

1. 疾患に応じた最新のガイドラインを参照し、薬物療法を評価することができる

本章の内容は執筆当時の情報に基づいている。執筆後に情報が更新されている場合があるため、必ず最新のガイドラインも参照すること。

2. がんの薬物治療管理を経験し、服薬指導ができる

【がんの病態】

細胞の中にある遺伝子は、それぞれ決められた役割をもって働いている。その役割の1つが、細胞の増殖とその抑制である。正常な細胞は、体や周囲の状態に合わせて遺伝子が適切に働くことにより、増えたり、増えることをやめたりしている。正常な細胞が分裂するときなどに、偶然、遺伝子に「傷」が生じることがある。また、この傷は、喫煙、ウイルスや細菌などの感染、さまざまな化学物質、放射線などの外的要因によって生じることもある。この傷のことを遺伝子の「変異」という。さまざまな原因で生じた遺伝子の変異によって、細胞が無秩序に増え続けるようになることがあり、このようにしてできた細胞のかたまりを「腫瘍」という。

腫瘍は、腫瘍をかたちづくる細胞の増え方や広がり方の違いから、大きく悪性腫瘍と良性腫瘍に分けられる。悪性腫瘍は、細胞が無秩序に増えながら周囲にしみ込むように広がったり（浸潤）、血管などを介して体のあちこちに飛び火して新しいかたまりを作ったり（転移）する腫瘍で放っておくと全身に広がり、体にさまざまな悪い影響をもたらすため、ほとんどの場合、治療が必要になる。悪性腫瘍のことを「がん」ともいう。本邦における臓器別罹患数（図1）と臓器別死亡数（図2）を以下に示す。一方、浸潤や転移をすることがなく、周りの組織を押しのけるようにしてゆっくりと大きくなる腫瘍を良性腫瘍という。良性腫瘍には、生涯にわたって症状がでないものや、生命に影響を及ぼさないものもある。

	1位	2位	3位	4位	5位	
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸6位
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸5位
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸2位、直腸7位

図1. がん罹患数の順位（2019年）

※国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）より引用

	1位	2位	3位	4位	5位	
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸10位

図 2. がん死亡数の順位 (2021 年)

※国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計) 引用

【がん治療】

がんの治療法には、手術(外科治療)、薬物治療、放射線治療などがある。治療法が進歩した現在においても、がんの種類や進行度によっては、それぞれ単独の治療法では十分な効果を得られない場合がある。そこで、より高い治療効果を目指して、これらの治療法を組み合わせることを『集学的治療』(図3)という。

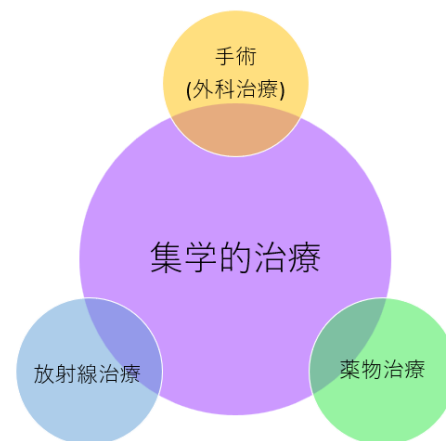


図 3. がん 3 大治療

【がん薬物治療】

がん薬物治療には、単独の薬剤を使って治療する場合と、数種類を組み合わせる場合がある。作用の異なる抗がん剤を組み合わせることで効果を高めることが期待される。抗がん剤は、作用の仕方などによって、いくつかの種類に分類される。化学物質によってがんの増殖を抑え、がん細胞を破壊する治療を「化学療法」と呼ぶ。一方、がん細胞だけが持つ特徴を分子レベルでとらえ、それを標的にした薬である「分子標的薬」を用いて行う治療を「分子標的療法」と呼ぶ。また、がん細胞の増殖にかかわる体内のホルモンを調節して、がん細胞がふえるのを抑える「ホルモン剤」を用いた治療を「内分泌療法(ホルモン療法)」と呼ぶ。

【治療目的】

化学療法には、手術前後に行い根治を目的とする治療と、全身に広がったがんの進行を遅らせて、少しでも患者の今の生活が長く続くように、がんと共存していくための延命・症状緩和を目的とする治療法の2つがある。

【パフォーマンス・ステータス (PS)】

日常生活での動作レベルを評価することで、患者の全身状態の指標とするものである(図4)。

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

図 4. Performance Status Score

※JCOG ホームページ：<https://www.jcog.jp/>：Common Toxicity Criteria、  
Version2.0：1999 より引用

**【病期分類】**

病期分類の1例として、国際対がん連合の「TNM分類」がある。以下の3つの要素を組み合わせることで決定する。

1. がんの大きさ（T因子）
2. 周辺のリンパ節転移の有無（N因子）
3. 遠隔臓器への転移の有無（M因子）

これによって病期を大きく0～IV期の5つに分類され、0期に近いほどがんが小さくとどまっている状態、IV期に近いほどがんが広がっている状態（進行がん）である。

**【治療効果判定】**

治療（主に薬物療法）の効果は、腫瘍の大きさを測れる固形がんではがんの大きさ、腫瘍の大きさが測れない血液のがんでは腫瘍細胞の数や血液細胞の状態などを基に判定され4つに分類される。

- ・完全奏効 [完全寛解] (CR：complete response) (必ずしも治癒ではない)
- ・部分奏効 [部分寛解] (PR：partial response)
- ・安定 (SD：stable disease)
- ・進行 (PD：progressive disease)

**【腫瘍マーカー】**

腫瘍マーカーとは、がんの種類によって特徴的に作られるタンパク質などの物質である。がん細胞やがん細胞に反応した細胞によって作られる。腫瘍マーカー検査は、がんの診断の補助や、診断後の経過や治療の効果を見ることを目的に行う。がんの有無やがんがある場所は、腫瘍マーカーの値だけでは確定できないため、画像検査など、その他の検査の結果も合わせて、医師が総合的に判断する。

代表例	主ながん
CEA	腺がん(肺、食道、胃、大腸、肝、胆道、膵、乳、卵巣、子宮体、腎など)
CA19-9	胃がん、大腸がん、肝がん、胆道がん、膵がん
CA15-3	乳がん
CA125	卵巣がん、膵がん
NCC-ST-439	肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、肝がん、胆道がん、膵がん、卵巣がん
SLX	肺がん、肝がん、胆道がん、膵がん、卵巣がん
SCC	扁平上皮がん(食道、肺、子宮など)
CYFRA	非小細胞肺がん(扁平上皮がん)
NSE	小細胞肺がん、神経芽細胞種、甲状腺髄様がん
Pro-GRP	小細胞肺がん
AFP	肝がん、精巣腫瘍(胚細胞腫瘍)
PIVKA-II	肝がん
Span-1	胃がん、大腸がん、肝がん、胆道がん、膵がん
DUPAN-2	胃がん、肝がん、胆道がん、膵がん
PSA	前立腺がん
hCG	絨毛がん、卵巣がん、精巣腫瘍(胚細胞腫瘍)

図 5. 代表的腫瘍マーカー ※がんがみえる 第1版より改変引用

【がん薬物治療の基礎】

① 治療の選択

標準治療とは、科学的根拠（エビデンス：あるテーマに関する試験や調査などの研究結果から導かれた、科学的な裏付け）に基づいた観点で、現在利用できる「最良の治療」であることが示され、多くの患者に行われることが推奨される治療のことである。標準治療は、世界中で行われた臨床試験の結果を多くの専門家が集まって検討し、有効性と安全性を確認して、最良であると合意が得られた治療法である。診療ガイドライン（書籍や学会ホームページを参照）には、これらの合意の内容の詳細などがまとめられている。また、全国のがん診療連携拠点病院などのがんの治療を行う病院では、診療ガイドラインに沿った標準治療が行われているが、患者の状態や希望によっては、別の治療が行われる場合もある。

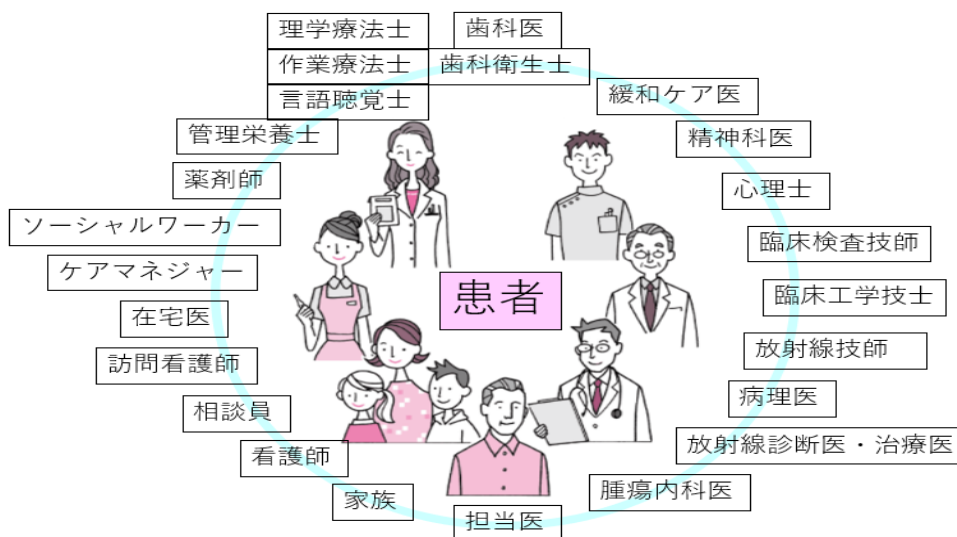
なお、「最新の治療」が最も優れているとは限らない。「最新の治療」が標準治療になるためには、それまでの標準治療より優れていることが証明される必要がある。そのため、開発中の試験的な治療として、効果や副作用などを調べる臨床試験が必要である。つまり、「最新の治療」というだけでは、「最良の治療」にはならない。

② 患者の心理を理解する

がんと診断されると、「がんは治るのだろうか」「家族に病気のことをどう話せばいいのだろうか」など、さまざまな場面でストレスを感じ、不安になったり、落ち込んだりすることがある。こういった不安や落ち込みは自然な反応だが、日常生活に支障が出たり、治療の継続に影響を及ぼすことがある。薬剤師は、安全で効果的ながん薬物治療を支援することが求められる。

③ チーム医療

がん治療では、患者一人一人の状態に合わせて、多職種がチームとなり治療や支援を行っている。その中で、薬剤師は「薬の専門家」の立場から、抗がん剤治療に関わっている。近年、抗がん剤の種類やレジメンが増え、複雑になってきており、抗がん剤治療を適正に行えるようメンバー間の連携が重要である。



【引用文献】

1. がんがみえる 第1版
2. がん専門・認定薬剤師のためのがん必須ポイント 第4版
3. 国立研究開発法人国立がん研究センター がん情報サービス

3. がん薬物治療の副作用モニタリングができ、必要に応じて処方提案ができる

【抗がん薬の種類と特徴】

がん薬物治療には、単独の薬剤を使って治療する場合と、数種類を組み合わせる場合がある。作用の異なる抗がん剤を組み合わせることで効果を高めることが期待される。抗がん剤は、作用の仕方などによって、いくつかの種類に分類される。化学物質によってがんの増殖を抑え、がん細胞を破壊する治療を「化学療法」と呼ぶ。一方、がん細胞だけが持つ特徴を分子レベルでとらえ、それを標的にした薬である「分子標的薬」を用いて行う治療を「分子標的療法」と呼ぶ。また、がん細胞の増殖にかかわる体内のホルモンを調節して、がん細胞がふえるのを抑える「ホルモン剤」を用いた治療を「内分泌療法(ホルモン療法)」と呼ぶ。抗がん薬の種類(図1)と特徴(図2)について概説する。

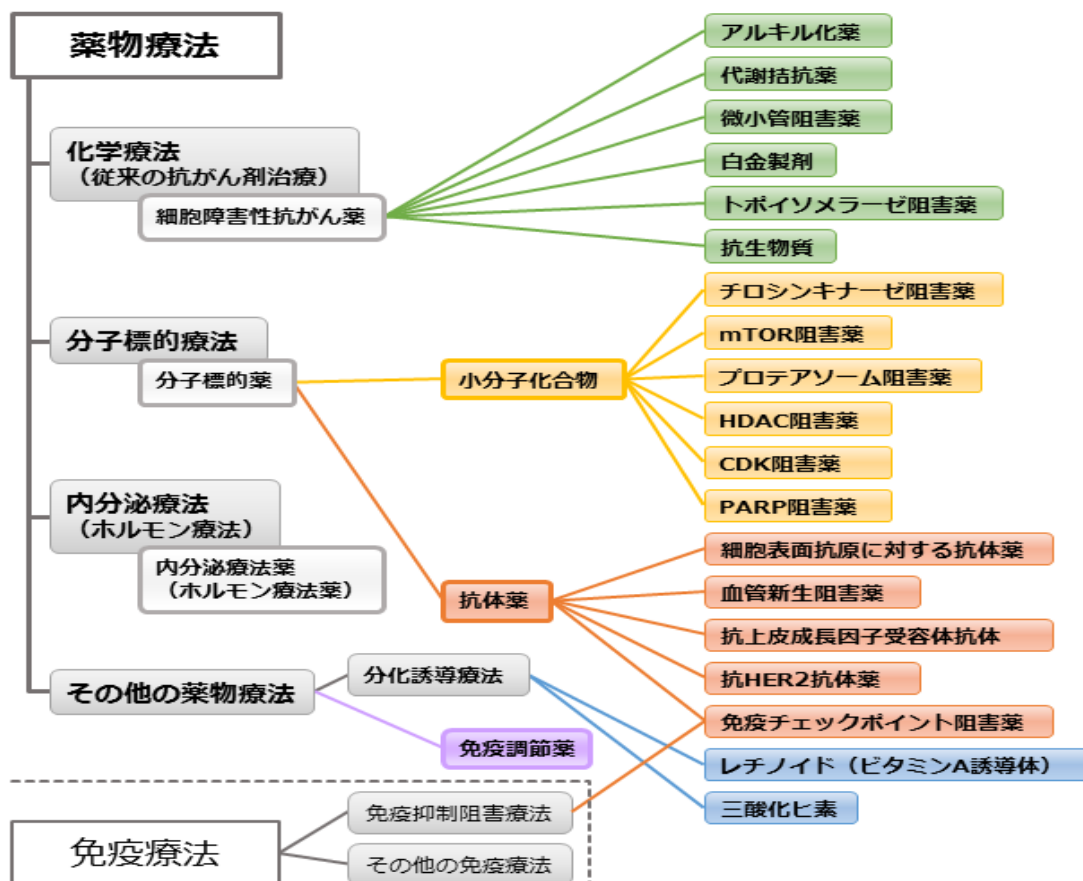


図1. 薬物療法と主な薬の種類

※国立がん研究センター がん情報サービス 一般の方へ 薬物療法 もっと詳しく

① 細胞障害性抗がん薬

【アルキル化薬】

- ・ DNA の塩基にアルキル基を結合させる（アルキル化）ことで DNA 複製を阻害し、作用を発揮する。
- ・ 細胞周期非特異的であり、濃度依存性である。
- ・ 肝代謝、腎排泄、胆汁排泄の薬剤がある
- ・ 代表的な薬剤：シクロホスファミド、イホスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、悪心・嘔吐、腎機能障害、脱毛（イホスファミド、シクロホスファミドは出血性膀胱炎に注意！）など

【代謝拮抗薬】

- ・ 核酸合成過程で、塩基成分などと類似構造をもつことで核酸合成を拮抗阻害し、作用を発揮する。
- ・ S 期に作用することから、時間依存性である。
- ・ 代表的な薬剤：メトトレキサート、フルオロウラシル、シタラビン、フルダラビン
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、間質性肺炎、口内炎 など

【微小管阻害薬】

○ビンカアルカロイド系

- ・ 微小管を形成するチューブリンに結合して、微小管の重合阻害による細胞分裂を阻止する。
- ・ M 期に作用する。
- ・ 代表的な薬剤：ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンブラスチン
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、末梢神経障害、便秘・イレウス など

○タキサン系

- ・ チューブリンの重合を促進して、微小管を安定させて脱重合を阻害する。
- ・ G2 期から M 期に関与する。
- ・ 代表的な薬剤：パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、脱毛、末梢神経障害、関節痛・筋肉痛 など

【白金製剤】

- ・ DNA 鎖内あるいは鎖間で架橋形成により DNA 合成を阻害し、作用を発揮する。
- ・ 細胞周期非特異的で時間・濃度依存性である。
- ・ 代表的な薬剤：シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、嘔気、末梢神経障害、聴力障害、アレルギー症状 など

【トポイソメラーゼ阻害薬】

○トポイソメラーゼ I 阻害薬

- ・ トポイソメラーゼ I に結合して DNA 一本鎖の再結合を阻害、DNA 合成を阻害する。
- ・ S 期から G2 期に作用する（制限付時間依存性）。
- ・ 代表的な薬剤：イリノテカン、ノギテカン
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、嘔気、脱毛、下痢 など

○トポイソメラーゼ II 阻害薬

- ・ トポイソメラーゼ II に結合して DNA 二本鎖の再結合を阻害、DNA 合成を阻害する。
- ・ S 期から G2 期に作用する（時間・濃度依存性）。
- ・ 代表的な薬剤：エトポシド、ソブゾキサン
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、嘔気、脱毛、アレルギー症状、肝障害 など

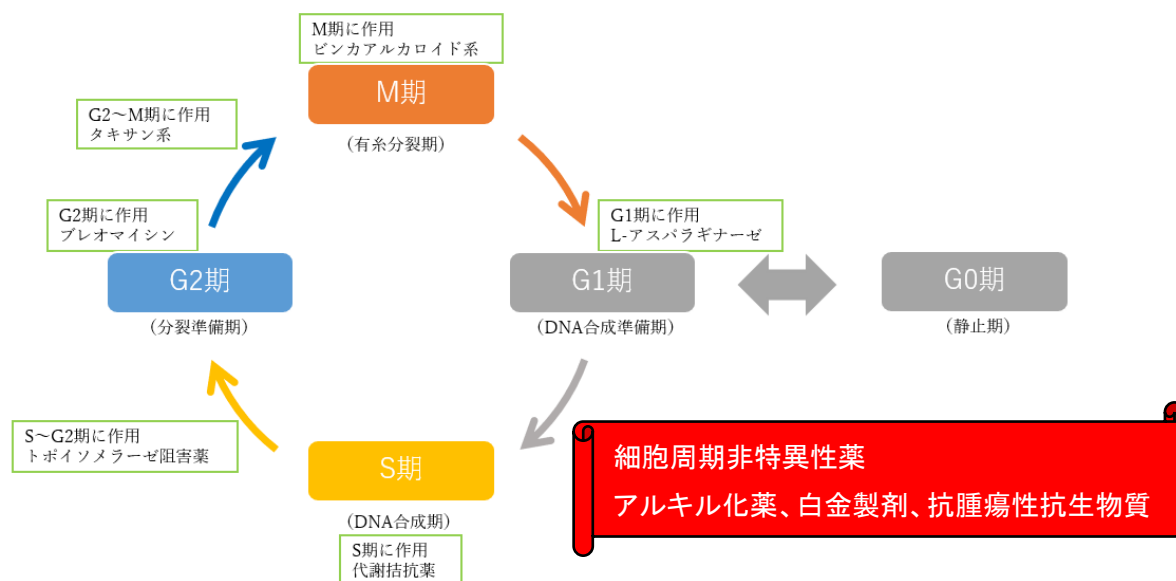


図2. 細胞周期特異性薬と非特異性薬 ※がんがみえる 第1版 より改変

【抗腫瘍性抗生物質】

- ・ DNA 鎖の間に入り込み（インターカレーション）、DNA・RNA の合成を阻害する。
- ・ 鉄イオンとキレート形成し活性酵素が発生、DNA 鎖切断（ブレオマイシン）。
- ・ カビの一種から得られた化合物。
- ・ 細胞周期非特異的であり、濃度依存性である。
- ・ 累積投与量に注意が必要な薬剤がある（図3）。
- ・ 代表的な薬剤：ブレオマイシン、マイトマイシン、アクチノマイシン D
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、悪心・嘔吐、溶血性尿毒症症候群（マイトマイシン） など



薬剤	総投与量上限	副作用
ドキソルビシン	500mg/m <sup>2</sup>	心筋障害
エピルビシン	900mg/m <sup>2</sup>	
ダウノルビシン	25mg/kg	
イダルビシン	120mg/m <sup>2</sup>	
アムルビシン	上限の記載なし	
ドキソルビシンリポソーム製剤	500mg/m <sup>2</sup>	
ブレオマイシン	300mg/body(胚細胞腫瘍 360mg/body)	肺障害
ペプロマイシン	150mg/body	

図3. アントラサイクリン系薬剤の総投与量

※PMDA「医療用医薬品の添付文書情報」より抜粋（2023, 12月現在）

② 分子標的薬

- ・ 体内の特定の分子を標的とし、その機能を抑制することによって効果を示す。
- ・ 特異的な作用を示すため、正常細胞へのダメージは少ないとされる。

2-1) 小分子化合物

- ・ 細胞内のシグナル伝達分子を標的として抗腫瘍効果を示す。
- ・ 標的分子は1つとは限らない。

【チロシンキナーゼ阻害薬】

- ・ EGFR（上皮成長因子受容体）チロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、がん細胞の増殖を抑制する。
- ・ 代表的な薬剤：ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ
- ・ 主な副作用：皮膚障害、下痢、間質性肺炎 など

【マルチキナーゼ阻害薬】

- ・ VEGFR(血管内皮細胞増殖因子受容体)チロシンキナーゼや様々なキナーゼ活性を阻害し、がん細胞の増殖を抑制する。
- ・ 代表的な薬剤：ソラフェニブ、スニチニブ、レンバチニブ、レゴラフェニブ
- ・ 主な副作用：高血圧、手足症候群、出血、下痢、肝障害 など

【mTOR 阻害薬】

- ・ 細胞の増殖・成長などに関わる mTOR の活性化を阻害し、がん細胞の増殖などに関わる特定の分子の情報伝達を阻害することで抗腫瘍効果をあらわす。
- ・ 代表的な薬剤：テムシロリムス、エベロリムス

- ・ 主な副作用：口内炎、高血糖、脂質異常症、間質性肺炎 など

【プロテアソーム阻害薬】

- ・ プロテアソームを阻害することで不要になったタンパク質を細胞内へ蓄積させ細胞の自滅（アポトーシス）を誘導する作用をあらわす。
- ・ 代表的な薬剤：ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ
- ・ 主な副作用：間質性肺炎、末梢神経障害 など

【HDAC 阻害薬】

- ・ HDAC（ヒストン脱アセチル化酵素）HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6 の酵素活性を阻害することでヒストンなどのアセチル化が増加し、クロマチン構造（DNA とヒストンなどのタンパク質を含む構造）の弛緩などを介して、がん抑制遺伝子を含む遺伝子発現が増加し、分化やアポトーシス（自滅）が誘導され抗腫瘍効果をあらわす。
- ・ 代表的な薬剤：ポリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット
- ・ 主な副作用：血小板減少、貧血、悪心・嘔吐、下痢 など

【CDK 阻害薬】

- ・ CDK（サイクリン依存性キナーゼ）阻害薬は細胞の分裂が行われる細胞周期の制御などに関わる CDK を阻害（CDK4/6 とサイクリン D からなる複合体の活性を阻害）することで細胞周期の進行を停止させ抗腫瘍効果をあらわす。
- ・ 代表的な薬剤：パルボシクリブ、アベマシクリブ
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、皮疹、口内炎、悪心・嘔吐、下痢 など

【PARP 阻害薬】

- ・ PARP（ポリアデノシン 5'ニリン酸リボースポリメラーゼ）を阻害することで一本鎖切断を担う塩基除去修復を妨げる。これにより修復されない DNA の一本鎖切断は、DNA 複製の過程で二本鎖切断に至るが、相同組み換え修復が欠損した状態（HRD）のがん細胞では、二本鎖切断を修復できず細胞死に至り、細胞死が誘導されることで抗腫瘍効果をあらわす。
- ・ 代表的な薬剤：オラパリブ、ニラパリブ
- ・ 主な副作用：骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢、間質性肺炎 など

2-2) 抗体薬

【細胞表面抗原に対する抗体薬】

- ・ 抗体ががん細胞表面抗原に結合後のシグナル伝達を介してアポトーシス（細胞死）が誘導され直接的な殺細胞作用を示す。
- ・ 単球や NK 細胞などの免疫細胞に発現する Fc 受容体に抗体の Fc 部分が結合する

抗体依存性細胞障害(ADCC) 活性や補体の結合を介する補体依存性細胞障害(CDC) 活性を示す。

- ・ 増殖因子やその受容体との結合をブロックすることによる細胞増殖を抑制する。
- ・ 代表的な薬剤：リツキシマブ、イノツズマブ オゾガマイシン、ブリナツモマブ
- ・ 主な副作用：infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、免疫抑制（感染症） など

【血管新生阻害薬】

- ・ 血管新生に不可欠な因子である血管内皮増殖因子(VEGF)が血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)に結合することを阻害することで血管内皮細胞の遊走、増殖を抑制し、血管新生を阻害する。
- ・ 代表的な薬剤：ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフロベルセプト ベータ
- ・ 主な副作用：高血圧、出血、蛋白尿、血栓塞栓症、創傷治癒遅延 など

【抗上皮成長因子受容体抗体】

- ・ がん細胞の増殖に関わる EGFR（上皮成長因子受容体）に結合することでこの受容体の働きを抑え、がん細胞の増殖抑制作用などをあらわす。
- ・ 代表的な薬剤：セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ
- ・ 主な副作用：infusion reaction、皮膚障害、低 Mg 血症、間質性肺炎 など

【抗 HER2 抗体薬】

- ・ 細胞表面の HER2 に結合した後、NK 細胞や単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用 (ADCC) や HER2 に結合することで細胞増殖シグナルを低減させることにより抗腫瘍効果をあらわす。
- ・ 代表的な薬剤：トラスツズマブ、ペルツズマブ
- ・ 主な副作用：infusion reaction、心毒性、血球減少、肝機能障害 など

【免疫チェックポイント阻害薬】

- ・ 免疫チェックポイント分子 (CTLA-4 や PD-1 など) もしくはそのリガンドに結合して免疫抑制シグナルの伝達を阻害することで、免疫チェックポイント分子による T 細胞の活性化抑制を解除する。
- ・ 代表的な薬剤：ニボルマブ、ペムブロリズマブ、トレメリムマブ、デュルバルマブ
- ・ 主な副作用：自己組織に対する免疫反応の活性化に関連した副作用 (irAE)：内分泌・代謝障害、肺障害、肝・胆・膵障害、消化管障害、皮膚障害、眼障害、心血管系障害、腎障害、神経・筋・関節障害 など

③ 内分泌療法薬

- ・ ホルモンの分泌や働きを阻害し、ホルモンを利用して増殖するタイプのがんを攻撃す

る薬。

- ・ 乳がんや前立腺がん、子宮体がんなどの特定のタイプのがんでのみ使われる。
- ・ 代表的な薬剤：タモキシフェン、ビカルタミド、レトロゾール、リュープロレリン
- ・ 主な副作用：ホットフラッシュ、骨粗しょう症、血栓症、女性化乳房 など

【主な副作用のマネジメント】(図4)

○悪心・嘔吐 (がん診療ガイドライン 制吐療法の項参照)

比較的多くの抗がん剤で起こるが、症状のピークは1週間程度である。がん薬物治療の催吐リスクに応じて制吐剤を使用する。

○下痢

薬物の種類によるが、一般に投与開始後1~2週間以内に発症するが多い。抗がん薬などレジメンを繰り返す投与方法では、1クール目では発症せずに数クール経過後に起こることもある。薬物の特徴に加え、投与プロトコルや組み合わせの違い、投与経路(注射薬か経口薬か)でも発症時期は異なる。抗がん薬では、投与後早期に発症するタイプがあり、投与中あるいは投与直後に発症する早発型と、24時間以後に発生する遅発型に分類される。

■ イリノテカンによる下痢 (がん化学療法クリティカルポイント対応マニュアル 参照)

イリノテカン投与中~投与24時間以内に生じる下痢で、イリノテカンの薬理作用であるコリン作動性による腸管蠕動亢進が原因である。これにより、流涙や流涎、発汗、鼻汁、痙攣などのコリン症状も伴うことがある。

遅発性下痢

イリノテカン投与4日~10日目をピークに生じる下痢で、イリノテカンの活性代謝物SN-38による消化管粘膜の直接障害が原因である。腸管粘膜の萎縮、脱落による防御機能の低下や好中球減少時期と重なることで、腸管感染を伴うことがある。

○末梢神経障害 (重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害 参照)

薬剤性末梢神経障害は、手や足のしびれ感など日常よくみられる症状で発症することが多く、原因となる薬剤も多彩である。他の神経症状との鑑別が容易でないことも多く、薬剤による末梢神経障害の存在が見逃されることもまれではない。また、原因薬剤の投与を続けると神経症状が進行し、投与を中止しても症状の回復が不十分なこともある。

○骨髄抑制 (発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改定第2版 参照)

■ 好中球減少症

「好中球数500/ $\mu$ L未満、あるいは48時間以内に500/ $\mu$ L未満に減少すると予測され

る状態」と定義される。がん薬物療法を行う場合、最も問題となる用量規定因子は骨髄抑制である。特に好中球数が減少すると発熱の危険性が高く、急速に重篤化して死亡することがある。

■ 発熱性好中球減少症

「好中球数が 500/ $\mu$ L 未満、あるいは 1000/ $\mu$ L 未満で 48 時間以内に 500/ $\mu$ L 未満に減少すると予測される状態で、腋窩温 37.5°C 以上（口腔内温 38°C 以上）の発熱を生じた場合」と定義される。

○口内炎（重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎 参照）

抗がん剤による口内炎は症状として接触痛、出血、冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、構音障害、嚥下障害、味覚障害などがみられる。臨床経過は、殺細胞性抗がん剤投与後数日～10 日で口内炎が発生し、2～3 週間で徐々に改善し、予後は良好である。しかし、抗がん剤の多剤併用や、投与期間が長い場合は口内炎の発生頻度が高まり、重篤になると治療の継続に悪影響を及ぼすこともある。発生頻度は抗がん剤の種類により様々であるが、約 30～40% と比較的高い副作用である。

○infusion reaction：急性輸注反応（がん化学療法副作用対策ハンドブック 参照）

薬剤投与中または投与開始後 24 時間以内に現れる過敏症などの症状の総称。発生機序は明確ではないが、サイトカイン放出に伴い、一過性の炎症やアレルギー反応が引き起こされると推測されている。

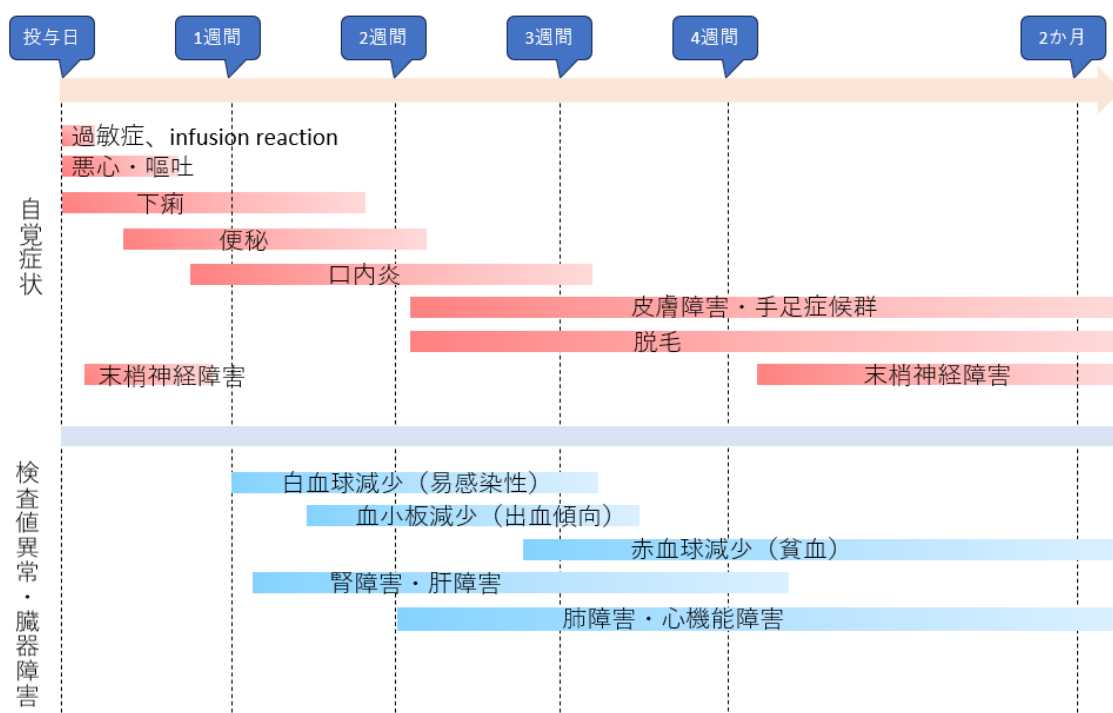


図 4. 副作用の発現時期 ※がんがみえる 第1版 より改変

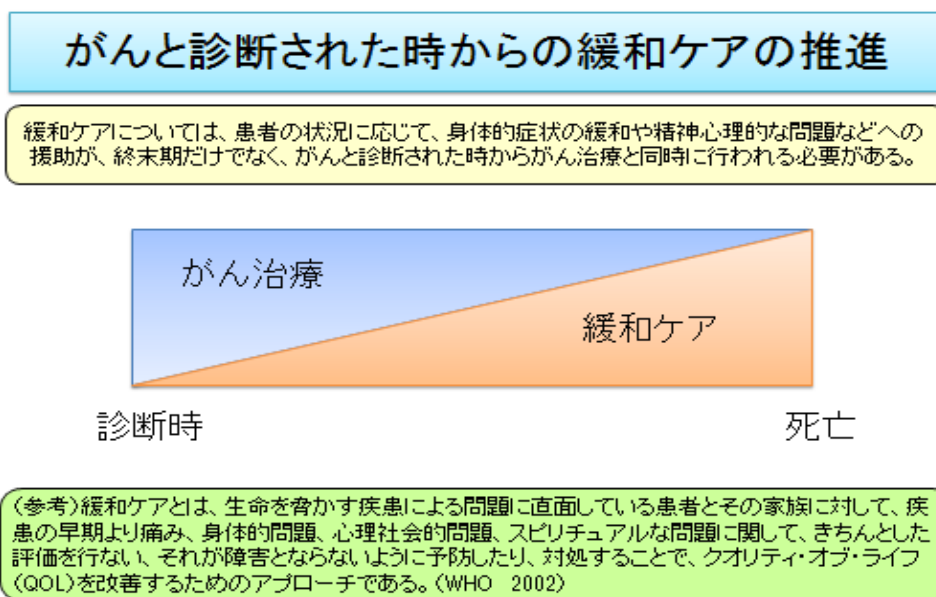
【引用文献】

1. がん専門・認定薬剤師のためのがん必須ポイント 第4版 じほう
2. がんがみえる 第1版 メディックメディア
3. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 厚生労働省
4. がん診療ガイドライン 日本癌治療学会
5. 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改定第2版 日本臨床腫瘍学会
6. がん化学療法クリティカルポイント対応マニュアル じほう
7. 改訂版 がん化学療法副作用対策ハンドブック 羊土社

4. 緩和医療における薬物治療管理を経験し、服薬指導ができる

「がん対策推進基本計画（平成24年6月閣議決定）」において、緩和ケアについては、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が重点的に取り組むべき課題として位置付けられている。がん患者とその家族が、可能な限り質の高い治療・療養生活を送れるように、身体的症状の緩和や精神心理的な問題などへの援助が、終末期だけでなく、がんと診断された時からがん治療と同時に行われることが求められている（図1）。しかし、我が国において、安心してがん治療が受けられ、苦しくなく過ごせたと考えている人は半数に満たない。がん治療における副作用マネジメントやがん・がん治療に関連した痛みのコントロールは緩和医療の本域であり、この領域では薬物療法が主体となる。薬物療法を主たる領域に掲げる薬剤師においては避けては通れない分野である。そこで、本研修項目では、緩和医療における薬物療法について、ガイドライン等を基に、基本的な知識を習得できるよう概説する。

図1 がんと診断された時からの緩和ケアの推進



厚労省ホームページ

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/gan/gan\\_kanwa.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_kanwa.html) より引用

【痛みの性質による分類】

侵害受容性疼痛（体性痛・内臓痛）と神経障害性疼痛に分けられ、がん患者における頻度としては、体性痛（71%）、神経障害性疼痛（39%）、内臓痛（34%）と報告されているが、これらの病態は混在していることが多い（表1）。

1. 体性痛

・定義

皮膚や骨、関節、筋肉、結合組織といった体性組織への機械的刺激（切る、刺す、破壊する・される、重力がかかるなど）が原因で発生する痛み。

・痛みの特徴

術後早期の創部痛、筋膜や筋骨格の炎症や損傷、攣縮に伴う痛み、がんの場合には腫瘍の浸潤（骨転移など）によるものなどが挙げられ、組織への損傷が原因となる。多くは痛みが損傷部位に限局しており圧痛を伴う。持続痛に加えて体動や荷重に随伴して痛みが増強することや短時間で悪化する拍動性の痛みやうずくような痛みが起こる。

・治療薬の選択

一般的に非オピオイド鎮痛薬・オピオイドが有効である。たびたび短時間で増強する一過性の強い痛みが生じるため効率的なレスキュー薬の使用方法を検討する。また骨転移痛ではデノスマブ、ビスホスホネートなどの bone-modifying agents (BMA)、筋攣縮による痛みでは筋弛緩作用のある薬剤、さらに鎮痛薬では十分な効果が得られないような痛みには病態に基づいた判断のもとで鎮痛補助薬などの併用を検討する。

2. 内臓痛

・定義

内臓は体性組織と異なり、切る、刺すなどの刺激では痛みを起こさない。食道、胃、小腸、大腸、胆嚢、胆管、尿路、膀胱などの管腔臓器は炎症や狭窄・閉塞による内圧の上昇、肝臓や腎臓では周囲の被膜への炎症の波及や臓器腫大による伸展、膵臓は周囲の神経叢に炎症の波及や腫瘍浸潤、腸間膜・腹膜や胸膜では炎症の波及や腫瘍浸潤、伸展が生じた際に痛みが引き起こされる。

・痛みの特徴

体性痛に比してC線維を介して痛み刺激を脊髄に伝えることから痛みの性状がはっきりしないことが多い。また一次ニューロンから複数の脊髄レベルに分散して入力されることや関連痛を引き起こす（例：肝胆道系の内臓痛で右肩に放散痛が生じるなど）こともあり、体性痛に比べて痛みの局在が不明瞭になりやすい。

・治療薬の選択

腫瘍などによる浸潤・炎症によって生じる痛みには非オピオイド鎮痛薬・オピオイドが有効である。管腔臓器が炎症や狭窄・閉塞によって内圧が上昇して生じる痛みには減圧処置、感染を伴っているならば感染症の治療を行う必要がある。便秘による腸管内圧の上昇には便秘に対する治療を行う。腫瘍浸潤などにより腸管の狭窄・閉塞を来してい



る場合には、消化液分泌量の減少や消化管蠕動低下を期待して鎮痛を目的にオクトレオチドやブチルスコポラミンなどを用いることも選択肢の一つである。また腫瘍により臓器被膜や管腔臓器に炎症が波及し浮腫による痛みや狭窄・閉塞が生じている場合には、鎮痛目的としてコルチコステロイドを用いることも選択肢の一つである。

3. 神経障害性疼痛

・定義

体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる痛みと定義され痛覚を伝導する神経の直接的な損傷やこれらの神経の疾患に起因する痛みである。がん患者では、腫瘍の増大とともに末梢神経や脊髄神経、脳、軟髄膜の圧迫、巻き込みなどが生じると神経障害性疼痛が生じるほか、手術療法、化学療法、放射線治療などが神経障害性疼痛の原因となりうる。

・痛みの特徴

損傷された神経の支配領域にさまざまな痛みや感覚異常が生じ、しばしば運動障害や自律神経系の異常（発汗異常、皮膚色調の変化）を伴う。刺激に依存しない「刃物で刺すような」、「焼けるような」、「槍で突き抜かれるような」「ビーンと走るような」痛みや通常では痛みを引き起こされないような刺激によって誘発されるアロディニア（通常では痛みを起こさない刺激（「触る」など）によって引き起こされる痛み）が生じる。通常、神経が損傷されると、その神経の支配領域の感覚は低下するが、痛覚過敏やしびれ感などの感覚異常が認められる。

・治療薬の選択

非オピオイド鎮痛薬・オピオイドの効果乏しい際には、鎮痛補助薬の併用を考慮する。

表1 痛みの病態による分類

分類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
障害部位	皮膚、骨、関節、筋肉、結合組織などの体性組織	食道、小腸、大腸などの管腔臓器 肝臓、腎臓などの被膜をもつ固形臓器	末梢神経、脊髄神経、視床、大脳（痛みの伝達路）
侵害刺激	切る、刺す、叩くなどの機械的刺激	管腔臓器の内圧上昇 臓器被膜の急激な伸展 臓器局所および周囲の炎症	神経の圧迫、断裂
例	骨転移に伴う骨破壊 体性組織の創傷 筋膜炎や筋骨格の炎症	がん浸潤による食道、大腸などの通過障害 肝臓の腫瘍破裂など急激な被膜伸展	がんの神経根や神経叢といった末梢神経浸潤 脊椎転移の硬膜外浸潤、脊髄圧迫 化学療法・放射線治療による神経障害
痛みの特徴	うずくような、鋭い、拍動するような痛み 局在が明瞭な持続痛が体動に伴って悪化する	深く絞られるような、押されるような痛み 局在が不明瞭	障害神経支配領域のしびれ感を伴う痛み 電気が走るような痛み
鎮痛薬の効果	非オピオイド鎮痛薬、オピオイドが有効 廃用による痛みへの効果は限定的	非オピオイド鎮痛薬、オピオイドが有効だが、消化管の通過障害による痛みへの効果は限定的	鎮痛薬の効果乏しいときには、鎮痛補助薬の併用が効果的な場合がある

## 【痛みのパターンによる分類】

## 1. 持続痛

## ・定義

「1日のうち12時間以上持続する痛み」として患者によって表現される痛み。

## ・特徴

持続痛は定期的に投与される鎮痛薬を用いて緩和する。しかし病状や全身状態の変化、治療の状況により、持続痛が徐々に悪化していく場合や急激に悪化する場合がある。そのため鎮痛薬の投与量が不十分になる可能性を念頭において定期的な評価を行う。また定期的に投与される鎮痛薬の血中濃度の低下によって鎮痛薬の投与前に痛みが出現する場合（鎮痛薬の切れ目の痛み）があり、その際は定期鎮痛薬の増量や投与間隔の変更を検討する。

## 2. 突出痛

## ・定義

定期的に投与されている鎮痛薬で持続痛が良好にコントロールされている場合に生じる、短時間で悪化し自然消失する一過性の痛み。

## ・解説

突出痛に関する国際的に統一した定義はないが、近年の研究においてはオピオイドをはじめとした鎮痛薬が十分に使用されて持続痛が良好にコントロールされている場合に生じる一過性の強い痛みと定義されている。痛みの発生からピークに達するまでの時間の多くは5～10分程度と短く、持続時間は30～60分程度である。痛みの発生部位は約8割が持続痛と同じ場所であり持続痛の一過性増強と考えられているため、レスキュー薬を頻繁に使用している場合には、持続痛が増悪していないか再評価する。

## 【WHOがん疼痛ガイドライン】

## 1. 目標の設定

痛みのマネジメントで大切なことは、現実的かつ段階的な目標設定をすることである。第一の目標は、痛みが妨げられずに夜間の睡眠時間が確保できること、第二の目標は、日中の安静時に痛みがない状態で過ごせること、第三の目標は、起立時や体動時の痛みが消失することである。最終的にはこれらの目標を達成し、鎮痛効果の継続と平常の日常生活に近づけることが求められる。しかし、骨転移の体動時痛を動いても痛くないようにすることは難しい場合がある。また神経障害性疼痛の場合、症状の完全な緩和が困難な場合もある。これらのことを患者に理解してもらえるように繰り返し丁寧に説明することが重要である。

## 2. 鎮痛薬の使用の原則

### ① 経口的に

がんの痛みを使用する鎮痛薬は簡便で、用量調節が容易で、安定した血中濃度が得られる経口投与とすることが最も望ましい。

### ② 時刻を決めて規則正しく

痛みが持続性である時には、時刻を決めた一定の使用間隔で投与する。通常、がん疼痛は持続的であり、鎮痛薬の血中濃度が低下すると再び痛みが生じてくる。痛みが出てから鎮痛薬を投与する頓用方式は行うべきではない。加えて突出痛に対しては、レスキュー薬が必要になる。このため、鎮痛薬の定期投与と同時にレスキュー薬を設定し、患者に使用を促すことも重要である。

### ③ 患者ごとの個別的な量で

個々の患者の鎮痛薬の適量を求めるには効果判定を繰り返しつつ、調整していく必要がある。その際、非オピオイド鎮痛薬や弱オピオイドであるコデイン、トラマドールには天井効果があるとされる一方で、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、メサドンなどの強オピオイドには標準投与量というものが無いことを理解しておくことが重要である。適切なオピオイドの投与量とは、その量でその痛みが消え、眠気などの副作用が問題とならない量である。増量ごとに痛みが緩和すれば、その鎮痛薬を増量することで緩和できる可能性が大きい。レスキュー薬を使用しながら、十分な緩和が得られる定期投与量（1日定期投与量とレスキュー薬1回量）を決定する。

### ④ その上で細かい配慮を

痛みの原因と鎮痛薬の作用機序についての情報を患者に十分に説明し協力を求める。時刻を決めて規則正しく鎮痛薬を用いることの大切さの説明と予想される副作用と予防策についての説明はあらかじめ行われるべきである。また治療による患者の痛みの変化を観察し続けていくことが大切である。痛みが変化したり、異なる原因の痛みが出現してくる場合には、再度評価を行う。その上で、効果と副作用の評価と判定を頻回に行い、適宜、適切な鎮痛薬への変更や鎮痛補助薬の追加を考慮することが重要である。がんの病変の治療（外科治療や放射線治療、化学療法など）によって痛みの原因病変が消失あるいは縮小した場合は、オピオイドの漸減を行う。神経ブロックなどにより痛みが急激に弱まった時は、投与量の急激な減量（もとの量の25%程度に減量）が必要な場合もある。その際には突然の中止は避け、離脱症候群に注意したうえでの計画的な減量が必要である。その他、患者の病態の把握は欠かすことができない。肝機能障害、腎機能障害のある場合は特に注意が必要である。

## 3. 代表的な鎮痛剤

非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノフェン NSAIDs	
オピオイド	弱	コデイン
	強	モルヒネ ヒドロモルフォン オキシコドン フェンタニル メサドン

WHO がん疼痛ガイドラインの鎮痛薬リスト引用

【オピオイドの副作用と対策】

オピオイドによる副作用は、オピオイドの投与初期に出現するものと、長期連用で出現するもの、特異的に出現するものなどがある。投与初期から出現するものとしては、悪心・嘔吐、便秘、眠気、せん妄、呼吸抑制などがあり悪心や眠気は通常、耐性が生じるといわれている。一方、長期連用により出現するものとしては、性機能異常、免疫系の異常、痛覚過敏などがある。特異的なものとしては、メサドンの心血管系への副作用が知られている。

1. 悪心・嘔吐

- ・悪心・嘔吐は、オピオイド CTZ (chemoreceptor trigger zone；化学受容器引き金帯) に発現している  $\mu$  オピオイド受容体を刺激することによりドパミンの遊離を引き起こし VC (vomiting center；嘔吐中枢) が刺激されることによる症状である。また前庭器に発現している  $\mu$  受容体を刺激することにより、ヒスタミンが遊離し、CTZ や VC を刺激することでも引き起こされる。
- ・オピオイドによる悪心・嘔吐は、持続的な悪心とそれが増悪して起こる嘔吐と体動時に突然起こる嘔吐がある。
- ・オピオイドによる悪心・嘔吐は、オピオイドの投与初期と増量時に発現することが多く、持続する悪心は数日から 1 週間で耐性が生じ消失することが多い。

