツロブテロールとテオフィリンの影響を受けていたと考えられた。低 K 血症は、改善のために KCl 注 10 mEq (KCl 注 10 mEq キット)および KCl 錠 600 mg の徐放性製剤(スローケー<sup>®</sup>錠 600 mg)を比較的高用量を

必要としたので (Fig. 8)、低 K 血症の原因を調査することとなった。Fig. 9 は、低 K 血症時のフローチャートを示す。

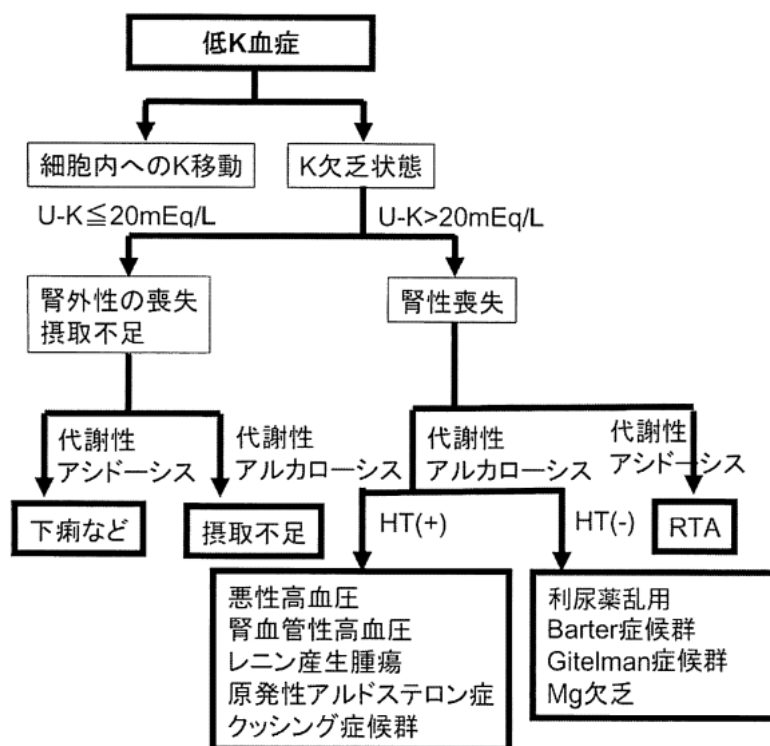


Fig. 9. Differential diagnosis of hypokalemia  
from reference 36)

本症例において、低 K 血症の原因は、糖尿病ではなく、アドレナリン  $\beta_2$  作動薬とテオフィリンの投与、すなわちこれらの薬剤による K の細胞内への移動が主な原因であると考えられた。そのほかの原因として不十分な食事摂取、下痢、食欲不振が挙げられる。しかし、下痢は見られなかった。テオフィリン服用後 4 時間の血中テオフィリン濃度は、 $22.0 \mu\text{g/mL}$  であり、投与直前値ではなかったが、中毒量の範囲内であった<sup>35)</sup>。そのためテオフィリン中毒による食思低下による摂食不良も考慮された。しかしながら血清 K 値の増加は、K 製剤の投与量に対して少なかった (Fig. 8)。入院時の尿中 K 濃度は  $8.0 \text{ mEq/L}$  と摂取不足もあったためか低値であったが、K 製剤投与後 10 日目の尿中 K 濃度は、 $25.0 \text{ mEq/L}$  と高値であり、腎性喪失であったと考えられた。同日の尿中 Cl 濃度は  $30.0 \text{ mEq/L}$  であった。加えて、アルカレミアは観察されたが、高血圧は観察されなかった。したがって、低 K 血症の原因は、利尿薬、バーター症候群 (Bartter syndrome : BS)、GS、またはマグネ

シウム (Mg) 欠乏症<sup>36)</sup>が疑われた。しかし、患者には利尿薬の使用歴はなく、血清 Mg 値は 2.2 mg/dL であり、減少はしていなかった (Fig. 7)。第 8 病院の早朝尿から得られた尿中カルシウム (Ca) 濃度 (mg/dL) が、尿中クレアチニン (Cr) 濃度 (mg/dL) で補正された尿中 Ca/Cr 値(正常: 0.07-0.15)<sup>37)</sup>は、 $0.9/94.8 = 0.0095$  であり、尿中排泄の減少が観察された。そこで GS が診断された。診断の後、患者は、KCl 錠 600 mg /日が処方され、退院となった。

患者は退院してから 2 年後も、L-アスパラギン酸 K 300 mg (アスパラ K®錠 300 mg 1 回 4 錠 1 日 3 回)を服用している。さらにスピロノラクトン 25 mg (スピロノラクトン錠、朝食後 2 錠、夕食後 1 錠)も服用している。症状が悪化した場合、低 K 血症が疑われるため、主治医は L-アスパラギン酸 K 300 mg の 1 回量の追加投与を行うように指示し、それによりなんとか血清 K 値をおよそ 3.5 mEq/L にコントロールできている。

### 1-4-3. 考 察

感冒の際に一般的に使用される薬を服用した後、QT 延長に関連すると思われる症状の悪化と低 K 血症で入院した患者を経験した。低 K 血症は、テオフィリンと併用したアドレナリン  $\beta_2$  作動薬の影響であると考えられたが、改善させるためには、比較的高用量の K 製剤を必要とした。したがって、元々低 K 血症を合併しており、薬物によってさらに悪化した可能性があった。入院後、患者は GS と診断された。Cruz ら<sup>38)</sup>は、感冒症状のために得られた血液検査から、GS と診断された多くの症例があることを報告している。さらに、GS の患者は、通常塩辛い食事を好み、けいれん、倦怠感、めまい、筋力低下などの症状が頻繁にある。本症例の患者もまた、入院前(小児期)には酸っぱくて、塩辛い食べ物を好んで食べ、時々極端に手足の重だるさや倦怠感など現れ、そのようなとき足がつることがあった。入院時、患者は極度の喉の渇きを経験していた。そして筋力低下も報告されており、患者の BMI は  $17.7 \text{ kg/m}^2$  であった。同様な報告として、堀米ら<sup>36)</sup>は、ピルジカイニドの影響により QT 延長から致死性の不整脈の症例を報告している。そしてこの症例の患者の背景には GS があった。

GS は、低 K 血症、低 Mg 血症、低 Ca 尿症、および代謝性アルカローシスを示す<sup>38)</sup>。しかし、本症例の場合、血液ガスは呼吸性アルカローシスのように考えられた。酸塩基平衡の代償的変化の限界(呼吸性アルカローシス[急性])としての、予測値は  $19.76 \text{ mEq/L}$  であると考えられる。

$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.2 \times \Delta \text{PaCO}_2^-$  の式より

$$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.2 \times \Delta \text{PaCO}_2^- = 0.2 \times (40 - 18.8) = 4.24 \text{ mEq/L}$$

[静脈血で採血されたため<sup>39)</sup>、 $\text{PaCO}_2^-$ は、18.8 mmHg (22.8 - 4 mmHg) と見なした。 $\text{PaCO}_2^-$ の標準値は、40 mmHg とした。]

$\text{HCO}_3^-$  の標準値は 24 mEq/L として、 $24 - 4.24 = 19.76 \text{ mEq/L}$

本症例の  $\text{HCO}_3^-$  は、23.2 mEq/L であり、代償機構が十分に機能していなかった。すなわち代謝性アルカローシスを合併していると示唆している。加えて、軽度の代謝性アシドーシスの可能性はあるが、アニオンギャップから考えると、主に代謝性アルカローシスと呼吸性アルカローシスの合併が考えられた。代謝性アルカローシスは、主に低 K 血症によって引き起こされたと考えられ、呼吸性アルカローシスは、患者が呼吸困難であったため、過換気が原因であると考えられた。

QT 延長についてであるが、女性がリスク要因<sup>40)</sup>の1つとして挙げられる。しかし、薬を中止した翌日には、QT<sub>c</sub>は正常に戻った。したがって、QT 延長は、リスク要因としての女性やGSだけの合併症というよりも、むしろ薬剤に起因する合併症であると考えられた。ツロブテロールテープとテオフィリン徐放性製剤の添付文書には、不整脈の副作用を挙げており、CAMのそれには、QT 延長を挙げている。ツロブテロール、テオフィリン、およびCAMの半減期は、それぞれ10、6.5 ~ 8.51 (nonsmokers<sup>41)</sup>)、および2.8時間であり、血中濃度は定常状態であると考えられる。その中で、CAMの半減期は他の2剤よりも短い。したがって、薬剤中止後12 ~ 24時間後には、大幅に減少すると考えられる。

それゆえ、本症例において、GSによる低K血症の患者が、QT 延長に注意が必要であるCAMを服用し、その後、QT 延長が有意に誘発された。そして症状が悪化した。加えて、アドレナリン  $\beta_2$  作動薬テープや吸入薬、およびテオフィリンの服用が、悪化に拍車をかけた可能性がある。もし救急外来時にでも低K血症に基づく処方提案が、薬剤師が実施していれば、QT 延長は防ぐことができた可能性がある。本症例は、血清K値のモニタリングの重要性を改めて考えさせられた。

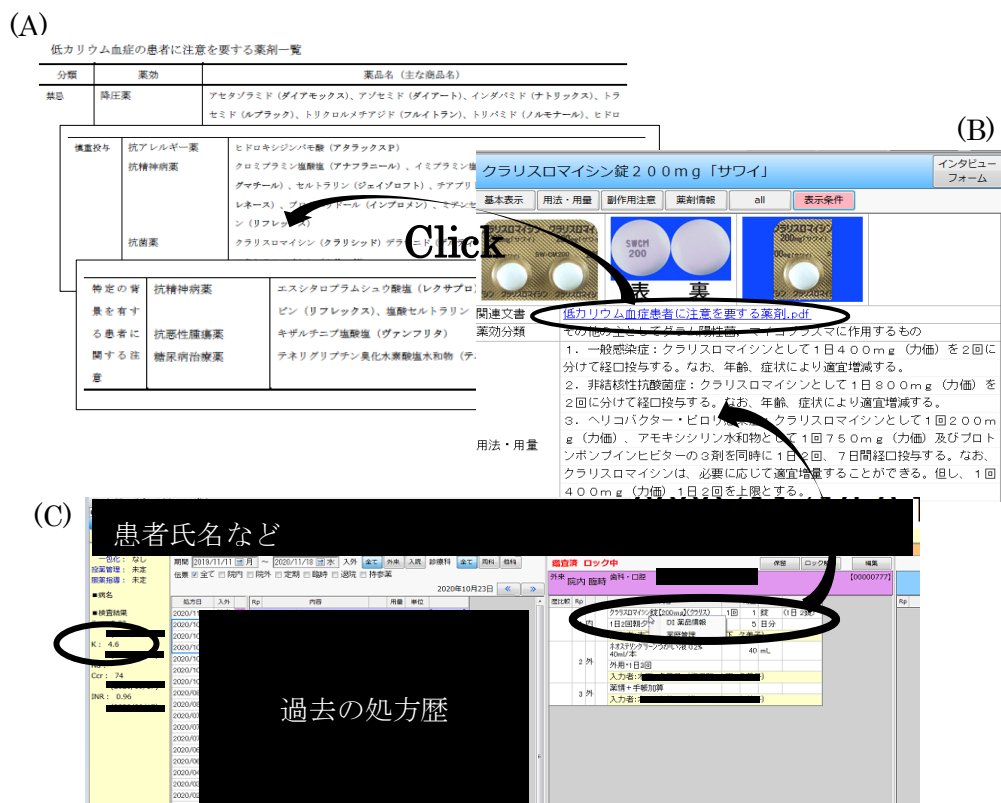


Fig. 10. Electronic patient chart changed in accordance of this case

(A) The list of drugs that patients with hypokalemia should be aware of. (B), Click “Drugs to be used with caution in patients with hypokalemia” to open (A). (C) When confirming the prescription on the screen, the latest serum potassium level can be found. Additionally, if patient has hypokalemia, click DI information to confirm with (B).

我々は、低 K 血症の患者に注意を要する薬剤一覧（Fig. 10A）を作成した。医薬品医療機器総合機構の医薬品の添付文書検索において、「禁忌」および「特定の背景を有する患者に関する注意」に「低 K 血症」と記載されている医薬品は、それぞれ 214、367 件あった。（2019 年 12 月 2 日）。その代表的な製品名と一般名を、「禁忌」、「慎重な管理」、および「9.特定の患者に関する注意事項 背景 9.1 合併症/病歴などのある患者」の項目ごとにリストを作成した。本症例において、2 回目の服薬指導時（入院 12 日目）に、患者教育としてこれらのリストを使った。また、「低 K 血症の患者に注意を要する薬剤一覧」が、当院の電子カルテ上のそれぞれの薬剤情報に追加された（Fig. 10B）。また、最新の血清 K 値が、発行された処方箋には記載されていたが、電子カルテ上の画面に表示されていなかったため、把握できるように変更した（Fig. 10C）。

この運用であるが、医師が処方した投薬状況を、電子カルテ上で薬剤師が確認する上で重要なツールとなる。たとえば、低 K 血症患者に禁忌であるアセタゾラミドが処方されるようなことがあれば、いずれの薬剤師でもこのリストを参考して、医師へ疑義紹介を行うことになり、副作用が回避できるようになると考えられる。

限界点は次のとおり挙げられる。GS の確定診断のためには、遺伝子検査が推奨されるが、施設的な問題で実施できなかった。また利尿薬検査<sup>42)</sup>を行うことも推奨されていたが、ウォッシュアウトなど、患者に負担がかかると考えられ実施できなかった。

#### 倫理的事項

本症例は、徳洲会グループの倫理審査委員会によって承認された。(承認番号 TGE 01695-071)。また本症例の提示にあたり、患者本人より文書で同意を得、本稿では個人を同定できないように配慮した。

利益相反 なし

## 1-5. 小 括

本章では、AKI を未然に防ぐためにチェックシートを考案し、また症例を踏まえて今後同様なことが起きないための対策を講じた。

1-2 に、慢性心不全で入院してきた患者への利尿剤による治療の際、脱水傾向をチェックするためのシートを示した。脱水による AKI は利尿薬以外にも、抗菌薬投与後の偽膜性大腸炎に伴う重症下痢症による脱水も AKI の悪化要因になる。また下剤の連用、嘔吐を引き起こすようなシスプラチンなどの抗がん薬、発熱による不感蒸泄の増大を招くインターフェロン(他の様々な機序によっても AKI を発症する)なども脱水によって二次的に虚血腎を引き起こす可能性がある。また虚血腎を起こしやすい薬物の併用は非常に危険であり、RAS 阻害薬 + 利尿薬 + NSAIDs の併用は、有意に AKI のリスクが高くなるという報告もある<sup>43)</sup>。また病態としては、元々の腎機能の低下、高齢者、高血圧患者、心不全患者などが考えられる。脱水を見極めるためには、体重減少、口渇、便秘、尿量減少だけでなく、腋下の乾燥、患者の機嫌もモニターすることが有用で、ツルゴール(皮膚の張り：skin turgor) の低下も脱水を見分ける簡易な手法である。

本検討では、脱水チェックシートを用いることによって、利尿薬の使用量、併用薬の影響、食事量、尿量、腎機能を連結して、かつ経時的に把握することができるため、患者の変化に気付くことができ、必要な薬学的管理を行うことができる。このことより、AKI の発症を抑制できることを明らかにした。

1-3 の検討では、帯状疱疹の治療薬である ACV による尿路閉塞の症例経験をもとに、薬剤師が抗ウイルス薬の服薬指導を、外来や入院で行う際に使用できるチェックリストを作成した。ACV は、服用時に多めの水で服用することやこまめな水分補給を行う必要があるほか、腎機能に応じた用量調節が必要なため、リストとしてまとめておくことは、実際の臨床の場において役にたつと考える。

1-4 にあげた GS では AKI が引き起こされることが知られている。低 K 血症からの横紋筋融解症に続発する二次的な AKI を引き起こす<sup>44)</sup>。骨格筋組織が破綻し血中に、ミオグロビンや電解質等が一度に大量に血液に侵入し臓器障害を起こす。特に腎障害が深刻である<sup>45)</sup>。低 K 血症が原因でおこる横紋筋融解症は、K の管理がされていれば、防ぐことができる。そのため、GS での症例においても、引き続き低 K 血症とならないために、電子カルテ上での薬剤監査時において、低 K 血症患者を把握しやすいように該当検査値を目立つように工夫した。また低 K 血症患者が服用してはいけない薬剤も多々あり、中には禁忌にも該当する薬剤もあるため、電子カルテ上で容易に、どの職種でも閲覧できるリストも作成した。

これらの脱水予見チェックシートや低 K 血症の患者に注意を要する薬剤一覧は、多職種の医療スタッフにも少なからず影響を与えている。例えば、心臓リハビリテーションチームカンファレンスにおいて、あらかじめ薬剤師は脱水予見チェックシートを用いること



によって、脱水傾向となっている患者の問題点に気づき、指摘することが多くなってきていた。そのため、医師がチェックシートを使うことのメリットを重要視し、カンファレンス自体の方法が、チェックシートに則した方法へと変更となった。つまり慢性心不全の急性増悪で入院してきた患者に対してのカンファレンスでの治療確認の方法は、まず利尿薬の投与量、食事量や飲水量、尿量や腎機能の 3 項目の確認から行われ、適正に行われているかを検討し、問題があれば討論していく方針へと変更となった。

そのほか、低 K 血症の患者に注意を要する薬剤一覧は、電子カルテ上の DI 情報の項目として、いずれの職種も容易に閲覧できることができる。そのため、看護師の方から、低 K 血症患者である患者に対して禁忌薬の持参薬があったがどのように対応したらいいのかなどの問い合わせや医師からもなぜ禁忌薬に該当しているかなどの理由確認の問い合わせも聞くようになり、注意喚起の役割を果たしているように考えられる。

