# パスからニュース統合版

## PASkaraNews(No.1～No.573)

著　者

足　立　博　一

本統合版は２００７年１月から開始した本ニュースを２０２５年６月の５７５号までを集めたものです。

ワードの統合版としていましたが私のホームページの容量に空きがあったためＰＤＦ版として公開しまします。ＰＤＦでも検索機能を使うとどの号に目的とする用語(たとえば薬品名や病名等)があるか検索できます。

ただし内容的に不正確なものは欠番扱い、改訂したものは改訂号を示しています。また掲載当時の薬剤師業界の一般認識という歴史的な意味合いも込めてあえて古い記事も掲載していますので、記事内容を利用する場合は最新の添付文書などを確認してください。またお使いのパソコンの種類やワードのバージョンによってページがずれる場合もありますのでご考慮ください。

本文の項目の**）数字**は対応するニュースの号数に対応させています。

## 575) 薬剤師によるワクチン接種薬　2025 年 6 月 22 日

### ①国民民主党の田村麻美参議院議員の提案

薬事日報の**２０２５年６月２０日**配信の内容によると、６月１７日に行なわれた参議院**厚生労働省委員会**で「感染症危機発生時に**ワクチン接種の担い手**として**薬剤師を加える**ことを検討するよう求めた」とありました。以下、その内容を記します。

【２０２２年に政府の「新型コロナウイルス感染症の対応を踏まえたワクチン接種・検体採取の**担い手**を確保するための対応のあり方等に関する検討会」が公表した報告書では『感染症発生時に医師、看護師以外にワクチン接種の担い手となることが適当な職種として歯科医師、救急救命士など５職種が挙げられている。一方、**薬剤師は対象外**としたものの「担い手確保の枠組みを創設したことの効果を評価した上で、薬剤師も含めてこうした状況が生じた場合の**対応を考えていく**ことが重要」としている』。

これを踏まえて田村氏は「薬剤師の機能強化の一つとして**ワクチン接種の担い手**とすることも検討項目として入れるべき」と迫り「薬剤師を対象に加えるに当たり、薬液投与の手技を**薬学部の課程に盛り込む**などの課題もあるので、早期に評価して**取り組みを進める**必要がある」とした。

これに対し内閣感染症危機管理統括庁の神谷隆内閣審議官は「有事に**必要な打ち手を確保**できるよう**厚労省で検討**していくものと認識している。関係省庁と連携しながら政府行動計画の進捗状況のフォローアップ等を通じ、次の感染症危機に向けて万全を期していきたい」と回答した】。

### ②せっかく６年制になったのに…

看護師は医師の指示の下に重大なリスクを伴う動脈注射など以外の注射は認められていますが、薬剤師にはインスリンなどの患者への自己注射への**指導**は認められているものの注射そのものは認められていません。当然、そのような教育や訓練を受けていないからでもあり、法的にも許容されていないからですが、個人的には簡単な注射手技なら薬剤師も実施しても良いと思っています。

過去の話に遡りますが、大学病院時代の薬事委員会では司会進行役兼薬剤部の方針を伝える係を薬剤部長がしていました。薬剤部長の目の前にはコの字型に並んだテーブルに各診療部の代表者が並び、薬剤部長の後の席には私を含めた医薬品情報室(ＤＩ)担当者、その後には大学の管理関係者が並ぶという配置でした。どのような経緯だったかは今では覚えていませんが、薬剤部長がいきなり**薬剤師は静脈注射だってできる**と言い出したのです。動物実験でしか静脈注射の経験がない私はビックリしたことを覚えています。確かにそれなりの教育実習を受けていればできると思いますが…とその時は思ったものです。また大学病院時代に富山県病院薬剤師会の会報に将来的に「**薬剤看護師**」という薬剤師資格をもったナースが現れて薬剤師の知識を持った上で患者さんに直接様々な手技を行なえるので病院薬剤師の地位が危うくなるという想像物語を投稿した覚えがあります。時代は過ぎて病院薬剤師の病棟業務は着実に進み、また医薬分業も進み保険薬局が過多気味となり来年の調剤報酬改定が、ものすごく気になる時期になってきました。将来的に薬剤師がワクチン接種における皮下注射、筋肉内注射は医師の指示の下に認める法改正、さらにせっかく６年制になったのだから薬学教育への導入があっても良いのではないかと思うのですが、いかがでしょう。もちろん病院・薬局問わず実際にワクチン接種を必要とする場合は普段の業務では注射はしていないので事前の何らかの再研修は必要となるでしょうが。

（終わり）

## 574) 心不全とネプリライシン阻害薬　　2025 年 6 月 22 日

昨年の２０２４年の調剤報酬改定の**調剤後薬剤管理指導料**の対象疾患患者が糖尿病患者の他に**慢性心不全患者**が追加されました。どのようなフォローが必要かの成本や雑誌記事も出ていますし、各薬局での指針も出ているかと思います。近年、慢性心不全の治療薬に利用されるようになってきたのがネプリライシン阻害薬です。ネプリライシン阻害薬(サクビトリル)は単剤製品ではなくアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(**ＡＲＢ**)のバルサルタンとの複合製剤として**エンレスト®**の名前で２０２０年８月にノバルティス社から発売されました。一般名はサクビトリルバルサルタンでアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(**ＡＲＮＩ**)と分類され投与後すぐにサクビトリルとバルサルタンに解離して、サクビトリルはさらに活性体の **sucubitrilat** となってネプリライシン(**ＮＥＰ**)を強力かつ選択的に阻害するとされ、適応症は心不全と高血圧になります。心室収縮不全型の慢性心不全(ＨＦｒＥＦ：ヘフレフ)での治療法はＡＲＢ、アンジオテンシン変換阻害薬(**ＡＣＥＩ**)、ＡＲＩを含む**レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(ＲＡＡＳ)阻害薬**と**β遮断薬**、**ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(ＭＲＡ)**の３分野の薬が推奨されています。さらに近年では一部の**ＳＧＬＴ２阻害薬**がＨＦｒＥＦとこれまで予後改善効果の無かった左心室拡張不全型心不全(ＨＦｐＥＦ：ヘフペプ)にも予後改善がしめされています。今回はネプリライシン関連のお話になります。

### ①ネプリライシン(ＮＥＰ)とは

心不全解説書やＰｕｂＭｅｄで「neprilysin AND substrate」と検索すると結構な数の文献がヒットしてきます。全部見る気は無かったので抽出してみたところ、概ね次のような共通項が見えてきました。

・体内の様々な場所に存在する膜結合型の亜鉛メタロエンドペプチダーゼ(亜鉛を活性中心にもつペプチド分解酵素)。

・基質特異性は比較的低い、つまり以下に示す体内の種々のペプチドを分解します。

**Ｎａ利尿ペプチド(ＡＮＰ、ＢＮＰ)**、**アンジオテンシンⅡ**、インスリン、エンケファリン、サブスタンスＰ、**ブラジキニン**、エンドセリン、ニューロテンシン、アミロイドβ、ＧＬＰ-１などなど。

・ＲＡＡＳ阻害薬、β遮断薬、ＭＲＡを併用すると予後改善が認められたもののまだ不十分で、より高い改善が求めるためにネプリライシン阻害薬を利用した治療が考えられた。

### ②サクビトリルバルサルタン(エンレスト®錠)

復習の意味で話を進めていきますが、

・心不全時には心臓のポンプ機能が低下して低血圧傾向となっています。その状態を改善するために体は**交感神経**を高め心臓の収縮能力や心拍数を上げます。さらに**ＲＡＡＳ**を活発化させアンジオテンシンⅡの作用で血管収縮し血圧を上げ、さらにＲＡＡＳ系の最終産物である**アルドステロン**の腎臓への作用でＮａと水の再吸収を促して血管内容量を増加させ血圧を上げます。このようにして心不全状態を改善しようと体は反応しますが、この反応が強すぎると反って心臓に負担をかけてしまいます。さらにアルドステロンの受容体は心臓や血管にも存在しておりアルドステロンの過剰な反応は心肥大につながり、これも心不全に悪影響を与えます。

☛従って慢性心不全(特にＨＦｒＥＦ)に対する治療薬として交感神経亢進に対して**β遮断薬**、ＲＡＡＳ亢進に対して**ＲＡＡＳ阻害**薬、アルドステロンの過剰反応に対して**ＭＲＡ**が利用されます。

・心機能が弱った状態では静脈側から戻ってきた血液を効率よく動脈側に流すことができず、また動脈側の流れも滞るため逆流圧が生じて、心臓内に血液が貯留して圧がかかります。心臓内の圧を軽減するために心室からはナトリウム利尿ペプチドの**ＢＮＰ**や心房からはナトリウム利尿ペプチドの**ＡＮＰ**を分泌してＮａ利尿の促進や血管を拡張して心臓への負担を軽くします。

☛体内にあるネプリライシンは心臓が自らを守るために分泌したＢＮＰやＡＮＰを分解してしまい

ます。前記の３分野の薬を併用しても効果に限界があるのはＢＮＰ等が十分に作用しないためとされ、ここでネプリライシン阻害薬の登場となるわけです。

・ネプリライシン阻害薬によってＢＮＰ等の利尿効果や血管拡張効果が温存され心不全に良い効果を示すわけですが、１）で示したようにネプリライシンの基質特異性は非常に低く色々なペプチドを分解してしまいます。その中にアンジオテンシンⅡがありました。ネプリライシン阻害薬を投与すると分解されていたはずの一定量のアンジオテンシンⅡが温存されて、その受容体（ＡＴ１）に作用する量が増えて血管収縮、血圧上昇、心肥大、副腎皮質でのアルドステロン合成促進など心不全には良くない方向に作用してしまいます。そこでＡＴ１を直接阻害するＡＲＢを一緒に投与することでネプリライシン阻害薬によるデメリットを解消しているわけです。

**③複合製剤の相手薬にＡＣＥＩではなく何故ＡＲＢが選ばれたのか？**

ネプリライシンの基質特異性の低さは２）項のようにブラジキニンも含みます。ネプリライシンによってある程度の量に抑えられていたブラジキニンがネプリライシン阻害薬によって分解されずに残存します。本成分は血圧降下作用やインスリン抵抗性改善作用もあり、決して悪くはない成分なのですが、一方で空咳、味覚障害、血管浮腫などの悪影響も知られています。そのような状態の時にＡＣＥＩを投与するとどうなるか？ＡＣＥはアンジオテンシンＩからアンジオテンシンⅡへの変換酵素でしたが、ブラジキニンを不活性化する酵素でもありましたからＡＣＥＩによってブラジキニンが増加します。ネプリライシン阻害薬とＡＣＥＩの組合わせ製剤は体内のブラジキニン量を増やして、リスクも増大する可能性が高いということになります。その点ＡＲＢは元々ブラジキニンを増やさないはずなので安全と言えるでしょう。

☛添付文書では特にＡＣＥＩからＡＲＮＩへ切り替える際には３６時間の休薬期間を設けることになっている根拠にもなります。

**④他の体内ペプチドへの影響はあるのでしょうか？**

影響があるとすれば添付文書の副作用に反映していると思われるのでそこを見てみましょう。

**インスリン、ＧＬＰ−１**：分解されなくなるので低血糖方向に作用するはず。重大な副作用に低血糖があるもののバルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定したとあるので本阻害薬とは無関係か？低血糖の頻度は増えるか少し注目か？

**エンケファリン**：分解されないので鎮静、多幸感がでやすいか？関係ありそうな眠気、不眠があるがこれもバルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定したとある。

**サブスタンスＰ**：痛覚の神経伝達物質が分解されなくなる。関節・腰背部・筋肉痛があるがこれもバルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定したとあるので今後注目か？

**エンドセリン**：血管収縮作用があり、拮抗薬が肺動脈姓高血圧症治療薬となる。分解されないエンドセリンの血管収縮作用は心不全状態には良くないがそれに関する副作用はない。

**ニューロテンシン**：肥満に関与する脂肪酸の吸収促進するペプチドだが特に肥満の記載はない。

**アミロイドβ**：認知症に関与するペプチド。認知機能への悪影響に関する記載は特にない。

以上のペプチドへの影響は今後長期間様子を観察していないと出てこないかもしれません。

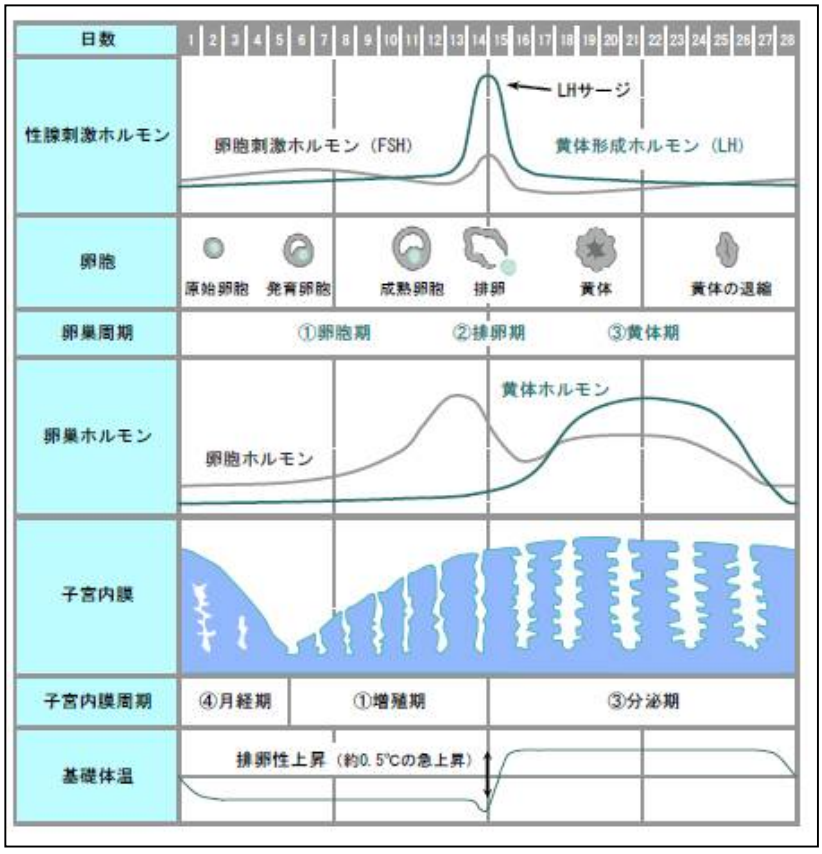
（終わり）

## 573) 緊急避妊薬レボノルゲストレル　2025 年 6 月 16 日

本ニュース５７２号では女性ホルモンの一つの卵胞ホルモン(エストロゲン)を取り上げましたが、今回はもう一つの女性ホルモンの**黄体ホルモン**の薬で２０２４年の調剤報酬改定から調剤基本料の地域支援体制加算の要件の中で薬局に常備するようになった**緊急避妊薬(いわゆるアフターピル)**の話題を取り上げてみました(普段は２ページに収めるニュースですが４ページになってしまいました)。

### 1. 月経周期の基本的な知識

まず月経周期と女性ホルモンの役割について簡単に復習すると(次図：ｱﾙﾌﾚｯｻ SAFEDI より)、通常の女性の生理周期では月経の終了時に視床下部からゴナドトロピン放出ホルモン(**ＧｎＲＨ**)が放出され、それが脳下垂体を刺激すると特に卵胞刺激ホルモン(**ＦＳＨ**)がより分泌され卵巣に作用し卵胞を成熟させます。それに呼応して卵胞から**エストロゲン**が分泌されます。




この時は**卵胞期**と呼ばれエストロゲンによって子宮内膜が細胞分裂をして肥厚していきます。エストロゲン量がある程度増えると脳下垂体から黄体形成ホルモン(**ＬＨ**)が大量に分泌(**ＬＨサージ**)されて**排卵**がおこります。ガイトン生理学(原著第 13 版)によると通常はエストロゲンの増加は上位の脳組織(脳下垂体等)へ**負のフィードバック**を働かせますが、排卵**前**の一定の時期だけは**正のフィードバック**がかかり顕著なＬＨの増加とそれよりは少ないですがＦＳＨの増加も引き起こします。排卵後の卵胞は**黄体へと変化**し黄体ホルモンと卵胞ホルモンを分泌します。黄体ホルモンは卵胞ホルモンの子宮内膜増加作用を抑制し子宮内膜の厚さを一定に維持すると共に受精卵を着床しやすい環境にします。しかし受精卵が子宮内膜に着床しないとやがて黄体はほぼ完全に退縮しエストロゲンとプロゲステロンの分泌も減少し肥厚した子宮内膜を支えきれなくなり脱落して月経を引き起こし次の月経周期へと進み、この周期を約２８日単位で繰り返していきます。

### 2. プロゲステロンの基本的な知識

天然の卵胞ホルモンは３種類(エステレロールを含めると４種類)ありましたが、天然の黄体ホルモンはプロゲステロンの１種類のみです。プロゲステロンは肝臓を１回通過するだけでほぼ完全に代謝され活性の無いプレグナンジオールになり尿中に排泄されます。そのため天然のプロゲステロンを経口投与してもほとんど効果がありません。そこで合成された黄体ホルモンの登場となりますが合成黄体ホルモンもほとんどが代謝され不活性化されます。それでも医薬品では合成黄体ホルモンが利用されます。合成黄体ホルモンの作用はその成分によって男性ホルモン作用、蛋白同化作用、抗卵胞ホルモン作用、抗男性ホルモン作用と多岐に渡ります。また発売年別に第１～第４世代にも分類されています。下表に各

世代別の代表的な合成黄体ホルモンと代表的な活性比を示します。

| 世代 | 合成黄体ホルモン | 黄体ホルモン活性 | 卵胞ホルモン活性 | 男性ホルモン活性 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | ノルエチステロン | 1．0 | 1．0 | 1．0 |
| 2 | レボノルゲストレル | 5．3 | 0．0 | 8．3 |
| 3 | デソゲストレル | 9．0 | 0．0 | 3．4 |
| 4 | ドロスピレノン | ― | ― | ― |

本表はノルエチステロンを基準にした Dickey(**1994**)の報告より作成したため２００６年から登場した**第４世代**の活性比較は**載せていません**が、抗アンドロゲン作用、抗ミネラルコルチコイド作用があるとされています。今回取り上げる緊急避妊薬は**第２世代**のレボノルゲストレルになります。

黄体ホルモンの作用機序は他のステロイドと同様に細胞質内にある専用の受容体に結合した後、その複合体が核内へ移動しＤＮＡの特定部位に結合して対応する蛋白質が発現され機能を発揮します。

プロゲステロンの作用は多様で主な作用は次のようになります。

**①エストロゲンの子宮内膜の増殖を抑制して黄体期に受精卵が着床しやすいように子宮内膜腺の分泌を亢進する。**

**②子宮頸管内分泌物を粘性に変化させ精子の進入を妨げる。**

③エストロゲンと共に乳腺を発達させる。

④基礎体温を上昇させる。

⑤鎮静・催眠作用もあるが、うつや不安の発現もある。

⑥Ｎａイオン・体液貯留（腎尿細管でのアルドステロンとの競合でＮａイオン再吸収を阻害）。

⑦脂肪の蓄積（リポ蛋白リパーゼ活性を刺激）。

⑧インスリン増加を高め肝でのグリコーゲン蓄積を促進など。

☛避妊薬の機序には主に①と②の作用が関与してきます。

## 3. 計画的な避妊用の低用量ピルの作用機序

今回の緊急避妊薬レボノルゲストレル(ノルレボ®)を取り上げる前に**計画的な避妊**を目的にした薬剤の作用機序を復習してみたいと思います。低用量ピル**卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤**で、卵胞ホルモン量を１日５０μｇ未満と**低用量**とし、２１日間服用後に７日間休薬が基本的な服用方法になる製剤で「視床下部(ＧｎＲＨ分泌)→脳下垂体(ＦＳＨ、ＬＨ分泌)→卵巣(エストロゲン、プロゲステロン分泌)→子宮内膜への作用」という女性ホルモン分泌調節メカニズムに次のような３つの機序が関与すると考えられています(処方がわかる医療薬理学 2024･2025 から)。

**a. 経口投与された合成卵胞ホルモンや合成黄体ホルモンの血中濃度が高くなることで、視床下部や脳下垂体に負のフィードバックが働きＧｎＲＨ、ＦＳＨ、ＬＨ分泌が抑制され、特にＬＨの分泌抑制が排卵を抑制する。**

**b. 前項の負のフィードバックによりエストロゲンとプロゲステロンの分泌が抑制されて子宮内膜の増殖が抑制され、かつ子宮内膜の安定化も抑制されるため受精卵が着床しにくくなる。**

**c. 内服したプロゲステロン成分で子宮頸部の粘性が増して精子が子宮に到達しにくくなる。**

以上の機序から低用量ピルでは正しく服用すると**１００%に近い確率**で避妊が可能とされています。ちなみに卵胞ホルモンを低用量にすることで**血栓形成へのリスクが減少**します。

## 4. レボノルゲストレルの単回投与による避妊機序は？

計画的な避妊薬の低用量ピルでは前記 a.～c. のように排卵の抑制、たとえ卵子が精子と受精してもその受精卵が子宮内膜に着床しにくい環境にする等の機序で避妊を成立しにくくする機序でしたが、合成黄体ホルモン製剤のレボノルゲストレルの**単回投与だけでどれだけ避妊が可能**になるのでしょうか？製造販売元の「あすか製薬」の資料では主な作用は**排卵の抑制**、前出の「処方がわかる医療薬理学」でも主な作用は**排卵を遅らせ受精されなくすること**、他に子宮内膜増殖を抑え**受精卵の着床の阻止効果**があるので**排卵前、排卵後でも避妊効果がある**としています。ところで本剤は性交後**７２時間以内**に服用するように指示されています。この７２時間(３日)以内という時間にはどのような意味があるのでしょうか？ガイトン生理学によると次のような記述があります。『精子が膣内に放出されると**５～１５分**以内で膣内⇒子宮頸管⇒子宮⇒卵管へと移動し、タイミングが良ければ卵管で卵子と遭遇して受精卵となる。受精卵が卵管から子宮へと戻る際には様々な障壁があるため**３～５日**が必要』。つまり受精卵が子宮内膜に**着床するまで**に最低でも**３日間の猶予**があることになり、これが性交後７２時間以内に服用という根拠になっていると思われます。なお女性生殖器経路に射精された**精子の平均余命は１～２日**(最大５日の資料もあり)とされており、一方の**卵子の排卵後の寿命は２４時間(１日)**で、卵子と精子の寿命の差も受精に大きく関与してきます。ここで１ｐの月経周期の図の３行目の**卵巣周期のいつに性交をしたか**で避妊が成立していくかを考えていきたいと思います。

**①卵胞期の性交**

エストロゲンの分泌が増加しはじめ子宮内膜が増殖する時期になります。ここは**排卵をしていない時期**になりますから、この時期に性交をしても受精卵はできないはずです。しかしガイトン生理学では女性生殖器経路に射精された**精子の平均余命は１～２日**とされていますので性交が排卵日に近いほど受精する可能性が高くなります。卵胞期の性交後のレボノルゲストレルの服用は**b. の効果**による子宮内膜増殖抑制、排卵予定日に近いほど **a. の効果**による排卵抑制効果が期待できると思われます。

☛排卵予定日に遠い場合は妊娠の可能性は低く薬を飲む必要は無いのではないかと考えられますが、あくまでも排卵日は排卵**予定日**なので個人差や個人でも差があり予期せぬ妊娠を回避するためには服用すべきだとは思われます。

**②排卵期の性交**

ここも排卵前と排卵後での評価が分かれるところですが、**排卵前の性交**ですと①の卵胞期と同様に **a. と b. の避妊機序**と考えてよさそうです。一方、性交が排卵後の場合は既に排卵が成立しているため a. の機序はなく **b. の効果**で避妊が成立すると考えられます。排卵直後が最も妊娠の確率が高い時期と言えますが、この時の性交の避妊機序に前項の **c. の効果**はほぼ関わりは無いと考えられます。c. の効果は子宮と膣の間にある子宮頸部を精子が通り難くするものでした。レボノルゲストレルの単回投与のTmaxは２．９時間程度でレボノルゲストレルが血中から子宮頸部に到達した頃には、既に精子は１５分以内に卵管に到達しており卵管に卵子が存在していると受精する可能性が高くなり c. の効果は全く期待できないと思われ、この効果は計画的な避妊薬の黄体ホルモン成分として重要になると思われます。

☛受精卵が**着床**してしまうと**胎盤から女性ホルモンが合成・分泌**され始めますから下垂体-視床下部ルートの負のフィードバックは利用できなくなります。つまり外部からレボノルゲストレルなどの黄体ホルモンを投与しても避妊は成立しないということになります。

**③黄体期の性交**

この時期は子宮内膜が**十分に受精卵を受け入れる体制を整えている**時期になります。しかし前述したように**精子の平均余命が２日**前後、**卵子の排卵後の寿命が１日**前後なので黄体期のどこで性交したかによって妊娠する確率は変わってきます。排卵日から離れるほど妊娠する確率は減ってくる可能性が高く

なりますが、ここも個人差や個人でも差があり排卵時期が遅れる可能性があり予期せぬ妊娠を回避するためには本剤を服用して子宮内膜に着床しにくい状態する必要があると言えそうです。

**④月経中の性交**

理論的には妊娠に必要な子宮内膜が脱落している最中なので妊娠する可能性はゼロのはずなのですが妊娠した例もあるようです。月経期間の短さに伴う早めの排卵などが指摘されているようです。

## 5. あすか製薬さんの資料から

レボノルゲストレル(ノルレボ®)単回投与は**a. 排卵を抑制もしくは遅らせる効果**が強く期待できそうですが、もう一つの作用である**b.** 子宮内膜の抑制効果は１回のみの黄体ホルモンの増加(Tmax：2.9 時間、T1/2：24.7 時間)でどこまで負のフィードバックに寄与できるかが今一つ気になるところです。実際の避妊の実績をあすか製薬さんが発売後に実施した 2011 年 7 月から２年間の調査結果が公表されていますのでそれをみてみます。調査**５７０例**のうち**４例に妊娠**が確認されたとしています。単純に計算すると５７０例中５６６例で避妊が成立したのですから**９９．３%**(５６６÷５７０×１００(%))が妊娠阻止率だと思うのですが、実際には**９０．８%**としています。

この%の違いは妊娠しやすい期間としにくい期間があるので、それらを区別して考えないと正確な判断が下せないという背景があります。そこで実際には下記の妊娠阻止率で計算しています。

**妊娠阻止率＝(妊娠予定数－実際の妊娠数)/妊娠予定数×１００(%)**

妊娠予定数は排卵日から遠い日の性交ほど妊娠する確率が低いものの、排卵予定日と近い性交でも必ず妊娠する訳ではないとする右表欄外の文献の**妊娠確率**から計算されています。予測排卵日と性交日との差の日数別に症例数を当てはめた表が右(あすか製薬表を一部改編)になります。

| 予測排卵日と性交日との差の日数 | 妊娠確率 | 有効性解析対象症例数 | 妊娠予定数 |
|---|---|---|---|
| ≦－６日 | 0.00 | 95 | 0.00 |
| －５日 | 0.08 | 14 | 1.12 |
| －４日 | 0.17 | 17 | 2.89 |
| －３日 | 0.08 | 21 | 1.68 |
| －２日 | 0.36 | 25 | 9.00 |
| －１日 | 0.34 | 43 | 14.62 |
| ０日 | 0.36 | 40 | 14.40 |
| １日≦ | 0.00 | 268 | 0.00 |
| 不明 | 0.00 | 47 | 0.00 |
| | | **570** | **43.71** |