[対策]

- ・原則として制吐薬の予防投与は行わない。ただし、悪心が生じやすい患者では予防投与を行ってもよい。
- ・オピオイドによる悪心・嘔吐が発現した場合には速やかに対応する。
- ・可能であればオピオイドスイッチングを行う。
- ・第一選択薬は抗ヒスタミン薬 (トラベルミン® など) か、ドパミン受容体拮抗薬を投与し、効果がなければ異なる作用機序のものを投与する。
- ・ドパミン受容体拮抗薬 (プロクロルペラジンなど) を用いる場合には、常に薬剤性錐

体外路症状（アカシジア、パーキンソニズムなど）に注意し、短期の使用にとどめる。

## 2. 便秘

- ・オピオイドによる便秘はオピオイド誘発性便秘（opioid-induced constipation；OIC）といわれている。
- ・OIC はオピオイド治療開始後に排便頻度の低下、いきみを伴うようになる/より強いいきみを伴うようになる、残便感、便習慣に苦痛を感じるなどの症状を発現する。

### [対策]

- ・OIC はオピオイドの種類によって程度や頻度が異なる。
- ・OIC に対しては可能であればオピオイドスイッチングを検討する。
- ・OIC に対しては従来は大腸刺激性下剤や浸透圧下剤が選択されていた。
- ・近年は OIC に保険適用のあるナルデメジンが選択肢になる。
- ・他の新規作用機序をもつ便秘治療薬（ルビプロストン、リナクロチド、エロビキシバットなど）が複数使用できるようになっている。

## 3. 眠気

- ・オピオイドによる眠気は、投与開始初期や増量時に出現することが多いが、耐性が生じ、数日以内に自然に軽減ないし消失することが多い。
- ・相互作用の原因になる併用薬物や眠気を生じる他の併用薬（制吐薬としての抗精神病薬、睡眠薬、鎮痛補助薬）などによる眠気を除外する。
- ・感染症、肝・腎機能障害、中枢神経系の病変、高カルシウム血症、電解質異常など他の原因を除外する必要がある。
- ・モルヒネの場合は腎機能低下による M6G の蓄積が原因となることがある。

### [対策]

- ・オピオイドが原因の不快感がある場合は、オピオイドを減量するか、痛みのためにオピオイドの減量が困難な場合は、オピオイドスイッチングを検討する。

## 4. せん妄・幻覚

- ・がん患者においては、さまざまな要因でせん妄などの認知機能障害が出現するといわれており、原因を鑑別する必要がある。
- ・オピオイドによる幻覚、せん妄は投与開始初期や増量時に出現することが多い。
- ・オピオイドを含む薬剤性のせん妄は、原因薬剤の投与中止により数日から1週間改善することが多い。
- ・オピオイド以外の原因薬剤として、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、抗コリン薬など非薬剤性の要因として、電解質異常、中枢神経系の病変、感染症、肝・腎機能障害、低

酸素症などが関与していることがある。

[対策]

- ・オピオイドが原因薬剤である可能性が疑われる場合は、オピオイドの減量やオピオイドスイッチングを検討する。
- ・せん妄に対する薬物療法として抗精神病薬やベンゾジアゼピン系薬を検討する。
- ・せん妄を生じている患者が安心できる環境の調整を行う。

5. 呼吸抑制

- ・オピオイドによる呼吸抑制は、用量依存的な延髄の呼吸中枢への直接の作用によるもので、二酸化炭素に対する呼吸中枢の反応が低下し、呼吸回数の減少が認められる。
- ・一般的にはがん疼痛の治療を目的としてオピオイドを適切に投与する限り、呼吸数は低下しないか、または呼吸数が低下しても1回換気量が増加するので低酸素血症になることはまれである。ただし、急速静注などの投与方法で血中濃度を急激に上昇させた場合や疼痛治療に必要な量を大きく上回る過量投与を行った場合には起こりうる副作用である。したがって、過量投与とならないように、効果と副作用を確認しながら増量を行う必要がある。
- ・痛みそのものがオピオイドの呼吸抑制と拮抗するとされており、外科治療や神経ブロックなどにより痛みが大幅に減少あるいは消失した場合には相対的にオピオイドの過量投与の状態が生じ、呼吸抑制が出現する場合がある。
- ・オピオイドによる呼吸抑制を生じることがあるため、眠気が生じた段階で鎮痛手段の見直しと評価を行うことが重要である。
- ・オピオイドは、重篤な呼吸抑制のある患者や気管支喘息発作中の患者への投与について、製剤によって禁忌か慎重投与となっている。

[対策]

- ・酸素投与、患者の覚醒と呼吸を促す。
- ・重篤な場合には、薬物療法としてオピオイド拮抗薬であるナロキソンを使用する。ナロキソンはオピオイドに比べ半減期が短く、作用持続時間は約30分である。そのため症状の再燃にあわせて30～60分毎に複数回投与する必要がある。ナロキソンにより痛みの悪化、興奮、せん妄を生じることがあるため、少量ずつ(1回量として0.04～0.08 mg)使用する。

【服薬指導上の注意点】

- ・オピオイドに関する誤った認識への対応  
オピオイドの使用にあたり、患者は「麻薬中毒になるのではないか」「寿命が縮まるのではないか」といった真実ではない誤解を抱いていることが少なくない。また副作用の

出現を恐れて、オピオイドの使用を躊躇し、服用しないあるいは不適切に使用するといったことも起こり得る。

オピオイドの導入時には、オピオイドの薬効や副作用の説明のみならず、オピオイドに対するイメージを確認していくことが必要である。患者がオピオイドの使用や増量を躊躇するときには、なぜオピオイドを使用したくないのか、その背景にある思いや理由を理解する姿勢で関わることも重要である。

がん患者がもつオピオイドの認識として、医学的事実と一致しない「誤解」が生じている場合には、その認識に至った患者の思いや背景を十分に把握したうえで、がん疼痛やオピオイドについての正しい情報を提供していく必要がある。オピオイドが最後の手段や死を連想させることによる不安に対しては、「いったん始めても具合が悪ければ相談してやめてもよいこと」「痛みが軽減すれば用量を減らし終了することもあること」を伝え、死の不安を念頭に置いた精神的なサポートを行っていく。オピオイドの使用による鎮痛が単に「楽になる」だけではなく、「今できないことができるようになること」を伝えて、鎮痛の目標を共有することも意義がある。患者は痛みがとれることだけを希望しているわけではなく、「バランスのとれた疼痛治療」を希望していることを念頭に置き、副作用への配慮や対策を十分に行うことが必要である。患者がオピオイドの副作用を心配している場合には、その副作用が出現することによって懸念している生活への影響を一緒に考えていき、痛みと副作用の両者のマネジメントを図っていくことが重要である。

表2 オピオイドに関する誤った認識への対応

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・オピオイドの薬効、副作用を説明する</li> <li>・患者のオピオイドに対するイメージを確認し、オピオイドを躊躇する背景や理由を理解する</li> <li>・オピオイドに関する誤解がある場合には、その認識に至った思いや背景に配慮しながら、正しい情報を提供する</li> <li>・鎮痛の目標について話し合い、オピオイドの使用の意義を共有する</li> <li>・副作用への配慮や対策を行う</li> </ul> |
|--|

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版より

【引用文献】

1. がん対策推進基本計画、厚生労働省ホームページ
2. がん患者の QOL を向上させることを目的とした支持治療のあり方に関する研究班資料
3. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版

5. 抗菌薬のスペクトルに基づき適切な抗菌薬が選択できる

感染症の予防や治療に用いられる薬物を抗微生物薬と呼び、その標的となる病原微生物の種類によって、抗菌薬や抗真菌薬、抗ウイルス薬などに分類される。抗菌薬は主に細菌に対し用いられる。構造や作用機序などから表1のように分類され、それぞれ細菌に対する感受性が異なる。抗菌薬が有効に働く細菌の範囲のことをスペクトル（スペクトラム）という。スペクトルについて説明する前に、抗菌薬の作用機序、PK/PD 理論について述べる。

表1 抗菌薬分類

分類名		注射薬	内服薬	
β ラ ク タ ム 系	ペニシリン系	ベンジルペニシリンカリウム アンピシリン、ピペラシリン	アモキシシリン	
		βラクタマーゼ 配 合 スルバクタム/アンピシリン タゾバクタム/ピペラシリン	クラブラン酸/アモキシシリン	
	セフェム系	第1世代	セファゾリン	セファレキシン
		第2世代	セフォチアム、セフメタゾール、 フロモキシセフ	
		第3世代	セフトリアキソン、セフォタキ シム、セフトジジム	セフジニル、セフジトレンピ ボキシル、セフカペンピボキ シル
		βラクタマーゼ 配 合 スルバクタム/セフォペラゾン		
第4世代	セフェピム、セフォゾプラン			
カルバペネム系	メロペネム、イミペネム・シラス タチン、ピアペネム、ドリペネム	テビペネム・ピボキシル		
モノバクタム系	アズトレオナム			
グリコペプチド系	抗 MRSA 薬	バンコマイシン、テイコプラニ ン	バンコマイシン	
リポペプチド系		ダプトマイシン		
オキサリジノン系		リネゾリド	リネゾリド	
ニューキノロン系		レボフロキサシン、シプロフロ キサシン	シプロフロキサシン、レボフ ロキサシン、ガレノキサシン、 シタフロキサシン	
アミノグリコシド系		ゲンタマイシン、アミカシン	カナマイシン	
マクロライド系		エリスロマイシン アジスロマイシン	エリスロマイシン、クラリス ロマイシン、アジスロマイシ ン	
リンコマイシン系		クリンダマイシン	クリンダマイシン	
テトラサイクリン系		ミノサイクリン	ミノサイクリン	
ニトロイミダゾール系		メトロニダゾール	メトロニダゾール	
スルホンアミド系 (ST 合剤)		スルファトキサゾール/トリメプ リム	スルファトキサゾール/トリメプ リム	
ホスホマイシン		ホスホマイシン	ホスホマイシン	

【抗菌薬の作用機序について】

- ・ 細胞壁合成阻害：細菌の細胞壁の合成を選択的に阻害する（β-ラクタム系薬など）。
- ・ 細胞膜障害作用：細菌の細胞膜に直接作用して障害を引き起こす（ペプチド系薬など）。



- ・ タンパク合成阻害作用：タンパク合成の場であるリボゾームの機能に作用し、タンパク合成阻害する（アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系薬など）
- ・ 核酸合成阻害作用：核酸代謝を阻害して抗菌作用を示す（キノロン系薬など）<sup>1)</sup>。

【PK/PD について】

PK とは薬物動態（Pharmacokinetics）の略であり、薬物の用法・用量と生体内での薬物濃度推移の関係を表す。また、PD とは薬力学（Pharmacodynamics）の略であり、薬物の生体内での曝露と作用の関係を表す。抗菌薬の代表的な PK/PD パラメータは以下の3つに分類される。

1) Time above MIC (T>MIC)

時間依存性な殺菌作用を示す。1日量を分割して投与回数を増加させることや、点滴時間の延長により MIC(最小発育阻止濃度)を上回る血中濃度を一定時間以上保つことで効果が高まる。ペニシリン系、セフェム系などのβラクタム系薬が該当する。

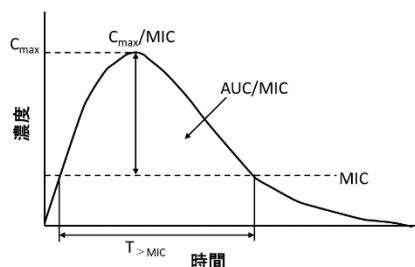
2) Cmax (Cpeak) /MIC

濃度依存性殺菌作用を示す。持続効果が長い薬剤が該当する。1日用量を分割投与するよりも1回で投与して Cmax (Cpeak) を上昇させることで効果が高まる。

3) AUC/MIC

時間依存性作用ではあるが PAE ( post antibiotic effect ) や半減期が長い薬剤が該当する。AUC/MIC は1日の総投与量に相関する。1日1回投与であれば AUC は Cmax と相関するため1回投与量を増量することにより、Cmax/MIC とともに AUC/MIC も高まる。1日用量が同じであれば、投与回数に関係なく AUC は変わらない。バンコマイシン、アジスロマイシン、テトラサイクリン系などが該当する<sup>2)</sup>。

図1 PK/PD パラメータ



Asín-Prieto E et al Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother. 2015; 21: 319-29. より一部改編

【抗菌薬のスペクトルについて】

主に使用される抗菌薬のスペクトルについてそれぞれ以下に記す。スペクトルは一般的なものであり、感受性結果や施設のアンチバイオグラム、感染臓器や疾患等を考慮する。

1) ペニシリン系：Time above MIC 型

菌の細胞壁合成を阻害して作用する殺菌性の抗菌薬。中枢神経毒性(けいれん)は腎機能障害患者への高用量投与で起きることがあり注意する。

ベンジルペニシリン(PCG)

- ・ レンサ球菌、肺炎球菌、腸球菌、髄膜炎菌、嫌気性グラム陽性菌、スピロヘータ(梅毒、

レプトスピラなど)に有効である。

- ・ 肺炎球菌に対する感受性が低下しているが、髄膜炎以外ならば十分量の投与を行えば有効であることが多い。
- ・ ペニシリン系に感受性のある腸球菌には静菌的に作用する。
- ・ 黄色ブドウ球菌はペニシリナーゼを産生するため、大部分が耐性である。
- ・ 多くの口腔内の嫌気性菌(横隔膜より上部の感染症)には有効であるが、バクテロイデス・フラジリス(横隔膜より下部の感染症)には無効である。

#### アンピシリン(ABPC)

- ・ 腸球菌に対する第一選択薬。PCG より腸球菌への抗菌活性が高まっているが、感染性心内膜炎ではゲンタマイシン(GM)を併用することもある。
- ・ PCG のスペクトルに加えリステリア、感受性があれば大腸菌、プロテウス・ミラベリス、サルモネラ、インフルエンザ菌に有効である。

#### 《抗緑膿菌ペニシリン》

#### ピペラシリン(PIPC)

- ・ ABPC が無効なグラム陰性菌、緑膿菌に抗菌活性あり。
- ・ グラム陽性菌や嫌気性菌に対しては PCG や ABPC より優れることはない。
- ・  $\beta$  ラクタマーゼを産生する黄色ブドウ球菌などには無効である。
- ・ 感受性が同定された緑膿菌や耐性グラム陰性桿菌に使用する。
- ・ 緑膿菌を確実にカバーする場合、十分量投与が必要である。

#### 《 $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン》

#### スルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)

- ・  $\beta$  ラクタマーゼ阻害剤を加えることで、 $\beta$  ラクタマーゼ産生のメカニズムによって ABPC や PIPC に耐性を獲得している菌に対して有効になる。
- ・ 黄色ブドウ球菌、ペニシリナーゼを産生するグラム陰性菌、横隔膜より下の嫌気性菌(バクテロイデス)感染症に ABPC や PIPC のスペクトルを拡大している。
- ・ 嫌気性菌の関与する腹腔内感染、誤嚥性肺炎、深部皮下感染など混合感染症がよい適応である。
- ・ 黄色ブドウ球菌(MSSA)、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラリス、ペニシリナーゼを産生する大腸菌や腸内細菌、バクテロイデス・フラジリスに有効である。
- ・ 緑膿菌、薬剤耐性のグラム陰性桿菌までカバーする場合 TAZ/PIPC を使用し、その

必要がない場合は SBT/ABPC を選択する。

- ・ SBT は単剤でアシネトバクターに効果あり。

《ペニシリン系経口薬》

アモキシシリン(AMPC)

- ・ ABPC のスペクトルと同じ。
- ・ 溶連菌咽頭炎、細菌性中耳炎や副鼻腔炎、丹毒などの感染症に使用する。
- ・ 十分量処方が必要である。

クラブラン酸/アモキシシリン(CVA/AMPC)

- ・ AMPC に  $\beta$  ラクタマーゼ阻害薬である CVA が配合されているので、SBT/ABPC とほぼ同じスペクトルである。
- ・ 日本で販売されている薬剤は AMPC の含有量が少ないため、増量が必要であるが、単純に増やすと CVA が増えて下痢など消化器症状が増える。そのため AMPC を併用する。

## 2) セフェム系：Time above MIC 型

菌の細胞壁合成を阻害して作用する殺菌性の抗菌薬である。腸球菌やリステリアなどにはほとんど効果がない。

《黄色ブドウ球菌やレンサ球菌に使用するセフェム》

セファゾリン(CEZ) 第1世代

- ・ MSSA、レンサ球菌、感受性があれば大腸菌、クレブシエラ、プロテウス・ミラビリスなどの腸内細菌、市中のグラム陰性桿菌などに使用する。
- ・ MSSA に対する第1選択薬である。
- ・ 髄液へは移行しないため中枢神経系感染には使用しない。

セファレキシン(CEX) 第1世代 経口薬

- ・ CEZ と同様のスペクトルである。
- ・ MSSA やレンサ球菌に有効でありバイオアベイラビリティも良好である(90%)。

《肺炎球菌、尿路感染を狙うセフェム》

セフォチアム(CTM) 第2世代

- ・ 第1世代の抗菌スペクトルに加え、BLNAR以外のインフルエンザ菌、モラキセラ・カタラリス、髄膜炎菌、淋菌などのグラム陰性球菌、一部の腸内細菌に有効だが耐性化あり感受性の確認が必要である。
- ・ MSSA に対しては CEZ より抗菌活性は劣る。
- ・ 肺炎球菌に対しては PRSP には無効である。

《嫌気性菌をカバーし腹部骨盤系の感染症に使用するセフェム》

**セフメタゾール(CMZ)** 第2世代 (セファマイシン系)

**フロモキシセフ(FMOX)** 第2世代 (オキサセフェム系)

- ・ CTMに近いスペクトルに加え嫌気性菌(バクテロイデス・フラジリス)に有効であり、胆嚢炎や憩室炎などの市中の軽症消化管感染に使用する。バクテロイデスに対する耐性化が進んでおり注意が必要である。
- ・ ESBLs 産生菌に感受性があり、カルバペネムを温存するために症例を選んで使用する(軽症の尿路感染、ドレナージ良好な胆道感染など)。
- ・ CMZ と FMOX は臨床的にはほとんど同じと考える。

**セフトリアキソン(CTRX)、セフォタキシム(CTX)** 第3世代

- ・ 第2世代のスペクトルに加えて、肺炎球菌、市中感染で問題となるグラム陰性菌の多く(大腸菌、クレブシエラ、*P. mirabilis*、インフルエンザ菌(BLNAR 含む)モラキセラ・カタラリス、サルモネラなど)、淋菌に有効である。
- ・ 緑膿菌はカバーできない。
- ・ 髄液移行性あり。
- ・ AmpC  $\beta$ ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌(エンテロバクター、シトロバクター、セラチアなど)には感受性の確認が必要である。感受性があっても AmpC  $\beta$ ラクタマーゼを誘導しやすいため治療中に耐性になることもあり使用には注意必要である。
- ・ ESBLs 産生菌には無効である。
- ・ MSSA には有効であるが、第1世代より抗菌活性が低い。
- ・ CTRX は半減期が長く、1日1回投与が可能。胆汁排泄率が高く腎機能低下患者にも使用しやすいが、胆泥形成に注意が必要である。
- ・ CTX は CTRX の腎排泄型と考える。

《多くのグラム陰性菌に加え、緑膿菌に効果のあるセフェム》

**セフトジジム(CAZ)** 第3世代

- ・ 多くの腸内細菌、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌の大部分をカバーする。
- ・ AmpC 産生菌には使用注意、ESBLs 産生菌には無効である。
- ・ 黄色ブドウ球菌やレンサ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌はほとんどカバーできないため、髄液移行性はあるが肺炎球菌性髄膜炎や市中肺炎の経験的治療に使用してはならない。

セフェピム(CFPM)、セフォゾプラン(CZOP) 第4世代

- ・ CTRX のスペクトルに緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌、AmpC  $\beta$ ラクタマーゼ産生菌が加わる(第1世代+第3世代のイメージ)。
- ・ AmpC  $\beta$ ラクタマーゼを誘導しにくいいため、耐性腸内細菌に有効である。
- ・ ESBLs 産生菌の治療には使用できないことが多い。
- ・ MSSA に対する抗菌活性は第1世代と同程度とされる。
- ・ 髄液移行性あり。
- ・ CZOP は CFPM ほどエビデンスが多くない。

《 $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合セフェム系》

スルバクタム/セフォペラゾン(SBT/CPZ) 第3世代

- ・ 腸内細菌、緑膿菌に効果を発揮する。
- ・ 例外的に *Enterococcus faecalis*(腸球菌)に効果がある。
- ・ 胆汁移行性が良いため胆道感染によく使用されるが、SBT/ABPC など他に胆汁移行性の良い抗菌薬あり。

《経口第3世代セフェム》

セフジトレンピボキシル(CDTR-PI)、セフカペンピボキシル(CFPN-PI) など

- ・ CTRX と同様のスペクトルであり、気管支炎、副鼻腔炎、中耳炎などによく使用されるが、バイオアベイラビリティが不良であり使用には賛否両論ある。

3) カルバペネム系：Time above MIC 型

《カルバペネム系の使用を考慮する疾患》

- ・ 耐性菌や複数菌感染が考えられる深刻な医療関連感染
- ・ 重篤な腹腔内感染、壊死性軟部組織感染
- ・ 多剤耐性の緑膿菌感染
- ・ 発熱性好中球減少症(ESBLs 産生菌やセフェム系耐性菌が多い施設)

- ・ 耐性菌、ESBLs 産生菌、エンテロバクター、シトロバクター、セラチア、アシネトバクターに対する選択薬の1つ

《カルバペネム系を使用してはいけないケース》

- ・ 他剤に感受性のある緑膿菌に対する単剤治療
- ・ 市中感染症の多く
- ・ 術前の感染症予防
- ・ MRSA や VRE への投与や MRSA や VRE が疑われる場合
- ・ 重篤な腸球菌感染

メロペネム(MEPM)、イミペネム・シラスタチン(IPM/CS)  
 ビアペネム(BIPM)、ドリペネム(DRPM)

- ・ 最も標準的に使用されている MEPM を理解する。
- ・ 多くのグラム陽性菌、腸内細菌、緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌と超広域スペクトラムであるため、カバー出来ない菌を押さえる。
- ・ MRSA、MRSE、VRE、コリネバクテリウム属、バークホルデリア・セパシア、ステノトロフォモナス・マルトフィリア、クロストリジウム・ディフィシル、レジオネラ、クラミジア、マイコプラズマなどに無効である。
- ・ ESBLs 産生菌や AmpC $\beta$  ラクタマーゼ産生菌への最も信頼できる薬。
- ・ バルプロ酸の濃度を低下させるため、バルプロ酸との併用は禁忌となっている。
- ・ IPM/CS に比べ痙攣誘発のリスクが低く、髄液移行性もあるため中枢神経系感染にも使用出来る(日本の肺炎球菌はカルバペネム耐性菌がいるため、細菌性髄膜炎のエンピリック治療として使用する場合は注意する)。

#### 4) 抗 MRSA 薬

バンコマイシン(VCM) AUC/MIC 型、Time above MIC 型

- ・ 細胞壁のペプチドグリカンに作用し、ほぼグラム陽性菌にのみ有効で殺菌的に作用する。
- ・ MRSA や MRCNS に有効であるが、MSSA に対しては  $\beta$  ラクタム薬ほど有効でない。
- ・ 胆汁から消化管への排泄が悪いので、CDI に VCM 静注は無効であり、VCM 経口薬またはメトロニダゾール(MNZ)で治療する。
- ・ MRSA が出ていなくても存在が疑われて必要な場合 (MRSA、MRSE の経験的治療や確定治療、細菌性髄膜炎(PRSP)の経験的治療、口腔粘膜障害が強い場合、ショックなど重篤な発熱性好中球減少症、カテーテル血流感染の経験的治療、重篤な  $\beta$  ラクタム

アレルギーのある患者のグラム陽性菌感染など)は投与開始しても適正な使用といえる。

#### ダプトマイシン (DAP)

- ・ グラム陽性菌全般(リステリア、クロストリジウムを除く)に有効である。
- ・ 肺表面活性物質で失活するため、肺炎には使用出来ない。
- ・ CK 上昇、横紋筋融解症に注意する。スタチンとの併用は避ける。

#### リネゾリド(LZD)

- ・ グラム陽性菌全般(MRSA、VRE、PRSP などの耐性菌含む)、抗酸菌に有効である。
- ・ リボソーム 50S に結合し、静菌的に作用する。
- ・ 経口薬はバイオアベイラビリティが大変よく、中枢神経、皮膚軟部組織への移行性も良い。注射薬から経口薬への変更が可能である。
- ・ 2 週間以上使用で高率に起こる可逆性の血小板減少に注意する。不可逆性の末梢神経障害も起こるとされる。

#### 5) ニューキノロン系：Cpeak/MIC 型

- ・ DNA ジャイレースやトポイソメラーゼに作用して殺菌的に効果を発揮する。
- ・ セフェム系とは反対に世代が新しいほどグラム陽性菌へスペクトルが拡大している。
- ・ 第2世代のキノロン系までは主に尿路感染や消化管感染などグラム陰性菌の治療薬であったが、第3世代以降は肺炎球菌をカバーできるようになった呼吸器感染に使えるレスピラトリーキノロンである。
- ・ 抗結核作用があるため、結核の診断を遅らす可能性あり。
- ・ マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラのような微生物もカバーできる。
- ・ 経口剤はバイオアベイラビリティ良好であるが Fe、Mg、Al などとの相互作用に注意する。

#### シプロフロキサシン(CPFX)

- ・ 第2世代のキノロン系であり緑膿菌を含む好気性のグラム陰性桿菌、抗酸菌に有効であるが、肺炎球菌のようなグラム陽性菌や嫌気性菌には抗菌活性が低い。
- ・ 緑膿菌への抗菌活性が最も高いキノロン系である

#### レボフロキサシン(LVFX)：レボフロキサシン注、レボフロキサシン錠

- ・ 第3世代のキノロン系であり肺炎球菌への抗菌活性が高まっているが、CPFX に比べて緑膿菌に対する抗菌活性は下がる。

ガレノキサシン(GRNX)、シタフロキサシン(STFX)

- ・ より肺炎球菌への抗菌活性が高く嫌気性菌への抗菌活性もある第4世代のキノロン系であるが、緑膿菌への抗菌活性は下がる。

6) アミノグリコシド系：Cpeak/MIC 型

- ・ 細胞のリボソーム 30S に結合し殺菌的に作用する。
- ・ 緑膿菌をはじめ、ほとんどの好気性グラム陰性桿菌に有効である。
- ・ グラム陽性菌に対しては黄色ブドウ球菌などに抗菌活性があるが、単剤では使用しない。
- ・ 腸球菌に対してはペニシリン系や VCM との併用でシナジーが得られる。
- ・ 嫌気性菌には抗菌活性がない。
- ・ 有効域と中毒域が狭いため血中濃度測定を考慮する

《アミノグリコシド系の使用を考慮する場合》

- ・ 緑膿菌感染に対して主に  $\beta$  ラクタム薬との併用
- ・ 重症のグラム陰性菌感染に  $\beta$  ラクタム薬との併用(主に感受性判明まで)
- ・ 発熱性好中球減少に  $\beta$  ラクタム薬との併用
- ・ 感染性心内膜炎の治療にペニシリン系や VCM との併用

ゲンタマイシン(GM)

- ・ AMK に耐性がある場合、通常は GM にも耐性である。
- ・ AMK の抗菌活性と大きな違いはなく、感受性がある場合は GM を使用する。
- ・ 腸球菌に対するペニシリンとのシナジーを期待する場合、高度耐性(GM に対し腸球菌が MIC500mg/dL 以上の耐性を示したものに注意する。高度耐性ではシナジーが期待できないため、感受性があれば SM や CTRX(*Enterococcus faecalis* に限る)をペニシリンに併用する。

アミカシン(AMK)

- ・ GM に耐性があっても感受性がある可能性がある。
- ・ 腸球菌へのシナジーはないため、この目的での併用はしない。



7) マクロライド系

- ・ リボソーム 50S に作用し静菌的に作用する。
- ・ 肺炎球菌、溶連菌、マイコプラズマの耐性化が深刻である。

エリスロマイシン(EM)

- ・ 多くのグラム陽性菌、一部のグラム陰性菌、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジア、スピロヘータ、リケッチアに効果がある。
- ・ グラム陽性菌では溶連菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌は耐性菌が多い。腸球菌には無効である。
- ・ グラム陰性菌に関しては百日咳、カンピロバクター、バルトネラ、モラキセラ・カタラリスなどに有効であるが、ほとんどの腸内細菌には無効である。
- ・ 嫌気性菌への抗菌活性は乏しい。
- ・ EM の経口薬は新しいマクロライド系と比べてバイオアベイラビリティが悪く、悪心や下痢が多い。
- ・ CYP を介した薬物相互作用も多く併用薬に注意が必要である。

クラリスロマイシン(CAM)

- ・ インフルエンザ菌への抗菌活性が高まっている点、ヘリコバクターピロリ、非結核性抗酸菌への抗菌活性がある点で EM と異なる。
- ・ EM に比べバイオアベイラビリティが改善、半減期も長いことから少ない経口投与回数でよい。

アジスロマイシン(AZM)

- ・ バイオアベイラビリティは悪いが組織内濃度が高く維持されるため長期間効果が続き、1日1回投与が可能である。
- ・ スペクトルは CAM とほぼ同じである。
- ・ 注射薬も使用可能であり、重症市中肺炎、腸チフス、レジオネラ症などに使用できる。

8) リンコマイシン系

クリンダマイシン(CLDM)

- ・ マクロライド系と同様にリボソーム 50S に作用し静菌的に作用する。
- ・ 黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、嫌気性菌に有効である。ただし、嫌気性菌(バクテロイ

デス・フラジリス)では耐性菌が増加する。

- ・ 黄色ブドウ球菌、レンサ球菌に感受性がみられたとしても、マクロライド系耐性菌の場合は感受性があっても使用できない場合がある。
- ・ グラム陰性菌には無効である。
- ・ 腹部や骨盤内の嫌気性菌感染症では耐性バクテロイデスが増えているため、MNZ、 $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン、カルバペネム系のほうが安全である。
- ・ 重症皮膚軟部組織感染やトキシックショック症候群では菌からの毒素産生を抑える効果を期待して CLDM を併用する。
- ・  $\beta$ ラクタムアレルギーのあるグラム陽性菌感染患者では CLDM は良い選択であるが、心内膜炎や菌血症では殺菌的な VCM を選択する。

#### 9) テトラサイクリン系

##### ミノサイクリン(MINO)

- ・ リボソーム 30S に作用し静菌的に作用する。
- ・ 一般的な細菌では耐性菌が増加しており感受性の確認が必要。感受性があれば MRSA を含む黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラリスなどに効果がある。
- ・ リケッチア、マイコプラズマ、クラミジア、スピロヘータ、一部の非結核性抗酸菌、ノカルジア、ブルセラ、アクチノマイセス、マラリアに効果あり。
- ・ 経口薬のバイオアベイラビリティは良好であり各臓器への移行性も良好である。
- ・ MINO は MRSA に抗菌活性があるが、感受性があっても菌血症や心内膜炎など重篤な感染症には使用しない。
- ・ 鉄、アルミニウム、マグネシウム、カルシウム製剤は経口薬の吸収を阻害するため、内服時間をずらす。

#### 10) ニトロイミダゾール系

##### メトロニダゾール(MNZ)

- ・ DNA を傷害し、すみやかに殺菌的に作用する。
- ・ 大部分の嫌気性菌、C.difficile、ヘリコバクターピロリ、赤痢アメーバ、ジアルジア、トリコモナスに有効である。
- ・ バクテロイデス・フラジリスをはじめとする嫌気性グラム陰性桿菌に作用し、耐性はほとんどない。
- ・ CLDM と異なり、レンサ球菌やブドウ球菌には効果がない。

- ・ 好気性グラム陰性菌にも無効であり、通常は嫌気性菌にスペクトルがないセフェム系、ニューキノロン系、ST 合剤などと併用する。

11) スルホンアミド系

スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST 合剤)

- ・ 葉酸合成を阻害し、単剤では静菌的だが合剤では殺菌的に作用する。
- ・ 投与量はトリメトプリムの量で計算する。
- ・ MRSA を含む黄色ブドウ球菌、感受性のある肺炎球菌や腸内細菌に有効である。
- ・ 多くのグラム陽性菌、陰性菌に有効であるが、緑膿菌と嫌気性菌には抗菌活性がない。
- ・ MRSA に効果があるが、VCM に比べて抗菌活性がきわめて低いため、血流感染や重症例では使用しない。
- ・ グラム陰性菌である腸内細菌に有効であるが、耐性化が進んでおり注意する。
- ・ ステノトロフォモナス・マルトフィリアやバークホリデリア・セパシア、ニューモシスチス、ノカルジアには第一選択。

12) その他

リファンピシン(RFP)

- ・ ファーストラインの抗結核薬だが、それ以外にも用途がある。
- ・ 多くのグラム陽性菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、淋菌、モラキセラ・カタラリス、レジオネラ、クラミジアなどに効果あり。
- ・ 単剤での使用は急速な耐性を生じるため、短期間の予防投与(結核、インフルエンザ菌 b 型(Hib)や髄膜炎菌髄膜炎患者への濃厚接触者)を除き禁忌である。
- ・ 生体異物のバイオフィルムによく浸透するため、MRSA などの異物感染に使用されることもある。PRSP による髄膜炎に使用することもある。

具体的な抗菌薬スペクトルについては、抗菌薬適正使用生涯教育テキストを参考のこと。

【引用文献】

1. 日本環境感染学会教育ツール Ver.3  
([http://www.kankyokansen.org/modules/education/index.php?content\\_id=5](http://www.kankyokansen.org/modules/education/index.php?content_id=5)、2023年1月4日参照)
2. 丹羽 隆他、抗菌薬適正使用生涯教育テキスト第3版、日本化学療法学会、P85-88
3. 岡秀昭、感染症プラチナマニュアル Ver.8 2023-2024Gr、メディカルサイエンスインターナショナル

6. 感染症を引き起こす代表的な細菌の特徴に基づき適切な抗菌薬が選択できる

細菌はグラム染色により、黒紫色に染色されるグラム陽性菌と赤色に染色されるグラム陰性菌に分けられる。また、形状としては球状を示す球菌と桿菌に分類される。

表1 病原体となりうる細菌

グラム染色	形態	代表的菌種	
グラム陽性菌	球菌	<i>Streptococcus aureus</i> <i>Streptococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (GBS) <i>Streptococcus agalactiae</i> (GAS) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	黄色ブドウ球菌 表皮ブドウ菌 A群β溶血性レンサ球菌 B群β溶血性レンサ球菌 肺炎球菌 腸球菌 腸球菌
	桿菌	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> ※	結核菌 ディフィシル菌
グラム陰性菌	球菌	<i>Neisseria meningitidis</i>	髄膜炎菌
	桿菌	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia Marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Proteus spp</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ※	大腸菌 肺炎桿菌 セラチア 緑膿菌 アシネトバクター・バウマニ シトロバクター属 エンテロバクター レジオネラ インフルエンザ菌 プロテウス属 バクテロイデス・フラジリス

※は嫌気性菌

薬剤師のための感染制御マニュアル 第4版 主要医療関連感染細菌図より一部改変

【それぞれの細菌の特徴と生じうる代表的感染症、主に使用される抗菌薬について<sup>1)</sup>】

1. グラム陽性球菌：ブドウ状

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) コアグララーゼ陽性

- ・ 傷と異物を好む傾向があり、容易に血流感染を引き起こす。
- ・ 肺炎の原因にはなりにくい(人工呼吸器関連肺炎、ウイルス感染後などを除く)。
- ・ 尿からの検出は逆行性の尿路感染ではなく、敗血症の現れであることが多い。
- ・ 1セットでも血液培養陽性の場合原則治療する。

<生じうる代表的感染症>

皮膚感染症、骨髄炎、化膿性関節炎、敗血症、カテーテル血流感染、手術部位感染、感染性心内膜炎など

<抗菌薬>

MSSA の場合

注射薬：セファゾリン、クリンダマイシン、バンコマイシン

内服薬：セファレキシン、 $\beta$ ラクタマーゼ配合ペニシリン、クリンダマイシン

MRSA の場合

注射薬：バンコマイシン、テイコプラニン、ダプトマイシン、リネゾリド

内服薬：リネゾリド、ST 合剤、ミノサイクリン

#### コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)

- ・ 代表菌 表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*)
- ・ 皮膚に常在する菌であり、病原性は乏しい。
- ・ 通常は検出されてもコンタミネーションと判断する 경우가多いが、中心静脈カテーテル、人工弁、人工関節などの異物感染症を起こす。
- ・ 血液培養1セットの場合はコンタミネーションの可能性が高い。繰り返しの培養陽性や、血液培養2セット陽性の場合は治療対象とするか検討する。

<生じうる代表的感染症>

カテーテル血流感染、菌血症、シャント髄膜炎、腹膜透析カテーテルからの腹膜炎、感染性心内膜炎、眼内炎、人工関節感染

<抗菌薬>

原則としてバンコマイシン(メチシリン耐性が多いため：MRCNS)

2. グラム陽性球菌：連鎖状 原則ペニシリン系が有効。

#### A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*, GAS、溶連菌)

- ・ 皮膚、口腔内に定着して原因菌となる。
- ・  $\beta$  溶血で強い病原性がある。
- ・ 壊死性筋膜炎、トキシックショック症候群では毒素産生を抑制する効果を期待してクリンダマイシンを併用する。

<生じうる代表的感染症>

咽頭炎、皮膚感染症(丹毒、蜂窩織炎など)、壊死性筋膜炎、トキシックショック症候群、感染性心内膜炎、肺炎

<抗菌薬>

注射薬 ペニシリンG、アンピシリン

経口薬 アモキシシリン、セファレキシン、クリンダマイシン、マクロライド系

#### B群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌(*Streptococcus agalactiae*, GBS)

- ・ 主に腔や腸管に定着保菌している。
- ・ 周産期、高齢者、成人で糖尿病など基礎疾患のある患者への感染が問題となる。
- ・ 妊婦にスクリーニングを行い、保菌していれば抗菌薬を投与する。

<生じうる代表的感染症>

新生児の髄膜炎、妊婦の尿路感染、子宮内膜炎、成人免疫不全者に肺炎、尿路感染、感染性心内膜炎、敗血症、化膿性関節炎、軟部組織感染症、髄膜炎

<抗菌薬>

ペニシリン G、アンピシリン、セフトリアキソン、バンコマイシン、クリンダマイシン

#### 肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)

- ・ グラム陽性双球菌で上気道に定着している(特に小児)。
- ・  $\alpha$  溶血であるが強い病原性があり、免疫正常者にも致死的な感染症を生じる。
- ・ 莢膜により抗体と好中球貪食に抵抗を示すため、脾臓摘出患者などの液性免疫不全者に重篤な感染症を引き起こす。
- ・ 高度耐性菌はまれであり髄膜炎を除きペニシリンを十分量使用すれば治療可能。
- ・ マクロライド系の耐性菌増加は深刻。

<生じうる代表的感染症>

肺炎、副鼻腔炎、中耳炎、髄膜炎、心外膜炎、心内膜炎、特発性細菌性腹膜炎、脾摘後重症感染症

<抗菌薬>

髄膜炎と髄膜炎以外で異なる(PCG に対する感受性の MIC 値が違う)。

《髄膜炎以外》

- ・ ペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP)： PCG に対する MIC  $2\mu\text{g/mL}$   
 注射薬 ペニシリン G、アンピシリン  
 経口薬 アモキシシリン
- ・ ペニシリン中等度耐性肺炎球菌(PISP)： PCG に対する MIC  $4\mu\text{g/mL}$   
 注射薬 高用量ペニシリン G またはアンピシリン、セフトリアキソン  
 経口薬 高用量アモキシシリン
- ・ ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)： PCG に対する MIC  $8\mu\text{g/mL}$   
 注射薬 高用量ペニシリン G またはアンピシリン、セフトリアキソン、レボフロキサシン、カルバペネム系  
 経口薬 レスピラトリーキノロン(ジェニナックなど)

《髄膜炎》

- ・ PSSP： PCG に対する MIC 0.06  $\mu$ g/mL  
 注射薬 ペニシリン G、アンピシリン  
 経口薬 アモキシシリン
- ・ PISP： PCG に対する MIC 0.12~1  $\mu$ g/mL  
 セフトリアキソン±バンコマイシン
- ・ PRSP： PCG に対する MIC  $\geq$ 2  $\mu$ g/mL  
 バンコマイシン±セフトリアキソン±リファンピシン

**腸球菌(*Enterococcus*)**

- ・ *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium*(高度耐性)が主な原因菌。
- ・ 病原性は弱い、抗菌薬が効きにくい(VRE の出現もあるが日本ではまれ)。
- ・ すべてのセフェム系と ST 合剤に内因性耐性がある。
- ・ 感染性心内膜炎などの難治性感染症では、アミノグリコシド系やセフトリアキソンとの併用によりシナジーを得る必要がある。

<生じうる代表的感染症>

尿路感染症、腹腔内感染(穿孔性腹膜炎、胆管炎、憩室炎など)、感染性心内膜炎、糖尿病性壊疽などの複雑性皮膚軟部組織感染症、カテーテル血流感染、手術部位感染、敗血症

<抗菌薬>

- ・ *Enterococcus faecalis*  
 注射薬 アンピシリン  
 内服薬 アモキシシリン
- ・ *Enterococcus faecium*  
 注射薬 バンコマイシン、ダプトマイシン、リネゾリド  
 内服薬 リネゾリド

3. グラム陽性桿菌

**クロストリディオイデス・ディフィシル *Clostridioides (Clostridium) difficile***

- ・ 偏性嫌気性菌。医療関連感染として最も多くみられる嫌気性菌。
- ・ トキシン(毒素)を産生する。
- ・ 下痢症や偽膜性腸炎などの多様な *Clostridioides infection* (CDI) を示す。
- ・ 高齢、抗菌薬の使用は CDI 発症の重要なリスク因子である。
- ・ 過去の入院歴、消化管手術歴、慢性腎臓病や炎症性腸疾患などの基礎疾患、経鼻経管栄養の使用、プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬などの制酸薬の使用

用は CDI 発症のリスク因子として考慮する。

- ・ 芽胞を形成するためアルコールに抵抗性を示し、消毒は次亜塩素酸ナトリウムを用いる。

<生じうる代表的感染症>

下痢症、偽膜性腸炎

<抗菌薬>

バンコマイシン内服、メトロニダゾール、フィダキソマイシン<sup>2)</sup>

#### 4. グラム陰性桿菌

《主に気道感染を起こす菌》

**インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)**

- ・ 上気道(小児では 20~30%)に定着しており、主に気道感染を引き起こす。
- ・ 日本では  $\beta$  ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)が多いという特徴があり、重症例の経験的治療にはセフトリアキソン、ニューキノロン系を選択する。軽症例はアジスロマイシンも使用出来る。
- ・ 感受性があればアンピシリン、アモキシシリンを使用出来る。
- ・ a~f 型があり b 型は Hib と呼ばれ髄膜炎などの侵襲性感染症を起こす。

<生じうる代表的感染症>

肺炎、COPD 増悪、髄膜炎、喉頭蓋炎、副鼻腔炎、中耳炎

<抗菌薬>

注射薬 セフトリアキソン、ミノサイクリン、レボフロキサシン、スルバクタム/ピペラシリン

経口薬 アジスロマイシン、ST 合剤、レボフロキサシン、 $\beta$  ラクタマーゼ配合ペニシリン

**レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) (EI13-111--115)**

- ・ 4 類感染症として届出する。
- ・ グラム陰性桿菌に分類されるが、検出には特殊染色が必要である。
- ・ 河川、人工呼吸器、ネブライザー、高温でも生息可能。温泉などの水中に広く分布する。
- ・ 潜伏期 2~10 日で発症する。
- ・ 汚染された水、土壌暴露による肺炎のアウトブレイク、リスク因子 (50 歳以上、喫煙、ステロイドや免疫抑制剤使用、曝露歴) を有する患者の重篤な肺炎や、肺外症状



の強い肺炎、相対的徐脈、 $\beta$ ラクタム薬無効の肺炎で、レジオネラ肺炎を想起する。

- ・ 尿中レジオネラ抗原検査の特異度は99%と高い。市中肺炎に占めるレジオネラの割合は低いため、ルーチンなオーダーは必要ないが、重症肺炎、免疫不全者の肺炎、レジオネラを疑う曝露歴のある肺炎では、測定を強く考慮する。
- ・ ヒト ヒト感染はきわめてまれであるため、隔離は不要であり、標準予防策でよい。

<生じうる代表的感染症>

肺炎、Pontiac熱、まれに皮膚軟部組織感染症や感染性心内膜炎

<抗菌薬>

- ・ ニューキノロン系（レボフロキサシン）またはアジスロマイシン
- ・ 重症市中肺炎で原因菌が不明な場合には、旅行歴や温泉歴、尿中抗原検査の結果により必ずレジオネラをカバーする。

《腸内細菌》

- ・ 基質拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ(ESBLs)産生菌が増加しており、第3セフェム系などに感受性を示しても、治療に失敗することがある。
- ・ ESBLs産生菌の治療にはカルバペネム系が確実。軽症例やドレナージ良好な胆管炎、尿路感染ではセフメタゾールの使用も検討出来る。

**大腸菌(*Escherichia coli*)**

- ・ 腸管内に常在するグラム陰性桿菌。
- ・ ニューキノロン系の耐性菌が増加しており、第一選択薬として使用しにくい。

<生じうる代表的感染症>

肝胆道感染、尿路感染、腹腔内・骨盤内感染症、カテーテル血流感染(菌血症・敗血症)、新生児髄膜炎

<抗菌薬>

注射薬 セフメタゾール、セフトリアキソン、セファゾリン、スルバクタム/ピペラシリン  
経口薬  $\beta$ ラクタマーゼ配合ペニシリン、セファレキシン、ST合剤

**クレブシエラニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)**

- ・ 消化管の正常細菌叢を形成するグラム陰性桿菌。
- ・ 糖尿病、肝硬変、アルコール多飲患者との関連が強く、重症肺炎や敗血症をきたしやすい。

<生じうる代表的感染症>

肺炎、尿路感染、肝胆道感染、敗血症

<抗菌薬>

注射薬 セフメタゾール、セフトリアキソン、セファゾリン、スルバクタム/ピペラシリン、ニューキノロン系

経口薬  $\beta$  ラクタマーゼ配合ペニシリン、セファレキシン、ST 合剤、ニューキノロン系

プロテウス属(*Proteus* spp.)