このように本章で取り上げた AKI は、事前に基本的な注意をすればふせぐことができるが、注意事項が当然のような事柄である。そのためか、これらの薬剤による AKI のための「予防」に関する報告は少ない。本章では、より注意事項等を明確にしたチェックシートや対策を考案した。AKI を発症させる薬剤はほかにもあり、今後も検討していくべきであると考えられた。またこれは薬剤の特徴を知っている薬剤師であるからこそ注意できるところであり、「予防」というところに大きく関わることができると考えられた。

## 第二章 薬剤性腎障害の原因探索

### 2-1. DKI

AKI のリスク因子として、年齢、併存疾患、敗血症などあるが、最も重要な危険因子の一つに腎毒性薬物の暴露が知られており<sup>46,47)</sup>、病院で発症した AKI のおよそ 60% に関連しているとの報告<sup>48)</sup>がある。それらの状況を受けて 2016 年に、「薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016」<sup>49)</sup>が発表された。それによると DKI とは、「薬剤の投与により、新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合」と定義されている。薬剤に起因する腎障害である DKI は、日常臨床においてしばしば遭遇する。そして DKI は、薬剤投与後に急激に腎機能が悪化する AKI のパターンだけでなく、慢性的に徐々に腎機能が悪化する CKD や高度蛋白尿によりネフローゼを呈してくるパターンもあり、症状・経過は多彩であることが特徴である<sup>49)</sup>。診断は、① 該当する薬剤の投与後に新たに発生した腎障害であること ② 該当薬剤の中止により腎障害の消失、進行の停止を認めること これらの ①、② があって他の原因が否定できる場合に診断できる。腎障害の判定は、CKD あるいは AKI の指針に準じるとされている。

本章は AKI の原因探索として、臨床現場でたびたびみられる DKI に関して、TAZ/PIPC を対象にその発症頻度について検討をおこなった。

## 2-2. CKD を合併している肺炎患者へのタゾバクタム/ピペラシリン投与による急性腎障害の頻度

### 2-2-1. 目的

$\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬である TAZ とペニシリン系薬の PIPC を力価比 1 : 8 で配合した注射薬の抗菌薬 TAZ/PIPC は、本邦において、肺炎、敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎に適応を有している。主薬である PIPC は、1979 年に承認され、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、細胞壁を構成するペプチドグリカン架橋酵素群と結合し、不活化させることにより殺菌的に作用する<sup>50,51)</sup>。TAZ は、1983 年に開発され、細菌が産生する penicillinase、cephalosporinase などの  $\beta$ -ラクタマーゼと複合体を形成し、 $\beta$ -ラクタマーゼ活性を不可逆的に阻害する。そのため、広域スペクトルを持ち、難治性感染症に用いられる薬剤で、厳格な適正使用が求められる。

TAZ/PIPC の主な副作用は、肝酵素値上昇と下痢が挙げられる。AKI も添付文書に副作用として記載されているが、その発生頻度は AKI の場合で 0.3 % とされ、多くはないと考えられている。しかし、近年 TAZ/PIPC の投与において、AKI の副作用についての報告が以下のように散見される。

Jensen ら<sup>52)</sup> は、1,200 名の救急患者に対して、広域抗菌薬に関連した腎疾患について報告している。TAZ/PIPC、Meropenem、Cefuroxim を救急患者に投与を開始して 7 日以内に推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満となる予測因子を多変量ロジスティック回帰により解析した結果、年齢 65 歳以上、APACHE II スコアが 20 より大きい場合などに加えて、TAZ/PIPC を使用することも要因として挙げている。日本人を対象とした報告では、Karino ら<sup>53)</sup> が、医療・介護関連肺炎患者を対象にして、TAZ/PIPC による腎毒性関連について報告している。22 名の後期高齢患者を対象として、そのうち 4 名の患者で腎障害が起こっており、特に CCr < 40 mL/min の患者で有意に起こりやすいとされている。Igarashi ら<sup>54)</sup> は、2010 年から 2 年間に TAZ/PIPC が処方された 198 名の患者を対象に調査し、そのうち 12 名 (6.1%) で、軽度および高度腎機能障害があったと報告している。

TAZ/PIPC は、最大投与量が海外と同一に設定された  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬である。海外では、腎機能低下患者において本薬剤の半減期が延長することが報告され<sup>55)</sup>、腎機能低下患者における薬物動態<sup>56)</sup> も検討され、使用経験が集積されている。しかし日本人においては、本薬剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響などについて検討されておらず、使用経験も乏しい。

日本人を対象としては、柴<sup>57)</sup> が PK-PD 解析を考慮した TAZ/PIPC の腎機能低下患者における用法・用量の調節について報告している。ここでは、日本人の肺炎患者を対象とした母集団薬物動態パラメーター<sup>58)</sup> を用い、腎機能を変化させた時の %Time above

MIC(%TAM)、すなわち最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) を超える時間の投与間隔に対する割合を計算している。その結果、腎機能が正常な成人に TAZ/PIPC を 1 回 4.5 g、1 日 3 回投与した場合と同等の %TAM を得るために、CCr が 10 mL/min より大きく 40 mL/min 未満の場合は、1 回 4.5 g を 1 日 2 回投与するか、または 1 回 2.25 g を 1 日 3 回投与するかの 2 通りの方法が可能とされている。また重症患者においては、腎機能が正常な成人では、TAZ/PIPC を 1 回 4.5 g、1 日 4 回投与するが、CCr が 10 mL/min より大きく 40 mL/min 未満の場合は、1 回 4.5 g を 1 日 3 回投与するか、または 1 回 2.25 g を 1 日 4 回投与する方法が推奨されている。

しかし CCr が 40 mL/min 未満の患者において、1 回 4.5 g を 2 回または 3 回投与する方法と 1 回 2.25 g を 3 回または 4 回投与する方法の違いが、腎機能にどのような影響を与えるかを検討した報告は見られない。そこで、当院ではこれらの投与方法の違いによる腎機能への影響を調査したので報告する。

-----  
本章の研究内容の一部は、下記の論文として発表した。

3. Morimoto T., Nagashima H., Morimoto Y., Tokuyama S. Frequency of Acute kidney injury caused by tazobactam/piperacillin in patients with pneumonia and chronic kidney disease: A retrospective observational study. *YAKUGAKU ZASSHI*, **137**, 1129-1136 (2017).

## 2-2-2. 方 法

### 1 対象患者

我々は、レトロスペクティブに観察研究を行った。吹田徳洲会病院(当院)において、2015 年 1 月から 2016 年 11 月の間に、肺炎で入院し、TAZ/PIPC で治療された腎機能障害のある患者 60 名を対象とした。TAZ/PIPC はエンピリック治療に使用されることが多いため、血液培養などから TAZ/PIPC が無効と判明し、即座に他剤へ切り替えられた 3 名の患者は対象から除外した。患者の体表面積補正されていない eGFR (estimated glomerular filtration rate individualized by body surface : eGFR-IND) は、10 mL/min から 40 mL/min の間である。さらに eGFR が 10 mL/min と 40 mL/min にある患者の TAZ の半減期は 6 時間と報告されているため、TAZ/PIPC を 3 日間以上、すなわち半減期の 5 倍投与された患者を対象とした。

TAZ/PIPC が投与された方法にしたがって 4 つの群に分類した。1 回 2.25 g を 1 日 3 回 (A 群)、1 回 2.25 g を 1 日 4 回 (B 群)、1 回 4.5 g を 1 日 2 回 (C 群) および 1 回 4.5 g を 1 日 3 回 (D 群) とした。上記に示したように、B 群と D 群は重度や難治性の患者に投与された。

### 2 肺炎の診断基準

肺炎の診断は、Miyashita ら<sup>59)</sup>や Hoere ら<sup>60)</sup>の報告を参照した。以下の基準 (1) および (2) は必須条件であり、3 つの基準 (3) ~ (5) のうち 2 つの基準を満たす場合、肺炎と診断された。(1) 投与前の胸部 X 線で観察された浸潤性の陰影 (2) 咳、喀痰、呼吸困難などの呼吸器症状 (3) 発熱 ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ) (4) 白血球数が 10,000 /mL 以上の増加 (5) CRP の増加 ( $\geq 10 \text{ mg/dL}$ )

疾患の重症度は、Sequential Organ Failure Assessment(SOFA) スコア<sup>61)</sup>を用いて評価した。さらに、肺炎の重篤な症例は、Kohno らの報告<sup>62)</sup>の次の 1 つをみたすときと判断した。(1) ナーシングホームまたは長期療養施設に居住 (2) 90 日以内に病院を退院した (3) 介護を受けている高齢者や障害者 (4) 通院にて継続的に血管内治療(透析, 抗菌薬, 化学療法, 免疫抑制薬等による治療)を受けている患者

### 3 腎機能の評価

腎障害の頻度、治療効果、および TAZ/PIPC 投与前後の SCr、eGFR-IND、CCr を比較した。eGFR-IND と CCr は次のとおりである。

$$\text{eGFR-IND} = \text{eGFR-NOR} \times \text{体表面積}$$

$$\text{eGFR-NOR (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$$

$$\text{男性 : eGFR-NOR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$\text{女性 : eGFR-NOR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \text{男性の eGFR-NOR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} \times 0.739$$

体表面積＝体重<sup>0.425</sup>×身長<sup>0.725</sup>× 0.007184

CCr (mL/min)

男性：CCr (mL/min) = ((140－年齢)×体重) / (72 × SCr)

女性：男性の CCr (mL/min) × 0.85

#### 4 AKI の診断

腎障害は、KDIGO 分類<sup>7)</sup>を用いて評価し、48 時間以内に SCr が  $\geq 0.3$  mg/dL 上昇した場合、または SCr がそれ以前の 7 日以内に判っていた基礎値より  $\geq 1.5$  倍に増加した場合または尿量が 6 時間にわたって  $< 0.5$  mL/kg/hr に減少した場合を AKI とした。

#### 5 有効性の評価

TAZ/PIPC の効果は Miyashita ら<sup>59)</sup>の報告を参照し、最初の投与後 4 日以内に評価した。そして最後の投与時に再び評価した。次に基準の 3 項目以上当てはまれば、効果ありとした。(1) 体温が 37 °C 未満への減少 (2) 白血球が 8,000 / $\mu$ L 未満または正常値内への減少 (3) CRP が、最初の投与時から 30% への改善 (4) 胸部 X 線所見昭明らかな改善 また AKI が発生した患者の治療期間を調査した。

#### 6 統計解析

計算値、検査値については、平均値および標準偏差を算出した。4 群の臨床的特徴などは *t*-検定を用いた。Kruskal Wallis H - test が SOFA スコアの比較に使用した。Mann - Whitney U test が治療期間の比較に使われた。paired *t* - test が TAZ/PIPC 治療の前後の値に比較に使用した。フィッシャーの直接確率検定を使用して、2 つのグループ間での有効性基準を満たす患者の数を比較した。尤度比検定は 4 つのグループで使用した。すべての検定において、危険率 5% 未満の場合を有意と判定した。

#### 7 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院の倫理委員会の承認(審査番号 10)を得て、実施した。

#### 2-2-3. 結 果

それぞれの患者背景を、Table 6 に示す。

Table 6. Patients' baseline demographic and clinical characteristics

	Group A	Group B	Group C	Group D	Significant difference
Number of patients	18	10	16	13	
Male : Female	11 : 7	6 : 4	7 : 9	9 : 4	
Age (years)	81.4±9.3	81.6±11.5	81.4±9.5	78.6±9.0	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.9±3.5	20.4±2.5	18.5±3.4	21.5±9.2	NS
Blood urine nitrogen (mg/dL)	42.9±22.4	31.1±7.8	36.2±23.6	34.1±13.5	NS
Serum Cr concentration (mg/dL)	1.9±0.7	1.6±0.8	1.4±0.5	1.5±0.3	NS
eGFR-NOR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	27.8±9.2	34.8±10.8	33.9±9.1	32.1±9.4	NS
eGFR-IND (mL/min)	23.3±6.7	28.8±7.8	29.7±7.4	27.8±6.9	A vs. C, $p<0.05$
CCr (mL/min)	23.0±7.7	26.6±6.2	30.0±8.1	31.8±7.4	A vs. C, $p<0.05$
CRP (mg/dL)	12.1±8.7	12.0±9.4	11.7±7.6	12.2±9.8	NS
Serum alb concentration (g/dL)	3.0±0.6	2.8±0.7	2.7±0.7	2.9±0.6	NS
AST (IU/L)	32.9±17.5	31.2±16.1	28.1±14.5	30.2±15.5	NS
ALT (IU/L)	25.4±19.2	19.0±8.1	22.2±14.1	31.6±25.2	NS
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	122.9±57.9	124.3±41.9	149.3±63.3	113.6±39.9	NS
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	22.6±6.0	20.2±10.2	21.2±9.8	26.3±5.2	NS
Serum Na concentration (mEq/L)	138.8±6.5	136.7±5.1	137.9±5.6	140.2±4.3	NS
SOFA score	4.1±2.2	5.1±2.5	5.5±1.9	4.2±2.3	NS
Serious case of pneumonia (number of patients)	6	9	7	13	A vs. B, C vs. D, A vs. D $p<0.05$
Concomitant antibiotics (number of patients)	VCM (1) ACV (1)	nothing	LVFX+ CLDM (1)	nothing	

Data are presented as the mean  $\pm$  S.D. Comparisons of SOFA score and serious case of pneumonia were made in the four groups. Other comparisons were made between Group A and C, B and D. NS, no significant differences between the four groups; CCr, creatinine clearance; eGFR-NOR, estimated glomerular filtration rate corrected by body surface area; eGFR-IND, estimated glomerular filtration rate individualized by body surface area; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; WBC, white blood cell count; PLT, platelet count; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; VCM, vancomycin; ACV, aciclovir; LVFX, levofloxacin; CLDM, clindamycin.

SOFA の重症度スコアは、有意差は見られなかった。しかし、Kohno らの報告をもとに<sup>62)</sup>にした肺炎の重症度患者数は、B 群または D 群は、A 群または C 群よりそれぞれ有意に多かった。eGFR-IND および CCr は、A 群は C 群より有意に低値であった。そして、血清 Na 値はいずれも有意な差はなく、脱水状態ではなかった。

KDIGO 基準による各群の AKI の発症頻度を Table 7 に示す。

Table 7. Frequency of acute kidney injury (Kidney Disease: Improving Global Outcomes definition), decline in renal function and recovery without prescription change

		2.25 g at a time		4.5 g at a time	
		Group A (n=18)	Group B (n=10)	Group C (n=16)	Group D (n=13)
①	Continuance without change of prescription	17	10*	11	5
②	Continuance with hydration or dose reduction because of a decline in renal function, but disagreeable with the KDIGO's definition of acute kidney injury	0	0	1	3
③	Cases of acute kidney injury agreeable with the KDIGO's definition				
	(1) Continuance with hydration or dose reduction	0	0	1	2
	(2) Discontinuance or change of prescription medicine	1	0	3	3
Frequencies of acute kidney injury agreeable with the KDIGO's definition (%)		5.6	0	25.0	38.5**

The frequency of acute kidney injury according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) was highest in Group D.

Comparisons were made between Group A and C, B and D.

\* $p<0.05$ : comparison of the ratio of ① to the total of ② and ③ vs Group D

\*\* $p<0.05$ : vs Group B

Table 7 において、① 処方の変更なしに継続 ② KDIGO 基準には該当しないが、腎機能低下がみられたため、減量や輸液投与を行い継続 ③ KDIGO 基準に該当した AKI をそれぞれ示す。A 群 (1 回 2.25g を 1 日 3 回投与)および C 群 (1 回 4.5 g を 1 日 2 回)において AKI は、それぞれ 5.6%、25.0% であった。しかしこの違いに有意な差はなかった。しかしながら、AKI の発症頻度は、D 群(1 回 4.5 g を 1 日 3 回投与)は、38.5% であり、高用量で治療された重度の患者である B 群(1 回 2.25 g を 1 日 4 回投与)の 0% と比較して有意な差があった。

C 群および D 群の数名は、KDIGO 基準には当てはまらなかったが、腎機能の低下が認められた。これらの患者は、TAZ/PIPC 投与の継続ために輸液負荷や減量を必要とした (Table 7)。A 群と C 群において、それぞれ 94.4% 68.8% の患者が TAZ/PIPC の処方の変更なしに継続できた。重症の肺炎患者である B 群および D 群においては、B 群の患者 (100%) は、D 群 (38.5%) と比較して、有意に TAZ/PIPC の投与を継続することができた ( $p<0.05$ )。

次にそれぞれの有効性を Table 8 に示す。



Table 8. Efficacy rate of each groups

		2.25 g at a time		4.5 g at a time	
		Group A (n=18)	Group B (n=10)	Group C (n=16)	Group D (n=13)
①	Continuance without change of prescription	16	9	11	4
②	Continuance with hydration or dose reduction because of a decline in renal function, but disagreeable with the KDIGO's definition of acute kidney injury	0	0	1	3
③	Cases of acute kidney injury agreeable with the KDIGO's definition				
	(1) Continuance with hydration or dose reduction	0	0	0	1
	(2) Discontinuance or change of prescription medicine	0	0	0	0
Efficacy rate (%) (only ①)		88.9	90.0*	68.8	30.8

Efficacy rate was high in Groups A and B, and lowest in Group D.

Comparisons were made between Group A and C, B and D.