妊娠確率:Wilcox,A,J.et al.:New Engl.J.Med.,333:1517,1995
妊娠予定数：妊娠確率×有効性解析対象症例数

性交すると確実に妊娠する妊娠予定数(症例数×妊娠確率)を推算して、そこから実際に妊娠を阻止した率を求めることで真の妊娠阻止率を求めようという考え方になります。この例でいうとノルレボ®を飲まなかったら**４３．７１例**が**妊娠**していたけれども**４例の妊娠は抑えられなかった**と解釈できます。従ってノルレボ®の妊娠阻止率は**妊娠阻止率**＝(４３．７１－４)÷４３．７１×１００(%)＝**９０．８%**　となります。

今回妊娠した４例中３例は予測排卵日の翌日～３日後に服用、もう１例は月経周期が不順で排卵日に服用したと考えられています。十分な排卵抑制ができなかったため避妊効果が得られなかったとの考察がありました。**a.** の排卵抑制効果が本剤の主作用だと思われますが、表から見ると予測排卵後３～５日でも避妊効果があるようなので**b.** の子宮内膜への着床抑制効果も一定程度あるように見えます。

最初に発売されてから症例も増えているので阻止率も上がっている報告も目にしますが当初の実績はこうだったいう理解で良いかと思います。なお前出の「処方がわかる医療薬理学」では副作用のひとつに**悪心**があり、もし服用して２時間以内(Tmax は２．９時間)に悪心が起こり吐いてしまったケースでは薬も**一緒に吐き出された可能性**もあるので医療機関に相談することも指導しておきましょうとなっています。本剤のレクチャーを受けた薬剤師の皆さん、内容に矛盾は無かったでしょうか？

(終わり)

## 572) 第４の天然型エストロゲンとは　2025 年 6 月 11 日

２０２４年１２月に月経困難症に適応をもつ卵胞ホルモンと黄体ホルモンの配合薬(**アリッサ®配合錠**)が発売されましたが、その卵胞ホルモンは胎児の肝臓で生成される**エステトロール**という天然型で**Ｅ４**という略号で紹介されています。今回はこの周辺の話。

### １．天然の女性ホルモン(エストロゲン)とは

従来から知られている女性で生合成される女性ホルモンは**卵胞ホルモン**とも言われ、閉経前は主に卵巣で合成されます。卵胞ホルモンは天然、合成を含め複数あるため総称して**エストロゲン**と呼ばれます。従来から知られていた天然型は３種類ありエストラジオール(Ｅ２)、エストリオール(Ｅ３)、エストロン(Ｅ１)になり、その卵胞ホルモン作用はエストリオールを１とするとエストロンが１２、エストラジオールが８０となりエストラジオールの作用が圧倒的に強いとされています(ガイトン生理学より)。

各製品を紹介すると下記のようになります。

**①エストラジオール（Ｅ２）作用比：８０**

製品:**エストラジオール錠、エストラーナテープ、ディビゲル**など。

・エストロゲンは他の天然型、合成型を含めて消化管で良く吸収されますが、天然型は肝臓で急速されます。合成型は天然型よりは吸収が遅いとされます。

・ほとんどのエストロゲンは皮膚および粘膜からよく吸収されるため、全身作用、局所作用目的も含め外用薬の形の製剤があります。

・天然エストロゲンはグルクロン酸抱合体、硫酸塩抱合体として尿中に排泄されます。

**②エストリオール（Ｅ３）作用比：１**

製品:**エストリール錠、同膣錠**など。

・子宮体部への作用はE1、E2と較べてはるかに弱いですが、子宮頸管部や膣の分泌増加、子宮口開大などの作用は強いとされ、膣内の洗浄作用を回復し膣粘膜細胞の角質化を促進し炎症を抑えます。作用の強いE2とE1は肝臓で代謝されて、作用の最も弱いE3に変換されます。

**③エストロン（Ｅ１）作用比：１２**

製品:**プレマリン錠**(結合型エストロゲン)

・結合型と説明されていますが、3種類の女性ホルモンの**エストロン**、エクイリン、ジヒドロエクイリンの混合物であって決して互いに結合しているわけでは無さそうです。

・本剤のエストロゲンは妊馬尿を抽出源としています。人も同様なのですが妊娠中の胎盤からは女性ホルモンが大量に分泌され①で示したように、それらは尿中排泄されるので本剤も妊馬尿を利用しているわけです。

### ２．２種類あるエストロゲン受容体(ＥＲ)

エストロゲンを始めとするステロイドホルモンは細胞質内にある専用の受容体と結合すると核内に移動して特定のＤＮＡ領域と結合し特有のｍＲＮＡを転写し特有のタンパク質を合成して機能を発揮します。エストロゲンの受容体はエストロゲン受容体(ＥＲ)と呼ばれ、**ＥＲα**と**ＥＲβ**の２種類が知られており、その存在する部位によって存在数が異なっています。以下、特徴を示します。

**ＥＲα**：子宮、膣、卵巣に最も多く存在し、その他に乳腺、視床下部、内皮細胞にも存在します。

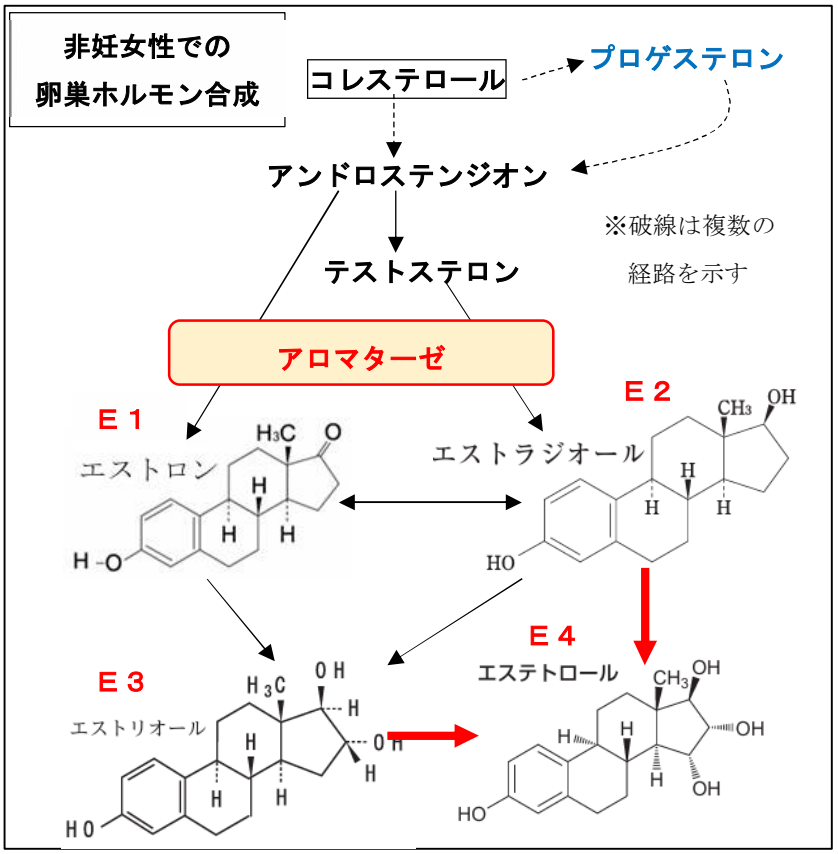
**ＥＲβ**：卵巣と前立腺に最も多く存在し、その他に肺、脳、骨組織、血管にも存在します。

上記のようにＥＲは女性特有臓器以外にも多く存在しています。量の多少を問わなければＥＲは全身に存在していると考えられエストロゲンの不足は様々な体調不良を引き起こすことが理解できます。またいずれの製剤にもある**血栓**に関する「禁忌」や「重大な副作用」はどちらのＥＲが特に関与するかは

分かりませんが肝臓での**凝固因子合成を増加**させるためとされています。

## ３．第４の天然型エストロゲン：エステトロール

エステトロールは第４番目の天然型になりますが胎児の肝臓でＥ２やＥ３から合成され胎盤を通じて母体中に移行して作用します(右図)。富士製薬の資料では**エステトロール**は**ＥＲα**に対してＥＲβの４～５倍の選択性があり、正確な効力比率は分かりませんが、ホルモン活性は**エストラジオールより弱い**としています。




子宮内膜症ではＥＲβの過剰発現による局所的な高エストロゲン状態になっており、それが子宮内膜症を悪化させるためＥＲα選択性の高いエステトロールは子宮内膜症に悪影響が少なく負のフィーバック機構により月経困難症治療に適すると考えられています。

さらに肝臓や血管内皮細胞への影響が少ないため血栓症のリスクが低いとも言われています。ただし禁忌や重大な副作用には血栓症がしっかりと記載されているので様々な血栓症の初期症状についてはしっかりと把握しておくことはこれまでのエストロゲン製剤と変わりが無いと言えます。

### 【エストロゲン合成のまとめ(おもにガイトン生理学による)】

上図は月経周期の**卵胞期**における卵巣でのエストロゲンの合成過程になります。出発物質はコレステロールでいくつかの過程を経て**アンドロステンジオン**や**テストステロン**という**男性ホルモン**ができます。さらに**アロマターゼ**という酵素により３種類のエストロゲンや今回紹介したエステトロールが合成されます。また合成過程で**プロゲステロン**(青字：黄体ホルモン)もできますが、これもいくつかの過程でアンドロステンジオンに変化してエストロゲンへと転換されます。ただし月経周期の**黄体期**になるとエストロゲンに転換される以上の大量のプロゲステロンが合成されるため、血中には大量のプロゲステロンが分泌されます。この時、多くのテストステロンも卵巣から分泌されるのではないか？と思いますが精巣から男性の血中に分泌される量のおよそ１/１５量との記載がありました。**妊娠時**ではエストロゲン、プロゲステロンともに卵巣ではなく**胎盤**から分泌されます。**閉経後**は**副腎皮質由来**のアンドロステンジオンが末梢組織でテストステロンへ変換後され、さらに脂肪細胞や肝臓に存在するアロマターゼによりエストラジオールに変換されて、閉経後の女性ホルモンの供給源になります。

(終わり)

## 571）ＡＲ拮抗薬の構造と重大な副作用　2025 年 6 月 4 日

本ニュース５６９号では最近発売された３種類の**アンドロゲン受容体（ＡＲ）拮抗薬**の「**重大な副作用**」に関連して復習してみましたが、その構造式と重大な副作用に関連性があるのかも気になるところです。結論としては「**分かりませんでした**」になるのですが、そのご紹介です。

### １．新旧のＡＲ拮抗薬の重大な副作用のまとめ

旧ＡＲ拮抗薬も含めた重大な副作用（●）をまとめると以下のようになります（添付文書より）。

| 商品名 | 肝障害 | 肺障害 | 心臓障害 | 血液障害 | 皮膚障害 | てんかん |
|---|---|---|---|---|---|---|
| オダイン | ● | ● | ● | | | |
| カソデックス | ● | ● | ● | ● | | |
| イクスタンジ | | ● | | | | ● |
| アーリーダ | | ● | ● | | ● | ● |
| ニュベクオ | | | ● | | | |

重大な副作用の詳細：**肝障害**（劇症肝炎を含む重篤な肝障害）、**肺障害**（間質性肺疾患）、**心臓障害**（心不全・狭心症・心筋梗塞等）、**血液障害**（白血球減少症・血小板減少症）、**皮膚障害**（中毒性表皮壊死融解症・多形紅斑・（**薬剤性過敏症症候群**を含む））。**てんかん**（痙攣発作・てんかん重積発作等）

☛アーリーダで見られる皮疹は主に体幹部が多く機序は明らかになっていないようですが皮膚症状発症者の９割弱が服用後３ヵ月以内に症状が発症するとされています（日経ＤＩ５月号より）。

### ２．新旧ＡＲ拮抗薬の構造式の比較

**①旧ＡＲ拮抗薬（図１）**

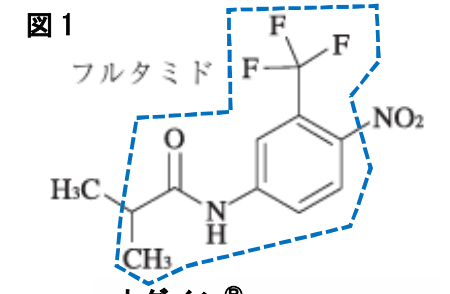
オダイン錠とカソデックス錠の構造で同一部位は図１の**青破線**で囲った部分になります。

新規ＡＲ拮抗薬でも見られるのですが右側のベンゼン環の５位部に**フッ素（Ｆ）が３個結合した構造**が特徴的で、さらにＯ＝Ｃ-ＮＨ-という**ペプチド結合**も共通しており、これらがＡＲを構成する蛋白質と可逆的に結合をするために最低限必要な構造と思われます。

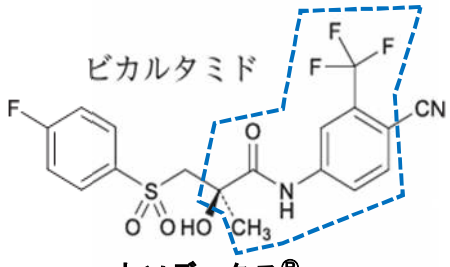
オダイン錠は新規ＡＲ拮抗薬を含めても最も小さな構造でＡＲと拮抗するための基本的な構造と思われます。

カソデックス錠はさらに左の方に分子鎖を延ばした構造になっており、カソデックスよりＡＲとの結合力が増しているのかもしれませんが詳細までは調べていません。

図１




オダイン®




カソデックス®

**②新規ＡＲ拮抗薬（図２）**

今度は新規ＡＲ拮抗薬の構造（図２）ですが第一印象として３薬ともに旧ＡＲ拮抗薬と較べると横長でアンドロゲンが結合するＡＲの部位をがっちりと覆うような印象があります。つまりＡＲと結合する部位が多いのではないかと推察されます。中でもイクスタンジ錠とアーリーダ錠の構造は非常によく似ています（図２**赤枠**）。

一方の薬で過敏症を起こすと他方の薬でも過敏症を起こす交差アレルギー反応を起こしそうな位

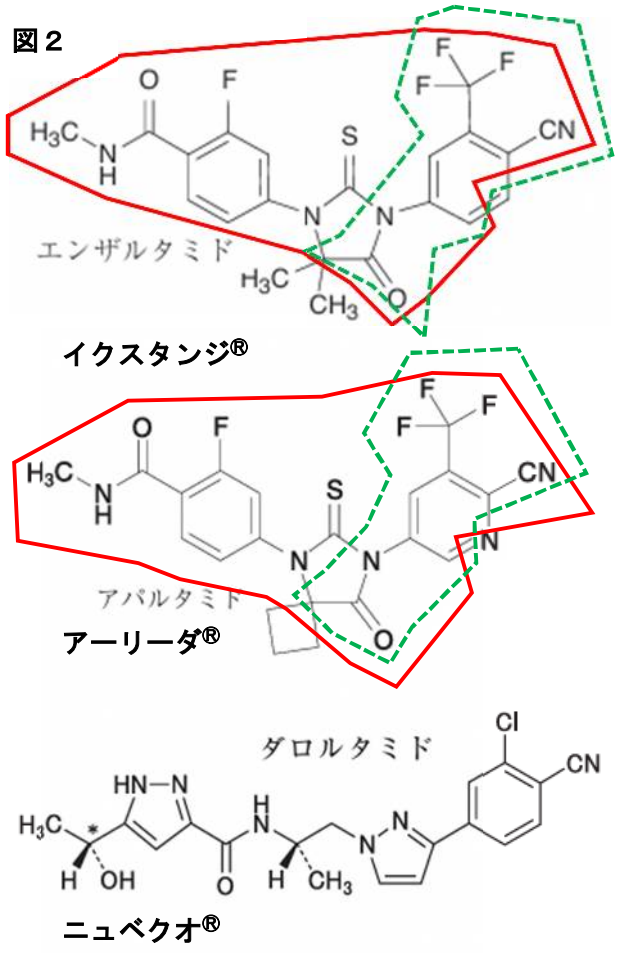
にこの２剤は似ていますが両薬の添付文書を見ても禁忌には「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」としか記載されていません。

添付文書に記載が無いからと言って交差アレルギーの可能性は否定できないと考えるのですがいかがでしょうか？また重大な副作用もほぼ同じではないかと思わせますがイクスタンジは２つ、アーリーダは４つとなっており構造上の微妙な差が重大な副作用の違いとなっているのか？は私レベルでは知る由もありませんが、２剤に共通する構造（赤枠）は**間質性肺炎**と**てんかん**に悪影響を与える構造なのかもしれません。

３番目のニュベクオ錠の構造（図２の下）は上記２剤の構造とは全く異なると言えます。あえて似た部分を言うのも憚れるくらいに違っています。つまり従来のＡＲ拮抗薬とは異なる受容体部位に結合してアンドロゲンと競合している可能性を示唆しているのではないでしょうか？

この構造の違いが重大な副作用の少なさ（１個）につながっている可能性がありますが、心臓への障害は免れないようです（他の副作用はまだ報告がないだけかもしれません）。

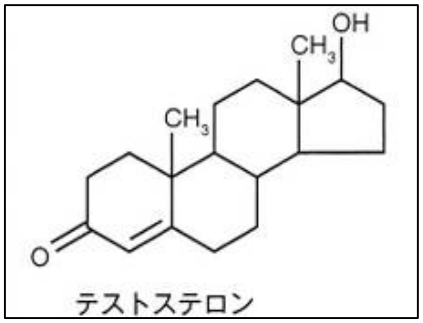
図２




### ③旧ＡＲ拮抗薬と新規ＡＲ拮抗薬の共通点

旧ＡＲ拮抗薬と新規ＡＲ拮抗薬（イクスタンジ錠とアーリーダ錠）の構造上の共通点は上図で示した**緑色破線**部分になると思われます。つまり緑色破線部分はＡＲ拮抗薬がアンドロゲン受容体と結合するのに必須の構造と言えます。ここでもニュベクオ錠では似た構造が存在していないので他のＡＲ拮抗薬とは全く異なる受容体部位に結合してアンドロゲンとの結合を阻害していると考えられ、臨床効果が他の新規ＡＲ拮抗薬と同じであるならば、それらで副作用が生じた場合の代替薬になりうる薬剤の位置づけになりそうです。

ちなみにアンドロゲンとはテストステロン等の男性ホルモンの総称ですがステロイド骨格（右図）を持っています。ここまで紹介したＡＲ拮抗薬は**非ステロイド性薬**と呼ばれています。どこかに似た構造が無いかとも思うのですが見つかりません。それでもＡＲ拮抗薬はアンドロゲンと受容体上で競合的に結合するのですから不思議です。




（終わり）

## 570) 最近の男性ホルモン受容体拮抗薬　　2025 年 5 月 27 日

先日、日経ＤＩ５月号に目を通していると**前立腺がん**用の内服薬の記事が載っていました。その記事ではアンドロゲン受容体拮抗薬アパルタミド(アーリーダ®)のみの記載でしたが、今回は最近の同じ機序の内服薬を復習してみたいと思います(最近の薬ですが機序の違うＰＡＲＰ阻害剤には触れません)。

### １．前立腺癌の疫学

国立がんセンターの２０２０年報告によると癌の総数では**大腸癌が第１位**となっていますが、男女別では**男性では前立腺癌が第一位**、**女性では乳癌が第一位**で、男女とも第二位に大腸癌がきています。前立腺癌の人口あたりの罹患率は人口１０万人に対して１４３人とされています。前立腺癌による死亡率は人口１０万人に対して２２．８人なっています。また、発症年齢は５０歳を過ぎると急速に増加し、患者の平均年齢は７０歳と言われています。

### ２．前立腺癌の薬物療法

前立腺癌の治療は①監視療法、②局所療法、③外科療法、④放射線療法、⑤薬物療法に分けられますが、ここでは⑤の薬物療法に注目します。さらに薬物療法はホルモン療法と化学療法に分けられます。

前立腺癌では男性ホルモン(アンドロゲン)によって増殖が促進されますから、薬物療法では男性ホルモンの作用を抑制させるホルモン療法が実施され、症状の程度によっては化学療法が適用されます。

治療のアルゴリズムについては日本泌尿器学会編集「前立腺癌診療ガイドライン 2023 年」に限局性・局所進行性、転移性去勢感受性、非転移性去勢抵抗性、転移性去勢抵抗性別に記載されているのでそれを参考にしていただくとして、ここでは冒頭で紹介した日経ＤＩ５月号に掲載されていた最近のアンドロゲン受容体拮抗薬に絞って話を進めていきます。**アンドロゲン**は前立腺癌細胞質内にある**アンドロゲン受容体(ＡＲ)**と結合すると**細胞核内**に入り、特定のＤＮＡ領域と結合して前立腺癌細胞を異常増殖する方向に作用します。アンドロゲン受容体拮抗薬は前立腺癌細胞内のＡＲにアンドロゲンが結合しないようにする薬になりますから癌増殖を抑制するように作用します。

### ３．最近のアンドロゲン受容体(ＡＲ)拮抗薬について

どこからを最近のにするかは難しいですが、冒頭のアパルタミドが２０１９年発売なので前年の２０１８年以降に発売されたＡＲ拮抗薬を検索すると下記の３薬品になりました。

| 発売年 | 商品名 | 一般名 | 適応症 |
|---|---|---|---|
| 2018 年 | **イクスタンジ錠** | エンザルタミド | 去勢抵抗性前立腺癌<br>遠隔転移を有する前立腺癌 |
| 2019 年 | **アーリーダ錠** | アパルタミド | 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌<br>遠隔転移を有する前立腺癌 |
| 2020 年 | **ニュベクオ錠** | ダロルタミド | 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌<br>遠隔転移を有する前立腺癌 |

適応症では従来からあるオダイン®錠、カソデックス®錠が単に「前立腺癌」だったのに対して、これらの薬剤はより症状の重い「去勢抵抗性」と「遠隔転移」の前立腺癌の適応になっています。

### ４．重大な副作用について

冒頭の日経ＤＩ５月号ではアパルタミドの重大な副作用に関する問題になっていましたが、ここでは前述の３剤の重大な副作用関連について見ていきます。

**①イクスタンジ®錠**

**重大な副作用(抜粋)**：痙攣発作(0.2%)、間質性肺疾患(0.1%)

**重要な基本的注意(抜粋)**：痙攣発作を起こすことがあり自動車の運転等危険を伴う操作をする際には注意させ、てんかん等の患者も痙攣発作を起こす恐れがある。間質性肺疾患が現れることがあり息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の確認を観察する。

☛抗てんかん薬服用中の患者には注意が必要になります。てんかんの発症は幼児期に多く成長と共に減少し中年以降に発症数が多くなります。中年以降でいうと前立腺癌の発症と一致してくるので注意が必要です。

☛肝消失型薬で腎機能低下による血中濃度の上昇は認められない。

**②アーリーダ®錠**

**重大な副作用(抜粋)**：痙攣発作(0.2%)、心臓障害(狭心症 0.2%、心筋梗塞 0.2%、心房細動 0.2%、心不全 0.3%)、重度の皮膚障害(中毒性皮膚壊死融解症?%、多形紅斑 0.3%)、薬剤性過敏症症候群(?%)、間質性肺疾患(?%)

**重要な基本的注意(抜粋)**：痙攣発作を起こすことがあり自動車の運転等危険を伴う操作をする際には注意させ、てんかん等の患者も痙攣発作を起こすおそれがある。心臓障害が現れることがあるので適宜心機能検査を行なう。間質性肺疾患が現れることがあるので観察する(前記同様)。重度の皮膚障害・薬剤性過敏症症候群が現れることがあるので皮疹発現時には休薬し医療機関を受診させる。

☛日経ＤＩでは皮膚障害の原因は明らかではないとし、３８℃以上の発熱や発疹部疼痛、急速な皮疹面積の拡大等が見られたら休薬し皮膚医への受診を奨めています(まずは処方医への連絡が先だと思いますが)。

☛心臓への影響や肺への影響もチェックが必要ですが、てんかん患者への注意もイクスタンジ錠と同様に必要と思われます。

☛肝消失型薬ですが重度の肝障害、腎機能低下でのデータは添付文書にはありません。

**③ニュベクオ®錠**

**重大な副作用(抜粋)**：心臓障害(1.1%)

**重要な基本的注意(抜粋)**：不整脈等の心臓障害が現れることがあるので適宜心機能検査をする。

☛心臓障害に注意する必要そうです。

☛主に肝臓で代謝され排泄されると記載されていますが重度腎障害ではＡＵＣが健康成人の２．５倍になるとの記載もありました。

## ５．重大な副作用から見た３剤のチェックポイントの違い

| 商品名 | 皮膚疾患・薬剤過敏 | 心臓障害 | 肺障害 | てんかん・痙攣 |
|---|---|---|---|---|
| イクスタンジ錠 | | | ● | ● |
| アーリーダ錠 | ● | ● | ● | ● |
| ニュベクオ錠 | | ● | | |

副作用チェックの利用だけでなく、患者さんの持病によって選択される薬も違ってくるのかなという感想を持ちました。　**☛次号にも関連ニュースを掲載する予定です。**　（終わり）

## 569）徐脈性不整脈の内服薬とは？　2025 年 5 月 19 日

先日、私より高齢の男性と話をしていた際に自分は脈泊数が少なく、睡眠時に呼吸が止まる時があると妻からの指摘があるという話題がでました。そんな状態を息子さんが心配して脈拍数などを記録できる腕時計を渡し、異常があれば息子さんに連絡が届くようにしているようです。そのような便利なデバイスがあるのかとそちらにもビックリした私ですがデータを見せてもらうと４０拍/分を切っている状態が多く明らかな徐脈性の不整脈でした。かつては息切れもあったようですが今は大丈夫とか。しかし睡眠時無呼吸もあり徐脈もあると本当は軽い心不全症状もあったのではないかと心配になります。現在、脂質異常症の薬を処方されているので腕時計のデータをその内科主治医に是非見せてくださいと伝えました。私も血圧測定の際には脈拍も測定するのですが５０前後と少なめが多いです。つい血圧ばかりに注目が集まり脈拍には気をとられていない傾向があります。

### １．睡眠時無呼吸症候群（今回はほぼ取り上げません）

睡眠時無呼吸症候群の原因には様々な要因が考えられていますが、その一つに不整脈があります。どちらがどちらの原因なのか不明なケースもあるかもしれません。

### ２．徐脈性不整脈について

徐脈は１分間の心拍数が一般には６０未満と定義されていますが、５０未満とする場合もあるようです。しかし頻脈性不整脈と異なり保険適用のある内服薬はなく、ペースメーカ植込みが基本的な治療法となります。そして植込みの目安は心拍数４０以下になります。