- ・ プロテウス ミラビリス(*P. mirabilis*)、プロテウス ブルガリス(*P. vulgaris*)
- ・ 消化管や会陰部に常在するグラム陰性桿菌。
- ・ 尿をアルカリ化し結石の発生原因となる。

<生じうる代表的感染症>

尿路感染、腹部感染症、敗血症

<抗菌薬>

・ *P. mirabilis*

注射薬 セファゾリン、セフメタゾール

経口薬 セファレキシン、 $\beta$  ラクタマーゼ配合ペニシリン、ニューキノロン系、ST 合剤

・ *P. vulgaris*

注射薬 第3セフェム系、タゾバクタム/ピペラシリン、ニューキノロン系、アミノグリコシド系

経口薬 ニューキノロン系、ST 合剤、 $\beta$  ラクタマーゼ配合ペニシリン

《主に医療関連感染を起こすグラム陰性桿菌》

- ・ 病原性は弱いが耐性傾向が強い。頭文字で『SPACE』と覚える。
- ・ 抗緑膿菌活性のある抗菌薬はSPACE をカバーする必要があるときには原則使用しない。

セラチア マルセッセンス(*Serratia marcescens*) SPACE の S

- ・ 湿潤環境に存在するグラム陰性桿菌。
- ・ コロニーが赤色色素にて深紅色を呈する(風呂場の赤いやつ)。
- ・ 消毒薬への自然耐性が多く、医療器具を介した医療関連感染が発生しやすい。
- ・ AmpC  $\beta$  ラクタマーゼを誘導することがあり、経験的治療ではセフェピム、カルバペネム系の使用を検討する。

<生じうる代表的感染症>

カテーテル血流感染、尿路感染、医療ケア関連肺炎(HCAP)

<抗菌薬>

注射薬 セフェピム、カルバペネム系、タゾバクタム/ピペラシリン、ニューキノロン系、  
アミノグリコシド系

経口薬 ST 合剤、ニューキノロン系

**緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)** SPACE の P

- ・ 湿潤環境に存在し、流し台、水道蛇口、消毒薬、気管チューブなどに存在。
- ・ 免疫抑制状態の患者やカテーテルなどの異物挿入患者、慢性気道疾患のある患者で高い病原性を発揮する。
- ・ 抗菌薬の感受性は施設ごとに異なるため、アンチバイオグラムを参考にする。
- ・ 多剤耐性菌が問題となっている。

<生じうる代表的感染症>

HCAP、COPD 増悪、尿路感染、カテーテル血流感染、術後や免疫不者の皮膚軟部組織感染、糖尿病患者の悪性外耳道炎、発熱性好中球減少症(緑膿菌は死亡率が高い)、術後髄膜炎、骨髄炎

<抗菌薬>

注射薬 タゾバクタム/ピペラシリン、抗緑膿菌セフェム系(セフトジジム、セフェピム)、  
カルバペネム系、ニューキノロン系、アミノグリコシド系

経口薬 ニューキノロン系

**アシネトバクター バウマニー(*Acinetobacter baumannii*)** SPACE の A

- ・ 環境面に存在するが、緑膿菌と違い湿潤環境のみならず乾燥した場所でも生存する。
- ・ 病原性に乏しいため健常人では問題にならないが、免疫抑制状態の患者や体内異物挿入患者、広域スペクトル抗菌薬使用後の患者においては感染症として問題となる。
- ・ スルバクタムが単独で有効(大量投与が必要)。
- ・ 多剤耐性菌が問題となっている。

<生じうる代表的感染症>

医療関連肺炎(特に人工呼吸器関連肺炎)、カテーテル血流感染、手術部位感染、皮膚感染

<抗菌薬>

注射薬 スルバクタム/ピペラシリン、タゾバクタム/ピペラシリン、抗緑膿菌セフェム系  
(セフトジジム、セフェピム)、カルバペネム系、ニューキノロン系、アミノグリ  
コシド系

経口薬 ニューキノロン系

シトロバクター フロインディ (*Citrobacter freundii*) SPACE の C

- ・ 消化管内に定着するグラム陰性桿菌で病原性は乏しい。
- ・ AmpC  $\beta$ ラクタマーゼを誘導することがあり、ペニシリンや第3世代セフェム系の耐性菌が増えている。
- ・ シトロバクター コセリ (*Citrobacter koseri*)は抗菌薬感受性良好である。

<生じうる代表的感染症>

尿路感染、膿瘍、手術部位感染、カテーテル血流感染

<抗菌薬>

注射薬 セフェピム、カルバペネム系、タゾバクタム/ピペラシリン、ニューキノロン系、  
アミノグリコシド系

経口薬 ニューキノロン系、ST 合剤

エンテロバクター属 (*Enterobacter spp.*) SPACE の E

- ・ エンテロバクター クロアカ (*E. cloacae*)
- ・ エンテロバクター エロゲネス (*E. aerogenes*)
- ・ AmpC  $\beta$ ラクタマーゼや ESBLs 産生によって多剤耐性傾向となる。
- ・ 治療初期には感受性が良好でも AmpC  $\beta$ ラクタマーゼ過剰産生により次第に耐性傾向となる。

<生じうる代表的感染症>

尿路感染、カテーテル血流感染、HCAP、手術部位感染

<抗菌薬>

注射薬 セフェピム、カルバペネム系、タゾバクタム/ピペラシリン、ニューキノロン系、  
アミノグリコシド系

経口薬 ST 合剤、ニューキノロン系

## 5. 嫌気性菌

- ・ 嫌気性菌は単独ではなく混合感染をとり、悪臭を伴う。
- ・ 通常の培養では検出されないことが多く、膿瘍など嫌気性菌のかかわる感染症では存在するものとして経験的に治療対象とする。
- ・ 横隔膜より上の感染症は嫌気性グラム陽性球菌でペニシリン、クリンダマイシンが有効。
- ・ 横隔膜より下の感染症は嫌気性グラム陰性桿菌で  $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシ

リン、メトロニダゾール、カルバペネム系が安全。

《嫌気性グラム陰性桿菌》

バクテロイデス フラジリス(*Bacteroides fragilis*)

- ・ 糞便中の菌で最も多く、横隔膜下の嫌気性菌の主役。
- ・  $\beta$ ラクタマーゼを産生し耐性傾向。
- ・ クリンダマイシン、セフメタゾールへの耐性化が進んでいる。
- ・ 嫌気性菌をカバーする目的でクリンダマイシンとカルバペネム系や  $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンを併用する意味はない。

<生じうる代表的感染症>

特に横隔膜下の感染症、膿瘍、腹膜炎、腹部膿瘍、子宮付属器炎など

<抗菌薬>

注射薬 アネメトロ(セフェム系やニューキノロン系と併用)、 $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン、カルバペネム系、感受性に注意してクリンダマイシン、セフメタゾール

経口薬  $\beta$ ラクタマーゼ配合ペニシリン、フラジール(通常ニューキノロン系やST合剤と併用)

【薬剤耐性菌について<sup>3) 4)</sup>】

1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

黄色ブドウ球菌が薬剤耐性化したもので、多くの抗菌薬に耐性をもっており、感染症を起こした場合、MRSA治療に特化した抗菌薬を使用しなくてはならない場合が多い。院内感染の原因菌として問題となっていたが、現在は市中にも広がり、さらなる問題となっている。手と手を介して感染することもあるため、手指衛生に加え、接触感染予防策が必要となる。

<抗菌薬>

バンコマイシン(注のみ)、テイコプラニン、アルベカシン、ダプトマイシン、リネゾリド、テジゾリド

2) 基質拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌

ESBLとは抗菌薬を分解する酵素の名前であり、ESBLを産生する菌のことをESBL産生菌と呼ぶ。ESBLにより一部の $\beta$ ラクタム系薬を除き耐性を示す。大腸菌など腸内の細菌に多く、尿路感染症や腹腔内感染、それらの起因する敗血症などの原因となる。

<抗菌薬>

カルバペネム系、セフメタゾール等

3) AmpC 産生腸内細菌科細菌

AmpC も  $\beta$  ラクタマーゼの一種である。抗菌薬曝露により誘導されることが知られており、過剰に発現するとペニシリン系から第3世代セフェム系まで広範な薬剤耐性を獲得し、臨床上前題となる。*Enterobacter* や *Citrobacter* では、治療前に第3世代以下のセフェム系に感受性があったとしても、治療中に耐性化し、最終的に治療に失敗する可能性がある。

<抗菌薬>

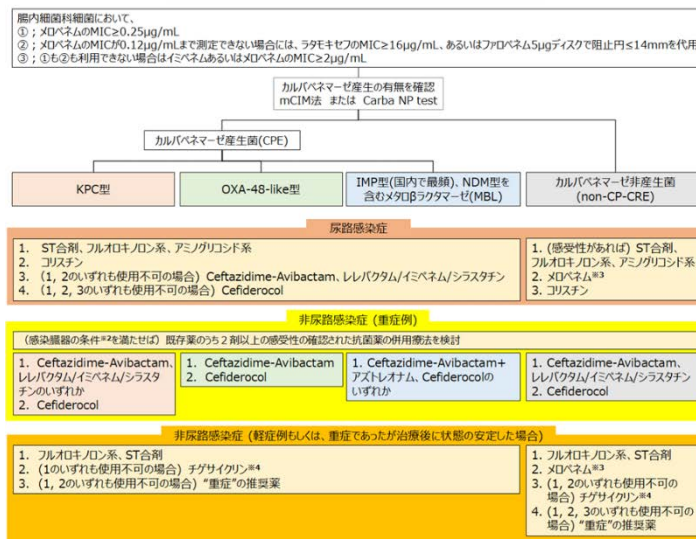
セフェピム、メロペネム、レボフロキサシン、ST 合剤、アミカシン  
(セフトリアキソン、タゾバクタム/ピペラシリンは耐性に注意)

3) カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

5 類全数届出疾患である。日本で分離される CRE のうち約 16-17%がカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) であり、残りの 80%以上はカルバペネマーゼ非産生 (non-CP-CRE) である。カルバペネマーゼにはいくつかの酵素型があり、国内で最も分離頻度が高いのはメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼに分類される (下図)

<抗菌薬> 感受性をみて検討する。

メロペネム (カルバペネマーゼ非産生の場合有効なこともある)、レボフロキサシン、ST 合剤、アミカシン、コリスチン、チゲサイクリン、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン



※1: この表は原則的に感受性検査が判明し表の薬剤に感受性が確認されていることを前提としている

※2: 重症例での併用療法において既存薬を使用する場合の感染臓器の条件

	感染臓器				
	尿路	肺	腹腔内	血流	皮膚軟部組織
フルオキノロン系	○	○	○	○	○
ST合剤	○	○	○	○	○
アミノグリコシド系 <sup>※5</sup>	○	×	△	△	△
チゲサイクリン	△	△	○	△	○
ホスホマイシン(静注)	△	×	×	×	×
ゴスチン <sup>※5</sup>	○	○	△	△	△
$\times$ ロベネム <sup>※6</sup> (MICs $\leq 8\mu\text{g}/\text{mL}$ )	○	○	○	○	○

○の抗菌薬は、該当臓器では併用薬の1剤とはならない  
△の抗菌薬は、該当臓器において単剤治療を避けることが望ましい

※3: イミペネム耐性 $\times$ ロベネム感受性の場合には、特に尿路感染症や軽症例では高用量(1回2g 8時間毎)、長時間投与方法(1回あたり時間が付て投与)による $\times$ ロベネムでの治療を選択感とすることができる。

※4: 特に肺炎で単剤治療で用いる場合には用量(1回100mg 12時間毎)投与を検討。

※5: アミノグリコシド系およびチソンの併用療法は腎障害のリスクを高めるため避ける。

※6:  $\times$ ロベネム非感受性であっても $\times$ ロベネムのMICが $\leq 8\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合には、高用量、長時間投与方法での $\times$ ロベネムを併用療法の1剤とすることが可能である。

【引用文献】

1. 岡秀昭、感染症プラチナマニュアル Ver. 8 2023-2024Gr、メディカルサイエンスインターナショナル
2. Clostridioides difficile 感染症診療ガイドライン 2022
3. 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会
4. CDI 診療ガイドライン作成委員会編  
([https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/cdi\\_shinryou7101.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/cdi_shinryou7101.pdf)、  
2023年1月8日参照)
5. AMR 臨床リファレンスセンター (<https://amr.ncgm.go.jp/general/1-2-1-1.html>、  
2023年1月8日参照)
6. 厚生労働省、抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊、令和5年11月16日発行

7. 感染症の原則を理解し、適切な抗菌薬選択を提案できる

【感染成立の3要因】

感染症は、病原体（感染源）、感染経路、宿主の3つの要因が揃うことで引き起こされる。感染対策においては、これらの要因のうち1つでも取り除くことが重要であり、特に、「感染経路の遮断」は感染拡大防止のためにも重要な対策となる。抗菌薬は「病原体（感染源）の排除」に有効である。

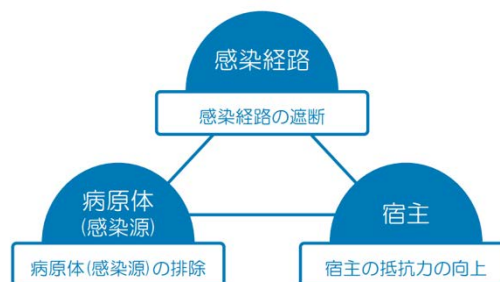


図1 感染成立の3要因と感染対策  
AMR 臨床リファレンスセンター  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000501120.pdf> より一部改変【最終アクセス日 2024年

【抗菌薬の使用目的について】

抗菌薬の使用目的として、治療目的での使用と予防目的での使用に分類される。

1) 治療目的で使用

- ・ 初期治療 (Empiric therapy)

経験的治療ともいう。起炎菌が特定されていないことが多い。感染臓器や症状から病原微生物を推定して、ガイドライン等を参考に抗菌薬を選択する。

- ・ 標的治療 (Definitive therapy)

起炎菌に対する最適な抗菌薬を選択する。

初期治療の戦略としては、できるだけ狭域スペクトルの抗菌薬を投与し、無効であればより広域薬に変更する escalation 治療と、逆に広域薬で治療を開始し、可能になった時点で狭域抗菌薬に変更する de-escalation 治療がある<sup>1)</sup>。de-escalation 治療については後述する。

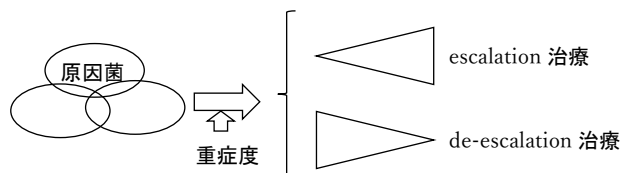


図2 抗菌薬治療の戦略 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト(第3版) 日本化学療法学会 杏林社より一部改変

2) 予防目的で使用

- ・ 術後の手術部位感染減少目的で使用する。詳細については後述する。
- ・ 好中球減少時、免疫抑制剤使用時の感染予防で使用する。

【薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance ; 以下 AMR) について】

細菌感染症の治療において患者の予後を改善するためには、病原体も含めて的確に感染症の診断を行い、適切なタイミングで最も効果的な抗菌薬を投与することが重要である。



抗菌薬にはそれぞれ有効なスペクトルが異なっており、使用継続に伴う AMR がおきることがある。AMR は世界的な問題とされており、何も対策を講じない場合、2050 年には世界で 1000 万人の死亡が想定され、がんによる死者数を超えるとした報告がある（図 3）。そのため、全世界で AMR に対し取り組んでいる。その中でも抗菌薬の適正使用は重要である。抗菌薬の適正使用は目の前の患者を救うことに加え、未来の患者を救うために取り組む必要がある。病院によっては、院内に抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team；以下 AST）を設置し、抗菌薬の適正使用に関わる監視や支援が行われているが、AST がない施設であっても薬剤師を中心に抗菌薬の適正使用に取り組むことは可能である。

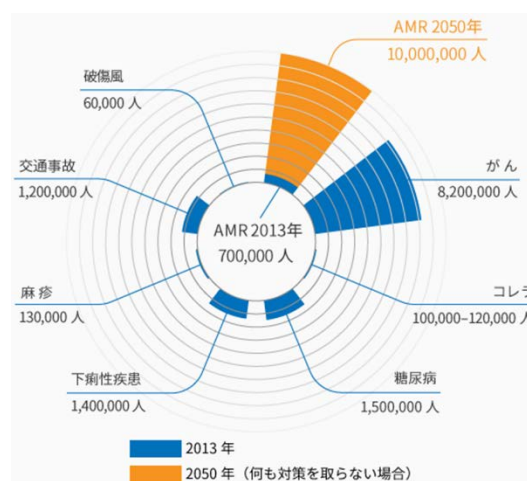


図 3 Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations, the O' Neill Commission, UK. December 2014 より一部改変

#### 【適切な培養の実施】

感染症が疑われる患者に抗菌薬を投与する際は、投与前に必ず培養検査を提出する。培養検査がないと Empiric therapy で広域抗菌薬を開始した場合でも抗菌薬の変更が難しくなる。また、感染症以外で発熱するケースもあるので、培養検査により抗菌薬の感受性を確認することは重要である。臨床症状の改善に乏しく、既に開始されている抗菌薬を変更する場合も、培養検査の提出が望ましい<sup>2)</sup>。

#### 1. 血液培養

##### ①消毒・採血方法

採血部位をアルコール綿で広範囲に清拭する（皮脂や汚れを取り除き、消毒効果を向上させるため）。0.5%以上のクロルヘキシジンアルコールまたは 10%ポビドンヨードを塗布する（消毒薬を自然乾燥させる）<sup>3)</sup>。コンタミネーション（コンタミ）を考慮し、異なる部位より原則 2 セット以上採取する。原則カテーテルからの採血は推奨されないが、カテーテル感染確認のため実施することもある。カテ血と静脈血を同時に採取し、カテ血が 2 時間以上早く陽性となった場合はカテ感染と判断できる。

##### ②血液培養を採取すべきタイミング

抗菌薬投与開始前と、既に投与中で広域抗菌薬に変更する前には必ず血液培養を採取する。抗菌薬投与開始前と、広域抗菌薬に変更前は必ず血液培養検査を提出する。発熱、悪寒戦慄、原因不明の低体温、原因不明のショック、原因不明の意識障害、原因不明の炎症反応上昇等でも血液培養を採取する。

③陽性、コンタミの判定

コアグラールゼ陰性ブドウ球菌（CNS）、*Cutibacterium acnes*、*Micrococcus* 属、*Corynebacterium* 属、緑色連鎖球菌、*Bacillus* 属については、2セット以上血液培養が提出された症例で1セットのみから検出された場合は通常コンタミネーションと定義される。一方、黄色ブドウ球菌やカンジダについては1セットでも起炎菌と判断する。

2. 尿培養

尿は、中間尿または導尿での採取が推奨される。尿道留置カテーテルが挿入されている患者で尿路感染症（UTI）を疑った場合には、可能であればカテーテルを入れ替えてから尿検体を採取することが望ましい。尿沈渣でも白血球が見られなければ、尿培養を提出しない。

3. 痰培養

唾液成分が少なく、膿性部分が多いものが適している。Miller-Jones 分類で P2～P3、Geckler 分類でグループ 4～5 が培養検査に適するとされている。

表 1 Miller-Jones による痰の肉眼的性状分類

表記	性状
M1	唾液、完全な粘性痰
M2	粘性痰であるが、多少膿性の感がある
P1	膿性痰で膿性部分が 1/3 以下
P2	膿性痰で膿性部分が 1/3～2/3
P3	膿性痰で膿性部分が 2/3 以上

Miller, DL. 1963. A study of techniques for the examination of sputum in a field survey of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 88: 473-483.より一部改変

表 2 喀痰の鏡検による品質評価(Geckler 分類)

群	扁平上皮細胞	好中球
1	>25	<10
2	>25	10～25
3	>25	>25
4	10～25	>25
5	>10	>25
6	<25	>25

(100倍鏡検で1視野あたりの細胞数)

Geckler, RW, DH Gremillion, CK McAllister, et al. 1977. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J Clin Microbiol* 6: 396-399.6より一部改変

4. 便培養

下痢便のみ培養に提出する。耐性菌スクリーニング検査以外で固形便を提出してはいけない。入院時間以上経過した後に発症した下痢症では *Clostridioides difficile infection*(CDI) (CDI) の頻度が高いため、通常の便培養ではなく、CDI の検査を行う。

5. 培養の再検について

原則として、感染症の治療効果判定として培養検査を再検しない。ただし、感染性心内膜炎等の血管内感染症、または血液から黄色ブドウ球菌あるいはカンジダが検出された場

合は例外であり、これらの状況では、治療効果判定として治療開始後に必ず血液培養を再検すべきである。黄色ブドウ球菌菌血症の場合は経食道脈エコーにて感染性心内膜炎の確認を、カンジダ血症の場合は眼内炎の精査を行う。また、肺炎における喀痰や UTI における尿等、グラム染色で菌の減少や消失を見ることにより治療効果判定を行うことができる場合もある。

#### 【抗菌薬の適正使用について】

抗菌薬の適正使用について、適切な抗菌薬を選択し、適切な量を、適切な期間、適切な投与ルートで投与することが重要である。以下抗菌薬の適正使用に関わる事項をあげる。

##### 1. 周術期の抗菌薬投与

周術期の抗菌薬は術後感染を考慮した抗菌薬選択に加え、耐性菌を招かないように治療期間は最低限で行う。術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインでは術式毎に推奨抗菌薬と投与期間、 $\beta$ ラクタム系アレルギーの際の代替薬についても記載されている<sup>4)</sup>。頻用される手術については、院内のクリニカルパス等で選択抗菌薬や投与期間を定めると良い。

##### 2. 抗菌薬届出制

抗 MRSA 薬やカルバペネム系などの広域抗菌薬については、初回使用時に届出制（または許可制）をとることで、安易な使用を避け、投与状況の把握を行うことができる。これらの薬については、届出制だけでなく、経時的に使用状況を確認することが必要とされる。

##### 3. $\beta$ ラクタム系アレルギー

アレルギーを起こす $\beta$ ラクタムとして重要なのはペニシリン系とセファロスポリン系である。アレルギーの種類は臨床像や発症までの時間から区別する。 $\beta$ ラクタム薬同士の交差反応のリスクを予測するには、特に即時型アレルギーにおいて分解生成物や側鎖共有するかどうか重要である。交差反応が起きる頻度は側鎖が共有しない場合は低い。診断には病歴聴取が重要である。薬剤不耐性による頭痛・消化器症状など $\beta$ ラクタムアレルギー情報が正しくない場合も少なくない。術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインには $\beta$ ラクタム系アレルギーの際の代替薬の記載がされており、参考にするると良い。

##### 4. TDM

抗 MRSA 薬やアミノグリコシド系抗菌薬、ポリコナゾールについては血中濃度モニタリング (TDM) により投与設計を行うことで、有効性・安全性・耐性の面からも適正使用につなげている。それぞれの初期投与計画や適正濃度や測定タイミングについては抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参考にしていきたい<sup>5)</sup>。バンコマイシンやテ

イコプラニンについては早期より適正濃度に到達するために負荷投与が望ましいとされている。バンコマイシンについては、バンコマイシン TDM ソフトウェア PAT (Practical AUC-guided TDM for vancomycin) ver. 3.0a 等の解析ソフトを用いることで、投与設計ができるようになっている。

[https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=79](https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=79)

#### 5. de-escalation

重症感染症時の抗菌薬投与方法として、起因菌不明時は Empiric Therapy (経験的治療) として、カルバペネム系など広域抗菌薬から始めることが多く、起因菌判明後に細菌培養結果と炎症所見が落ち着いていることを確認し、より狭域な抗菌薬に変更することをいう。繰り返しになるが、de-escalation を行うためには、抗菌薬投与前の培養が必要になる。

de-escalation の目的としては、以下の4つがあげられる。

- ①最適治療により患者の予後を悪化させない、もしくは改善する。
- ②抗菌薬による副作用を軽減する。
- ③広域抗菌薬の曝露を減らし、薬剤耐性の出現を抑制する。
- ④抗菌薬使用によるコストを軽減する<sup>6)</sup>。

#### 6. 投与期間

感染症の治療期間は患者背景や感染臓器、原因微生物のすべてを考慮して決定する。

該当疾患のガイドライン等を参考に治療期間が決定されるが、膿瘍等の合併症がなく、臨床経過も良好であれば、治療期間の短縮を検討できる。カテーテル等の人工物が抜去困難な場合、ドレナージしていない膿瘍がある場合は治療期間の延長を検討する。

#### 【引用文献】

1. 日本化学療法学会「抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会」編集、抗菌薬適正使用生涯教育テキスト (第3版)、日本化学療法学会
2. 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課編、抗微生物薬適正使用の手引き 第三版
3. 日本環境感染学会教育ツール Ver.3 (感染対策の基本項目改訂版) 33.血液培養 ー基礎編ー、([http://www.kankyokansen.org/other/edu\\_pdf/3-3\\_33.pdf](http://www.kankyokansen.org/other/edu_pdf/3-3_33.pdf) 2024年1月8日参照)
4. 日本化学療法学会/日本外科感染症学会 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編、術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン、日本化学療法学会/日本外科感染症学会、([https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/jyutsugo\\_shiyou\\_jissen.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/jyutsugo_shiyou_jissen.pdf)、2024年1月8日参照)

5. 日本化学療法学会/日本 TDM 学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編、抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022、杏林社
6. 感染症診療の手引き編集委員会（著）、新訂第 4 版 感染症診療の手引き——正しい感染症診療と抗菌薬適正使用を目指して、シーニュ

8. 循環器系疾患の薬物治療管理を経験し、適切な薬物治療管理ができる

1. 高血圧

- ・ 120/80mmHg を超えて血圧が高くなるほど、脳血管疾患、慢性腎臓病等の罹患リスク、死亡リスクは高くなる。
- ・ わが国における高血圧患者は 4300 万人と推測される。
- ・ 高血圧診断基準：診察室血圧 140/90mmHg、家庭血圧 135/85mmHg 以上
- ・ 持続性高血圧、白衣高血圧、仮面高血圧に分類され、仮面高血圧は早朝高血圧、昼間高血圧、夜間高血圧の病態に分類される。

【降圧目標】

- ・ 75 歳未満の成人、脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈狭窄なし）、冠動脈疾患患者、CKD（蛋白尿陽性）、糖尿病患者、抗血栓薬服用中
  - 診察室血圧 130/80mmHg 家庭血圧 125/75mmHg
- ・ 75 歳以上の高齢者、脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈狭窄あり or 未評価）、CKD（蛋白尿陰性）
  - 診察室血圧 140/90mmHg 家庭血圧 135/85mmHg

【薬物治療】

降圧薬の脳血管疾患予防効果は、降圧薬の種類によらず、降圧度に比例する。降圧効果と合併する病態に合わせた降圧薬の選択が必要になる。Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬、β遮断薬はいずれも脳血管疾患抑制効果がある。

積極的適応がない場合の高血圧に対しては、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬が第一選択薬となる。薬剤毎の禁忌や慎重投与となる病態があるので投与前の確認が必要となる。

降圧薬の投与は、一般的に単剤を少量から開始し、降圧効果が不十分であれば増量もしくはたの種類降圧薬を少量から併用する。

\*併用療法における組み合わせ、各薬剤の特徴については「高血圧ガイドライン 2019」参照

【ガイドラインに記載のない薬剤】

- ・ アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）：サクビトリルバルサルタン
  - 1 分子中に ARB のバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるサクビトリルを 1：1 で結合含有させた化合物。AT1 受容体阻害作用による血管収縮、腎ナトリウム・体液貯留、心筋肥大、及び心血管リモデリング異常に対する抑制作用と、ネプリライシン阻害作用による血管拡張作用、利尿作用、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）抑制作用、交感神経抑制作用、心肥大抑制作用、抗線維化作用、及びア

ルドステロン分泌抑制作用を有するナトリウム利尿ペプチド（NP）の作用亢進により降圧作用を発揮する。ACE 阻害薬とは併用禁忌であり、切り替えの際は 36 時間以上間隔をあける必要がある（血管浮腫の恐れ）。低血圧や血管浮腫、腎障害や高カリウム血症に注意が必要である。原則として高血圧治療の第一選択薬としないこととされている。

#### 【生活習慣の改善について】

高血圧における生活習慣の改善は、高血圧予防や、降圧投与前のみならず降圧薬開始後も重要になる。減塩（目標 6 g/日未満）、適正体重の維持、運動、節酒、禁煙等についても併せて指導することが重要となる。

詳細については

「高血圧ガイドライン 2019」、「高血圧治療ガイドライン 2019」薬剤師向けスライド（日本高血圧学会 HP）を参照のこと

## 2. 急性冠症候群

- 急性冠症候群（ACS）は、冠動脈粥腫（プラーク）の破綻とそれに伴う血栓形成により冠動脈内腔が急速に狭窄、閉塞し、心筋が虚血、壊死に陥る病態を示す症候群である。
- ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）に対する再灌流療法は、心筋梗塞の急性期治療として現在では広く受け入れられており、発症 12 時間以内の ST 上昇型心筋梗塞対して再灌流療法を行うことの有効性も確立している。いかに迅速に、かつ確実に合併症なく冠動脈の血流を回復させるかが治療のポイントである。ST 上昇型心筋梗塞では、血栓溶解療法、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を問わず、いかに早期に TIMI 血流分類 3 の再灌流を得るかが予後改善にとって重要である。本邦では現在 PCI が ST 上昇型心筋梗塞治療の主体として多く行われている。
- 重篤な血液異常、アスピリン喘息や過敏症のある患者を除き、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行予定の有無にかかわらず、確定診断に至らなくても ACS が強く疑われる時点で速やかにアスピリンを投与する。アスピリン 81 mg の 2～4 錠、または 100 mg の 2～3 錠を、早急に効果を得るために噛み砕いて服用させる。
- Primary PCI ではステント留置が一般的であり、ステント血栓症の予防のために抗血小板薬の適切な投与が重要である。血栓形成には、血小板が周囲からの刺激に反応してアデノシン二リン酸（ADP）を放出することが重要な役割を果たしている。血小板から放出される ADP は、血小板の細胞膜にある ADP 受容体 P2Y<sub>12</sub> を介してさらな

る血小板凝集を引き起こす。プラスグレルやクロピドグレルは、ADP の P2Y<sub>12</sub> 受容体への結合を阻害し、血小板の凝集と血栓の形成を抑制する薬物であり、チエノピリジン系抗血小板薬とよばれる。ステント留置の際、ステント血栓症を予防する目的でアスピリンに併用してチエノピリジン系抗血小板薬を投与することで、ステント血栓症の発生が抑制されることが示され、ステント留置後の標準治療となった。アスピリンはシクロオキシゲナーゼを阻害し、トロンボキサン A<sub>2</sub> の生成を抑えることで血小板凝集を抑制する。ステント留置時には抗血小板薬が十分に効果を発揮していることが望ましい。これは、留置後のステント血栓症は手技後 24 時間以内に多いためである。

- PCI ではステント血栓症の予防のために、アスピリンと P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬による DAPT が必要であり、未服用の患者では PCI 施行前に負荷投与を行う。特に ACS は病変部に血栓が存在する病態であることからステント血栓症の発症リスクが高まるため、PCI 施行前の負荷投与は重要である。チエノピリジン系抗血小板薬はそのままでは活性のないプロドラッグであり、生体内で活性代謝物に変換された後、P2Y<sub>12</sub> 受容体と非可逆的に結合することで血小板凝集を抑制するため、クロピドグレルは効果発現まで時間を要する。プラスグレルは第 3 世代のチエノピリジン系抗血小板薬であり、クロピドグレルに比べ代謝経路が単純で、作用が迅速に発現する。チエノピリジン系抗血小板薬の代謝には CYP2C19 が関与するが、日本人では CYP2C19 の遺伝子多型による代謝不全患者が多いことが知られている。代謝不全による影響を受けやすいクロピドグレルは、日本人にも欧米と同量の負荷投与量 300 mg、維持量 75 mg が用いられる。プラスグレルは、負荷投与量 20 mg と維持量 3.75 mg が用いられ、欧米での投与量からは減量されている。
- 急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）では ACS 患者は血栓リスクが高い患者として、3～12 ヶ月の DAPT 継続を基本とされている。しかし、6 ヶ月以内に DAPT を単剤に切り替える場合には、単剤として残す薬剤はアスピリンではなく P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬を考慮することを推奨されている。

#### 【安定冠動脈疾患患者に対する抗血小板療法】

出血リスクの高い患者には長期間 DAPT 継続は避け、3 ヶ月未満への DAPT 継続期間の短期化の検討と出血リスクを考慮した抗血小板薬療法が推奨される。また、3 ヶ月以内に DAPT 継続期間を短縮し、単剤に切り替える場合には P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬を考慮することを推奨する。一方、6 ヶ月以上 DAPT を継続した後に、従来通り低用量アスピリン単剤を継続することも低リスク患者では妥当である。また、抗血小板療法の至適投与期間については、人種や新たに開発されるデバイスなどにより異なる可能性がある。



## 【抗凝固薬服薬患者】

発作性または持続性の心房細動を合併する患者、あるいは人工弁（機械弁）、左室・左房内血栓、左室瘤、深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症、血栓素因を有する患者に対しては抗凝固療法が必要である。この中で、高齢化の進行に伴い心房細動を合併する患者に対するPCI施行は特に近年増加傾向にある。ワルファリンや直接経口抗凝固薬（DOAC）などの抗凝固薬の併用（3剤併用療法）が必要になる場合、安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）以降は出血リスクを考慮し、アスピリンを投与しない2剤のみの投与（クロピドグレルまたはプラスグレル+抗凝固薬）が基本となってきた。さらに、慢性期は抗凝固単剤がよいという臨床試験が2つ本邦で発表された。一般に抗血栓薬は併用することによって出血リスクが大幅に増加するため、血栓リスクが低下してきたら単剤での管理を優先すべきである。

血栓リスクが特に高いと懸念される患者を除けば、アスピリンを投与する3剤併用は2週間以内のごく短期間とし、その後はDOACとチエノピリジン系抗血小板薬の2剤にすべきと考えられる。

## 【抗凝固療法を必要とするACS患者】

血栓リスクの著しく高い患者に関しては出血リスクのバランスを考慮した1～3ヵ月間の3剤併用も許容される。なお、ACS治療後に心房細動を合併する場合のエビデンスは十分ではないが、心房細動例にPCIを施行する場合と同じ考え方で対応することが妥当と考えられる。患者に対しては、薬剤の使用目的、副作用等を説明した上で、自己判断で内服を中断しないよう指導することが重要である。

生活習慣の改善は二次予防において非常に重要である。血糖管理、血圧、脂質、喫煙、肥満などの冠危険因子を統合的に管理することがさらに重要である

## 【二次予防における脂質代謝異常改善薬について】

・低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の位置づけと管理目標値

冠動脈疾患の既往を有する患者はLDL-C 100 mg/dL未満を目標に管理する。すでに高リスクである冠動脈疾患の既往を有する患者の中でも、急性冠症候群（ACS）、家族性高コレステロール血症（FH）、糖尿病、アテローム血栓性脳梗塞または明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞の4病態を合併する場合は、特に動脈硬化性心血管疾患の発症リスクが高い。そのため、高強度スタチンを用いたLDL-C 70 mg/dL未満を目標とした厳格な管理を行うべきである。ストロング・スタチン（アトロバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）の忍容可能な最大用量が第一選択であり、推奨度は最も高い。リスクの層別化を行い、高リスクであればスタチンとエゼチミブの投与を考慮することが示唆される。

n-3系多価不飽和脂肪酸はエイコサペンタエン酸（EPA）とドコサヘキサエン酸（DHA）に分類され、摂取量が多くなれば心血管事故が減少するとの報告がある。2000年代の脂質低下療法に関する無作為化大規模臨床試験のメタ解析では、心臓死と総死亡の両イベント

トを低下させるのは n-3 多価不飽和脂肪酸とスタチンのみであることが示されている。

3. 心不全

【心不全の定義】

「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。

【心不全の分類（LVEF：左室駆出率）】

表6 検査施行時のLVEFによる心不全の分類

表現型	LVEF	説明
LVEFの低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)	40%未満	左室収縮機能障害が主体。現在の多くの研究では標準的心不全治療下でのLVEF低下例がHFrEFとして組み入れられている。
LVEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)	50%以上	左室拡張機能障害が主体。診断は心不全と同様の症状をきたす他疾患の除外が必要である。有効な治療が十分には確立されていない。
LVEFが軽度低下した心不全 (heart failure with mid-range ejection fraction: HFmrEF)	40%以上 50%未満	境界型心不全。臨床的特徴や予後は研究が不十分であり、治療選択は個々の病態に応じて判断する。

表7 LVEFの経時的変化による心不全の分類

表現型の変化	説明
LVEFが改善した心不全 (heart failure with recovered EF: HFrecEF)	治療経過とともにLVEFが改善してHFrEFからHFmrEFないしHFpEFに移行した、あるいはHFmrEFからHFpEFに移行した患者群。予後は比較的良好とされている。
LVEFが悪化した心不全 (heart failure with worsened EF: HFworEF)	治療経過とともにLVEFが低下してHFpEFからHFmrEFないしHFrEFに移行した、あるいはHFmrEFからHFrEFに移行した患者群。予後は不良とされている。
LVEFが変化しない心不全 (heart failure with unchanged EF: HFuncEF)	経過を通じてLVEFに大きな変化を認めない患者群

(2021年 JCS/JHFS ガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療より引用)

【心不全の分類（病態）】

Forrester 分類、Nohria-Stevenson 分類、クリニカルシナリオ（clinical scenario;CS）分類がある

心不全の原因疾患は多岐にわたる。心筋梗塞や心筋症のように心筋組織が直接的に障害を受けて心不全を発症する場合、弁膜症や高血圧などにより心筋組織に長期的に負荷が加わり機能障害から心不全を発症する場合、頻脈性ないし徐脈性不整脈により血行動態の悪化を招く場合などがある。また、全身性の内分泌・代謝疾患、炎症性疾患などの一表現型としての心不全、栄養障害や薬剤、化学物質といった外的因子による心筋障害から発症する心不全など、心不全の根本原因が心臓以外に存在する場合もあるので注意が必要である。

【心不全の進展ステージ】

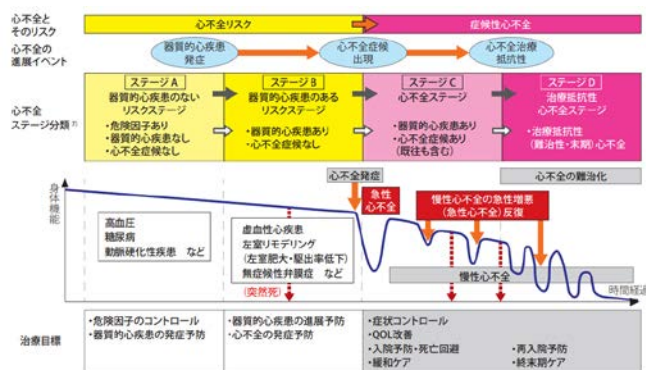


図1 心不全とそのリスクの進展ステージ

急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）より引用

図は心不全の一般的な経過を示したもので、「病みの軌跡」と呼ばれる。症状がよくなっても心不全が完全に治ったわけではなく、悪化や改善を繰り返しながら徐々に進行する。ステージCにおける治療には、慢性心不全治療と急性増悪時における急性心不全の両方が含まれる。ステージCにおける慢性期治療はLVEFに応じて選択する。HFrEF治療のもっとも重要な点は、予後改善が示されているACE阻害薬/ARB+β遮断薬を初回診断時から、忍容性がある限り最大限用いることである。これらにMRA（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬）を追加した薬物療法をHFrEFに対する基本治療薬とするが、効果が不十分な場合にはACE阻害薬/ARBをARNIへ切り替える。さらに、糖尿病の有無にかかわらず、心不全悪化もしくは心血管死の複合イベント抑制を期待してSGLT2阻害薬の導入も考慮する。

基本治療薬による治療を行っても症候性で、洞調律かつ75拍/分以上の心拍数の場合、イバブラジンの導入を考慮する。

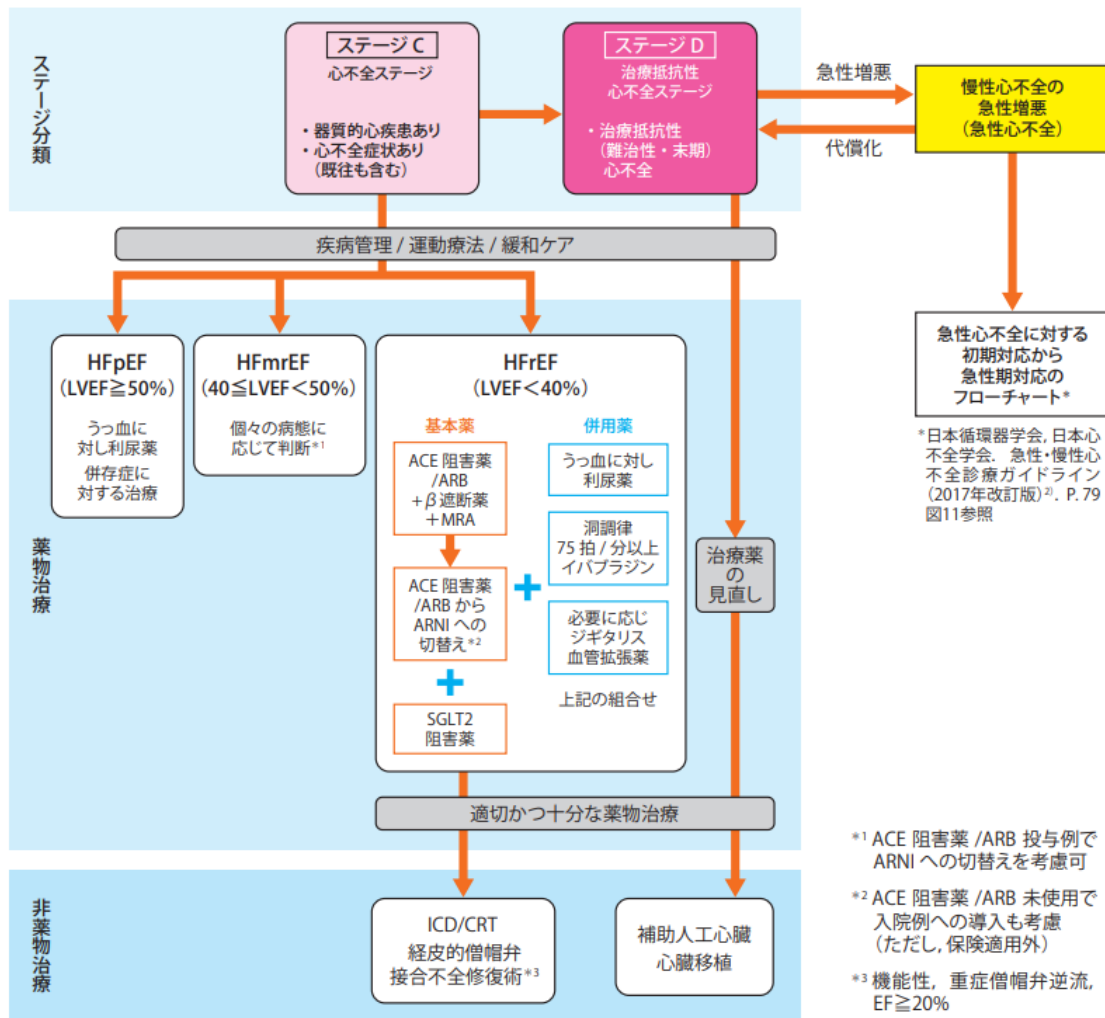


図2 心不全治療アルゴリズム

2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療より引用

【心不全治療薬】

・アンジオテンシン変換 酵素 (ACE) 阻害薬

薬剤の忍容性があるかぎり (咳嗽の有無、血圧、血清クレアチニン値、血清カリウム値のチェック)、増量を試みる。ACE 阻害薬や ARB は、CKD ステージ 4~5 の症例や高齢者 CKD 症例では、まれに投与開始時に急速に腎機能が悪化したり、高カリウム血症に陥ったりする危険性があるため、初期量は少量から開始する。

・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

ARB は左室収縮機能低下に基づく慢性心不全患者において ACE 阻害薬と同等の心血管イベント抑制効果を有する。したがって ACE 阻害薬が忍容性などの点で投与できない場合には ARB を用いるべきである。ただし、腎機能に及ぼす影響や高カリウム血症、低血圧などについては ACE 阻害薬と同様の注意が必要である。

- ・アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)：サクビトリルバルサルタン  
1分子中に ARB のバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるサクビトリルを 1：1 で結合含有させた化合物

心不全に対しては、ACE 阻害薬、ARB から切り替えて使用する必要がある。

ACE 阻害薬とは併用禁忌であり、切り替えの際は 36 時間以上間隔をあける必要がある。

(血管浮腫の恐れ) 低血圧や血管浮腫、腎障害や高カリウム血症に注意が必要である。

- ・SGLT2 阻害薬

糖尿病合併の有無にかかわらず HF<sub>r</sub>EF 患者の心不全イベントを抑制することが証明された (保険適応：ダパグリフロジン・エンパグリフロジン)。SGLT2 阻害薬を新たに心不全患者に投与開始する際に十分な患者教育 (ナトリウム利尿亢進や血管内脱水による自覚症状としてのふらつき・起立性低血圧様症状・全身倦怠感など、正常域血糖ケトアシドーシスによる腹痛・嘔吐・吐き気・倦怠感など、尿路および生殖器感染症への注意喚起など) を必ず行い、医療者側と患者側の双方向性に有害事象に対する対策を励行することが推奨される。

- ・ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA)

収縮不全を対象とした2つの大規模臨床試験およびわが国の臨床試験により、スピロノラクトンおよびエプレレノンの有用性が確認された。したがって、LVEF 35%未満の有症状例には、禁忌がないかぎり全例に MRA の投与が推奨される。しかし、ACE 阻害薬あるいは ARB とスピロノラクトンの積極的併用により血清カリウムの上昇に伴う死亡、入院などが増加するとの報告がある。推算糸球体濾過値 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) <30 mL/分あるいは血清カリウム値 5.0mEq/L 以上の場合には、投与開始にあたっては慎重でなければならない。ACE 阻害薬や ARB 併用症例では、とくに高カリウム血症や腎機能の悪化をきたしやすく注意を要する。

- ・β 遮断薬

過去に行われた大規模臨床試験により、ビソプロロール、metoprolol succinate (本邦未承認)、α<sub>1</sub> 受容体遮断作用を併せもつカルベジロールの生命予後改善効果が明らかにされた。有症状の心不全患者のみならず、無症状の左室収縮機能低下患者においても β 遮断薬導入を試みることをすすめられる。β 遮断薬の投与に際しては、NYHA 心機能分類 III 度以上の心不全患者は原則として入院とし、体液貯留の兆候がなく、患者の状態が安定していることを確認したうえで、ごく少量より時間をかけて数日~2週間ごとに段階的に増量していくことが望ましい。β 遮断薬の開始にあたっては、投与禁忌となる合併疾患がないことを確認する。カルベジロールを用いる場合は、初期用量を 2.5 mg/日 (分 2) とし、重症例では 1.25 mg/日とする。以後、3.75 または 5 mg/日→7.5 mg/日→10 mg/日

→15 mg/日→20 mg/日と増量する。ビソプロロールの場合は、初期用量を0.625 mg/日とし、1.25 mg/日→2.5 mg/日→(3.75 mg/日)→5 mg/日と増量する（これらの増量はあくまでも目安であり、個々の患者により異なる）。増量に際しては自覚症状、脈拍、血圧、心胸比、および心エコー図による心内腔の大きさなどを参考にし、心不全の増悪、過度の低血圧や徐脈の出現に注意する。なお、慢性心不全における大規模試験のエビデンスのあるβ遮断薬はカルベジロール、ビソプロロール、metoprolol succinateであるが、このうちカルベジロールとビソプロロールがわが国では保険適用となっている。カルベジロールは、β<sub>2</sub>受容体遮断作用による気管支平滑筋の収縮をもたらすため、気管支喘息には禁忌である。

・利尿薬

心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などの症状を軽減するためにもっとも有効な薬剤である。ループ利尿薬を基本に、ループ利尿薬単独で十分な利尿が得られない場合にはサイアザイド系利尿薬との併用を試みてもよい。ただしこれらの利尿薬は低カリウム血症、低マグネシウム血症をきたしやすく、ジギタリス中毒を誘発しやすいばかりでなく、重症心室不整脈を誘発することもある。したがってこれらの利尿薬の使用時には血清カリウムおよびマグネシウムの保持を心がける。ループ利尿薬は低カリウム血症を惹起することにより、致死的心室不整脈やジギタリス中毒を伴うことや、交感神経、RAA系を活性化するということがあげられる。長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドは循環動態変動作用が緩徐で、神経体液性因子などへの影響が少ないと考えられる。

バソプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬（トルバプタン）は、髄質集合管にあるバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体を遮断することにより、純粋な水利尿作用を有する。バソプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬は急性増悪期から開始され、慢性期にも継続されるケースが増えつつある。入院中早期のバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬導入は腎機能悪化を予防するが、それが長期予後改善につながるかについてはいまだ明確ではない。特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導することが必要である。