\* $p<0.05$ : vs Group D

Table 8 において、① 処方の変更なしに継続し改善した患者 ② KDIGO 基準には該当しないが、腎機能低下がみられたため、減量や輸液投与を行い継続し改善した患者 ③ KDIGO 基準に該当した AKI がみられたが減量や輸液投与を行い改善した患者をそれぞれ示す。A 群と B 群の TAZ/PIPC の有効率の割合 (88.9% と 90.0%) は高かった。最も高用量である D 群の有効率の割合は最も低かった (30.8%)。そして、重症の肺炎患者である B 群および D 群において、B 群の有効率 (90.0%) は、D 群 (30.8%) と比較して、有意に高かった ( $p<0.05$ )。C 群と D 群には、KDIGO 基準には該当しないが、腎機能の低下が見られたため、輸液負荷や減量を行い継続した患者がいた。D 群には、KDIGO 基準には該当したが、投与量を減量して継続し、改善した患者が 1 名いた。

TAZ/PIPC 投与前後の SCr、eGFR-IND、CCr 値の変化を、Fig. 11、12、13 に示す。

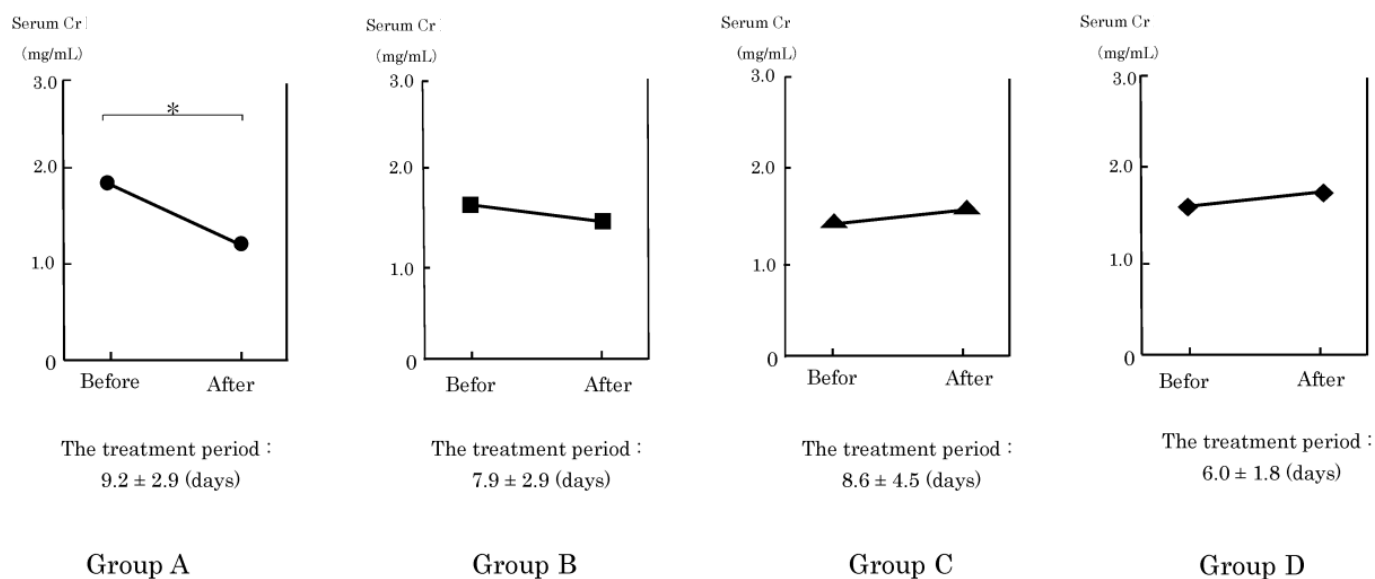


Fig. 11. Serum Cr concentration changes before and after treatment in groups A to D

The treatment periods within the groups are presented as means  $\pm$  S.D. In serum Cr concentration of Group A, there were significant difference. Between Group A and C, Group B and D, the treatment periods were no significantly different (Mann-Whitney U test). Cr, creatinine. \* $p < 0.05$ .

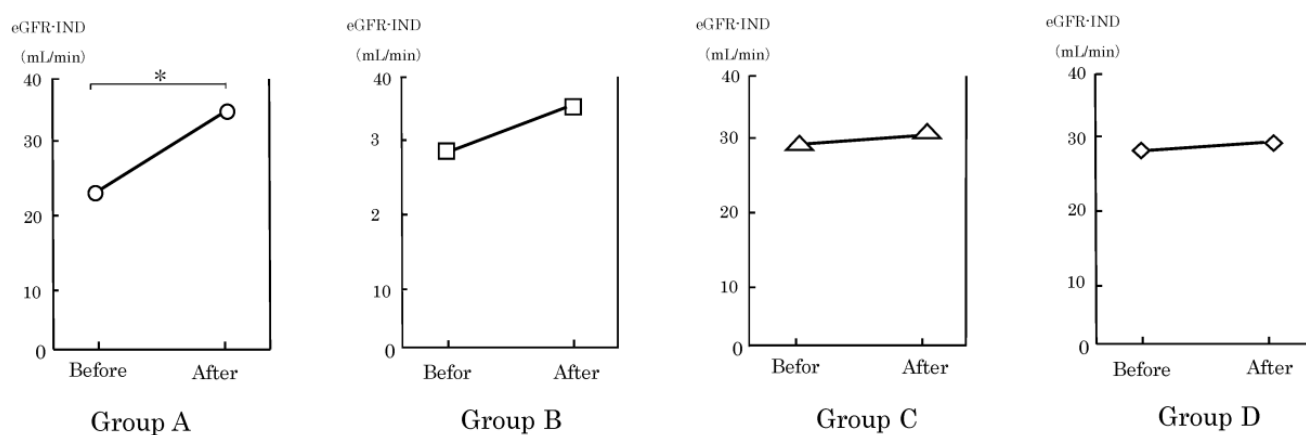


Fig. 12. eGFR-IND changes before and after treatment in groups A to D

In eGFR individualized by body surface area (eGFR-IND) of Group A, there were significant difference. eGFR, estimated glomerular filtration rate; IND, individualized. \* $p < 0.05$ .

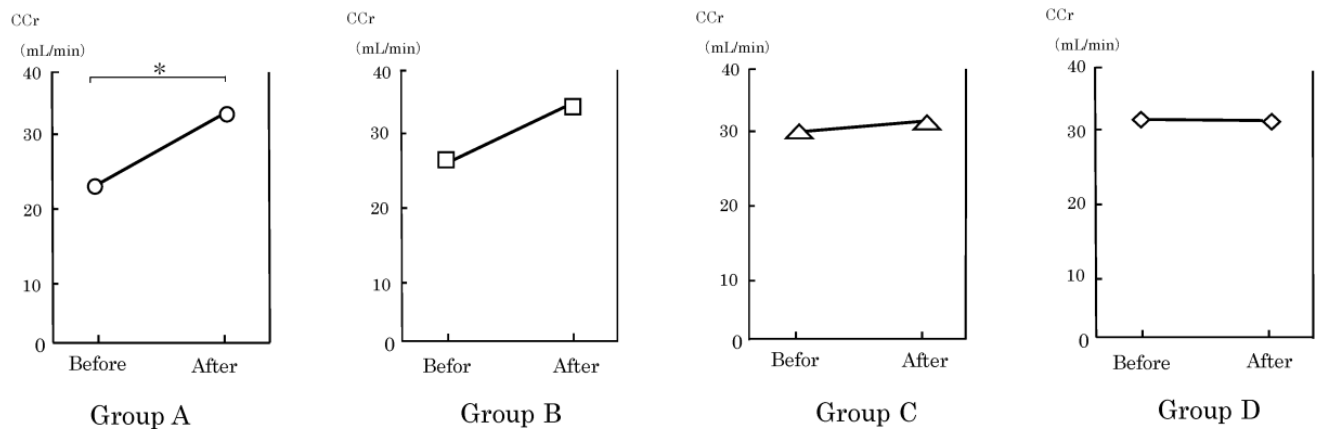


Fig. 13. CCr changes before and after treatment in groups A to D

In CCr of Group A, there were significant difference. CCr, creatinine clearance. \* $p < 0.05$ .

これらの変化は、A 群でいずれも有意な関係が認められた(それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ )。治療投与量が最も少量であった A 群の平均治療期間は最も長かった。治療投与量が最も多かった D 群の治療期間は、最も短かった。AKI が発症した患者の治療期間は 7 日以内の投与がほとんどであった (Fig. 14)

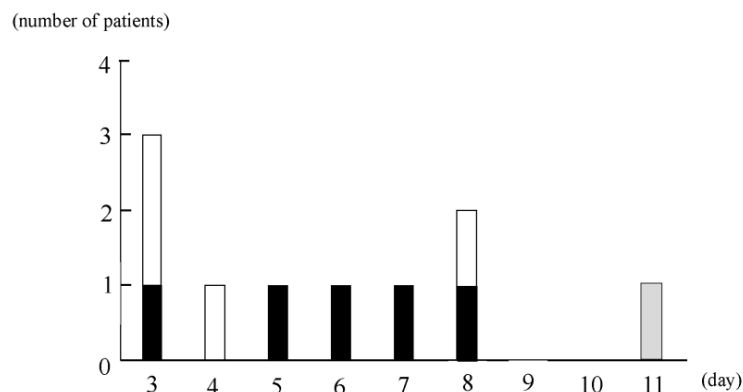


Fig. 14. Number and the treatment periods of patients with AKI

The treatment periods of patients who were occurred AKI were almost administered within 7d. acute kidney injury, AKI.

■ Group A, □ Group C, ■ Group D.

#### 2-2-4. 考 察

抗菌薬の多くが腎排泄型であるため、腎機能低下患者に対しては、副作用の発現を防ぐために、適切な投与方法の調節が必要であり、いくつかの指針も公表されている<sup>63)</sup>。

TAZ/PIPC の日本人における尿中排泄は、健康成人を対象として検討され、TAZ/PIPC の 4.5 g 単回投与時における TAZ と PIPC の尿中排泄率は、それぞれ 71.2% と 52.9% と報告されている<sup>64)</sup>。この尿中排泄率の高さが、腎機能低下患者における本薬剤の半減期の延長に関係しており、腎障害患者での投与量調節が求められている。

一般的に、ペニシリン系抗菌薬は、血中濃度が MIC を超える時間の投与間隔に対する割合 (%TAM) が、30% 以上の時に細菌の増殖抑制が起こり、50% 以上の時に殺菌作用を示すと考えられている<sup>65)</sup>。今回対象とした PIPC について、柴<sup>57)</sup> は、腎機能が正常な成人に 1 回 4.5 g を 1 日 3 回投与したときの %TAM が 30% 以上と 50% 以上を示す MIC は、それぞれ 32 µg/mL と 16 µg/mL であると報告している。

今回 A 群と B 群、C 群と D 群の間には、SOFA スコアの重症度分類による有意な差をみつけることはできなかった。しかし B 群と D 群には肺炎の重度の症例の存在が、A 群および C 群より多かった。そのため B 群と D 群のレジメンは、推奨に適していることが示唆された。

そして、A 群と比較して、C 群のより高い SOFA スコアは、私たちの施設の医師が重度の肺炎に対して、投与回数を減らし、1 回量が多い投与方法を選択したことが示唆される。eGFR-IND と CCr は C 群よりも A 群でより低かったことは、投与量を、腎障害の最も高いリスクのある患者と判断し、減量となったことがわかる。

我々のコホート研究で特定された AKI が重度の肺炎によって引き起こされたのか、または肺炎の治療で投与された TAZ/PIPC によるものか確定することは難しい。AKI の発症頻度は B 群(1 回 2.25 g を 1 日 4 回)より D 群(1 回 4.5 g を 1 日 3 回)で、有意に高かったことは、高用量が最もな原因であることが示唆された。そして A 群(1 回 2.25 g を 1 日 3 回)と C 群(1 回 4.5 g を 1 日 2 回)の間に違いがなかったことは、投与回数がさらに増えたとき、より高い投与量が AKI を引き起こすかもしれない。しかしながら、C 群で観察された腎障害もまた重度の疾患によるかもしれないことは除外できない。

今回、AKI の発生を KDIGO 基準により判断した場合、A 群と B 群、または C 群と D 群の間で発生率に差は認められなかった。しかし、SCr が、投与以前の 7 日以内に判っていた基礎値に比べ 1.5 倍以上には上昇しなかったものの、投与毎に上昇傾向になる症例が、C 群や D 群で見られた。そのような症例に対しては、輸液を投与することや投与量を減量することにより、継続投与を行うことができた。一方、1 回投与量が少ない A 群および B 群の多くは、減量や輸液の投与を実施することなく継続することができた。このような腎機能の軽微な悪化も起こすことなく改善した症例の数を比較した結果から、1 回投与量が少ないほうが、腎機能の悪化を起こしにくいことが示唆された。

我々はまた、TAZ/PIPC による肺炎治療の効果は、B 群より D 群で低かったことが分かった。投与回数を減らしたにもかかわらず、高用量が AKI を引き起こしたり、投与量のさらなる減量となってしまった。

TAZ/PIPC を投与した 4 群の投与前後の SCr、eGFR-IND および CCr の比較検討も行った結果、一番投与量の少ない A 群で有意に SCr の減少傾向と eGFR-IND の増加傾向が見られた。B 群、C 群および D 群において、SCr、eGFR-IND および CCr の比較に有意な差は見られなかった。しかし、B 群(低用量で治療を受けた群)において、eGFR-IND および CCr は上昇傾向を示した。治療期間は A 群が最も長く、D 群が最も短かった。AKI が起こると投与は中止となり、副作用や合併症がなければそのまま継続投与となるため、D 群では腎障害患者の割合が多く (38.5%)、短期間で中止となった症例もあったことが関係していると考えられた。

TAZ/PIPC が、副作用として腎障害を起こす機序は、主に PIPC による腎トランスポーターへの関与と考えられている。PIPC を含めた  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬は、近位尿細管の側低膜にある腎薬物トランスポーター (organic anion transporter : OATs) から排泄される<sup>66)</sup>。PIPC は、OATs を阻害する。Landersdorfer ら<sup>67)</sup> は、PIPC を単独で投与した場合で、3.0 g を投与した時のほうが、1.5 g を投与した時より PIPC のクリアランスが減少していることを示した。また PIPC のインタビューフォーム<sup>68)</sup> によると、2 g の点滴投与時の Cmax はおよそ 85.8  $\mu\text{g/mL}$  であるのに対し、4 g の点滴投与時には 245.3  $\mu\text{g/mL}$  と非線形性を示しており、臨床濃度においても飽和を認めることが示唆されている。そのため、腎排泄型抗菌薬である PIPC は、中等度以上の腎機能障害患者において血中濃度が予期せず高くなる可能性が考えられる。

これらのことから、腎障害を合併している感染患者では、その投与量が多いと尿細管、特に OATs への影響が大きくなり、さらなる腎障害を引き起こす可能性がある。このことより本症例においても高用量 (1 回 4.5 g) の場合、比較的高い頻度で AKI が起こった可能性がある。

そのほか注意することとして、TAZ/PIPC を高用量で投与する場合、けいれん等の神経症状や高ナトリウム血症を起こすこともある<sup>69)</sup> ので注意が必要である。ペニシリン系抗菌薬である PIPC の脳脊髄液中濃度が高くなると、けいれん等の神経症状を引き起こすことが知られている。PIPC のインタビューフォーム<sup>68)</sup> によると、腎不全患者に大量投与でけいれん等の神経症状が、頻度不明で起こるとされている。また TAZ/PIPC はナトリウム塩 (PIPC 1 g に対して Na 1.94 mEq) であることから、高ナトリウム血症をおこすことがある。この副作用も特に腎機能障害患者であらわれやすいとされている。

治療期間についても調査した。AKI は、投与後 1 週間以内に最も発症することがわかった。それゆえ、この期間は注意深く腎機能を観察する必要がある。

本検討は、他疾患へ考慮できるかどうかは明確ではない。しかしながら、例えば、尿路感染において、柴はまた腎障害患者への投与量を報告している<sup>57)</sup>。本検討と同等の腎障害患

者へ投与されたとき、1 回 2.25 g を 1 日 2 回投与する。重症例では、1 回 4.5 g を 1 日 2 回または 1 回 2.25 g を 1 日 3 回投与する。上記に示したように少量投与の理由として、腎臓への TAZ/PIPC の移行性は、肺への移行性より良好であると考えられる。重度の尿路感染の症例における投与レジメンは、A 群と C 群で同等であった。それゆえ、重症の尿路感染において、1 回 4.5 g を 1 日 2 回投与するとき、AKI が起こる可能性がある。なので注意する必要がある。

今回の限界点としては症例数が少ないこと、特に 1 回 2.25 g を 1 日 4 回投与した B 群の症例が少ないことが挙げられる。観察研究であり、ランダム化されていないことも挙げられ、バイアスがかかった可能性があり、測定されていない交絡因子の影響を受けた可能性がある。

これらの限界にもかかわらず、われわれの結果は、高用量投与が、腎機能の悪化の原因となったことが示唆された。TAZ/PIPC の投与量は 1 回 2.25 g が 1 日 3 回または 1 日 4 回、1 回 4.5 g が 1 日 2 回または 1 日 3 回が、eGFR-IND が 10～40 mL/min の患者ですすめられている。われわれは、高用量が AKI の発症頻度を多くし、効果に影響を及ぼすと考えられた。そして投与回数よりもむしろ 1 回あたりの投与量を減らすことが、高リスクにある肺炎患者の治療において CKD 患者には好ましいことが示唆された。

## 2-3. 小 括

本章では、薬剤師が、DKI の原因探索に関わり、DKI の診断にいかに関与するかについて TAZ/PIPC を事例に検討を行った。

本検討の対象薬である TAZ/PIPC は、その添付文書中には AKI が、副作用として記載されている。その発生頻度は AKI の場合で 0.3% とされ、多くはないと考えられていた。しかし、TAZ/PIPC による AKI 発症に関する報告は本文にも引用した報告以外にも、近年でも症例を含めて報告がある<sup>70,71,72)</sup>。日常臨床においても、TAZ/PIPC を投与された患者で、SCr が上昇する症例が散見される。本検討を行った結果、添付文書に報告されている頻度以上に発症することがわかり、また高用量で投与した場合に発症する例が多いことも分かった。その原因としては、CKD 患者へ投与した場合、PIPC の血中濃度が高くなるため、PIPC の影響である可能性が示唆されている<sup>54)</sup>が、明確な機序はまだ不明である。

このような薬剤として、近年注目されている薬剤には、プロトンポンプ阻害薬が間質性腎炎を発症させ、AKI の原因となることが報告されている。腎排泄型が多い H<sub>2</sub> ブロッカーに対して、肝臓で代謝されるため、CKD 患者に対しては安全に使用できるものと一般的には考えられていた。しかし、2018 年のメタ解析<sup>73)</sup>で AKI の発症が有意におこることが報告され、また日本腎臓学会からも注意勧告がだされている。

