

平成28年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成29年 3月31日

研究・研修課題名	第43回日本小児臨床薬理学会 小児薬物療法薬剤師セミナー参加
研究・研修組織名（所属）	薬剤部（薬剤部）
研究・研修責任者名（所属）	原 ゆかり（薬剤部）
共同研究・研修者名（所属）	原 ゆかり（薬剤部）

目的及び方法、成果の内容

①目 的（800字程度）

小児科領域で繁用される薬剤のうち、小児に適応がなく、小児での用量が添付文書に記載されていないものも多い。また、小児において薬剤の用量は患者の年齢、体重、体表面積などによってそれぞれ異なり、相互作用や副作用は成人以上に影響が出やすい。そのため薬剤の安全管理は難しく、小児科領域の専門知識をもった薬剤師が医療チームの一員として小児の薬物療法に参画することは非常に重要である。このような現状の中、小児薬物療法に参画するための能力と適正を備え、適切な助言および行動ができる薬剤師の養成を目的として、日本小児臨床薬理学会と日本薬剤師研修センターが「小児薬物療法認定薬剤師制度」を設立した。当院は小児センター、NICU、GCUを有しており、一刻を争う治療が安全に行われるためには、小児科領域の広範囲な知識やスキル習得した小児薬物療法認定薬剤師を育成し、病棟薬剤業務をおこなうことが必要である。研修実施者は平成26年5月に小児薬物療法認定薬剤師の認定資格を取得しており、平成29年の更新のためには日本小児臨床薬理学会への参加およびセミナーの講習が必須である。講習会は、小児臨床薬理学会によって開催されるものであり、小児薬物療法認定薬剤師の認定資格を更新するために必須の研修となっている。研修実施者は小児薬物療法認定薬剤師の資格を取得しており、本講習会へ参加させることにより、認定更新に必要な単位を取得できるほか、講義を聴講することで小児薬物療法認定薬剤師に必須な最新の知識を修得することができ、より有効で安全な薬物療法の実施に貢献できるものと思われる。