ループ利尿薬の過度な使用は腎機能を悪化し、予後を悪化させることが報告されており、必要最低限の使用にとどめるべきである。

・抗不整脈薬

心臓突然死は、心不全の増悪による死亡とならんで心不全の二大死因であり、その基礎となっているのは心室頻拍および心室細動などの重症心室不整脈である。アミオダロンはこれらの重症心室不整脈を抑え、心不全患者の突然死を予防することが期待される。使用に際しては、特異的な副作用（甲状腺機能障害、間質性肺炎、角膜色素沈着、肝機能値の異常）の早期検出のため、定期的な甲状腺機能および肺機能評価、胸部 X 線撮影、血中 KL-

6 測定、眼科受診などが必要である。一方、アミオダロンは心不全に合併する心房細動に対しても保険が適用され、洞調律維持や心拍数コントロール目的で使用される。

表 23 HFrefにおける治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
<b>ACE阻害薬</b>				
禁忌を除くすべての患者に対する投与（無症状の患者も含む）	I	A	A	I
<b>ARB</b>				
ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与	I	A	A	I
ACE阻害薬との併用	IIb	B	C2	II
<b>β遮断薬</b>				
有症状の患者に対する予後の改善を目的とした投与	I	A	A	I
無症状の左室収縮機能不全患者に対する投与	IIa	B	A	II
頻脈性心房細動を有する患者へのレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
<b>MRA</b>				
ループ利尿薬、ACE阻害薬がすでに投与されているNYHA心機能分類II度以上、LVEF<35%の患者に対する投与	I	A	A	I
<b>ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬</b>				
うっ血に基づく症状を有する患者に対する投与	I	C	C1	III
<b>バソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬</b>				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合に、心不全における体液貯留に基づく症状の改善を目的として入院中に投与開始	IIa	B	B	II
<b>炭酸脱水酵素阻害薬・浸透圧利尿薬など</b>				
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、MRA以外の利尿薬	IIb	C	C2	III
<b>ジギタリス</b>				
洞調律の患者に対する投与（血中濃度0.8 ng/mL以下に維持）	IIa	B	C1	II
頻脈性心房細動を有する患者に対するレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
<b>経口強心薬</b>				
QOLの改善、経静脈的強心薬からの離脱を目的とした短期投与	IIa	B	C1	II
β遮断薬導入時の投与	IIb	B	C1	II
無症状の患者に対する長期投与	III	C	D	III
<b>アミオダロン</b>				
重症心室不整脈とそれに基づく心停止の既往のある患者における投与	IIa	B	C1	II
<b>硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用</b>				
ACE阻害薬、あるいはARBの代用としての投与	IIb	B	C2	II
<b>その他</b>				
カルシウム拮抗薬の、狭心症、高血圧を合併していない患者に対する投与	III	B	C2	II
Vaughan Williams分類I群抗不整脈薬の長期経口投与	III	B	D	III
α遮断薬の投与	III	B	D	II

急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）より引用

ARNI の推奨について

表9 ARNI の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACE 阻害薬（または ARB）、β 遮断薬、MRA がすでに投与されている HFrEF において、症状を有する（または効果が不十分）場合、ACE 阻害薬（または ARB）からの切替えを行う。	I	A	A	II
ACE 阻害薬（または ARB）未使用の入院中の HFrEF への投与を考慮する*。	IIa	B	B	II
利尿薬が投与されている NYHA 心機能分類 II 度以上の HFmrEF において、ACE 阻害薬（または ARB）からの切替えを考慮する。	IIa	B	B	II
HFpEF に対する投与を考慮してもよい。	IIb	B	C1	II

\*日本では保険適用外であるが、欧州心臓病学会（ESC）の clinical practice update<sup>43)</sup> においては考慮してもよいと記載されている。

2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療より引用

【LVEF の保たれた心不全（HFpEF）】

これまで HFpEF に対する薬物療法として、死亡率や臨床イベント発生率の低下効果が前向き介入研究で明確に示されたものはない。したがって、現段階では原疾患に対する基本的治療を基本とし、心不全症状を軽減させることを目的とした負荷軽減療法、心不全増悪に結びつく併存症に対する治療を行うことが基本である。

【急性心不全】

急性心不全とは、「心臓の構造的および/あるいは機能的 異常が生じることで、心ポンプ機能が低下し、心室の血液充満や心室から末梢への血液の駆出が障害されることで、種々の症状・徴候が複合された症候群が急性に出現あるいは悪化した病態」である。ポンプ機能の低下は、大血管、弁、心膜、心筋、あるいは代謝などの異常に伴って引き起こされる。新規心不全発症も含む。

【急性心不全に使用する薬剤】

・ループ利尿薬

ループ利尿薬は肺うっ血や浮腫などの心不全症状を軽減し、前負荷を減じて左室拡張末期圧を低下する。1 回静注投与で 十分な利尿効果が得られない場合には、むしろ持続静注のほうが有効な場合もある。持続静注投与の場合には反応性ナトリウム貯留を抑え、結果的に前者に勝る利尿効果が得られることもある。ループ利尿薬による利尿効果減弱の場合には、作用部位の異なる利尿薬との併用（ループ系とサイアザイド、あるいはスピロノ



ラクトン) が有効な場合がある。ただし、電解質異常、血中尿素窒素の上昇をきたす頻度が高いので注意を要する。

・バソプレシン V2 受容体拮抗薬

トルバプタンは、アルギニンバソプレシン (arginine vasopressin; AVP) タイプ 2 受容体を阻害する経口薬である。わが国では、他の利尿薬に対し抵抗性の認められる心不全症例において使用が認められている。AVP 分泌亢進は 腎臓集合管における水の再吸収を亢進して口渴感を増し、著明な低ナトリウム血症の原因となる。低ナトリウム血症は心不全患者における重要な予後規定因子の 1 つであり、これを抑制する AVP 拮抗薬は難治性心不全、とくに低ナトリウム性心不全患者がよい対象と考えられている。副作用として、口渴感とそれに伴う高ナトリウム血症に注意する。バソプレシン V2 受容体拮抗薬は、静注薬も使用されている。

・硝酸薬

ニトログリセリンや硝酸イソソルビドの舌下やスプレーおよび静注投与が、急性心不全や慢性心不全急性増悪時の肺うっ血の軽減に有効である。

・ニコランジル

ニコランジルは、硝酸薬としての静脈系拡張作用に ATP 感受性カリウム (KATP) チャネル開口作用に起因する動脈系拡張作用を有する治療薬であり、硝酸薬と同様に肺動脈楔入圧を低下させる。ニコランジルは KATP チャネル開口作用が関与しているので、硝酸薬にくらべて薬剤耐性を生じにくい。

・カルペリチド

血中ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (human atrial natriuretic peptide; hANP) 濃度は心不全早期より上昇し、心房圧上昇に伴い心房筋より分泌される。カルペリチド (遺伝子組み換え hANP) は血管拡張作用、ナトリウム利尿効果、レニンやアルドステロン合成抑制作用などにより減負荷効果を発現し、肺うっ血患者への適応とともに、難治性心不全に対してカテコラミンなどの強心薬と併用される。カルペリチドの副作用として投与初期に血圧の低下を生じることがあるので、投与開始の際には低用量 (0.025~0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  [場合により 0.0125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ]) から持続静脈内投与する。

・強心薬・昇圧薬

強心作用を有する薬剤は、血圧低下、末梢循環不全、循環血液量の補正に抵抗する患者にも適応される。

・ドブタミン

ドブタミンは合成カテコラミン薬であり、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\alpha 1$  受容体刺激作用を有する。血管平滑筋に対する  $\alpha 1$  と  $\beta 2$  作用が相殺され、 $\beta 1$  受容体刺激作用を発揮する。 $\beta 2$  受容体刺激作用については、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の低用量では軽度の血管拡張作用による全身末梢血管抵抗低下および肺毛細管圧の低下をもたらす。また、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下では心拍数の上昇も軽度であり、他のカテコラミン薬にくらべ心筋酸素消費量の増加も少なく、虚血性心疾患にも使用しやすい。

- ・ノルアドレナリン

ノルアドレナリンは内因性カテコラミンであり、 $\beta 1$  刺激作用により陽性変力作用と陽性変時作用を示し、末梢の  $\alpha$  受容体にも働いて強力な末梢血管収縮作用を示す。他の強心薬の使用ならびに循環血液量の補正によっても心原性ショックからの離脱が困難な患者に  $0.03\sim 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続点滴静注で開始する。敗血症性ショックを合併している患者はよい適応である。肺うっ血と同時に収縮期血圧が  $70 \text{ mmHg}$  未満の患者では、ドパミンとノルアドレナリンを併用、もしくはドブタミンとノルアドレナリンの併用を行い、さらに必要に応じて IABP や PCPS などによる機械的な補助循環を行う。

- ・ジギタリス

急性心不全では心房細動など頻脈誘発性心不全に対して適応とされる。心房細動などにおける心拍数コントロールを目的に、 $0.125\sim 0.25\text{mg}$  を緩徐に静注し、中毒に注意しながら適宜使用する方法が一般的である。

- ・PDEIII 阻害薬

$\beta$  受容体を介さずにサイクリック AMP の分解を阻害することで効果を発揮するので、カテコラミン抵抗状態にも有効である。血管拡張作用と強心作用を併せ持ち、心筋酸素消費量の増加がカテコラミン薬に比し軽度、硝酸薬に比し耐性が生じにくいことがあげられる。急性心不全では静注投与開始後作用発現がすみやかであり、血行動態改善効果はほぼ用量依存性である。病態に応じた適応、投与量、投与期間に十分注意を払い、必要最小量を最短期間で使用する必要がある。一般的には血圧低下や不整脈の出現に注意しながら持続静注にて開始する。

- ・カルシウム感受性増強薬（ピモベンダン）

ピモベンダンは、心筋収縮調節蛋白トロポニンのカルシウム感受性を増強することにより、細胞内カルシウム濃度の上昇をきたすことなく心筋収縮力を増強する。

なお、本稿に記載の内容は適応外使用の内容も含んでいるため、医薬品の適応については最新の添付文書等により確認すること

表 58 急性心不全に使用する薬剤の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
<b>利尿薬</b>				
<b>ループ利尿薬</b>				
急性心不全における体液貯留に対する静注および経口投与	I	C	B	II
1回静注に抵抗性のある場合の持続静脈内投与	IIa	B	B	IVb
<b>パンプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬（トルバプタン）</b>				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合の体液貯留に対しての投与（高ナトリウム血症を除く）	IIa	A	B	II
低ナトリウム血症を伴う体液貯留に対しての投与	IIa	C	C1	II
<b>MRA</b>				
ループ利尿薬による利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
腎機能が保たれた低カリウム血症合併例に対する投与	IIa	B	B	II
腎機能障害、高カリウム血症合併例に対する投与	III	C	D	VI
<b>サイアザイド系利尿薬</b>				
フロセミドによる利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
<b>血管拡張薬</b>				
<b>硝酸薬</b>				
急性心不全や慢性心不全の急性増悪時の肺うっ血に対する投与	I	B	A	II
<b>ニコランジル</b>				
急性心不全や慢性心不全の急性増悪時の肺うっ血に対する投与	IIb	C	C1	II
<b>カルベリチド</b>				
非代償性心不全患者での肺うっ血に対する投与	IIa	B	B	II
難治性心不全患者での強心薬との併用投与	IIa	B	C1	II
重篤な低血圧、心原性ショック、急性右室梗塞、脱水症患者に対する投与	III	C	C2	VI
<b>カルシウム拮抗薬</b>				
高血圧緊急症に対するニフェジピンの舌下投与	III	C	D	IVb

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
<b>強心薬・昇圧薬</b>				
<b>ドブタミン</b>				
ポンプ失調を有する肺うっ血患者への投与	IIa	C	B	II
<b>ドバミン</b>				
尿量増加や腎保護効果を期待しての投与	IIb	A	C2	II
<b>ノルアドレナリン</b>				
肺うっ血と同時に低血圧を呈する患者へのカテコラミン製剤との併用投与	IIa	B	B	III
<b>PDEIII阻害薬</b>				
非虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIa	A	B	II
虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIb	A	B	II
心拍出量の高度低下に対してのドブタミンとの併用投与	IIb	C	C1	IVb
<b>心拍数調節薬</b>				
<b>ジギタリス</b>				
頻脈誘発性心不全における心房細動の心拍数コントロール目的での投与	I	A	B	II
<b>ランジオロール</b>				
頻脈誘発性心不全における心房細動の心拍数コントロール目的での投与	I	C	B	II

急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）より引用

【引用文献】

1. 2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版  
冠動脈疾患患者における抗血栓療法 ([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)、2023 年 12 月 22 日参照)
2. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版) ([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf)、2023 年 12 月 22 日参照)
3. 2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療  
([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021\\_Tsutsui.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf)、  
2023 年 12 月 22 日参照)

9. 糖尿病の薬物治療管理を経験し、服薬指導ができる

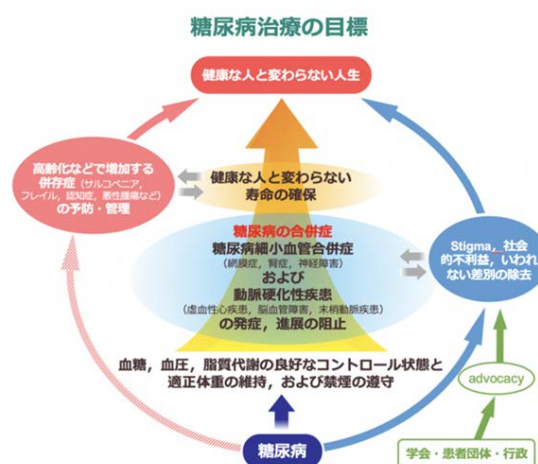
【病態】

糖尿病はインスリンの作用不足による慢性的な高血糖状態を主徴とする疾患群であると定義されている。1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島β細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。

2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食（とくに高脂肪食）、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する。

【治療目的】

糖尿病の合併症の発症、進展を阻止し、糖尿病のない人と変わらない寿命と QOL の実現を目指す。〔図 1〕



〔図 1〕 糖尿病治療ガイド 2022-2023 引用

【コントロール指標】

血糖、血圧、脂質代謝の良好なコントロール状態と適正体重の維持が重要である。〔図 2、表 1〕

コントロール目標値 <sup>注4)</sup>			
目標	血糖正常化を 目指す際の目標 <sup>注1)</sup>	合併症予防 のための目標 <sup>注2)</sup>	治療強化が 困難な際の目標 <sup>注3)</sup>
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。  
 注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130 mg/dL未満、食後2時間血糖値180 mg/dL未満をおおよその目安とする。  
 注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。  
 注4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

〔図 2〕 糖尿病治療ガイド 2022-2023 引用

● 目標体重の維持	BMI 22～25
● 血圧	130/80mmHg未満 (家庭血圧で125/75mmHg未満)
● LDLコレステロール <sup>2)</sup>	120mg/dL未満 (末梢動脈疾患, 網膜症, 腎症, 神経障害合併時, または喫煙ありの場合は100mg/dL未満を考慮し, 冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞の既往がある場合は70mg/dL未満を考慮する)
● HDLコレステロール	40mg/dL以上
● 中性脂肪	150mg/dL未満 (空腹時) 175mg/dL未満 (随時)
● non-HDLコレステロール	150mg/dL未満 (高リスク病態ではLDLコレステロールの管理目標値に30mg/dLを加えた値を考慮する)

〔表1〕糖尿病治療のエッセンス 2022年版：日本医師会 HP 引用

<https://www.med.or.jp/doctor/index.html> 【2023年7月16日参照】

高齢者では認知機能や ADL、使用している薬剤、併存疾患など考慮して個別に設定される。〔図3〕

患者の特徴・健康状態 <sup>注1)</sup>	カテゴリーI		カテゴリーII	カテゴリーIII
	① 認知機能正常 <b>かつ</b> ② ADL自立		① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手段的ADL低下, 基本的ADL自立	① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など)の使用	なし <sup>注2)</sup>	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり <sup>注3)</sup>	65歳以上75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

〔図3〕糖尿病治療ガイド 2022-2023 引用

【病型分類】

- ・ 1型糖尿病：自己免疫性と特発性に大別され、さらに発症様式によって急性発症1型糖尿病、劇症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病に分類される。
- ・ 2型糖尿病
- ・ その他の特定の機序、疾患によるもの：遺伝因子として遺伝子異常が同定された糖尿病と、他の疾患、症状群や病態の一部として糖尿病状態を伴うものがある。
- ・ 妊娠糖尿病：「妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常である」と定義され、妊娠中の明らかな糖尿病、糖尿病合併妊娠は含まない。

## 【治療方針】

- ・ インスリン依存状態(1型糖尿病が疑われる):インスリン治療の適応である可能性が高い。
- ・ インスリン非依存状態(大部分が2型糖尿病):適切な食事療法と運動療法を指導し、目標の血糖値に達成できない場合には薬物療法を考慮する。
- ・

## 【薬物療法の基礎】

## 1. 糖尿病の成因と病態を考慮

糖尿病患者は初診でも自覚症状のないことが多いため、適切に質問することで症状を見出すことが重要である。また、糖尿病は一疾患でなく高血糖を呈する症候群であるため、現病歴、糖尿病発症の様式、既往歴、糖尿病の家族歴、生活歴をしっかりと聴取し、身体所見を把握して、1型糖尿病、2型糖尿病といった糖尿病の成因を考えていく必要がある。特に、内分泌疾患、腺外分泌疾患、ステロイドなどの薬剤、若年発症成人型糖尿病やミトコンドリア病など遺伝子異常の同定されている糖尿病などを鑑別、糖尿病の病態を把握し、治療を選択することが重要となる。

## 2. 薬物治療の基本的な考え方

糖尿病の薬物治療においては、初めに、インスリン治療を優先される病態かどうか判断する。次に、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝機能や腎機能を考慮し、経口血糖降下薬かインスリン製剤か GLP-1 受容体作動薬が適切か判断する。治療開始後、血糖コントロールの改善が認められない場合は、病態を再評価し、生活習慣を見直し、薬剤を変更するなどして、同じ薬剤が漠然と継続・増量されることのないように注意する必要がある(図4)。糖尿病は複雑な慢性疾患であり、急性また慢性合併症は患者の QOL を低下させ、予後を悪化させる。それらの予防、治療のためには、患者の自己管理によって生活習慣を適正に保つよう努力が求められる。

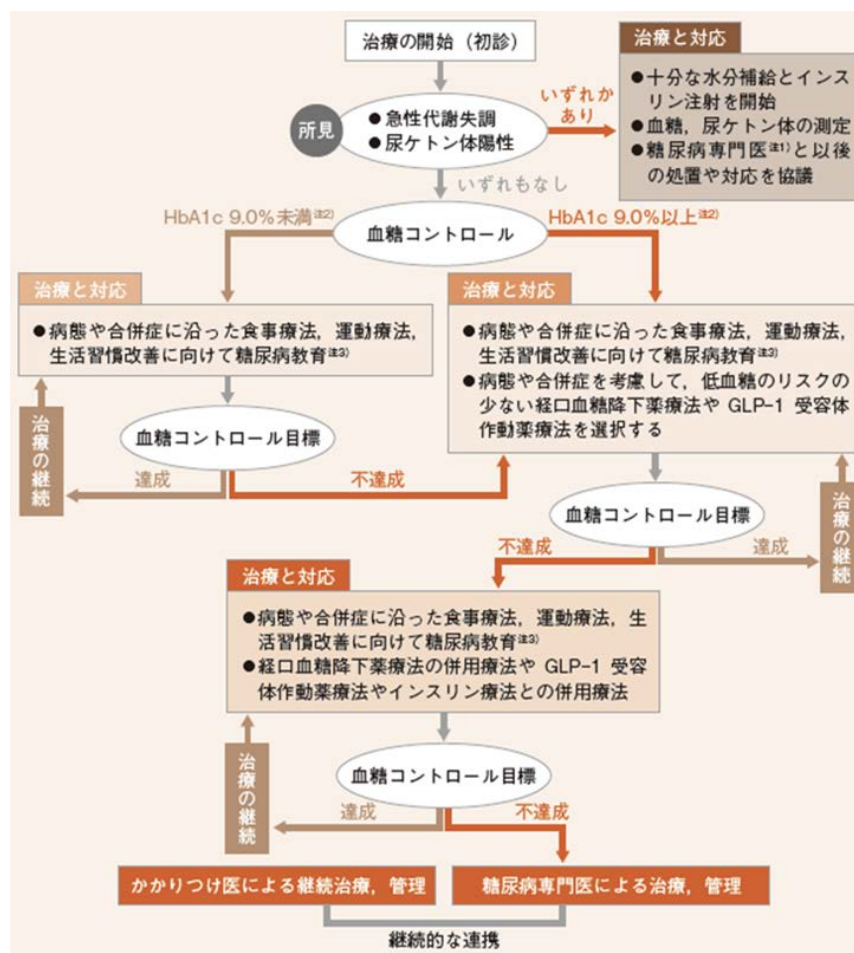


図4. 糖尿病治療ガイド 2022-2023 引用

3. インスリン療法の絶対的適応

- ・ インスリン依存状態（病型を問わず）
- ・ 高血糖性の昏睡（糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態、乳酸アシドーシス）
- ・ 重症の肝障害、腎障害を合併し、食事療法でコントロールが不十分なとき
- ・ 重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき
- ・ 糖尿病合併妊娠（妊娠糖尿病で食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）
- ・ 静脈栄養時の血糖コントロール

【糖尿病合併症】

高度のインスリン作用不足によって起こる急性合併症と、長年の高血糖によって起こる慢性合併症があり、いずれも患者の QOL、生命予後を悪化させる。予防策は、糖尿病の早期発見と適切かつ継続的な危険因子の管理が重要である。

1. 急性合併症



- ① 糖尿病性ケトアシドーシス
- ② 高浸透圧高血糖状態
- ③ 乳酸アシドーシス
- ④ 低血糖昏睡

## 2. 慢性合併症

糖尿病に特異的な細小血管症（三大合併症：網膜症、腎症、神経障害）と、糖尿病によりリスクが高くなる大血管症（冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）に大別され、さらに糖尿病性足病変などもある。

## 3. 併存疾患

骨病変、手の病変、歯周病、認知症、癌などがある

### 【低血糖およびシックデイ】

薬物療法をしている糖尿病患者が不安に思うことに「低血糖」がある。

低血糖による不快な思いや恐怖心から、予防対策としての間食や薬物減量又は中止などの自己判断による不適切な対処により血糖コントロール不良に繋がっているケースも少なくない。正しい知識で適切に対処すれば、低血糖を必要以上に恐れる必要がないことを伝えることが大切である。

### 1. 低血糖

動悸、発汗、脱力、意識レベルの低下などの症状があり、血漿グルコース濃度が70mg/dL未満の場合は低血糖と診断し対応する。

#### 低血糖時の対応（経口摂取可能な場合）

- ・ ブドウ糖（10g）またはブドウ糖を含む飲料（150mL～200mL）を摂取する。
- ・ ショ糖では少なくともブドウ糖の倍量（砂糖で20g）を摂取する。
- ・ ブドウ糖またはショ糖摂取約15分後に低血糖がなお持続するようなら再度同量摂取する。
- ・  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用中の患者は、ブドウ糖での対応が必須となる。

### 2. シックデイ

糖尿病患者が治療中に発熱、下痢、嘔吐をきたし、または食欲不振のため食事ができないときをシックデイと呼び、その対応をシックデイルールという。

#### シックデイルール

- ・ 安静と保温に努め、早めに主治医または医療機関に連絡する。
- ・ 水やお茶などで水分摂取を心がけ、脱水を防ぐ。
- ・ 食欲がなくても、おかゆ、うどん、ジュースなどで、炭水化物を補給する。

- ・ インスリン治療中の患者は、食事がとれなくでも自己判断でインスリン注射を中止しない。
- ・ 経口血糖降下薬、GLP-1 受容体作動薬は種類や食事摂取量に応じて減量・中止する。

#### 【糖尿病療養支援】

##### 1. 糖尿病教育

患者が糖尿病を理解すること、糖尿病のコントロールの個別的目標を達成する意欲を持つこと、および療養継続の自信を得ることが目的である。

##### 2. 患者の心理を理解する

糖尿病は完治することのない病気である。治療には食事や運動といった生活習慣の改善が重要であるが、それらは個人の人生観と大きく関係している。生涯続けなければならぬ療養行動を、糖尿病患者の心理を理解したうえでなければ、十分な支援を行うことは出来ない。初期には自覚症状がないこともあって、受診を中断してしまいがちである。また、合併症の発症は、治療中断者に多いことが知られている。医療者は、受診を継続し、努力を続けている患者に対し、血糖コントロールの良否について安易な指摘をするよりも、療養行動の継続に対する敬意とねぎらいの気持ちが先にあるべきであろう。患者に完璧な療養を目指すよう促すのではなく、患者が継続できる療養行動を、無理なく継続できるように支援していくことが求められる。

##### 3. チーム医療

一生にわたる療養を支援するために、医師を最終責任者とした多くの職種でチームを形成し、患者中心の医療を実現することが重要である。チームで、患者に関するさまざまな情報を共有し、療養支援に対する意思を統一することが大切であり、メンバー間の密接な連携が欠かせない。

#### 【糖尿病スティグマとアドボカシー】

スティグマとは、特定の属性に対して刻まれる「負の烙印」という意味を持ち、誤った知識や情報が拡散することにより、対象となった者が精神的・物理的に困難な状況に陥ることを指す。“糖尿病”もそのひとつであるといわれ、糖尿病が原因となって必要なサービスを受けられない、就職や昇進に影響する、などの不利益を被るケースが報告されている。こうしたスティグマを放置すると、患者が糖尿病であることを周囲に隠すようになり、結果として適切な治療の機会を失い、糖尿病やその合併症が重症化してしまう場合がある。

また、スティグマを取り除くため支援する活動をアドボカシー活動と呼ぶ。アドボカシー活動のひとつとして、診療現場で用いられる言葉の重要性が認識されている。例えば、医療従事者と患者は上下関係になりやすいことから、一方的な食事療法の押し付けは、糖尿病が自己責任の病気との誤解やスティグマが生じやすい。医療従事者が糖尿病のある人

に思いを巡らせ、一層寄り添えるように言葉も意識して用いたい。医療従事者自ら、偏見を生じさせないことも大切である。糖尿病領域におけるアドボカシーの目標は糖尿病に関わるスティグマや健康格差を改善し、適切な治療を促進し、最終的には糖尿病患者が糖尿病のない人と変わらない寿命と日常生活の質の実現を目指すことである。

**【引用文献】**

1. 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2022-2023：文光堂
2. 2 日本糖尿病学会編：糖尿病診療ガイドライン 2019：南江堂
3. 日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 HP：糖尿病標準診療マニュアル 2023  
(<https://human-data.or.jp/>、2023 年 11 月 28 日参照)
4. 4 . 日本医師会 HP：糖尿病治療のエッセンス 2022 年版  
(<https://www.med.or.jp/doctor/index.html>、2023 年 7 月 16 日参照)
5. 日本くすりと糖尿病学会編：糖尿病の薬学管理必携：じほう
6. 日本糖尿病療養指導士認定機構編：糖尿病療養指導ガイドブック 2019：メディカルレビュー社

10. 各糖尿薬治療薬の特徴を理解し、副作用モニタリングができる

- ・ 十分な食事や運動療法を行っても良好な血糖コントロールが得られない場合、薬物療法が開始される。
- ・ 血糖降下薬は、インスリン分泌促進系薬（血糖非依存性・血糖依存性）、インスリン抵抗性改善系薬、
- ・ ブドウ糖吸収遅延によって食後血糖を改善させる薬、腎臓でのブドウ糖再吸収を抑制しブドウ糖排泄を促進させる薬がある。また、インスリン以外の注射薬として GLP-1 受容体作動薬がある。

【インスリン分泌促進系薬：血糖非依存性】

1. スルホニル尿素薬（SU 薬） 《一般名：グリメピリド、グリクラジドなど》

膵β細胞膜上の SU 受容体に結合しインスリン分泌を促進し、血糖を降下させる。薬用量がごく少量でも低血糖を起こすことがあり、また低血糖が遷延しやすいため注意を要する。食事療法、運動療法がおろそかになると体重増加が起りやすく、長期間の投与で血糖が次第に上昇して二次無効となることがある。

2. 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬） 《一般名：ミチグリニド、ナテグリニドなど》

SU 基をもたないが、膵β細胞膜上の SU 受容体に結合しインスリン分泌を促進し、血糖を降下させる。スルホニル尿素薬と比べインスリン分泌作用は弱い、効果が速やかに起り短時間で消失するため主に食後高血糖の是正により適応である。

副作用として低血糖があるが、SU 薬よりも頻度が少ない。

【インスリン分泌促進系薬：血糖依存性】

1. DPP-4 阻害薬 《一般名：シタグリプチン、ビルダグリプチンなど》

インクレチンの分解酵素である DPP - 4 の働きを阻害することで、インクレチンの作用を持続させ高血糖を改善する。インクレチンとは、食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進するホルモンの総称で、GIP と GLP-1 の2種類がある。インクレチンは生体内で、DPP-4 とよばれる酵素により数分以内に分解・不活性化され、実際に作用するのは生産されたインクレチンの一部なので効果は長く続かない。DPP-4 の選択的阻害により GIP と GLP-1 濃度を高め、インスリン分泌を促進、グルカゴン分泌を抑制する。

単独投与では低血糖のリスクは極めて少ないが、SU 薬やインスリンとの併用の際は、低血糖の発症頻度が増加する可能性がある。副作用として便秘や腹部膨満感などの消化器症状が現れることがある。またまれではあるが水疱性類天疱瘡という自己免疫性水疱症が生じることがある。

2. GLP-1 受容体作動薬 《一般名：エキセナチド、セマグルチドなど》

膵β細胞膜上の GLP-1 受容体に結合し、インスリンの分泌を促進する。膵α細胞ではグルカゴン分泌を抑制し、消化管では胃内容物排泄抑制作用があり、空腹時血糖値と食後血糖値の両方を低下させる。中枢神経系においては食欲抑制作用があり、非肥満、肥満症例にかかわらず、体重の低下作用がある。

単独投与では低血糖のリスクは極めて少ないが、SU 薬やインスリンとの併用の際は、低血糖の発症頻度が増加する可能性がある。投与初期に胃腸障害の副作用を認められるので、低用量から投与を開始し、用量の漸増を行う。

3. イメグリミン 《一般名：イメグリミン》

細胞にあるミトコンドリアへの作用を介して、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用により、血糖を低下させる。SU 薬やインスリンとの併用の際は、低血糖の発症頻度が増加する可能性がある。ビッグアナイド薬と作用機序の一部が共通している可能性があることから、消化器症状の副作用が多くみられる。eGFR が 45mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の腎機能障害患者（透析患者を含む）への投与は推奨されない。

【インスリン抵抗性改善系薬】

1. ビグアナイド薬 (BG 薬) 《一般名：メトホルミン》

主に、肝臓からの糖の放出を抑制し、消化管からの糖吸収の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善などの膵外作用によって血糖を降下させる。頻度的には、消化器症状の副作用が多く、肝障害などもある。経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しない。また、乳酸アシドーシスの危険性が高まるため、eGFR が 30mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の場合には禁忌、eGFR が 30~45mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の場合には慎重投与となる。ヨード系造影剤使用（血管内投与）時や全身手術時は投与を一時的中止する。

eGFR < 60mL/分/1.73 m<sup>2</sup>または不明

造影剤使用 48 時間前（緊急の場合は除く）から 48 時間後まで休薬する。

腎機能の悪化が懸念される場合には eGFR を測定し腎機能を評価した後に再開する。

eGFR ≥ 60mL/分/1.73 m<sup>2</sup>

造影剤使用当日から 48 時間後まで休薬する。

糖尿病標準診療マニュアル 2023 引用より一部改編

2. チアゾリジン薬 《一般名：ピオグリタゾン》

脂肪組織に作用して、脂肪細胞から出るアディポカインの異常を正常化し、インスリン抵抗性を改善する。その結果、肝臓からの糖の放出を抑制し、筋肉への糖の取り込みを促

進することで血糖を下げる。副作用として体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があるため、体重がしばしば増加し、ときには浮腫を認める。また、女性において骨折の発現頻度上昇の報告がされており、危険性のある症例には慎重に投与する。長期投与により肥満を助長する可能性があり、食事療法を確実に実行することが大切である。

添付文書上「膀胱癌治療中の患者には使用せず、膀胱癌既往患者への使用は慎重に判断して」このことを十分説明の上、使用することとなっている。

#### 【ブドウ糖吸収遅延によって食後血糖を改善させる薬】

##### 1. $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI) 《一般名：ボグリボース、アカルボースなど》

食品中の多糖類は、唾液・膵液に含まれるアミラーゼにより二糖類まで分解され、小腸にあるさまざまな加水分解酵素 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ) によってさらに単糖類まで分解された後に吸収される。 $\alpha$ -グルコシダーゼの働きを妨げることにより、小腸からの糖の吸収を遅くし、食後の血糖値の上昇を緩やかにする効果がある。食事と混在することで効果が発揮するので、食直前に服用しないと十分な効果が期待できない。最終的に糖質は全量吸収されるため、食事療法を遵守させる。飲み始めには、腸内細菌による糖の分解によって、腹部膨満感や放屁増加、下痢といった腹部症状を高頻度で認める。通常少量から開始し漸増することでこのような不快な症状は軽減する。

低血糖が出現した場合は、二糖類であるショ糖では血糖値の回復が緩徐であるため、単糖類のブドウ糖を 10g 程度服用させる。そのため、常にブドウ糖を携帯するように指導する。

#### 【腎臓でのブドウ糖再吸収を抑制しブドウ糖排泄を促進させる薬】

##### 1. SGLT2 阻害薬 《一般名：イプラグリフロジン、ダバグリフロジンなど》

近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を阻害して、尿糖としてブドウ糖を体外に排泄することで血糖を低下させる。インスリンとは独立した血糖改善作用を介して血糖コントロールの改善が得られ、体重の減少も認められる。副作用としては、尿路感染症や性器感染症、薬疹として紅斑などの皮膚症状に注意する。また、頻尿・多尿がみられることがあるため、脱水に注意して適度な水分補給が必要である。血糖コントロールが良好でも、尿糖検査の結果が陽性を示すため、あらかじめ患者に不安を与えないよう説明しておく必要がある。

2型糖尿病の血糖降下薬の特徴

機序	種類	主な作用	主な副作用	
インスリン分泌促進薬	α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	胃腸障害、放屁、肝障害	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	性器・尿路感染症、脱水、皮疹、ケトosis	
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	浮腫、心不全	
	ビッグアニド薬	肝臓での糖産生抑制	胃腸障害、乳酸アシドーシス、ビタミンB12低下	
インスリン分泌促進薬	血糖依存性	イメグリミン	血糖依存性インスリン分泌促進 インスリン抵抗性改善作用	胃腸障害
		DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	SU薬との併用で低血糖増強、胃腸障害、皮膚障害、膵炎発症
		GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	胃腸障害、注射部位反応（発赤、皮疹など）
	血糖非依存性	スルホニル尿素薬 (SU薬)	インスリン分泌促進	肝障害
		速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	肝障害
剤	①基礎インスリン製剤 (持効型溶解インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ②追加インスリン製剤 (超速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤) ③超速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤	超速効型や速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善し、持効型溶解や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	注射部位反応（発赤、皮疹、浮腫、皮下けい縮など）	

糖尿病治療ガイド 2022-2023 引用より一部改編

【インスリン製剤】

人間の体の中で、血糖値を下げることができるホルモンはインスリンのみで、生命維持に関わる多くのホルモンは血糖を上げる作用となる。健常者では、常に少量のインスリンが分泌されておりこれを基礎インスリン分泌と呼び、食事をすることによって起こるインスリンの分泌を追加インスリン分泌と呼ぶ。

インスリン製剤は、作用発現時間と作用持続時間によって、超速効型、速効型、中間型、混合型、配合溶解、持続型溶解に分けられている。〔表1〕基礎インスリン分泌の補充には中間型インスリン製剤または持続型溶解インスリン製剤が用いられ、追加インスリン分泌の補充には速効型インスリン製剤または超速効型インスリン製剤が用いられる。

1型糖尿病患者のような内因性インスリン分泌が枯渇した患者では、例え食事が摂れなくても基礎インスリン補充のためのインスリン注射は決して中断してはいけない。一方、適切に食事療法が行われてない場合には、インスリン療法による体重増加、さらにインスリン必要量の増加となる。食事療法や運動療法といった基本的治療をおろそかせず、インスリン療法はあくまでもインスリン作用不足に対する補充療法であることを踏まえる。

副作用として最も重大なのは低血糖である。そのほかに、抗インスリン抗体によるインスリン抵抗性、インスリンアレルギー、インスリン浮腫、注射部位の皮膚病変（リポジストロフィーなど）が挙げられる。また、強化インスリン療法により急に血糖コントロールを行った際、網膜症の増悪や神経障害の一時的な悪化を認めることがある。

〔表1〕 インスリン注射のタイミングと持続時間の比較

分類		一般的な注射のタイミング	持続時間
超速効型		食直前	3～5 時間
速効型		食前 30 分	5～8 時間
混合型	超速効型と中間型	食直前	約 18～24 時間
	速効型と中間型	食前 30 分	約 18～24 時間
配合溶解			42 時間超
中間型		朝食前 30 分 or 就寝前	約 18～24 時間
持続型溶解		就寝前 or 朝食前	約 24～42 時間超

糖尿病治療のエッセンス 2022 年版：日本医師会 HP 引用より一部改編

<https://www.med.or.jp/doctor/index.html>、2023 年 7 月 16 日参照

【印象文献】

1. 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2022-2023：文光堂
2. 日本糖尿病学会編：糖尿病診療ガイドライン 2019：南江堂
3. 日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 HP：糖尿病標準診療マニュアル 2023  
(<https://human-data.or.jp/>、2023 年 11 月 28 日参照)
4. 日本医師会 HP：糖尿病治療のエッセンス 2022 年版  
(<https://www.med.or.jp/doctor/index.html>、2023 年 7 月 16 日)
5. 日本くすりと糖尿病学会編：糖尿病の薬学管理必携：じほう
6. 日本糖尿病療養指導士認定機構編：糖尿病療養指導ガイドブック 2019：メディカルレビュー社



## 11. 慢性腎臓病患者の特徴を理解し、適切な薬物投与設計ができる

## 【慢性腎臓病(CKD)の薬物治療の重要性】

世界的に末期腎不全(ESKD)による透析患者が増加している。我が国においても成人人口の約8人に1人にあたる1330万人がCKD患者と推測されており、医療経済上大きな問題となっている。これらCKDのリスク因子として、加齢、糖尿病や高血圧などの生活習慣病といった患者背景が報告されている。さらにCKDは高率で心血管疾患(CVD)の合併を招く。そのためCKD治療で重要なことは、まず患者のQOL低下を招くESKDへの進行を阻止する、もしくはESKDへの進行までの時間を遅らせることであり、次にCVDの新規発症の予防、及び既存のCVDの進展阻止である。これらの目的を達成するためにはいくつかの治療を組み合わせた集学的治療が重要である。本研修項目では、CKDに対する薬物療法について、最新のガイドライン等を基に、基本的な知識を習得できるよう概説する。

## 【慢性腎臓病(CKD)の定義と重症度分類について】

CKDは、①②いずれか、または両方が3か月を越えて持続することと定義されている。

- ① 尿異常、画像診断、血液検査、病理診断で腎障害の存在が明らか、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 糸球体濾過量(GFR) < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>

CKDの重症度は、疾患(Cause;C)、腎機能(GFR;G)、蛋白尿(アルブミン尿;A)の組み合わせによるCGA分類で評価する。CKDの疾患は糖尿病性腎臓病、高血圧性腎硬化症、腎炎、多発性嚢胞腎、移植腎などに分類され、腎機能区分はGFRの値によって定められている。尿アルブミン区分は24時間尿アルブミン排泄量、または尿アルブミン/Cr比(ACR)で分類する。現状では糖尿病以外で尿アルブミン定量には保険が適応されないため、尿蛋白を用いて評価することが一般的である。重症度は死亡、ESKD、CVD死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄色、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(表1)

表1 CKD 重症度分類

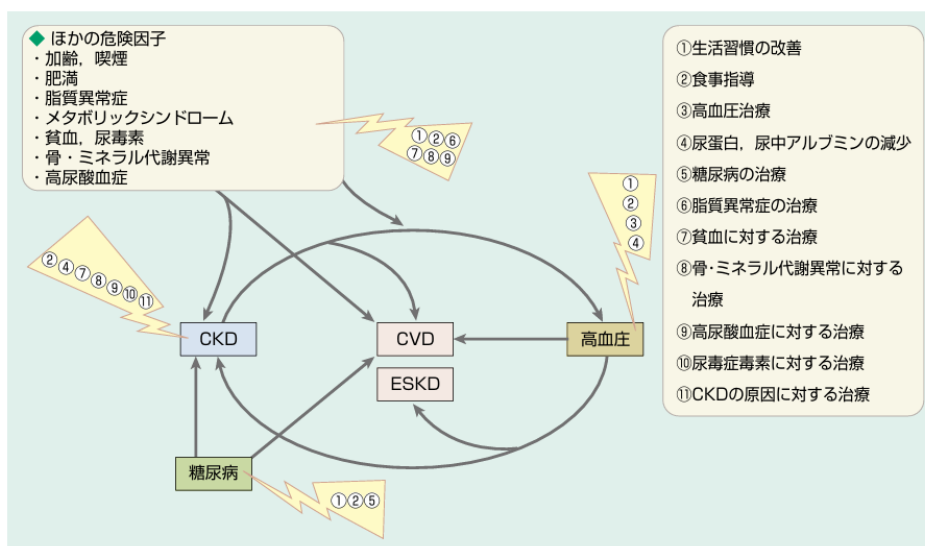
原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎症	尿アルブミン定量(mg/日) 尿アルブミン/Cr比(mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	
			30未満	30~299	300以上	
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量(mg/日) 尿蛋白/Cr比(mg/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿	
			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上	
GFR区分 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	高度低下~ 末期腎不全	<15			

※日本腎臓学会「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」を参照

【CKDの治療について】

CKDの治療の目的は前述のとおり、CKDの進行を遅らせることとCVDの発症を防ぐことであり、複雑に関連している病態の連鎖の1部分を改善しただけではその進行を食い止めることは不可能である。そのためには複数の連鎖を断ち切る集学的治療が重要である。(図1)

図1 CKDの2つのエンドポイント(ESKDとCVD)をめぐる病態の連鎖と治療的介入



※日本腎臓学会「CKD診療ガイド2012」より引用

本稿では、このうち高血圧、腎性貧血、CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)について抜粋して概説する。

【高血圧】

・ 降圧の意義

高血圧は CKD の発症と進展に大きく影響し、一度 CKD を発症すると高血圧が重症化するという悪循環が形成される。さらに CKD でみられる GFR 低下とアルブミン尿・蛋白尿は互いに独立した CVD の危険因子となる。CKD における降圧療法は、CKD の進行を抑制し ESKD への進展を防止または遅延させ、CVD の発症や進展を抑制することでその悪循環を断つため、重要である。

・ 降圧目標

降圧目標は表 2 に示すように糖尿病合併 CKD と非合併 CKD に大きく分けられ、さらに糖尿病非合併 CKD は蛋白尿の程度で細分化される。

75 歳未満の場合、糖尿病合併 CKD の降圧目標は 130/80 mmHg 未満、重症度分類における糖尿病非合併の A1 区分では 140/90 mmHg 未満、A2 と A3 区分では 130/80 mmHg 未満が推奨されている。CKD ステージを問わず糖尿病、尿蛋白の有無により降圧基準が定められているが、CKD ステージにより推奨度は異なる。

75 歳以上の高齢者に関しては、糖尿病合併や蛋白尿の有無にかかわらず降圧目標は 150/90 mmHg 未満とされているが、脳、心臓、腎臓などの虚血症状、急性腎障害、電解質異常、低血圧関連症状(めまい・立ちくらみ)などの有害事象がなく、忍容性があると判断されれば診察室血圧 140/90 mmHg 未満に血圧を維持することが推奨される。

表 2 CKD 患者への降圧目標(診察室血圧)と推奨度

ステージ			75歳未満	75歳以上
G1,G2	糖尿病 (-)	蛋白尿 (-)	140/90 mmHg 未満 【1A】	150/90 mmHg 未満 推奨度 【2C】
		蛋白尿 (+)	130/80 mmHg 未満 【1c】	
	糖尿病 (+)		130/80 mmHg 未満 【1B】	
ステージ			75歳未満	75歳以上
G3~G5	糖尿病 (-)	蛋白尿 (-)	140/90 mmHg 未満 【2c】	150/90 mmHg 未満 【2C】
		蛋白尿 (+)	130/80 mmHg 未満 【2c】	
	糖尿病 (+)		130/80 mmHg 未満 【2c】	

※日本腎臓学会「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」を参照

表3 CKD患者への推奨降圧薬

CKDステージ	75歳未満			75歳以上
		蛋白尿 (+)	蛋白尿 (-)	
G1~G3	第1選択	ACE阻害薬, ARB	ACE阻害薬, ARB,	75歳未満と 同様
	第2選択 (併用薬)	Ca拮抗薬 (CVDハイリス ク) サイアザイド 系利尿薬 (体液貯留)	Ca拮抗薬, サイアザイド 系利尿薬(体 液貯留)から 選択	
G4, G5	第1選択	ACE阻害薬, ARB	ACE阻害薬, ARB,	Ca拮抗薬
	第2選択 (併用薬)	Ca拮抗薬 (CVDハイリス ク) 長時間作用型 ループ利尿薬 (体液貯留)	Ca拮抗薬, 長時間作用型 ループ利尿薬 (体液貯留) から選択	

- 蛋白尿 (+) の第3選択薬 (2 剤目の選択薬) として, 利尿剤またはCa拮抗薬を考慮する。
- 蛋白尿 (-) の第2選択薬はACE阻害薬とARBの併用を除く2剤または3剤を組み合わせる。
- 75歳以上のCKDステージG4, G5でCa拮抗薬のみで降圧不十分な場合は副作用に十分注意しながらACE阻害薬, ARB, 利尿剤を併用する。

※日本腎臓学会「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」を参照

・CKD 合併高血圧に対する降圧薬の選択

DM 合併の有無にかかわらず、尿蛋白/Cr 比 0.15 g/gCr 以上の患者には ACE 阻害薬、ARB が第一選択となる。蛋白尿のない CKD 患者においては患者の状況に応じて適切な降圧薬を選択し血圧管理することが推奨される。ただし、75 歳以上の CKD ステージ G4、G5 の患者に対しては動脈硬化の影響で腎血流が低下しやすく、それにより腎機能が悪化する恐れがあるため Ca 拮抗薬が推奨される(表 3)。

ACE 阻害薬/ARB はいずれの病態においても第一選択となり得る薬剤であり、腎臓においては輸出細動脈を拡張することにより糸球体内圧を低下させる効果があり、尿蛋白の減少、糸球体硬化、間質線維化の抑制により長期的に腎機能の悪化を抑える作用がある。一方で、CKD ステージ G4、G5 や 75 歳以上の高齢者においては、開始直後や脱水・腎虚血が想定される状況、利尿薬や NSAIDs との併用時には腎機能悪化や高カリウム血症を助長する可能性があるため十分な経過観察とともに、これらの出現時には速やかな減量・中止を検討することが必要である。

## 【腎性貧血】

eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満になると腎性貧血を生じる頻度が有意に増加するとされる。腎性貧血とは、「腎臓においてヘモグロビン(Hb)の低下に見合った十分量のエリスロポエチン(EPO)が産生されないことによって引き起こされる貧血であり貧血の主因がCKD以外に求められないもの」である。貧血が慢性腎不全やうっ血性心不全(CHF)に悪影響を及ぼし、また慢性腎不全やCHFにより貧血を及ぼすという悪循環を引き起こす「心・腎・貧血症候群；CRA」という概念が提唱されている。

## ・赤血球造血刺激因子製剤(ESA)

ESA 投与による CKD 早期からの治療介入により臓器保護効果を含めた生命予後の改善が期待されてきた。CKD 患者の貧血を是正することにより心機能の改善が認められるほか、運動耐容能が向上し QOL も改善するため有益であると考えられている。

ESA 低反応性とは、保険診療上認可されている用法用量で Hb 値が上昇しない、もしくは目標 Hb 値が維持されない場合に、その可能性があると考えられており、ESA 低反応性の要因は消化管出血、感染症、鉄欠乏など要因はさまざまである。