(<https://jsn.or.jp/medic/newstotics/formember/post-479.php> 2022 年 6 月 25 日)

これ以外にも、免疫チェックポイント阻害薬<sup>74)</sup>などが挙げられる。

病態としては、尿細管間質性腎炎として知られ、特に急性の場合には、急性間質性腎炎 (Acute Interstitial Nephritis) とされる。機序は Gell and Coombs 分類の IV 型アレルギー反応に属する遅延型過敏反応である。そのため、薬剤が直接尿細管細胞を障害するのではなく、免疫細胞を介して、時間的経過を経て腎障害を生じる<sup>75)</sup>。

このように AKI を起こす薬剤の種類やその原因が不明な薬剤もまだ存在していると考えられる。入院患者に対する病院での病棟活動の 1 つとして、AKI が突発的に起こることがあり、医師から原因薬の探索依頼は、いずれの施設においてもある。本検討を実施する 1 つのきっかけも、そのような経緯がある。薬剤師は、添付文書での記載のみを鵜呑みするのではなく、よく調査 (Pubmed で文献検索や自らの臨床研究として) することも必要であると考えられた。

### 第三章 急性腎障害の薬物治療

#### 3-1. Continuous hemodiafiltration 施行中の患者において Sawchuk - Zaske 法を用いて算出したバンコマイシンの薬物動態

##### 3-1-1. 目的

グリコペプチド系抗菌薬である VCM は、グラム陽性球菌に対し強い殺菌力を有し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) や腸球菌などによる種々の感染症に対して用いられている。近年、PK-PD 理論に基づく投与方法が、さまざまな薬剤において検討されており、VCM においても同様である。日本化学療法学会より、2012 年に公表された抗菌薬 TDM ガイドライン<sup>76)</sup>において、VCM の目標トラフ値は、10 ～ 20  $\mu\text{g/mL}$  に設定された。また、米国感染症学会が発表した MRSA 感染症治療ガイドライン<sup>77)</sup>では、菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎(院内肺炎、介護・医療ケア関連肺炎)、重症皮膚軟部組織感染において、良好な臨床効果を得るためのトラフ値は 15 ～ 20  $\mu\text{g/mL}$  にすることが推奨されている。

VCM は多くの診療領域で使用され、救急・集中治療を必要とする患者に対しても使用される。ICU に入院するような患者では、腎臓や肝臓といった代謝・排泄に関わる臓器に障害が起こっており、CHDF が施行される症例が多い。

CHDF は、循環動態が不安定な AKI 患者に対して、持続的に透析・濾過治療を行うことにより腎機能(尿毒素の除去と電解質、酸塩基平衡、体液量の是正)の代行を目的とする。また、敗血症等の場合、腎機能に関わらず、サイトカイン等の除去の目的で使用されることもある。前者では、施行後患者自身の尿量が確保されてきた場合、薬物クリアランスに変化が生じ、後者では、患者自身の腎機能がある程度確保されているため、それを加味した薬物投与方法を考慮しなければならない。いずれの場合も、透析流量、濾過流量などの諸条件により薬物クリアランスが変化するため、CHDF 下での薬物治療の調節は困難となる。また持続的に透析・濾過を行っているため、途中で回路が閉塞し、回路の交換が必要になる場合がある。これらの理由により、CHDF 下での薬物の投与設計は難しいと考えられる。

今回われわれが対象とした VCM は、前述したとおり有効血中濃度が示されており、これを維持することは、治療上とても重要である。その CHDF 下での VCM 投与量の目安として、Sanford Gide には 500 mg を 24 ～ 48 時間ごとと記載されている<sup>63)</sup>。しかし、この投与方法では、血中濃度を十分に満たすことは困難であるため、山本ら<sup>78)</sup>は VCM を開始する際には、負荷投与をすることを提案している。厳密に血中濃度をコントロールするためには、患者個々の CHDF 条件や生理機能を加味した投与設計を行うことが必要とされる。そのため CHDF 施行患者における VCM の体内動態に関する検討を行うことは重要である。CHDF 施行下での VCM の薬物動態に関連した報告<sup>79)</sup>がある。しかしそのほ



とんどの報告は、日本人を対象としたものではない。

矢ヶ崎ら<sup>80)</sup>は、CHDF 施行時の VCM クリアランスなどの薬物動態パラメーターを最小二乗法・台形法を用いて算出している。しかし、投与直前値・ピーク値のほかに、4 ～ 6 回の頻回な採血を必要とするなど、実際の臨床の場において、投与設計する際は、看護師などの負担が大きく、実用的ではないと考えられる。

一般的に、VCM の投与量に関する投与設計には、ベイジアン法が用いられることが多いが、CHDF を施行している患者では、母集団薬物動態変数が得られていないため適用が難しい。そこで、Sawchuk - Zaske (SZ) 法による投与設計が考えられる。SZ 法は、当初ゲンタマイシンのような有効血中濃度範囲が狭いアミノグリコシド系抗菌薬において用いられていたが、一定間隔で投与している薬物に対して、血中濃度を測定することができれば、適応できる方法である<sup>81)</sup>。一般的には、非定常状態からの薬物濃度変化(薬物クリアランスや分布容積)を計算するために用いられ、通常採血は 3 回(投与直前値、消失相での 2 点)でよい。

SZ 法で投与設計する場合、VCM 投与後の最終消失相での血中濃度推移が必要となるが、CHDF 施行患者における、VCM 投与後の分布平衡到達時間に関する情報が乏しい。そこで、八尾徳洲会総合病院および吹田徳洲会病院では、最終消失相での血中濃度推移を把握することを目的として、採血間隔をできるだけ長くしていたが、消失相での採血を行う際、経過時間によっては回路の閉塞が起り、一時中断してしまうことがあり、SZ 法による投与設計を行う際の支障となっていた。

実際の臨床の場、特に民間病院の施設において、VCM 投与後の最終消失相での血中濃度推移がある程度でも推測され、採血間隔を短縮することができれば、SZ 法は、CHDF 施行下での VCM の薬物動態を把握する上で有用な手段となると考えられた。矢ヶ崎らの報告<sup>80)</sup>では、CHDF 施行患者における VCM 投与後の血中からの消失は 2 相性を示し、3 ～ 4 時間後には第一相の消失が終了しているように見えた。そこで、今回、われわれは CHDF 下で VCM を投与した症例について、SZ 法で薬物動態を解析するにあたり、消失相での採血時間を比較的短い 5 ～ 6 時間にした場合と、従来通り長時間とした場合の違いにより、VCM の分布容積およびクリアランスなどの薬物動態に違いがあるのかを検討したので報告する。

---

本章の研究内容の一部は、下記の論文として発表した。

2. Morimoto T., Nagashima H., Ozato Y., Morimoto Y., Tokuyama S. The Pharmacokinetics of vancomycin calculated using the Sawchuk - Zaske method in patients undergoing continuous hemodiafiltration. *J Pharm Health Care Sci*, **42**, 328-335 (2016).

### 3-1-2. 方 法

2010 年 2 月～ 2015 年 2 月までの期間において、ICU にて CHDF が施行され、VCM の投与をされている患者 11 名を対象にした。しかし 1 名の患者は 3 回の採血はとることができなかった。いずれの患者も CHDF 開始時には、尿量がなかった。採血は VCM 投与直前・投与終了 2 時間後・投与終了 X 時間後に実施され、採血中は CHDF の設定変更がなされなかった。投与終了 X 時間後の採血は、ICU にて毎日定期的に行われる血液検査時と同時間帯に依頼した。その投与終了 X 時間後の採血が、早く行われた場合(具体的には X = 5 or 6) を A 群、遅く行われた場合(具体的には X = 16 or 17) を B 群とし、薬物パラメーターの比較を行った。VCM の投与量は 1 回 500 ～ 1,000 mg であった。投与時間は 1 時間とした。

透析条件については、当院で標準的に使用されている条件で行った。今回の条件においては、腎機能が中等度に低下した患者と同様となるため、VCM を 1 回 1,000 mg、24 時間ごとの用法・用量にて投与した場合、点滴終了 2 時間後の血中濃度が 25 ～ 40 µg/mL、投与直前値は、およそ 15 µg/mL に管理できると考えられる。

薬物動態パラメーターの把握のために、投与終了 2 時間後と X 時間後の採血結果を用いて消失速度定数 K を、SZ 法(以下に示す Sawchuk-Zaske 式)を用いて分布容積 Vd を算出し、これらより半減期、VCM クリアランスを求めた。

なお、測定値、計算値、検査値については、平均値および標準偏差を算出した。2 群間の比較には対応のない t-検定を行った。また、該当人数の比較には、 $\chi^2$  乗検定を用いた。すべての検定において、危険率 5% 未満の場合を有意差ありと判定した。

Sawchuk-Zaske 式：

$$Vd = R_0 \times (1 - e^{-Kt_0}) / (C_{\max} - C_{\text{pre}} \times e^{-Kt_0}) \times K$$

R<sub>0</sub>：点滴投与時間あたりの投与量

t<sub>0</sub>：点滴投与時間

C<sub>max</sub>：点滴終了時の血中濃度

C<sub>pre</sub>：投与直前の血中濃度

また CHDF の継続が必要であった 5 症例 (A 群から 3 症例 B 群から 2 症例) に対して、解析前後での VCM の投与量の変化を調査した。

### 3-1-3. 結 果

それぞれの群における CHDF 開始前の患者背景を Table 9 に示す。BUN に有意差が認められ、B 群では高かった。その他の検査値には有意差がみられなかった。6 名の患者 (A 群で 4 名、B 群で 2 名) はもともと透析患者であった。A および B 群のそのほかの患者の CHDF 施行直前値の eGFR は低値を示していた。

体重あたりの VCM の投与量と投与直前値を Table 10 に示す。1 名は転院前の他病院ですでに VCM の投与が始まっていた。採血は、VCM 投与開始後 5 日までに 1 回行われた。

Table 9. Patient backgrounds before the start of continuous hemodiafiltration

	Group A (n = 6)	Group B (n = 4)	
Age (years)	70.0 ± 12.9	59.8 ± 10.8	NS
Sex (male : female)	4 : 2	2 : 2	
Weight (kg)	55.4 ± 17.5	57.0 ± 11.7	NS
BMI	21.8 ± 1.8	28.5 ± 14.8	NS
Alb (g/dL)	2.5 ± 0.7	2.6 ± 0.4	NS
BUN (mg/dL)	55.4 ± 17.5	78.2 ± 10.7	<i>p</i> < 0.05
SCr (mg/dL)	6.8 ± 2.1	5.3 ± 2.5	NS
eGFR (mL/min)	6.6 ± 1.6	7.4 ± 2.4	NS
eGFR (not dialysis) (mL/min)(patients)	10.8 <sup>a)</sup> (2)	8.5 <sup>a)</sup> (2)	
Platelet count (×10 <sup>4</sup> /μL)	9.9 ± 6.3	9.1 ± 5.2	NS
Serum potassium concentration (mEq/L)	4.3 ± 1.1	4.5 ± 1.1	NS
Dialysis (patients)	4	2	NS
Diabetic (patients)	3	3	NS
Arteriosclerosis obliterans (patients)	2	2	NS
Reason for ICU admission (patients)	Ventricular tachycardia (1) Septic shock after surgery (2) Septic shock (3)	Ventricular fibrillation (1) Septic shock after surgery (1) Acute kidney disease after surgery (2)	

Data are presented as mean ± S.D. The BUN level in the B group was significantly higher. NS, no significant; BMI, body mass index; Alb, serum albumin concentration; BUN, blood urea nitrogen; SCr, serum creatinine concentration; ICU, intensive care unit. a) Data are only mean to be small number of patients.

各群における CHDF の条件を Table 11 に、CHDF 施行下の VCM の消失速度定数、VCM クリアランス、分布容積および半減期を Table 12 に示した。いずれにも A 群および B 群との間には、有意差はみられなかった。

Table 10. About the VCM dosage and trough concentration before analysis

	Blood sample on which is it after VCM dosage (day)	VCM dosage per unit body weight of the first time (mg/Kg)	Trough concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )
Group A	Unknown <sup>a)</sup>	Unknown <sup>a)</sup>	16.2
	4	17.8	14.5
	4	18.5	9.6
	5	28.2	23.0
	3	14.3	14.4
	3	19.6	17.2
Group B	2	10.9	13.4
	1	8.6	2.8
	3	7.7	18.0
	1	19.6	9.3

a) Because VCM was already administered before changing the hospital. VCM, vancomycin.

Table 11. Continuous hemodiafiltration parameters

	Group A (n = 6)	Group B (n = 4)	
Dialysate flow rate (L/h)	0.5	0.5	NS
Ultrafiltration rate (L/h)	1.02 $\pm$ 0.1	1.05 $\pm$ 0	NS
Sum of flow rate of dialysate and ultrafiltration rate (L/h)	1.51 $\pm$ 0.1	1.55 $\pm$ 0	NS
Dialysis membrane ( $\text{m}^2$ )	1.0	1.05 $\pm$ 0.1	NS

Data are presented as mean  $\pm$  S.D. NS, no significant.

Table 12. VCM pharmacokinetic parameters estimated using the Sawchuk-Zaske method

	Group A (n = 6)	Group B (n = 4)	
First-order elimination rate K (/h)	0.047 ± 0.007	0.045 ± 0.006	NS
VCM clearance (mL/min)	35.6 ± 6.0	38.4 ± 4.9	NS
Distribution volume Vd (L/kg)	0.80 ± 0.12	0.93 ± 0.23	NS
Half - life (h)	14.7 ± 2.6	15.4 ± 2.2	NS

Data are presented as mean ± S.D. NS, no significant; VCM, vancomycin.

解析前後にわたって、CHDF が継続されていた 5 症例の VCM の体重当たりの投与量の変化を、Table 13 に示した。また解析後の投与直前値も Table 13 に示した。解析後、5 名は CHDF を継続した。しかしこれらの 3 症例(A 群においては 2 症例 (9.3 mg/kg および 7.2 mg/Kg)、B 群においては 1 症例 (8.6 mg/Kg)) では解析前の投与量が少なく、医師に報告の結果、増量となった。解析後、いずれの症例もおよそ 15 mg/Kg の VCM 投与量を必要とした。

Table 13. VCM dosage per unit body before and after analysis, trough concentration

	VCM dosage per unit body weight before analysis (mg/Kg)	VCM dosage per unit body weight after analysis (mg/Kg)	Trough concentration after analysis (μg/mL)
Group A	9.3	13.9	14.7
	14.1	14.1	15.3
	7.2	14.3	15.9
Group B	8.6	17.2	18.6
	13.6	13.7	16.0

VCM, vancomycin.

#### 3-1-4. 考 察

Table 9 に示すように、今回われわれは SZ 法を用いて、CHDF 施行下での VCM の薬物動態パラメーターについて検討した。CHDF 施行前の患者背景の唯一の違いが、B 群の

ほうで BUN が高かった。A 群の方が、もともと透析患者が多く、入院後も定期的に透析を行うことによって BUN 管理ができていたことが一因と考えられた。

もともと透析患者ではない 4 名の患者はある程度の腎機能を有していたと考えられる。しかしいずれも、CHDF 開始時には尿量はなかった。重篤な感染や手術後の脱水による影響があったと考えられた。

今回、われわれが SZ 法で求めた VCM クリアランスおよび半減期は、矢ヶ崎ら<sup>80)</sup>が最少二乗法・台形法で求めた結果 (VCM クリアランス 2.25 L/hr (37.5 mL/min)、半減期 14.0 hr) に類似していた。矢ヶ崎らの透析条件は、透析流量 ( $Q_D$ ) が 1 L/hr と濾過流量 ( $Q_F$ ) が 2 L/hr であり、 $Q_D$  と  $Q_F$  の合計である透析廃液流量は、今回のおよそ 2 倍と考えられる。しかし、クリアランスの類似がみられた。

CHDF の条件について、今回、実施された条件は近年一般的に実施されている条件の 1 つである<sup>78,82)</sup>。対照的に欧米等では、高流量で実施されるケースがある<sup>83)</sup>。そして CHDF のより高い強度は、VCM クリアランスを上げる<sup>84)</sup>と考えられる。それゆえこの報告は日本人の特性に基づいて検討できた。

この矛盾は、たんぱく結合によって説明できると考えられる。CHDF 下での薬物投与設計に際し、その薬物クリアランスについては、 $f_p \times (Q_{outflow} + CCr)$  ( $f_p$ : タンパク非結合型分率、 $Q_{outflow}$ : 透析廃液流量、 $CCr$ : 腎機能)と表され、透析廃液流量の他、残腎機能の違いおよびタンパク結合率により、規定されることが報告されている<sup>78)</sup>。残腎機能はいずれの研究でも透析廃液流量に対して無視できるほど小さいと考えられる。結果として CHDF のクリアランスは  $f_p \times Q_{outflow}$  である。我々の患者の VCM のタンパク非結合分率が、矢ヶ崎ら<sup>80)</sup>のそれより高かったのではないかと推察される。VCM の血漿タンパク結合率は、一般的には 37 - 55% の範囲と考えられる(遊離型: 45 - 63%)。感染患者では低くなり、およそ 20% (遊離型; 80%) になることが知られている<sup>85)</sup>。また Berthoin ら<sup>86)</sup>は、VCM のタンパク非結合率は 12 - 100% であり、今までの報告よりもその範囲は大きく、VCM 全体(非結合型+結合型)の血中濃度との関連性も低く、タンパク非結合率を予測することは難しいと報告している。このように VCM のタンパク結合率が大きく幅を持つ理由として、アルブミンの他にも結合するタンパク質が存在するからと考えられる。免疫グロブリンである IgG、IgM には結合しないとされているが、IgA には結合することが報告されており<sup>87,88)</sup>、 $\alpha$ -1 酸性糖タンパクに関しては、VCM のタンパク結合率への実質的な影響がないと報告されている<sup>89)</sup>。それ故、IgA がその結合率に少なからず影響を与えたのではないかと考えられた。また今回の症例においては、敗血症および手術後敗血症ショック状態で感染が進み、異化が亢進されている状態と考え、アルブミン等の膠質浸透圧の低下により、体液量の血管外漏出がおこり、VCM の分布容積の増加が VCM のクリアランスに影響を及ぼした可能性もあると考えられた。

本研究の限界はサンプルサイズが小さいことである。それゆえ、結果には注意が必要である。しかし、SZ 法に基づいて、CHDF 治療を行っている 5 症例の VCM の最適化ができ

た。これらの 3 名の患者において、VCM 量が増量となった。

検討の結果、CHDF 下での VCM 投与を受けている患者の薬物動態を認識することができ、今後の CHDF 施行下での VCM 投与に関して有用であると考えられる。本検討で得られた VCM フローチャートを Fig. 15 に示した。

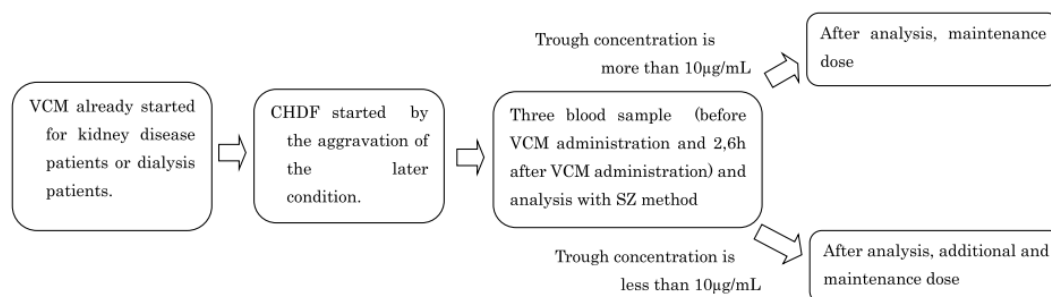


Fig. 15. Algorithm to suggest optimal VCM dosage in patients undergoing CHDF earlier.