②方 法（800字程度）

第43回日本小児臨床薬理学会 小児薬物療法薬剤師セミナー

時期：平成28年11月11日～12日

会場：東京（ホテルアジュール竹芝）

薬剤師1名が参加し、セミナーを受講する。派遣した薬剤師が部内で研修内容を報告することにより他の薬剤師へ知識を伝達する。

<特別講演>

「処方箋とお薬手帳の電子化にみる課題について」

日本医師会常任理事 石川広己

<教育講演1>

「新生児の薬物動態からみた薬の使い方」

シンナシティ小児病院医療センター 福田剛史

<教育講演2>

「こどもへの向精神薬の使い方」

名古屋大学医学部附属病院 親とこどもの診療科 岡田俊

<シンポジウム>

「散薬の問題点と使い方」

講演1 小児用散薬の特徴と問題点

国立成育医療研究センター 石川洋一

講演2 日本固有のカルチャー 散薬小児分包と分包機の発展

株式会社ユヤマ 森和明

講演3 患者様の服薬アドヒアランス向上に向けた分包機性能の向上

株式会社メルス 朝来野英彦

講演4 散薬調剤を考える

明治薬科大学 治療評価学研究室 伊藤明彦

<ミニシンポジウム「小児の同意と説明の仕方 - 臨床研究の視点で -」>

講演1 こどもにおける説明と医師決定：教育学的・倫理的観点から

国立成育医療研究センター 医学倫理研究部 松井健志

講演2 臨床場面で感じるこどもの病気・医療に対する認識と臨床試験の説明の難しさ

神奈川県立こども医療センター 井坂久美子

講演3 臨床の現場で悩む、こどもへの説明と同意

東京都立小児総合医療センター 友常雅子

<小児薬物療法薬剤師セミナー「小児感染症における薬の使い方」>

オーガナイザー・座長

国立成育医療研究センター 石川洋一

昭和大学東豊洲病院 田中克己

講演1 ヒブ、肺炎球菌ワクチン導入後の小児侵襲性感染症に対する抗菌薬治療の変化

新潟大学大学院医師学総合研究科 齋藤昭彦

講演2 尿路感染症の抗菌薬療法の適応と選択

東京都立小児総合医療センター 感染症科 堀越裕歩

講演3 抗インフルエンザ薬の適応と選択

静岡県立こども病院 小児感染症科 荘司貴代

<セミナー1「薬物動態からみた薬の使い方-免疫抑制薬を中心として-」>

講演1 免疫抑制薬の体内動態の特徴とその使い方

東京薬科大学薬学部 医療実務薬学教室 竹内裕紀

講演2 薬物動態からみたシクロスポリンの使い方-臨床医の立場から-

東京都立小児総合医療センター 総合診療科 幡谷浩史

<セミナー2 >

「小児造血細胞移植における薬の使い方-合併症対策と感染症対策」

国立成育医療センター 小児がんセンター 松本公一

<セミナー3>

「QTを延長する薬の使い方」

済生会横浜市東部病院 こどもセンター 岩本眞理

その他、一般講演あり。

③成 果 (データ等の図表を入れて2000字程度)

薬剤部より、小児薬物療法認定薬剤師の資格を有する原ゆかりが受講した。今年度は「こどもの薬の使い方」をテーマに、シンポジウムやスポンサードセミナーが開かれた。この学会には小児薬物療法認定薬剤師も多く参加するため、小児薬物療法薬剤師セミナーも同時に開催された。その内の一部を報告する。

【QT を延長する薬の使い方 済生会横浜市頭部病院こどもセンター 岩本眞理先生】

QT 間隔は心室金の活動電位持続時間に相当し、QT が延長すると心筋が電氣的に不安定になりやすい。この状態で心室期外収縮など、何らかの誘発因子が加わることにより多形性心室頻拍を引き起こす。この際に発生する多形心室頻拍のことを **Torsade de pointes (TdP)** と呼ぶ。TdP は失神や心室細動に移行して突然死につながることもある。

薬剤誘発性 QT 延長症候群とは QT 延長作用のリスクを持つ薬剤の投与により極端な QT 延長とそれに続く TdP が引き起こされることであり、頻度は稀であるがその心事故は回避しなければならない。QT を延長しうる薬剤として抗不整脈薬、向精神薬、抗菌薬などが指摘されている。これらの薬剤は常に QT 間隔が延長するのではなく、特定のリスクを有する患者だけに発生することがわかっており、QT 延長をきたすリスクとして低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症等の電解質異常、徐脈、心不全などがある。また、心筋イオンチャネルに遺伝子異常があるものの程度が軽い為に通常では QT 延長はなく、薬剤投与によって QT 延長を呈する例もある。

QT を延長する作用のある薬剤は先天性 QT 延長症候群の症例には使用しない。めまい、失神を来した症例で QT 延長の原因と疑われる薬剤を使用している場合は心電図を確認し薬剤を中止する必要がある。また、電解質異常、徐脈、心不全等のリスクファクターを除く、相互で QT 延長作用のある薬剤の併用は避ける、肝疾患や腎疾患など薬剤の血中濃度が上昇する状態を避ける。その上で使用しなければならない場合は心電図をモニタリングすることが望ましい。使用後 3-7 日ごろに心電図をとり、QTc460ms 以上、または使用前後で 60ms 以上の延長がある場合は使用を中止する。これらにより薬剤性 QT 延長症候群の事故を防ぐことができる可能性がある。

患者からの聞き取りとともに、臨床検査値や心電図モニタリングをおこなうことでハイリスク薬である QT 延長作用を持つ薬剤のリスク管理をおこなうことが必要であると感じた。

【OTC 医薬品の適正使用後にオピオイド中毒に至った女児例 富山大学小児科 仲岡佐智子先生】

小児における OTC 医薬品の危険性については諸外国から報告が相次いでいる。富山大学小児科では OTC 医薬品のジヒドロコデインによるオピオイド中毒で緊急搬送された小児患者について報告し、OTC 医薬品のあり方について警笛を鳴らしている。