ESA の主な副作用としては、高血圧、血栓塞栓症、抗 EPO 抗体による赤芽球癆があるため、血圧、Hb 値など定期的な確認が必要である。最新のガイドラインにおいて CKD 患者での ESA 治療における目標 Hb 値は 10 g/dl 以上 13 g/dl 未満が提案されている。

## ・HIF-PH 阻害薬

2019 年 11 月に新しい作用機序の内服の腎性貧血治療薬、HIF-PH 阻害薬が日本で発売された。

すべての HIF-PH 阻害薬に共通して、血栓塞栓症、高血圧が医薬品リスク管理計画の安全性検討事項における【重要な特定されたリスク】として記載されているため注視する必要がある。また、HIF が血管内細胞増殖因子(VEGF)の産生にも関与しているため、血管新生が促されて悪性腫瘍や糖尿病性網膜症を悪化させる可能性も考えられている。このような事項について理解した上で適正に使用するために「HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation (2020 年 9 月 29 日版)」が日本腎臓学会より公表されているため参照するとよい。2022 年 11 月、市販後調査の症例の集積をもとにロキサデュスタットの添付文書が改訂され、重要な基本的注意および重大な副作用として中枢性甲状腺機能低下症が追記されたため、この点においても注意しておく必要がある。

## ・鉄剤の補充について

ESA や HIF-PH 阻害薬投与下では赤血球造血が刺激されて Hb の合成も亢進するため、鉄の必要量は増大する。そのため、たとえ十分な量の貯蔵鉄があっても Hb の合成に利用できる十分な鉄が供給されない場合には、鉄が不足した状態での赤血球造血が行われることになる。これらの治療薬を効果的に使用するには機能的鉄欠乏を適切に判断

し、鉄の補充を行う必要がある。貧血を有する CKD 患者への鉄補充開始基準としては、血清フェリチン値が 100 ng/ml 未満またはトランスフェリン飽和度(TSAT)が 20%未満の場合に推奨される。

#### 【CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常：CKD-MBD】

腎臓は、副甲状腺ホルモン(PTH)や骨細胞により分泌される FGF23 による調節を受けて、カルシウム(Ca)・リン(P)を尿中に排泄する一方、活性型ビタミン D の産生臓器として、腸管での Ca・P 吸収や骨代謝の維持にも関与する。このため CKD 患者では腎機能の低下とともに、Ca・P 代謝、ビタミン D 代謝に異常を生じる。このような病態を CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)と呼ぶ。

CKD-MBD の病態は、P の相対的過剰状態によってはじまると考えられる。CKD により GFR が低下すると、P バランスを維持するため単一のネフロン当たりの P 排泄量を増やすことが必要となり、P 利尿ホルモンである FGF23 や PTH の分泌が亢進する。これらの作用により P バランスは一定に保たれるが、FGF23 は同時に腎臓での活性型ビタミン D 産生を抑制するため、CKD 早期から活性型ビタミン D の血中濃度が低下しはじめる。CKD が進行すると、早期では PTH や FGF23 の作用によって代償されていた P 蓄積が顕在化し、高 P 血症が出現する。この段階に至ると FGF23 の作用・腎尿細管障害に加え、高 P 血症の影響もあり、活性型ビタミン D はさらに低下する。高 P 血症・活性型ビタミン D 低下はともに低 Ca 血症の原因となり、PTH はさらに亢進し二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)は重篤となる。

こうして生じた PTH 上昇やミネラル代謝異常、骨代謝異常により骨に吸収されない過剰な P、Ca が沈着することで異所性石灰化を来し、特に血管石灰化は CVD の原因となるため CKD-MBD は CKD 患者の生命予後に大きな影響を及ぼす全身性疾患と捉えられている。

このため、CKD 患者を治療する場合には定期的に血清 Ca 値(低アルブミン血症を認める場合には補正を要する)、血清 P 値、血清または血漿 PTH 値(intactPTH 値または wholePTH 値)を測定し、これらの値の変化を認める場合には介入を検討する必要がある。前述のとおり、保存期では CKD ステージの進行とともに、血中活性型ビタミン D 濃度低下、高 P 血症、低 Ca 血症が出現するため、P 降下療法と活性型ビタミン D 製剤の投与が CKD-MBD の中心的な治療手段となる。

#### ・P 吸着薬

腸で P と結合して吸収を阻害する薬剤であり、投与量は食事の P 含有量に応じた量が必要となる。

現在使用可能な P 吸着薬は 6 種類販売されており、それぞれの製剤に特徴や問題点があるため個々の状態に応じて選択をすることが望ましい。

・ 活性型ビタミンD製剤・アナログ

腸管からの P、Ca 吸収を促進し、P、Ca 負荷を増大させる薬剤である。CKD 患者はビタミンD不足の頻度が高いことが知られるが、くる病・骨軟化症を呈した場合を除き、ビタミンD不足に対して活性型ビタミンD製剤を投与することの意義・効果は明らかではなく最新のガイドラインでは個々の症例に応じて投与することを考慮してもよいとされている。活性型ビタミンD製剤による高 Ca 血症のリスクから、使用する際は、PTH 値とともに血清 Ca 値を注意深くモニタリングし、少量から慎重に開始すべきと考えられている。

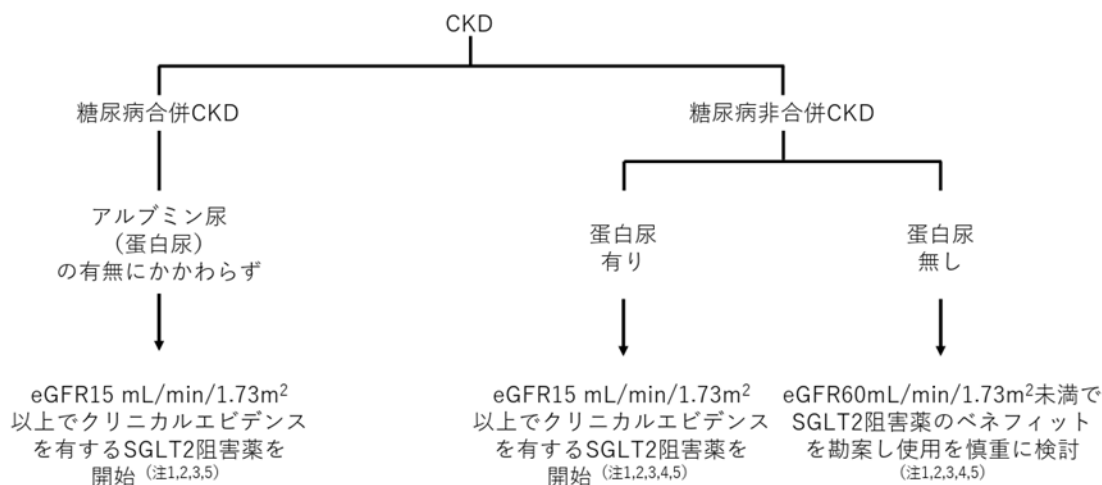
・ Ca 受容体作動薬(SHPT に対しての治療薬) ※適応は維持透析患者のみ

従来の活性型ビタミンD製剤とは異なり、P、Ca 負荷を増やさず、PTH 分泌を抑制する薬剤である。Ca 受容体作動薬は Ca 受容体に作用し、Ca 存在下で細胞外 Ca 濃度に対する感度を上昇させる。SHPT では、Ca 受容体の発現減少により副甲状腺細胞は Ca に対する感受性が低下しているが、Ca 受容体作動薬はこの感受性低下を改善することにより、PTH 分泌を抑制する。また、PTH 減少による骨吸収の減少を介して P、Ca の管理を改善させる可能性があり、高 P 血症、高 Ca 血症の是正に有用である。

【CKD 治療における SGLT2 阻害薬について】

SGLT2 阻害薬は近位尿細管に発現する Na/グルコース共輸送体である SGLT2 を阻害し、尿中への糖排泄を増加させることで血糖値を改善させる血糖降下薬であるが、近年、CKD にも適応が追加となった。糖尿病合併 CKD のみならず、糖尿病非合併 CKD に対する腎保護効果も示され、一部の SGLT2 阻害薬が使用可能となっている。CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用については、日本腎臓学会より recommendation が発出されており、推奨される使用方法は以下に示す。(図 2)

図2 CKD 治療における SGLT2 阻害薬の使用に関するフローチャート



- 注1) eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満は新規に開始しない
- 注2) 継続投与して15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する
- 注3) 投与後にeGFR initial dipを認めることがあるため、早期 (2週間~2ヶ月程度) にeGFRを評価することが望ましい
- 注4) 糖尿病非合併CKDへの投与前に原疾患の治療を考慮する
- 注5) クリニカルエビデンスについては解説文を参照

※日本腎臓学会「CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation」より引用

また、CKD 患者に対する SGLT2 阻害薬使用における注意点として、低血糖、正常血糖ケトアシドーシス、体液量減少(脱水)、急性腎障害、サルコペニア・フレイル、下肢切断・骨折、尿路・性器感染症、多発性嚢胞腎・ループス腎炎・ANCA 関連血管炎・免疫抑制療法中の患者について挙げられている。

各薬剤の適応やエビデンスを勘案した上で、薬剤添付文書に示されている安全性情報に注意を払い、recommendation を十分に踏まえて適正に使用することが望まれる。詳しくは「CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation」を参照されたい。

#### 【腎機能に応じた適切な薬物投与設計の重要性】

腎臓は、薬物が体内から排泄される経路として最も重要な臓器である。腎排泄型薬物とは主に水溶性が高く、肝臓などで代謝を受けず活性を持ったままの未変化体として尿中排泄されるか、または、代謝された薬物が活性体の場合は、その活性体が主に尿中へ排泄されるものをいう。すなわち、尿中未変化体(または活性体)排泄率が高く、その排泄能が腎臓に大きく依存する薬剤を腎排泄型薬物という。

腎排泄型薬物を投与する際は、患者の腎機能に応じた投与量設計が必要である。また、腎不全になると腎外クリアランスなどの体内動態が変化する薬物もあるため、減量が必要となる薬物もある。このような薬物では腎機能を正しく評価できなければ、適切な投与量設計を行うことができず、その結果として過量投与による副作用の発現な



どが懸念される。腎機能に合わせた適切な投与設計を可能にするためにも、腎機能の適切な評価が必要になってくる。

#### 【薬物投与設計に必要な患者腎機能の把握】

##### ・腎機能を評価するマーカー

腎機能の指標は GFR が最もスタンダードであり、GFR は一定時間に糸球体で濾過される血漿量である。腎機能評価マーカーとしては外因性物質であるイヌリンやチオ硫酸ナトリウム、内因性物質であるクレアチニン(Cr)、シスタチン C があり、簡便性から臨床では主に Cr が利用されている。Cr は筋肉から産生され、血清 Cr 値は筋肉量の影響を受けるため、サルコペニア、筋肉疾患、四肢欠損で筋肉量が減少している症例では影響を受けやすい。シスタチン C は全身の細胞から産生され、血清シスタチン C は筋肉量に影響を受けないため、そのような症例では特に有用な腎機能評価マーカーとなるが、甲状腺機能、喫煙、脂肪量、妊娠、免疫抑制薬等に影響を受ける。また、シスタチン C は保険上、3 ヶ月に 1 回という制限があり、頻回な測定は困難である。

血清 Cr は GFR < 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 程度まで腎機能が低下しないと上昇が認められないのに対し、血清シスタチン C は GFR < 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 程度の腎機能低下でも鋭敏に上昇するため、早期の腎機能マーカーに有用であることが報告されている。しかし、血清シスタチン C は腎機能が低下すると頭打ちになることが分かっており、進行した腎不全では進行した腎機能を正確に反映できない可能性があるが、腎機能が低下すれば血清 Cr のみで腎機能を評価できるため使い分けが重要となる。

##### ・腎機能評価方法

#### ① 実測法

##### イヌリンクリアランス(実測 GFR)

イヌリンは外因性 GFR マーカーで、生体内に投与されると糸球体で 100% 濾過され、尿細管分泌や再吸収を全く受けないため、最も正確に GFR を表すとされている。しかし、検査に時間がかかり、手技も煩雑で費用も高くなるといった問題点があるため、日常診療では使用される頻度は多くない。

##### クレアチンクリアランス(実測 CCr)

24 時間法における CCr では不完全な蓄尿による誤差が生じる可能性がある。蓄尿が完全に行われたかどうかは 1 日の Cr の排泄量で評価する。Cr は一部尿細管で分泌されるため、CCr は実測した GFR よりも 20~30% 高く計算されることになる。特に腎機能低下症例ではその影響が大きくなる。

[実測 CCr から GFR を推算する方法：個別化 eGFR(mL/min)=0.715×実測 CCr(mL/min)]

② 推算法

Cockcroft-Gault 式

腎機能の推算法としては、血清 Cr から算出する Cockcroft-Gault 式が汎用されてきた。問題点としては、肥満症例に対する腎機能過大評価があげられる。これは推定式の分子に体重が乗算されており、肥満患者において実測体重を代入した場合、Cr 産生量を過大評価するためである。よって、肥満症例の場合、補正体重や除脂肪体重などを用いることを考慮する。

現在ではわが国の血清 Cr 測定法は酵素法になっているが、以前は酵素法より血清 Cr 値が 0.2 mg/dl 程度高い Jaffe 法によるクレアチニンクリアランス( $CCr_{Jaffe}$ )であった。また、前述したように真値の酵素法による  $CCr_{enz}$  は尿細管分泌分だけ GFR より 20~30% 高いため、それらが相殺されて  $CCr_{Jaffe}$  では GFR とほぼ近似する。よって、以前からある薬物では個別化  $eGFR \approx CCr_{Jaffe}$  (添付文書表記)とみなすことができる。また、現在の患者の腎機能は血清  $Cr_{enz}$  のため、 $血清 Cr_{Jaffe} = 血清 Cr_{enz} + 0.2$  として、以前からある薬物で腎機能別投与量が  $CCr_{Jaffe}$  のものに適応する方法もある。

[Cockcroft-Gault 式： $eCCr(mL/min) = (140 - 年齢) \times 体重(kg) / (72 \times 血清 Cr(mg/dl))$   
女性は  $\times 0.85$ ]

GFR 推算式(日本人の eGFR 式)

日本の現在の臨床では日本人の GFR 推算式(eGFR)が標準式となっている。eGFR は(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の単位で算出され、一般的に標準化 eGFR と呼称される。標準化 eGFR は標準体格(体表面積 1.73 m<sup>2</sup>)あたりに推算した値であり、患者個人の体格要因を含んでいない GFR 推算式である。一方で、個々の体格により必要な腎臓の大きさ(機能)は異なるため、患者の体格を反映した個別化 GFR(mL/min)がある。

[個別化 eGFR (mL/min) = 標準化 eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)  $\times$  患者の体表面積/1.73]

個々の体格により必要な腎臓の大きさ(機能)は異なり、肥満でない大きい体格(例:2.1 m<sup>2</sup>)なら腎臓も大きく、体格に応じた高い腎機能(例:GFR : 85 mL/min)を有し、小さい体格(例:1.42 m<sup>2</sup>)なら小さい体格に応じた腎機能(例:GFR : 57 mL/min)で体内の腎排泄型物質が排泄できるという考え方に基づいている。この大小の体格を CKD 重症度分類で示されている体表面積 1.73 m<sup>2</sup>に補正すると同じ GFR : 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>となる。つまり、標準化 GFR は腎機能のみを評価する一方で、個別化 GFR は体格の因子が加わった値である。

薬物投与設計の際に使用する腎機能推算式の選択には注意を要する。体格が小さい症例で標準化 eGFR や  $eCCr(mL/min/1.73 m^2)$ を用いると腎機能を過大評価するため過量投与となる危険性がある。

③  $CCr$  と GFR の実際の使い分け

我が国の添付文書で腎機能別薬剤投与量が記載されている薬剤においては、従来の薬剤では  $CCr_{\text{Jaffe}}$  で評価されており、 $CCr_{\text{Jaffe}} = \text{GFR}$  とみなせる。しかし、日本や海外においても 1990 年中盤から 2010 年程度までは Jaffe 法と酵素法が混在していたり、どの方法で測定されたか不明であったりしている。その後すべて酵素法の評価に基づいて添付文書による腎機能別投与量が記載されていると考えられる。このように、添付文書側に記載された測定法が不明なことが多いために、 $CCr$  と  $e\text{GFR}$  を使い分けることは極めて難しい。現在の酵素法による血清  $Cr$  の測定下では、従来からの薬剤の添付文書で  $CCr_{\text{Jaffe}}$  法に基づく腎機能別投与量であることが明らかな場合は個別化  $e\text{GFR}$  を代用し、近年においても  $CCr$  に基づき腎機能別投与量が記載されている薬剤、すなわち  $CCr_{\text{enz}}$  法に基づく腎機能別投与量の場合はそのまま患者の  $CCr_{\text{enz}}$  を用い、標準化  $e\text{GFR}$  に基づく腎機能別投与量の場合はそのまま標準化  $e\text{GFR}$  を用いるのが良いと考えられる。ただし、標準体格・体型と異なる場合には、体型・体格を考慮した用量を考慮する必要がある。添付文書に記載されている臨床試験や治験にて使用された腎機能別評価法を用いることを原則とするのが良いと考えられる。

【腎機能に応じた適切な薬物投与設計】

腎排泄寄与率が高く安全域が狭いと評価される薬剤に関しては、副作用防止の観点から腎機能低下患者では投与方法の調節が必要となる。個々の患者の  $CCr$  に応じて調節する Guisti-Hayton 法について説明する。調節方法としては一般に、投与間隔を変えずに 1 回投与量を調節する方法と、1 回投与量を変えずに投与間隔を調節する方法があるがいずれも補正係数  $G$  を次の式で算出する。腎機能低下患者の薬物のクリアランスは  $CCr$  の低下に比例して起こると仮定している。

$$G = 1 - R_r \cdot \left( 1 - \frac{CCr_{Pt}}{CCr_{Normal}} \right)$$

$R_r$ : 薬物の全身循環からの尿中排泄率  
 $CCr_{Pt}$ : 腎機能低下患者の  $CCr$   
 $CCr_{Normal}$ : 腎機能正常者の  $CCr$

投与間隔を変えずに 1 回の投与量を減量して調節したい場合 ( $Dose^*$ ) は腎機能低下患者の常用量 ( $Dose$ ) から次式で求めることができる。

$$Dose^* = Dose \cdot G$$

理論的にはこの投与量に減量することで腎機能正常者の場合と同様の  $AUC$  と平均血中濃度が得られる。投与間隔を変えずに減量できる方法として簡便であるが、問題点としては腎機能正常者への常用投与時と比べて有効血中濃度に到達するまでの時間が長くなること、ピーク濃度  $C_{\text{max}}$  は低下し、トラフ濃度  $C_{\text{min}}$  は上昇することがあげられる。速やかに有効域濃度まで血中濃度を上げたい場合には最初の 1 回(あるいは数回)を減量せずに投与する必要がある。

1 回量を変えずに投与間隔を延長して調節したい場合 ( $\tau^*$ ) は腎機能正常者の常用法の投与間隔 ( $\tau$ ) から次式で求めることができる。

$$\tau^* = \frac{\tau}{G}$$

理論的にはこの投与間隔を延長することで、1回投与量を変えずに腎機能正常者の場合と同様のAUCと平均血中濃度が得られる。この場合にはピーク濃度とトラフ濃度も同様に保つことができる。しかし例えば通常1日1回投与の薬剤があれば1.5日に1回などという投与方法になるため服薬日が煩雑となる。また、ある一定の血中濃度を保つ時間を維持する必要がある場合には適切でない。

この2通りの問題の妥協点を模索する方法として、次式に基づいて1回投与量も投与間隔も調節する方法も考えられる。これにより、薬物あるいは患者個別に妥当な投与量を投与間隔を設定すれば、やはり腎機能正常者の場合と同様のAUCと平均血中濃度が得られることになる。

$$\frac{\text{Dose}^*}{\tau^*} = \frac{\text{Dose}}{\tau} \cdot G$$

これらの調整法はあくまでも薬物動態学理論に基づいた考え方であり、まずは添付文書や参考書に、エビデンスに基づいた腎機能に応じた用法・用量が記載されていないかを確認する必要がある。また、その薬物の効果あるいは副作用が血中濃度の推移とパラレルな可逆的なものか、あるいはAUC依存か、ピーク濃度依存か、トラフ濃度依存か、速やかに治療域濃度へ到達させる必要性は、そういった特徴や状況も把握した上で最適な投与設計を組み立てる必要がある。

【参考文献】

1. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023、日本腎臓学会
2. 腎臓病薬物療法ガイドブック-腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト第2版-、日本腎臓病薬物療法学会
3. HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation(2020年9月29日版)、日本腎臓学会
4. CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation、日本腎臓学会

12. 透析の種類を理解し、透析条件に合わせた薬物投与設計ができる

【はじめに】

我が国では毎年約4万人の患者が末期腎不全となり、血液透析(HD)、腹膜透析(PD)、腎移植のいずれかの腎代替療法が新たに必要となっている。各腎代替療法の特徴を表1に示す。これらの3つの代替療法にはそれぞれ長所と課題があるため、それらを相互に補完しながら、患者の病状や生活環境変化によっては別の代替療法へ移っていく場合もある。

QOLと生命予後の点では、一般に腎移植が透析療法より優れているが、全ての人々が腎移植を受けることができるわけではない。腎移植の選択ができない状況では、HDとPDが主な選択肢となるが、これら腎代替療法は多くの患者場合QOLや生命予後に大きな違いはないと考えられている。

腎移植後の腎機能はかなり正常に近い状態となるが、複数の免疫抑制薬やその副作用に対する薬剤の内服が必要となる。一方、HDやPDでは腎機能自体は改善しないが、血液浄化により体内の尿毒症性毒素等を除去することで生体の恒常性を保つ。薬剤によっては透析時に除去されやすいものもあるため薬剤の調整が重要となる。

本研修項目では、腎代替療法の中でも血液浄化療法について、ガイドライン等を基に基本的な知識を習得できるよう概説する。

【主な維持血液浄化療法の種類と特徴】

・血液透析(HD)

HDは、水分除去、電解質補正、酸塩基平衡の調整、小分子量物質から最近では中分子量物質、アルブミン近傍の低分子蛋白までの除去を目的とした腎代替療法である。2021年の調査では、透析患者の45.9%で実施されている。

血液透析は大量の血液を透析液に送り込むため、

	血液透析	腹膜透析	腎移植
腎機能	悪いまま(貧血・骨代謝異常・アミロイド沈着・動脈硬化・低栄養などの問題は十分な解決ができない)		かなり正常に近い
必要な薬剤	慢性腎不全の諸問題に対する薬剤(貧血・骨代謝異常・高血圧など)		免疫抑制薬とその副作用に対する薬剤
生命予後	移植に比べ悪い		優れている
心筋梗塞・心不全 脳梗塞の合併	多い		透析に比べ少ない
生活の質	移植に比べ悪い		優れている
生活の制約	多い(週3回、1回4時間程度の通院治療)	やや多い(透析液交換・装置のセットアップの手間)	ほとんど無い
社会復帰率	低い		高い
食事・飲水の制限	多い(蛋白・水・塩分・カリウム・リン)	やや多い(水・塩分・リン)	少ない
手術の内容	バスキュラーアクセス(シャント)(小手術・局所麻酔)	腹膜透析カテーテル挿入(中規模手術)	腎移植術(大規模手術・全身麻酔)
通院回数	週に3回	月に1~2回程度	移植後1年以降は月に1回

	血液透析	腹膜透析	腎移植
旅行・出張	制限あり(通院透析施設の確保)	制限あり(透析液・装置の準備)	自由
スポーツ	自由	腹圧がかからないように	移植部保護以外自由
妊娠・出産	困難を伴う	困難を伴う	腎機能良好なら可能
感染の注意	必要	やや必要	重要
入浴	透析後はシャワーが望ましい	腹膜カテーテルの保護必要	問題ない
その他のメリット	医学的ケアが常に提供される、最も日本で実績のある治療方法	血液透析にくらべて自由度が高い	透析による束縛からの精神的・肉体的解放
その他のデメリット	バスキュラーアクセスの問題(閉塞・感染・出血・穿孔痛・ブラッドアクセス作成困難) 除水による血圧低下	腹部症状(腹が張る等)カテーテル感染・異常腹膜炎の可能性 蛋白の透析液への喪失 腹膜の透析膜としての寿命がある(10年位)	免疫抑制薬の副作用 拒絶反応などによる腎機能障害・透析再導入の可能性 移植腎喪失への不安

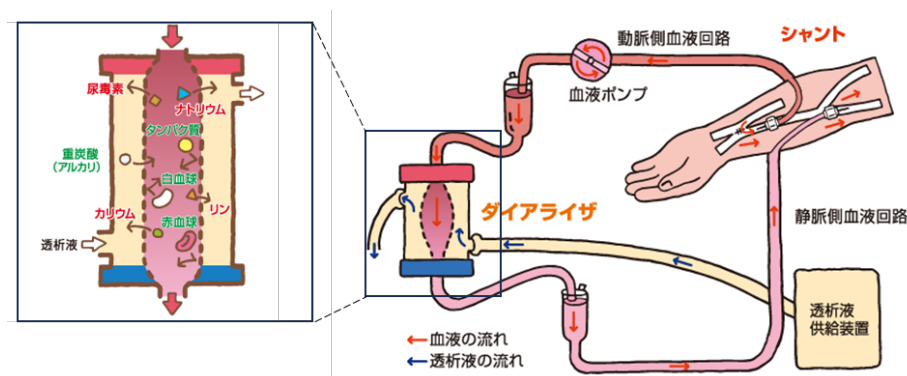
表1.腎代替療法の特徴と比較

※「腎不全 治療選択とその実際 2023」より引用

太い血管が必要となる。そのため、透析開始前に通常、前腕末梢の静脈と動脈をつなぎ合わせて「シャント」を作成する手術を行う。術後 2～4 週間経過してから透析を開始することが望ましい。

緊急で透析が必要な場合には、内頸動脈などにカテーテルを挿入して行う方法もある。HD の仕組みは、作成したシャントから血液が送り出され、透析液を半透膜(ダイアライザ)を介して循環させて、拡散と限外濾過により血液中の尿毒症性毒素や過剰な水分を除去し、電解質を調整する。(図 1) 溶質の除去は血液と透析液の濃度差による拡散が主であるため、その除去効率は分子量が小さいほど良く、大きくなるにつれて低下する。

図 1. HD の原理と仕組み



※「腎不全 治療選択とその実際 2023」を改変

・血液濾過(HF)

腎糸球体と同様に限外濾過により濾液を除去し、濾過によって失われた体液を補充液として注入することにより体液・電解質平衡の是正を行う方法である。中分子量物質や低分子量蛋白の除去は HD よりも優れている。しかし、補充液の使用により医療費が高額になり、操作が煩雑で準備に時間がかかることが欠点であり、現在は維持血液浄化療法としてほとんど実施されていない。

・血液透析濾過(HDF)

HD による小分子量物質(ex. 尿素窒素、クレアチニン、カリウム等)除去と HF による中分子量物質(ex.  $\beta 2$ -ミクログロブリン、 $\alpha 1$ -ミクログロブリン等)除去の両方を併せ持つ血液浄化療法である。HD に比べ広いスペクトラムを有し、HF と同様に低血圧の発生が少ない。中分子量物質も除去できることから、透析アミロイドーシスや掻痒感などへの効果も期待できる。HDF では、低分子量蛋白からアルブミンまでの分子量物質の透過性を保持するヘモダイアフィルターを使用し HD を行いつつ、10L 程度の補充液を市販のボトルやバック(サブラッド血液ろ過用補充液 BSG®等)を使用して注入する off-line HDF と HD 用の透析液を清浄化(無菌化・エンドトキシン除去)して補充液として用いる on-line HDF がある。それぞれに前希釈法と後希釈法がある。on-line HDF は、従来使用されていた off-line HDF より経済的コストを下げることができ、置換液量も大幅に増量す

ることが可能である。2012年の診療報酬改定以降 HDF 患者数は急激に増加しており、2021年の調査では、HDF は維持透析患者の 50.5%に施行されている。

・腹膜透析(PD)

腹膜を半透膜として使用するため体外循環を必要としない。腹腔内に透析液を注入し、血管と腹腔内の PD 液の間で溶質と水分の交換が行われる。腹膜は半透膜であり低分子物質を比較的選択的に通過させる。腹膜の毛細血管と腹腔内の透析液の濃度勾配によって生じる拡散により尿毒素除去が行われる

また PD の除水は透析液の成分のブドウ糖やイコデキストリンの浸透圧物質の濃度勾配によって生じる浸透圧差による限外濾過により水移動が起こる。しかし、限外濾過はブドウ糖の血管内への移動に伴い浸透圧差の低下を生じ、除水量は時間とともに減少する。

PD は持続的血液浄化療法のため、腎虚血が起こりにくく尿量や残腎機能の維持が期待できる。さらに、循環動態の変動が HD に比べ小さいため血圧の急激な低下は少なく、またシャントが不要なため心臓への負担が小さく心血管合併症が少ないことがメリットとしてあげられる。欠点としては、長期 PD に伴う腹膜の劣化により長期間の透析の継続が困難な場合があり 5~10 年を目安に HD に移行を検討すること、腹膜関連感染症等が知られている。

2021年の透析患者全体に占める PD の割合は 3%であり、そのうちのほとんどが持続的携帯式腹膜透析(CAPD)である。腹膜機能や社会的背景などに応じて自動 PD(APD)が選択される。APD とは自動腹膜灌流装置を使用して一定時間自動的に透析を行う方法である。就寝中に行うことで、日中の自由時間を多く確保することができる。

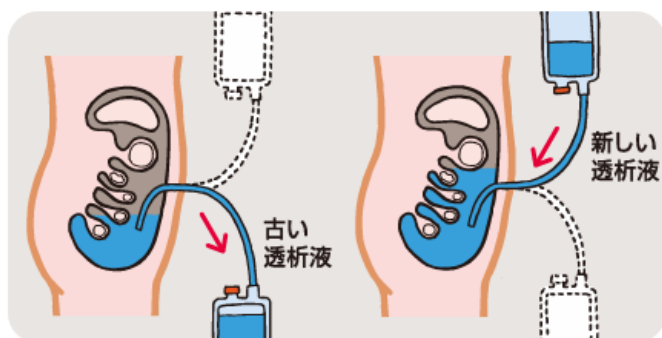


図 2. PD の方法

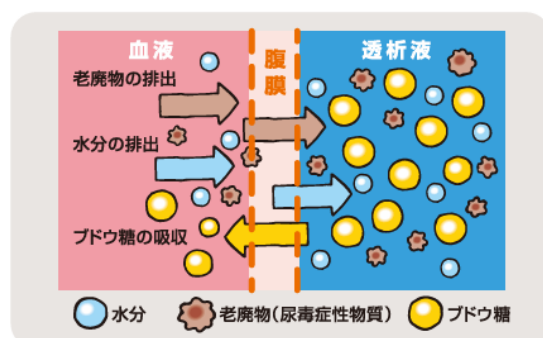


図 3. PD の原理

※「腎不全 治療選択とその実際 2023」より引用

【透析患者の薬物投与設計】

・HD 患者の薬物投与設計

HD は間欠的に実施され、腎機能の一部(主に糸球体濾過)を代替する治療法である。この場合の薬物投与設計には、腎機能正常時と比較した薬物の体内動態の変化について理解することが必要である。

## ・基本的な考え方

HD 患者の薬物投与設計を考える場合、健常人との相違点は大きく2つ存在する。

- ① 腎クリアランスがほぼゼロである。
- ② HD によるクリアランスが存在する場合がある。

よって、

・健常人と比較した腎不全患者の全身のクリアランスの低下度を評価し、必要な減量を行う。

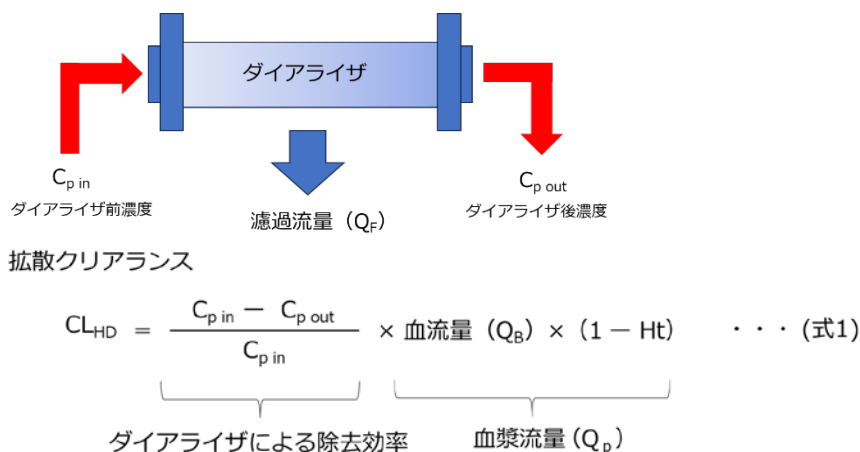
・HD 除去クリアランスがどの程度存在するかを評価し、投与タイミングを設定する。

この基本的な考え方により、たいていの薬物投与設計は可能である。

薬物の透析性をある程度定量的に評価することで透析後の補充療法の設定、透析前投与の可否の判断などに利用できる。実際には透析性を精密に評価しなければならない状況はほとんどないが、理論の理解により多様な透析条件における変化を推測することができる。

ダイアライザが単位時間当たりに完全に薬物を浄化できる血漿量のことを透析クリアランス ( $CL_{HD}$ ) という (単位は通常 mL/min)。血液透析において、透析液流量が血流量 ( $Q_B$ ) よりも大きいため、 $CL_{HD}$  は  $Q_B$  によって規定され、ダイアライザの有する除去効率と血漿流量の積で求められる (図4の式1)。HD において、小分子薬物では拡散が主な除去機序であるため、拡散クリアランスのみの評価でも大きな誤差はないが、実際には HD でも除水のため限外濾過が行われており、限外濾過流量 ( $Q_F$ ) を用いた  $CL_{HD}$  がより正確となる。ダイアライザの細径より小さい薬物は分子量に関係なく濾過されるが、移動するのは血漿中の遊離型薬物のみであり、 $Q_F$  にふるい係数 (sieving coefficient; SC) を掛けたものがより正確になるが、実際にはふるい係数は血中遊離型分率 ( $f_u$ ) に近似することができる。(図4の式2)





Ht ; ヘマトクリット値

拡散+濾過クリアランス

$$CL_{HD} = \frac{C_{p\ in} - C_{p\ out}}{C_{p\ in}} \times (Q_p - Q_f) + Q_f \times fu \quad \dots (式2)$$

図4. 透析クリアランスの算出方法

※「腎臓病薬物療法ガイドブック-腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト第2版-」を改変

表2. 透析除去されやすい薬物、除去されにくい薬物

	除去されやすい薬物	除去されにくい薬物			
理由	蛋白結合率(PBR),分布容積(V <sub>d</sub> ),分子量(MW)がいずれも小さい	PBRが高い	V <sub>d</sub> が大きい	PBRが高く, V <sub>d</sub> が大きい	MWが大きい
薬物の例	プレガバリン アシクロビル オセルタミビル フルコナゾール パニペナム アミノグリコシド系抗菌薬 ヨード系造影剤 バクロフェン ウバカルセト	セフォペラゾン セフトリアキソン ワルファリン オメプラゾール バルプロ酸 リスベリドン エポカルセト	ジゴキシン シベンゾリン プラミベキソール パレニクリン	アミトリプチリン アミオダロン アプリンジン シクロスポリン	抗体製剤 蛋白質製剤 リボソーム製剤

※「腎臓病薬物療法ガイドブック-腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト第2版-」を参照

通常の透析によって浄化されるのはほぼ細胞外液のみであり、CL<sub>HD</sub>が大きくても分布容積 (V<sub>d</sub>) の大きい薬物では除去率は高くないため、CL<sub>HD</sub> だけでは薬物除去効率の指標としては不十分である。このように CL<sub>HD</sub> だけでなく V<sub>d</sub> や蛋白結合率 (PBR) なども薬物の透析性を判断するうえで重要となる。薬物の透析性を判断する方法はいくつかあるが、透析性に影響する主な因子により透析除去されやすい薬物、除去されにくい薬物の例について示した。(表2)

・ HD 患者への薬物投与の実際

HD は PD とは異なり、間欠的に行われていることが特徴である。HD を週あたり 12 時間（週 3 回、1 回 4 時間）実施しているとなると CCr 換算で約 10~15 mL/min 程度の寄与になる。つまり、平均的な HD を実施している例は CKD ステージ G5 患者相当の投与量を当てはめることができる。また、平均的な HD の条件を理解したうえで、その他の実施条件の相違点を把握することも必要である。

透析モードの違いは小分子薬物の場合は考慮しなくてもよいが、大量置換の前希釈 (on-line)HDF では、比較的分子量の大きい薬物の除去率が增大している可能性がある。

また、腎機能低下により薬物動態が変化するかを評価する。少なくとも腎機能正常患者の尿中未変化体（活性体）排泄率のデータを確認する。活性代謝物が存在する場合や腎不全によって非腎クリアランスが低下する場合にはそのデータも収集しておく。

原則として、透析患者でも初回量は減量しない。特に消失が遅い薬物において速やかに目標血中濃度に到達させたい薬物では、初回負荷量は必須である。一方で、早期に血中濃度を目標レベルに到達させる必要のない薬物や投与初期に副作用が出現しやすい薬物では初期量も減量を考慮する。

加えて、HD による除去性を評価する。例外はあるものの通常は透析性が高い薬物は透析後に投与される。つまり、体内動態の変化と透析性に着目する必要があるだけで、その他は一般的な投与設計法と同じである。なお、HD 除去率が高い薬物において、HD 実施により薬効が減弱する場合には、HD 後の補充投与にて対応することがある。

・ PD 患者の薬物投与設計

・ 薬物の除去率

PD 液の排液は容易に得られ、薬物濃度も比較的容易に得られるので、体内量に対する除去量から除去率は計算できる。血漿中の遊離型薬物のみが腹膜を通過でき、血漿中遊離型濃度と PD 液濃度が同じになるまで移動するため、PD クリアランスは主に透析液量と薬物の血漿中遊離薬物型分率（ $f_u$ ）で決定される。

$$CL_{PD\ drug} \cong PD\ 排液量\ (L/day) \times f_u$$

PD 排液中薬物濃度は血漿中薬物濃度を上回らないので、最大の  $CL_{PD}$  は時間あたりの排液量となり、尿素や  $f_u = 100\%$  の薬物では  $CL_{PD\ urea} \cong PD\ 排液量\ (L/day)$  となり、時間あたりの排液量に  $f_u$  を乗じた値が最大の  $CL_{PD}$  となる。

・ PD 患者への薬物投与の実際

CAPD では、CCr 換算で約 10mL/min 未満の低いクリアランスが持続していると考えられる。そのため血中の薬物の消失速度は遅く、薬物の投与タイミングは透析液交換を考慮しなくてよい。また、HD で除去される薬物は HD 後に追加投与する必要がある

が、CAPD では薬物の血中濃度に急激な変化がないため、追加投与を考慮する必要はない。

HD 患者では患者自身の腎機能はほぼ廃絶しているが、CAPD 患者や持続的血液透析濾過（CHDF）患者では患者自身の腎機能が残存している場合も多く、残腎機能の評価も重要となる。

CAPD 患者における投与量について、有効性と安全性を踏まえて確立している薬物は非常に少なく、推奨投与量を明記した資料は限られている。実際には、多くの腎排泄型薬物で各資料における CCr10mL/min 未満の末期腎不全患者相当の推奨投与量を参考に投与量設定を行うが、可能な限り、対象薬の薬物動態を調べた文献や、症例報告等を検索し、有効性や安全性について検証する。また、データが蓄積された同種同効薬がある場合には代替薬も考慮する。

#### 【引用文献】

1. 維持血液透析ガイドライン：血液透析処方 2013、日本透析学会
2. 腎不全 治療選択とその実際 2023年版、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本腹膜透析医学会
3. わが国の慢性透析療法の現況(2021年12月31日時点)、日本透析医学会
4. 腎臓病薬物療法ガイドブック-腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト第2版-、日本腎臓病薬物療法学会
5. 透析患者の投薬ガイドブック改訂3版、平田 純生、他

13. 小児患者の特徴を理解し、適切な薬物投与設計ができる

【薬剤の添付文書における「小児」とは】

「小児等」の記載に当たって、新生児、乳児、幼児又は小児とはおおよそ以下を目安とする。ただし、具体的な年齢が明確な場合は「○歳未満」、「○歳以上、○歳未満」等と併記すること。なお、これ以外の年齢や体重による区分を用いても差し支えないこと。

- ①新生児とは、出生後4週未満の児とする。
- ②乳児とは、生後4週以上、1歳未満の児とする。
- ③幼児とは、1歳以上、7歳未満の児とする。
- ④小児とは、7歳以上、15歳未満の児とする。

※厚生労働省「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項」より

【小児における薬物動態】

ADME	新生児・乳児期の薬物動態		幼児・学童期の薬物動態	
吸収 Absorption	胃酸の分泌が少なく胃内pHが中性	➡	酸性薬剤の吸収は低下、塩基性薬物の吸収は上昇	胃内pHは3歳までにほぼ成人程度になる
	胃内排出速度が速い	➡	Cmaxは低下し、Tmaxは延長するが、AUCは変わらない	胃内排出速度は成人とほぼ同じ
分布 Distribution	細胞外液比率が高い(体内水分量の増加)	➡	水溶性薬剤の濃度は低下	体重当たりの細胞外液量は成人とほぼ同じ～やや多め
	脂肪量の比率が低い	➡	脂溶性薬剤の濃度は上昇	体重当たりの脂肪量は成人より少ない
	血漿アルブミン濃度が低い	➡	遊離型の薬剤濃度が増え、効果が増す	血漿アルブミン濃度は成人とほぼ同じ
代謝 Metabolism	薬物代謝酵素の発達が未熟	➡	肝代謝型薬剤のクリアランス低下	肝重量当たりの代謝酵素活性は成人とほぼ同じ
	発達速度は代謝酵素によって異なる	➡	薬剤によって体内への蓄積が異なる	体重当たりの肝重量は成人より大きい(体重当たりの代謝能は成人より高い)
排泄 Excretion	腎排泄機能の発達が未熟	➡	腎排泄型薬剤のクリアランス低下	腎機能は成人とほぼ同等

※松本康弘。極める！小児の服薬指導。日経BP。2018を基に改変

【小児薬用量の考え方】

開発段階から小児を対象とした製剤設計が行われることはまれで、小児に特化した製剤を除くと、小児における有効性・安全性を確認する臨床試験が試みられることは少ない。そのため、成人を対象として開発された薬剤が小児に対して適応されることとなるが、小児における最適薬用量に関する情報は少ないのが現状である。このような背景があり、国内では多くの医薬品が成人量から換算されて使用されてきた。換算の方法は、①年齢、②体重、③体重と年齢、④体表面積より算定する方法がある。

小児薬用量は「体表面積」を基準とした換算式で計算すると、実際の必要量によく一致すると考えられているため、Augsberger- II 式、von Harnack 表(Augsberger- II 式を基に作成、表)が臨床の現場ではよく利用されている。

表1 成人薬用量と小児薬用量の換算式一覧

	名称(発表年)	式	備考
①年齢より算定	Young 式 (1813年)	$\frac{\text{小児年齢}}{\text{小児年齢}+12} \times \text{成人量}$	2歳以上の小児に適用
	Augsberger- II 式 (1952年)	$\frac{\text{小児年齢} \times 4 + 12}{100} \times \text{成人量}$	2歳以上の小児に適用。各年齢の体表面積を基に作成した計算式
②体重より算定	Augsberger- I 式	$\frac{\text{体重(kg)} \times 1.5 + 10}{100} \times \text{成人量}$	
	Clark 式 (1937年)	$\frac{\text{体重(kg)}}{68} \times \text{成人量}$	2歳以上の小児に適用
	Hamburger 式	$\frac{\text{体重(kg)}}{70} \times \text{成人量}$	
	成人体重を50kg(または60kg)として換算する式	体重(kg)/50 (または60) × 成人量	
	Ivaby and Dirner 式 (1966年)	$\frac{\text{体重(kg)} \times 2 + 5}{100} \times \text{成人量}$	5歳以下
$\frac{\text{体重(kg)} + 30}{100} \times \text{成人量}$		6歳以上 (体重20kg以上)	
③体重と年齢より算定	Lenart 式 (1959年)	$\frac{\text{年齢} \times 12 + \text{体重(kg)} + 12}{100} \times \text{成人量}$	
④体表面積より算定	Crawford 式	$\frac{\text{小児の体表面積(m}^2\text{)}}{1.73} \times \text{成人量}$	

表2 von Harnack 表

未熟児	新生児	1/2歳	1歳	3歳	7½歳	12歳	成人
1/10	1/8	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1

※甲斐純夫ほか監修。実践 小児薬用量ガイド。第3版、じほう、2020 を基に改変

## 研修補助資料

### 5. 主要病態および特殊患者の薬物治療管理

### 第2版

☆具体的な投与量を調べる時の情報源の例

- ・ 甲斐純夫ほか監修。実践 小児薬用量ガイド。第3版、じほう、2020、480p。
- ・ 明・木津 順子編。新 小児薬用量。第9版、診断と治療社。2021、672p。

#### 【書籍の情報を取り扱う上での注意点】

書籍に記載されている薬用量は一病院での経験に基づく部分もあるため、実際の処方・投与量確認の際には最新の添付文書や文献、参考書などを参照し、患児の状態を十分考慮して処方量を決定・確認する。



#### 【引用文献】

1. 松本康弘. 極める！小児の服薬指導. 日経 BP. 2018、328P。
2. 甲斐純夫ほか監修. 実践 小児薬用量ガイド, 第3版、じほう、2020、480P。

14. 患児の性格を理解し、患児にあわせた服薬指導ができる

【発達段階の特徴を踏まえたコミュニケーションのポイント】

乳児期(0-1歳)

- ✓ 親の不安が子供に伝わる
- ✓ 乳首やスポイトを活用



内服が子供にとって恐怖の時間にならないよう、また、親にとってストレスとならないよう、親が困っていることを傾聴し、それに対応できるような情報を伝える必要がある。



・飲ませるタイミング

眠い時や満腹時、機嫌が悪いときは飲まないことが多いため、赤ちゃんにとって良いタイミングで飲ませることが大切。

・飲ませ方

水や白湯、単シロップに溶かして飲ませるのが一般的。ミルク嫌いになってしまうため、ミルクで溶かさないことが原則。哺乳瓶の乳首に薬を入れて、吸啜反応を利用して吸わせる方法や、スポイトで少しずつ口の中に入れてあげる方法がある。

他にも、少量の水で練って団子・ペースト状にして、口腔粘膜（頬の内側や上顎）に塗る方法もある。

・吐いた時の対応

基本的に、飲んで30分以上経っていれば、薬が吸収されている可能性が高いため飲み直しは不要となる。



幼児前期(1-3歳)

- ✓ 自己主張が生まれ、ある程度の言葉は理解できる
- ✓ 人形などで薬の効果をストーリーで説明する
- ✓ 出来たことをほめる。目に見える形で服薬を評価



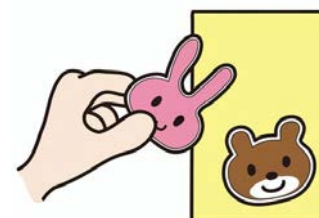
子供が目にするものや聞くことについて安心できるように説明することが重要。

子供が感じている辛さを薬が取り除いてくれること、薬は自分にとって大切なものだと理解できるように説明することで、安心して内服できることもある。

飲まなかったときに、叱ったり、脅したり、自尊心を傷つけたりすること(例:「お兄ちゃんは飲めたのに、なんでできないの?」)はやってはならない。



自分でやってみたいという自発性が芽生えているため、子供ができることを見つけ、出来たら褒めていくことも内服につながる。また、遊びを取り入れたり、頑張った証にシールを貼っていったりすることも有効である。



幼児後期(3-6歳)