### ３．徐脈性不整脈に用いられる薬剤（２０２０年改訂版にみる不整脈治療ガイドラインから）

実は徐脈性不整脈に利用される内服薬はないわけではなく不整脈治療ガイドライン２０２０年改訂版では下記の４種類の徐脈性不整脈に用いられる注射薬と内服薬が紹介されています。

① **アトロピン（抗コリン薬）**：緊急時の**静脈注射**での利用(保険適応あり)。迷走神経(副交感神経)依存性の徐脈を疑う場合に使用。

② **イソプレナリン（交感神経作動薬）**：緊急時やペースメーカ植込みまでの一時的治療で**持続点滴**での利用(保険適応あり)。**アドレナリン**や**ドパミン等**の交感神経作動薬の注射も利用。

③ **テオフィリン**：洞不全徐脈や房室ブロックの徐脈に静脈注射や**経口**投与での利用が有効と考えられている。日本での内服治療投与量は200～400mg/日である。

☛**保険適用は認められていない**。

**【テオフィリンの作用機序】**

本来の気管支拡張剤での機序は添付文書では複数紹介されており、明確な機序については今でも不明な点が多いとされています。

徐脈に利用される際の機序としては不整脈治療ガイドラインによると気管支拡張の機序と重複するのですが下記の２つが紹介されています。

**1. ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）の阻害作用**（シロスタゾールの項でもう少し詳しく説明）

心筋細胞内のPDEを阻害すると心筋細胞内のcAMP量が増加します。すると心筋の収縮が起こり徐脈を軽減し頻脈方向に作用します。

**2. アデノシンＡ１受容体の阻害作用**

体内にはＡＴＰ，ＡＤＰ，アデノシンなどのプリン体に対する各受容体が存在しておりそれぞれに機能を果たしています。心臓にはアデノシンＡ１受容体が存在しており、そこにアデノシンが結合すると電気伝導抑制に作用し徐脈を引き起こす方向に作用します。テオフィリンはアデノシンＡ１受容体を遮断するため、**アデノシンが関与する徐脈性不整脈**に効果が期待されるとしています。

**【テオフィリンの副作用】**

心拍数増加に関する「重大な副作用」はありませんが、「その他の副作用」に動悸、頻脈などの気管支拡張作用にとっては副次的な薬理作用の副作用があります。テオフィリンの徐脈への利用は副作用となる副次的な薬理作用を逆手にとった治療と言えます。

**④ シロスタゾール：徐脈性心房細動の心拍数を上昇させる。洞不全、房室ブロック症例で効果が見られている。シロスタゾール200mg/日で有効な効果をもたらすとされている。**

☛テオフィリンと同様に**保険適用は認められていない**。

**【シロスタゾールの作用機序】**

本来は抗血小板剤としての適応症をもっており機序の一つは血小板細胞のセロトニン放出の抑制とされています。もう一つの機序としては血小板細胞内と血管平滑筋細胞内に存在しているホスホジエステラーゼ３（ＰＤＥ３）を阻害して、それぞれの細胞内にある**ｃＡＭＰを増加**する作用があります。その結果、血小板凝集抑制作用と血管拡張作用というシロスタゾール本来の作用が期待できます。では、なぜ徐脈に有効かというとすでにテオフィリンの項で記載したのですが、ＰＤＥ３は心筋細胞内にも存在しており(プレタール®のインビューフォームより)、シロスタゾールのＰＤＥ３への阻害作用が**心筋内でのｃＡＭＰの増加**となり、そして**心筋の収縮**となって現れ(ラング・デール薬理学より)、徐脈を改善する方向に作用するからといえます。

**【シロスタゾールの副作用】**

シロスタゾールはテオフィリンと異なり**「警告」**に脈拍数増加や狭心症があり、**「重大な副作用」**に心室頻拍や狭心症などもあり、利用にあたっては十分な心機能への注意が必要ですがテオフィリンと同様にシロスタゾールの副作用を逆手にとった治療になります。

ちなみにシロスタゾールに関してＰｕｂＭｅｄ利用で「徐脈(bradycardia)とシロスタゾール(cilostazol)」で文献検索をしたところ複数がヒットしてきましたので下記にPMIDも併記して示します。ただ各症例数は決して多くはなくエビデンス的にはまだまだかなという印象です。

**PMID30982679(2019 年)**：シロスタゾールは徐脈の**心拍数を増加**させ洞性徐脈患者のペースメーカ装着率を低下させた。

**PMID11150407(2000 年)**：シロスタゾールが慢性心房細動患者で起こる**徐脈を改善**させた。

**PMID23524500(2013 年)**：シロスタゾールは頸動脈ステント留置における術内、術後に発生する**徐脈を有意に低下**させた。さらに同様の報告**PMID23834853(2013 年)**。

## ４．テオフィリンとシロスタゾールの徐脈への臨床応用

２０２０年の不整脈治療ガイドラインにも両薬が記載されている位ですから適応外とは言え、実際に院外処方箋で利用されている可能性があります。処方されている患者さんはおそらくペースメーカ植込みに抵抗のある患者さんだと思いますが、代替療法になるほどのエビデンスがあるのかは私には分かりませんでした。実際にこれら二つの薬が徐脈に利用されている例を経験されている薬局薬剤師の皆さんはどれだけいるでしょうか？

（終わり）

## 568）保険薬局法人の所有店舗数別収益状況　　2025 年 5 月 13 日

日本における保険薬局の数はコンビニエンスストアを追い抜き６万店舗以上になっていることは薬剤師には周知の事実と思いますが、法人別にみるとどれだけの収益を上げているのでしょうか？

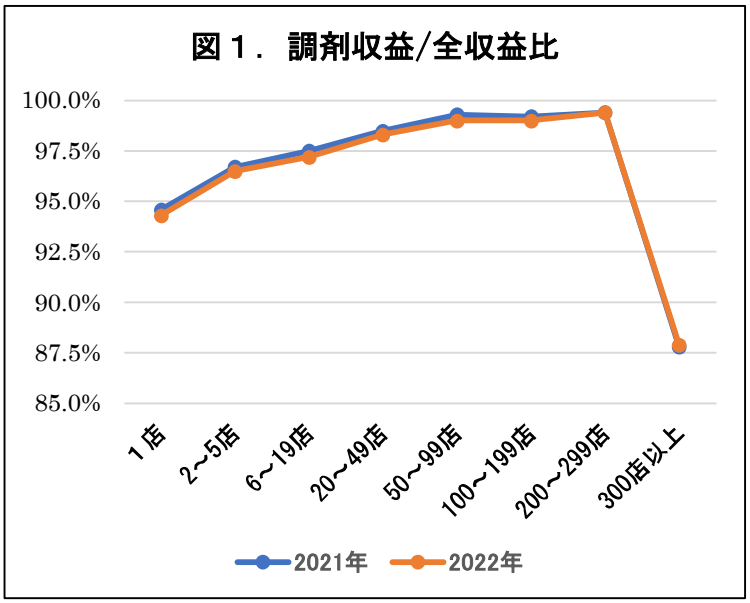
一般に多数店舗展開をしている調剤薬局チェーンほど収益率が高いとされ給料や研修制度も行き届き新卒薬剤師はそちらに流れていきやすいとか、近年増加してきている給与の高いドラッグストアにも流れやすい傾向があると言われています。いずれにせよ保険薬局は他の医療機関と同様に国が２年に１回改定する診療報酬によって方向性が決められ、それに沿った運営をしないと経営に影響してきます。

厚生労働省のホームページでは“**第２４回医療経済実態調査報告「令和５年(2023 年)実施」**”が掲載されており薬局法人が所有する店舗数別の収益、費用などがまとめられています。今回はそこに記載された一部(構成比率)を基にして保険薬局の現状や将来についての私見を示します。

### １）調剤報酬が全収益に占める割合(%)

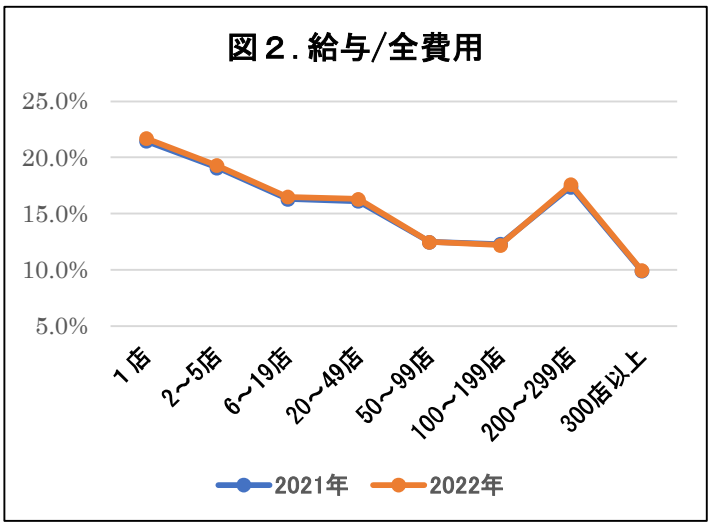
図１は縦軸に全収益における調剤収益の占める割合、横軸に１法人が所有する店舗数を示します。それを２０２１年度と２０２２年度と比較したグラフになります。

ここでは調剤収益比率増加が調剤収益の増加と考えることにします。１店舗よりもそれ以上の店舗数を所有する法人の調剤収益比率が高くなっていますが、５０店舗以上２９９店舗で頭落ち状態となり、３００店以上になると一気に収益が落ちていることが分かります。これは調剤基本料３の３００店舗以上の条件で点数が減額される影響が出ていると考えられます。




### ２）給与(人件費)が全費用に占める割合(%)

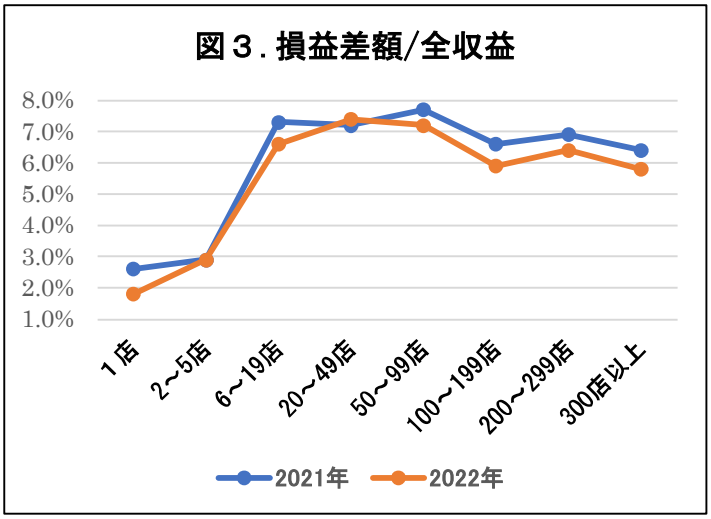
図２のグラフは縦軸が全費用に占める給与の割合になります。ここは薬剤師の給与の高さを示す指標と考えます。図１と異なり店舗数が多くなるほど人件費比率が減少しています。店舗数の少ない薬局ほど薬剤師を募集しても集まりにくいとか、高齢の薬剤師を雇用継続せざるをえないなどの事情で給料が高くなっていると考えられます。右肩下がり傾向のある図２ですが２００店以上２９９店以下では給与の占める率が高くなっています。グループ薬局内でも異動が多いと辞める傾向もあると聞きますからこの付近の店舗数の規模では給料を高めに設定しておかねば退職者が増加するリスクのある微妙な店舗規模なのかもしれません。逆に３００店以上の薬局法人では図３の損益差額率がさほど下がっていないので図２の給与比率が下がっていても給与の絶対金額自体は維持されていると思われます。薬局間の異動も多いと聞きますが大企業的になっているが故の十分な手当があり退職者も少ないのかもしれません。もしくは退職者が出ても直ぐに若



手薬剤師の補充ができるのかもしれません。

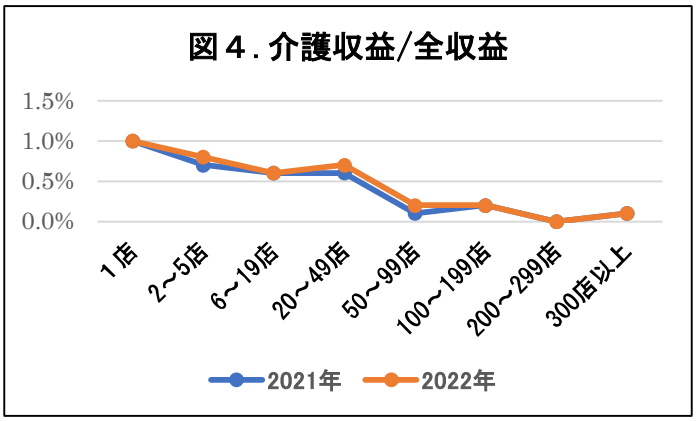
## ３）損益差額が全収益に占める割合（%）

図３になりますが、損益差額とは「収益－費用」で、どれだけ薬局が調剤報酬などでお金を獲得し（収益）、どれだけ薬局が薬品購入や人件費などでお金を支払ったか（費用）の差を示します。要するにどれだけお金を儲けたかになります。これが＋になれば黒字で薬局経営が上手くいき、－になれば赤字で薬局経営の先行きが怪しくなります。全収益に対する損益差額の比率が大きいほど黒字額が大きいと言えますから１店舗～５店舗所有の法人は経営的にはギリギリのラインと言えます。図２で示したようにそれらの薬局では人件費率も高く当然の結果と言えます。難しい問題ですが人件費が高くならないような工夫や調剤報酬改定への適切な対応が求められると言えます。６店舗以上所有の法人では現段階ではほぼ安定した収益を期待できそうですが、店舗数が増えると１年での比較ですがやや低下傾向がみられます。３００店以上では図１のように全体の調剤収益は減少しているにも関わらず店舗数の多さで収益差額を維持しているようです。




## ４）介護収益が全収益に占める割合（%）

介護収益が収益に占める割合は全法人を通して１%以下でした（図４）。店舗数の少ない法人ほど全店舗で居宅指導に関わり、店舗数の多い法人ほど居宅指導に関わる薬局にはむらがあると言えるでしょう。居宅指導業務は今後ますます必要性が増していく分野と思われるものの費用対効果は悪い分野と判断しているのが店舗数の多い法人だとも言えます。




この分野の報酬のアップは残念ながら今後も微々たるものと推測されますが少ない店舗数の薬局法人が生き残れる分野とも言えます。そのためには、いかに効率性（コスパ）を上げてその業務に臨むかを考えていくべきでしょう。

## ５）まとめ

薬剤師数も少ない小規模薬局ほど人件費負担が大きく、それゆえに経営を圧迫しているにも関わらず在宅指導へ積極的に参加している印象があります（図２～図４）。一方の大規模薬局も現在は良いですが今後は収益減の傾向が顕著になるかもしれません（図３）。国の政策の中で医療・福祉関連はこれまでも予算削減の対象となりがちでしたが、今後も患者を中心とした他の医療機関、福祉機関と積極的に連携しながら運営していく薬局は生き残れると信じているのですが。

（終わり）

## 567）北海道の薬系大学　　2025 年 5 月 11 日

２０２５年のゴールデンウィークに、たまたま札幌に行った際に思いついた企画になります。北海道には３校の薬系大学があり、すべて札幌ならびに隣接した位置にあります。国立が１校、私立が２校になります。各校の特徴についてはそれぞれのホームページで確認して頂くとして、ここでは私が撮影した各校の写真と本ニュースの５５５号の「薬学部の修学状況」ともリンクさせた内容にしてみます。

### 1. 北海道大学薬学部（国立大学）

日本に７校あった旧帝国大学の一つになる。創立は前身の札幌農学校からだと１８７６年（明治９年）になる。ＪＲ札幌駅から徒歩１１分で行けるがキャンパスは広大で１２学部がある。構内には観光客も見ることができるポプラ並木やクラーク像、大学の業績を展示した総合博物館もある。写真は２０１９年２月に撮影したもので左が薬学部の正面全体、右が薬学部玄関口の表示。

### 2. 北海道科学大学（私立大学）

１９６７年に工学系の単科大学として開学し、２００８年に医療福祉工学科が開校、２０１８年にそれまであった私立の北海道薬科大学を統合し薬学部として設置された。看護学科など医療系の学科なども設置され同じ校内に高等学校も設置されている。ＪＲ札幌駅から小樽方面の電車で１１分～１６分にある手稲駅で下車する。そこから徒歩２６分前後で大学に着く。当然校舎内は入れないが構内は開放されている。右の写真が

薬学部棟でその前には薬草園があった。前ページ写真左は大学構内入り口にある表示、同写真右が構内入り口からみた正面の通り。休日だったが部活なのだろうか学生達の姿がちらほらと見受けられた。

## ３）北海道医療大学（私立大学）

１９７４年に薬学部が設立。その後歯学部、看護福祉学部など開設された。薬学部はＪＲ札幌駅から学園都市線を利用して終点の北海道医療大学駅(写真下右)で降りた当別町にある。札幌駅からの直通電車なら４５分前後で行ける。駅からは屋根付きの通路が直接大学へとつながっている。当日は休日で開店していなかったがその通路の大学敷地内には北海道限定のコンビニのセイコーマートがあった。隣接した場所には大学附属の歯科クリニックがあり、また札幌市北区のあいの里には附属病院もあるが医学部は設立されていない。

他の大学は札幌市内にありアクセスは良いが、この大学は札幌市内からのアクセスが悪く、また周辺には民家も少ない。

このキャンパスはいずれエスコンフィールドのある北広島市に移転するとも言われている。

## 4. 北海道の３薬系大学の修学状況（厚労省公開 2018 年入学修学状況より）

| 大学名 | 入学数Ａ | 卒業数Ｂ | 非卒業率 | 国試合格Ｃ | 対入学(C/A)％ | 対卒業(C/B)％ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 北海道大学 | 30 | 28 | 6.7% | 25 | **83.3%** | 89.3% |
| 北海道医療大学 | 164 | 107 | 34.8% | 85 | **51.8%** | 79.4% |
| 北海道科学大学 | 186 | 116 | 37.6% | 93 | **50.0%** | 80.2% |

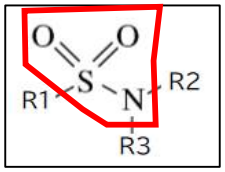
私立大の対入学数国試合格率の平均値は**５７．６％**、対卒業数同合格率の平均値は**８６．３％**なので北海道の私立薬系大学の合格率は全国平均値よりも残念ながら少ないという結果が出ている。

（終わり）

## 566）スルホンアミド構造と血糖値の関係は？　2025 年 5 月 7 日

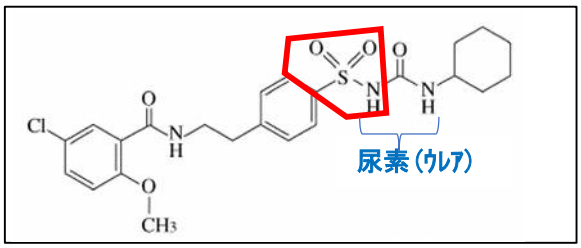
今回は本ニュース５６３号のＯＴＣ薬の片頭痛の予防成分ジメトチアジンに関連した話になります。

### １．スルホンアミド構造とは




左図のように１個のイオウ原子（S）に酸素原子（O）が２個結合し、かつイオウ原子に窒素原子（N）が結合した構造をスルホンアミド結合と呼びます。

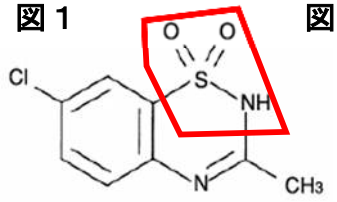
この構造については本ニュース２４２号（２０１８年）に遡りますが血糖値に関連する構造式になります。この構造をもつ薬としてはスルホニルウレア系の**血糖降下**薬が有名で右にグリベングラミドの構造式を示します。赤で囲った部分がスルホンアミド構造でNの部分に尿素（ｳﾚｱ）の構造が重複して**スルホニルウレア系**という名称が付けられています。




本ニュース２４２号ではスルホンアミド構造をもつ薬剤でありながら**血糖値を上げる**薬剤**ジアゾキシド**を紹介しました。その構造式が下記図１になります。

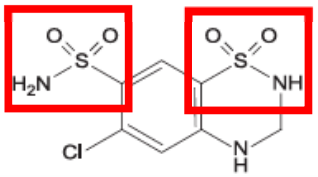
その他にも副作用として**血糖値上昇**の報告があるサイアザイド系利尿薬（下記図２と図３）とループ系利尿薬（下記図４と図５）も併記しましたが、いずれにもスルホンアミド構造があります。

図１



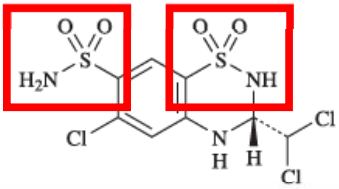

ジアゾキシド

図２




ヒドロクロロチアジド

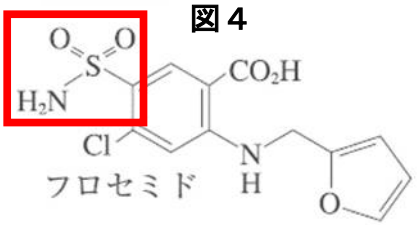
図３




トリクロロメチアジド

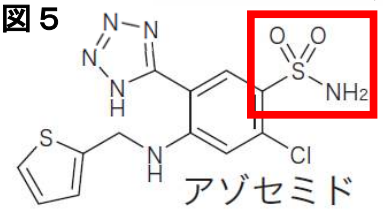
ﾌﾙｲﾄﾗﾝ®

図４




フロセミド

図５




アゾセミド

いずれも膵臓のβ細胞のインスリン分泌を司る$K_{ATP}$チャネルへの作用と考えられています。

### ２．$K_{ATP}$チャネル（ＡＴＰ感受性Ｋチャネル）の復習

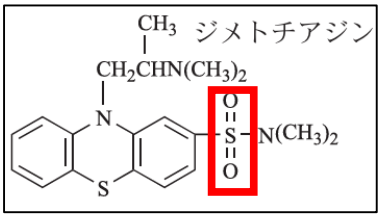
ＡＴＰの増加によって閉鎖するＫチャネルです。血中のブドウ糖濃度が高くなると膵臓β細胞表面にある GLUT2 を介して細胞内にブドウ糖がたくさん入ってきます。そのブドウ糖は細胞内の解糖系とＴＣＡ回路で代謝される過程でＡＴＰを産生します。そのＡＴＰは$K_{ATP}$チャネル閉鎖する方向に作用し細胞内から細胞外への$K^+$の流れを止めます。すると細胞内が＋電位に傾く脱分極状態になります。すると近くにあったＣａチャネルが活性化され開口し細胞外のＣａ$^{2+}$を細胞内に引き込みます。このＣａ$^{2+}$が細胞内インスリンを血液へ放出する作用をして、血糖値を下げる方向に働きます。

糖尿病患者さんの場合はこの$K_{ATP}$チャネルが正常に機能しなくなるためＳＵ薬はそのチャネルの近くにあるＳＵ受容体に結合して$K_{ATP}$チャネルを閉鎖させ、いわば強制的にインスリンを分泌させて血糖値を下げる薬になります。一方ジアゾキシドは$K_{ATP}$チャネルを開口し続けてインスリン分泌を抑制して血糖値を上げる薬になります。他の高血糖を副作用にもつ薬も同様の機序と考えて良いかもしれま

せん。この正反対の作用の違いがどこにあるかは私には分かりませんが、ＳＵ薬の構造はスルホンアミド構造が構造式の中にありかつ概して横長で、他の薬剤の構造はスルホンアミド構造が外側に位置して構造自体も短めな印象があります。ＳＵ薬はその構造の長さゆえにＳＵ受容体に結合した後にＫチャネル出入り口を覆いつくしチャネル抑制に作用し、一方の短めの長さの薬達はＳＵ受容体に結合した後はＫチャネルを開口し続ける構造変化をもたらす…という発想はいかがでしょうか？

## ３．ジメトチアジンの構造式

さて前振りが長くなってしまいましたが、本ニュース５６３号で紹介した片頭痛のＯＴＣ薬のジメトチアジンの構造式を見てみると右図のようにスルホンアミド構造が含まれています。５６３号では左側のフェノチアジン系骨格に注目して抗ヒスタミン作用や抗コリン作用の副作用に注目すべきとしていましたが、右側のスルホンアミド構造の血糖値関連への影響はどうなのでしょうか？重大な副作用にはその記載はなく、右のように「その他の副作用」にも血糖値に関する副作用はありません。あくまで私の推測ですがスルホンアミド構造自体を覆うような薬の構造(左側のＮから出たＣとＮの構造)やフェノチアジン系骨格の存在は$K_{ATP}$チャネルへのアクセスを拒否させるようです。

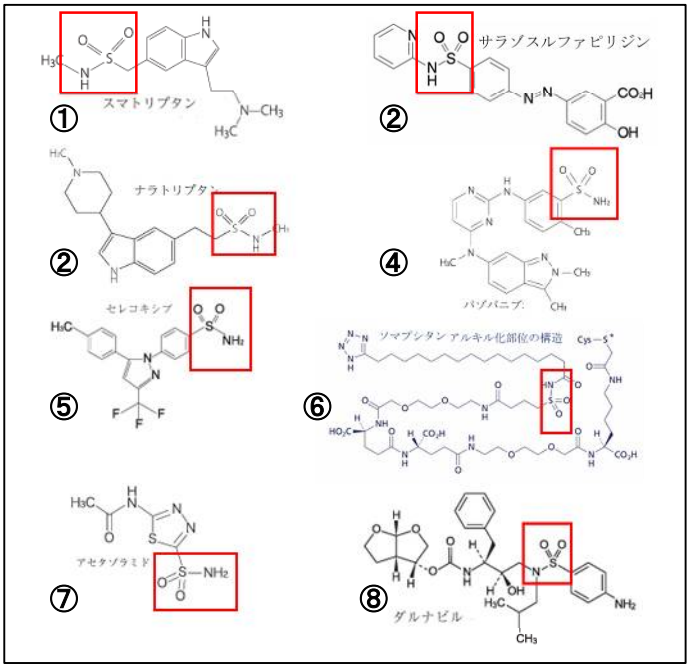



11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症 | | | | 発疹 |
| 皮膚 | | | 色素沈着 | 光線過敏症 |
| 精神神経系 | 眠気 | ふらつき、めまい、倦怠感、不眠 | 振戦、神経過敏 | |
| 消化器 | 口渇 | 胃不快感、悪心、胃痛、便秘、下痢 | 食欲不振、腹痛、軟便 | |
| 内分泌系 | | | 乳房痛、月経異常 | |
| その他 | | | 熱感 | |

## ４．他のスルホンアミド構造をもつ薬と血糖関連副作用(全ての薬を上げ切れていません)

①スマトリプタン：血糖関連副作用無
②サラゾスルファピリジン：血糖関連副作用無
③ナラトリプタン：血糖関連副作用無
④バゾパニブ：血中ブドウ糖**減少**
⑤セレコキシブ：**糖尿病**
⑥ソマプシタン：**高血糖**
⑦アセタゾラミド：血糖値**上昇・低下**の両方
⑧ダルナビル：**高血糖・糖尿病**