VCM, vancomycin; CHDF, continuous hemodiafiltration; SZ, Sawchuk-Zaske.

CHDF を施行する前に VCM がすでに投与された AKI 患者や透析患者が、その後の状況の変化によって、CHDF を受けなければならなくなった場合、CHDF 施行前の VCM 投与量によって、現在の VCM 濃度はどのくらいか？ VCM の薬物動態はどのくらいか？それらを知る必要がある。そのような場合においても、VCM 投与前と投与 2 時間後および 5 から 6 時間後までの 3 点の採血結果をもとに SZ 法を用い、これらの値によって投与設計することが可能である。もし投与直前値が、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$  以下であれば、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$  以上となる追加量を、分布容積から計算し、維持量は、消失速度定数によって計算することができる。もし投与直前値が、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$  以上であれば、維持量は同様に計算できる。

また、CHDF が終了した後、特に患者の尿量が回復した時などは注意が必要である。CHDF によるクリアランスの代わりに、患者自身のクリアランスが回復していることを考えなければならない。また間質から血管内へ体液成分が移行するリフィリング現象がおきていることが想定されるため、間質に移行していた VCM も血管内に戻ってくることが考えられる。そのため CHDF 終了後も、VCM のクリアランスや分布容積が大きく変化しているため、引き続き血中濃度を確認しながら投与することが必要である。

CHDF 施行下で投与設計を行う場合、採血時間の間隔は短いほどよく、早期に解析できることが重要であり、今回の結果は有用と考える。今後は、さらに多くの症例を経験し、薬物療法の最適化に寄与していきたい。

### 3-2. 小 括

本章は、「急性腎障害の薬物治療にかかわる」である。AKI は前述のとおり薬剤性をはじめ、さまざまな病態に合併する。AKI の腎組織保護作用が臨床的に証明された薬剤はまだ存在しない。しかしながら AKI が発症した場合の治療薬としては、「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016<sup>22)</sup>」には、治療薬として心房性ナトリウム利尿ペプチド、ループ利尿薬、低用量ドーパミンが列挙されているが、その使用に関しては十分なエビデンスがないことや使用を推奨しないなど否定的な意見が掲載されている。

また関連するガイドラインとして、直近では、敗血症 AKI の予防および治療目的での薬剤投与について「日本版敗血症診療ガイドライン 2020<sup>90)</sup>」が発表された。AKI のなかでも敗血症 AKI<sup>91)</sup> は特に死亡率が高く、敗血症 AKI は、非敗血症 AKI と区別して対応することが「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン<sup>22)</sup>」に記載されている。そのガイドラインにも同様の薬剤が記載され、類似した内容が記載されている。

このように AKI に関する根本的な治療薬は現時点でないため、治療の主軸は血行動態の安定化となる。AKI が進行し循環動態が不安定な場合、CHDF が選択される。CHDF を行うメリットは電解質異常、酸塩基平衡障害、尿毒症の制御、体液過剰の回避ができることであり、敗血症などの感染症を伴う症例に関しては炎症性サイトカインの除去ができることが挙げられる。しかし大きく水分除去が行われるため、薬物動態に大きく影響を与える。そこで、薬剤の ADME を認識している薬剤師が関わることを考えられる。

CHDF を施行している患者へ腎排泄型薬剤を投与すると蓄積傾向となり副作用が発現しやすくなる。また敗血症の初期では、薬剤の分布容積が拡大するため、水溶性抗菌薬を適切な濃度に維持しにくくなり、初回投与量などの投与設計は重要となる。

本検討は、CHDF 下での VCM 投与に関して、VCM の薬物動態を SZ 法で検討したものである。今日では、TDM 学会から「抗菌薬 TDM ガイドライン 2016<sup>92)</sup>」が発表されているため、初回は 20 ～ 25 mg/kg (実測体重) を投与し、以降の維持量は 1 回 7.5 ～ 10 mg/kg を 24 時間ごとに投与し適宜 TDM で調節する。また腎機能がある程度保たれた症例で、メディエーター除去目的に実施される場合は、VCM クリアランスは腎機能と持続透析によるクリアランスの双方に影響されるため、TDM の結果による適宜調節を推奨している。

また、さらに近年では、VCM 投与の臨床効果や安全性の観点から、トラフ値ではなく AUC/MIC を用いてモニタリングしていく方針へと変更となっている<sup>93)</sup>。

本検討以前の期間では、上記のような指標や考え方がなく、適宜トラフ値や消失相での 2 点を測定し、SZ 法によって薬物動態の把握を行っていた。しかし、本文にも記載したが、その際欠点となるのが、最終消失相を把握するための採血が、CHDF の回路閉塞に伴うことにより CHDF が一時中断してしまうことがたびたびあり、SZ 法による投与設



計を行う際の支障となっていた。そこで、本検討を行う契機となった。検討の結果、いずれの時間帯で行ったとしても変化はないことが示唆されたため、より短時間で解析ができることが分かった。

## 第四章 慢性腎臓病患者の対応

### 4-1. 看護師および薬剤師の腎機能評価に関する意識調査と意識向上にむけて

#### 4-1-1. 目 的

CKD 患者に薬剤が、適切な投与量や投与方法で処方されているかを確認することは、薬剤師の重要な業務の 1 つである。薬剤師にとって、CKD 患者に対する薬剤の適正な投与量や投与方法で処方されたか否かのチェックは、日常的に実施しているため、腎機能の検査(eGFR や CCr) についての認識は比較的高いと期待されている。しかしながら、松坂ら<sup>94)</sup>の報告では、「eGFR」を用いて薬物投与量を決定する際に、体表面積の補正なしに適用すると回答した病院薬剤師は 50% である。すなわち、体格の小さな患者で eGFR-COR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) をそのまま用いると過剰投与の危険がある<sup>9)</sup>との基礎知識が欠如しており、薬剤師の腎機能に関する情報の把握が十分ではないことが示唆される。さらに、薬剤による腎機能障害の確認に関する興味深い報告もなされている。薬剤師の病棟薬剤関連業務に対する医療従事者の意識調査において、薬剤師が注射後の観察やフィジカルアセスメントを実施することを希望する医師は、それぞれ 2.1%、0% とかなり低率であり、その理由として、医師が「薬剤師は疾患や病態に関する知識が必要とする時に不安を感じて臨床応用できないと理解している」と推察している<sup>95)</sup>。薬剤師が病棟常駐業務を開始してから相当の時間は経過したものの、腎機能評価の把握や薬剤投与後の患者の状態については不十分な状況と考えられる。

一方、たとえ薬剤師が入院患者の薬剤投与量が適正であると判断した後に調剤しても、脱水症状や、血液中の薬剤濃度が上昇し、腎機能障害を惹起する場合がある。すなわち、薬剤使用時の腎機能が、調剤時の腎機能とは異なる場合がある。このような腎機能障害の惹起を迅速に確認・対応できるのは、一般的には病棟であり、そこに勤務する看護師が関与する機会が多いと考えられる。それらの際に必要な腎機能に関する情報は、主として適切な投与量の調節や、薬剤による腎機能障害の回避に必要なものとなる。従って、これらの目的を達成するため、腎機能の評価(各種パラメータや、検査値の意味)を正しく理解することは、薬剤師だけでなく看護師にとっても、重要なことである。現状において、看護師の患者の腎機能の把握(主に薬剤による腎障害の確認)に関する認識調査の報告はほとんどない。

そこで今回、吹田徳洲会病院(以下、当院)の看護師および薬剤師に対して、腎機能評価などについて、どの程度認識があるのか、職種間に違いがみられるのか、また違いがあるならば、薬剤師が新たな病棟活動のために学ぶべきことはあるのかなどを検討するため、アンケートを実施した。そしてその結果を基にして、看護師および薬剤師の腎機能評価の認識を相互に深める取り組みを行ったので報告する。

-----  
本章の研究内容の一部分は、下記の論文として発表した。

4. 森本健幹, 高橋雄也, 白岩正広, 森本泰子, 徳山尚吾. 看護師および薬剤師の腎機能評価に関する意識調査と意識向上にむけて. *日本病院薬剤師会雑誌*, **56**, 289-297 (2020).

#### 4-1-2. 方 法

アンケートは、当院の 10 病棟(緩和病棟、療養型 2 病棟、整形外科病棟、脳神経外科病棟、眼科病棟、消化器病棟、循環器・血管外科病棟、レディース病棟、ICU) にそれぞれ勤務する 212 名の病棟看護師および当院で勤務する 23 名の薬剤師を対象とした。アンケートは 2018 年 12 月に行った。アンケート内容は、Fig. 16 に示す通りで、① 患者の腎機能に関すること、② 腎機能の指標について、③ 腎障害患者と薬について、④ 薬剤部または看護部とのかかわりについての大きく 4 つのテーマに分けて質問した。

Q1 看護師歴、薬剤師歴を教えてください。 およそ \_\_\_\_ 年 病棟名 \_\_\_\_ 病棟

Q2 患者の腎機能に関すること

Q2-1 普段、患者の腎機能を把握するようにしていますか？  
☐常にしている ☐している時もある または患者による ☐あまり把握できていない

Q2-2 「あまり把握できていない」を回答された方 それはなぜですか？  
☐必要性がわからない ☐どこをみていいかわからない  
☐ほかにみるポイントがあるため、見切れない ☐その他

Q2-3 「している時もある または患者による」を回答された方  
それはどのような時ですか？ またはどのような患者ですか？ 具体例があれば教えて下さい。

Q3 腎機能の指標について

Q3-1 腎機能の指標として、以下のどれを見ていますか？（複数回答可）  
☐SCr ☐eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) ☐CCr ☐その他 ( )

Q3-2 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) と eGFR (mL/min)の違いはわかりますか？  
☐はい ☐いいえ

Q3-3 電子カルテ上の検査値では、CCr も算出され、表示されています。患者のどのような値やパラメータから算出されているか知っていますか？  
☐はい ☐いいえ

Q4 腎障害患者と薬について

Q4-1 普段の業務の中で、薬剤による中毒症状を経験したことはありますか？  
☐はい ☐いいえ

Q4-2 それはどんな種類の薬剤ですか？ わかる範囲で教えて下さい。

Q4-3 透析患者や腎障害患者で、気をつけなければならない薬剤を知っていれば、教えてください（幾つでも）

Q5 薬剤部または看護部とのかかわりについて

Q5-1 腎障害を患っている患者の薬剤について、薬剤師に適正量かどうかなどを質問したことはありますか？ 薬剤師は質問されたことはありますか？  
☐ある ☐ない

Q5-2 それはどんな薬ですか？わかる範囲で教えて下さい。

Q5-3 腎機能が悪い患者に対して、減量が必要な薬剤一覧のような表などがあれば、日常業務に役にたつと思いますか？  
☐はい ☐いいえ ☐わからない。

Fig. 16. Questionnaire for nurse and pharmacist

なお、当院の電子カルテ上の血液検査画面において、腎機能を表す項目としては、BUN、SCr、eGFR-COR、CCr の 4 項目が表示される。

## 1. 腎機能評価の意識向上にむけて

アンケートの結果を踏まえた勉強会を 2019 年 2 月に開催し、看護師および薬剤師が共に参加した。勉強会は「薬剤師からのアンケート結果の報告」、「腎機能評価について」、「事前に募集していた腎機能評価に関する看護師からの質問に対する回答について」の 3 部構成で行った。さらに、CCr が 30 mL/min 未満で注意が必要な薬剤一覧を作成し、該当薬剤には入院処方せんの控え(病棟へ薬剤と共に届く)に【腎】の印をつけた。また、各患者の直近の CCr や SCr についても表記するようにした (Fig. 17)。

Rp	薬品名/用法	1回量	1日量/回数	薬品名/用法	1日量/回数	総量
1	コーリン錠 4mg 1日2回朝夕食後	1回1錠 (1日2錠) 7日分	2錠 (14)	1	コーリン錠 4mg 【腎】 1日2回朝夕食後	2錠 (14)
2	アセトアミノフェン 0.5g 1日1回夕食後	1回1cap (1日1cap) 7日分	1cap (7)	2	アセトアミノフェン 0.5g 1日1回夕食後	1cap (7)
3	コレキス錠 【2.5mg】 1日2回朝夕食後	1回1錠 (1日2錠) 7日分				

【処方コメント】  
 0.92 20190425  
 4.8 20190425  
 35 20190425  
 1.21 20190425  
 DoC11/ 4/25 CEE 0.92 mg/dL 検算Ccr 35 mL/min 検算Ser 35 μmol/L

Fig. 17. Improved inpatients prescription

このような取り組み後、2019 年 5 月に看護師から薬剤と腎機能評価についての質問において、どのような変化があったのかなどについて、薬剤師に対して再度アンケートを行った (Fig. 18)。

## 2. 統計解析

解析には、統計ソフト StatMate IV (株アトムス)を用いた。該当人数の比較には、イェーツ補正した  $\chi^2$  二乗検定を用いた。検定において、危険率 5% 未満の場合を有意差ありと判定した。

アンケート調査 勉強会を終えて

【薬剤師のみへの2回目アンケート】

Q ア 看護師から、薬剤一般的なことに関する問い合わせは最近増えたと感じますか？

☐ はい ☐ いいえ

Q イ 最近看護師から、腎障害を患っている患者の薬剤について、適正量かどうか？などの質問を受けたことはありますか？

☐ はい ☐ いいえ

Q ウ (2「はい」と回答された方へ) あれば、その問い合わせ内容について具体的に教えてください。(例 薬剤名 投与量 副作用についてあれば症状など)

Q エ 看護師からのアンケート結果をみて、意見・感想等がありましたら記載してください。

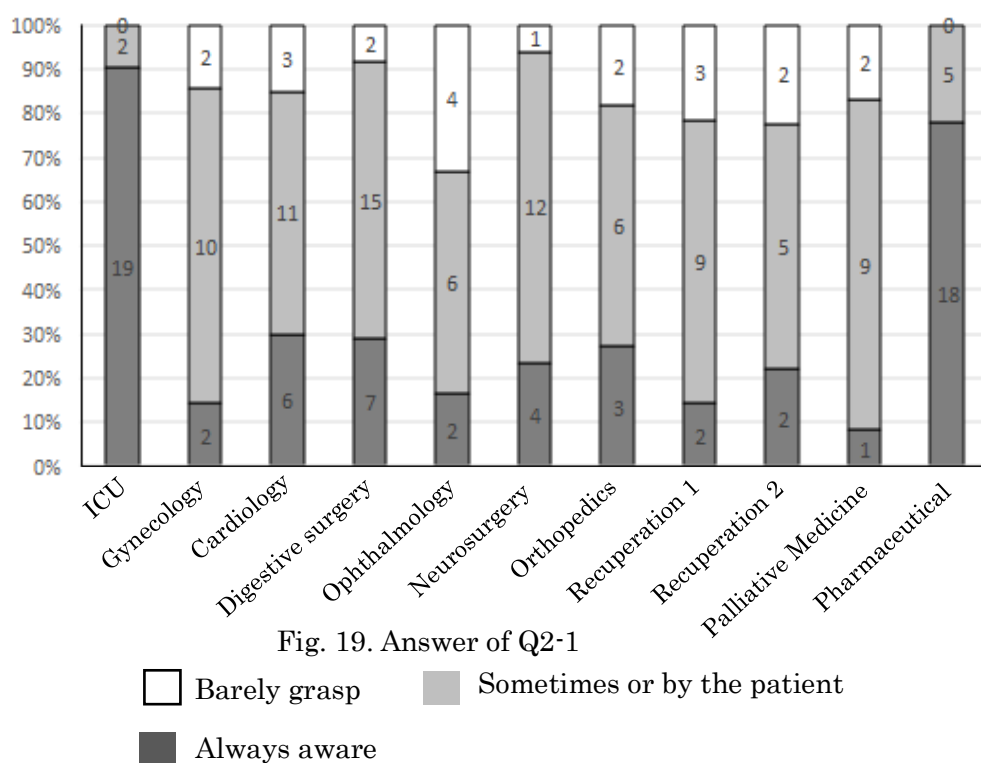
Fig. 18. Second questionnaire for pharmacist

### 3. 倫理的配慮

アンケートは無記名方式で行い、個人を特定できないように配慮した。目的、方法、自由意志による同意、プライバシー保護について文書で説明し、アンケートの回答、提出を経て本調査への同意取得とした。本検討は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」には該当しない。