- ✓ 病態と薬を関連づけた説明を理解できる
- ✓ 錠剤が飲めるようになり、剤形の選択肢が広がる
- ✓ 目的をもって内服できるように説明する



幼児後期の子供は5、6分を使って脈絡のある話や手順を説明することができ、ひらがなも読める。物事を分類したり関連づけたりすることができ、また自分で考えて行動するようになる。

服薬指導では、病態と薬を関連づけて説明を行うと、子供は受け入れやすくなる。投薬を始める場合は、子供自身が、不快に感じている自覚症状を取り除きたい、病気を治したい、学校に通えるようになりたいと考え、そのために「薬を飲もう」「注射をしよう」と目的をもって取り組めるように説明することが重要。また、子供が選択したり、自身の考えを伝える機会を作ったりすることが医療に積極的に参加するきっかけになる。



## 研修補助資料

### 5. 主要病態および特殊患者の薬物治療管理



#### 学童期(6-11 歳)

- ✓ 具体的な説明と学校での内服方法を考える必要がある

具体的なものがないと思考することが難しいため、模型や絵を使用し、体のしくみ、病状と治療のつながりを話すことで理解が進む。服薬指導では、薬効、副作用、飲み方、食べ合わせなどについても説明し、処方に変更があった場合はその理由が理解できているか尋ねる。また、薬や治療に対する誤解や不満、学校で困っていることなどを親に話さないこともあるため、薬剤師から子供に聞いてみることも必要である。学校での内服や自己注射がある場合は、行う場所（別室か教室か）などを子供と一緒に考え、学校の先生とも相談することが重要になってくる。



#### 思春期～青年期(11-22 歳くらいまで)

- ✓ 体験を傾聴し、一緒に考えて向き合う

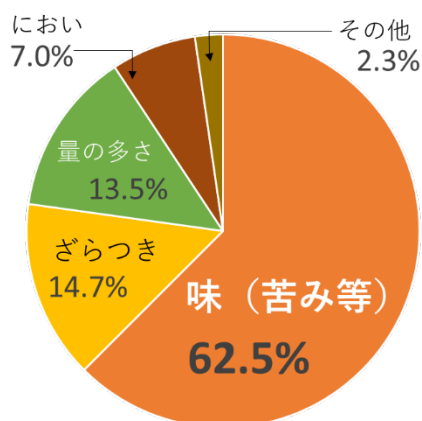


医学用語も用いてより詳しく説明し、時には専門的な資料を使用し情報提供を行うことで、適切に投与量や時間などの調整を行うことができるようになる。また、薬に対する思い、困っていることや危惧も尋ね、相談に乗ることが重要。青年期の若者と対応する際は、指導する姿勢ではなく、彼らの意見や気持ちを知りたいという姿勢で向き合うことが大切である。



【服薬指導のポイント】

小児における服薬拒否・困難の理由の調査結果によると、苦みなど味による拒否が 62.5%と最も多く、次に、ざらつき感や量が多いことなど口に入れた時の感触による拒否が続く。



※板橋家頭夫 監修。小児薬物療法テキストブック。じほう、2017 を基に作成

薬の味や匂いなどで服薬を拒否する場合は、小児が好きな食品は服薬補助剤を使用することで服薬が可能となるが、味や匂いのほかに舌触りの良し悪しが影響することもある。散薬として服薬することで嵩が大きくなる場合は、錠剤を潰して同じ分量にする方法や脱カプセルする方が嵩も小さくなり服用させやすい場合がある。

子供の目線に立って、興味を引くような資材やキャラクターを用いることも有用。場合によっては、環境に応じて服薬の方法に工夫も必要である。学校に行っている子供は昼食後の薬が飲みにくいいため、医師と相談して服薬のタイミングを工夫する。

内服薬の飲ませ方



○シロップ剤

- ・スプーンを使って口の奥へ入れて飲ませる。
- ・スポイトやシリンジを使って頬の内側に流し込む。
- ・哺乳瓶の乳首を利用（先に乳首を吸わせておいてシロップを入れる）。

※使用した使用したスポイトやシリンジ、哺乳瓶の乳首などは細菌の繁殖を防ぐため、よく洗い乾燥させる。



○ドライシロップ・散剤・細粒剤・顆粒剤

- ・ 口の中に直接入れて、水などを飲ませて口の中に残らないようにする。
- ・ 飲み切れる量の水などの飲み物に溶かして飲ませる（スポイトやコップなどを使用）。
- ・ 薬に極少量の水やぬるま湯を加えてペースト状に練り、上顎や頬の内側にすりつける。そのあと水やミルク・ジュースなどを飲ませて薬を流し込む。舌の上に置くと味を感じやすいため吐き出す場合があるため注意。
- ・ 食べ物に混ぜて飲ませる。（食事やアイスクリーム、ヨーグルト、プリン、ジャムなど）



ただし、ハチミツには乳児ボツリヌス症の原因となる菌が含まれている可能性があるため、腸内細菌叢が未発達な1歳未満の乳児にハチミツを与えないこと。また、薬と食べ物の組み合わせによって、飲みやすくなるものと飲みにくくなるものがあるため注意する。



☆薬剤の味について気になったとき、飲ませ方や飲み合わせについて困ったときは、製剤のHPを参照したり、書籍を参考にしたりするといいです。

五十嵐隆・一般社団法人日本小児総合医療施設協議会（JACHRI）編。  
乳幼児・小児服薬介助ハンドブック。第2版、じほう、2019、304p。



外用薬(坐薬)



2種類以上の坐薬を併用するときは、水溶性基剤の坐薬を先に挿入して、30分以上あけて油脂性基剤の坐薬を挿入する。

薬剤名	薬効	基材	成分	保管場所
新レシカルボン坐剤	下剤	油脂性(ハードファット)	炭酸水素Na・無水リン酸二水素Na	冷所
テレミンソフト坐薬	下剤	油脂性(ハードファット)	ビスコジル	冷所
アセトアミノフェン坐剤	解熱鎮痛	油脂性(ハードファット)	アセトアミノフェン	冷所
ジクロフェナクナトリウム坐剤	解熱鎮痛	油脂性(ハードファット)	ジクロフェナクNa	冷所
ボラザG坐剤	痔症状の緩解	油脂性(ハードファット)	トリベノシド・リドカイン	室温
エスクレ坐剤	鎮静・催眠・抗けいれん	水溶性(ソフトゼラチン)	抱水クロラール	室温
ナウゼリン坐剤	制吐	水溶性(マクロゴール)	ドンペリドン	室温
ペンタサ坐剤	潰瘍性大腸炎	水溶性(マクロゴール)	メサラジン	室温
ダイアアップ坐剤	抗けいれん	水溶性(マクロゴール)	ジアゼパム	室温

※各薬剤の添付文書を参照し作成

参考文献

1. 板橋家頭夫 監修. 小児薬物療法テキストブック.じほう、2017、276P
2. 松本康弘.極める！小児の服薬指導. 日経 BP。2018、328P
3. ファーマスタイル.“発達段階に応じた服薬指導のポイント  
(<https://www.credentials.jp/2019-02/hukuyakupoint-1902/>、2024年1月27日参照)

15. 妊婦・授乳婦の特徴を理解し、適切な薬物治療管理ができる

【妊婦の特徴】

1. 妊娠の成立と経過<sup>1)</sup>

排卵された卵子は卵管采と呼ばれる卵管の先端から卵管膨大部に取り込まれる。ここで受精し、受精卵となった後、細胞分裂を繰り返しながら卵管を通して1週間ほどで子宮へ移動し、子宮内膜に着床する（図1）。

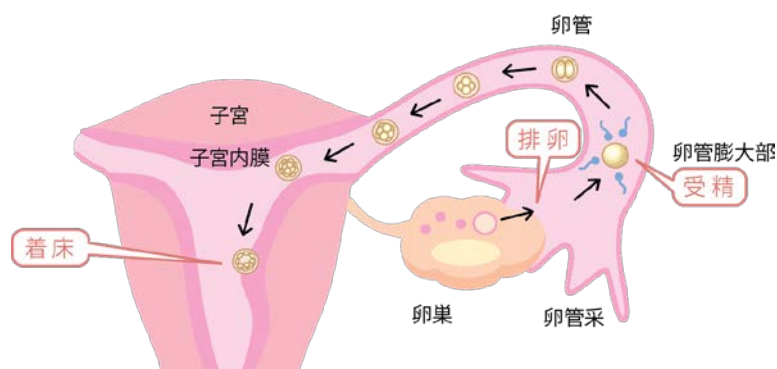


図1.受精から着床までのメカニズム 一般社団法人 くすりの適正使用協議会 HP より引用 <https://www.rad-ar.or.jp/knowledge/post?slug=maternity>【2023年12月27日参照】

2. 妊娠時期の数え方<sup>1)</sup>

妊娠時期は、最後の月経が始まった日を0週0日として数える。月経周期が28日周期の人の場合、月経が始まった日を第1日として14日目前後に排卵が起こるため、排卵がおこなっているのは2週目あたりということになる（図2）。

分娩予定日は40週0日である。40週にわたる妊娠時期は3つに分類され、妊娠初期（妊娠14週未満）、妊娠中期（妊娠14週から28週未満）、妊娠後期（妊娠28週以降）としている。

週	妊娠0週							妊娠1週							妊娠2週							妊娠3週							妊娠4週						
日	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
	↑ 最終月経開始日														↑ 排卵日														↑ 次回月経開始予定日						
月	妊娠1か月																												妊娠2か月						

図2. 妊娠週数の数え方 一般社団法人 くすりの適正使用協議会 HP より引用

<https://www.rad-ar.or.jp/knowledge/post?slug=maternity> 【2023年12月27日参照】

3. 妊娠経過～薬剤の影響を中心に<sup>2)</sup>

① 受精前～妊娠3週末

“All or none (全か無か)”と呼ばれる時期で、この時期に薬剤の影響を受けた場合、受精卵は受精能力を失ったり、受精しても着床しなかったり、流産して消失するか(妊娠不成立)、あるいは完全に修復され、生まれてきた新生児に薬剤の影響は残らないとされている。

② 妊娠4週～7週末(絶対過敏期)

胎児の中樞神経、心臓、消化器、四肢などの重要な器官が形成される大切な時期(図3)。薬剤の影響を受けやすい時期でもあり、催奇形性に対して最も過敏になり、薬剤によっては奇形が起こる可能性がある。この時期の妊婦への薬剤投与は、治療上不可欠なものに限るとともに、催奇形性のある薬剤をなるべく避けるなど、特に慎重な配慮が必要となる。

③ 妊娠8週～15週末(相対過敏期)

胎児にとって重要な器官の形成は終了している、性器の分化や口蓋の閉鎖などが行われている時期(図3)。催奇形性という意味で、胎児の感受性は次第に低下して行くが、催奇形性のある薬剤の投与はなお慎重さが必要である。

④ 妊娠16週～分娩

大半の器官形成が完了し、胎児が発育する時期である。この時期は胎児毒性(詳細後述)が問題となる。

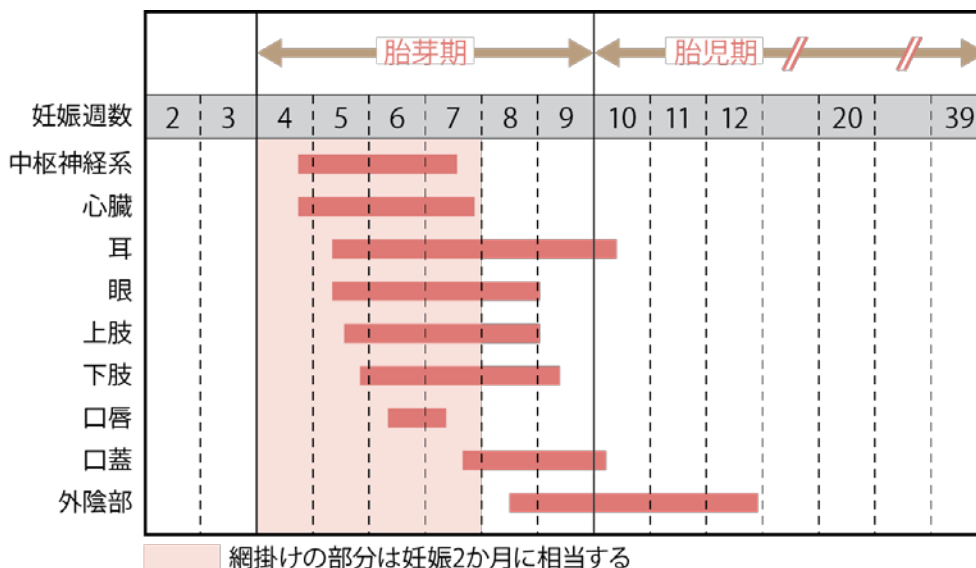


図3.胎児の器官形成時期 一般社団法人 くすりの適正使用協議会 HP より引用 <https://www.rad-ar.or.jp/knowledge/post?slug=maternity> 【2023年12月27日参照】

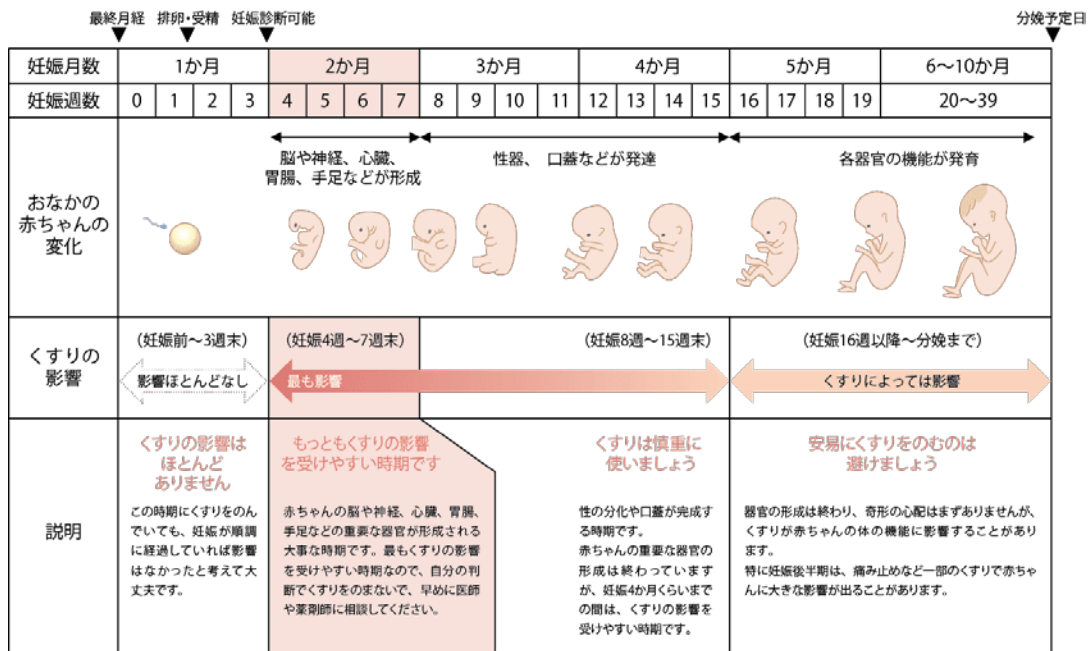


図 4. 妊娠の時期とくすりの影響 一般社団法人 くすりの適正使用協議会 HP より引用 <https://www.rad-ar.or.jp/knowledge/post?slug=maternity>【2023年12月27日参照】

4. ベースラインリスク<sup>3)</sup>

母親に薬剤使用がない場合でも、一定の確率で先天異常や自然流産が発生し得る。これを「ベースラインリスク」という。「薬を使用しなければリスクはない」と考える女性が多いため、ベースラインリスクについて正しく理解してもらう必要がある。先天異常のベースラインリスクは約3%、自然流産のベースラインリスクは約15%とされている。また、流産率は母体年齢とともに上昇し、40代では40%以上という報告もある。

5. 妊娠に伴う生理的变化<sup>4)</sup>

妊娠による母体の生理的变化は①子宮の増大、②循環血液量の増加、③プロゲステロンの上昇（妊娠の維持を担うホルモン）のいずれかと関係する場合が多い。これを意識すると理解しやすい。

○循環系の生理的变化

- ・ 循環血液量の増加：妊娠中は胎児への血液を確保するため、循環血液量が増加する。このため心拍出量が増え、心臓の負担が増大し、結果として左心は肥大傾向となる。
- ・ 血圧の軽度低下：循環血液量の増加・心拍出量の増加により一見すると血圧が上がるように思われるが、そうではない。プロゲステロン上昇の影響を受け、血管平滑筋が弛緩するため、血圧はむしろ低下する。

○血液系の生理学的変化

- ・ 水血症：妊娠中は循環血漿量も循環赤血球量も増加するが、血球量の増加よりも血漿量の増加の方がはるかに多いため、相対的に赤血球の割合が減って貧血のようにみえる。このような生理的变化を水血症という。
- ・ 血漿蛋白濃度低下：循環血漿量の増加が血漿蛋白量の増加を上回るため、血清アルブミン値は低下する。
- ・ 凝固系の亢進：分娩時の胎盤剥離による出血に備えるため、凝固系は活性化する。これに対し、線溶系はあまり活性化しない。このため妊婦は非妊婦に比べ、DIC、血栓症が発症しやすい。
- ・ 白血球の増加：白血球は  $9000\sim 12000/\mu\text{L}$  まで増加する（非妊娠時は  $4000\sim 9000/\mu\text{L}$ ）感染症をマスクしてしまう可能性があるため、注意が必要。

○消化器系の生理学的変化

- ・ つわり・妊娠悪阻：妊娠初期（4～6週ころ）に食欲不振、悪心、嘔吐などがみられる。これをつわりという。ほとんどが16週以内に消失する。栄養障害を伴う重症のものを妊娠悪阻という。
- ・ 消化器運動の低下：妊娠に伴いプロゲステロンが増加することによって消化器平滑筋が弛緩する。また子宮が増大することによってまわりの消化管を圧迫することになる。これらにより、消化器運動が低下する。この結果、胃の食物通過時間が延長したり、便秘になりやすくなったりする。

○腎・泌尿器系の生理学的変化

循環血漿量・心拍出量の増加により腎血流量（RFP）、糸球体濾過率（GFR）は増加し尿量も増加する。

○代謝・内分泌系の生理学的変化

胎児は発育エネルギーの大部分はブドウ糖に依存している。このため、母体は自身のインスリン抵抗性を増加させ、胎児にブドウ糖を優先的に供給できるようにしている。

6. 疾患のコントロールの重要性<sup>4) 5)</sup>

疾患を持つ妊婦の場合、疾患コントロール不足により、胎児に大きな影響を及ぼすことがある。したがって、妊娠中の治療実施・疾患コントロールが重要である。また、慢性疾患患者が妊娠を望む場合は、主治医とよく相談し、計画妊娠を考慮することも必要である。疾患コントロール不良が胎児に影響する例を以下に記載する。

- ・ 喘息：妊娠中は重篤な喘息発作による低酸素血症によって子宮内胎児発育遅延（IUGR）や早産などを起こすことがある。
- ・ てんかん：妊娠中にてんかん発作が起きると、発作による胎児の低酸素血症で胎児機



能不全を引き起こすことがある。

- 糖代謝異常：妊娠中に発症した妊娠糖尿病（GDM）と、妊娠前から耐糖能異常のある糖尿病合併妊娠とがある。母体高血糖は母体の血管障害を引き起こし、流産・早産・妊娠高血圧症候群・胎児発育不全の原因となる。また過量のグルコースが胎児へ移行することから胎児高血糖となり、器官形成期の胎児高血糖により先天奇形が、胎児多尿により羊水過多症が、様々な臓器を障害することから呼吸窮迫症候群などが引き起こされる。また、胎児は高血糖に伴いインスリンを過剰に分泌するため、巨大児・出生後の新生児低血糖につながる。
- 妊娠高血圧症候群（HDP）：妊娠 20 週までに発症した妊娠高血圧と、妊娠前から慢性の高血圧性疾患を有している高血圧合併妊娠を含む。HDP は全身の臓器障害の原因となり、合併症は子癇発作や高血圧による脳出血、心不全、肺水腫、HELLP 症候群、常位胎盤早期剥離、胎児発育不全、胎盤機能不全など多岐に渡る。

【授乳婦の特徴】

1. 母乳分泌のしくみ<sup>4)</sup>

母乳は母親の乳房で母親の血漿から作られる。乳汁分泌には主に下垂体ホルモンであるプロラクチンとオキシトシンが関与している。両ホルモンは児の吸引刺激によって分泌が亢進し、母乳分泌を増加させる。

分娩後3日ごろまでに分泌される乳汁を初乳という。母乳は新生児の発育状況に伴い日ごとに変化していき、成乳へと変化する。初乳はIgAを含んでおり、免疫機能の未熟な児の小腸にとどまり、病原性のある腸内細菌から児を守る働きをもつ。一方、成乳は脂肪と乳糖が多く、栄養が豊富である。(図5)

	初乳	成乳
分泌時期	産褥 3～5 日	産褥 2 週間移行
色調	黄から淡黄色	白色
特徴	児の免疫機能を補う	児の発育を促す
成分	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫物質（IgA、リゾチーム、ラクトフェリンなど）が多い。</li> <li>ミネラルが多い。</li> <li>蛋白質が多い。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>エネルギーが高い。</li> <li>脂質が多い。</li> <li>乳糖が多い。</li> </ul>

図 5.初乳と成乳の特徴 ※病気がみえる vol.10 産科をもとに作成

2. 母乳育児のメリット<sup>6)</sup>

○乳児側のメリット

- ①最適な成分組成で少ない代謝負担
- ②感染症の発症及び重症度の低下
- ③小児期の肥満やのちの2型糖尿病の発症リスクの低下など

○母親側のメリット

- ①産後の母体の回復の促進、
- ②母子関係の良好な形成など

○断乳のデメリットについて<sup>7)</sup>

母乳は急に止めたり出したりできない。授乳を3～7日程度中止すると、母乳が止まってしまうことがある。また、乳腺炎のリスクを伴う。

【参考文献】

- 1) 一般社団法人 くすりの適正使用協議会 HP  
<https://www.rad-ar.or.jp/knowledge/post?slug=maternity> (2023年12月27日参照)
- 2) 塩野義製薬 HP 妊娠（胎児発育）の時期と催奇形性における薬剤の胎児への影響と留意点 [https://med.shionogi.co.jp/disease/infection/covid19/xocova/for-women\\_pdf/pregnancy/pregnancy\\_and\\_drug.html](https://med.shionogi.co.jp/disease/infection/covid19/xocova/for-women_pdf/pregnancy/pregnancy_and_drug.html) (2023年12月27日参照)
- 3) 伊藤真也 村島温子編、薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改定3版、南山堂
- 4) 医療情報科学研究所編、病気がみえる vol.10 産科 第4班、メディックメディア
- 5) 愛知県薬剤師会 妊婦授乳婦医薬品適正使用推進研究班 編、妊娠・授乳と薬のガイドブック、じほう
- 6) 「授乳・離乳の支援ガイド」改定に関する研究会、授乳・離乳の支援ガイド（2019年改定版）

16. 妊婦・授乳婦に対する薬物投与可否を判断できる

【妊婦に対する薬物投与可否判断】<sup>1)</sup>

・基本的な考え方

妊婦へ投薬を行うと、妊婦だけでなくその薬物を必要としていない胎児にも影響（副作用）が及ぶ場合がある。この胎児への影響を考慮するという点で妊婦への投薬は非妊婦への投薬とは異なる。一方で、母親の疾患に対して薬物で治療やコントロールをすることが必要な場合、母児ともに良好な状態で出産まで妊娠を継続させるために、胎児に対し副作用のリスクがあるとわかっているにもかかわらずその薬物を使用せざるを得ないことがある。①～③を考慮した上で、リスクとベネフィットを天秤にかけ、慎重に判断する。

① 胎盤透過性

多くの薬物は母体血中に取り込まれてから、胎盤を通過し、胎児へ到達する。ほとんどの薬物は単純拡散により移行する。分子量が小さいもの、血漿蛋白質結合率の低いもの、脂溶性のもの、イオン化の程度が小さいものが胎盤を通過しやすい。

② 投与経路

薬物の母体血中濃度が高いほど胎盤を通過する量が多くなり、胎児への影響が大きくなる。同じ薬物でも一般に、静脈内>経口>局所投与の順で母体血中濃度は高くなる。したがって、胎児への影響が少ない投与経路で治療可能な製剤がある場合は、それが第一選択薬となる。

③ 薬物の胎児危険度（催奇形性と胎児毒性）

暴露時期により、薬物の胎児危険度は変化する。

催奇形性が問題となるのは、妊娠4週～15週の妊娠初期である。この時期は器官形成期であり、薬物により奇形を生じる可能性が高い。妊娠初期の中でも、薬物による催奇形性の危険性が最も高いのは絶対過敏期と呼ばれる妊娠4～7週である。

妊娠16週（5カ月）を過ぎると薬物による奇形は起こらなくなり、むしろ胎児毒性の方が問題となってくる。胎児毒性とは胎児の臓器機能や発育そのものを障害する性質のことである。臓器障害としてはNSAIDsによる動脈管閉鎖やACE阻害薬・ARBによる腎機能障害などが有名である。また、これらの薬物が胎児腎機能障害により羊水を減少させてしまい、胎児の生活環境を悪化させることも、胎児毒性の1つと考えられる。出産直前の時期における薬物投与により、新生児に薬物離脱症状がみられる薬剤もある。

≪ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す明らかな証拠が報告されている代表的医薬品≫

※日本産婦人科学会・日本産婦人科医会、産婦人科診療ガイドライン産科編2020。より引用

(表 1-1) 妊娠初期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性等
エトレチナート	チガソン <sup>®</sup>	レチノイド胎児症（皮下脂肪に蓄積して継続治療後は年単位で血中に残存）
カルバマゼピン	テグレート <sup>®</sup> 、他	催奇形性
サリドマイド	サレド <sup>®</sup>	サリドマイド胎芽病（上下肢形成不全、内臓奇形、他）
シクロホスファミド	エンドキサン <sup>®</sup>	催奇形性
ダナゾール	ボンゾール <sup>®</sup> 、他	女児外性器の男性化
チアマゾール（メチアマゾール）	メルカゾール <sup>®</sup>	MMI 奇形症候群
トリメタジオン	ミノアレ <sup>®</sup>	胎児トリメタジオン症候群
パルプロ酸ナトリウム	デバケン <sup>®</sup> 、セレニカR <sup>®</sup> 、他	二分脊椎、胎児パルプロ酸症候群
ビタミンA（大量）	チョコラA <sup>®</sup> 、他	催奇形性
フェニトイン	アレピアチン <sup>®</sup> 、ヒダントール <sup>®</sup> 、他	胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール	フェノバル <sup>®</sup> 、他	口唇・口蓋裂、他
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト <sup>®</sup>	外耳・顔面形態異常、口唇・口蓋裂、遠位四肢・心臓・食道・腎臓の形態異常、他 流産
ミソプロストール	サイトテック <sup>®</sup>	メビウス症候群、四肢切断 子宮収縮、流産
メトトレキサート	リウマトレックス <sup>®</sup> 、他	メトトレキサート胎芽病
ワルファリンカリウム （クマリン系抗凝薬）	ワーファリン <sup>®</sup> 、他	ワルファリン胎芽病、点状軟骨異常栄養症、中枢神経異常

(表 1-2) 妊娠中期・末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性等
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注 <sup>®</sup> 、ストレプトマイシン注 <sup>®</sup>	非可逆的の第Ⅷ脳神経障害、先天性聴力障害
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)	カプトプリル <sup>®</sup> 、レニベース <sup>®</sup> 、他	胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、 Potter sequence
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)	ニューロタン <sup>®</sup> 、バルサルタン <sup>®</sup> 、他	
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン <sup>®</sup> 、レダマイシン <sup>®</sup> 、ミノマイシン <sup>®</sup> 、他	歯牙の着色、エナメル質形成不全
ミソプロストール	サイトテック <sup>®</sup>	子宮収縮、流早産

(表 1-3) 妊娠末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性
非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）（インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、他）	インダシン <sup>®</sup> 、ボルタレン <sup>®</sup> 、他	動脈管収縮、新生児遷延性肺高血圧、羊水過少、新生児壊死性腸炎

（文献<sup>4)</sup>を一部改変・加筆）

(表 2) 証拠は得られていないもののその作用機序からヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品

一般名または医薬品群名	代表的商品名	催奇形性を強く疑う理由
アリスキレン	ラジレス <sup>®</sup>	ACE-I、ARBと同じくレニン-アンジオテンシン系を阻害する降圧薬
リバビリン	コペガス <sup>®</sup> 、レベトール <sup>®</sup>	生殖発生毒性試験で強い催奇形性と胎仔毒性
サリドマイド誘導体（レナリドミド、ボマリドミド等）	レプラミド <sup>®</sup> 、ボマリスト <sup>®</sup>	生殖発生毒性試験で催奇形性

【添付文書記載のとらえ方<sup>2)</sup>】

医薬品の中には、添付文書の妊娠中の使用に関する記載とは異なる対応が必要となる

ものがある。情報が蓄積され、リスク・ベネフィットの判断が変わってきているにもかかわらず、添付文書の記載は簡単には変更されないためである。他の情報源を活用し、最新のデータを収集する必要がある。

(表1) 添付文書上いわゆる禁忌\*の医薬品のうち、特定の状況下(解説参照)では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品

医薬品	使用する状況
ワルファリンカリウム(クマリン系抗凝血薬)	・人工弁置換術後 ・ヘパリンでは抗凝固療法の調節が困難な場合
コルヒチン	・他の医薬品では治療効果が不十分なペーチェット病
イトラコナゾール(抗真菌薬)	・深在性真菌症、全身性真菌症
添付文書上いわゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬	・悪性腫瘍
ニフェジピン(妊娠20週未満)、ニカルジピン塩酸塩(経口錠)、アムロジピンベシル酸塩	・他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧
アスピリン(妊娠28週以降、低用量)	・妊娠36週までの抗リン脂質抗体症候群 ・妊娠高血圧腎症予防についてはCQ309-2参照

(表1) 添付文書上いわゆる禁忌\*の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品

医薬品<一般名>	分類
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩	ニューキノロン系抗菌薬
ニフェジピン(妊娠20週未満)、ニカルジピン塩酸塩(経口錠)、アムロジピンベシル酸塩	カルシウム拮抗薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
オキサトミド、トラニラスト、ベミロラストカリウム	抗アレルギー薬
風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチン	生ワクチン
センナ、センノシド	緩下薬
ハロペリドール、プロムペリドール (ただしこれらは、妊娠末期では新生児離脱症候群のリスクとなる)	ブチロフェノン系抗精神病薬
メトホルミン塩酸塩、グリベンクラミド	経口血糖降下薬
ドンペリドン	制吐薬
卵胞ホルモン、黄体ホルモン、低用量ピル	女性ホルモン薬
クロミフェンクエン酸塩	排卵誘発薬
ニコチン置換療法薬	禁煙補助薬
エチドロン酸ナトリウム、ミノドロン酸水和物、リセドロン酸ナトリウム	ビスフォスフォネート製剤
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム (ただしこれらは、妊娠末期では胎児毒性を示す)	非ステロイド系抗炎症薬
アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB) (ただしこれらは、妊娠中期以降では胎児毒性を示す)	降圧薬

※日本産婦人科学会・日本産婦人科医会、産婦人科診療ガイドライン産科編2020より引用

注) ニフェジピン・アムロジピンの禁忌記載は現在解除されている。

一方で、「有益性投与」となっているものの妊娠中の使用に際して注意を要する医薬品を以下に示す。

(表1) 添付文書上いわゆる有益性投与\*\*\*の医薬品のうち、妊娠中の使用に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品

医薬品	注意が必要な点
チアマゾール（メチマゾール、MMI）（抗甲状腺薬）	催奇形性
プロピルチオウラシル（PTU）（抗甲状腺薬）	催奇形性が否定できない
パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI）	催奇形性の疑い
添付文書上いわゆる有益性投与***の抗てんかん薬	催奇形性 新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与***の精神神経用薬	新生児薬物離脱症候群
テオフィリン（気管支拡張薬）	新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与***の非ステロイド系抗炎症薬	妊娠末期の胎児毒性（動脈管早期閉鎖）
添付文書上いわゆる有益性投与***の抗悪性腫瘍薬	催奇形性をはじめ情報が少ない
アテノロール（降圧薬・抗不整脈薬）	胎児発育不全 新生児β遮断症状・徴候
ジソピラミド（抗不整脈薬）	妊娠末期の子宮収縮（オキシトシン様）作用
ポビドンヨード（外用消毒剤）、ヨウ化カリウム（ヨウ素剤）	新生児甲状腺機能低下症・甲状腺腫
イオパミドール（造影剤）	新生児甲状腺機能低下症・甲状腺腫の可能性
アミオダロン（抗不整脈薬）	胎児甲状腺機能低下・甲状腺腫

※日本産婦人科学会・日本産婦人科医会、産婦人科診療ガイドライン産科編 2020.より引用

【授乳婦に対する薬剤投与可否判断】

・基本的な考え方<sup>1)</sup>

母乳育児中の母親に薬物療法が必要な場合、乳児への安全性・危険性だけでなく、母乳育児の利点と母乳中止による不利益についても考慮する必要がある。これらの情報を十分に説明したうえで、できるだけ授乳を継続することが望ましい。患者の薬剤安全性情報のとらえ方によっては、服薬コンプライアンスの低下や、不必要な母乳の中止につながる場合があるので、医療者が正確な知識で安全情報をきちんと伝えることが重要である。

母乳を介した乳児への薬物の影響については、① 母乳への薬剤移行性 ② 乳児側の因子を考慮する必要がある。

① 母乳への薬物の移行性<sup>3)</sup>

母乳中に分泌される薬剤の量は、多数の因子に依存する。

(1) 分子量

分子量が大きければ大きいほど、母乳中への移行は少ない。例えば、ヘパリン、インスリンなど巨大な分子を持つ薬剤は、母乳中に移行しない。

(2) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白に結合しやすい薬剤は母乳中に移行しにくい。

(3) 脂溶性

脂溶性が高ければ高いほど、母乳中の薬剤濃度は高くなる。中枢神経系に移行しやすい薬剤は、母乳中にも移行しやすい。

(4) イオン化

細胞膜は非イオン型の薬だけを通す。そのため、非イオン型の薬だけが濃度差の拡散で血漿中から母乳中へ移行する。血漿の pH は 7.4、母乳の pH は 6.6~7.0 である。弱酸性薬剤は血漿中で多くイオン化し、母乳中にはあまり移行しない。一方、弱塩基性薬剤は血漿中ではイオン化されにくいため膜を通過して母乳に移行する。そしていったん母乳中に移行すると pH 差によりイオン化し、母乳中にとどまりやすくなる（イオントラップ）

(5) 半減期  $T_{1/2}$

半減期の長い薬は、母体血漿中濃度の高い時間が持続するため、母乳への移行も増加する。このため、なるべく作用時間の短い薬を使用するのが望ましい。一般的な目安としては、半減期の約 5 倍の時間を過ぎれば、その薬剤は実際には身体からなくなったと考えられる。

(6) 経口バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティの低い薬剤であれば母体血中濃度は高くなりにくい。また、乳児が経口摂取した場合にも腸管から吸収されにくい。

(7) 分布容積  $V_d$  (volume of distribution)

分布容積の高い薬は身体内の隔離された分画に高濃度で分布し、血中に留まらない。したがって、分布容積の大きい薬は、分布容積の低い薬よりも、体内から消失するのに一般的に時間がかかるため、母乳移行量も多くなる。

(8) 薬剤投与量と投与方法

一般的に投与量が少ない方が母乳には移行しにくい。また経口よりも局所投与（吸入・点眼・点鼻など）の方が血液中に移行しにくいいため、母乳中に移行しにくい。

② 乳児側の因子

(1) 児の薬物クリアランス

乳児は肝臓・腎臓が未熟なので、薬物の代謝・排泄機能が低い。細胞外液の比率が成人より大きいため、薬物が貯留しやすい。特に新生児期ほどリスクが高い。

(2) 母乳摂取量

生後早期の場合は体重あたりの母乳摂取量が多いため、影響を受けやすい。一方 1 歳近くになり、離乳食開始に伴い母乳を飲む量が少なくなっていれば、母乳中に移行した薬の影響は少なくなる。

【目安となる指標】

・ M/P 比 (milk/plasma ratio)

M/P 比とは母乳中の薬剤濃度/母体血漿中薬剤濃度比である。M/P 比が 1 を超えると、その薬物は「乳汁中に（母体の血液中に比べ）濃縮されている」ということになる。しかし、M/P 比は単にバランスの指標であり、これ自体が、乳児が実際に摂取する薬の量を示すわけではない。M/P 比が高くて、母体の血漿中濃度が低ければ、乳児にいく薬剤量も

少量で問題にならない場合もある。このため実際の評価には以下に示す RID を用いる。

・相対的乳児薬物摂取量 (relative infant dose : RID)

母乳を介して児が摂取する薬物量が、臨床上治療目的で児が使用する薬物量に対して、どの程度かを表す指標である。「臨床上治療目的で児が使用する薬物量」は本来小児の推奨量を用いるべきであるが、十分な情報が得られない場合も多い。そのため、母親の薬物量で代用されている。一般的に 10%以下なら問題なく授乳を続けることができるとされる。

$$\text{RID (\%)} = \frac{\text{児が母乳を介して摂取する薬物量 (mg/kg/日)}}{\text{母親の薬物摂取量 (mg/kg/日)}}$$

《授乳中に注意が必要な薬物》

※日本産婦人科学会・日本産婦人科医会、産婦人科診療ガイドライン産科編 2020.より引用

(表 1) 使用中は授乳中止を検討、あるいは授乳中の使用に際して慎重に検討すべき医薬品

A. 授乳中止 を検討	1) 抗悪性腫瘍薬：少量であっても cytotoxic であり、抗悪性腫瘍薬使用中の授乳は中止とすべきである。ただ、授乳をした場合に、実際に児にどのような事象が観察されたかのデータは非常に少ない。抗悪性腫瘍薬使用中で児にとって母乳の有益性が高い場合には個別に検討する。
	2) 放射性ヨウ素など、治療目的の放射性物質：放射性標識化合物の半減期から予想される背景レベルまでの減衰にかかる期間までは授乳を中止する。
	3) アミオダロン（抗不整脈薬）：母乳中に分泌され、児の甲状腺機能を抑制する作用がある。
B. 授乳中の 使用に際して 慎重に検討	1) 抗てんかん薬：フェノバルビタール、エトスクシミド、プリミドン、ラモトリギンでは、RID が 10% あるいはそれ以上に達する。他剤への変更を考慮する。
	2) 抗うつ薬：三環系抗うつ薬と SSRI の RID は一般に 10% 以下であり児への大きな悪影響は見込まれない。
	3) 炭酸リチウム：児での血中濃度が高くなりやすい。可能ならば必要に応じて乳汁中濃度や児の血中濃度を調べて判断する。
	4) 抗不安薬と鎮静薬：ジアゼパムは半減期が 43 時間と長いので、半減期の短い他薬に変更する。アルプラゾラムの突然の中止で児の離脱症候群の報告がある。ミダゾラムは半減期が 3 時間であり、使用後 4 時間以内の母乳を与えないことで児への影響を軽減できる。
	5) 鎮痛薬：オピオイドは授乳中は 3 日間以上の使用を避ける。特定の遺伝子型の授乳婦では通常量のリン酸コデイン使用で児のモルヒネ中毒が起こることがある。ベチジンを使用を避ける。
	6) 無機ヨウ素：乳汁中に濃縮され、乳児の甲状腺機能低下症の原因となりうる。

【添付文書記載のとらえ方<sup>2)</sup>】

従来の添付文書の記載では、厳しい制限がかけられており、乳汁中に移行が確認された場合には、授乳を禁止する記載となっていた。その移行量や乳児への影響までは考慮されていなかったのだ。このため、添付文書記載のみを参考にすると、授乳婦が使用可能な薬は非常に限られていた。

しかし、2019 年 4 月より添付文書の記載要領が改定され、単に乳汁移行が認められたという理由だけで「授乳を避けさせること」とは記載しないこととされた。暴露量を考慮して規制する形となり、「治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」を基本として記載される。最新の情報を参照すること。



【代表的情報源】

	妊娠	授乳	
[ガイドライン] 産婦人科診療ガイドライン	○	○	日本産婦人科学会・日本産婦人科医会による。
[書籍] 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳	○	○	薬効分類別に代表的な医薬品を安全・禁忌・空欄（疫学情報がないか極めて少ない）の3種類に分類している。リスクの程度を大まかに、手早く把握しやすい情報源。分類の根拠となった疫学研究の詳細については参考文献を確認する必要がある。
[書籍] Drugs in Pregnancy & Lactation	○	○	独自の推奨分類と概要、FETAL RISK SUMMARY（文献レビュー）が記載されている。FETAL RISK SUMMARYでは物理学的性質、薬物動態学的性質、動物実験。ヒトにおける症例報告や疫学研究といった妊娠中の薬物療法の評価に関する情報が集約されている。
[インターネットサイト] 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター		○	「授乳中の安全に使用できる薬」「授乳中の使用には適さないと考えられる薬」のリストが掲載されている。患者に向けたコンテンツで判断の根拠などは記載されていないため、他の情報源を参照する必要がある。
[インターネットサイト] Drugs and Lactation Database (LactMed)		○	米国医学図書館が運営するサイト。専門の担当者によりピア・レビューされたデータベースであり、随時更新されている。概要の後に薬の濃度、哺乳児への影響、授乳・母乳への影響、代替薬、引用文献と続く。引用文献はPubMedへリンクしている。

参考：妊娠と薬情報センターの活用

国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」にて相談業務を実施している。ただし、妊娠を希望する女性、妊娠中の女性本人が申し込む必要がある。

【参考文献】

1. 医療情報科学研究所編、病気がみえる vol.10 産科 第4班、メディックメディア
2. 中島研、八鍬奈穂 監修、妊娠と授乳服薬指導実践ガイド、日経ドラッグインフォメーション
3. 水野克己、母乳とくすり あなたの疑問解決します 改定2版、南山堂

17. 高齢者やフレイル・寝たきり患者の特徴を理解し、適切な薬物投与設計ができる

【高齢者に対する薬物療法の重要性】

我が国では暦年齢で65歳以上を高齢者と定義し、65～74歳を前期高齢者、75歳以上を後期高齢者と呼んでいる。高齢者は、医療の必要性が高まる世代であり、総人口に占める高齢者の割合は上昇し続けている。2040年には日本の高齢者の割合が35.3%になると見込まれており（図1）、2022年現在、世界で最も高い割合となっている（図2）。これらのことから今後、高齢者が薬物療法の対象者になる機会がますます増加することが予想される。そのため、薬剤師は高齢者に対する薬物療法の特徴について理解し、最適な薬物投与設計を支援することが求められる。本研修項目では、高齢者に対する薬物療法について、最新のガイドライン等を基に、基本的な知識を習得できるよう概説する。

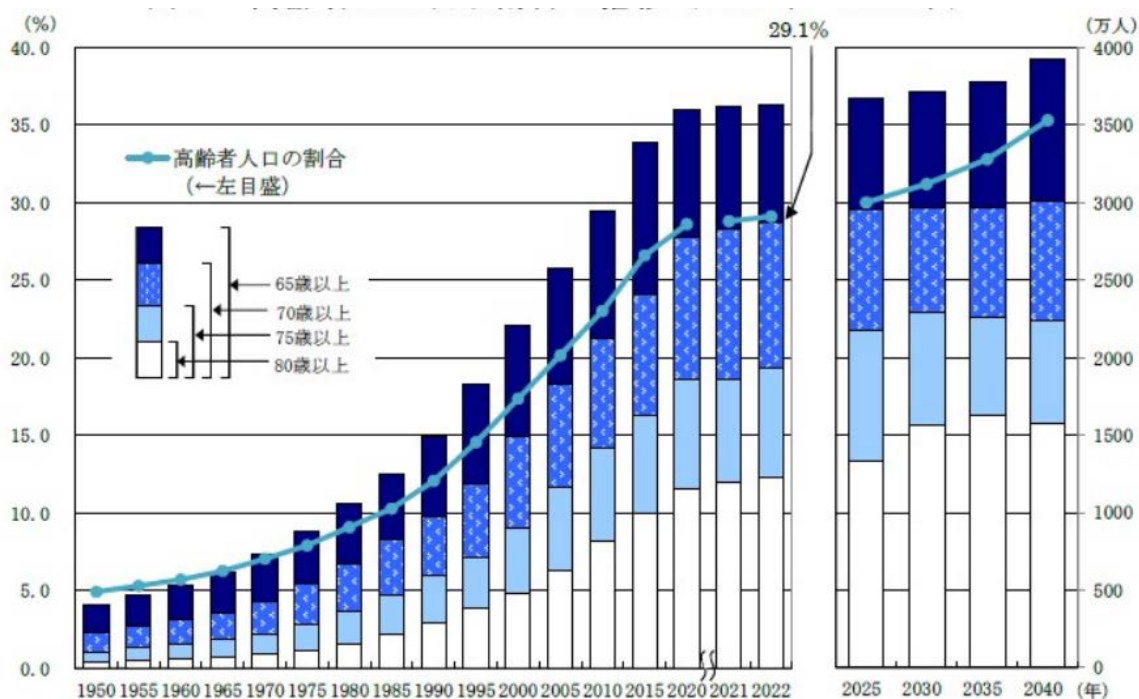


図1. 高齢者人口及び割合の推移（1950年～2040年）

※総務省統計局ホームページより引用

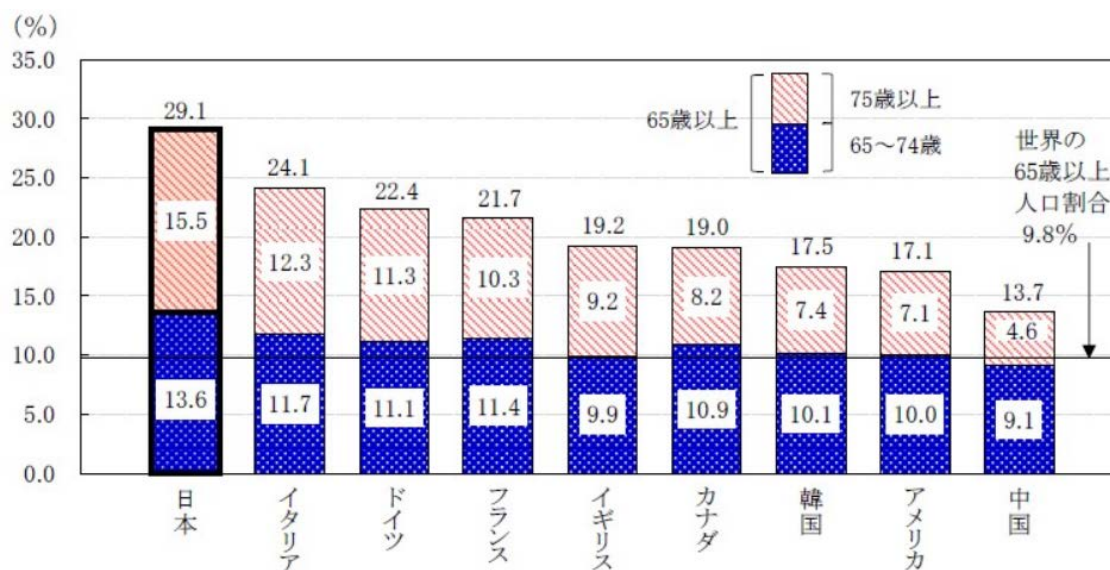


図2. 主要国における高齢者人口の割合の比較 (2022年)

※総務省統計局ホームページより引用

【薬物動態 (pharmacokinetics: PK) と薬力学 (pharmacodynamics: PD) の加齢変化】

・薬物動態の変化

薬物動態は、①吸収 (Adsorption)、②分布 (Distribution)、③代謝 (Metabolism)、④排泄 (Excretion) の各ステップ (ADME) に分類され、生理機能の加齢変化により、以下のとおり影響を受ける。

①吸収 (Adsorption)

消化管機能は加齢により低下するが、鉄やビタミン剤などを除き、加齢による影響は少ない。

②分布 (Distribution)