既往に精神運動発達遅延、筋力低下のある 4 歳女児が OTC 医薬品である総合感冒薬を年齢による規定量よりも少量服用しその 4 時間後に顔色、活気不良を認め、意識障害、ショック状態のため敗血症性ショックの疑いで富山大学病院小児科に搬送。身体所見上、縮腫を認めていたため薬物中毒が疑われ、オピオイドが検出された。ナロキソンの投与より劇的に改善を認めたことからオピオイド中毒と診断された。当初は虐待が疑われたが否定的であり、オピオイド中毒を起こしうる物質としては総合感冒薬に含まれていたジヒドロコデイン以外には認めなかった。この患者の CYP2D6 の遺伝子型を確認したところ、Ultra Rapid Metabolizer であることが判明した。ジヒドロコデインをジヒ

ドロモルヒネに代謝する酵素が CYP2D6 であるため、急速にモルヒネに代謝されオピオイド中毒に至ったと考えられた。オピオイド中毒の急激な症例では重症敗血症と類似した臨床経過を呈するため診断も困難である。

日本には患者と同じ CYP2D6 の遺伝子型を有する人が 0.5%程度の頻度で存在しているとされており、同様の中毒症状を起こす危険性がある。現在のところ、OTC 医薬品使用について年齢による規制は設けられておらず、ジヒドロコデインをはじめとしたリスクのある成分が含まれていることがあるため、小児における OTC 医薬品のあり方について早急に検討が必要と思われる。

【小児造血細胞移植における薬の使い方 国立成育医療研究センター 松本公一先生】

造血細胞移植は、①適切な移植前処置、②適切な組織適合性 (HLA) を有するドナー、③適切な免疫抑制療法によって成し遂げられるが、近年この 3 原則も大きな変貌を遂げようとしている。今回はそのうち造血細胞移植に対する薬物療法について解説された。

1)免疫抑制剤の使い方

CNI (シクロスポリン、タクロリムス) は現代の造血細胞移植においてもゆるぎない位置を占めている。しかし、少子化からの血縁ドナーの欠如、再発・難治例に対して非血縁者間移植を待てない状況が増えていることから、比較的容易に入手可能となる HLA 半合致ドナーを用いた造血細胞移植 (ハプロ移植) が増加傾向にあり、同時に Johns Hopkins 大学の Luznik 博士らにより開発された新しい CVHD 予防剤として、移植後に大量シクロフォスファミド (CY) を用いることが増えつつある。

前処置を行い、移植後 3-4 日目に CY を 50mg/kg/day で投与し、免疫抑制剤を投与する方法であり、HLA 同胞間、非血縁者間でも応用されている。日本でも臨床試験が開始されたとのこと。

2)感染症予防

近年、心筋感染症治療薬の進歩、抗ウイルス薬の先制治療により、感染症による移植後合併症は低下している。免疫グロブリンはかつては CMV 感染予防は発熱性好中球減少症、細菌感染症の治療を目的として用いられてきたが、生存率の改善を認める報告はなく、ルーチンの投与は推奨されない。

3)移植後合併症の予防

腸で微小血管障害 (TAM) が起こると GVHD との判断がつきづらく、発症すると約半数が命を落とす。

造血細胞移植における消化管微小血管障害 (iTAM) の発症予防に関しては確立されたものはなく、TAM の予防に関して①Danapaloid ②リコモジュリン ③リメタゾンが有効であると考えられている。使用方法としては Danapaloid ははじめから使用し、発熱した場合リメタゾンを開始する。血小板の上がりが悪い、D-dimer が上昇する、FAD が上昇するなどの TAM の発症徴候がみられたらリコモジュリンを使用する。これらの薬剤の使用により、移植後早期の合併症は低減傾向にある。

当院小児科でも造血細胞移植が必要な患者には移植が行われており、実施にあたりスケジュールの確認や投与量・投与速度の確認、免疫抑制薬の TDM などに薬剤師も携わっている。今回の最新の知見を、今後の薬学的介入に活かしていきたいと思う。