一定の法則を見つけるのは難しそうですが、片頭痛治療薬関連①③ではジメトチアジンと同様に血糖には影響を与えないようです。ただ構造式の中にスルホンアミド構造をもつ薬剤は上げるにせよ下げるにせよ血糖に関連しやすい**傾向**があるような気はします。

であるならば、糖尿病患者さんで最近血糖値が安定しない場合は食生活、運動生活の他にもスルホンアミド構造を持つような薬を新規に投与されていないか？または休薬していないか？などもチェックしても良いかと思った次第です。　（終わり）

## 565) クラリスロマイシンＤＳの苦い経験　2025 年 4 月 27 日

### １．クラリスロマイシンＤＳとアイスクリーム

今年１１歳になる孫が２歳の頃に近所の耳鼻科医を受診してクラリスロマイシンのドライシロップ剤を処方されました。さっそく１回分を何かのジュースに溶いて飲ませようとしたところ、まずいと言ってぺっぺっと口から吐き出す始末。確かに私がなめてみても苦みを感じました。現場を離れると基本的な注意も忘れてしまうものだと痛感した出来事でした。苦みを経験した孫はしばらく同じ薬を飲んでくれないでしょう。そこで閃いたのがアイスクリームに薬を混ぜ合わせる案。練り練りとした少量のバニラアイスに薬を混ぜ込んで食べさせると美味しいと言って食べてくれました。どうやら苦みは緩和されたようです。もちろん孫には薬が入っているとは言わず、これを食べると病気が治る秘密のアイスクリームだよと説明していました。何故「秘密の」にしていたかというと少量とは言え１日２回必ずアイスクリームを与える行為が習慣化して娘に怒られるのではないかという不安がありましたから…。

### ２．クラリスロマイシンＤＳを凍らせると効き目や苦みはどうなる？

先日「ｍ３.com」というインターネットニュースを見ていると同じくクラリスロマイシンドライシロップの話題が掲載されていました。患者さんの親から「水で溶かした薬を凍らせて服用しても大丈夫か？」と相談された事例になります。子供さんが薬を水に溶いて飲むのを嫌って氷だとガリガリと食べるのが好きなための質問なのか、水で溶いたものの飲んでくれなかったために次に利用するための保存のための質問なのか質問の真意は書かれていませんでしたが、そのネットニュースでは**凍結した際のクラリスロマイシンの力価の安定性**の検索方法が掲載されていたのでその検索方法を共有しましょう。

①**ＰＭＤＡ**(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)のホームページの「**医療用医薬品情報検索**」を開きます。画面左側の「**一般名・販売名**」に「クラリスロマイシン」を入力します。

②その画面右側の「**特定の文章の記載内容から調べる**」に移ります。⇒「**ＯＲ**(いずれかを含む)」をクリックして「**ＡＮＤ**(全てを含む)」を選択します。

③その下にある「**検索対象の文書**」の検索項目１の一番上にある項目右の**Ｖ**をクリック、「**インビューフォーム（ＩＦ）**」をクリックして、さらに「検索語を入力」で**凍結**を入力してから画面上の方にある**青地で白字**の「検索」をクリックします。すると対応する文書の名所で「クラリスマシン錠小児用/クラリスロマイシンＤＳ小児用１０％「タカタ」」がでてくるのでそこをクリックするとその**ＩＦが表示**されます。

④上にあるマークの内の「**虫眼鏡マーク**」を、もしくは「**Ctrl とＦ**を同時に」押すと**検索入力**になるのでそこに**凍結**と入力すると凍結記載のある場所へ移動します。そこを見ると「－２５℃」で凍結・解凍後も力価は安定していることが分かります(凍結開始前１００％、解凍直後１００％)。

ＰＭＤＡのＩＦの活用方法という記事になりますが高田製薬では水で溶いたドライシロップ剤を凍らせ解凍しても力価は安定しているとしていますが解凍した際の苦みがどうなのか迄は書かれていませんでした。また東和薬品のＩＦではＤＳと３種類の服薬補助ゼリーと混合した結果を出していますが苦みに関する報告はやはりありません。子供は味の好き嫌いも多く、味への我慢も限界があるので個々に応じた対応が大人よりも必要な印象があります。　（終わり）

## 564）添付文書の改訂場所はどこだ？　2025 年 4 月 20 日

添付文書の改訂については添付文書の左上にある＊＊が最も新しい改訂で、＊がその前の改訂だというのは皆さんもご存じの通りですが、私が大学の非常勤講師の時、添付文書の解説準備をしていた時にアレ？と思った時のご紹介。

### １．＊＊があった時はその場所を探して下線部を見てみよう

かつては「＊＊の記載された項目の下線部の部分」が最新の追加情報ですよと説明していたのですが、今は違っています。たとえば２０２５年３月２５日現在のロキソプロフェンナトリウム錠「ロキソニン®錠６０ｍｇ」の改訂部分（上図）を見てみましょう。

＊＊2025年３月改訂（第４版）
＊2024年10月改訂（第３版）

最新の＊＊が２０２５年３月、その前の＊が２０２４年１０月に改訂されたことが分かりますが、それぞれの場所を見てみます。

＊＊は**「１９．有効成分に関する理化学的知見」**に下記のようにありました。

＊＊性　状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

さてこのどこに改訂部分があるのだろうか？と疑問になります。私が昔講義をしていた当初は＊＊の他に変更部分には下線が付いていました。どこが変更されたかが一目で分かったのですが今は理由を知らないのですが下線が書かれていません。

＊も調べてみましょう。まず

**「９．５．２妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性」**に下記のようにありました。

＊9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。

さらに**「１１．重大な副作用」**に下記のようにありました。

＊11.1.6 心筋梗塞（頻度不明）、脳血管障害（頻度不明）
心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある[1)]。

この内容は本ニュース５５８号でも取り上げた「ＮＳＡＩＤｓと心血管リスク」になりますが、前述も含めて、いずれもどこが変更になったのかが下線がないので分かりません。

## ２．具体的にどこが変更になったのかを知るには

一つには製薬メーカーのホームページでの添付文書改訂欄をみると変更になった部分が下線になって表記されています。また厚生労働省医薬局監修の医薬品安全対策情報（ＤＳＵ）でも同様の情報がホームページから得られます。たとえば上記の「＊」の場合は下記のようになります（２０２４年１０月ＤＳＵから）。

**ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤）　１１４　解熱鎮痛消炎剤**

| 改訂箇所 | 改訂内容 |
|---|---|
| [9.5妊婦]　一部改訂 | 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性：<br>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。 |
| [11.1重大な副作用]<br>追記 | 心筋梗塞、脳血管障害：<br>心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある。 |
| （参考） | |
| データベース調査結果の概要（NDBを用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価）：<br>https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf | |

妊婦の項目は**一部改訂**（赤枠は私が加筆）とした上で下線部が改訂された部分であることが分かりますし重大な副作用では**追記**（赤枠）として下線部、つまり全体の記載が追加されたと分かります。

なおＤＳＵでの添付文書改訂には**重要**「速やかに改訂添付文書を作成します」と**その他**「改訂添付文書の作成に時間を要することがあります」の２種類があります。今回の＊＊は３月ＤＳＵに記載は無く改訂に時間がかかる分類かと思い過去のＤＳＵを数ヶ月追ってみましたが分かりませんでした。

さて右図は**カロナール®錠**の２０２３年１０月に改訂された部分ですが、これもどこが改訂されたか分かりません。

＊＊ **2．禁忌（次の患者には投与しないこと）**
2.1 重篤な肝障害のある患者［9.3.1、11.1.4 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.1 参照］

ＤＳＵ２０２３年１０月号を見ると禁忌の項目から**「消化性潰瘍患者、重篤な血液異常患者、重篤な腎障害患者、重篤な心機能不全患者、アスピリン喘息患者を削除した**（原文の詳細は略します）**」**とありますから**７つの禁忌**から一気に**２つの禁忌**に減ったということが分かります。これまでの例は添付文書の一部が改訂か追記された例でしたが**今回は削除になった例**でした。またかつては禁忌から外れた項目の多くは「慎重投与」に変更されましたが添付文書の全面的な内容改訂によって今では「**特定の背景を有する患者に関する注意**」に組み換えられています。ちなみにＰＭＤＡのホームページで閲覧できるＤＳＵの内容は過去２年程度ですが、同じＰＭＤＡのホームページの「医薬品・医用機器等安全性情報」では２０００年１月以降の添付文書の改訂情報が得られます。　（終わり）

## 563）まだ発売されない片頭痛用のＯＴＣ薬　2025 年 4 月 13 日

２０２４年１２月２０日に**要指導医薬品**として厚労省が製造承認した片頭痛用薬があります。現在２０２５年の４月になりましたが、まだ製品が発売されたという情報はありません。

### １．製造承認された片頭痛・緊張型頭痛のＯＴＣ医薬品とは

・主成分は**ジメトチアジン**メシル酸塩。商品はシオノギヘルスケアからは**ミグリステンＳ®**、商品名ゼリア新薬からは**マイフェミン®**で発売される予定です。

・適応症は「**片頭痛・緊張型頭痛における頭痛発作の発症抑制及び症状緩和**」になります。ＯＴＣ医薬品での頭痛薬といえば単に「頭痛」に効くＮＳＡＩＤｓやアセトアミノフェン等でしたが、今回の成分は一般用医薬品としては初の「片頭痛・緊張型頭痛」に適応もつ薬になります。ＯＴＣ医薬品でありがちな「主成分薬＋補佐薬」になるのか「単一主成分薬」になるのかどうかは手元に情報がないため分かりません。

### ２．ジメトチアジンとは

医療用医薬品では１９７２年から発売されている**ミグリステン®錠**があります。私は１９８０年から薬剤師の仕事に就きましたが一度も見たことのない製品です。当時取り扱っていた片頭痛の薬といえばクリアミン®A錠やカフェルゴット®錠などの血管収縮作用をもつエルゴタミン製剤が中心でした。近年ではセロトニン受容体作動作用をもつトリプタン系薬剤も選択肢となり、また抗ＣＧＲＰ(ｶﾙｼﾄﾆﾝ遺伝子関連ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ)モノクローナル抗体の注射薬も利用できるようになってきています。さらに頭痛の種類によって薬も使い分けられていますが今回はその詳細までは触れずジメトチアジンに絞ります。

**①ジメトチアジンの作用機序とは**

医療用医薬品のミグリステン錠の添付文書の作用機序をみると機序は明確ではないとしながらも**セロトニン拮抗薬**が片頭痛に有効として次の発症機序の説明がされています。

1. 片頭痛患者では血小板からの**セロトニンの異常放出**があり頭蓋血管が**収縮**し前駆症状が現れる。次いでセロトニンが代謝され減少すると血管が**反跳性に拡張し**片頭痛発作が起こる。
2. **一過性に増加したセロトニン**は血管の透過性を高めプラズマキニンやプロスタグランジンＥ２、Ｉ２を産生し**血管拡張、発痛発作**を引き起こす。

☛上記①1. のように**頭蓋血管の拡張が片頭痛発作の原因**とされているのは現在も同じです。現在片頭痛発作で利用されているトリプタン系薬は血管収縮作用をもつ**セロトニン受容体作動薬**、一方のジメトチアジンは「処方が分かる医療薬理学 2024-2025」でも**抗セロトニン薬**として紹介されており、作用機序は**真逆**になっています。

**②ジメトチアジンの用法・用量と効果発現時間**

・１日６０ｍｇを１日**３回**に分けて服用します。

・作用発現時間では片頭痛発作の頻度、程度、持続時間の軽減は通常**４週間以内**に認められるとされ緊張性頭痛も同様の効果とされています。

☛用法・用量や効果発現時期からみても**発作時頓用の薬ではなく**医療用医薬品のトリプタン系薬とは**明らかに効果発現時間が遅い**ことが分かります。

**③ジメトチアジンの薬物動態**

・かなり昔に発売された薬のためか人でのデータはなくラットの試験結果しかありませんでした。そのデータからは最高血漿中濃度到達時間が２時間、また２４時間後には血漿中から消失したとありますから２２時間(24-2)が５半減期とすると半減期は４．４時間と推測されます。

・ラットでのジメトチアジンの未変化体尿中排泄率は０．０３％なので肝消失型薬と考えられます。

## ３．ジメトチアジンの作用機序とトリプタン系作用機序が真逆になる理由とは？

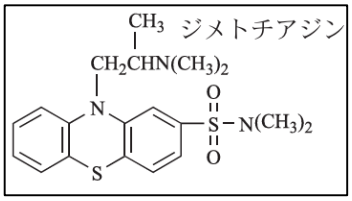
セロトニンは多くの場合に血管平滑筋に存在する５ＨＴ$_{2A}$受容体や頭蓋内血管に存在する５ＨＴ$_{1}$受容体を刺激して**血管を収縮**しますが、時には血管内皮細胞に作用して一酸化窒素（ＮＯ）を遊離させて血管を拡張させるため例外もあると解釈しないといけない体内成分になります。一般に片頭痛発作に先立ち血管収縮が起こり、その後血管が拡張して片頭痛発作が起こるとされていますから**トリプタン系**薬は頭蓋内血管のセロトニン受容体を刺激して**血管を収縮**して片頭痛の**発作を抑制**します。

☛トリプタン系薬は５**ＨＴ$_{1B/1D}$**受容体を刺激して**脳血管収縮作用**や**ＣＧＲＰ分泌抑制作用**、ジダン系薬は５**ＨＴ$_{1F}$**受容体を刺激して**ＣＧＲＰ分泌抑制作用**を発揮して片頭痛発作に利用されます。

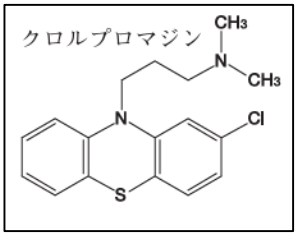
**ジメトチアジン**は**抗**セロトニン作用をもつ薬ですから**２）①1.** の記載から片頭痛発生の**最初の段階の**セロトニンによる頭蓋内**血管収縮作用（５ＨＴ$_{2A}$）を抑制**し血管拡張状態にします。しかしジメトチアジンの飲み忘れなどがあり血管拡張状態が維持されなければ、何らかの影響でセロトニン濃度が優位になった時に片頭痛のキッカケになりえると思います。１日３回服用を継続させ定常状態（投与間隔８時間÷半減期４．４時間＝１．８＜３→定常状態有り）を維持させておくと頭痛は起こりにくくなりそうです。添付文書によると片頭痛患者２５０例に投与したところ１５３例が有効であったようで有効率は６１．２％です（昔の試験なので統計学的処理の記載はありません）。

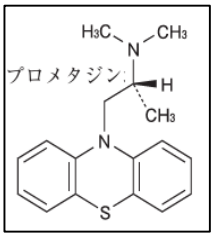
ジメトチアジンはあくまで片頭痛発症予防の薬で、逆に言うと片頭痛発症時での服用は逆効果になるので利用者への正しい指導が必要でＯＴＣ薬にしては使い分けが難しい印象があります。発症予防目的の薬では機序は異なりますがＣａ拮抗薬の**ロメリジン**（ミグシス®錠）も同様になります。

## ４．ジメトチアジンの副作用について




ミグリステン®錠の添付文書の副作用欄をみると５％以上に**眠気、口渇**があります。禁忌の欄をみるとフェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の患者とあります。ジメトチアジンの構造式は右図になります。さらにフェノチアジン系の代表格として第一世代抗精神病薬クロルプロマジン（コントミン®）の構造を下左に掲載します。ついでに抗ヒスタミン薬プロメタジン（ピレチア®）もその右に示します。この３つの構造式は非常によく似ていますのでどれかに過敏症があればどれも禁忌扱いになります。さらにプロメタジンは抗ヒスタミン作用と抗コリン作用があります。ジメトチアジンにも抗ヒスタミン作用による眠気、抗コリン作用による口渇・便秘が生じてきます。副作用欄での記載はありませんが排尿困難の可能性もでてくるでしょう。




## ５．私が個人的に思う発売前後に考えておくべき問題

医師の診断を受けずに自分が片頭痛ではないかと思って薬局に来る人が多いと思われるので、薬剤師も**片頭痛の診断基準**を知っておかねばならないでしょう。抗セロトニン薬は片頭痛**開始のきっかけ**を抑える**予防用の薬**のため１日３回を飲み続けないと効果が期待できない？片頭痛発作時での服用は無効で逆に症状を増悪しかねない？また飲み忘れも片頭痛発症になるのではないか？等も考えておきましょう。

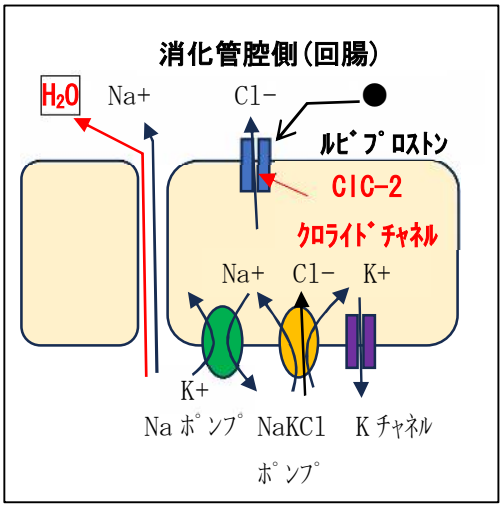
（終わり）

## 562）最近の３種類の便秘治療薬から　　2025 年 4 月 8 日

今回は日経ＤＩプレミアム版 2025 年 4 月号のクイズ(PE036)を基にした復習編になります。

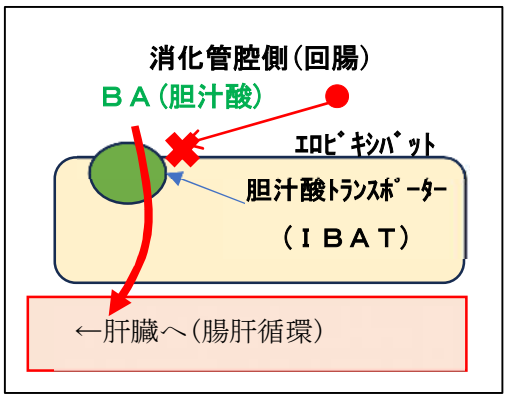
### 1. ３種類の便秘治療薬の作用機序

本ニュース５５０号でも紹介した３種類の便秘薬(ルビプロストン、エロビキシバット、リナグロチド)になります。作用機序はそれぞれ違いますが結果的に腸内にＣｌ⁻、Ｎａ⁺を引き込み、その副産物のように**水**を引き込んで言い方は悪いかもしれませんが腸内をビショビショにして硬くなった便を溶きほぐして肛門の外へと押し出す薬と言えます。各インビューフォームを見ると作用機序の詳細なモデル図が書かれていますが、それによると**回腸**(小腸)、**回腸と結腸**(大腸)、**結腸**で作用するものの３種に分けられると理解できます。以下、私の稚拙な図で機序を復習してみましょう。




**①回腸で作用するルビプロストン(右図上)**

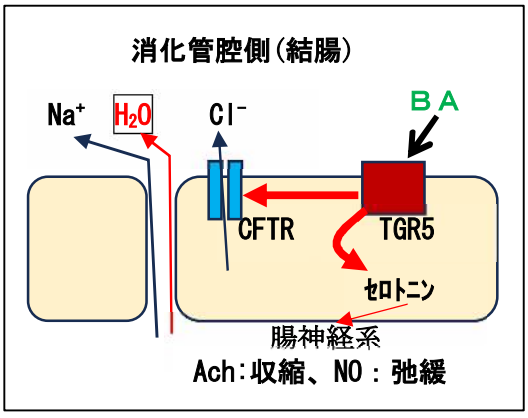
ルビプロストンは**ＣＩＣ−２クロライドチャネルの刺激薬**として作用し腸管腔内にＣｌ⁻を放出します。すると小腸内皮細胞間からＮａ⁺と**Ｈ₂Ｏ**が放出されます。Ｃｌ⁻が放出された際に分極を起こさないようにＮａ⁺が放出され、浸透圧を維持しようとしてＨ₂Ｏが放出される(と私は勝手に思っているのですが)。そのように小腸内に水が供給されて腸内に行き渡ると便秘が改善されます。




**②回腸から結腸にかけて作用するエロビキシバット(右図)**

エロビキシバットは回腸の末端部にある胆汁酸(**ＢＡ**)の再吸収に関与する**胆汁酸トランスポーター(ＩＢＡＴ)に結合(右図中)して胆汁酸の再吸収を妨げ**て**ＢＡ**を結腸へと送り出します。

☛胆汁酸は９５％が再吸収され**腸肝循環**をして、最終的に糞便中に排泄されるまでに平均１７回循環するとされています(ガイトン生理学第 13 版より)。

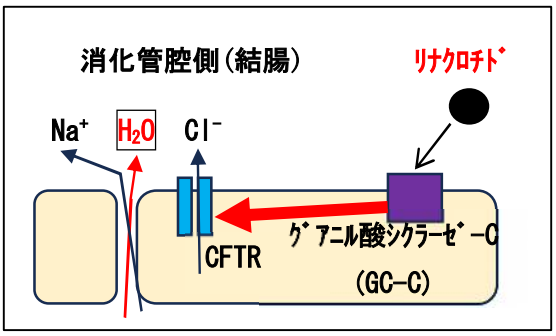



結腸に送り出された胆汁酸は結腸の管腔側にある胆汁酸の受容体(**ＴＧＲ５**)に結合(右図下)するとｃＡＭＰ依存性のプロテインキナーゼが活性化され、さらにＣｌチャネルの一種の**ＣＦＴＲ**が**活性化**されます。するとルビプロストンと同様に腸管腔内にＣｌ⁻、Ｎａ⁺、**Ｈ₂Ｏ**を分泌して便を軟らかくして便秘を解消します。それに加えてＴＧＲ５は**セロトニン**分泌を促進して腸神経系に作用して腸平滑筋を収縮するアセチルコリン(Ach)、腸平滑筋を拡張する一酸化窒素(NO)を分泌して肛門側に内容物を移動させる**蠕動運動を活発化**させて便の排出を促します。

**③結腸で作用するリナクロチド(次ページ図)**

結腸の管腔側に発現しているグアニル酸シクラーゼＣ(ＧＣ－Ｃ)にリナクロチドが結合するとｃＧＭＰ依存性のプロテインキナーゼが活性化されてＣｌチャネルの１種の**ＣＦＴＲ**が**活性化**されます。次いでＣｌ⁻、Ｎａ⁺、**Ｈ₂Ｏ**が腸管腔内に分泌され便を軟らかくして便秘を解消します。

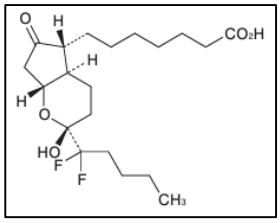
また産生されたｃＧＭＰが求心性神経に作用し**痛覚過敏を抑制**する作用もあります。



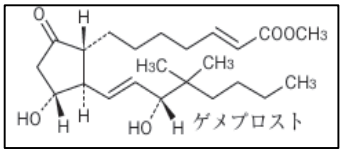

## 2. ３剤の適応症、用法・用量、その他の違い

| 一般名(商品名) | 適応症 | 用法・用量 | その他 |
|---|---|---|---|
| ﾙﾋﾞﾌﾟﾛｽﾄﾝ(ｱﾐﾃｨｰｻﾞ) | 慢性便秘症 | １日２回朝夕**食後** | **妊婦に禁忌**。みかけの吸収率34%。β、ω酸化を受ける。 |
| ｴﾛﾋﾞｷｼﾊﾞｯﾄ(ｸﾞｰﾌｨｽ) | 慢性便秘症 | １日１回**食前** | ほとんど糞中排泄。 |
| ﾘﾅｸﾛﾁﾄﾞ(ﾘﾝｾﾞｽ) | 慢性便秘症<br>便秘型過敏性腸症候群 | １日１回**食前** | アミノ酸 14 個の合成ペプチド。ほとんどが腸液で分解。 |

**①ルビプロストン(アミティーザ®)：１日薬価⇒193．８円**



本剤は吸収後の代謝体Ｍ３も未変化体と同等の活性を有するとされ腸管からの直接作用と血液中からの双方の作用が考えられます。本成分は右図で示したように脂肪酸構造になっていますから肝臓でのβ、ω酸化代謝を受けるのは納得がいきます。さらにこの構造はプロスタグランジン構造に似ているのが分かります。たとえばプロスタンジンＥ１誘導体製剤の治療的流産薬のゲメプロスト膣坐剤の構造式は右図下になりますが、本剤の**妊婦への禁忌**は子宮収縮作用によるものかもしれません。添付文書では明らかなプロスタグランジン由来の副作用は無さそうなのですが気にとめておいてもよいかもしれません。




**②エロビキシバット(グーフィス®)：１日薬価⇒160．４円**

本剤は**胆汁酸との関係が深い**薬で食事の刺激で胆汁酸が分泌される前の**食前**に服用されます。胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成されますが肝臓内で合成される胆汁酸は**コール酸**と**ケノデオキシコール酸**で、これらが腸内に分泌され腸内細菌によって**デオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸**へと合成されます。その中で**ウルソデオキシコール酸は親水性で細胞傷害性もほとんどない**のですが他の胆汁酸は疎水性が強くかつ細胞傷害性も強くなっています。そこで医薬品のウルソデオキシコール酸(ウルソ®錠)は肝内にある細胞傷害性の胆汁酸と置き換えられ肝機能改善に利用されています。また界面活性作用もあり消化の補助薬としても利用されています。そのようなウルソデオキシコール酸を含めた胆汁酸の腸肝循環の受容体を阻害する本剤はウルソデオキシコール酸の持続的な効果を阻害して薬効の減弱につながる可能性があります。ただ疑義照会レベルでは無いような印象です。ところで胆汁酸は**小腸Ｌ細胞**に刺激を与え**ＧＬＰ−１を血中に分泌**します。本成分は血糖値依存インスリン分泌なので低血糖の心配はないと思いますしグーフィスの添付文書にも記載はありませんがスルホニル尿素系薬を併用している患者さんには低血糖を引き起こしうるのではないか？との危惧を感じます。

☛ビグアナイド薬にも胆汁酸再吸収抑制作用が報告され血糖値低下の作用機序の一つとされています。

**③リナクロチド(リンゼス®)：１日薬価⇒129 円**

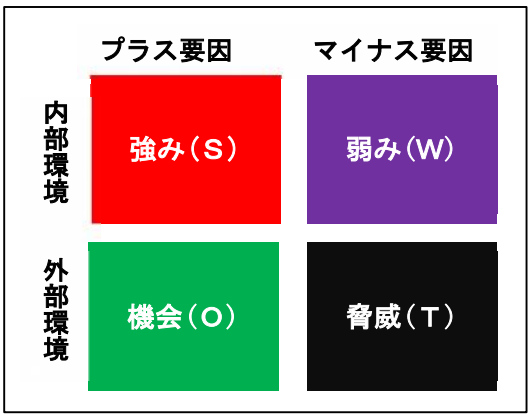
食後投与では食前投与より下痢の頻度が高いため**食前**投与となっています。本剤は痛覚過敏抑制作用もあるため女性に多い便秘型過敏性腸症候群の適応症を先にもっていました。　　(終わり)