加齢により細胞内水分が減少するため、水溶性薬物の血中濃度が上昇しやすい。一方、脂肪量は増加するため、脂溶性薬物は脂肪組織に蓄積しやすい。また、血中アルブミンが低下することにより、薬物のタンパク結合率が減少し、遊離型薬物濃度が上昇しやすいことに注意する。

③代謝 (Metabolism)

代謝は主に肝臓で行われる。肝血流量、肝細胞機能の低下により、薬物代謝は低下する。特に、肝代謝率の高い薬物では血中濃度が上昇しやすい。

④排泄 (Excretion)

排泄は主に腎臓から尿中へ行われる。腎血流量は加齢により著しく低下するため、腎排泄型の薬物では血中濃度が上昇しやすい。また、薬物によっては肝臓から胆汁中へ排泄されるものもあり、閉塞性黄疸ではこの胆汁排泄型薬物は禁忌である。

・薬力学の変化

血中濃度は同じでも加齢に伴い反応性が変化する薬物がある。 $\beta$  刺激/遮断薬に対する感受性は低下する一方、ベンゾジアゼピンなど中枢神経抑制薬や抗コリン薬に対する感受性は亢進する。

#### 【投与量調節の基本的考え方】

先述した薬物動態の加齢変化の結果、高齢者では最大血中濃度 ( $C_{max}$ ) の上昇や半減期 ( $t_{1/2}$ ) の延長により総薬物血中濃度が増加しやすい。そのため、薬物動態に影響を及ぼす肝機能や腎機能の正しい評価が重要である。肝代謝能を評価する簡便な臨床検査はないものの、腎排泄能はクレアチニンクリアランス (Ccr) または推算糸球体濾過量 (eGFR) が一般的指標として広く利用されている。ただし、高齢者では加齢に伴う筋肉量の低下 (サルコペニア) がみられる場合が多いため、Cockcroft & Gault 式による推定 Ccr や eGFR では腎機能を過大に評価する恐れがある。このような場合には、シスタチン C を用いた推算式が有用である。また、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) は平均的な体格に合わせて算出されるため、高齢者のように体格が小さい場合には、個々の患者の体表面積 (A) に基づいた値 (eGFR $\times$ A/1.73) に修正する必要があることに注意する。

実際の投与では、腎機能や体格などから投与量を設定するとともに、高齢者では少量 (一般成人量の 1/3~1/2 程度) から開始して、効果と有害事象を確認しながら増量する心がけが必要となる。ただし、肺炎などの急性病態は例外で、最初から十分量を投与しないと治療のタイミングを逸することにつながりかねないため注意が必要である。薬物によっては血中濃度をモニタリングしながら投与量を決定する場合もある。その際にも、投与期間が長期間に及ぶ場合には、腎機能や肝機能が変化することも珍しくないため、定期的な観察と投与量の見直しは不可欠となる。

#### 【服薬管理能力の把握とそれに合わせた処方工夫】

高齢者では、「17. ポリファーマシーを評価し、適切な減薬の提案ができる」で示す多剤併用 (ポリファーマシー) に加え、様々な身体能力の低下により服薬アドヒアランスが低下しやすい (図 3)。この中で認知機能の低下は患者本人との会話から気付くのは難しいため、家族や看護師、介護職員などから生活状況や残薬、服薬状況を確認することが望ましい。また、患者の暮らしを評価し服薬アドヒアランス評価に結びつけることも重要である。

- 服用管理能力低下
  1. 認知機能の低下
  2. 難聴
  3. 視力低下
  4. 手指の機能障害
  5. 日常生活動作 (ADL) の低下
- 多剤服用
- 処方の複雑さ
- 嚥下機能障害
- うつ状態
- 主観的健康感が悪いこと  
(薬効を自覚できない等、患者自らが健康と感じない状況)
- 医療リテラシーが低いこと
- 自己判断による服薬の中止  
(服薬後の体調の変化、有害事象の発現等)
- 独居
- 生活環境の悪化

図3. 服薬アドヒアランス低下の要因

※高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）、厚生労働省より引用

【服薬管理と服薬支援およびアドヒアランス維持のための工夫】

服薬管理能力に問題があると考えられる症例では、服薬状況を確認しながら処方内容と服用方法を検討する慎重な態度が望まれる。また、現状では服薬管理能力に問題がない症例であっても、服薬を簡便にするための処方の工夫や服薬支援によって、将来的なアドヒアランス低下の防止につながる。高齢患者の場合には、日常的にこのような視点を持つことが必要である。

服薬管理能力を評価するうえで注意すべきは、飲み忘れ（残薬）が頻繁にあるにもかかわらずその自覚に乏しい、あるいは患者本人の思い込みにより服薬を自己中断しているような患者への対応である。このような情報をキャッチし、適切に介入するためにも日頃から他のメディカルスタッフや家族と良好な関係を築いておくことが重要となる。なお、一般成人であっても多少の服用忘れがあるように、高齢患者の場合にもどの薬がいくつ余っているかを自ら申告する患者であればほぼ問題ないと判断できる。

飲みやすく、服薬アドヒアランスが保てる処方の工夫と服薬支援の具体例を図4に記した。患者によって飲みやすい剤形や使用しやすい剤形が異なるため、患者が正しく使用できる剤形かを確認する必要がある。一包化を行うことが必ずしも服薬アドヒアランスを向上させる方法ではないことに注意する。

服用薬剤数を減らす	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 力価の弱い薬剤を複数使用している場合は、力価の強い薬剤にまとめる</li> <li>● 配合剤の使用</li> <li>● 対症療法的に使用する薬剤は極力頓用で使用する</li> <li>● 特に慎重な投与を要する薬物のリストの活用</li> </ul>
剤形の選択	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者の日常生活動作（ADL）の低下に適した剤形を選択する</li> </ul>
用法の単純化	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 作用時間の短い薬剤よりも長時間作用型の薬剤で服用回数を減らす</li> <li>● 不均等投与を極力避ける</li> <li>● 食前・食後・食間などの服用方法をできるだけまとめる</li> </ul>
調剤の工夫	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 一包化</li> <li>● 服薬セットケースや服薬カレンダーなどの使用</li> <li>● 剤形選択の活用（貼付剤など）</li> <li>● 患者に適した調剤方法（分包紙にマークをつける、日付をつけるなど）</li> <li>● 嚥下障害患者に対する剤形変更や服用方法（簡易懸濁法、服薬補助ゼリー等）の提案</li> </ul>
管理方法の工夫	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 本人管理が難しい場合は家族などの管理しやすい時間に服薬をあわせる</li> </ul>
処方・調剤の一元管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 処方・調剤の一元管理を目指す（お薬手帳等の活用を含む）</li> </ul>

図 4. 処方の工夫と服薬支援の主な具体例

※高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）、厚生労働省より引用

**【高齢者の薬剤服用時に注意する主な有害事象と処方見直しのきっかけ】**

医療や介護・看護を要する高齢者では、薬物による有害事象が図5に示す症候（老年症候群）として表れることも多く、見過ごされがちであることに注意が必要である。老年症候群を含めて薬剤との関係が疑わしい症状・所見があれば、処方をチェックし、中止・減量をまず考慮する。それが困難な場合、より安全な薬剤への切り換えを検討する。特に、患者の生活に変化が出たり、新たな症状が出現したりする場合には、まず薬剤が原因ではないかと疑う姿勢が求められる。また、有害事象の早期発見には、関連職種からの情報提供も有用である。

症 候	薬 剤
ふらつき・転倒	降圧薬（特に中枢性降圧薬、α遮断薬、β遮断薬）、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、てんかん治療薬、抗精神病薬（フェノチアジン系）、パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）、抗ヒスタミン薬（H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬含む）、メマンチン
記憶障害	降圧薬（中枢性降圧薬、α遮断薬、β遮断薬）、睡眠薬・抗不安薬（ベンゾジアゼピン）、抗うつ薬（三環系）、てんかん治療薬、抗精神病薬（フェノチアジン系）、パーキンソン病治療薬、抗ヒスタミン薬（H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬含む）
せん妄	パーキンソン病治療薬、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬（三環系）、抗ヒスタミン薬（H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬含む）、降圧薬（中枢性降圧薬、β遮断薬）、ジギタリス、抗不整脈薬（リドカイン、メキシレチン）、気管支拡張薬（テオフィリン、アミノフィリン）、副腎皮質ステロイド
抑うつ	中枢性降圧薬、β遮断薬、抗ヒスタミン薬（H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬含む）、抗精神病薬、抗甲状腺薬、副腎皮質ステロイド
食欲低下	非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アスピリン、緩下剤、抗不安薬、抗精神病薬、パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、コリンエステラーゼ阻害薬、ビスホスホネート、ピグアナイド
便秘	睡眠薬・抗不安薬（ベンゾジアゼピン）、抗うつ薬（三環系）、過活動膀胱治療薬（ムスカリン受容体拮抗薬）、腸管鎮痙薬（アトロピン、ブチルスコポラミン）、抗ヒスタミン薬（H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬含む）、αグルコシダーゼ阻害薬、抗精神病薬（フェノチアジン系）、パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）
排尿障害・尿失禁	抗うつ薬（三環系）、過活動膀胱治療薬（ムスカリン受容体拮抗薬）、腸管鎮痙薬（アトロピン、ブチルスコポラミン）、抗ヒスタミン薬（H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬含む）、睡眠薬・抗不安薬（ベンゾジアゼピン）、抗精神病薬（フェノチアジン系）、トリヘキシフェニジル、α遮断薬、利尿薬

図 5. 薬剤起因性老年症候群と主な原因薬剤

※高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）、厚生労働省より引用

【多職種・医療機関および地域での協働】

・多職種連携の役割

薬物療法の様々な場面で多職種間および職種内の協働は今後ますます重要になる。特に、医師・歯科医師、薬剤師は、薬物療法で中心的な役割を果たすことが求められる。また、看護師は、服薬支援の中で、服用状況や服用管理能力、さらに薬物有害事象が疑われるような症状、患者・家族の思いといった情報を収集し、多職種で共有することが期待される。

・入退院の療養環境の変化に伴う医療機関等の協働

入院中は、専門性の異なる医師・歯科医師、薬剤師を中心として、看護師、管理栄養士など様々な職種による処方見直しチームを組織し、カンファレンスなどを通じて情報の一元化と処方の適正化を計画的に実施し、かかりつけ医と連携することが可能である。入退院に際しては、入院前及び退院後のかかりつけ医とも連携を取り、処方意図や退院後の方針について確認しながら進める。短期入院の場合は特に、退院後の継続的な見直しと経過

観察につながるよう退院後のかかりつけ医に適切な情報提供を行う。病院の薬剤師も、退院後利用する薬局の薬剤師及びその他の地域包括ケアシステムに関わる医療関係者に、薬剤処方や留意事項の情報を提供することが望まれるとともに、地域の薬局の薬剤師からの双方向の情報提供も課題である。

・医療機関を超えた地域での協働

介護施設や在宅医療、外来等の現場でも、それぞれの人的資源に応じて施設内又は地域内で多職種チームを形成することが可能である。また、一堂に会さなくても、お薬手帳等を活用すれば連携・協働機能を発揮できる。入・退院後のいずれの状況でも、地域内や外来の現場でも、地域包括ケアシステムでの多職種の協力の下に、医師が処方を見直すことができるための情報の提供が必要である。例えば、訪問看護師と在宅訪問に対応する薬剤師の連携により、服薬状況、残薬の確認や整理、服薬支援を行うことなども、期待されている。

【引用文献】

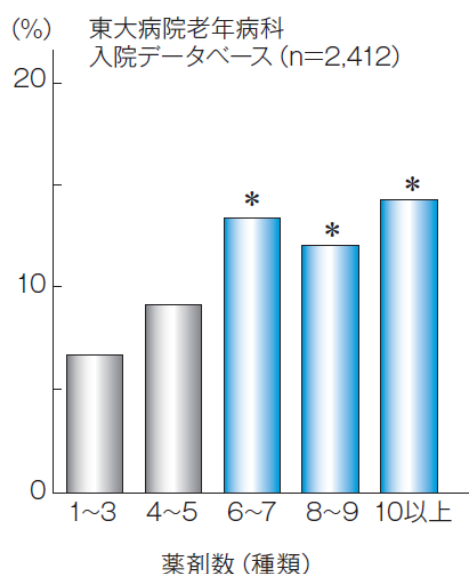
1. 日本老年医学会 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015
2. 厚生労働省 高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）



18. ポリファーマシーを評価し、適切な減薬の提案ができる

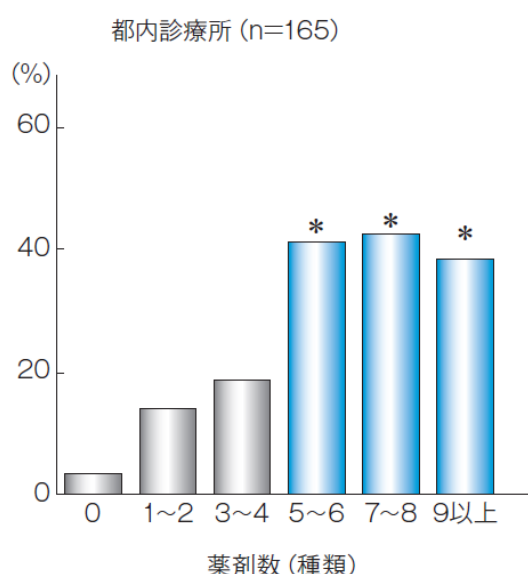
高齢者の薬物有害事象増加には、多くの疾患上、機能上、そして社会的な要因が関わるが、薬物動態／薬力学の加齢変化と多剤服用が二大要因である。多剤服用の中でも害をなすものを特に「ポリファーマシー」と呼び、ポリファーマシーは単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態である。何剤からポリファーマシーとするかについて厳密な定義はなく、患者の病態、生活、環境により適正処方も変化する。薬物有害事象は薬剤数にほぼ比例して増加し、6種類以上が特に薬物有害事象の発生増加に関連したというデータもある（図1）。一方、治療に6種類以上の薬剤が必要な場合もあれば、3種類で問題が起きる場合もあり、本質的にはその中身が重要である。したがって、ポリファーマシーの是正に際しても、一律の剤数／種類数のみに着目するのではなく、安全性の確保等からみた処方内容の適正化が求められる。

1) 薬物有害事象の頻度



(Kojima T, et al: Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 761-2.より引用)

2) 転倒の発生頻度



(Kojima T, et al: Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 425-30.より引用)

図1. 多剤処方と薬物有害事象および転倒の発生リスク

【薬剤起因性老年症候群】

高齢者が、加齢に伴い認知機能や運動機能の低下などによる「生理的老化」や、疾患やけがによる「病的老化」が複数みられる症状・兆候の総称を老年症候群と呼ぶ。これに対し、薬剤の過量投与や副作用が原因で同様の症状・兆候が引き起こされるものが、

薬剤起因性老年症候群と呼ばれており、特に老年症候群の症状が発現したり、悪化した場合にはその鑑別が重要となってくる。

薬剤起因性老年症候群は、認知機能低下やめまい・転倒、食欲不振、口腔乾燥、排尿障害など多岐にわたっており、薬剤起因性老年症候群が疑われた場合には、「薬剤起因性老年症候群と主な原因薬剤（高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」などの参考資料を参照し確認する必要がある。

【ポリファーマシーの形成】

高齢者では、生活習慣病等と老年症候群が重積し、治療薬や症状を緩和するための薬物の処方が増加し、多剤服用になりやすい傾向がある。図2に全国の保険薬局における処方調査の結果を示す。これによると75歳以上の約1/4が7種類以上、4割が5種類以上の薬剤を処方されている。併存疾患の増加と同時に、複数の診療科・医療機関の受診により、処方薬の全体が把握されない問題や、重複処方も関係するため、ポリファーマシーを解消するには、医療関係者間の連携や患者啓発が求められる。

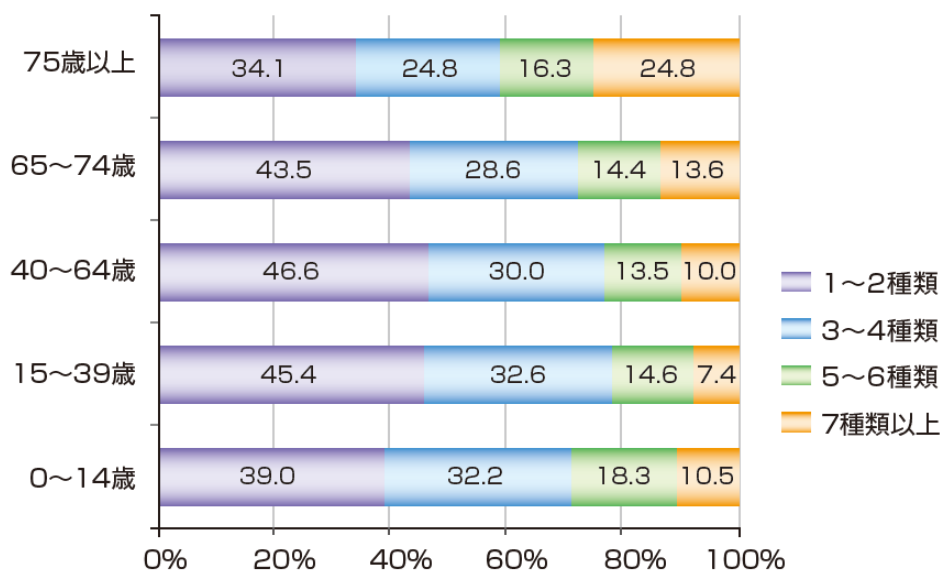


図2. 同一保険薬局で調剤された薬剤種類数（／月）（平成28年社会医療診療行為別統計）

【ポリファーマシー対策】

・処方見直しの一般原則

外来受診時、入院時、施設入所時などさまざまな療養環境で、また新たな急性疾患を発症し薬物有害事象の可能性を見いだした状況で薬剤の見直しは可能である。患者が受診している診療科・医療機関を全て把握するとともに、処方されているあらゆる薬剤（要指導・一般用医薬品（以下、「一般用医薬品等」という）、サプリメント等も含む）や服薬状況を確認することも必要である（図3）。

## ・ 処方の優先順位や生理機能を考慮した減薬の考え方

まずはポリファーマシーを回避するような処方設計を心がけることが大切であり、ただの数合わせで処方薬を減らすべきではない。服用回数の減少や配合剤の導入など服薬錠数の減少は服薬アドヒアランスの改善には有効であるが、薬物有害事象を回避することを目的とした場合には、下記のポイントを踏まえて薬剤に優先順位を付けるなど、各薬剤を再考することが勧められる。また、薬剤を中止する場合には、少しずつ慎重に行うなど、病状の急激な悪化や有害事象のリスクも高くなることにも留意する。

腎排泄が主たる消失経路である薬剤では、加齢変化に伴う腎機能等の生理機能の低下や薬物有害事象の観察等を行い、投与量の減量や投与間隔の延長など慎重な投与を考慮する。

## ○各薬剤の適応を再考するポイント○

予防薬のエビデンスは高齢者でも妥当か

対症療法は有効か、薬物療法以外の手段はないか

治療の優先順位に沿った治療方針か

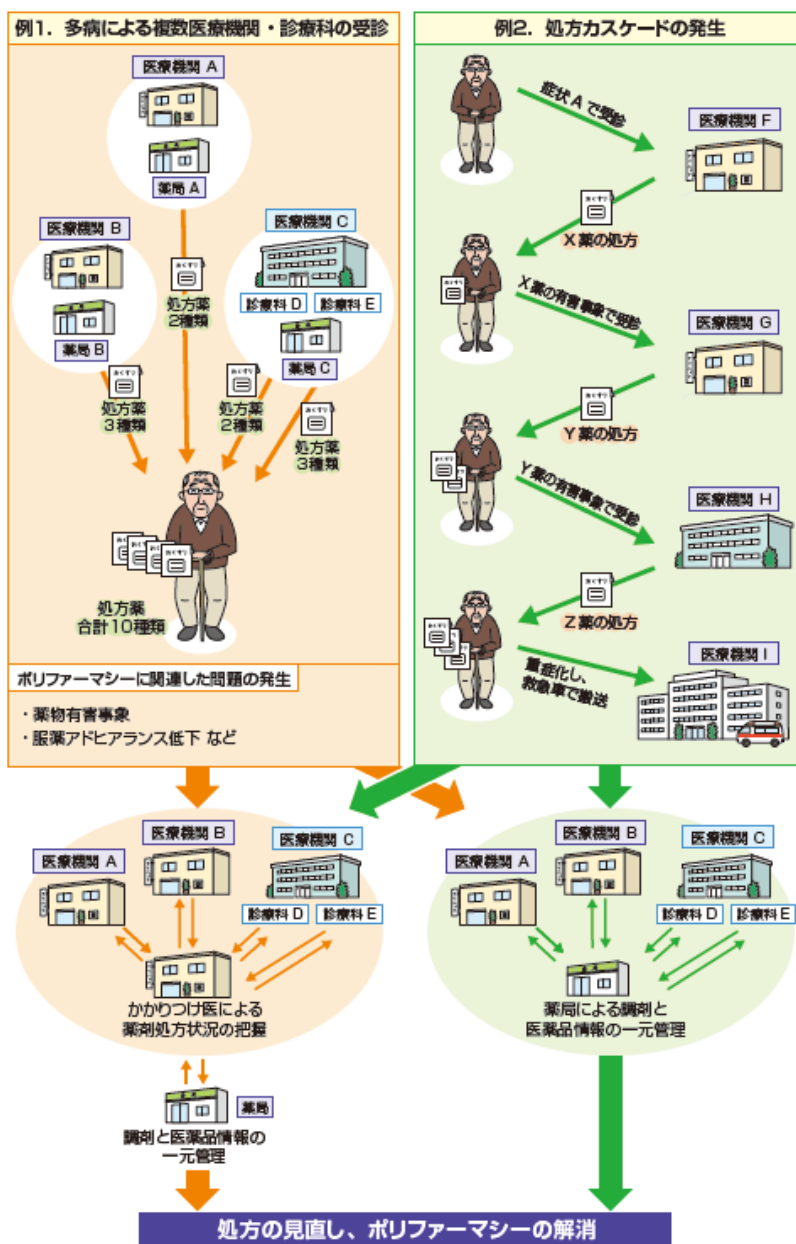


図3. ポリファーマシーの形成と解消の過程

※高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）、厚生労働省より引用

【一般的な考え方のフロー】

処方の適正化を考えるにあたり、患者が受診している診療科・医療機関を全て把握するとともに患者の罹病疾患や老年症候群などの併存症、ADL、生活環境、さらに全ての使用薬剤の情報を十分に把握することが必要であり、全ての使用薬剤に対して薬物治療の必要性を適宜再考する。

ポリファーマシーに関連した問題点のある患者では、処方の見直しが必要となる。薬物有害事象が認められた患者では被疑薬の中止・減量が必要であるが、薬の管理に関わる

要因や腎機能、栄養状態など日常生活における問題点の有無を評価するために、医師が中心となり、薬剤師を含む多職種で問題点に対する協議を行うことが推奨される。

図4のフローチャートにより、個々の薬剤について現治療法からの継続又は変更の必要性があるかどうかを検討し、薬剤の中で中止可能な薬剤か、適応疾患や適正用量など推奨される使用法の範囲内での使用か、実際に使用患者の病状改善に有効であったか、より有効性の高い、あるいはより安全性の高い代替薬への変更は可能かなどを判断する。

#### 【PIM について】

潜在的に不適切な薬（Potentially Inappropriate Medication, PIM）は、高齢者において利益よりもリスクの方が高いとされる薬剤を指す。これらの薬剤は以下のような特徴をもつ。

- 副作用の発生頻度が高い
- 高齢者の生理機能と適合しない
- 他の薬剤との相互作用が問題となる

PIM の判定には、Beers 基準や STOPP/START 基準などの評価ツールを用いることができる。また老年医学会による「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」において「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」が示されており、図4. に示すフローチャートにそって薬物療法の適正化を進められたい。

#### 【高齢者総合機能評価（CGA）について】

高齢者は、加齢に伴い多くの健康問題を抱えやすくなるため、単なる疾患の診断だけでなく、身体的・精神的・社会的側面を総合的に評価することが重要となる。高齢者総合機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment, CGA）とは、高齢者の健康状態を総合的に評価し、適切な医療やケアを提供するための評価方法である。薬物治療の効果やポリファーマシーの適正化を考慮するにあたり CGA を行うことが推奨されている。

CGA の主な目的は以下の通りとなる。

- 高齢者の健康状態を多角的に評価し、適切な医療・介護プランを作成する
- 加齢に伴う機能低下を早期に発見し、予防や対策を講じる
- 生活の質（QOL）の向上を図る
- 過剰な医療や薬物療法を避け、適切なケアを提供する
- 介護負担の軽減を目指す

CGA では、以下のような側面を評価する。

##### 1. 身体的評価（Physical Assessment）

- 既往歴や現在の疾患の把握
- 栄養状態の評価（BMI、血清アルブミン値など）

サルコペニア（筋肉量の減少）やフレイル（虚弱）の評価

バイタルサイン（血圧・心拍数・呼吸数など）の確認

2. 機能的評価（Functional Assessment）

ADL（Activities of Daily Living：日常生活動作）

食事、移動、入浴、排泄、着替えなどの基本的な生活動作の評価

IADL（Instrumental Activities of Daily Living：手段的日常生活動作）

買い物、調理、洗濯、服薬管理、金銭管理などのより高度な生活動作の評価

3. 認知機能評価（Cognitive Assessment）

認知症の有無や進行度を確認するための評価

代表的な評価ツール

MMSE（Mini-Mental State Examination）

MoCA（Montreal Cognitive Assessment）

Clock Drawing Test（時計描画テスト）

長谷川式簡易知能評価スケール

4. 心理・精神状態の評価（Psychological Assessment）

うつ病や不安障害の有無を確認

代表的な評価ツール

GDS（Geriatric Depression Scale：高齢者うつ病評価尺度）

5. 社会的評価（Social Assessment）

家族関係や介護支援の状況

経済状況や地域資源へのアクセス状況

孤立のリスクや虐待の可能性の確認

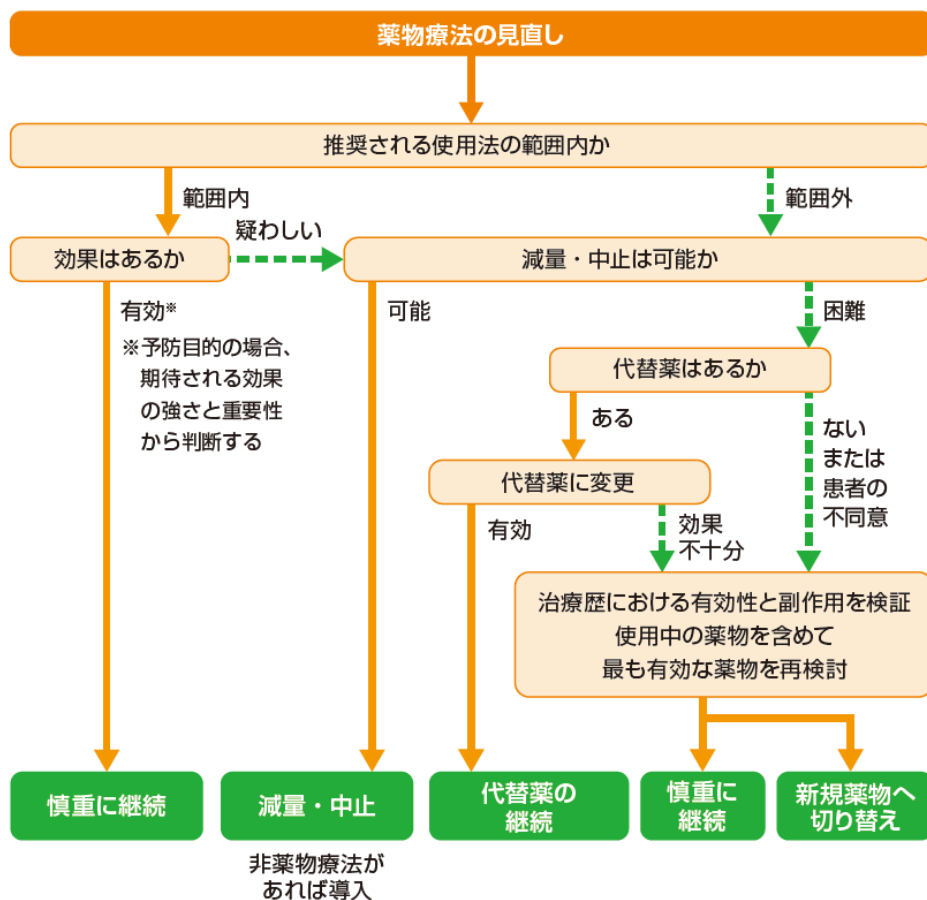
6. 薬剤評価（Medication Review）

多剤併用（ポリファーマシー）の問題を確認

不適切な薬剤使用のリスク（副作用や相互作用）を評価

CGA を評価するツールとして日本老年医学会が「高齢者診療におけるお役立ちツール」においてWEB 上にて紹介しているので参考にされたい。

日本では、高齢者の健康管理において CGA の導入が進められている。特に地域包括ケアシステムの中で、PIM の適切な管理が求められている。医療機関、地域薬局、訪問看護などと連携し、適切な医薬品管理を行うことが重要となる。ポリファーマシーおよび PIM の管理において CGA は極めて有効であり、適切な薬剤使用を促進し、副作用のリスクを軽減する役割を果たす。今後、高齢者の増加に伴い、CGA の普及と PIM の適切な管理がより重要となる。



(高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015 (日本老年医学会) より引用)

図4. 薬物療法の適正化のためのフローチャート

【減薬・変更する際の注意点】

現在までに系統的なポリファーマシーの改善のための減薬手順は確立されていない。むしろ、機械的に薬剤を減らすことはかえって罹病疾患を悪化させるという報告もある。薬物療法の効果を判定するうえでは、日常生活の変化などの情報を踏まえ、薬剤の変更や代替薬について検討を行うことが有効である。

さらに、治療法の変更により対象疾患の増悪が認められないか、過剰な治療効果が出ていないか、また変更した代替薬による有害事象が起きていないかなど、慎重な経過観察を欠かしてはならない。問題の発生の有無を看護師等の他職種と情報共有し、確認しつつ、適宜処方 of 適正化を行っていくことが推奨される。

【薬剤総合評価調整加算について】

薬剤総合評価調整加算は、2016年度の診療報酬改定において新設されたが、その当初は、単に減薬（6種類以上から2種類以上を減少させる）を行った医療機関を評価するものとなっていた。その後は、剤数に限らず複数の薬剤が処方されている患者であって、薬物有害事象の存在や服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等のおそれのあるものに

対して、処方の内容を総合的に評価した上で、処方内容を変更し、患者に対して療養上必要な指導を行う取組へと改定された。これには、カンファレンスのほか、病棟等における日常的な薬物療法の総合的評価や情報共有ができる機会を活用して実施する必要があるなど、多職種連携により取り組むことが重要となる。

また、現時点では加算要件とはなっていないものの、地域包括ケアシステムを担う医療従事者との連携は、継続的な医療・介護を患者へ提供するために自院から地域への連携だけでなく、医療分野、介護分野、地域包括支援センターなど地域からのポリファーマシー対策に関する相談を受けるなど双方向の関係を築くことを念頭に置いておくことも必要となってきた。

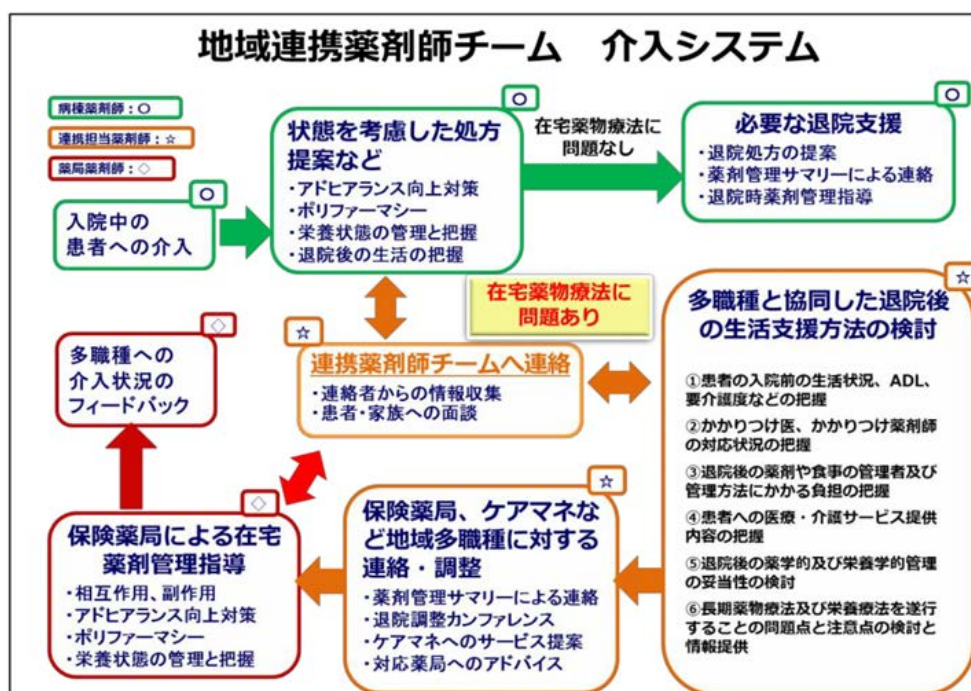


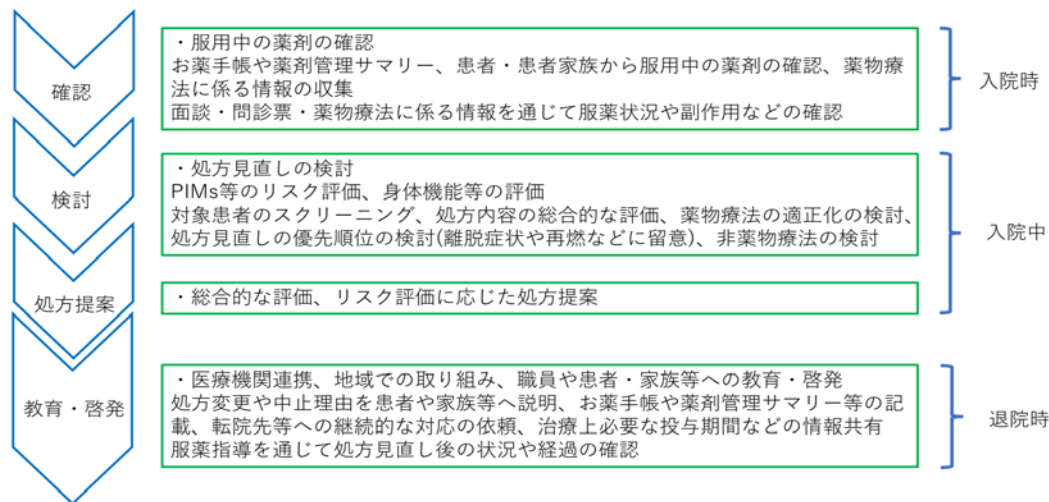
図5. 地域連携薬剤師チーム介入システムの一例

※病院における高齢者のポリファーマシー 対策の始め方と進め方（令和6年7月改訂版）、厚生労働省より引用



【ポリファーマシー対策における薬剤師のかかわり】

ポリファーマシー対策における薬剤師のかかわり



多職種連携

医師・看護師等の多職種とポリファーマシーに限定したカンファレンスに限らず、日常的な多職種協議を活用し、総合的な患者評価や情報共有を行う。

日本病院薬剤師会ホームページに記載されてある、薬剤管理サマリー等を使用し、入院時から退院時を見据えて切れ目ない薬学的視点の継続、連携の強化を目指す。

例) 退院時に服用しない残薬の情報提供

服用しない残薬(入院時持参薬で使用しなかったものなど)があれば、その対応(本人の依頼により薬局にて破棄、患者希望により持ち帰りであるが服用しないよう指導済など)を記載することで服用すべき薬剤とそうでない薬剤の情報を共有することができる。

職員・患者に対する教育・啓発

職員等に対する医薬品の安全使用のための研修会等を活用し、ポリファーマシー対策を理解するための研修会を開催する。また、多剤服用の現状、薬剤起因性老年症候群、意思尊重の重要性、経営的視点を考慮した薬物治療の検討を行う。

患者や家族等に対し、院内掲示ならびに診療や各種指導を通じて、ポリファーマシー対策の必要性に関する理解を求めるとともに努める。減薬した薬物治療の服薬指導や退院時指導を通して、患者の病識や治療への理解を高める。

【引用文献】

1. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015、日本老年医学会
2. 高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編)、厚生労働省
3. 病院における高齢者のポリファーマシー 対策の始め方と進め方 (令和6年7月改訂版)、厚生労働省

## 19. 集中治療における病態、薬学的管理体制の特徴を理解し、適切な薬物投与設計ができる

### 1. 救急医療体制

#### 1-1. 救急医療機関内での診療体制

医療機関内での診療体制は施設ごとにさまざまである。ここでは救命救急センターを設置する救急医療機関での一般的な診療体制、診療部門について説明する。

##### 1-1-1. 初療室・救急外来

救急車で搬送された患者や、夜間・休日などの診療時間外に受診した患者を最初に診療する場所を、初療室や救急外来と呼ぶ。救急科の医師やその日の救急担医などがそこで診療にあたる。医師による診療の前に、看護師が患者の緊急度を評価して診療の優先順位を決めるトリアージが行われることもある。

そこでの診療の結果から、医師は、入院の要否、専門科への紹介の要否などを判断する。入院が必要と判断すれば、一般病棟に患者を移動させる。患者の状態が不安定であれば、ICU、HCU への移動となる。緊急の手術を必要とすれば、直接手術室に移動させる。

##### 1-1-2. ICU

intensive care unit の略であり、集中治療室と呼ばれる。呼吸不全、循環不全などの重篤な急性機能不全に陥った患者を対象に、24 時間体制で集中治療を施すことを目的とした院内の区画、部門である。集中治療のための高度なモニタリング用機器、生命維持装置などを備えている。

救急車などで搬送され救急外来や初療室での診療を経た患者だけでなく、手術後に引き続いて集中治療が必要な患者、病棟で重篤な状態に陥った患者などが収容される。ICU での診療の担当は、各診療科の主治医がそのまま担当する場合と、集中治療医、救急医などが主治医に代わる場合があるなど、その運用形態はさまざまである。

濃密な診療や看護を行うため、対患者当たりの医師数や看護師の配置人数は一般病棟に比べ充実している。さらに薬剤師や臨床工学技士などが専従で配備されている場合もある。

##### 1-1-3. HCU

high care unit の略であり、高度治療室とも呼ばれる。人員や医療機器の配置が豊富な ICU と、それらの乏しい一般病棟の中間に位置づけられており、診療報酬においても評価されている。ICU と同様に、救急車などで搬送され初療室などを経た患者、手術後の患者、一般病棟で病態が悪化した患者などが収容される。

##### 1-1-4. CCU

coronary care unit の略であり、概ね循環器を対象とした ICU を意味する。coronary とは

心臓の冠動脈のことをいい、心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群に限らず、急性大動脈解離、急性肺血栓栓塞症、心不全、重症不整脈など心血管系の重篤患者を収容する。

#### 1-1-5. SCU

stroke care unit の略であり、概ね脳卒中（stroke）を主な対象とした ICU を意味する。

#### 1-1-6. NICU

neonatal intensive care unit の略である。neo-natal とは新生児のことであり、新生児用の ICU を意味する。新生児、とくに、極低出生体重児、新生児仮死、高度の先天異常など集中治療が必要な新生児を対象とする。専用の保育器、新生児専用のモニタリング用機器や生命維持装置などを備える。

### 図1.救急医療体制

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

#### 【引用文献】

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P11-17 より一部改編

2. 救急・集中治療で使用する薬剤

2-1. 救急外来での使用薬剤

救急外来では多くの医療者が診療を行うこと、また、さまざまな専門医がその後、治療を継続することから、“クラシック&オールド”な薬剤をメインに用いることが推奨されている。具体的には 20 種類程度の一般薬剤と 10 種類程度の抗菌薬くらいで診療が行われている。

重要とされているのは種類ではなく、使うタイミング、量とその組み合わせである。とくにカテコラミンなど微量調整薬剤は重症疾患を取扱う救急医療の肝であるが、微量というだけあり、ミスも多い。微量の水分コントロールや側管からの配合の関係から、特別に濃度を変えることも許容ではあるが、下記の表（表 1）のように施設での統一が推奨される。

一般名	商品名	組成	体重50kgの時		開始	Max	参考
			γ	ml/L			
<b>循環作動薬</b>							
ドパミン(DOA)	ブレドパ(カタボン)Hi	600mg/200mL(キット)	1	1	1~5 γ	20 γ	
	ブレドパ(カタボン)Low	200mg/200mL(キット)	1	3			
ドフトレックス(DOB)	ドフトレックス	2A(200mg/10mL)+生食40ml	1	0.75	1~5 γ	20 γ	
ミルリノン	ミルリーラ	2A(20mg/20mL)+生食30ml	0.25	1.9	0.25 γ	0.75 γ	腎機能低下例に注意
<b>血管収縮薬</b>							
ノルアドレナリン	ノルアドレナリン	5A(5mg/5ml)+生食45ml	0.05	1.5	0.05 γ	0.3 γ	
バソプレシン	ピトレシン	5A(100単位/5ml)+生食45ml			0.5ml/h	3ml/h	1~6単位/h
<b>血管拡張薬・降圧薬</b>							
ニトログリセリン	ミオコール	50mg/100ml(キット)	0.5	3	0.5 γ	2 γ	
カルベリチド	ハンブ	3V(3000 μg粉末)+注射用水20ml+5%Glu30ml	0.025	1.3	0.025 γ	0.2 γ	
ニカルジピン	ベルジピン	10mg/10ml(原液)	1	3	1 γ	10 γ	
塩酸ジルチアゼム	ヘルベッサ	2V(100mg粉末)+生食50ml	1	1.5	1~5 γ	15 γ	
ニコランジル	シグマート	4V(48mg)+生食48ml			2ml/h	6~8ml/h	
ランジオロール	オノアクト	3V(150mg)+生食50ml	1	1	1~5 γ	40 γ	
<b>抗不整脈薬</b>							
アミオダロン	アンカロン						添付文書通り
メキシレチン	メキシチール	125mg/5ml(原液)					0.5mg/kg/hで一律
<b>鎮痛(麻薬)</b>							
フェンタニル	フェンタニル	100 μg/2ml(原液)			1ml/h	4ml/h	0.02~0.04ml/kg/h
塩酸モルヒネ	モルヒネ	1A(10mg)+生食9ml					
<b>鎮静</b>							
ミダゾラム	ドルミカム	5A(50mg)+生食40ml			2ml/h	10ml/h	0.04~0.2mg/kg/h
プロポフォール	プロポフォール	500mg/50ml(原液)			1.5~5ml/h	20ml/h	0.3~4mg/kg/h
デクスメトミジン	ブレセデックス	1A(200 μg)+生食48ml			2.5ml/h	8.5ml/h	0.2~0.7 μg/kg/h
<b>筋弛緩薬</b>							
ロクロニウム	エスラックス	50mg/ml(原液)			1ml/h	3ml/h	
<b>糖尿</b>							
ヒトインスリン	ヒューマリンR	ヒューマリンR50単位(1ml)+生食49.5ml			1ml/h		
<b>抗凝固薬</b>							
ヘパリン	ヘパリン	ヘパリン1A(10000単位/10ml)+生食40ml					γ = μg/kg/min

表 1.ICU 微量調整薬一覧の例 筑波大学附属病院医療教育センター水戸協同病院救急外来微量調整薬一覧より引用・改変

【引用文献】

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P86-87より一部改編

### 3. 循環管理

集中治療は、原疾患の治療に加えて、原疾患を悪化させている病態学的修飾因子を評価し、その修飾因子の治療を行うことに特徴がある。急性期循環器領域では、心臓血管術後、急性心筋梗塞、急性心不全、肺高血圧症、そして不整脈などが管理対象となる一方で、感染症、虚血、外傷、自己免疫疾患の増悪などの炎症性病態や交感神経緊張状態が、心臓および血管に負の影響を及ぼし、心血管系異常を誘導し、増悪因子として働く。このように、集中治療における循環管理は、心原生要因と非心原生要因が相互に連鎖し、循環系異常を構築する。

#### 3-1. ショックの定義と診断

ショックは、急性循環不全と同義であり、「心血管系の異常により組織抹消の酸素需給が障害された病態」と定義する。ショックでは「ショックの五徴 (5P)」(図1)といわれる共通する身体所見が認められる(表III-3-1)。ショックは、このような5Pに加えて、収縮期血圧 90mmHg 以下または平均血圧 60mmHg 以下の血圧低下やショックインデックス(心拍数/収縮期血圧>1)で疑い、血液ガス分析により代謝性アシドーシス進行と乳酸値上昇を認めた場合に最終診断とされる。

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 蒼白(Pallor)</li> <li>● 虚脱(Prostration)</li> <li>● 冷汗(Perspiration)</li> <li>● 脈拍蝕知不能(Pulselessness)</li> <li>● 呼吸失調(Pulmonary deficiency)</li> </ul> |
|--|

図1.古典的ショックの五徴(5P)

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

#### 3-2. ショック管理について

集中治療管理中において、異なる種類のカテコラミンを中心静脈路などの同一路より投与している場合や、鎮静薬や血管拡張薬の持続投与路から輸液や輸血を開始する場合など、医原性ショックが起こることのないように十分注意が払われている。

ショックの治療では、まず閉塞・拘束性要因を速やかに除外することが優先され、次に①輸液による心前負荷の管理、②血管作動薬による心後負荷の管理の2つを重視し、時系列で心機能評価が継続される(図2)。

<p>① 心前負荷(preload)</p> <p>心臓の拡張をもたらす容量負荷のことであり、輸液による心前負荷は高まり、利尿薬や循環血液量減少による心前負荷は減少する</p> <p>薬剤：前負荷増加→輸液、輸血、前負荷現象→利尿剤、血管拡張薬（一酸化窒素供与体、Ca<sup>2+</sup>拮抗薬）、hANP など</p>
<p>② 心後負荷(afterload)</p> <p>血管抵抗のことであり、右心室にとっては肺動脈抵抗、左心室にとっては体血管抵抗のことである。体血管抵抗の上昇により、心機能が正常であれば血圧が上昇する。</p> <p>薬剤：後負荷増加→ノルアドレナリン、アドレナリン、後負荷減少→血管拡張薬（Ca<sup>2+</sup>拮抗薬）、ドブタミン、PDE 阻害薬、hANP など</p>
<p>③ 拘束性因子(restrictive factor)/閉塞性因子(obstructive factor)</p> <p>心嚢液、気胸、横隔気腫、血胸、ドレーンなどの異物は、心拡張能を拘束性因子として働いている可能性がある。また、肺血栓塞栓症は右室の後負荷を高め、左室の前負荷を減少させる因子となることに注意する</p>
<p>④ 心機能(cardiac function)</p> <p>心臓の拡張性の収縮性は、時系列におけるエコー図などで評価する。上記 3 つの要因、炎症、低体温、pH などに影響を受けることに注意する。</p> <p>薬剤：陽性変力作用・陽性変時作用→ドパミン、ドブタミン、アドレナリン、PDEIII 阻害薬など</p>

図 2. 循環管理の基盤となる 4 つの要素

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第 2 版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

### 3-3. 循環管理におけるパルス波形の解析

パルスオキシメータは、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの吸光度を利用して経皮的にヘモグロビン酸素飽和度を測定する機器である。

### 3-4. 肺動脈カテーテルによる心機能管理

Swan HJ と Ganz W により、スワン・ガンツカテーテルが肺動脈カテーテルとして公表されたのは 1970 年である。肺動脈カテーテルでは、心係数、肺動脈楔入圧を時系列で評価でき、肺高血圧の管理と輸液バランス調節に用いることができる。