#### 4-1-3. 結果

154 名の看護師(回収率 72.6%) および 23 名の薬剤師(回収率 100%) から回答を得た。質問 1. 看護師および薬剤師の平均経験年数(±標準偏差) は、それぞれ 9.4 ± 7.7 年、6.3 ± 5.7 年であった。質問 2. 患者の腎機能に関する認識の結果を Fig. 19 に示す。



薬剤師の 18 名 (78.3%) が常に患者の腎機能を把握していると応えたのに対し、看護師では ICU を除いて常に把握しているとの回答が少なく、21 名の看護師が「あまり把握できていない」と答えた。あまり把握できていない理由 (Q2-2, 複数回答可) (図表示せず) としては、「ほかにみるポイントがあるため、見切れない」が 13 名 (61.9%)、「どこを見ていいかわからない」が 8 名 (38.1%)、「必要性がわからない」が 1 名 (4.8%)、「その他」が 5 名 (23.8%) であった。「している時もある、または患者による」と回答した場合のきっかけ (Q2-3) は、Table 14 に示すように看護師では多岐にわたり、およそ 3 割が「in-out バランスが悪い時」、またおよそ 2 割は「解熱鎮痛剤を使用している時」と、他にもさまざまな医療行為後に確認していることがうかがえた。

Table 14. Answer of Q2-3

	Nurse (67)			Pharmacist (5)		
		(number)	%		(number)	%
Q2-3 67 of nurses, 5 of pharmacist answered. Multiple answers allowed.	When the in-out balance is poor (in case of dehydration, changes in urine volume, edema)	22	32.8	When using drugs that adversely affect renal function	4	80
	when using antipyretic analgesics	12	17.9	When the condition is exacerbates	1	20
	after drawing blood	11	16.4			
	after surgery	7	10.4			
	After using contrast medium	7	10.4			
	When the condition is bad (during fever)	4	5.9			
	When using drugs that adversely affect renal function	3	4.4			
	In patients receiving chemotherapy	2	3.0			
	In patients taking antibiotics for a long term	1	1.5			
	In patients who are at risk of hydronephrosis due to tumor	1	1.5			
	In patients planning to use narcotics	1	1.5			

Q3. 腎機能の指標に関する結果を Table 15 に示す。こちらも(Q3-1)、看護師では回答が多岐にわたったが、約 8 割が「SCr」と回答された。また約 6 割が、「その他」を回答し、その内容としては「尿量」と記載された。腎機能の指標 (Q3-2) として、75 名 (48.7%) の看護師が  $\text{eGFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)$  を挙げていた(Q3-1)が、136 名 (88.3%) の看護師が  $\text{eGFR}(\text{mL}/\text{min})$  との違いを認識していなかった。Q4. 腎障害患者と薬に関する結果および Q5. 薬剤部(看護部) とのかかわりについての集計結果を Table 16 に示す。



Table 15. Answer of Q3-1 to Q3-3

		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	Nurse		Pharmacist	
												all	%	all	%
	(number)	21	14	20	24	12	17	11	14	9	12	154		23	
Q3-1 Multiple answers allowed.	SCr	21	8	16	18	9	16	11	10	6	9	124	80.5	18	78.2
	eGFR-COR	16	6	15	11	3	6	4	5	3	6	75	48.7	12	52.2
	CCr	8	9	7	13	4	10	7	4	4	5	71	46.1	22	95.7
	No answer	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	4	2.6	0	0.0
	Other	26	8	17	15	10	12	7	12	6	10	123	79.9	3	13.0
	Urine output*	19	8	13	11	8	11	6	11	6	7	100	64.9	3	13.0
Q3-1 Other answer. 23 of nurses answered. Multiple answers allowed.	BUN	6	0	4	2	2	1	1	1	0	4	21	13.6		
	Edema	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1.3		
	Serum potassium concentration	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	1.3		
Q3-2	Yes	1	0	4	0	0	3	0	0	0	2	10	6.5	20	87.0
	No	19	12	16	23	11	12	11	13	9	10	136	88.3	3	13.0
	No answer	1	2	0	1	1	2	0	1	0	0	8	5.2	0	0.0
Q3-3	Yes	3	5	4	3	0	1	3	1	1	4	25	16.2	21	91.3
	No	17	7	16	21	12	16	8	13	7	8	125	81.2	2	8.7
	No answer	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	4	2.6	0	0.0

①ICU ② gynecology ③ Circulatory ④ Digestive surgery ⑤Ophthalmology ⑥neurosurgery  
⑦Orthopedics ⑧recuperation1 ⑨recuperation 2 ⑩Palliative Medicine

SCr, serum creatinine concentration; eGFR-COR, estimated glomerular filtration rate corrected by body surface area; CCr, creatinine clearance; CRP, C-reactive protein; BUN, blood urea nitrogen;

\*Since there were many answers, it's listed separately.

Table 16. Answer of Q4-1 Q5-1 Q5-3

		Nurse												Pharmacist	
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	all	%	all	%
	(number)	21	14	20	24	12	17	11	14	9	12	154		23	
Q4-1	Yes	3	5	4	3	0	1	3	1	1	4	25	16.2	11	47.8
	No	17	7	16	21	12	16	80	13	7	8	125	82.5	12	52.8
	No answer	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	4	1.3	0	0.0
Q5-1	Yes	5	1	1	1	1	4	2	2	0	0	17	11.0		
	No	16	13	19	23	11	13	9	12	9	12	137	89.0		
Q5-3	Yes	20	13	16	19	12	15	8	12	7	10	132	85.7	23	100.0
	No	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	4	2.6	0	0.0
	No answer	1	1	4	4	0	1	2	1	2	2	18	11.7	0	0.0

①ICU ② gynecology ③ Circulatory ④ Digestive surgery ⑤Ophthalmology ⑥neurosurgery  
 ⑦Orthopedics ⑧recuperation1 ⑨recuperation 2 ⑩Palliative Medicine

Q4-1 (中毒症状を経験したことがあるか), Q5-1 (薬剤師に投与量が適正か質問したことがあるか), および Q5-3 (減量が必要な薬剤一覧のような表があれば日常業務で役にたつか)の回答を Table 16 に示す。薬剤による中毒症状の経験者は、看護師では 25 名 (16.2%)、薬剤師では 11 名 (47.8%) であった。また、薬剤の投与量について、薬剤師に相談した看護師の割合は 17 名 (11.0%) であった。腎障害患者に対して減量が必要な薬剤一覧のような表があれば役に立つと回答した看護師、薬剤師はともに多かった(それぞれ 85.7% および 100%)。Q4-2 (中毒症状を経験した薬剤)、4-3 (透析患者や腎障害患者で、特に気をつけなければならない薬剤)の回答を Table 17 に示す。

Table 17. Answer of Q4-2 Q4-3

	Nurse	(Number)	pharmacist	(Number)
Q4-2 22 of nurses, 11 of pharmacist answered. Multiple answers allowed.	Prednisolone	5	Antipsychotics (antipsychotics 2, benzodiazepines 8)	10
	Digoxin	4	Antiepileptic drug (antiepileptic drug 5, Levetiracetam 2)	7
	Antibacterial drug (tazobactam/piperacillin 1, acyclovir 1, vancomycin 1)	3	Antibacterial drug (antibacterial drug 2, acyclovir 2, vancomycin 2)	6
	Edaravone	3	Magnesium oxide	4
	Contrast agent	2	Digoxin	3
	NSAIDs (NSAIDs2, Loxoprofen 1)	2	Lithium	2
	Warfarin potassium	2		
	Methotrexate	1		
Q4-3 64 of nurses, 23 of pharmacist answered. Multiple answers allowed.	NSAIDs (NSAIDs 13, Loxoprofen 18, Flurbiprofen 3, Diclofenac 3)	37	Antibacterial drug (antibacterial drug 4, levofloxacin 3, vancomycin 3, tazobactam/piperacillin 3, acyclovir 1, oseltamivir 2, aminoglycoside 2)	18
	Antibacterial drug (antibacterial drug 7, amantadine 2, vancomycin 2, aminoglycoside 1, levofloxacin 1, ciprofloxacin 1, acyclovir 1)	15	Anticoagulants (apixaban 4, edoxaban 2, rivaroxaban 3, enoxavaline 1, DOAC1)	11
	Potassium preparation	15	Diabetes drug (hypoglycemic agent 2, metformin 5, glimepiride 2)	9
	Magnesium oxide	12	H <sub>2</sub> blocker (H <sub>2</sub> blocker 1, famotidine 6)	7
	Antiarrhythmic drug (antiarrhythmic drug 2, cibenzoline 3, disopyramide 1, amiodarone 1)	7	NSAIDs (NSAIDs 1, Loxoprofen 4, Diclofenac 1)	6
	Contrast agent	7	Antiarrhythmic drug (disopyramide 2, cibenzoline, succinate)	3
	Antitumor agent (anticancer agent 2, cisplatin 3)	5	Allopurinol	3
	Edaravone	5	Potassium preparation, thiazide diuretic	2 (each)
	Aluminum preparations, diuretics, diabetes drugs, warfarin potassium, allopurinol, dogmatyl	2 (each)	Levetiracetam, digoxin, lithium, tramadol, hydrochloride, cisplatin, aluminum preparations, morphine hydrochloride	1 (each)

腎機能評価の意識向上にむけて

勉強会には医師 2 名、看護師 55 名、薬剤師 15 名の参加があった。当日参加できなかった方のために、後日添付資料を院内メールにて配布した。また 2 回目のアンケートは、最初のアンケートと同じ人数 23 名(回収率 100%) の薬剤師から回答を得た。薬剤師のみへの 2 回目のアンケートの Q ア. 看護師からの問い合わせの増加について、「はい」が 4 名、「いいえ」が 19 名と回答した(図表示さず)。Q イ. 看護師からの相談を受けた薬剤師数について、取り組み前後で Table 18 に示す。

Table 18. Comparison of answering of Q5-1 (first questionnaire) and Q イ (second questionnaire)

	Answer of Q5-1 (first questionnaire)	Answer of Q イ (second questionnaire)
Yes	3 (13%)	* 8 (34.8%)
No	20 (87%)	15 (65.2%)

\*: NS: vs Q5-1 (first questionnaire)

取り組み後(【Q イ (second questionnaire)】) は、8 名と最初のアンケート (Q5-1) より増加傾向 ( $p=0.16$ ) にあった。Q ウ. 質問内容と Q エ. 看護師からのアンケート結果についての意見などを Table 19 に示す。

Table 19. Answer of Q ウ, エ (second questionnaire)

Q ウ	Contents of inquiries (multiple answers allowed)
①	Should the dose of magnesium citrate solution, which is administered prior to colonoscopy in patients undergoing dialysis, be reduced?
②	An order to administer meropenem to a 79-year-old patient with a serum creatinine level of 0.77 mg/dL and an iliopsoas muscle abscess has been received from a physician. Renal function is normal, but is the dosage low?
③	Renal function of a patient receiving high calorie infusions for renal failure showed an improving trend, but the infusions were not changed and were ongoing. How long can this continue?
④	Why is the frequency of administration different for different renal functions like tazobactam/piperacillin or ceftriaxone?
⑤	Famotidine 40 mg/day is prescribed for a dialysis patient, but should the dose be reduced?
⑥	Acetazolamide is prescribed for a dialysis patient at 250 mg/dose once daily, but should the dose be reduced?
⑦	A patient taking pilsicainide had QT interval prolongation on an electrocardiogram and consulted to check if it was due to the drug. The prescription was 50 mg/dose twice daily at 22.8 mL/min in eGFR (not corrected for body surface area).
⑧	There is a patient who has been experiencing decreased appetite and a tendency to bradycardia. Is this an effect of digoxin?
⑨	Is it okay to continue loxoprofen in a patient with renal impairment, even though the patient is no longer in pain?
⑩	There is a patient who has been urinating less and less for the past 2-3 days. Is there any association with the drugs?
⑪	There is a patient whose renal function has improved rapidly. I heard that kidney function would not return to normal. Is this possible?
⑫	Can the patient with poor renal function be given a drug (drug name unknown)?
⑬	For a patient with CCr 30 mL/min, there is a prescription to administer vancomycin 500 mg/dose twice daily starting in the afternoon. How many hours should there be between the first dose and the second dose?
Q エ	Opinions and impressions (number) ( multiple answers allowed)
①	I was surprised that there was not much awareness of renal function (15).
②	I think I neglected to look at “urine output.” (10)
③	I felt that I should be careful after contrast medium (7).
④	I found that some nurses are more knowledgeable about renal excretion drugs than I expected. (3)
⑤	It was thought that with nurses' busy workload, it was inevitable that they were not constantly able to watch (2).

#### 4-1-4. 考 察

今回、患者の腎機能に関する評価について、当院の病棟看護師および薬剤師にアンケートを行い、その結果を踏まえて、意識向上を目的とした取り組みを行った。アンケートの結果、主に次の 4 つの課題が明らかになった。腎機能の評価などについて「どの程度認識があるのか」という点において、課題 1：腎機能の指標とし、75 名 (48.7%) の看護師が eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) を挙げていたが、136 名 (88.3%) の看護師が eGFR (mL/min) との違いを認識していなかった。課題 2：「尿量」を把握しているという薬剤師は 3 名 (13.0%) と少なかった。「職種間に違いが見られるのか」という点においては、課題 3：多くの薬剤師 (18 名 (78.3%)) が、腎機能の把握を「常に行っている」と回答したのに対して、看護師では「常に行っている」という回答が少なかった。「お互いが学ぶべきことはあるのか」という点においては、課題 4：腎障害患者の薬剤について確認するためのコミュニケーションが、薬剤師と看護師間でできていないことである。

まず課題 1 について、Table 15 に示すように、Q3-1 「腎機能の指標としてどれをみましますか？」に対して、75 名 (48.7%) の看護師が eGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>) を挙げていた。当院の電子カルテでは、eGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>) が表記され、基本的に投薬時の調節に用いることができない。薬剤師では、20 名 (87.0%) が eGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>) と eGFR(mL/min) の区別を理解していた。

松坂ら<sup>94)</sup>の報告では、50% の理解とされていたが、当院における薬剤師の理解は高いことが明らかになった。しかしながら、136 名 (88.3%) の看護師は eGFR (mL/min) との違いを認識していなかった。さらに、電子カルテ上に推算 CCr が表記されており、体重や年齢によって、実際の値と乖離する場合があるが、71 名 (46.1%) の看護師がこれを指標と捉えていた。また、およそ 125 名 (81.2%) の看護師は、そのパラメータ自体の意味を認識していなかったため、薬剤師が看護師に対して、上記の情報を正しく認識してもらうための説明など、定期的な啓発活動が必要となる。

課題 2 については、薬剤師が参考にすべき点でもあり、例えば腎機能の指標として、100 名 (64.9%) の看護師が「尿量」と回答したのに対し、「尿量」を把握している薬剤師は 3 名 (13.0%) と少なかった。「尿量」の適正な把握は、AKI の判断において重要であるため、病棟活動においては、薬剤師は、特に意識して確認すべき重要なポイントであると考えられた。

課題 3 の「職種間に違いが見られるのか」について、Fig. 19 に示すように、多くの薬剤師 (18 名 (78.3%)) が、腎機能の把握を「常に行っている」と回答したのに対して、看護師では「常に行っている」という回答が少なかった。これは、薬剤師が主に投薬の機会に患者とかわり、患者に処方された薬剤が個々の患者に適切な量かどうかを中心にみているのに対して、看護師は患者の状態全般にかかわる機会が非常に多いことに起因すると考えられる。

看護師の業務は、患者の環境整備、体位交換、移送などの日常生活行動援助やバイタルサ

インの測定・皮膚・傷状態のチェック・患者からの情報収集、医師記録の診察介助、輸液管理などの治療など、多岐にわたる。そのため、常時検査値や腎機能を意識するのは困難と考えられた。

実際に、Q2-1「あまり把握できていない」と回答した 21 名のうち、13 名 (61.9%) の看護師が「ほかにもみるポイントがあるため見切れない」と回答していた。Q2-3「どのような時(きっかけ)ですか？」での質問に対しては、「in-out バランスが悪い時(脱水・尿量の変化時・むくみがある時)」や「化学療法を受けている患者」、「鎮痛剤を使用している患者」、「手術後」や「抗菌薬の長期投与患者」など多くのケースをイメージした回答があったことから、多くの業務があるなかで、薬剤による腎機能障害が起こっていないかどうかなど、特に腎機能に注意が必要なタイミングを意識して、その把握に努めている様子が窺えた (Table 14)。ICU において「常にみている」との回答率が高かったのは、日常的に循環動態が変化しやすい患者と接しているため、腎機能への意識が高いと推察される。

このように看護師と薬剤師の間で、腎機能評価に関する意識の違いがあると、例えば薬の服用後の評価を誰が、いつ確認しているかが問題となる。それぞれの職種で、多職種が確認していると考えているとすれば、AKI が手遅れとなる可能性がある。そのため、意識の違いをお互い理解しておくことは重要である。

次に、課題 4 の「お互いが学ぶべきことはあるのか」について考察する。Q5-1「腎障害患者の薬剤について、適正量かどうか薬剤師に確認したことがありますか?」「薬剤師は確認されたことがありますか?」において、ともに 1 割程度であり、その頻度は非常に低かった (Table 16 および Table 18)。看護師が相談したと回答した薬剤は、抗菌薬 6 名 (35.1%)、NSAIDs 2 名 (11.8%)、アセトアミノフェン 1 名 (5.9%)、酸化マグネシウム 1 名 (5.9%) であったのに対し、薬剤師が相談を受けたと回答した薬剤は抗菌薬 3 名 (100%)、糖尿病用薬 1 名 (33.3%) となっており (図表示せず)、意識のずれが認められたため、より多くの情報を共有できるようにすべきであると考えられる。