## 561）マンダラートによる問題解決法　　2025 年 4 月 1 日

生きていると様々な問題にぶつかり行く手を阻まれることがあります。その問題と取り組んで前に進む方策を見いだせるかが将来を決めていくことになるでしょう。それは個人の問題打開策であったり、企業運営上の打開策であったり、研究上の打開策であったりと規模の大小種類を問わずにでてきます。問題解決対策には様々な方法が研究され公開されているので一定の方策に沿って解決に導くのが妥当だと思います。それらの解決策でも必ずしも成功に至らないのも現実かもしれませんが、一定の法則に従ったものであれば振り返った時にどこの部分が間違っていたかを知ることができて、そこからやり直すなどの基盤ができる可能性が大きいと思います。個人の問題解決の方策にも利用される場合もあるかもしれませんが、多くは法人レベルだと思いますから多くの職員が解決策に参加して情報を共有することが問題解決に早くたどり着くと思われます。問題解決には何が問題だったのかを分析する必要があり、それらを元にしてこれからの行動の目標を作ることが大切になります。私が以前、ある薬局法人の「企業を成長に結びつけるＢＳＣ(バランス・スコアカード)の学習会」に参加しましたが、その際に目標を設定した後の戦略を検討する上で自社分析法として**ＳＷＯＴ分析**が紹介されました。

### 1. ＳＷＯＴ分析とは

自社にとってのプラス要因とマイナス要因を内部環境と外部環境に分けてみて、**内部環境**でのプラス要因を**強み**(Strength)として、マイナス要因を**弱み**(Weaknees)として区別します。さらに**外部環境**でのプラス要因を**機会**(Opportunity)として、自社にとってマイナス要因を**脅威**(Threat)として四つの事象に区別します(右図)。どのような要因がＳＷＯＴに該当するのかの判断などは複数の人が集まって決めると漏れが少なく、またある程度の客観的な判断ができる経験者の助言も必要になってきます。ＢＳＣの学会もあるほどですから、かなり奥の深い分野と言えるでしょう。ともかくこれを分析することで自社が置かれた立場を理解することに役立ち、次にどう行けばよいのかの方向性を示してくれます。ある仮想の薬局の例をとると次のようになるでしょうか。




**Ｓ**：薬剤師と事務の意思疎通が良好、会社幹部が部下の話をよく聞いてくれる…

**Ｗ**：休みが中々とれない、薬局の建物が古い、職員の高齢化が進んでいる…

**Ｏ**：門前診療所の医師や職員との関係が良好、電車の駅が近く患者が立ち寄りやすい…

**Ｔ**：調剤併設型ドラッグストアが近くで開店した…

そしてＳＷＯＴのそれぞれの分野の中でどの課題が重要かの優劣を決めていくことになります。

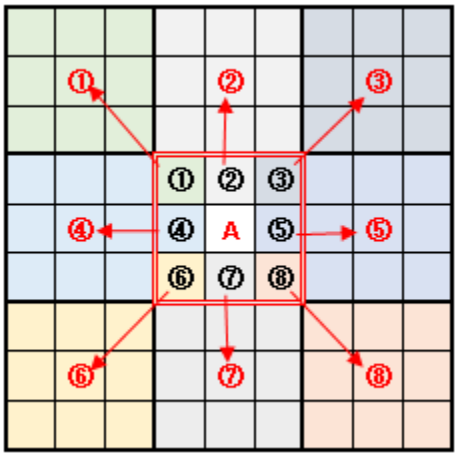
ＢＳＣではまず企業のあるべき姿の**ビジョンを策定**し、次にビジョンを実現するための**戦略を検討・確定**するのですが、その戦略検討の資料としてＳＷＯＴが利用されます。ここではＢＳＣについての詳細は様々な書籍などを参考にしていただくとして、次の今回のテーマのマンダラートに移りたいと思います。ただ自己分析としてもＳＷＯＴ分析は役に立つとは思います。

### 2. マンダラートとは

実は先日ＮＨＫ-Ｅテレを見ていた時に初めて知った問題解決や目標の達成のための分析方法になります。大リーグのドジャーズで活躍している**大谷翔平選手も使っていた方法**と言われています。

問題解決や目標達成のためのツールはいくつもありますがその一つと考えてよいでしょう。マンダラチャートや曼荼羅シートとも呼ばれているそうです。まず９マスのフレーム(右図赤の二重枠)を作りその中心に達成したい目標(**Ａ**)を書き込みます。そして周囲の８マス枠内の(**①～⑧**)に目標を達成するた

めの要因・要素を書き込みます。さらに中心フレームの外側に９マスのフレームを８個つくり、それぞれのフレームの中心に先ほど書き込んだ要因・要素を中心(①～⑧)において、その要因・要素を達成するために必要なさらなる要因・要素を周辺の８つのマスに書き込みます。




合計**８１マス**に埋め込んで一つの作業が終わり、全体を見て最初の目標Ａを達成するための要因･要素を見極めて実現策を考え出すという方法です。ＳＷＯＴ分析が現状の事実把握とするならばマンダラートはＳＷＯＴ分析の先にある戦略の検討にまで踏み込んだ形式もしくは発想法と言えるかもしれません。

**3. マンダラートの利用例**(当然ですが個人でやるより複数人でやるほうがより客観性が生まれる)

本ニュースは薬剤師向けに提供しているので薬剤師での利用を考えてみたいと思います。まず中心のＡには最終的に達成したい目標を書きます。たとえば次のような目標を立てたとします。

**Ａ：私は在宅・居宅訪問指導の専門薬剤師になる**

ではＡを達成するために必要な要因・要素(①～⑧)とは何でしょうか？たとえば以下のようにします。

①医療保険、介護保険における訪問指導の具体的な作業内容を理解する。
**②訪問指導が薬局経営に及ぼす利点と欠点を理解する。**
③在宅訪問医師との連携をはかる。
④ケアマネージャーとの連携をはかる。
⑤介護職員との連携をはかる。
⑥在宅患者やその家族にどれだけ役立っているかを理解する。
⑦他の在宅・居宅訪問指導を積極的に実施している薬局との連携をはかる。
⑧在宅治療で利用される無菌調剤に精通する。

ここから各①～⑧を中心とした次に考慮すべき要因・要素を**②を例**にしてａ～ｈで示しましょう。

**②訪問指導が薬局経営に及ぼす利点と欠点を理解する。**(以下も私が無理矢理ひねりだした案)

a. 医療保険と介護保険の訪問指導料を十分理解しているかの確認をする。
b. 医療保険と介護保険での訪問指導料や会計請求の違いについて理解をする。
c. 訪問指導にかかる時間と訪問指導料の釣り合い(タイパとコスパ)について理解をする。
d. 薬局経営の利益における訪問指導料の割合と人件費の関係を理解する。
e. 訪問指導対象者に対してコスパを意識した緩急をつけた指導が出来るかを検証する。
f. 訪問時に患者に請求する交通費(ガソリン代等)が妥当かどうかの検討をする。
g. 請求可能な指導料の取れ漏れ(麻薬、服薬情報等提供料など)がないかの検討をする。
h. 訪問指導が薬局経営を圧迫するようならどこを改善すべきかの検討をする。

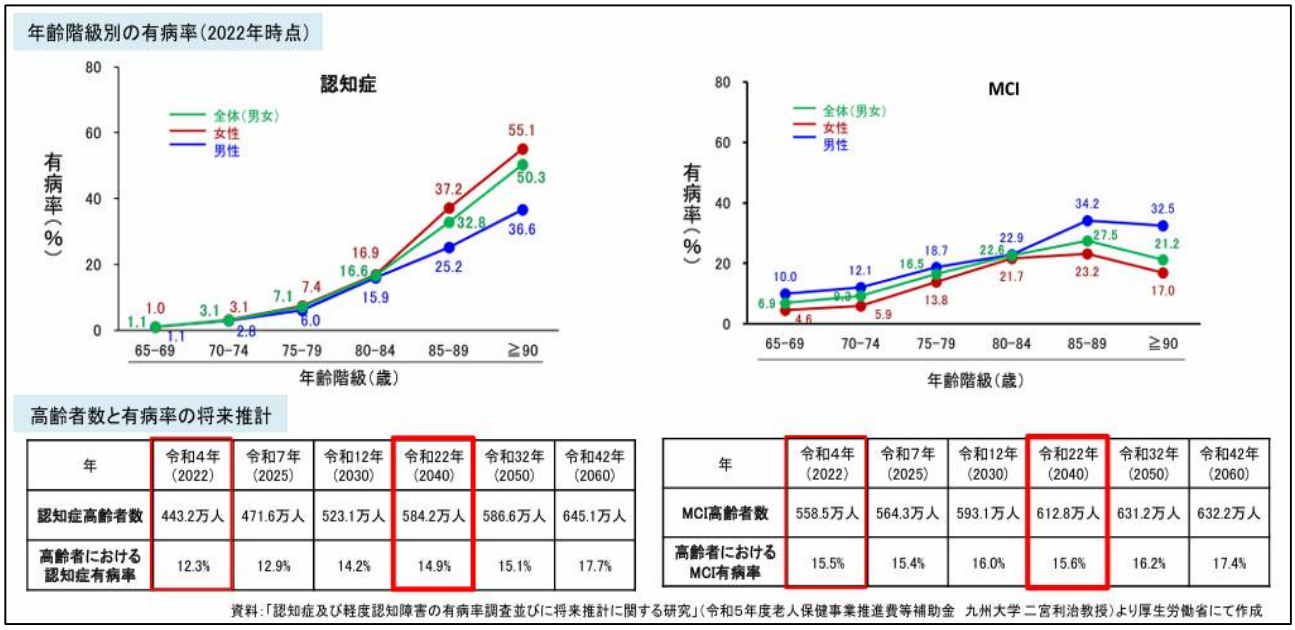
こうやってみるとＳＷＯＴの弱み(Ｗ＆Ｔ)を積極的に取り入れないと自分に都合の良い方向に行きがちになるのではないかという不安がでてきます。やはり第三者の指摘が大切そうです。

(終わり)

## 560)軽度認知障害(ＭＣＩ)の薬はお高い　2025年3月28日)

先日ＮＨＫのＥテレを見ているとアルツハイマー病のシリーズをやっていて、その中で最新の薬の紹介をしていました。普通は病状が重いほど利用する薬は高くなるのに**軽度の方が高い**という薬です。

### 1. 認知症の発症推計(厚労省のホームページから引用)




高齢者数と有病率の将来推計

| 年 | 令和4年(2022) | 令和7年(2025) | 令和12年(2030) | 令和22年(2040) | 令和32年(2050) | 令和42年(2060) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 認知症高齢者数 | 443.2万人 | 471.6万人 | 523.1万人 | 584.2万人 | 586.6万人 | 645.1万人 |
| 高齢者における認知症有病率 | 12.3% | 12.9% | 14.2% | 14.9% | 15.1% | 17.7% |

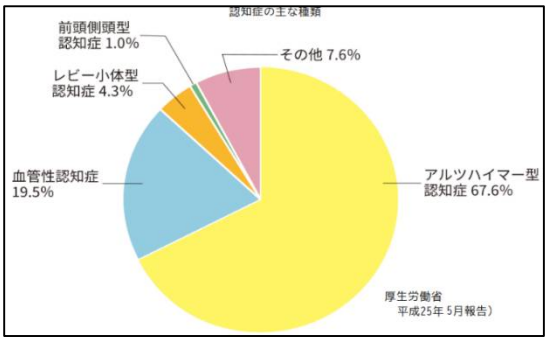
| 年 | 令和4年(2022) | 令和7年(2025) | 令和12年(2030) | 令和22年(2040) | 令和32年(2050) | 令和42年(2060) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MCI高齢者数 | 558.5万人 | 564.3万人 | 593.1万人 | 612.8万人 | 631.2万人 | 632.2万人 |
| 高齢者におけるMCI有病率 | 15.5% | 15.4% | 16.0% | 15.6% | 16.2% | 17.4% |

資料:「認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究」(令和5年度老人保健事業推進費等補助金　九州大学 二宮利治教授)より厚生労働省にて作成

上図の左が認知症の推移、右がＭＣＩ(軽度認知障害)の推計値で、下の表からは今年２０２５年の高齢者に占める認知症の割合は約１３%、ＭＣＩは約１５%になっており、また左グラフからは年齢が高くなるほどに認知症患者が増えて行くことが分かります(赤枠にされている意図は不明)。

### 2. 認知症はアルツハイマー型だけではない

認知症には右図のようにアルツハイマー型認知症が６８%を占めるものの血管性認知症やレビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などもあります(厚労省発表)。しかし河野らはアルツハイマー型認知症が５０%未満で、レビー小体型が２２%、前頭側頭型が１６%と多く、それらに適応を持たないアルツハイマー型認知症用の薬が投与されていることを問題視していました(本ニュース１７３号)。




### 3. 認知症に利用される薬について

認知症の進行経過は**健常状態→軽度認知障害(ＭＣＩ)→認知症(軽度→中等度→高度)**となっていると思いますが、２０２３年１２月に**レカネマブ**(レケンビ®点滴注射)、２０２４年１１月に**ドナネマブ**(ケサンラ®点滴静注)がアルツハイマー病による**ＭＣＩ**と軽度認知症の進行抑制に適応をもつ注射薬として発売されました。ＭＣＩへの治療薬はこれまでに無く、私が見たＥテレではＭＣＩへの投与はＭＲＩ等の種々の検査をした後に、まずレカネマブ(レケンビ®)の注射を**２週間に１回**実施して投与後６ヵ月に治療効果、病状の進行を判断し継続可能であれば原則**１８ヵ月**まで投与ができるとしていました。

アルツハイマー型認知症は脳内の**アミロイドβが凝集し蓄積**されることで発症するとされていますが**レカネマブ**は可溶性の**プロトフィブリル**と呼ばれるアミロイドβの凝集体に選択的に結合する抗体製剤でアミロイドβ凝集体に結合することで脳内の**ミクログリア細胞**の貪食を促してアミロイドβ凝集体量を減少させます。レカネマブによる治療が終わった後は認知症の進み具合にもよりますがＥテレでは**ドナネマブ**の選択肢もあるとしていました。ドナネマブはアミロイドβが**プロトフィブリルよりさ**

**らに凝集**したＮ末端の第３残基が**ピログルタミル化されたアミロイドβ（プラーク**）に結合する抗体製剤で、結合後レカネマブと同様に脳内にある**ミクログリア細胞**の貪食を促しアミロイドβプラークの除去に寄与するとされています。ドナネマブの用法も６ヵ月ごとに認知症状の確認し治療の継続であれば最長**１８ヵ月**で完了するとなっています。

アミロイドβの凝集の程度によって**レカネマブ→ドナネマブ**の順番に利用されるのは理にかなっているとは思いますが、それぞれ最大１８ヵ月、合計３６ヵ月（**３年間**）利用した時の医療費はどれぐらいになるでしょうか？私の計算では下記のように総額は**９，９８５，６４４円**になります。

**レカネマブ**：体重７０ｋｇであると１回量７００ｍｇ（薬価：１６０，２２０円）
１８ヶ月を７２週とすると注射回数は３６回で**合計５，７６７，９２０円**。

**ドナネマブ**：１回７００ｍｇを４週間隔で３回（薬価：２００，８４４円）、その後は１回１４００ｍｇを４週間間隔で上記投与期間を差し引いて計１５ヶ月投与すると４，０１６，８８０円となり１８ヶ月の合計は**４，２１７，７２４円**。

２薬を最大限に利用するとなんと**１千万円**近い医療費になります。それも**進行を遅らせる**薬でいずれは認知症になってしまいます。１割負担、高額療養、障害者認定などの利用で患者自身の負担は少なくなったとしても患者によるでしょうが３年程度の認知症進行抑制効果に対してどこかの医療費関連の機関で１千万円のお金が動くわけです。さらにＥテレでは注射治療による初期症状の治療が終わると認知症の**中等度～高度治療**によく知られた**ドネペジル**や**メマンチン**が利用されると締めくくっていました。軽度認知障害を延長することで認知症になる前の準備対策や遺産相続問題等の解決に結びつけられる利点があり人によっては**軽度認知障害の延長**が**非常に重要**な場合も考えられます。つまり**軽度の維持に高額医療をつぎ込む価値がある人がいる**と言えるでしょう。一方がん治療における高額医療と認知症における高額医療とどちらが重要なのかも考えさせられます。がん治療では寛解を期待できる治療もありますが寛解を期待できない認知症では**薬に頼らないＭＣＩへの対応法**も重要だとも思ってしまいます。結局、ＭＣＩの高額医療の選択は患者さんや家族の意思に沿うものでないといけないのでしょう。

## 4. 高分子化合物（免疫グロブリンＩｇＧ）の脳内移行への問題意識

レカネマブやドナネマブは免疫グロブリン**ＩｇＧ１**にアミロイドβの一部に結合する部分を組み込んだ製剤なので基本的に免疫グロブリンＩｇＧの**分子量約１５万**をもつ高分子蛋白質になります。一方凝集したアミロイドβは脳内細胞内にあります。血液と脳の間には**血液脳関門**という血液内物質を脳内細胞に進入させないバリアがあります。脂溶性物質は拡散によって脳内に移行し、またいくつかの物質は専用のトランスポーターを利用して移動ができます。しかし高分子であるＩｇＧを血液中に注射して血液脳関門を通過できるのでしょうか？脳内で合成されたＩｇＧは血液へ移行するトランスポーターがありますが血中ＩｇＧの脳内への移行は治療域に達しない程度に少ないとされています。**ケサンラ®**インタビューフォームによると血清中濃度の**０．２０８%**が脳脊髄液に見つかったとされ、この少なさでも一定程度の治療効果がでていることになります。注射薬なので保険薬局ではあまり馴染みはないと思いますがメーカーさんに学習会を依頼するならばＩｇＧの**脳内移行機序**を質問しても良いかも知れません。また本薬の利用患者と分かれば**出血への併用注意薬**に留意することが大切です。

（終わり）

## 559）茶カテキンと新型コロナウイルス　2025 年 3 月 21 日）

新型コロナウイルスのパンデミックが始まってから早５年を過ぎました。当初のウイルスは非常に悪性で何人もの死亡例や後遺症例を出しました。その後ウイルスが変異を続けて悪性化は影を潜めているようですが、まだ一定数の感染患者が発生しており感染すると自宅待機などを余儀なくされています。従来から新型コロナ感染に茶カテキンが有用ではないかと言われていましたが２０２５年２月１２日に富山県立大学が兵庫県立大学と徳島大学との共同研究で茶カテキンが新型コロナウイルスの増殖を抑えるという研究結果をプレスリリースしました。

### 1. 研究結果のおおまかな内容

・新型コロナウイルスが複製するためにはメインプロテアーゼ(M$^{pro}$)という酵素が必要である。

☛メインプロテアーゼを阻害すればウイルスの増殖を抑制し感染予防や治療に利用できるはず。

・メインプロテアーゼの遺伝子を培養細胞に導入し細胞内で発現したメインプロテアーゼに対する阻害効果を検討するために８種類の茶カテキン類を利用したところ**エピガロカテキンガレート**(EGCG)を含む**５種類**のカテキン類が用量依存的に酵素阻害作用を示した。

・５種類のカテキン類は酵素活性部位を含む酵素のアミノ酸配列の５カ所で共有結合をした。

・１０種類の市販ペットボトル茶を用いて酵素活性の阻害をみたところ４種類の緑茶(１３５倍希釈)はウイルス活性を８０％以上阻害した。さらに煎茶(６００倍希釈)、ティーバック緑茶(７００倍希釈)でも阻害効果が見られたが、ブレンド茶と麦茶では阻害効果は無かった。。

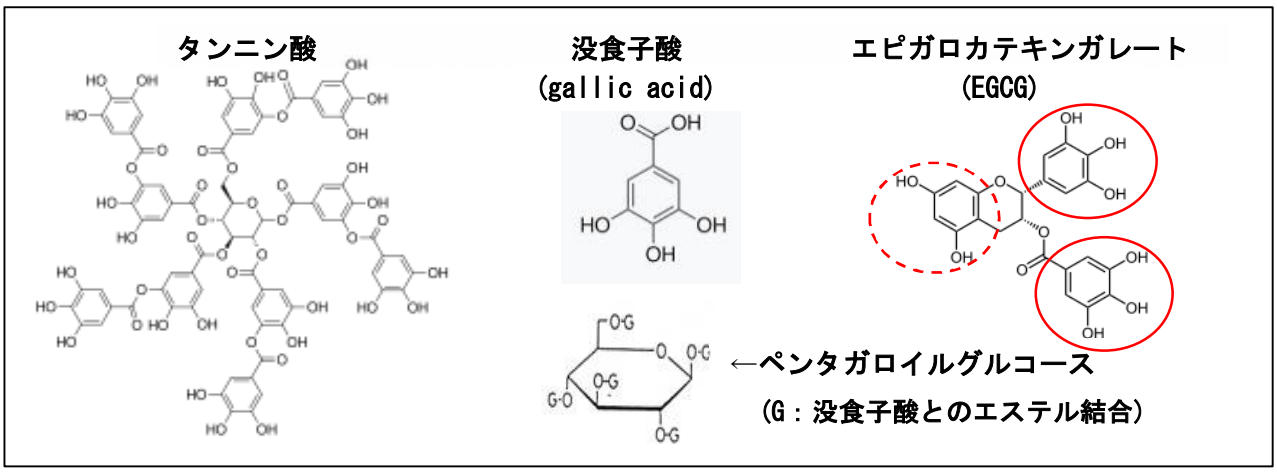
・**エピガロカテキンガレート**(EGCG)をメインプロテアーゼが発現している培養細胞の培地に添加したところ、その培養細胞内から**エピガロカテキンガレート**(EGCG)が結合したメインプロテアーゼが見つかった。その結果から緑茶カテキンが新型コロナウイルス**感染細胞内**にあるメインプロテアーゼを阻害してウイルスの増殖を抑制する可能性が示唆された。

☛あくまでも培養細胞の中にあるメインプロテアーゼを阻害したという話であり新型コロナウイルス感染した細胞の話ではない点、人が緑茶を飲んだ時に**どれだけのカテキン類が体内に吸収されるのか**、体内に吸収されるとしてどれだけのカテキン類の濃度があれば感染細胞に有効なのかの証明がされない欠点もありますが、ウイルス増殖を**抑制する対象の酵素とその阻害領域**を特定できたことは評価できると思われます。

### 2. 茶カテキンの体内の吸収率は？

**エピガロカテキンガレート**を代表とする茶カテキンはタンニン酸の仲間であり、ポリフェノール類の一つになります。医療用医薬品のタンニン酸では止瀉薬の**タンニン酸アルブミン**が有名です。実際にはタンニン酸と**カゼイン**(乳性蛋白質)の結合物であり、加熱して硬化処理をしているため胃ではタンニン酸による収斂作用は現れず、腸に分泌された膵液によって徐々にカゼインが分解されタンニン酸を遊離して全腸管にわたり**収斂作用**を示して止瀉作用を示します。**収斂作用**とは腸粘膜の蛋白質と結合し**不溶性**の被膜を形成し腸粘膜をひきしめる作用で腸粘膜を保護し炎症を鎮めると共に余分な水分を腸内に引き込まないようにして**止瀉作用**を示します。つまり**タンニン酸**自体(次図左：分子量 1,700)は腸粘膜蛋白質と結合するため吸収されないと考えられます。タンニン酸の構造を良く見ると多数の**没食子酸**(次図中上)のエステル構造体だと分かります。腸粘膜蛋白質と結合したタンニン酸はそのまま排泄されるか加水分解を受けて没食子酸となり吸収されてから排泄されるようです。フェノールは**ベンゼン環にＯＨ基が一つ結合**した化合物質ですから**ポリフェノール**とはベンゼン環にＯＨ基が複数結合した物質でかつその物質が分子内に複数含む物質と言えます。茶カテキンの一つ**エピガロカテキンガレート**(次図右)も低分子化合物ですがポリフェノール化合物と言えます。

さてお茶に含まれるカテキンが新型コロナウイルスの増殖を抑制するためには**一定量の体内吸収**が必要になります。静岡県立大学農学部名誉教授の横越秀彦氏によるとラットに体重１kg あたり 100mg（６０ｋｇの人なら６ｇ相当）の EGCG を経口投与すると 1 時間で血中濃度は最大になりますが予測濃度の**５～８％**程度と少なく、またヒトがお茶の 1～2 杯を服用した際には 1～2 時間で最大血中濃度になり半日後には消失し、さらにグルクロン酸抱合、メチル化体、硫酸抱合を受けることも示唆されておりヒトで効果を得るためには**かなり頻繁**にお茶を服用する必要があるとしています。さらに言えば**お茶の新型コロナウイルスに対する臨床効果やエビデンスは不明**です。やはり今後の研究に委ねられるのでしょう。




## 4. タンニン酸（単にタンニンとも言われる）に関する他のお話

タンニン酸は植物に含まれる成分で５０００種類以上があると言われており、その構造は多様で様々な効果も報告されています。有名な作用は蛋白質の凝集や金属イオンとのキレート生成です。蛋白質の凝集については前述の止瀉薬利用があります。金属イオンとのキレートについてはお茶と鉄剤との併用時にタンニン酸と鉄が結合して鉄剤の貧血治療作用を弱めるという懸念がありましたが今ではキレートを生成するものの鉄剤の治療用量では問題は無いとされています。さらに私は大学病院時代に植物由来の漢方薬エキス溶液と鉄溶液を混合する実験をしたのですが試験対象にした全ての漢方薬エキス溶液で黒色の**タンニン酸鉄**らしき沈殿物を認めました。つまり漢方薬には全て何かしらのタンニン酸類が含まれているようです。実は私の大学病院時代の論文博士号の研究課題はタンニン酸に関するものでした。「タンニン酸成分**ペンタガロイルグルコース**（前図中下）の呼吸鎖酵素に対する阻害効果の研究」で同僚薬剤師の指導の下でラット肝臓と細菌の呼吸鎖酵素（電子伝達系）への阻害効果を調べました。漢方薬がなぜ臨床的な効果を出すのかの機序は、まず基礎研究の積み重ねが必要でそれらの研究結果を総合して初めて臨床効果の機序が分かるわけですが私の研究もその基礎の基礎であったわけです。ただタンニン酸の１成分とは言え濃度が高くなると酵素蛋白質を変性させる印象が強くあり、薄い濃度で実験をした記憶があります。そのような *in vitro* 実験が果たして臨床効果にどう役立つのかの疑問はつきまといました。本ニュース７５号で紹介した「第１回富山県漢方調剤フォーラム（2011 年）」で富山大学和漢研の教授が「消化管疾患に対する漢方治療」の発表をして食物アレルギーを起こさない生薬の成分を調べたところ芍薬に含まれる**ペンタガロイルグルコース**だったと発表をしていたので、その時に酵素蛋白質に対する単なる凝集・変性反応の結果ではないのか？とあえて質問をしてしまいました。