### 3-5. カテコラミンの適正使用

カテコラミンの適正使用という概念は、カテコラミンを病態に合わせて適切に使用するという概念である。例えば、Forrester subset IVにおいて、心機能低下と評価してアドレナリンβ受容体遮断薬を併用する際に、心筋細胞内カルシウム過負荷の状態ではβ受容体遮断薬で陽性変力作用を期待しにくい。注意すべき事項としては、漫然としたβ受容体刺

激は、 $\beta_2$  受容体を介した消化管蠕動抑制と消化管浮腫および下血、線維芽細胞増殖作用などのリスクを生じることなどである。集中治療室で持続投与として使用される代表的な薬剤の特徴を記載している（図3）。

### 3-6. 不整脈の管理

集中治療において、さまざまな病態において自律神経失調が誘導されやすく、交感神経および副交感神経の緊張とバランス不全が生じやすい。交感神経緊張は、瞳孔径散大、消化管蠕動低下、血圧上昇、心拍数増加などの身体所見で評価され、また副交感神経緊張はアセチルコリンによるムスカリン受容体作用として唾液量増加、胃液量増加、徐脈などで評価される。適切な鎮静と鎮痛は、カリウム、マグネシウムなどの電解質管理と同様に、不整脈管理における重要な診療指針である。

ドパミン塩酸塩静注液(DOA)	急性循環不全（心原性ショック、出血性ショック）の効能・効果をもち、 $3\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で $\beta$ 受容体作用を介して陽性変力作用と陽性時力作用が出現する。 $\alpha_1$ 受容体を介した血管平滑筋収縮作用は $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で期待できるが、その際には、 $\beta_2$ 受容体による血管平滑筋や $\beta_1$ 受容体作用が強く出現していることに注意が必要となる
ドブタミン塩酸塩点滴静注液(DOB)	急性循環不全における心収縮力増強を効能・効果としてもつ、 $1\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で $\beta$ 受容体作用を介して陽性変力作用と陽性時力作用が出現する
ノルアドレナリン注射液(NA)	急性低血圧やショックに対して広く効能・効果をもつ。用法の禁忌として、他のカテコラミンとの併用があげられている。DOBなどの併用により $\beta_2$ 受容体刺激が惹起されない限りは、アドレナリン作動性 $\alpha_1$ 受容体を介して血管平滑筋収縮作用を $0.05\sim 0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で惹起する
アドレナリン注射液(Ad)	急性低血圧やショックにおける補助治療、心肺停止に効能・効果をもつが、薬剤情報における用法・用量には維持投与が記載されていない。海外のエビデンスでは、 $0.05\sim 0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 程度で難治性ショックに維持投与されている。アドレナリン作動性 $\beta$ 作用と $\alpha_1$ 作用をもつため、ショック時には $\beta$ 受容体遮断薬と異なり、昇圧が期待できる。
ミルリノン注射液(Mil)	ホスホジエステラーゼ(PDE)Ⅲ阻害薬であり、心筋細胞内のcAMP分解を阻害することで、細胞内cAMP濃度を高め、陽性変力作用と陽性時力作用を惹起する。効能・効果は、急性心不全であり、 $0.25\sim 0.75\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の維持投与で用いる。血管平滑筋弛緩作用による血圧低下に注意する
注射用カルペプチド	$0.02\sim 0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続投与で用いられ、ANP受容体を介し

( $\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤：hANP)	て、利尿と血管拡張作用が期待できる。
ニコランジル点滴静注作用	KATP チャネルの開口薬であり、ミトコンドリアのカルシウム過負荷を軽減させ、ミトコンドリア死を抑制する作用がある。心筋細胞やミトコンドリアにおけるカルシウム過負荷を軽減させることで心保護作用が期待される。成人に対して、2~6mg/時の持続投与で用いる。
ニトログリセリン注射液	一酸化窒素(NO)供与体として、血管弛緩反応による血圧低下作用と陰性変事作用をもつ。効能・効果は、手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）、不安定狭心症であり、集中治療における急性心不全や不安定狭心症の治療では 0.1~2 $\mu$ g/kg/分の維持投与で用いる。
ニカルジピン塩酸塩注射液	カルシウム拮抗薬として、0.5~6 $\mu$ g/kg/分で血管弛緩作用を期待して使用される。効能・効果は、手術時の異常高血圧の救急処置、高血圧性緊急症、急性心不全である。
塩酸ジルチアゼム注射液	カルシウム拮抗薬として、5~15 $\mu$ g/kg/分で主に陰性変時作用を維持して使用される。効能・効果は、頻脈性不整脈、手術時の異常高血圧の救急処置、高血圧性緊急症、不安定狭心症である。
ランジオロール塩酸塩	集中治療室における心房細動と心房粗動の治療として、1~10 $\mu$ g/kg/分で持続投与される。効能・効果は、手術時の心房細動、心房粗動および洞頻脈、心機能低下例における心房細動と心房粗動である。
アミオダロン塩酸塩	効能・効果は、心房細動、血行行動不安定な心室頻拍、電気的除細動抵抗性の心房細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止である。1日の総投与量が 1250mg を超えず、投与濃度が 2.5mg/mL を超えないように持続投与される。副作用として、肺線維症が知られている。

図3.循環管理に用いられる循環作動薬（維持投与薬）

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

【引用文献】

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P95-102 より一部改編



#### 4. 体液管理

##### 4-1. 体液管理の重要性

正常人における体液量と体液組成は、恒常性によって維持されており、特別な管理を必要としない。しかし、救急・集中治療患者では、原疾患の影響は、併発した臓器障害の影響で、体液組成の維持が困難となるため特別な配慮が必要となる。したがって、救急・集中治療患者では体液管理が重要な治療項目の1つとなる。

体液管理の対象は多岐にわたるため、本項では、①体液調節の生理、②循環血液量を至適量に維持するための輸液療法、③電解質管理、そして④腎不全における透析療法の開始、の4点を中心に概説する。

##### 4-1-1. 正常生体と救急・集中治療患者における体液調節の生理

成人における体内水分量は体重の約60%と考えられている。また、正常生体の水分のうち、体重の約40%は細胞内に存在し、約20%が細胞外に存在するとされている。細胞外液は、さらに血管内に存在する血漿（体重の約5%）と血管外に存在する間質液（体重の約15%）に分けられる。循環血液量は、この血漿と血球成分を合計したものであり、通常は体重の約7~8%程度となる。救急・集中治療患者では、出血、発汗、下痢、不感蒸泄などにより生体内の水分量が増加したりするなど、細胞内液、間質液および血漿の水分分布が異常となることが頻繁に生じる。

血漿、間質液、細胞内液は血管壁と細胞膜によって隔てられている。細胞内液にはカリウムが、細胞外液にはナトリウムが多く存在し、ナトリウム-カリウムポンプにより調節されている。細胞内液の水分の移動は浸透圧較差によって規定される。ナトリウムは、晶質浸透圧および細胞外液量の調整に重要な働きをしている電解質である。事実、晶質浸透圧の約90%はナトリウムの影響を受けており。血清ナトリウム濃度の変化は細胞内外の水分移動に大きな影響を与える。救急・集中治療患者では、ナトリウム濃度異常や高血糖が頻繁に生じ、腎機能障害時を伴った際にはBUNの上昇も生じ得る。これらの変化は晶質浸透圧に変化を与え、生体の水分分布に変化を生じさせる。

正常な生体では血管壁によって隔てられた血漿と間質液間を小分子は自由に通過するが、血漿蛋白によって生じる浸透圧が膠質浸透圧である。血漿蛋白には主にグロブリンとアルブミンがあるが、分子量はアルブミンのほうが大きいいため膠質浸透圧は血清アルブミン濃度に依存すると考えられている。救急・集中治療患者における急性期では、血管透過性が亢進し、アルブミンなども血管外に漏出する。

##### 4-1-2. 循環血液量を是正する際に使用する輸液製剤

輸液製剤は、大別して、水分補給輸液（5%ブドウ糖）、電解質輸液（生理食塩液、リンゲル液、3号液、1号液）、膠質液（アルブミン製剤など）、栄養輸液に分けられる。救急・集中治療患者において循環血液量を是正する際には、細胞外液（生理食塩液、リンゲル液）

を使用することが基本である。実臨床においては、電解質や酸塩基平行に応じで輸液製剤を変更する。救急・集中治療患者では、循環血液量の適正は重要と考えられる。集中治療医が行う循環血液量是正の方法である輸液反応性について示す。

輸液反応性：

Frank-Starling の法則に従えば、輸液負荷にて血行動態が改善する患者では、輸液による前負荷の増加に伴い1回拍出量が増加し、心拍出量と組織灌流量が増加する。輸液負荷に反応しない患者では、輸液を行って前負荷を増加させても、1回拍出量はほとんど変化しない。これ以上の輸液は、過剰輸液やうっ血性心不全の危険性は増すと考えられる。

循環不全患者のうち、輸液負荷によって循環動態が改善するのは、全体の約50%程度であると考えられている。このため、すべての循環不全患者に輸液を行えば、半数の患者に対して、不必要な輸液を行うことができる。輸液負荷を行う前に輸液反応性の評価ができれば、不必要な輸液負荷を避けることができる。

#### 4-2. 電解質管理

電解質の存在する場所は、細胞外と細胞内に大別される。ナトリウム(Na)とクロール(Cl)イオンは主に細胞外に存在し、カリウム(K)イオンは主に細胞内に存在する。

前述のとおり、ナトリウムは晶質浸透圧および細胞外液量の調節に重要な働きをしている電解質である。血清ナトリウムの正常値は135~145mEq/Lであり、その異常は血清ナトリウム測定で診断できる。

低ナトリウム血症は、脳浮腫を生じる危険性があり、重篤化すると、中枢神経症状が生じる。低ナトリウム血症には、循環血液量が増加した希釈型、バソプレシン分泌過剰症(SIADH)に代表される循環血液量正常型があり、この際には水制限や利尿薬の使用を行いながら循環血液量を適正化することで低ナトリウム血症が是正される。循環血液量の欠乏を伴う患者に対しては、生理食塩液などのナトリウム含有量の多い輸液製剤を使用しつつ循環血液量の是正を行うことで治療が試みられる。

高ナトリウム血症においても主たる症状は中枢神経障害であり、循環不全を伴うときもある。高ナトリウム血症に対してはナトリウム制限をしつつ循環血液量の是正を行うことで治療が試みられる。急激な高ナトリウム血症の是正は、脳浮腫の危険性があるたえ、緩徐に是正が行われる。

低カリウム血症は、血清カリウム値が3.5mEq/L未満と定義されている。低カリウム血症の症状は、脱力、筋力低下、知覚異常、腸蠕動音の低下などがみられ、重篤となれば不整脈を生じ得る。低カリウム血症が補正される際には高カリウム血症の発症に配慮し、緩徐に補正する。輸血内容は40mEq/L以下とする。重篤な低カリウム血症が急激に補正される際には、頻回にカリウム測定を行いながら10~20mEq/Lの速度で投与される。

高カリウム血症は、血清カリウム値が5.0mEq/L以上と定義されることが多い。高カリウム血症の症状として、筋力低下や致死的な不整脈発症がある。高カリウム血症の原因としては、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、インスリン欠乏、腎不全などがある。高カ

リウム血症の治療として、まずは不整脈の予防のためグルコン酸カルシウム製剤の静注が行われる。また、尿へのカリウム排泄を促すためにループ利尿薬の投与が行われ、細胞内へのカリウム移行を促すインスリン+グルコース療法が行われる。

#### 4-3. 透析療法の導入

救急・集中治療患者では、急性腎障害や慢性腎不全の増悪により、透析療法が必要となることがある。救急・集中治療患者における透析の開始は、集中治療医が全身状態を鑑みて決定するが、多くは以下の5つの理由のうち、少なくとも1つが存在する。①代謝性アシドーシスを伴うアシデミア（血液pHが下がった状態。pH<7.1~7.2では、全身状態に影響が生じる）、②電解質異常、③循環血液量過多、④腎不全に伴う尿毒症、⑤透析で除去可能な物質による中毒。これらの理由が透析療法以外の内科的治療で改善しない場合には、透析療法が開始される。

#### 【引用文献】

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P103-106 より一部改編

5. 気道・呼吸管理

5-1. 気道管理

気道とは、鼻腔から咽頭を介して肺に至るまでの空気の通り道をいう。鼻腔から咽頭までが上気道、咽頭よりも肺側が下気道である。肺の主な役割は、酸素を血液に取り込み、二酸化炭素を血液中から除くガス交換であるが、これが行われるためには、外気が肺胞に達し、肺胞気が対外に排出される必要がある。この外界と肺胞との間でガスを出入りさせる機能を換気という。上気道または気管が完全に閉塞すると喚起が保てず、ヒトは数分で低酸素血症に陥り心停止を起こす。この生命維持に重要な気道全体の管理を、気道管理という。

5-1-1. 気道確保

気道確保とは、肺が外気を取り込み吐き出す換気が正常に保たれるように気道を開通させ、維持することである。気道閉塞の原因には、意識レベルの低下による舌根沈下や異物や腫瘍性病変によるものなどがある。気道確保には、用手的な方法と器具を用いる方法とがある。

5-1-2. 気管挿管

気管挿管とは、口または鼻腔より声門を通して気管まで挿入された気管チューブを用いる確実な気道確保法である。心肺停止、意識レベル低下による舌根沈下、呼吸不全、手術のための全身麻酔時に適応となる。挿管手技には苦痛を伴うので、フェンタニルなどの麻薬性鎮痛薬とプロポフォールやミダゾラムなどの麻酔・鎮痛薬を静脈内投与した後に行う。また、有害な咳反射を防止した手技の安易さを高めるためには、非脱分極性筋弛緩薬（ロクロニウムなど）あるいは脱分極性筋弛緩薬（スキサメトニウム）も併せて用いる（図1）。

	薬剤名	静注での投与量	効果発現までの時間	効果持続時間	持続静注量	腎機能低下時排泄遅延	特徴・注意点
鎮痛薬	フェンタニル	1 - 2 $\mu$ g/kg	1分未満	0.5 - 1時間	0.5 - 2 $\mu$ g/kg/時	なし	筋強直
	モルヒネ	0.1 - 0.2 mg/kg	1 - 2分	1 - 2時間	1 - 10mg/時	あり	ヒスタミン遊離作用
	ペンタゾシン	15 - 30mg	2 - 3分	2 - 3時間	—	なし	交感神経刺激、天井効果あり
	ブプレノルフィン	0.1 - 0.2mg	1分未満	4 - 10時間	—	なし	ナロキソンで拮抗されにくい。天井効果あり
鎮静薬	ミダゾラム	0.05 - 0.3 mg/kg	1~3分	1 - 3時間	0.04 - 0.2 mg/kg/時	あり	呼吸抑制、せん妄のリスク

ケタミン	1 - 2mg/kg	1分未満	15 - 30分	0.05 - 0.4 mg/kg/時	なし	交感神経刺激で頻脈、血圧上昇、唾液分泌過多、咽頭痙攣、覚醒時反応(悪夢、幻覚、錯乱)、鎮痛作用あり
プロポフォール	0.5 - 2mg/kg	1分未満	5 - 10分	0.3 - 3 mg/kg/時	なし	呼吸抑制、徐脈、血圧低下、プロポフォール注入症候群(小児の人工呼吸中の持続鎮静としては使用しない)。卵・大豆アレルギーでは使用しない
デクスメデトミジン	—	ローディングなしの場合 30分以上	—	0.2 - 0.7 $\mu$ g/kg/時	あり	徐脈、血圧低下(とくにローディング時)

図 1.人工呼吸中に使用する薬剤

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

### 5-1-2. 気管切開

気管切開とは、前頸部より気管を切開し、カニューレを挿入して行う気道確保法である。人工呼吸器からの離脱が困難で気管挿管が長期(一般には3週間程度以上とされる)に及ぶ場合、顔面や口腔の外傷で経口気管挿管が困難な場合などが適応となる。

### 5-1-3. 気道の管理

気道の管理においては、気道の開通性を維持することと加温や加湿により生理的機能を保つことが重要である

### 5-1-4. 気道と気道デバイスの吸引

口腔、鼻腔、咽頭、気管、気管支の過剰な分泌物を取り除き、気道の開通性を維持することを気道浄化といい、これを目的に口腔、鼻腔、咽頭の吸引や気管内吸引が行われる。また、気道浄化の方法としては、これら気道と気道デバイスの吸引のほか、咳嗽誘発、呼吸理学療法も含まれる。

### 5-1-5. エアロゾル療法

エアロゾル(aerosol)とは、液体または個体の小粒子が気体中に浮遊している状態のことである。エアロゾルを用いて薬剤を投与するのがエアロゾル(吸入)療法で、エアロゾル発生装置がネブライザーである。この方法で、気道分泌物の軟化を目的とした喀痰溶解薬、

喘息や慢性閉塞性肺疾患の治療として気管支拡張薬やステロイドが投与される。

## 5-2. 呼吸管理

呼吸が障害されると、動脈血の酸素濃度が低下し、動脈血の二酸化炭素が上昇する。動脈血の酸素濃度低下を低酸素血症(hypoxemia)といい、組織での酸素不足を低酸素症(hypoxia)という。また、動脈血の二酸化炭素の上昇を高二酸化炭素血症といい、これが、炭酸水素イオン濃度の上昇と動脈血の pH の低下するアシデミア(acidemia)の原因となる。呼吸不全によるアシデミアとなる状態を、呼吸性アシドーシスという。呼吸管理の目的は、適切なガス交換を保ち、低酸素症と高二酸化炭素血症およびアシデミアを防ぐことである。

### 5-2-1. 呼吸生理と病態

#### (1) 呼吸の生理

ヒトは、呼吸により、外界と肺胞との間でガスの出入りを行う。1呼吸ごとに移動するガス容量を1回換気量(tidal volume,  $V_T$ )といい、6~10mL/kgである。ただし、このうち肺胞に達するガスは、口や気管の容量を差し引いた量であり、これを肺胞換気量という。肺胞に到達しない容量分を、解剖学的致死量という。50kgの体重の成人の場合、1回換気量、肺胞換気量、解剖学的致死量は、それぞれおよそ500mL、350mL、150mLとなる。

#### (2) 呼吸不全の病態

ヒトは、呼吸障害が起こると、呼吸回数と1回換気量を増やし、適切なガス交換を維持しようとする。このとき、呼吸仕事量が増大し呼吸障害を代償するが、長引くと呼吸筋疲労が起こり、血液ガス濃度に異常をきたす呼吸不全の状態となる。

呼吸障害には、肺や胸郭が硬くなり(肺胸郭コンプライアンスの低下という)肺が膨らみにくい状態となる拘束性肺障害と、気道抵抗が増しガスの流れが悪くなる閉塞性肺障害とがある。拘束性肺障害の原因としては、肺水腫、肺線維症、急性呼吸促拍症候群(acute respiratory distress syndrome; ARDS)、胸部熱傷などがある。閉塞性肺障害の原因には、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)などがある。

## 5-3. 酸素療法

#### (1) 酸素療法の種類

自発呼吸下で酸素吸入を行うことを酸素療法という。

#### (2) 酸素療法の合併症

酸素は、支燃性ガスであり、引火すると火災や爆発の危険性がある。また、ボンベや配管から供給される酸素ガスは乾燥しており、そのまま気管に作用させると障害の原因になる。酸素療法の重要な合併症に、CO<sub>2</sub>ナルコーシスがある。酸素療法時の SpO<sub>2</sub>目標は

93~97%とする。

#### ①CO<sub>2</sub>ナルコーシス

高二酸化炭素血症を伴う慢性呼吸不全の患者が、呼吸状態の悪化で高二酸化炭素血症がさらに進み、意識障害をきたすことをCO<sub>2</sub>ナルコーシスという。この際、高濃度酸素を投与すると、動脈血の二酸化炭素濃度がさらに上昇して昏睡や呼吸停止に陥る。

#### ②酸素毒性

100%酸素を長時間吸入すると、肺胞上皮細胞の障害や肺胞浮腫などにより、肺に障害がでることが、動物実験から示唆されている。人工呼吸患者においても、100%酸素吸入による酸素化の悪化が指摘されている。そのため、酸素療法は、必要最低限に酸素濃度で行う。

### 5-4. 人工呼吸

#### 5-4-1. 目的

人工呼吸の目的は、呼吸不全の陥った患者の低酸素血症に対して、酸素化を改善することと、高二酸化炭素血症とアシデミアに対して、肺胞換気量を改善することであり、患者の呼吸仕事量の軽減による呼吸筋疲労の防止もその目的となる。

#### 5-4-2. 人工呼吸の換気様式

人工呼吸器が間欠的に陽圧を作ることで、吸気相と呼気相を作り換気をするのが、陽圧式人工呼吸である。自発呼吸がない場合は、器械が決められた周期でガスを送る時間が作られ、吸気が作られる。ガスを送らない時間には低い陽圧が作られており、この間に呼吸を行わせる。この吸気時の低い陽圧が PEEP（呼気終末陽性）となる。自然呼吸がある場合は、自発呼吸を検知して、患者の吸気に合わせてガスを送り、吸気を補助する。

#### 5-4-3. 非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation; NPPV)

鼻マスクや顔マスクなどを用いて、陽圧換気を行う方法である。意識が保たれ、患者の協力が得られ、喀痰排泄が行え、誤嚥の心配がない、軽度から中等度の呼吸不全が適応である。とくに COPD や急性心不全に伴う肺うっ血が、よい適応である。

#### 5-4-4. 人工呼吸中のモニタリング

パルスオキシメータとは、指先などに装着して経皮的に動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) を測定し、持続的に監視 (モニタ) する器械である。

#### 5-4-5. 人工呼吸中の全身管理と合併症の予防

人工呼吸が呼吸不全を治すわけではない。人工呼吸で生命が維持されている間、包括的な患者管理を行い、自然回復を期待する。その間、人工呼吸にかかわる有害事象を最小限にすることが重要となる。

## 5-4-6. 人工呼吸器関連肺炎（VAP）の防止

人工呼吸器開始 48 時間以後に発生した新たな肺炎を人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia; VAP)という。VAP の防止には、複数の対策を合わせて実行するバンドルアプローチが有効である。①定期的な回路交換を避ける、②医療者の手指衛生を徹底する、③過剰な鎮静を避ける、④人工呼吸器からの離脱を日々評価し早期に抜管する、⑤仰臥位を回避する、などが勧められる。

## 【引用文献】

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第 2 版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P88-94 より一部改編



6. 痛み・不穏・せん妄の管理

6-1. 痛み・不穏・せん妄の評価

痛みの評価法として、患者が自己申告できる場合には、数値評価スケール（Numeric Rating Scale；NRS）を用いる。0（痛みなし）～10（最強の痛み）の数字のうち、患者に今の痛みがどの数に値するか指し示してもらう方法である。患者が痛みを自己申告できない場合には、Behavioral Pain Scale（BPS）（表1）またはCritical-Care Pain Observation Tool（CPOT）の使用が推奨される。

項目	説明	スコア
表情	穏やかな	1
	一部硬い(例えば、瞼が下がっている)	2
	まったく硬い(例えば、瞼を閉じている)	3
	しかめ面	4
上肢	まったく動かない	1
	一部曲げている	2
	指をまげて完全に曲げている	3
	ずっと引っ込めている	4
呼吸器との同調性	同調している	1
	時に咳嗽、大部分は呼吸器に同調している	2
	呼吸器とファイティング	3
	呼吸器の調節が効かない	4
スコア範囲は3～12		

表1. Behavioral Pain Scale（BPS）

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

6-1-1. 重症患者の不穏・鎮静の評価法

適切な鎮静管理には、騒音防止などの環境整備を実施するとともに、痛み対策を十分行うことが重要である（鎮痛優先の鎮静、analgesia-first sedation）。また、適切な鎮静スケールを使用し、患者の鎮静状態を把握して不必要な深鎮静を防ぐとともに、医療チーム全体で鎮静深度の現状・目標を共通認識し、各施設の人材・設備を考慮した安全性の高い鎮静プロトコルを策定することが必要である。重症成人患者の鎮静深度と鎮静の質の評価にもっとも有用な主観的鎮静スケールはRichmond Agitation-Sedation Scale（RASS）（表2）またはSedation-Agitation Scale（SAS）である。

スコア	用語	説明	
+4	好戦的な	明らかに好戦的な、暴力的な、スタッフに対する差し迫った危険	
+3	非常に興奮した	チューブ類またはカテーテル類を自己抜去；攻撃的な	
+2	興奮した	頻繁な非意図的な運動、人工呼吸器ファイティング	
+1	落ち着きのない	不安で絶えずそわそわしている、しかし動きは攻撃的でも活発でもない	
0	意識清明な 落ち着いている		
-1	傾眠傾向	完全に清明ではないが、呼びかけに10秒以上の開眼及びアイコンタクトで応答する	呼びかけ刺激
-2	軽い鎮静状態	呼びかけに10秒未満のアイコンタクトで応答	呼びかけ刺激
-3	中等度鎮静状態	呼びかけに動きまたは開眼で応答するがアイコンタクトなし	呼びかけ刺激
-4	深い鎮静状態	呼びかけに無反応、しかし、身体刺激で動きまたは開眼	身体刺激
-5	昏睡	呼びかけにも身体刺激にも無反応	身体刺激

表 2. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

### 6-1-2. 重症患者のせん妄評価法

せん妄は失見当識や短期記憶の障害、注意力の欠如、思考回路の異常などを伴う可逆的な認知過程の障害である。このような患者を見逃さないためには積極的なツールを用いたせん妄評価あるいは精神科専門医への紹介が必要である。ICUでのせん妄評価の代表的なツールとして Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) または Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) がある。

### 6-2. 痛み・不穏・せん妄の治療

#### 6-2-1. 重症患者に用いられる鎮痛・鎮静薬

重症患者の痛みを治療するためには、静注オピオイド（フェンタニル、モルヒネ）が第一選択薬として推奨される（表3）。一般に、循環動態が不安定な場合にはモルヒネよりフェンタニルの使用が好まれる。オピオイドの合併症として、呼吸抑制、意識レベルの低下、低血圧、胃・消化管機能の抑制がある。オピオイドに加えて、アセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬を適切に用いてオピオイドの投与量を減らすことも重要である。

		フェンタニル		モルヒネ	ケタミン(静注)
等価鎮痛必要量(mg)	静注	0.1		10	
	経口	N/A		30	
高価発現時間(iv)		1~2分		5~10分	30~40秒
排泄相半減期		2~4時間		3~4時間	2~3時間
Context-sensitive half-life		200分(6時間持続静注後)	300分(12時間持続静注後)	適応不可	
代謝経路		CYP3A4/5によるN-アルキル化		グルクロン酸抱合	N脱メチル化
簡潔的静注投与		0.5~1時間ごと0.35~0.5 μg/kg		1~2時間ごと 0.2~0.6mg	
持続静注投与量		0.7~10 μg/kg/時		2~30mg/時	初期投与量: 0.1~0.5mg/kg その後0.05~0.4mg/kg/時
副作用など		<ul style="list-style-type: none"> <li>モルヒネより血圧降下作用が少ない</li> <li>肝不全で蓄積する</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>肝/腎不全で蓄積する</li> <li>ヒスタミン遊離作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>オピオイドに対する急性耐性の発生を抑制</li> <li>幻覚やその他の心理的障害を引き起こす可能性</li> </ul>

\*ケタミンは分類上麻薬ではないが、臨床使用上は麻薬扱いなのでこの表に記載

表3 鎮痛薬(オピオイド)の薬理的比較

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

わが国で頻用される鎮静薬はミダゾラム、プロポフォール、デクスメドミジンである(表4)。長期鎮静または深い鎮静の場合、ミダゾラムが好ましいが、腎機能低下時に効果が遅延し、急な中断で離脱症状(不穏、発熱、頻脈、痙攣)が出ることも希ではない。短期鎮静(48時間未満)、浅い鎮静、頻回の神経学的評価を要する場合、プロポフォールまたはデクスメドミジン、または両者の併用が適している。デクスメドミジンはより生理的な睡眠を誘導し、呼吸抑制が少なく、抗コリン活性がなく、せん妄の出現しにくい鎮静薬であるが、血圧低下、徐脈の出現に注意が必要である。プロポフォールは、小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静では禁忌である。

	ミダゾラム	プロポフォール	デクスメドミジン
初回投与後の発現	2~5分	1~2分	5~10分
活性化代謝産物	あり <sup>a)</sup>	なし	なし
初回投与量	0.01~0.06mg/kgを1分以上かけて静注し、必要に応じて0.03mg/kgを少なくとも5分以上の間隔をあけて追加投与 初回および追加投与の総量は0.3mg/kgまで	0.3mg/kg/時を5分間	6 μg/kg/時を10分 初期負荷投与により血圧上昇または低血圧、徐脈をきたすことがあるため、初回負荷投与を行わず維持量の範囲で開始することが望ましい
維持用量	0.02~0.18mg/kg/時 <sup>b)</sup>	0.3~3mg/kg/時(全身状態を観察しながら適宜増減)	0.2~0.7 μg/kg/時 <sup>c)</sup>
副作用	呼吸抑制、低血圧	注射時疼痛 <sup>d)</sup> 、低血圧、呼吸抑制、高トリグリセリド血症、肺炎、アレルギー反応、プロポフォールインフュージョン症候群	徐脈、低血圧、初回投与量による高血圧、気道反射喪失

a)特に腎不全患者では、活性化代謝物により鎮静作用が延長する  
b)可能な限り少ない維持用量で浅い鎮静を行う  
c)海外文献では、1.5 μg/kg/時まで増量されている場合があるが、徐脈などの副作用に注意する  
d)注射部位の痛みは、一般的にプロポフォールを抹消静脈投与した場合に起こる

表4 鎮静薬の薬理的比較

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬

剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

【引用文献】

- 1) 一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P131-136より一部改編

## 7. 栄養管理

集中治療における栄養管理は患者の治療を行ううえで重要であり、原疾患を治療するために有効と考えられる薬剤をどれほど多く使用したとしても、栄養管理なくしては効果が乏しいものとなる。集中治療領域における高侵襲患者に対する栄養管理のポイントは、下記の3点である。

- ①early enteral nutrition（早期経腸栄養）
- ②optimal energy requirements（至適エネルギーの投与）
- ③sufficient protein dose（十分な蛋白質量）

### 7-1. 栄養評価

一般に病院で行われる栄養評価には体重の変化や皮下脂肪の消失などを用いた主観的評価法（subjective global assessment：SGA）と具体的な検査数値で評価する客観的評価法（objective global assessment：OGA）がある。重症患者の栄養管理の目的は、今現にある栄養不良状態の改善ではなく、原疾患の改善や今後の治療過程で生じる栄養不良状態を防止することにある。そのため、SGA や OGA は参考にはならず、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2016 においても「栄養療法開始前にスクリーニングによる栄養障害やリスクを同定すべきであるが、頼性の高い評価指標がない」とされている。

### 7-2. 栄養投与ルートと開始時期

重症患者では食事の経口摂取が難しいことが多く、栄養投与ルートとしては点滴による静脈栄養（parenteral nutrition；PN）と経鼻胃管や十二指腸チューブを用いた経腸栄養（enteral nutrition；EN）のいずれかを選択する。PN のなかで、すべての栄養を中心静脈カテーテルを用いて高カロリー輸液を行う場合を完全静脈栄養（total parenteral nutrition；TPN）、末梢静脈路より比較的低カロリーの輸液を行う場合を末相静脈栄養（peripheral parenteral nutrition；PPN）と呼ぶ。一般的に末梢静脈から投与可能な輸液のブドウ糖濃度は約 10%以下である。

PN と EN の比較では、死亡率と人工呼吸器装着日数については、有意差を示さず、感染症発症率や ICU 滞在日数では EN のほうが有意に低下している。

経口摂取は不能であるが腸管の機能が保たれている重症患者に対しては、可能なかぎり EN を実施して、その開始時期は入院 24～48 時間以内が好ましい。EN を開始する場合の投与量は、絶食期間が長い場合や高度の循環不全の場合には、1mL が 1kcal に相当する組成の経腸栄養剤を、1 回 100mL、1 日 3 回投与から開始して、血行動態や胃残量、消化管の機能を評価しながら、徐々に投与量を増やしていくもそれ以外では、同様の組成の経腸栄養剤を EN が不可能な状態でなければ、少量であっても入院後早期に EN を開始することが重要である。また、経腸栄養剤を薄めての投与は行わない。

## 7-3. 目標投与エネルギー量

必要エネルギー量は、Harris-Benedict の式を用いる方法や間接熱量計を用いて実際に測定を行う方法がある。簡易的には高度のりい瘦や肥満を除いた成人では、体重 (BW) ×25~30kcal/日 を目標とする。

## 7-4. 目標投与蛋白質量

高侵襲を伴っている集中治療患者では、創の治癒、免疫機能。体構成蛋白の維持などのため、蛋白質を十分に投与することがもっとも重要である。蛋白質として1.2~2.0g/kg (体重) /日が必要であり、重症熱傷や多発外傷ではさらに多量が必要である。非蛋白熱量窒素比 (non-protein calorie/nitrogen ; NPC/N) としては、70~100 程度が適当である。

## 7-5. TPN と脂肪乳剤

TPN は高濃度のブドウ糖とアミノ酸を含んだ浸透圧の高い静脈栄養剤を、中心静脈カテーテルを介して中心静脈内に投与する栄養投与方法であり、高い熱量の補給に加えて、アミノ酸の補給が目的である。電解質、糖、アミノ酸、ビタミンやさらに微量元素までが一体型のバッグに入ったキット製剤が販売されている。キット製剤は便利であるが、救急・集中治療領域では、電解質異常や急性腎不全の患者も多く、キット製剤では対応できない患者も存在するので、キット製剤の内容や特徴を十分理解し、対応できない場合には、患者ごとにブドウ糖液、アミノ酸液、電解質液を混合しながら個別に TPN を調製する必要がある。

脂肪乳剤は末梢静脈より投与が可能で、主成分はダイズ油と卵黄レシチンから成り、カロリー補給と必須脂肪酸補給の目的で使用される。至適投与速度は脂質量として0.1g/kg (体重) /時以下である。

## 7-6. 薬剤師としての栄養管理の役割

救急・集中治療分野の栄養管理は、単なる栄養状態の改善だけでなく、原疾患の治療に大きく関係しており、PN を中心とした薬剤に分類されている輸液栄養剤の使用、血糖コントロールにおけるインスリン製剤の使用などもあることから、栄養管理においても薬剤師は積極的に関与すべきである。

## 【引用文献】

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P126-130 より一部改編

8. 医療機器・医療材料の知識

8-1. 医療機器

救急医療では多くの医療機器が用いられている。

それらの医療機器を介して多くの薬剤が患者に投与されている。また、生命維持管理装置（人工呼吸器、補助循環装置、透析装置など）を使用している場合、安定して生命維持管理装置を作動させるためにも多くの薬が投与されている。

8-1-1. 呼吸に関連する医療機器

呼吸に関連する医療機器は体外式膜型人工肺装置、人工呼吸器、ハイフローセラピー装置などが使用されている。

体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）とは他の治療法に反応しない重症呼吸・循環不全例に対して体外循環を用いて行われるもっとも強力な呼吸補助手段である。

人工呼吸器は、気管チューブを介して用いる場合とマスクを介して用いる場合がある。マスクを介して人工呼吸を行うことを非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation: NPPV）と呼ぶ。

ハイフローセラピーは、高流量式鼻カニューレ酸素療法ともいわれる、近年広まった酸素療法の1つである。

各種呼吸療法の適応および侵襲度を示す（図1）。

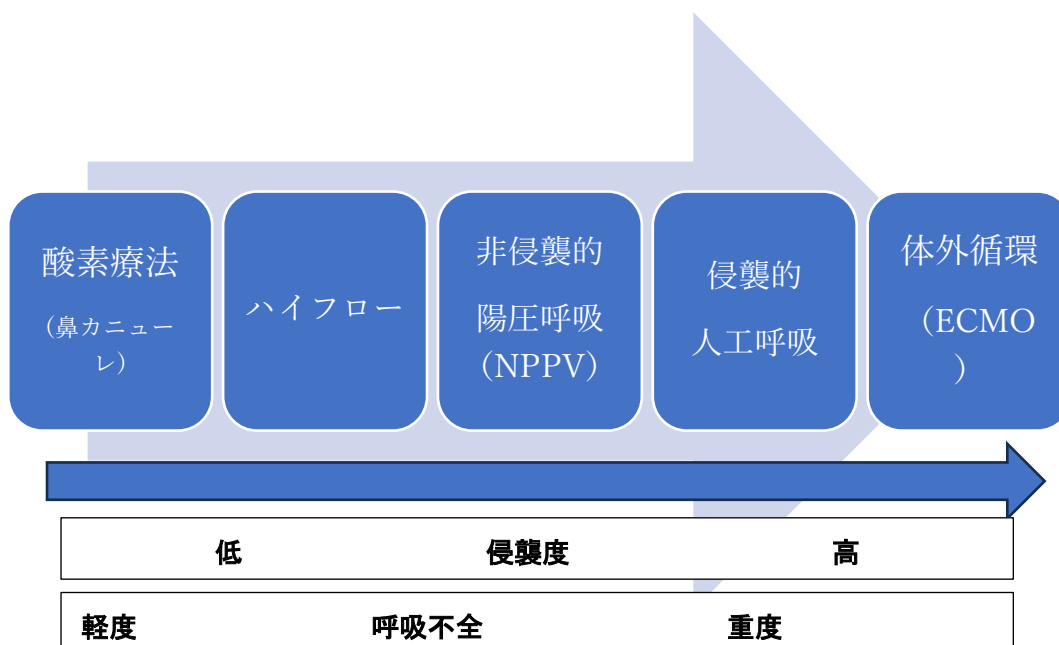


図1 各種呼吸療法の適応と侵襲度

(1) V-V ECMO

V-V ECMO は静脈から脱血した血液を人工肺で酸素化して静脈に送血することにより呼吸補助を行う。

(2) 侵襲的人工呼吸

・患者への接続

口腔から気管チューブを挿入する気管挿管を実施し人工呼吸器と接続するか、気管を切開して気管チューブを挿入し人工呼吸器に接続する。

・換気様式

患者の肺にガスを送り込むことにより、患者の肺内は陽圧となり圧が上昇する。患者の自発呼吸がない状態で強制的に設定されたガスを送り込む換気を調節換気、患者の自発呼吸に合わせて設定されたガスを送り込む換気を補助換気という。ガスをどこまで送り込むかは、最高気道内圧で設定する場合と、1回換気量で設定する場合がある。患者の自発呼吸と人工呼吸器による強制換気をどのように組み合わせるのか、この様式を換気モードという。

(3) 非侵襲的陽圧換気 (NPPV)

・患者への接続

口鼻もしくは鼻にマスクを装着し、マスクを介して人工呼吸器に接続する。

人工的に気道を確保していないため、自発呼吸があり自分自身で気道が確保できる患者に用いられる。マスクを介するため、ガスのリークがあることを前提に装置が設計されている。

(4) ハイフローセラピー (HFT) で用いられる機器

ハイフローセラピー (high flow therapy; HFT) とは、身に装着したカニューレからヒトの吸気流速に相当する流量 (30L/分以上) の酸素化されたガスを流し、吸気補助・CO<sub>2</sub> 洗い流しを行いつつ、酸素化の補助を行う装置である。

高流量のガスを鼻に流すが、高性能な加温加湿器で十分な加湿を行うため、鼻腔を刺激しない。

(5) 必要な薬剤

人工呼吸中の患者は、苦痛を軽減し安静を得るために、鎮静薬・鎮痛薬の投与が必要となる。また、体動やシバリングに伴う血行動態の悪化がある場合など、筋弛緩薬の投与が必要となることもある。近年ではプロポフォール (プロポフォール®、ディプリバン®) やデクスメドミジン (プレセデックス®) を使用することが増えている。鎮静の評価には Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) を使用することが推奨されている。



### 8-1-2. 循環に関連する医療機器

循環に関連する医療機器は体外式膜型人工肺（ECMO）装置、大動脈内バルーンパンピング（IABP）などが使用されている。

ここでは救急・集中治療領域で多用される ECMO と IABP について述べる。

#### (1) V-A ECMO

V-A ECMO は心停止などの緊急時にも迅速に対応できる強力な心肺補助装置である。大腿静脈から脱血カニューレ、大腿動脈から送血カニューレを経皮的に挿入する。回路に組み込まれた遠心ポンプで体外に取り出した静脈血を人工肺で酸素化した後、動脈へ戻す流量補助装置である。心拍出量の 50～70%の補助効果がある。経皮的な心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support; PCPS）ともいわれる。

#### (2) 大動脈内バルーンパンピング（IABP）

薬剤のみで心臓の機能をサポートできない場合、大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping ;IABP）が使用される。IABP は経皮的に大腿動脈から挿入したバルーンカテーテルを下行大動脈に留置し、心臓の動きに合わせてバルーンを収縮・膨張させ、心臓の補助を行う装置である。

心臓の収縮期（大動脈弁が開く直前）に合わせてバルーンを収縮させることにより、心臓の後負荷軽減を図る。心臓の拡張期（大動脈弁が閉まる時）にバルーンを膨張させることにより、拡張期圧を上昇させ、冠動脈の血流量増加を図る。

### 8-3. 代謝に関連する医療機器

救急・集中治療領域で多用される代謝関連医療機器は血液浄化療法で用いられる血液浄化装置である。血液透析（HD）・血液濾過透析（HDF）・血液吸着（HA）・血漿交換（PE）などの血液浄化療法が行われる。

#### 8-3-1. 血液浄化療法の原理

##### (1) 血液透析の原理

血液透析（hemodialysis; HD）の主な原理は拡散である。中空糸の内側に血液を流し外側に透析液を流す。この際に生じる血液内と透析液の溶質濃度差により溶質の拡散が生じ、血液中に必要な物質は透析液から補充し、不要な物質は血液中から排除する。また、透析液側から血液側に降圧（限外満過圧）をかけることにより、血液中の水分除去を行う。

##### (2) 血液濾過透析の原理

血液濾過透析（hemodiafiltration: HDF）は血液透析に加えて血液濾過も同時に行う。血液濾過は大量に限外濾過による水分除去を行うことにより、水分の除去と同時に溶質の除去を行うことができる。除去した水分は補充液を補液として加える。

##### (3) 血液吸着の原理

血液吸着（hemoadsorption ;HA）は病因物質が特定されている場合、それを吸着できる吸着膜を用いて吸着除去する治療法である。主に救急・集中治療領域では、敗血症性ショック

クに対してエンドトキシン吸着と、薬物中毒に対して、活性炭吸着が多用されている。

(4) 血漿交換の原理

血漿交換 (plasma exchange ;PE) は、血液中から血球と血漿を分離できる膜を用いて、血漿を取り除き廃棄し、廃棄した分と同等量の血漿成分〔多くの場合、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma ; FFP)〕を補充する。病因物質が複数あり吸着では取り除けない場合、病因物質の分子量が大きく血液透析や血液過透析では取り除けない場合、病因物質が不明な場合などに血漿ごと病因物質を廃棄することにより治療を行う方法である。血漿を交換する量の目安は患者の循環血漿量である。

8-4. 持続的血液浄化療法

循環動態が不安定な場合に、循環に対する影響を最小限にするため、体外循環する血液量を少なくし、透析液流量や補液流量も少なくして、物質除の効率を低く保ちながら、24時間かけて持続的に血液浄化を行う方法である (図2)。

間欠的な方法 (標準的な施行時間)	持続的な方法
血液透析 (HD) 3~5 時間	持続的血液透析 (CHD)
血液濾過透析 (HDF) 3~5 時間	持続的血液濾過透析 (CHDF)
血漿交換 (PE) 2~3 時間	持続的血漿交換 (CPE)

図2 .血液浄化療法の種類

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキストより一部改編

8-4-1. 血液浄化に必要な薬剤

血液浄化は体外循環を行うため、抗凝固薬の使用が必須となる。通常はヘパリンが使用されるが、出血傾向がある場合や出血を憂慮する場合はメシル酸ナファモスタットが用いられる。ACT を用いて続投与量のコントロールを行う。膜や回路に血液が凝固してしまい体外循環が維持できない場合などには、低分子ヘパリンを使用することもある。低分子ヘパリンは ACT で凝固時間を測定することができないため、一定量の投与が行われる。

8-4-2. 透析液と補充液

間欠的な血液透析を行う場合、透析液は1時間当たり30Lと大量に流す。よって濃縮された透析液原液を無菌化した水 (RO水) により薄めて使用する。

透析液は常に透析装置で作成されダイアライザに流される。

持続的な血液透析を行う場合。透析液の使用量は1時間当たり約800mLである。よって透析液は輸液製剤として無菌化されて薬剤メーカーで作成されたものを用いる。血液濾過透析で用いる補液も同様の物を用いる。

8-4-3. 溶除去の効率

溶質除去の効率は血液流量、膜の性能、溶質の分子量、透析液流量、過量 (補液量) など

により規定される。それぞれの血液浄化療法の特徴を述べる。

#### 8-5. 血液透析

尿素（分子量 60 ダルトン）やクレアチニン（分子量 113 ダルトン）各種アミノ酸など分子量 500 ダルトン以下の小分子量物質がとくに除去されやすい。透析液流量は 500mL/分固定で行われるが、血液流量は患者の状況により設定が変わる。小分子量物質の除去量は血液流量が増えれば増えるほど増加する。中～大分子量物質の除去率は、分子量が多いほど低下する。

※小分子量物質は分子量が「500 ダルトン以下」、中分子量物質は分子量が「500～5,000 ダルトン」、大分子量物質は分子量が「5,000 ダルトン以上」のものを指す。

##### 8-5-1. 透析による薬物除去

救急・集中治療領域での急性腎不全に対する透析では蛋白の透過を抑えた透析膜（ダイアライザ）を用いることが多い。運常アルブミンなど蛋白質と結合する薬剤（蛋白結合率が高い薬剤）は除去されにくい、慢性腎不全患者には蛋白が透過される透析膜を使用することがある。どの程度の分子量の薬剤が透析により除去されるのかは、透析膜の性能表を確認する必要がある。また、透析で除去される部分は主に細胞外液であり、細胞外液以外に広く分布する薬剤（分布容積が高い薬剤）は透析で除去されにくく、透析にて血中濃度が低下しても、リバウンドが生じ、透析後に血中濃度が高くなることがある。

##### 8-5-2. 膜素材による薬剤吸着

血液透析や血液／過を析で用いられる膜で、吸着性能を有する膜素材は AN69 と PMMA である。AN69 と PMMA は共に蛋白質を吸着することが可能であり、とくに救急・集中治療領域では敗血症性ショックなどで生じるサイトカインを吸着除去する目的で用いられることがある。

#### 8-6. モニタリング

##### 1) ベッドサイドモニタ、セントラルモニタ

ベッドサイドモニタは「患者監視装置」「生体情報モニタ」ともいわれる。病棟では主に心電図、SpO<sub>2</sub>、呼吸数のモニタリングが行われるが、救急・集中治療領域ではさまざまなパラメータが測定される。このようなパラメータをナースステーションなどで集中的に監視するためのモニタがセントラルモニタである。

##### 8-6-1. 心拍出量計

主に肺動脈（スワン・ガンツ）カテーテルを用い熱希釈法にて心拍出量を測定する機器と、動脈圧波形を解析することにより心拍出量を導出する機器が用いられる。末梢血管抵抗値

や循環血液量の指標となるパラメータの算出も可能である。

### 8-7. 輸液・輸血

#### 8-7-1. 輸液ポンプ、シリンジポンプ

薬剤を正確に、一定量を持続的に投与するのに用いられるのが、輸液ポンプとシリンジポンプである。輸液ポンプはバッグ製剤の投与に用いられ、フィンガの蠕動運動により薬液を送り出す。シリンジポンプはシリンジに充填した薬剤の微量投与に用いられ、輸液ポンプよりも注入精度が高い。よってカテコラミンなどの血管作動薬はシリンジポンプが用いられることが多い。

#### 8-7-2. 輸液・輸血加温装置

外傷におけるショックなどで、急速に大量の輸液や輸血が行われる。冷えた輸液・輸血が投与されることになると体温が低下し、末梢循環障害や不整脈の発生につながるようになる。これを防止するために輸液・輸血加温装置を用いる。

#### 【引用文献】

一般社団法人 日本病院薬剤師会/一般社団法人 日本臨床救急医学会、改訂第2版 薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト、へるす出版、P61-80 より一部改編