透析患者や CKD 患者において、特に注意が必要な薬剤については (Table 17)、看護師、薬剤師の認識が一致するものが多かった。しかしながら、薬剤師には「H<sub>2</sub> ブロッカー」の回答があったが、看護師にはその回答がなかった。H<sub>2</sub> ブロッカーは、腎排泄型の薬剤が多いため、注意が必要な薬剤である。また逆に看護師では、「造影剤」の回答があり、薬剤師にはその回答がなかった。看護師の回答では、Q2-3 (Table 14)、腎機能を把握するタイミングの 1 つにも「造影剤の使用後」が挙げられていた。薬剤師は、造影剤を「薬」としての認識ではなく、「検査薬」として認識している可能性もある。しかし使用後に腎障害を起こす危険性があり、薬剤師も気をつけなければならない薬剤であると認識させられた。

アンケート後、腎機能評価の意識向上を目的とした取り組みを行った。病棟へ薬剤と共に上がる処方せん控えへの印字によって、配薬時には絶えず、【腎】や患者の腎機能を目にすることになるため、腎障害患者への投薬については、腎機能を意識するようになると考えられた。

また、勉強会は主に看護師を対象とした勉強会とし、事前に質問を集め、そのなかでも比較的基本的なことに対して回答した。普段から同様の質問でも、薬剤部へ連絡をすれば、対応することを訴え、お互いのコミュニケーションが重要であることを話した。

取り組み後にとった薬剤師へのアンケート結果 (Table 18) は、看護師からの腎機能と薬剤関連の質問が増えたこと ( $p=0.16$ ) が確認された。3 ヶ月間で、2 件以上の相談を受けた薬剤師もいた。相談内容 (Table 19) も、薬剤による腎機能障害の確認のほかに、適切な投与量の調節に関するものもあり、意識とコミュニケーションが少しでも向上したと考えられる。

今回の活動を行い、薬剤師が学ぶことができたこととして、腎機能に注意が必要なタイミング、例えばどのような医療行為後であるのかなどを意識して把握するようにしなければならないこと、尿量をチェックすること、造影剤投与後の確認の重要性などに気付けたことは腎機能を評価する際の意識向上につながったと思われる。

以上、今回の検討によって、腎機能評価 1 つにしてもそれぞれの立場からみるポイントやタイミングに異なる点があることが再認識された。また、看護師・薬剤師の相互の業務内容・知識を理解しあい、学べるところを探ることは、お互いの意識向上のために重要であると考えられた。

#### 利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

#### 4-2. 小 括

CKD は心・脳血管イベントの重大なリスク要因であるため、CKD 患者の第 1 の目的は QOL を著しく損なうような ESKD への進展を防止または遅らせることである。そのために「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018<sup>1)</sup>」には、栄養、血圧管理、貧血、血清リン値、尿酸などの管理について詳細に指針が記載されている。これらについての関わりかたには、薬剤師のみで関与できる方法や多職種と連携してフォローしていく方法などいろいろな方法があると考えられる。今回は、入院、外来でも多くの患者をみる看護師との協力が不可欠であると考えられた。

そこで、本章では「腎機能」という点においても、看護師との認識の違いはあるのか、薬剤師の病棟活動での新しいヒントになることはあるのかなどを調べるために検討を行った。本検討により、薬剤師が学ぶことができたことが 3 点あった。1 つ目は、透析患者や CKD 患者において特に注意が必要な薬剤を挙げることの質問について (Table 17)、看護師では、「造影剤」の回答があり、薬剤師にはその回答がなかった。看護師の回答 (Q2-3 (Table 14)) では、腎機能を把握するタイミングの 1 つにも「造影剤の使用後」が挙げられていた。確かに、使用後に腎障害を起こす危険性があり、薬剤師も気をつけなければならない薬剤であ



ると再認識させられた。

2 つ目は、腎機能の指標として、100 名 (64.9%) の看護師が「尿量」と回答したのに対し、「尿量」を把握している薬剤師は 3 名 (13.0%) と少なかった。「尿量」の適正な把握は、AKI の判断において、SCr などと同様に重要である。しかし一般的に薬剤師は「尿量」に対する意識が欠如していることがうかがえた。この原因として、尿量が減少し AKI を発症するまでの過程を、臨床現場であまり遭遇することがないことが要因ではないかと考える。また後輩薬剤師への教育についても、CCr や SCr などの確認の指導は、常日頃行われるが、「尿量」についての確認は、把握しようとする先輩薬剤師も限られていることも原因ではないかと考える。そのため「尿量」をみるという意識向上に向けて、普段からみることを重要視している ICU や循環器病棟を少しでも早期に経験することも重要ではないかと考える。

3 つ目は、腎機能をみるタイミングや患者であるが、看護師は多くの業務があるなかで、薬剤による腎機能障害が起こっていないかどうかなど、特に腎機能に注意が必要なタイミングを意識して、その把握に努めている様子が窺えた。薬剤師も、現在みている腎機能がどのような医療行為後の値であるかを意識して把握する必要があると考えられた。

問題点として、お互いのコミュニケーションの程度であるが、「腎障害患者の薬剤について、適正量かどうか薬剤師に確認したことがありますか?」「薬剤師は確認されたことがありますか?」において、ともに 1 割程度であり、その頻度は非常に低いことがわかった (Table 16 および Table 18)。「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018<sup>1)</sup>」には、CKD 患者へ腎排泄性薬物を投与する際に、腎機能に応じた投与方法・量とすることは強く推奨されることが記載されている。Bhardwaja ら<sup>96)</sup>は、CKD 患者への不適切処方が起こりやすい薬剤が処方された際の、薬剤師からの警告通知による不適切処方の減少効果を報告している。

今回学ぶことができた点を踏まえ、患者の状態を身近でみている看護師と薬剤の薬物動態に精通している薬剤師がもっと共に協力をしていけば、より効率的に CKD 患者の薬物適正治療に貢献できると考えられた。

## 総 括

AKI が発症すれば、透析治療に至る重度の障害となる場合があり、著しい QOL の低下に繋がる可能性がある。そのために、AKI の発症を予防することは重要である。また AKI の発症の有無に関わらず、CKD へ移行した場合には、ESKD への進行をいかに抑制するかが重要である。そのため、薬剤師が、腎臓病・透析・CKD などの薬物治療の専門知識を生かして、これらの発症や進行を抑制するために、患者のアドヒアランス向上や有効かつ安全な薬物治療に貢献していくことが求められている。本研究では、腎障害の予防・治療において、薬剤師の果たすべき役割について、「急性腎障害の予防」「薬剤性腎障害の原因探索」「急性腎障害の薬物治療」「慢性腎臓病患者の対応」の 4 章にわけて検討し、以下の結論を得た。

### 「急性腎障害の予防」

慢性心不全およびうつ血性心不全で入院した患者に対して、脱水予見チェックシートを作成し、AKI の発症に対する改善効果や脱水予見チェックシートの使用前後における薬学的管理について検討した。その結果、シートを使うことによって、食事量、体重の増減、発熱の有無、腎機能、尿量などを経時的に、また輸液量や利尿薬の変化などの多くの項目を漏れなく確認ができるようになり、有意に AKI の発症を減らすことができた。また、薬学的管理の増加も見られた。

ACV による AKI の症例を踏まえ、抗ウイルス薬を投与する際に注意しなければならないポイントを記した薬剤師のためのチェックリストを考案した。

さらに、GS を原疾患にもつ低 K 血症患者の症例より、当施設で低 K 血症患者を容易に把握できるように、電子カルテ上の監査画面で血清 K 値を把握できるようにした。また注意すべき薬剤(低 K 血症患者には禁忌や注意をして服用しなければならない薬剤一覧)を電子カルテ上で認識できるようにした。

このように、本章の内容は、病院薬剤師の日常業務の中で、いずれの項目も注意しなければならない事項である。当然のことのような内容でもあり、おろそかになりがちである。そのため、注意事項を明確にしたチェックシートや一覧表のようなリストなどの対策が有効であると考えられた。薬剤の特徴を認識している薬剤師は、これらの領域で大きく関わることができると考えられた。

### 「薬剤性腎障害の原因探索」

TAZ/PIPC の主な副作用は、肝酵素値上昇と下痢が挙げられる。AKI も添付文書に副作用として記載されているが、その発生頻度は AKI の場合で 0.3% とされている。しかしながら、臨床現場では、さらに多くの症例があるのではないかと考えられた。TAZ/PIPC の投与量は、CCr が 10 mL/min より大きく 40 mL/min 未満の場合は、1 回 4.5 g を 1 日

2 回投与するか、または 1 回 2.25 g を 1 日 3 回投与するかの 2 通りの方法が可能とされている。また重症患者においては、1 回 4.5 g を 1 日 3 回投与するか、または 1 回 2.25 g を 1 日 4 回投与する方法が推奨されている。しかし CCr が 40 mL/min 未満の患者において、それぞれの方法の違いが、腎機能にどのように影響を与えるかを検討した報告は見られない。本研究における検討の結果、1 回あたりの投与量が多い場合(1 回 4.5 g)に、AKI の発症頻度が多く、そのため疾患の治療に影響を及ぼすことを報告した。よって投与回数よりもむしろ 1 回あたりの投与量を減らすことが、高リスクにある肺炎患者の治療において、CKD 患者には好ましいことが示唆された。これらの観点も薬剤師の職能の特性を活かしたものであり、他の薬剤の使用にも応用できる可能性が高いと思われる。

#### 「急性腎障害の薬物治療」

AKI に関する根本的な治療薬はないため、治療の主軸は血行動態の安定化となる。AKI が進行し循環動態が不安定な場合、CHDF が選択される。しかし大量の水分除去が行われるため、薬物動態に大きく影響を与える。本検討は、CHDF 下での VCM 投与に関して、VCM の薬物動態を SZ 法で検討したものである。この方法で欠点となるのが、最終消失相を把握するための採血が、CHDF の回路閉塞に伴うことにより、一時中断してしまうことが、投与設計を行う際の支障となっていた。

検討の結果、消失相での採血時間を比較的短い 5 ～ 6 時間にした場合と、従来通り長時間 17 ～ 18 時間とした場合の違いにより、VCM の分布容積およびクリアランスなどの薬物動態にいずれの時間帯で行ったとしても変化はないことが示唆された。その結果、より短い時間 (5 ～ 6 時間)でも解析でき、速やかに VCM を有効血中濃度内に到達させることが確認できた。薬物動態の解析も薬剤師職能の特徴的なものであり、積極的に取り組んでいくことが肝要と思われる。

#### 「慢性腎臓病患者の対応」

CKD は心・脳血管イベントの重大なリスク要因であるため、CKD 患者の対応の第 1 の目的は QOL を著しく損なうような ESKD への進展を防止または遅らせることである。そのために「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018<sup>1)</sup>」には、栄養、血圧管理、貧血、血清リン値、尿酸などの管理について詳細に指針が記載されている。この多くの範囲をフォローしていくためには医師のみでは困難であり、薬剤師や看護師、そのほか多職種と連携していく必要がある。特に入院、外来でも多くの患者をみる看護師との協力が不可欠であると考えられた。そこで、本章では「腎機能」という点において、どのような視点や考え方をもって、患者の腎機能の把握につとめているのか、そして薬剤師の病棟活動での新しいヒントになることはあるのかを調べるために検討を行った。

本検討により看護師からつぎのようなことを学ぶことができた。① 看護師はさまざまな医療行為後に腎機能を把握しようと努めていることより、薬剤師も現在見ている腎機能が

どのような医療行為後であるのかを意識して着目すること ② 腎機能の指標として、患者の「尿量」にも注意すること ③ 透析患者や腎機能障害患者において、「造影剤」にも注意することが必要であることが示唆された。医療に従事する他職種の活動を鑑みながら、薬剤師の職能拡大をすることの重要性があることも再確認された。

このように AKI の予防やその治療から、CKD へ移行する過程やその後のフォロー、また AKI 発症の有無に関わらず CKD の進行の抑制に関して、薬剤師が寄与できることが多いことが示された。

第一章については、薬剤師から考えると当然のような注意事項であるが、多職種や患者からみると意外な注意事項であったり、そもそも認識がなかったことなどがある。この認識の相違に気づき、薬剤師がどのように注意喚起ができるかを常に考えていかなければならぬのではと考えられた。また第二章および第三章は、急性期に関わることができる薬剤師が限られていることが原因とも思われる。薬剤師教育の中で、急性期の患者への介入時期を早い段階から構築することが重要と考えられた。

AKI 発症の原因が一つでないことから、同一患者が AKI を再発することも考えられる。AKI の発症回数と CKD への移行率にも関連があるとされ、AKI 単回発症群と比較して複数回発症群は stage4 CKD への移行率も高く相関があると報告されている<sup>97)</sup>。特に AKI の根本的な治療薬などがない現時点においては、発症の予防・進展阻止は重要である。そのため各種薬剤の副作用や特徴(吸収、分布、代謝、排泄)を理解している薬剤師からの視点で、腎障害の予防および治療に大きく貢献できると考えられた。

## 謝 辞

本研究は神戸学院大学薬学部の研究員として同大学薬学部臨床薬学研究室 徳山 尚吾 教授の指導のもとに行ったものである。

学位論文提出の機会を与えていただくとともに、本論文の作成にあたり多大なるご指導とご鞭撻を賜りました神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室 徳山 尚吾 教授に改めて心より感謝申し上げます。

本論文の作成にあたり、御校閲ならびに御助言を賜りました神戸学院大学薬学部 橋田 亨 教授、白川 晶一 教授に心から感謝いたします。

本研究の遂行ならびに論文作成に際し、多大なる御指導、御助言を賜りました神戸学院大学薬学部 森本 泰子 非常勤講師に心から御礼申し上げます。

本研究の推進にあたり、多大なる御協力と数多くの御助言を賜りました医療法人徳洲会 八尾徳洲会総合病院薬剤部 大里 恭章 薬剤部長 ならびに薬剤部の皆様に心より感謝申し上げます。

さらに、本研究の推進にあたり、多大なる御協力と終始有益な御助言をいただきました医療法人沖縄徳洲会吹田徳洲会病院薬剤部 長島 裕樹 薬剤部長 ならびに薬剤部の皆様に心より御礼申し上げます。

末筆ながら、私の研究活動について、たいへん長く心配と苦勞をかけたにも関わらず、辛抱強く支援し、そして時に叱咤、激励し、温かく見守ってくれた 妻 に心から感謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) Evidence-based clinical practice guideline for CKD 2018. *JSN*, **60**, 1037-1119 (2018).
- 2) Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V. Acute renal failure. *N Engl J Med*, **334**, 1448-1460 (1996).
- 3) Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. Acute dialysis quality initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative(ADQI) group. *Crit Care*, **8**, R204-212 (2004).
- 4) Coca S.G., Peixoto A.J., Garg A.X., Krumholz H.M., Parikh C.R. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, **50**, 712-720 (2007).
- 5) Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G., Levin A. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, **11**, R31 (2007). doi: 10.1186/cc5713.
- 6) Joannidis M., Metnitz B., Bauer P., Schusterschitz N., Moreno R., Druml W., Metnitz. P. G. H. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*, **35**, 1692-1702 (2009).
- 7) Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) acute kidney injury work Group, *Kidney Int. Suppl* 2, 19-22 (2012).
- 8) Shibata A., Kadowaki D., Shimoishi K., Urata Y., Mori N., Miyamura S. Multicenter actual condition survey of renal excretion drugs brought to hospital by inpatients. *Jpn J Nephrol Pharmacother*, **1**, 139-144 (2012).
- 9) Yuki A., Takanori Y., Naohiro S., Tasuharu A. Development and evaluation of the dosage checking system for appropriate prescription according to renal function. *jsnp*, **56**, 283-288 (2020).
- 10) Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J., Abulfaraj M., Alqahtani F., Koulouridis I., Jaber B.L. for the Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, **8**, 1482-1493 (2013).
- 11) Grams M.E., Sang Y., Ballew S.H., Gansevoort R.T., Kimm H., Kovesdy C.P.,

- Naimark D., Oien C., Smith D.H., Coresh J., Sarnak M.J., Stengel B., Tonelli M ; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* **66**, 591-601 (2015).
- 12) Kaneko H., Suzuki S., Goto M., Arita T., Yuzawa Y., Yagi N., Murata N., Kato Y., Kano H., Matsuno S., Otsuka T., Uejima T., Oikawa Y., Sagara K., Nagashima K., Kirigaya H., Sawada H., Aizawa T., Yajima J., Yamashita T. Incidence and predictors of rehospitalization of acute heart failure patients. *Int Heart*, **56**, 219-225 (2015).
  - 13) Tsuchihashi M., Tsutsui H., Kodama K., Kasagi F., Setoguchi S., Mohr M., Kubota T., Takeshita A. Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, **142**, 20A-26A (2001).
  - 14) Li Z., Cai L., Liang X., Du Z., Chen Y., An S., Tan N., Xu L., Li R., Li L., Shi W. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS ONE*. **9**, e0114369 (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0114369.
  - 15) Wang Y.N., Cheng H., Yue T., Chen Y.P. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury in patients hospitalized with acute heart failure in a Chinese cohort. *Nephrology (Carlton)*, **18**, 489-496 (2013).
  - 16) Zhou Q., Zhao C., Xie D., Xu D., Bin J., Chen P., Liang M., Zhang X., Hou F. Acute and acute-on chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcome. *BMC Nephrology*, **13**, 51 (2012). doi: 10.1186/1471-2369-13-51.
  - 17) 末永祐哉. 利尿薬の基礎と薬物治療における実践ポイントー急性非代償性心不全へのループ利尿薬の使い方. *薬局*, **68**, 73-79 (2017).
  - 18) Testani J.M., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during the treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, **106**, 1763-1769 (2010).
  - 19) 日本老年医学会編, “高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015”, メジカルビュー社, 東京, p84 (2015).
  - 20) Maruyama S., Tsuboi N., Katsuno T., Matsuo S. Acute kidney injury : Progress in diagnosis and treatments. topics : V. Prevention and treatments ; 1. Prevention of acute kidney injury. *Internal Medicine*, **103**, 1130-1137 (2014).
  - 21) Taniguchi H., Ushigome K. The development of a pre-dehydration check sheet for independent community dwelling elderly. —A continuation of research about pre-