あえて言えば、タンニン酸類は蛋白質の凝集作用により *in vitro* 実験では何らかの結果を出しうるということです。　　（終わり）

## 558）ＮＳＡＩＤｓの心血管リスク　2025 年 3 月 13 日）

昨年２０２４年１０月にアスピリンを除く全ＮＳＡＩＤｓで添付文書の「重大な副作用」に追加になった話題になるので話としては古くなります。今年の「日経ＤＩプレミアム版３月号(以下、**資料**)」にも記載されており、また頭の整理のために振り返りたいと思います。

### 1. 追加になった重大な副作用の内容

「**心筋梗塞、脳血管障害：心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある**」とアスピリンを除く全ＮＳＡＩＤｓに追記されました。

従来から**ＣＯＸ(ｼｸﾛｵｷｼｹﾞﾅｰｾﾞ)２選択的ＮＳＡＩＤｓ**(以下、**選択的薬**)は血栓塞栓症のリスクがあると言われていましたが今回は**ＣＯＸ２非選択的ＮＳＡＩＤｓ**(以下、**非選択的薬**)にも血栓塞栓症のリスクがあると判断されたわけです。ＰＭＤＡが 2024 年 10 月 8 日に医薬安発第１号の別添として下記のデータを示しましたが**資料**ではこの中の Current use のデータを利用して解説しています。

https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf

ＮＳＡＩＤｓを利用している人と利用していない人でどちらが心血管発症になりやすいかを**オッズ比の９５%信頼区間**で比較したものになります。今回の場合、オッズ比の９５%信頼区間の下限値が１より大きいと心血管発症になりやすい薬となります。このデータの中で非選択的薬の**ロキソプロフェン**は平均値が１．６３で９５%信頼区間が(１．６２～１．６５)となっており、９５%信頼区間の**下限値が１．６２**と**１より大きい**ので心血管リスクが高い薬となります。平均値の１．６２はロキソプロフェンを飲まない人より１．６２倍リスクが高くなると具体的な数値として判断するのではなく**有意にリスクが高い**と判断します(本ニュース１５５号)。一方、選択的薬の**エトドラク**は１．１５(１．１２～１．１９)でやはり心血管リスクが高いことが分かります。また改訂の除外となった**アスピリン**は**２０．４７**(１９．７９-２１．１８)といくら数値には意味が無いと言われてもあまりにも大きな数値になっています。これは低用量アスピリン製剤が元々脳血管障害等に利用されるため、当然脳血管障害等の報告も多くなる結果となり判断が困難として改訂対象からは除外されています。

このアスピリンを除く調査対象となった**ＮＳＡＩＤｓ全体のオッズ比は１．２４**(１．１９-１．２８)となっておりアスピリンを除く調査対象薬２１成分のうち有意なリスク上昇にならない(つまり９５%信頼区間が１をまたぐ)のは６成分だけでした(７１%でリスクが上昇)。

### 2. ＣＯＸ（シクロオキシゲナーセ）とは

今さらのような復習になりますが、ラング・デール薬理学(2018 年)から引用しますと何らかの刺激によって細胞膜のリン脂質から遊離してきたアラキドン酸をＣＯＸはプロスタグランジン$G_2$、$H_2$に変化させます。ここから組織特異的な酵素により様々なプロスタグランジンの亜種が合成されます。この中には血管内皮細胞で合成され**血管拡張・血小板凝集抑制作用をもつプロスタグランジンＩ$_2$**が含まれ、血小板では**血管収縮・血小板凝集作用をもつトロンボキサンＡ$_2$**が亜種として合成されます。ＣＯＸにはＣＯＸ１とＣＯＸ２の２種類があります。**ＣＯＸ１**は血小板を含むほとんどの組織で**恒常的に発現**している酵素で、組織別で作用を示すと胃細胞保護、血小板凝集、腎血流の自動調節、陣痛痛誘発などがあり**組織の恒常性維持**に働いています。一方の**ＣＯＸ２**は炎症が起こった際に炎症細胞で誘導され炎症時のプロスタグランジン産生に関わっている**誘導型の酵素**の位置づけになっています(例外的に腎臓では恒常的に発現されています)。ＣＯＸはアラキドン酸を基質とする酵素のためアラキドン酸が入り込めるポケットがあります。ＣＯＸ１とＣＯＸ２ではそのポケットの構造が異なっており、あえて簡単な表現にするとＣＯＸ１のポケットは狭く、ＣＯＸ２のポケットは広くなっています(本ニュース 371 号)。

### 3. ＣＯＸへの選択性と血小板凝集への影響

**資料**によると**選択的薬**は**抗血小板作用**をもつプロスタサイクリン(プロスタグランジンＩ$_2$)の合成を

**阻害**し、また**血小板凝集**作用をもつトロンボキサン$A_2$を**阻害しない**ことから、両者のバランスが崩れて血小板凝集作用が優位となり**血栓塞栓を誘発**し心血管系イベントのリスクを上昇するとしています。

ラング・デール薬理書ではこの心血管リスクが高くなる詳細は不明としながらも腎臓に恒常的に存在するＣＯＸ２が阻害されることでレニン分泌や血圧調節に影響して選択的薬の心血管リスクにつながるかもしれないと解説しています。**非**選択的薬は比較的小さな分子でＣＯＸ１とＣＯＸ２の両方のポケットに入り込み基質のアラキドン酸の進入を阻害して各種プロスタグランジンの合成を抑制します。一方の選択的薬は小さなポケットのＣＯＸ１には入り込めず、大きなポケットをもつＣＯＸ２に入ってアラキドン酸の進入を阻害します。もし上記下線部の資料の解説が正しいとすると**選択的薬**が血栓症リスクを上昇させるためには**『血小板内では恒常性のＣＯＸ１だけが、血管内皮細胞内では恒常性のＣＯＸ１ではなく誘導型ＣＯＸ２が発現している必要があります』**。それによって血小板内のＣＯＸ１は阻害されずトロンボキサン$A_2$が合成・分泌され続け血小板凝集を促進し、一方の血管内皮細胞ではＣＯＸ２が阻害されプロスタグランジン$I_2$の合成が抑制、次に血小板凝集抑制作用も抑制され血小板凝集による血栓塞栓症のリスクが高まるという筋書きができあがります。しかし健常状態では**血管内皮細胞内でもＣＯＸ１が恒常的に存在**していると思うのですが、何故**誘導型のＣＯＸ２が存在**しているのか？という疑問が生じます。**ここからは想像**に過ぎませんが血管内皮細胞自体に何らかの炎症性の傷等ができ、それに呼応してＣＯＸ２が過剰に誘導された結果、選択的薬の攻撃対象となり血栓塞栓症のリスクが上昇するのではないかと思われます。一方、血小板に目を移すと血管内皮細胞と異なり核(ＤＮＡ)が存在しないため新規にＣＯＸ２の合成を誘導できずＣＯＸ１が残存し続けることになり選択的薬の影響は受けずトロンボキサン$A_2$の合成を続けて血小板凝集に寄与すると考えられます。

非選択的薬は過去にも心血管リスクがあるのではないかと調査されたのですが、その際には結論が得られなかったそうです。そして今回の調査結果からアスピリンを除く全ＮＳＡＩＤｓの重大な副作用の項目に心血管リスクが追加されたわけです。では**非選択的薬**ではどのような機序が考えられるのでしょうか？心血管リスクの対象となった非選択的薬は血小板ＣＯＸ１の阻害によるトロンボキサン$A_2$の合成阻害作用がある一方で、血管内皮細胞の誘導型ＣＯＸ２の阻害によるプロスタグランジン$I_2$の合成阻害作用も同時に起こり、その阻害作用のどちらが優位になるかどうかによって血小板凝集に基づく血栓症が起こりうると解釈できそうです。選択的薬とは若干機序は異なりそうですが、かつてのアスピリンジレンマと呼ばれたのと同様の現象が体内で起こっていると思われます。

## 4. 薬剤師として注意すべきこと

以上の細かな理解はさておいて**資料**では全てのＮＳＡＩＤｓの重大な副作用に心血管リスクが追加されたことで各症状の早期発見の重要性を示しています。「**脳卒中**では顔の歪み、上肢の力が入らない、呂律が回らない・言葉が出ない・人の言うことが理解できない、そのような症状が出たら**直ぐに救急車**を呼ぶ。**心筋梗塞**の前兆症状では胸の痛み、胸部圧迫感、胸部紋扼感等の分かり安い症状やさらに胸焼け、腕・肩・歯や顎の痛みとして現れることもあり直ぐに循環器内科を受診するような指導をすることが重要(このケースでも救急車ではないかと個人的には思いますが？)」としています。しかしＮＳＡＩＤｓはよく利用される薬で全ての患者さんにこの指導が必要かは個々の背景の病態によるでしょう。

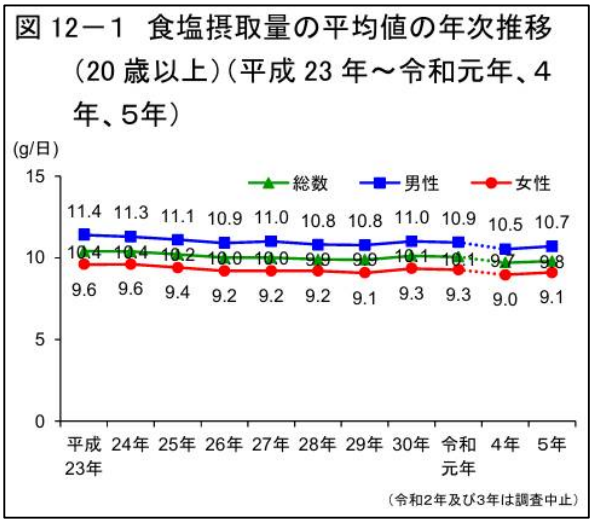
(終わり)

## 557）日本人の塩分摂取量　　2025 年 3 月 11 日）

塩分(食塩、塩化ナトリウム、ＮａＣｌ)の摂取と高血圧の相関は強く、私の知る限りでは２０年以上前から塩分制限の味噌汁の試飲会が管理栄養士によって病院内で催されていました。私も試飲しましたがとても物足りない気分でした。つまり私も結構塩辛いもの好きだったのでしょう。当時から日本人の塩分摂取量は多く１日平均１２ｇだという記憶があります。

### 1. 近年の塩分摂取量の推移

高血圧治療ガイドライン(２０１９)によると１９５０年代の東北地方における２４時間蓄尿による食塩摂取量推定値は１日２５ｇにも達していたそうです。冬場の食物確保のための保存食作りのため塩分を大量に利用していたと思われます。時代を経て１９９０年代の国内調査では男性１２．３ｇ、女性１０．９ｇでした。既に塩分の取り過ぎは高血圧の原因になると言われていたものの、その後の平成２８年(２０１６年)の調査では男性１０．８ｇ、女性９．２ｇとなっており減少してきては言えるもののその差はわずかです。摂取食塩量の目標としては「日本人の食事摂取基準(２０１５年版)」では**男性８ｇ未満、女性７ｇ未満**を設定しています。一方２０１２年に発表された世界保健機構(ＷＨＯ)の目標は一般成人で**５ｇ未満**を設定しています。日本ではもともと目標値自体が高い設定になっており日本人での**実現達成の難しさ**を物語っているようです。にも関わらず２０１９年の高血圧治療ガイドラインでは塩分摂取目標をさらに厳しい**１日６ｇ未満と**しています。




上図は厚生労働省が発表した２０１３年から２０２３年までの男女の食塩摂取量の推移を表わしていますが、この間の有意差はなく依然として目標値に届かない数値を維持している状況です。米国のガイドラインでは食塩摂取量３．８～５．１ｇ/日への減塩により最大１２/６ｍｍＨｇ低下するとされ、これが１日６ｇ未満の減塩の根拠にもなっているようです。とは言え現状とかけ離れた目標値を設定することにどこまで意味があるのか？と疑問も感じます。平均１日１０ｇの食塩生活を送っている人がいきなり１日６ｇの食塩生活を送れと言われた場合、その継続はかなり困難だと思います。とは言え患者さん個々の食生活の中で何か食塩量の指標を示してあげることは食塩減のキッカケになるでしょう。これもよく言われてはいますが食塩１ｇはおよそ醤油５ｃｃ(小匙１杯)、味噌８ｇ(小匙１杯強)になることや私が最近はまっているカップラーメンの**マルちゃん麺づくり合せ味噌**の表示をみると３５１Ｋｃａｌですが食塩は麺・かやくで１．７ｇ、スープ４．１ｇで全食塩量は１食で**５．８ｇ**となり推奨量の**９７％**になります。インスタント麺で**すら**か、**だから**かは分かりませんが町なかで流行りのラーメン店のラーメンの塩分量はいかほどなのでしょうか？１日単位で考えてしまうと頭が狂ってしまいそうになりますが、今日は塩分多め、次の日は少なめなどと調整してエビデンスはありませんが１週間単位で平均１日６ｇ程度と生活すれば良いのではないでしょうか？少なくとも毎日外食していると１食だけでも１日量以上の塩分を摂取している可能性を自覚すべきなのでしょう。患者さん個々の食生活の中で何か食塩量の指標を示してあげることが食塩減、血圧の改善につながる可能性はあると思うのですが、なにせ生活習慣に関係した**塩分制限が２０数年も前から言われ続け**られていたにも関わらず、食塩摂取量にほとんど変化がないのですから健康をサポートしたり服薬指導をする薬剤師にとっては**とてつもなくやっかいで大きな課題**と言えるでしょう。

## 2. １日の塩分摂取量をどうやって知るか

ところで１）項で示した塩分摂取量ですが、実際にはどのようにして知るのでしょうか？一々食品の塩分表示を見て自分が食べた量がそれぞれどれだけ等と調べるのは現実的ではありません。

すでに患者さんから推算１日食塩摂取量の検査値を見せてもらい食塩摂取量を知ったという薬剤師の人もいるかもしれませんが、最も信頼性の高い調査は専門病院に入院して２４時間蓄尿してナトリウムの排泄量を測定して摂取塩分量を推測する方法になります。しかしそれは煩雑である点が欠点です。次に信頼性の高い方法が**随時尿**を用いた検査になります。検尿をして尿中に含まれる**Ｎａ濃度(mEq/L)**と**尿中クレアチニン濃度(mg/dL)**を測定します。さらに患者さんの体重、身長、年齢を利用して２４時間尿クレアチニン排泄量(mg/日)の推定値を算出して**田中の式**で**１日食塩摂取量(ｇ/日)**の推算値を求めます。厚労省が公表している資料はおそらくこの方法に基づくものが多いと思われます。細かな式の意味が分からないので式だけを以下に紹介します。

①２４時間尿クレアチニン Cre 排泄量(mg/日)の推算値(体重、身長、年齢で決まる)

=体重(kg)×14.89＋身長(cm)×16.14-年齢×2.043-2244.45

②２４時間尿Ｎａ排泄量(mEq/日)の推算値

=21.93×[随時尿 Na(mEq/L)÷随時尿 Cre(mg/dl)÷10×上記①]^0.392

**③推定一日食塩摂取量(ｇ/日)の推算値**

**=②÷１７**

あくまでも推算値で男性と女性でクレアチニン値の基準値が違う点を無視しているなど問題点も指摘されているようですが、個人としての測定値の変化は塩分の摂取の個人としての目安にもなるのでどれだけ塩分制限をすれば数値が低くなるかの評価への利用価値があると思います。

以上は医療機関での測定になりますが信頼性はさらに劣るものの電子式食塩センサーが市販されており家庭で本人が簡単に測定できるので推奨されているようです。最近は**尿中**の**Ｎａ/Ｋ(ナトカリ)比**も注目されています。この比が高いほど血中Ｎａ値が高く、高血圧になるリスクが高くなるとされていますがこの比が実際の高血圧治療の指標になるかはこれからの知見の蓄積が必要とされています。ちなみにこれも市販のセンサーによって測定が可能なようです(至適目標が２未満、実現可能目標が４未満)。

## 3.高齢者の塩分制限の注意点

私は趣味として若い頃から登山をしてきましたが、山登り⇒汗をかく⇒塩分も含めた脱水傾向になるという事で水分補給と共に塩分補給もしてきました。随分前からになりますが一般用の電解質補給のペットボトルなども販売されるようになってきています。登山もそうですが一般のスポーツにおいても脱水症は塩分不足なるので両方を摂取することが当り前のようになっています。また消化管にあるＳＧＬＴ１(ナトリウム-ブドウ糖輸送体-１)はブドウ糖を一緒に摂ると塩分の吸収が促進されます。体内では**ナトリウムイオンは水と共に移動**しますから、水分、塩分、ブドウ糖の摂取は脱水防止の最低限の条件と言えそうです。前振りが長くなりましたが、高齢者の塩分制限も１日６ｇ未満を目標にされます。しかし**過度の減塩**は最近の夏の暑さなどでの大量発汗時に**脱水の誘因**となるので注意が必要となります。また減塩による食事の味付けの極端な変化で食事を摂らなく場合もあり、それが低栄養となり全身症状に影響がでるため注意するよう高血圧治療ガイドラインでは喚起されています。

(終わり)

## 556)ロキソプロフェンの総合かぜ薬　　2025年3月2日）

ロキソプロフェンの入ったＯＴＣ医薬品**ロキソニン®シリーズ**は第一三共ヘルスケアの商品になりますが、今回はテレビＣＭでもおなじみのロキソニンの内服薬シリーズをまとめてみました。

### 1.一般用医薬品ロキソニン®内服錠のラインナップと成分含有量

| 商品 / 成分等 | ﾛｷｿﾆﾝ S | ﾛｷｿﾆﾝ S ｸｲｯｸ | ﾛｷｿﾆﾝ S ﾌﾟﾗｽ | ﾛｷｿﾆﾝ S ﾌﾟﾚﾐｱﾑ | ﾛｷｿﾆﾝ S ﾌﾟﾚﾐｱﾑﾌｧｲﾝ | ﾛｷｿﾆﾝ 総合かぜ薬 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 分類 | 第１類 | 第１類 | 第１類 | 第１類 | 第１類 | **要指導** |
| 含有錠数 | １錠中 | １錠中 | １錠中 | **２錠中** | **２錠中** | **２錠中** |
| 商品番号 | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ |
| **ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ** | **60mg** | **60mg** | **60mg** | **60mg** | **60mg** | **60mg** |
| ﾒﾀｹｲ酸ｱﾙﾐﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ | **←制酸薬** | **100mg** | | **100mg** | **100mg** | |
| 酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ | **←制酸薬** | | **33.3mg** | | | |
| ｱﾘﾙｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱｾﾁﾙ尿素 | **←鎮静薬** | | | **60mg** | | |
| 無水ｶﾌｪｲﾝ | **←軽い脳興奮** | | | **50mg** | | |
| ｼｬｸﾔｸｴｷｽ | **←鎮痙薬** | | | | **36mg** | |
| ﾍｽﾍﾟﾘｼﾞﾝ | **←VC 吸収促進** | | | | **30mg** | |
| ｼﾞﾋﾄﾞﾛｺﾃﾞｲﾝﾘﾝ酸 | **←中枢性鎮咳薬** | | | | | **8mg** |
| dl-ﾒﾁﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ塩酸塩 | **←気管支拡張薬** | | | | | **20mg** |
| ﾌﾞﾛﾑﾍｷｼﾝ塩酸塩 | **←去痰薬** | | | | | **4mg** |
| ｸﾚﾏｽﾁﾝﾌﾏﾙ酸塩 | **←抗ﾋｽﾀﾐﾝ薬** | | | | | **0.45mg** |

### 2.各商品の特徴（各添付文書から特徴をピックアップしてみました。）

**①～⑤**：**効能・効果**は同じで次のようになっています。『頭痛・月経痛（生理痛）・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・腰痛・関節痛・神経痛・筋肉痛・肩こり痛・耳痛・打撲痛・骨折痛・捻挫痛・外傷痛の鎮痛，悪寒・発熱時の解熱』また用法も共通しており、いずれもロキソプロフェン**１回６０ｍｇ**として**頓用**で**１日２回**まで（３回まで可）となっています。

**①の特徴**：ロキソプロフェンの単剤製品です。痛みをすばやくおさえ、胃への負担の少ないプロドラッグと記載されていますが、この特徴は**他の製品共通の特徴**になります。

**②の特徴**：錠剤**崩壊技術**で速効性を持たせている。加えて**制酸剤（ﾒﾀｹｲ酸ｱﾙﾐﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ）で胃を守る**。
ところでＮＳＡＩＤｓと制酸薬の併用は胃保護のエビデンスはありましたでしょうか？

**③の特徴**：痛みをすばやくおさえる。②とは別の**制酸剤（酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ）で胃を守る**。

**④の特徴**：鎮痛成分の効果を高めるアリルイソプロピルアセチル尿素を配合。

☛**アリルイソプロピルアセチル尿素**は脳の興奮を抑えて**痛みを鈍く感じさせる**作用があります。一方、反復使用で**依存を生じ乱用**につながる恐れがある成分になります。もう一つの配合薬の**無水カフェイン**は解熱鎮痛剤の効果を増強する作用もありますが**脳を刺激して覚醒（興奮）**す

る作用もあり、この相反する作用をもつ配合製品がＯＴＣかぜ薬などには数多くあるのですが不思議です。この件については本ニュース３８０号と５００号でも検討しています。

**⑤の特徴**：**締め付け**られるような下腹部の痛みを伴う**生理痛に着目**したシャクヤクエキスとヘスペリジンのダブル配合。胃への負担を軽くする**制酸剤（ﾒﾀｹｲ酸ｱﾙﾐﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ）**も配合。

☛**シャクヤク（芍薬）エキス**は平滑筋・骨格筋の筋痙攣を治す作用があるとされ、この適応をもつｼｬｸﾔｸの配合漢方薬では芍薬甘草湯が有名です。医療用芍薬甘草湯エキス（ｸﾗｼｴ）で分３の時の１回量２ｇ中にはシャクヤクエキスが約**４８３ｍｇ**含まれていると考えられるので本剤の１回量**３６ｍｇ**は**７％程度**でしかなく、どれだけ鎮痙効果に役立っているかは不明です。**ヘスペリジン**はビタミン様成分として知られビタミンＣの吸収を促進するとされています。

## 3. ⑥ロキソニン®の総合感冒薬

最近テレビのＣＭを見ていた時に初めて知ったのですが、ついにロキソプロフェンの総合感冒薬が出てきたのかと驚いた記憶があります。総合感冒薬ですから効能・効果は「かぜの諸症状（鼻水，鼻づまり，くしゃみ，のどの痛み，せき，たん，悪寒，発熱，頭痛，関節の痛み，筋肉の痛み）の緩和」になっています。前表には１回量の成分しか記載していませんが、実際の用法は１回２錠を１日３回になっていますから**１日量**はロキソプロフェンとして**１８０ｍｇ**になります。

医療用のロキソニン®錠の用法を見ると急性上気道炎（風邪症状）での解熱・鎮痛への適応がありますが**頓用**の扱いになっています。**医療用で１日３回（１日１８０ｍｇ）**の投与は関節リウマチ、変形性関節症、歯痛、手術後などの**消炎・鎮痛**への利用になっていますから、いきなり１日量の最大量が**要指導薬**とは言え一般用医薬品として市場に登場したことになります。

すでに**イブプロフェン**の**１日最大量**（６００ｍｇ）の総合感冒薬も**指定第２類医薬品**として発売されているので何に驚いているのか？という話にはなりますが…。両薬とも１日３回服用で同じ服薬**制限期間**が設けられています。**５～６回服用しても症状がよくならない**場合は服用を中止し相談するとなっています。つまり**２日間**服用しても症状改善が見られない場合は要相談となります。利用者さんによっては症状改善がみられないと継続して使用する人もいると思われるので、さらに特に**熱が３日以上**続く時や**熱が反復**する時も要相談とする記載があります。また症状が改善傾向にあったとしても**期間指定**の**５日間を超えて服用はしない**で下さいの注意書きもあります。すでに販売されている解熱鎮痛成分としてサリチルアミドとアセトアミノフェンを含む指定第２類医薬品のパイロンＰＬ（本ﾆｭｰｽ 540 号）は「５～６回服用しても症状がよくならない場合は要相談、症状が改善傾向にあっても**期間を記載しない長期連用**をしないでください」となっておりリスクの表現がイブプロフェンやロキソプロフェンより軽い印象があります。副作用の取り扱いでは医療用のその他の副作用に相当する部分が表で記されているのですがイブプロフェン総合感冒薬やパイロンＰＬ錠では表内にある一部の副作用が**ロキソニン総合感冒薬**では**表外にかつ前面**に記載されておりイブプロフェン総合感冒薬や従来の総合感冒薬よりも**副作用が強く出る**のではないかと思わせます。ロキソプロフェン含む総合感冒薬を１日３回、２～５日間服用する風邪症状とはどのようなものでしょうか。高温が続く場合だとすると今の時期、新型コロナやインフルエンザの症状をマスクして他者への感染を増やしてしまうかもしれません。

（終わり）

## 555）薬学部の修学状況　　2025 年 2 月 23 日）

２０２４年１２月に文部科学省(文科省)が薬学部の修学状況などを２０２４年度調査として公開しました(文科省のホームページ参照)。本内容は日経ドラッグインフォメーション２０２５年２月号でも紹介されているのですが文科省が公開している調査結果を基に私なりにまとめてみました。本ニュース５４１号の続編のようなものになります。皆さんの卒業された大学名が出てきて不快な思いをさせるかもしれませんが、あくまでも文科省が公表した現在の母校の修学状況としてとらえてください。

### 1. 文科省が公開した調査結果の概要

基本的には**２０１８年**に全国の大学薬学部に**入学した学生**のその後を追跡調査したもので、多くの項目に分かれていますが、私は２０１８年に**入学した学生数(A)**、その彼らが無事に**卒業した数(B)**、そして卒業した彼らがその年の**薬剤師国家試験に合格した人数(C)**をピックアップしてみました。

それぞれの数値の意味するところは下記のようになります。

**Ａ－Ｂ**：卒業するまでに留年したか退学した人数。

**(Ａ－Ｂ)／Ａ**：卒業できなかった非卒業比率(%)

**Ｃ／Ａ**：入学時の人数に対する国家試験の合格率(%)　⇒文科省が表記しているのはこの合格率

**Ｃ／Ｂ**：卒業した人数に対する国家試験の合格率(%)

卒業できた学生が国試を合格する率は基本的には入学した学生が国試を合格する率より高くなります（C/B≧C/A）。意図的かどうかは分かりませんが、文科省は卒業した学生の合格率(C/B)を表記していません(もちろん計算すれば分かるのですが)。入学させた人数が多いにも関わらず国試合格率が低いのは大学側に問題があると文科省は指摘しているかのようです。

### 2. Ｃ／ＢとＣ／Ａの乖離が大きい大学とは（私立大学）

一概には言えないかもしれませんが数多くの学生を入学させて６年間に授業や実習についていけない学生は留年や退学にし、学力のある学生を卒業させて国試の合格率を上げている大学というイメージが出てきます。以下、私の**独断的な定義**として**乖離が大きい大学**ほど国試の合格率を上げるために**卒業生数を調整**している大学とします。そこで以下に私立大学での乖離の大きい順(具体的な数値は未表示とします)で並べてみました。文科省が公表している内容なので大学名も記しておきます。

| 大学名 | 入学数 | 卒業数 | 非卒業率 | 国試合格 | 対入学(C/A)% | 対卒業(C/B)% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 日本薬科大学 | 278 | 73 | **73.7%** | 62 | **22.3%** | **84.9%** |
| 第一薬科大学 | 182 | 59 | **67.6%** | 53 | **29.1%** | **89.8%** |
| 横浜薬科大学 | 388 | 144 | **62.9%** | 137 | 35.3% | **95.1%** |
| 九州医療科学大学 | 92 | 38 | **58.7%** | 36 | 39.1% | **94.7%** |
| 兵庫医科大学 | 165 | 62 | 62.4% | 53 | 32.1% | 85.5% |
| 青森大学 | 39 | 13 | 66.7% | 10 | 25.6% | 76.9% |

卒業生だけみると合格率(**C/B**)は９０%越えも２校あるくらいに合格率は高くなっていますが、一方で**非卒業率**はほとんどが６割以上と学生やその親にとっては厳しい現実があるようです。

### 3. 逆に乖離の小さい大学とは(私立大学)

| 大学名 | 入学数 | 卒業数 | 非卒業率 | 国試合格 | 対入学(C/A)% | 対卒業(C/B)% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 北里大学 | 264 | 250 | 5.3% | 221 | 83.7% | 88.4% |
| 星薬科大学 | 263 | 238 | 9.5% | 209 | 79.5% | 87.8% |
| 慶応義塾大学 | 157 | 136 | 13.4% | 119 | 75.8% | 87.5% |
| 安田女子大学 | 101 | 83 | 17.8% | **58** | **57.4%** | **69.9%** |

| 大学名 | 入学数 | 卒業数 | 非卒業率 | 国試合格 | 対入学(C/A)% | 対卒業(C/B)% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 奥羽大学 | 113 | 86 | 23.9% | **47** | **41.6%** | **54.7%** |
| 京都薬科大学 | 407 | 348 | 14.5% | 321 | 78.9% | 92.2% |
| 福岡大学 | 231 | 197 | 14.7% | 180 | 77.9% | 91.4% |

乖離の小さい上位７校の私立大学を小さい順に上げてみました。乖離が小さいほど卒業生調整をあまりしていないと思われ、合格率の高い私立大学が多くあります。しかし、その中で４番目と５番目にある安田女子大学と奥羽大学は国試の合格率がそもそも低いので乖離が小さいからと言っても必ずしも合格率が高いとは言えず、国試合格の学力がなくても卒業はさせている印象があります。

## 4. 国立大学の乖離の小さい順では

| 大学名 | 入学数 | 卒業数 | 非卒業率 | 国試合格 | 対入学(C/A)% | 対卒業(C/B)% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 東京大学 | 10 | 10 | 0.0% | 10 | 100.0% | 100.0% |
| 東北大学 | 20 | 20 | 0.0% | 18 | 90.0% | 90.0% |
| 京都大学 | 15 | 15 | 0.0% | 13 | 86.7% | 86.7% |
| 金沢大学 | 36 | 35 | 2.8% | 33 | 91.7% | 94.3% |
| 千葉大学 | 43 | 41 | 4.7% | 36 | 83.7% | 87.8% |
| 北海道大学 | 30 | 28 | 6.7% | 25 | 83.3% | 89.3% |
| 九州大学 | 31 | 28 | 9.7% | 24 | 77.4% | 85.7% |
| 広島大学 | 40 | 36 | 10.0% | 35 | 87.5% | 97.2% |
| 大阪大学 | 25 | 22 | 12.0% | 21 | 84.0% | 95.5% |
| 熊本大学 | 55 | 47 | 14.5% | 39 | 70.9% | 83.0% |
| 徳島大学 | 45 | 39 | 13.3% | 36 | 80.0% | 92.3% |
| 岡山大学 | 41 | 35 | 14.6% | 31 | 75.6% | 88.6% |
| 富山大学 | 60 | 50 | 16.7% | 46 | 76.7% | 92.0% |
| 長崎大学 | 44 | 30 | **31.8%** | 30 | 68.2% | **100.0%** |

国立大学では国試合格率アップのために卒業生数を調整しているイメージは無いので順位が下の大学は卒業できない学生が多い事実を反映していると考えられます。とりあえず次項の公立大学の数値から非卒業率が２０％未満であれば卒業生調整をしていないと考えると長崎大学の非卒業率は３０％超えで他国立大学より多く、かつ卒業生の合格率が１００％なのでまさかとは思いますが気になります。

## 5. 公立大学の乖離の小さい順では

| 大学名 | 入学数 | 卒業数 | 非卒業率 | 国試合格 | 対入学(C/A)% | 対卒業(C/B)% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 静岡県立大学 | 93 | 84 | 9.7% | 75 | 80.6% | 89.3% |
| 山口東京理科大学 | 119 | 102 | 14.3% | 95 | 79.8% | 93.1% |
| 名古屋市立大学 | 61 | 52 | 14.8% | 50 | 82.0% | 96.2% |
| 岐阜薬科大学 | 132 | 108 | 18.2% | 100 | 75.8% | 92.6% |

公立大学はほどほど国立並みデータなので卒業生調整はしていないと考えられます。

（終わり）

## 554）ＤＯＡＣと静脈血栓塞栓症　　2025 年 2 月 15 日）

ＤＯＡＣ(直接作用型経口抗凝固薬)は現在４種類ありますがトロンビン阻害薬(ダビガトラン)を除いた静脈血栓塞栓症(VTE)にも適応をもつ３種類のＸa 阻害薬ＤＯＡＣを取り上げます。実際の状況は分かりませんが心房細動に伴う血栓が脳に飛んで起こる動脈系の脳梗塞利用例が多いと思っているのですが今回は**深部静脈血栓症(DVT)**や**肺血栓塞栓症(PE)**関連になります(関連ニュース 53 号＆194 号)。

### 1. 血液の凝固系と線溶系の非常に簡単な解説

本題に入る前に血液の凝固系と線溶系について簡単に復習したいと思います。血液には血液を固める凝固系因子と固まった血液を溶かす線溶系因子があります。凝固系因子としては各種凝固因子、フィブリン等が、線溶系因子としてはアンチトロンビン、ヘパリン、プラスミン等があります。通常は線溶系が優位に働き小さなフィブリンの塊(血栓)があれば溶かしてしまいます。しかし何らかの原因で部分的に凝固系が優位になり血栓が大きくなると線溶系の力も及ばなくなり血栓塞栓症へと進展してしまいます。一般に血流の早い動脈系の傷は血小板の働きが先行した後に凝固因子が作用し最終的にフィブリンが形成され傷を覆い止血が完成します。この時余分なフィブリンはプラスミンによって溶解除去されます。しかしフィブリン塊が過剰になり残存すると血栓となります。一方の血流の緩やかな静脈系の傷は凝固因子系が優位に働きフィブリンが傷を覆います。余分なフィブリン塊はプラスミンにより溶解除去されますがここでもプラスミンの働き以上に凝固系が過剰に作用すると血栓となります。

### 2. 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症)に適応をもつＤＯＡＣ

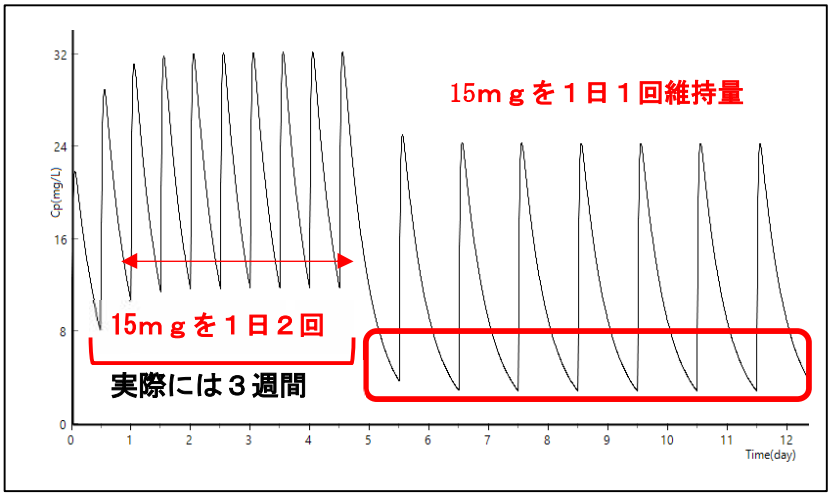
静脈は特に下肢では血圧が低く１０ｍｍＨｇ程度とされ、重力に逆らって上行する必要があるため周囲の筋肉の力や逆流防止の弁が必要になります。やがて右心室の収縮で血圧も上昇してきますが静脈内には全血量の約６４％を含むため静脈は容量血管とも呼ばれています。その血液が貯留しやすい静脈血管に何らかの影響が生じて血液凝固系が血液線溶系より勝るようになると血栓が生じやすくなります。特に下肢静脈に血栓ができると毛細血管の流れが悪くなり間質液が増加し浮腫の原因になります(本ニュース 552 号、553 号)。また血栓を放置しておくと血栓が剥がれて飛び静脈から心臓を通して肺へ達して肺血栓塞栓症を引き起こし重度になると酸素交換が出来なくなり致死的にもなります。

それらの症状に適応をもつ薬が血液凝固因子の一つＸａを直接阻害する以下の薬になります。

| 成分名(先発名) | 静脈血栓塞栓用 | 心房細動によるもの |
|---|---|---|
| ﾘﾊﾞｰﾛｷｻﾊﾞﾝ(ｲｸﾞｻﾞﾚﾙﾄ) | １日 **30mg** 分２を３週間、以後１日 **15mg** 分１ | １日 **15mg** 分１ |
| ｱﾓｷｻﾊﾞﾝ(ｴﾘｷｭｰｽ) | １日 **20mg** 分２を１週間、以後１日 **10mg** 分２ | １日 **10mg** 分２ |
| ｴﾄﾞｷｻﾊﾞﾝ(ﾘｸｼｱﾅ) | １日 60mg 分１(体重 60kg 超) | １日 60mg 分１(同左) |

### 3. 静脈血栓塞栓用で投与初期の用量が多い理由は？

リバーロキサバンとアモキサバンはそれぞれ投与初期の３週間、１週間は維持量の２倍量が投与されています。山本雄一郎著「薬局で使える実践薬学 237p(日経 BP 社 2017 年)、以下資料」によると静脈血栓塞栓症では凝固系が亢進しており“**過凝固**”状態になっているため、１日量を２倍にして血中濃度の底上げをして極力血栓生成防止にしているとの説明



があります。前図はリバーロキサバンの半減期を７．１時間とした時の血中濃度シミュレーションを示しています。左側は１回１５ｍｇを１日２回投与した図で、投与後１日半で定常状態に達し、その時の最低血中濃度はそれなりの抗凝固活性を保つレベルになっていると思われ、これが静脈血栓塞栓症での過凝固状態を抑える効果につながっていると考えられます。ただ維持量の倍量投与ではより出血の副作用が増えるので初期投与期間中は出血のリスクにはより注意が必要です。リバーロキサバンでは過凝固状態が治まってきだした３週間後に維持量の半量に切り替えます。図の右側が３週間後に１日１回１５ｍｇに切り替えた維持量の図です。最高血中濃度は定常状態の最高血中濃度の約７５％程度ですが抗凝固作用は維持できていそうです。しかし１日１回ですから最低血中濃度付近では抗凝固作用は期待できないレベル(赤の四角で囲った部分)にまで下がっているようです。ＤＯＡＣの特徴として半減期が１０時間程度の薬が多いのですが１日のうち抗凝固作用の無い血中濃度の時間帯があるとされワーファリンより出血の副作用リスクが低い根拠にもなっています。

## 4. しかし血中濃度が下がっても臨床効果がある理由とは

前図右側のようにリバーロキサバンは維持量の１日１回では投与後１４時間ほど経過すると薬効が無いようなレベルまで血中濃度が低くなっているにも関わらず十分な臨床効果が確認されています。資料では投与後間もない時間帯はリバーロキサバンの強い抗凝固作用が発揮されており、その間に体内にある線溶系因子が温存されリバーロキサバンの血中濃度が少なくなった時に温存されていた線溶系因子が作用して血栓形成抑制を持続させるという説が紹介されています。

## 5. ＤＯＡＣはいったんできた血栓を溶かせるか？

ある循環器内科医師によるとＤＯＡＣ自体の血栓溶解作用は弱いと語っていました。それでも「効能又は効果」では「静脈血栓の**治療**及び再発抑制」とありますから「**治療＝血栓溶解**」と考えてもよさそうです。静脈血栓の存在時は凝固系が優勢ですがそれに対抗すべく線溶系も亢進して疲弊していると考えられます。その状態の時にＤＯＡＣを投与すると凝固系が抑制され線溶系が４)項のように温存されるはずです。いくつかある線溶系物質の中でアンチトロンビンやヘパリンはトロンビンの作用を抑制して新たなフィブリン生成、つまり血栓生成を抑制すると考えられますが、それらにはいったんできた血栓(フィブリン塊)を溶解する力はなさそうです。線溶系の中でフィブリンを溶解してくれるのはプラスミンになります。これは組織プラスミノゲンアクチベーター(ｔＰＡ)によりプラスミノゲンから生成される物質になります。このプラスミンの反応系も凝固系優勢の中で疲弊していると考えるとプラスミンはＤＯＡＣ投与時の凝固系が抑制されている間であれば凝固系に邪魔されずに疲弊しているとは言えフィブリン塊を緩やかに溶解できると考えられます。これは前述した医師の言葉と矛盾しないと思います。間接的にですが血栓を緩やかに溶解するＤＯＡＣによる静脈血栓治療はじっくり時間をかければ血栓の消失にも期待できそうです。一方で下肢静脈にできた血栓がＤＯＡＣ治療によって緩くなり剥がれて肺に飛ぶ可能性もあるのではないでしょうか？適応症と矛盾しますがＤＯＡＣ治療中は出血傾向の副作用の確認はもちろんですが、急な息切れ・胸痛・咳などの肺血栓塞栓症の症状確認も必要ではないでしょうか？またその際には疑義照会対象と思いますが、皆さんはどう思われますか？

（終わり）

## 553)浮腫の副作用をもつ薬剤　2025年2月8日）

前回のニュース５５２号では浮腫が起きる機序を毛細血管や前毛細血管括約筋を利用して解説しましたが、そこで取り上げた薬剤性の浮腫について添付文書から追ってみたいと思います。

### 1.浮腫の副作用をもつ薬剤

SAFE-DI を利用して副作用に「**浮腫**」を選択して「**先発薬**」で検索すると、同一成分を含む製品もあるので重複はするのですが、内服薬、注射薬、外用薬で浮腫の記載のある薬の数は以下になります。

内服薬：３４９製品、注射薬：２６８製品、外用薬：１１４製品

浮腫の副作用をもつ医薬品は意外と多いなあという印象があります。詳細までは調べていませんが重大な副作用(アレルギーショックに伴うもの等)とその他の副作用(過敏症、循環器、その他)に記載のある薬がありました。前号で示したＣａ拮抗薬とβ遮断薬による浮腫は薬理作用型でしたが薬物アレルギーによる浮腫やその他の作用もあるため様々な薬効群が含まれる製品数になっているようです。

### 2.Ｃａ拮抗薬とβ遮断薬による浮腫

ここでは前回号の続きとしてＣａ拮抗薬とβ遮断薬の２種類に絞って副作用の浮腫が添付文書から見てどのようなことが分かるかを見てみましょう。

#### ①Ｃａ拮抗薬の浮腫(いずれも「その他の副作用」に記載)

ジヒドロピジン系もしくはその他の構造に関わらず**Ｃａ拮抗薬には共通して浮腫**の副作用があります。その他の副作用の中でも「過敏症」ではなく「循環器」もしくは「その他」の項目に掲載されているのでいずれも**薬理作用型**と考えて良さそうです。Ｃａ拮抗薬による「血管拡張作用」による毛細血管への血流量増加や５５２号で記載した「前毛細血管括約筋の弛緩」による毛細血管への血液量の増加に伴う間質液の増加が浮腫の主な原因と考えられます。

| | 成分名 | 先発薬 | 浮腫の分類（頻度） |
|---|---|---|---|
| ジヒドロピリジン系 | アゼルニジピン | カルブロック | その他：浮腫（頻度不明） |
| | アムロジピン | ノルバスク | 循環器：浮腫（0.1～1%未満）10mg 増量時に高頻度 |
| | エホニジピン | ランデル | その他：浮腫（0.1%未満） |
| | シルニジピン | アテレック | その他：顔・下肢等の浮腫（0.1～5%未満） |
| | ニカルジピン | ペルジピン | 循環器：浮腫（0.1～5%未満） |
| | ニトレンジピン | バイロテンシン | 循環器：浮腫（0.1～5%未満） |
| | ニフェジピン | アダラート | 循環器：下肢・顔面等の浮腫（0.1～5%未満） |
| | ニルバジピン | ニバジール | その他：浮腫（0.1～5%未満） |
| | バルニジピン | ヒポカ | 循環器：浮腫（0.1～5%未満） |
| | フェロジピン | スプレンジール | その他：末梢性浮腫（0.1～5%未満） |
| | ベニジピン | コニール | その他：顔・下腿・手の浮腫（0.1～5%未満） |
| | マニジピン | カルスロット | その他：浮腫（0.1～5%未満） |
| 他 | ジルチアゼム | ヘルベッサー | 循環器：浮腫（0.1～5%） |
| | ベラパミル | ワソラン | その他：浮腫（0.1～5%） |

**②β遮断薬の浮腫（いずれも「その他の副作用」に記載）**

| | 成分名 | 先発薬 | 浮腫の分類（頻度） |
|---|---|---|---|
| ＋ | アテノロール | テノーミン | その他：浮腫・末梢性浮腫（頻度不明） |
| | セリプロロール | セレクトール | その他：浮腫（1%未満） |
| | ビソプロロール | メインテート | その他：浮腫（慢性心不全患者では 11%） |
| | ベタキソロール | ケルロング | その他：浮腫（0.1%以下） |
| | メトプロロール | セロケン | その他：浮腫（頻度不明） |
| － | カルテオロール | ミケラン | その他：浮腫（0.1～5%未満） |
| | ナドロール | ナディック | その他：浮腫（0.1～5%未満） |
| | ニプラジロール | ハイパジール | 循環器：浮腫（0.1%未満） |
| | ピンドロール | カルビスケン | 循環器：浮腫（0.1～1%未満） |
| | プロプラノロール | ミケラン | その他：浮腫（0.1～5%未満） |
| α | アモスラロール | ローガン | その他：浮腫（0.1～5%未満） |
| | アロチノロール | 後発薬のみ | その他：浮腫（0.1%未満） |
| | カルベジロール | アーチスト | その他：浮腫（慢性心不全患者では 5%未満） |
| | ベバントロール | カルバン | その他：浮腫（0.1～1%未満） |
| | ラベタロール | トランデート | その他：浮腫（頻度不明） |

**＋：β１選択性、－：β１非選択性、α：αβ遮断薬**

β遮断薬の浮腫の副作用も「循環器」もしくは「その他」の項目にあり、過敏症による浮腫はありませんでした。またβ１選択性もしくは非選択性、さらにα受容体遮断作用の有無に関わらず浮腫の副作用が掲載されています。慢性心不全患者に適応をもつβ遮断薬では浮腫の頻度も高い傾向がありますが、心不全患者に心機能を抑制するβ遮断薬を投与するわけですから避けては通れない副作用と考えられます。β遮断薬の投与による浮腫の発現は「心臓拍出量低下による後負荷増加(静脈側の血液滞留)」と「前毛細血管括約筋の弛緩」による間質液の増加が浮腫の原因と考えられます。

## 3. まとめ

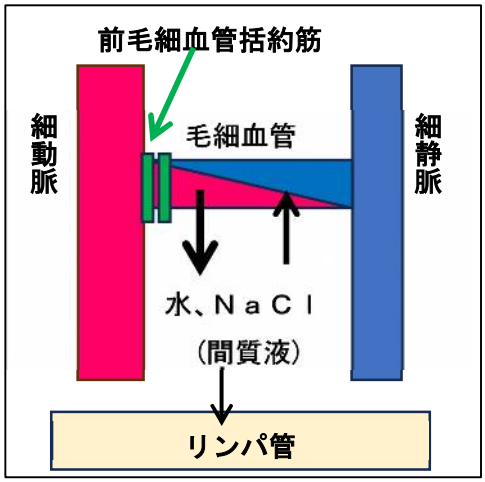
Ｃａ拮抗薬による下肢の浮腫の副作用は有名ですが、その作用点が前毛細血管括約筋だというのも確かなようです。そこが交感神経系支配下で収縮するのであればβ遮断薬投与でも浮腫が起こりそうだという推測から添付文書を調べてみると全てのβ遮断薬に浮腫の副作用が見られました。高血圧治療で上記の薬が利用されていて浮腫の症状が出てきた場合に代替薬を提案するならば何が良いでしょうか？良く利用されている降圧薬でいえばＡＲＢやＡＣＥ阻害薬が思い浮かびますが、高橋良著「本当に使える症候学の話をしよう(じほう、2020 年 154p)」によると、機序の詳細は分からないものの**ＡＲＢやＡＣＥ阻害薬**は**細静脈を拡張し毛細血管内の血液を静脈側に逃す効果がある**ので浮腫の形成に抑制的に作用すると推測されているそうです。そこで本著書ではＣａ拮抗薬によって浮腫が見られる高血圧患者にはＡＲＢやＡＣＥ阻害薬への切り替えも一つの手段になりうるとしています。しかし添付文書ではＡＲＢのカンデサルタンの「その他の副作用」には浮腫が 0.1～5%未満、ＡＣＥ阻害薬のテモカプリルも同様に浮腫が頻度不明として掲載されています。恐らく血管拡張作用で毛細血管を通過する血液量が増えて人によっては浮腫を引き起こすのかもしれません。とは言え薬理作用としてＡＲＢやＡＣＥ阻害薬の前毛細血管括約筋への直接的な作用は考えにくいので**Ｃａ拮抗薬やβ遮断薬で浮腫**を起こした患者さんの代替薬の提案としては**ＡＲＢやＡＣＥ阻害薬が適切であろう**と思われます。

（終わり）

## 552)浮腫について　　2025年2月4日）

浮腫は「ふしゅ」、「むくみ」と読まれ、英語名では「edema」になります。利尿薬の対象病態となりますが何が原因で浮腫になるのか把握するのも時には大切です。私は十数年前に下肢の深部静脈血栓症（ＤＶＴ）で約３週間の入院治療を余儀なくされました。正確な原因は不明でしたが立ち仕事中心から座り仕事中心になった時期でした。おそらくエコノミークラス症候群の類いで足の脛の浮腫が特徴的でした。そこで今回はそもそも浮腫（細胞外の浮腫に限定）とは何か？を復習してみました。

### 1. 毛細血管周辺の組織図（資料①、②）




血液は末梢では細動脈から**毛細血管**を通って細静脈へと移動していきます。その部分を模式的に示すと右図のようになります。細動脈や細静脈の血管壁は頑丈でそこから血漿（血球を含まない血液成分）が漏れることはほぼありませんが、毛細血管は緩くなっており血漿が漏れていきます。漏れていった先は間質と呼ばれる場所で細胞間の隙間にあたります。そこを埋めているのが**間質液**で水やＮａＣｌ、その他にアルブミンや有機物を含んでいます。また間質にはコラーゲンやプロテオグリカン（本ﾆｭｰｽ549号でも掲載）が存在しています。プロテオグリカンは水分を含んでゲル状になっており間質液の動きを制限しています。それでも毛細血管から出てきた間質液は再び毛細血管に再吸収され静脈に移ったり、リンパ管に取り込まれてから静脈に移ったりします。毛細血管の細動脈側には交感神経の支配を受ける**前毛細血管括約筋**が存在しており細動脈から毛細血管への血液の流れを制御しています（資料①）。つまり**交感神経が興奮**すると**毛細血管の入り口が締まる**方向に作用して毛細血管への血液の流入量が減少します。

### 2. 浮腫は毛細血管からの血漿の漏出過剰によって起こる

毛細血管への血液の流入は前毛細血管括約筋によって制御されていますが、何らかの影響で毛細血管への血液の流量が増加すると毛細血管外へ流出する血漿量つまり間質液量が増えていきます。また細静脈の流れが悪くなっても間質液量は増えます。間質液はプロテオグリカンによって保持されますが、その保持力にも限界があります。またリンパ管への流出量も多くないのでプロテオグリカンに保持されない間質液が次第に増加していくと足のスネを指で押すと痕（圧痕）がついて元に戻るまでに時間がかかるような浮腫になります。ちなみに体のプロテオグリカンを保持できる水分量は３Ｌと言われており、これを超える量になると圧痕性の浮腫が見られるようになると言われています。逆に言うと圧痕性浮腫があると３Ｌを超えた余分な水分が体内に蓄積されていると言えます。毛細血管からの水分の漏れやすさ（浮腫の起こりやすさ）は臓器によって違いが見られ脳は漏れにくく肝臓は漏れやすく皮膚も漏れやすいとされています。また圧痕性浮腫の場合、一般に**脛（スネ）**でチェックされますが、その他の水分の貯まりやすいところは**足の小指側の足背の外側**や**大腿の裏側**などがあります（資料①）。

### 3. 浮腫が起きうる要因や病態

代表的なループ系利尿薬であるフロセミドの添付文書から浮腫の適応をみますと「心性浮腫」、「腎性浮腫」、「肝性浮腫」が記載されています。さらに私が罹患した深部静脈血栓症（DVT）もあります。

#### (1) 心性浮腫（心不全による浮腫）

心不全になると心臓は静脈から動脈へと血液をくみ出しにくくなるため静脈圧が高まり、それが毛細血管の内圧の上昇となり浮腫になります。前記図で言えば細静脈側の血液のうっ滞が毛細血管側に圧をかけて間質液を増加させます。逆に動脈圧は低下するため腎臓での塩分と水排泄が低下して浮腫がさらに悪化します。さらに言えば腎血液量が減少するためレニン分泌を刺激しアンジオテンシンⅡ

の増加、それに続くアルドステロンの分泌が増加するため水分の貯留が促進されてしまいます。

**⑵腎性浮腫**

通常血中に入った塩分(ＮａＣｌ)は細胞内に入らずほとんどが血液中にとどまります。$Na^+$と水は共に行動するため腎機能が低下すると本来なら尿中に排泄されるＮａと水が血液中にとどまり、その結果、毛細血管への血液量が増えて、その結果として間質液が増加し浮腫を生じます。

**⑶肝性浮腫**

血清中の蛋白質の６０％を占めるアルブミンは肝臓で合成され血液中の浸透圧を保つために重要な役割を果たしています。肝硬変にまでいくとアルブミンの合成能が低下し血液中の浸透圧が下がります。そして血中の浸透圧を一定にしようとして血液中の水分を血管外に漏出するため全身性の浮腫が生じます。血清アルブミン値２ｇ/dL 未満に下がらないとこの現象は起こらないとされています。