- dehydration among elderly individuals who had been admitted to or regularly visited an elderly-care institution—. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, **54**, 381-391 (2017).
- 22) Clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *JSN*, **59**, 419-533 (2017).
  - 23) Hamblin S., Rumbaugh K., Miller R. Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: An evidence-based approach. *J Trauma Acute Care Surg*, **73**, 1484-1490 (2012).
  - 24) Hassan Y., Kassab Y., Aziz N.A., Akram H., Ismail O. The impact of pharmacist-initiated interventions in improving acute coronary syndrome secondary prevention pharmacotherapy prescribing upon discharge. *J Clin Pharm Ther*, **38**, 97-100 (2013).
  - 25) Zhai X.B., Gu Z.C., Liu X.Y. Effectiveness of the clinical pharmacist in reducing mortality in hospitalized cardiac patients: a propensity score-matched analysis. *Ther Clin Risk Manag*, **12**, 241-250 (2016).
  - 26) Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H.W., Tsai E.J., Wilkoff B.L. American college of cardiology foundation; american heart association task force on practice guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, **62**, e147-e239 (2013).
  - 27) Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, **37**, 2129-2200 (2016).
  - 28) Sato N., Kajimoto K., Keida T., Mizuno M., Minami Y., Yumino D., Asai K., Murai K., Muanakata R., Aokage T., Sakata Y., Mizuno K., Takano T. TEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in



- Japan (from the ATTEND Registry). *Circ J*, **77**, 944-951 (2013).
- 29) Peterslund N.A. The Treatment of herpes zoster infections. *Scand J Infect Dis*, **47**, 80-84 (1985).
  - 30) Nakashima H., Tsutsumi K., Hashiguchi M., Ebihara A. Pharmacokinetics of Beta-methyldigoxin. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*, **20**, 441-446 (1989).
  - 31) Potter J.L., Krill C.E. Acyclovir crystalluria. *Pediatr Infect Dis*, **5**, 710-712 (1986).
  - 32) 青地聖子, 衛藤光. Valaciclovir による神経症状と腎機能障害. 皮膚病診療, **27**, 1327-30 (2005).
  - 33) Yamamoto Y., Suganuma A., Mishima N., Horibe C., Saito Y. A case of acute renal failure due to valacyclovir in an elderly patient with progressive supranuclear palsy. *IRYO*, **63**, 735-739 (2009).
  - 34) Kardalas E., Paschou S.A., Anagnostis P., Muscogiuri G., Siasos G., Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect*, **7**, R135-R146 (2018).
  - 35) Barnes P.J. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*, **188**, 901-906 (2013).
  - 36) 堀込実岐, 山崎恭平, 若林靖史, 布施谷仁志. 発作性心房細動の治療に難渋した Gitelman 症候群の 1 例. 心臓, **40**, 81-86 (2008).
  - 37) Topal C., Algun E., Sayarlioglu H., Erkoc R., Soyoral Y., Dogan E., Sekeroglu R., Cekiciet S. Diurnal rhythm of urinary calcium excretion in adults, *Ren Fail*, **30**, 499-501 (2008).
  - 38) Cruz D.N., Shaer A.J., Bia M.J., Lifton R.P., Simon D.B., Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int*, **59**, 710-717 (2001).
  - 39) Byrne A.L., Bennett M., Chatterji R., Symons R., Pace N.L., Thomas P.S. Peripheral venous and arterial blood gas analysis in adults: are they comparable? A systematic review and metaanalysis. *Respirology*, **19**, 168-175 (2014).
  - 40) Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., Mourad N.A., Trujillo T.N., Overholser B.R., Kovacs R.J. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, **6**, 479-487 (2013).
  - 41) Tröger U., Meyer F.P. Influence of endogenous and exogenous effectors on the pharmacokinetics of theophylline. Focus on biotransformation. *Clin Pharmacokinet*, **28**, 287-314 (1995).
  - 42) Shibli A.A., Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol*, **5**, 55-61 (2015).

- 43) Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim S.J, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*, **346**, e8525 (2013). doi: 10.1136/bmj.e8525.
- 44) Nishihara G., Higashi H., Matsuo S., Yasunaga C., Sakemi T., Nakamoto M. Acute renal failure due to hypokalemic rhabdomyolysis in Gitelman's syndrome. *Clin Nephrol*, **50**, 330-332 (1998).
- 45) Sahashi K., Ibi T. Pathogenesis and clinical features of rhabdomyolysis. *J Jpn Soc Intensive Care Med*, **16**, 242-245 (2009).
- 46) Kane-Gill S.L., Sileanu F.E., Murugan R., Trietley G.S., Handler S.M., Kellum J.A. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, **65**, 860-869 (2015).
- 47) Cartin-Ceba R., Kashiouris M., Plataki M., Kor D.J., Gajic O., Casey E.T. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract*, 2012, 691013 (2012). doi: 10.1155/2012/691013.
- 48) Kohli H.S., Bhaskaran M.C., Muthukumar T., Thennarasu K., Sud K., Jha V., Gupta K.L., Sakhuja V. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, **15**, 212-217 (2000).
- 49) Practice guidelines for drug-induced kidney disease 2016. *JSN*, **58**, 477-555 (2016).
- 50) Waxman D.J., Strominger J.L. Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics. *Annu. Rev. Biochem*, **52**, 825-869 (1983).
- 51) Spratt B.G. Penicillin-binding proteins and the future of beta-lactam antibiotics. The seventh Fleming lecture. *J. Gen. Microbiol*, **129**, 1247-1260 (1983).
- 52) Jensen J.S., Hein L., Lundgren B., Bestle M.H., Mohr T., Andersen M.H., Thornberg K.J., Løken J., Steensen M., Fox Z., Tousi H., Sørensen P., Lauritsen A.Ø., Strange D.G., Reiter N., Thormar K., Fjeldborg P.C., Larsen K.M., Drenck N., Johansen M.E., Nielsen L.R., Ostergaard C., Kjær J., Grarup J., Lundgren J.D. Procalcitonin and survival study (PASS) group. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open*, **2**, e000635 (2012). doi: 10.1136/bmjopen-2011-000635.
- 53) Karino F., Nishimura N., Ishihara N., Moriyama H., Miura K., Hamaguchi S., Sutani A., Kuraki T., Ikawa K., Morikawa N., Naora K., Isobe T. Nephrotoxicity induced by piperacillin-tazobactam in late elderly Japanese patients with nursing

- and healthcare associated pneumonia. *Biol. Pharm. Bull*, **37**, 1971-1976 (2014).
- 54) Igarashi K., Hatano S., Uda H., Tamai I., Kawahara M. Frequency of acute renal dysfunction caused by tazobactam/piperacillin and serum concentrations of tazobactam/piperacillin in patient with acute renal failure. *Jpn. J. Ther. Drug Monit*, **31**, 117-122 (2014).
  - 55) Patel N., Scheetz M.H., Drusano G.L., Lodise T.P. Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*, **54**, 460-465 (2010).
  - 56) Johnson C.A., Halstenson C.E., Kelloway J.S., Shapiro B.E., Zimmerman S.W., Tonelli A., Faulkner R., Dutta A., Haynes J., Greene D.S., Kuye O. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther*, **51**, 32-41 (1992).
  - 57) Shiba K. Dosage and administration schedule adjustment of tazobactam/piperacillin based on PK-PD analysis in patients with renal dysfunction. *Jpn J Chemother*, **59**, 359-365 (2011).
  - 58) Watanabe A., Aoki N., Niki Y., Saito A., Kohno S., Shiba K. Clinical pharmacological study of tazobactam/piperacillin in patients with community-acquired pneumonia. *Jpn J Chemother*, **58**, 11-28 (2010).
  - 59) Miyashita N., Matsushima T., Oka M. Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med*, **45**, 419-428 (2006).
  - 60) Hoare Z., Lim W.S. Pneumonia: update on diagnosis and management. *BMJ*, **332**, 1077-1079 (2006).
  - 61) Ferreira F.L., Bota D.P., Bross A., Melot C., Vincent J.L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, **286**, 1754-1758 (2001).
  - 62) Kohno S., Imamura Y., Shindo Y., Seki M., Ishida T., Teramoto S., Kadota J., Tomono K., Watanabe A. Clinical practice guidelines for nursing- and healthcare-associated pneumonia (NHCAP). *Respir Investig*, **51**, 103-126 (2013).
  - 63) Gilbert D.N., Chambers H.F., Eliopoulos G.M., Saag M.S. The sanford guide to antimicrobial therapy(44th edition). Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville, 2014.
  - 64) Shiba K. Phase I study of tazobactam/piperacillin in healthy volunteers. *Jpn J Chemother*, **58**, 1-10 (2010).
  - 65) Drusano G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial

- agents. *Clin Infect Dis*, **36** (Suppl.1), 542-550 (2003).
- 66) Burckhardt B.C., Burckhardt G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, **146**, 95-158 (2003).
  - 67) Landersdorfer C.B., Kirkpatrick C.M.J., Kinzig M., Bulitta J.B., Holzgrabe U., Säorgel F. Inhibition of flucloxacillin tubular renal secretion by piperacillin. *Br J Clin Pharmacol*, **66**, 648-659 (2008).
  - 68) ペントシリン注射用 1g, 2g インタビューフォーム, 改訂第 12 版, 大正富山医薬品株式会社 : 2013.
  - 69) ゴシン静注用 2.25g, 4.5g インタビューフォーム, 改訂 23 版, 大正富山医薬品株式会社 : 2008.
  - 70) Khan F.Y., Abdalhadi A.M., Kazman R., Mudawi D.S., Shariff K., Suliman A., Chaudhry H.S., Sharma R., Elballat A., Yousif A.B., Alshurafa A., Ata F. Frequency of acute kidney injury in patient receiving piperacillin - tazobactam: A hospital-based study from qatar. *Acta Med Indones*, **53**, 156-163 (2021).
  - 71) Kadomura S., Takekuma Y., Sato Y., Sumi M., Kawamoto K., Itoh T., Sugawara M. Higher incidence of acute kidney injury in patients treated with piperacillin/tazobactam than in patients treated with cefepime: a single-center retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*, **5**:13 (2019). doi: 10.1186/s40780-019-0142-6.
  - 72) Kawai T., Kooguchi K., Chiba H., Nakajima S., Oda R., Fukuda M., Oka S., Matsumoto Y. A case of acute kidney injury (AKI) avoiding renal replacement therapy with serial urinary-neutrophil gelatinase associated lipocalin (U-NGAL) measurement. *J Jpn Soc Intensive Care Med*, **27**, 283-284 (2020).
  - 73) Sun J., Sun H., Cui M., Sun Z., Li W., Wei J., Zhou S. The use of anti-ulcer agents and the risk of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, **50**, 1835-1843 (2018).
  - 74) Cortazar F.B., Kibbelaar Z.A., Glezerman I.G., Abudayyeh A., Mamlouk O., Motwani S.S., Murakami N., Herrmann S.M., Manohar S., Shirali A.C., Kitchlu A., Shirazian S., Assal A., Vijayan A., Renaghan A.D., Ortiz-Melo D.I., Rangarajan S., Malik A.B., Hogan J.J., Dinh A.R., Shin D.S., Marrone K.A., Mithani Z., Johnson D.B., Hosseini A., Uprety D., Sharma S., Gupta S., Reynolds K.L., Sise M.E., Leaf D.E. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. *J Am Soc Nephrol*, **31**, 435-446 (2020).
  - 75) Nishio Y. Drug induced tubulo-interstitial nephritis, new insight for diagnosis. *Sysmex Journal Web*, **21**, 46-52 (2020).

- 76) Matsumoto K., Takesue Y., Ohmagari N., Mochizuki T., Mikamo H., Seki M., Takakura S., Tokimatsu I., Takahashi Y., Kasahara K., Okada K., Igarashi M., Kobayashi M., Hamada Y., Kimura M., Nishi Y., Tanigawara Y., Kimura T. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*, **19**, 365-380 (2013).
- 77) Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., Daum R.S., Fridkin S.K., Gorwitz R.J., Kaplan S.L., Karchmer A.W., Levine D.P., Murray B.E., Rybak M.J., Talan D.A., Chambers H.F. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*, **52**, 285-292 (2011).
- 78) Yamamoto T., Yasuno N., Katada S., Hisaka A., Hanafusa N., Noiri E., Yahagi N., Fujita T., Suzuki H. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*, **55**, 5804-5812 (2011).
- 79) DelDot M.E., Lipman J., Tett S.E. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol*, **58**, 259-268 (2004).
- 80) Yagasaki K., Gando S., Ito Y., Matsuda N., Kameue T., Hirano T., Iseki K. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing continuous hemodiafiltration, *JJAAM*, **14**, 739-744 (2003).
- 81) Sawchuk R.J., Zaske D.E. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions : gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm*, **4**, 183-195 (1976).
- 82) Wada T., Kobayashi M., Ono Y., Mizugaki A., Katabami K., Maekawa K., Miyamoto D., Yanagida Y., Hayakawa M., Sawamura A., Iseki K., Gando S. Pharmacokinetics and the optimal regimen for levo-oxacin in critically ill patients receiving continuous hemodialtration. *J Intensive Care*, **3**, 1-4 (2015).
- 83) Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccinni P., Greca G.L. Effects of different doses in continuous veno-venous hemoltration on outcome of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet*, **356**, 26-30 (2000).
- 84) Roberts D.M., Liu X., Roberts J.A., Nair P., Cole L., Roberts M.S., Lipman J., Bellomo R. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit Care*, **19**, 1-9 (2015).
- 85) “Drug Information for the Health Care Professional, 27th Edition 1”, United States Pharmacopeial Convention, Thomson Micromedex, Greenwood village,

2007.

- 86) Berthoin K., Ampe E., Tulkens P.M., Carryn S. Correlation between free and total vancomycin serum concentrations in patients treated for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*, **34**, 555-560 (2009).
- 87) Cantú T.G., Dick J.D., Elliott D.E., Humphrey R.L., Kornhauser D.M. Protein binding of vancomycin in a patient with immunoglobulin a myeloma. *Antimicrob Agents Chemother*, **34**, 1459-1461 (1990).
- 88) Sun H., Maderazo E.G., Krusell A.R. Serum protein binding characteristics of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*, **37**, 1132-1136 (1993).
- 89) Zokufa H.Z., Solem L.D., Rodvold K.A., Crossley K.B., Fischer J.H., Rotschafer J.C. The influence of serum albumin and  $\alpha$ 1-acid glycoprotein on vancomycin protein binding in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil*, **10**, 425-428 (1989).
- 90) The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG2020) , *Acute Medicine and Surgery*, **32**, S1-S411 (2021).
- 91) Peerapornratana S., Manrique-Caballero C.L., Gómez H., Kellum J.A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*, **96**, 1083-1099 (2019).
- 92) Antimicrobials TDM guideline, *Jpn.J.Chemother*, **64**, 10-58 (2016).
- 93) Rybak M.J., Le J., Lodise T.P., Levine D.P., Bradley J.S., Liu C, Mueller B.A., Pai M.P., Wong-Beringer A., Rotschafer J.C., Rodvold K.A., Maples H.D., Lomaestro B.M. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*, **77**, 835-864 (2020).
- 94) Matsuzaka M., Kobayashi Y., Hagiwara S., Mochizuki S., Takada M., Ide K., Kawasaki Y., Yamada H., Suwa K., Suzuki T., Yokoyama M., Ito Y., Kitamura O., Ono T., Yonemura K. Pharmacists' intervention in nephrology and pharmacotherapy in Shizuoka, Japan: A questionnaire survey. *Jpn J Nephrol Pharmacother*, **6**, 15-27 (2017).
- 95) Yoshida Y., Okahashi K., Noda Y., Mikami T., Kakihara H., Ishida T., Kondo Y., Miki I., Mizuno S. Survey on medical professionals' attitudes toward performance of inpatient. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sc*, **37**, 591-598 (2011).
- 96) Bhardwaja B., Carroll N.M., Raebel M.A., Chester E.A., Korner E.J., Rocho B.E., Brand D.W., Magid D.J. Improving prescribing safety in patients with renal

- insufficiency in the ambulatory setting: the Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) program. *Pharmacotherapy*, **31**, 346-356 (2011).
- 97) Thakar C.V., Christianson A, Himmelfarb J, Leonard A.C. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus, *Clin J Am Soc Nephrol*, **6**, 2567-2572 (2011).

## 主論文

- 1) 森本健幹, 前田晃祐, 神原永長, 大里恭章, 岩井敦志. 低用量のアシクロビル投与によって急性腎不全となった高齢者の1例. *日本臨床救急医学会誌*, **17**, 468-472 (2014).
- 2) Morimoto T., Nagashima H., Ozato Y., Morimoto Y., Tokuyama S. The pharmacokinetics of vancomycin calculated using the Sawchuk - Zaske method in patients undergoing continuous hemodiafiltration. *J Pharm Health Care Sci*, **42**, 328-335 (2016).
- 3) Morimoto T., Nagashima H., Morimoto Y., Tokuyama S. Frequency of acute kidney injury caused by tazobactam/piperacillin in patients with pneumonia and chronic kidney disease: A retrospective observational study. *YAKUGAKU ZASSHI*, **137**, 1129-1136 (2017).
- 4) 森本健幹, 高橋雄也, 白岩正広, 森本泰子, 徳山尚吾. 看護師および薬剤師の腎機能評価に関する意識調査と意識向上にむけて. *日本病院薬剤師会雑誌*, **56**, 289-297 (2020).
- 5) 森本健幹, 高橋雄也, 宮脇洋平, 長島裕樹, 森本泰子, 徳山尚吾. 心臓リハビリテーションチームにおける薬剤師の役割 ～脱水予見チェックシートの活用について～. *医療薬学*, **46**, 230-236 (2020).
- 6) Morimoto T, Takahashi Y., Nagashima H., Yoneda T., Morimoto Y., Tokuyama S. Case of Gitelman syndrome in which hypokalemia was exacerbated by the combination of adrenaline  $\beta_2$  agonist and theophylline, and drug-induced QT prolongation occurred: initiatives for hypokalemia. *Jpn J Nephrol Pharmacother*, **10**, 357-364 (2021).