**⑷下肢深部静脈血栓症(ＤＶＴ)**

下肢の深部静脈の血圧は元々低く、静脈内にある弁で逆流を防ぎながら周辺の筋肉の動きで心臓へと血液を運びますが滞留しやすいため何らかの原因で血液凝固が優位になると血栓ができます。エコノミークラス症候群が最も身近な例と言えます。静脈内で血栓ができると静脈の流れが悪くなりますから毛細血管への逆流圧が生じて間質液の増加から浮腫が生じます。さらにＤＶＴの場合は下肢静脈に出来た血栓の一部が剥がれて上行し右心房から右心室を経て肺動脈から肺に到達すると肺塞栓症を引き起こし呼吸困難になる場合があります。飛んできた血栓の肺血管床を占める割合が５０％を超えると酸素の取込み不十分で死亡率が高くなります(本ニュース５３号)。

上記以外にも浮腫になる要因や病態があります。多少機序が重複していますが列記してみます。

**①高齢者**：前毛細血管括約筋力低下で毛細血管への血液流入量が増加する。

**②糖尿病**：神経障害による前毛細血管括約筋力低下で毛細血管への血液流入量が増加する。

**③Ｃａ拮抗薬の使用**：前毛細血管括約筋の弛緩により毛細血管への血液流入量が増加する。

**④筋力の低下**：静脈の流れは周囲の筋肉の動きによるため毛細血管の血液貯留・増加につながる。

**⑤慢性静脈機能不全(ＣＶＤ)**：静脈血が貯留気味となり毛細血管の血液貯留・増加につながる。

**⑥塩分過多**：血液内に水分を引き込むため血液量が多くなり毛細血管の流入量も増加する。

**⑦静脈に血液が貯まりやすい生活**：座位・肥満・変形性膝関節症や便秘による腹腔内圧上昇など。

## 4. 薬剤師としてどう関わればよいでしょうか

浮腫から病名の診断は医師の仕事になりますが薬剤師もある程度の浮腫発症機序の理解は必要でしょう。しかし薬剤師が薬の安全性の番人であるならば浮腫は薬の副作用ではないかという視点で見るべきです。ここでは前項③の**Ｃａ拮抗薬**による浮腫が上げられます。また前毛細血管括約筋が交感神経系の支配下であったので**β遮断薬**の影響はないか？と思い調べると５％未満、頻度不明の副作用として浮腫がありました。特に**慢性心不全に適応症**をもつ**ビソプロロール**や**カルベジロール**には投与初期に浮腫などの心不全症状が現れるとの記載があり今回の機序も多少関与しているかもしれません。

**参考資料**：**資料①**高橋良著：本当に使える症候学の話をしよう(2020 年、じほう)

**資料②**ガイトン生理学原著第１３版(2018 年、ｴﾙｾﾞﾋﾞｱ・ｼﾞｬﾊﾟﾝ)

(終わり)

## 551) レプリコンワクチン:コスタイベ® 2025年1月30日)

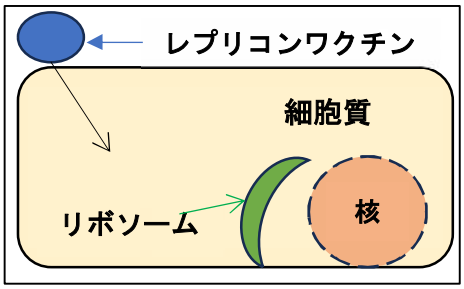
コスタイベ®は２０２４年９月に発売されたコロナウイルスへのレプリコンワクチンになりますが、これまでのｍＲＮＡ型ワクチンと異なり、**自己増幅型**ｍＲＮＡワクチンとして注目されています。そしてその手法は今後の様々なワクチン作製に応用されることも期待されています。一方で昨年、日本看護倫理学会はワクチン接種者からワクチン非接種者にｍＲＮＡが伝搬し、ワクチン接種を望まない人に不利益を与える可能性があるとの声明をだし、立憲民主党の一議員も本ワクチンに対して批判的声明を出しています。それらを受けて同年１０月に製造発売元である Meiji Seika ファルマ株式会社はそれらの声明が非科学的なものとして厳正に対処する方針を打ち出しました。この話題については、すでに様々な意見を持っている人達がいると思いますが、ここでは私なりにまとめてみたいと思います。

### 1. そもそもレプリコンワクチンとは

レプリコンとはＤＮＡやＲＮＡの複製単位になりますが今回のワクチンは新型コロナウイルスの**スパイク蛋白質**をコードするｍＲＮＡと**ＲＮＡレプリカーゼ**という酵素タンパク質をコードするｍＲＮＡのレプリコンを極微小の**脂質粒子**に封入させた剤型が特徴となります。ＲＮＡレプリカーゼは蛋白質情報をもつ(＋)ＲＮＡに作用し相補関係にある蛋白質情報をもたない(－)ＲＮＡを複製する酵素になります。また(－)ＲＮＡから(＋)ＲＮＡの複製も可能です。この酵素があるとスパイク蛋白質ｍＲＮＡをしばらく持続的に合成し続ける、つまり新型コロナウイルスに対する抗体を生成するために必要な**スパイク蛋白質の合成を持続**させて新型コロナウイルスに対する感染予防の延長が期待できるとされています。通常の新型コロナワクチン接種で得られる中和抗体は３～６ヵ月で下落するのに対して、コスタイベ®接種の中和抗体は１２ヵ月間安定だったとする報告があります(PMID:39389075)。

### 2. 具体的な作用機序は？

私の生化学の古い知識からレプリコンワクチンの作用機序を検討してみたいと思います(右図)。




**(1)** レプリコンワクチンが筋肉内注射されると周辺の筋肉細胞内に２種類のｍＲＮＡを含くむ脂質粒子が取り込まれます。

**(2)** 細胞の細胞質内に脂質粒子からスパイク蛋白質ｍＲＮＡとレプリカーゼｍＲＮＡが放出されます。

**(3)** ２種類のｍＲＮＡは蛋白質の合成場所であるリボソームに移動してスパイク蛋白質とレプリカーゼが合成されます。スパイク蛋白質の多くは筋肉細胞表面に移動して抗原となり免疫細胞系によって認識され抗体が作られます。

**(4)** 一方のレプリカーゼは細胞質内で各ｍＲＮＡを鋳型として蛋白質情報を持たない(－)ｍＲＮＡを複製します。さらにレプリカーゼは(－)ｍＲＮＡを鋳型として蛋白質情報をもつ元の(＋)ｍＲＮＡを複製します。参考までにＲＮＡを遺伝子にもつウイルスは細胞質で複製が行なわれます。

**(5)** 各(＋)ｍＲＮＡを基にしてリボソーム上で各蛋白質を合成して **3.** と **4.** を繰り返します。これがｍＲＮＡの**自己増幅型**と言われる理由になります。そしてスパイク蛋白質が細胞膜表面に移動して抗原になり続けるために中和抗体の維持に寄与していきます。

**(6)** 細胞内にはＲＮＡ分解酵素や蛋白質分解酵素も存在していますから、鋳型として利用されてきたｍＲＮＡも徐々に分解され、本来の蛋白質が合成できなくなるでしょう。残存するスパイク蛋白質やレプリカーゼも蛋白質分解酵素によって分解され、やがてコスタイベワクチン由来のｍＲＮＡや蛋白質は細胞内から無くなってコスタイベワクチンはその役割を終えます。

☞一般に細菌のｍＲＮＡの寿命は数秒～**１時間**程度、真核細胞のｍＲＮＡの寿命は３～**８時間**と言われています。レプリコンワクチン１回投与のｍＲＮＡの寿命はいくつかの報告をみても**２週間**

前後と思われますからｍＲＮＡの寿命としては長いと言えます。

## 3. レプリコンワクチンの他者への伝搬性（感染性）について

日本看護倫理学会が懸念するレプリコンワクチンの他者への伝搬の可能性についてはレプリコンワクチンが筋肉内注射をされて一旦筋肉細胞内に取り込まれてしまえば各ｍＲＮＡとその生産物のスパイク蛋白質とレプリカーゼは前記のように筋肉細胞内でいずれ分解されてしまうと考えられますから細胞内に取り込まれたレプリコンワクチンが他者に伝搬するとは考えられません。細胞外に出てくるとすればレプリカーゼとスパイク蛋白質になりますが、これらも血中内で分解されることでしょう。

では筋肉内に取り込まれず血液中に入ったレプリコンワクチンはどうなるでしょうか？血液中には赤血球、血小板、白血球が数多く流れていますが各細胞は脂質二重膜でできているのでワクチンの極微小脂質粒子を取り込むでしょう。赤血球、血小板は細胞内に核を持たないのでその細胞内ではｍＲＮＡが放出されるだけで後は分解の一途をたどるはずです。白血球は核が存在するので筋肉細胞と同様の経過をたどるでしょう。それらの血球の取込みを逃れたレプリコンワクチンは血流に乗って様々な組織の細胞に接し、そこで組織細胞に取り込まれて筋肉細胞と同様の経過をたどるはずです。つまり一旦筋肉注射されたレプリコンワクチンのほとんどが体の組織細胞に取り込まれて抗原提示の役割を担い抗体産生へと導くはずです。以上を前提としてレプリコンワクチンがワクチン接種を希望しない他者への伝搬はどのような場合に起こると考えられるでしょうか？レプリコンワクチンを接種した人がたまたま怪我をして出血したとします。そしてワクチン接種を希望しない人がたまたま怪我をして出血したとします。そしてお互いが何らかの縁をきっかけに血液同士が接触したとします。その時に初めて極々微量のレプリコンワクチンが他者へ伝搬する可能性が生まれてきます。しかし互いの血液凝固システムも邪魔をして本当に伝搬する可能性があるのだろうか？と伝搬には非常に懐疑的にならざるを得ません。

## 4. レプリコンワクチンで起こりうる不安材料とは

日本看護倫理学会や一部国会議員の非科学的な論調には冷静に対応する必要があると思いますがｍＲＮＡワクチンを含め自己増殖型ｍＲＮＡワクチンは新たな機序の製品でもあるため長期的な視野で安全なのかどうかは注視していくべきでしょう。高いお金を払っても効果がない、それどころか薬害を被るというのは過去に何度も経験してきたところです（私の大学病院時代に経験した血液製剤第Ⅷ因子製剤、第Ⅸ因子製剤、フィブリノーゲン製剤は効果があるもののエイズウイルス感染を起こしました）。

そこで私が思った非科学的かもしれませんが不安材料として次のような２点を上げてみます。

・ｍＲＮＡから蛋白質が合成されますが蛋白質は高次構造をとります。インスリン合成でも７割が異常構造と言われていますからスパイク蛋白質やレプリカーゼでもその可能性があり異常構造体が細胞内で何か悪さをしないか？　☛ニュース 547 号のＢＳ剤は臨床試験が必要につながります。

・血流にのったレプリコンワクチンが症状を起こす前のインフルエンザウイルスやコロナウイルスが感染した気管支などの細胞に到達してレプリカーゼが合成された場合、遺伝子としてＲＮＡをもつインフルエンザやコロナのＲＮＡ複製を増強してそれぞれの感染の増悪を招かないか？

いずれにせよ新薬の評価は**データを鵜呑みにせず科学的に批判的に**見るのが基本姿勢でしょう。

（終わり）

## 550）超高齢者の便秘相談例　2025 年 1 月 22 日）

「ケースで学ぶ老年薬学(2024 年日経 DI)、以下資料とする」によると慢性便秘症は黄体ホルモンによる腸管運動抑制作用が影響しているかもしれませんが６０歳未満では圧倒的に女性が男性より多くなっています。しかし高齢になるにつれて男性も多くなり男女差が無くなっていきます。また７０歳以上では慢性便秘症の絶対数自体も多くなり８５歳以上の女性では３０歳代女性の約３倍になります。慢性便秘症は高齢者の疾患だと言えます。今回はこの周辺のお話になります。

### 1. 高齢になると便秘症が多くなる理由

人によって様々と言えますが、主に消化管の蠕動運動に関与する神経の変化や運動量の低下・水分摂取量の減少・食事摂取量の低下などの生活環境の変化が関与するとされます。また排便に必要な筋力低下による排便困難も見られます。さらに高齢者は直腸の知覚閾値が若年者と較べ高くなり、強い刺激でなければ知覚できない傾向になるとされ、正常に直腸に便塊が充填されていても強烈な便意が起きにくくトイレに行かず直腸で硬便が形成されるとされています(資料から)。

### 2. 便秘に関係しそうな腸内神経系と薬剤

腸内神経系は２つの神経叢で構成されていますが分布は広く食道に始まり肛門に至るまでの消化管壁内に存在しています(ガイトン生理学より)。２つの神経叢の一つは筋層間神経叢でアウエルバッハ神経叢と呼ばれ、もう一つは粘膜下神経叢でマイスナー神経叢と呼ばれますが、ここではこれ以上の深掘りはしません。とりあえず**アウエルバッハ神経叢**が刺激を受けると消化管の筋層が収縮を受けて消化管運動が活発になるとだけ知っておけば良いかと思います。代表的な便秘薬は以下の通りになります。

**①刺激性下剤**(以下、製品名は抜粋。＊は一般用薬にもあり)

**センノシド(プルゼニド®)＊、ピコスルファートナトリウム(ラキソベロン®)＊、ビサコジル※**

アウエルバッハ神経叢を刺激して蠕動運動を引き起こして排便を促します。しかし高齢者の場合は特に直腸での神経叢への刺激の閾値が高くなっており便意を感じられなくなっていることに加え、刺激性下剤の**常用**によって大腸筋層の**神経系細胞の減少**が起こっており次第に効果が見られなくなる耐性が起こりやすくなっています(資料より)。⇒※ビサコジルは医療用は坐薬、一般用は内服薬。

**②非刺激性下剤**(以下、抜粋)

**酸化マグネシウム(マグネット®等)など**

最終的に腸内で難溶性の炭酸マグネシウム(MgO→$MgCl_2$→**$MgCO_3$**)を形成し浸透圧差で腸内へ水分を引き込こんで便を軟らかくして排便を促す。

**③最近の下剤(中には刺激性、非刺激性の要素をもつ下剤もあります)**

**(1)ルビプロストン(アミティーザ®)**

小腸管腔側にあるＣＬＣ-２クロライドチャネルを活性化しＣｌ$^-$イオンを腸内へ行き込むと同時にＮａ$^+$と水分を引き込み、便を軟らかくして腸内の便輸送を高める。

**(2)エロビキシバット(グーフィス®)**

小腸の回腸末端部の胆汁酸トランスポーターを阻害し胆汁酸を大腸に移動させ消化管運動の促進、水分の腸管内への分泌、口側で収縮・肛門側で拡張作用による蠕動運動亢進で便秘を改善する。

**(3)リナグロチド(リンゼス®)**

グアニル酸シクラーゼＣ受容体アゴニストで結腸細胞内のｃＧＭＰ量を増加させ腸管内への水分分泌を促進させ腸管輸送能を促進する。大腸の知覚過敏を抑制し、さらに求心性神経を抑制する。適応には慢性便秘症以外に便秘型過敏性腸症候群がある。

**(4)ポリエチレングリコール(モビコール®)**

ポリエチレングリコールの浸透圧作用により便中の水分量を増加し便を軟化させ、かつ便容積を

増大させ大腸を刺激し、蠕動運動が活発になり排便が促す。

### 3. 超高齢者の相談事例（９４歳、女性、軽度認知症、慢性便秘症）

これまでもセンノサイドや酸化マグネシウムなどを利用してきたものの腹痛などの副作用があり続けられず、新たにアミティーザ２４μｇを投与したところ便秘は解消されたものの腹痛を伴った。そこで１２μｇに減量したところ当初は便通改善したものの次第に便秘傾向となり**肛門付近で硬結状態**となり排便困難となってきた。そこで私を薬剤師と知る家族から一般用薬で「出口で固く詰まる便などに」、「痛くなりにくい」、「つるんっと出す」と宣伝されている**オイルデル®**を飲ませて良いか？という相談があった。その添付文書をみると１日量の８カプセル中**ジオクチルスルホサクシネート**２００ｍｇ、**麻子仁末**１０００ｍｇを含有とあり**１回３～４カプセル**を**１日２回**服用とあった。

**(1) 成分の検討**

**①ジオクチルスルホサクシネート**：界面活性剤で水分の少なくなった硬結便に水分を浸透させ軟らかい便として排便を容易にします。医療用ではビーマス®配合錠の１成分でその１日量は１８０ｍｇなので一般用薬でも１日量としては医療用と同等と考えられます。

**②麻子仁末**：麻子仁はクワ科アサの果実で漢方薬の麻子仁丸の構成生薬の一つです。脂肪油を３０％含み腸内のアルカリによって脂肪酸を生じ腸壁を刺激すると同時に水分吸収を妨げて緩下作用を引き起こすとされます。医療用でエキス剤もありますが、本来丸剤で使う漢方薬でその際の１日量の麻子仁は５ｇですからオイルデルの麻子仁は医療用の１／５量と少ない量にはなりますがジオクチルスルホサクシネートの補佐薬と考えれば適量とも思えます。

**(2) 相談への対応**

アミティーザとオイルデルとの併用は作用機序が異なるので問題は無さそうです。ただ一般にＯＴＣ薬を飲んでから効果が無さそうであれば受診勧奨の流れになるのですが、今回はその逆になります。オイルデルの「してはいけないこと(禁忌)」には「他の下剤を服用している間は服用しない」とあります。本来の順番なら販売する人は「服用する人は医師の治療を受けていますか？」という質問をして「医師の治療を受けています」と回答があれば、続けて「下剤を飲んでいますか？」と質問します。すると「飲んでいます」と回答があった時点で「受診勧奨」になるはずです。しかし家族にとっては切実な問題かつ再診までに日もあったので超高齢でもあることからアミティーザ１２μｇにオイルデルは最小量の１日１回１カプセルだけを併用して様子を見たらどうかとアドバイスをしてみました。すると初回で水様便が出て、効き過ぎたと再び相談がありました。一応、効果があったと考えてアミティーザをベースにして便秘時にオイルデルを頓用にして再診時に先生に相談してはどうかとアドバイスをしましたが、アミティーザ単独ではやはり効果なく再診日まではオイルデル単独など色々と試してみるとのことでした(経過観察中例)。最終的には介護者の負担になりますがグリセリン浣腸(一般用ならイチジク浣腸液)になるのでしょうか。またビサコジルも医療用の坐薬であれば直腸付近の硬便に効果があるかもしれませんが腸内神経叢にも影響がありそうなので本症例では腹痛につながるかもしれません。いずれにしても男女を問わず高齢になるにつれ排便、排尿問題は日常的な問題となることは認識しておくべきで薬剤師としてはどのようなケースでも対応できるアドバイス力が必要だと思いました。

（終わり）

## 549）健康食品のプロテオグリカン　　2025 年 1 月 17 日）

先日ラジオを聞いていると健康食品で**プロテオグリカン**の名前が出てきました。服用しても吸収されない高分子化合物をまた健康食品として販売しているのか？と思い調べた結果になります。

### 1. プロテオグリカンとは

単純に言えばタンパク質に糖鎖が結合した**糖タンパク質**になります。複数のタンパク質がコアを形成しそこにコンドロイチン硫酸、ヘパリンなどいくつかの種類の糖鎖が複雑に結合した形となり、特定の分子構造は定義されてはいないそうです。従って分子量も**数十万ダルトン**と特定の分子量を示しませんがかなりの高分子化合物になります。プロテオグリカンに含まれるコンドロイチン硫酸は軟骨成分として分布しており関節などで衝撃に対するクッションの役割を果たすため、この作用をもって健康食品として利用されているようです。その他にもプロテオグリカンは細胞増殖因子、細胞分化因子、細胞外マトリックス成分、血液凝固因子など多様な生理活性タンパク質と相互作用を示すことが報告されており、単なる関節保護作用だけをもっている糖タンパク質ではなさそうです。

### 2. プロテオグリカンの合成経路と経口投与

プロテオグリカンは人を含めた動物の体内で合成される物質になります。キャンベル・ファーレル生化学(2008 年)によると核内でＤＮＡから転写されたｍＲＮＡが細胞質内に移動してリボソーム上でタンパク質へ翻訳されます(これがプロテオグリカンのタンパク質部分)。さらにそのタンパク質が細胞内器官のゴルジ体を通過する間に糖鎖がプロテオグリカンのタンパク質部分に付加されていきます。そして細胞表面に達し糖タンパク質として細胞外へ放出され軟骨成分の一つとして、またその他の生理作用を発揮していきます。そのような数十万ダルトンの分子量をもつ高分子になった物質を内服するとどうなるか？昔からの話題なのですが、おおざっぱでも以下の現象が考えられます。

食物に含まれる高分子化合物であるタンパク質は胃液や膵液のタンパク質分解酵素によって**ジペプチドやアミノ酸**に分解されて吸収されます。既に販売中止になって久しいプロテアーゼの一つであるセラチオペプチダーゼ(ダーゼン®)は分子量が**約６万**ダルトンのタンパク質ですが消化管吸収されて効果をだすと当時主張していた武田薬品工業さんが言うには動物実験ですがリンパ管経由で吸収されて血液中に移行して効果をだす一方で、その吸収率は非常に悪くかつ血中タンパク質に包まれ本来もつ活性も弱くなるというものでした(本ニュース７７号)。その後体内吸収型タンパク質由来経口薬は次々と製造中止になりました。今回のプロテオグリカンは数十万ダルトンでセラチオペプチダーゼと較べてとてつもない巨大分子と言えます。従ってプロテオグリカンその物が吸収される可能性は無いと考えられます。さらにプロテオグリカンの糖鎖部分は経口するとアミラーゼなどの**炭水化物分解酵素**や**βアミラーゼ**によって消化され、消化産物の単糖は吸収されます。もし消化しきれなかったプロテオグリカン残渣は便中排泄か腸内細菌の餌になると推測されます。一方でリポタンパク質の中では最大の**カイロミクロン**に取り込まれてリンパ管経由で血液中に入る説もあるかと思いますがその場合でも消化管の消化酵素で分解されずに残った微量のプロテオグリカンは鮭由来の生体異物として認識され免疫反応で分解されるかアレルギー症状を引き起こす可能性があります。加えて微量なのに体の様々な組織がある中で目的とする膝関節のみに効果を発揮するような量が到達するとはとても思えません。

**私の理論上の結論：プロテオグリカンなど高分子化合物は経口投与しても消化管から吸収されない。**

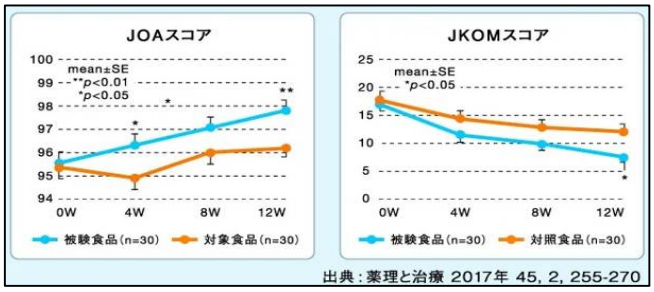
### 3. プロテオグリカンの健康食品

インターネットでプロテオグリカンを検索すると数多くの商品がヒットしてきますが**機能性表示食品**と**健康補助食品**(単なる食品)の二つに分類されます。食品なのでどれだけプロテオグリカンの純度が高いか、また消費者の感想として階段が楽々と登れる、散歩も軽やかになった、孫とも苦痛なく接することができるようになった等の共通した記載があります。そして継続率がどの商品も９０％前後となっ

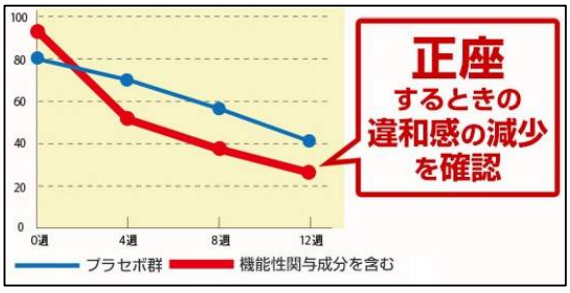
ています。当然ですが機能性表示食品には機能性の根拠となったデータが付記されています。４つの商品をチョイスすると次のようになります(？は私がインターネットをみる限り不明だった部分です)。

| 分類 | 会社名 | 商品名 | 由来 | １日量(含有量mg) | １日価格 | データ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 機能性表示食品 | やわた | 国産ﾌﾟﾛﾃｵｸﾞﾘｶﾝ | 鮭鼻軟骨 | １粒(16mg) | １１４円 | **有り** |
| | 虎の門堂 | ﾌﾟﾛﾃｵｸﾞﾘｶﾝ ACE | 鮭鼻軟骨 | ２粒(？) | １５４円 | **有り** |
| 健康補助食品 | ｳｪﾙﾋﾞｰﾅｽ | 北の恵み | 鮭鼻軟骨 | ３粒(？) | ２１６円 | 無し |
| | ﾗｲﾌｨｯｸｽ | 潤腰 | 鮭鼻軟骨 | ４粒(200mg) | ３６０円 | 無し |

**虎の門堂**




**やわた**




以上のデータが付記されているのですが、いずれも自社では臨床試験を行なっておらず**他の研究論文を引用**しそれと同じプロテオグリカンを利用しているという表現にとどめています。実験条件の詳細は不明ですが虎の門堂が引用したデータの左は**ＪＯＡ**という膝関節の痛みを４項目で評価した場合で問題がない時は１００点です。被検食品(３０名)と対象食品(３０名)と比較したもので出発点は両者とも**９５．５点前後と高め**の設定(比較的軽い症状者を試験対象にした可能性があります)になっており、１２週間の服用でいずれも上昇(回復)がみられ**１２週間後**では**有意差がある**としています。ただ９４点未満がカットされたグラフなので**違いが鮮明化**されており点数は９７．９点と９６．１点と読み取れ**差は１．８点**になります。ＪＯＡの各項目での１ランク違いは５点差ですから、かなり**微妙な差を有意差あり**にしています。いくら有意差があると言っても９７．９点と９６．１点という高得点間での差は**臨床的にどれくらい意味**があるのでしょうか？さらにグラフでは標本のデータのばらつきを示す**標準偏差(ＳＤ)**ではなく値が、より小さい母平均にどれだけ近いかを表わす**ＳＥ(標準誤差**：$SD/\sqrt{n}$)で平均値±を表わしていますのでグラフにした時は**違いがより鮮明になる印象**を与えます。加えて虎の門堂が引用したデータには**プラセボがない**のも弱点で、ひょっとしたらプロテオグリカンの効果は**プラセボ効果に過ぎない**のかもしれません。となると健康食品のプロテオグリカンの摂取は**栄養素を摂るだけ**になります。上記表から１日量として多い２００ｍｇをタンパク質と炭水化物の混合物とみなすと各１ｇ当りのカロリー数は４Ｋｃａｌなので、４×０．２ｇ＝**０．８Ｋｃａｌ**に過ぎません。つまり**栄養素としての役割も果たしていない**と考えられます。それでも膝が楽になったと笑顔でＣＭに登場してくる人達がいるのはどうしてなのでしょうか？そして、いつか私も元薬剤師の個人の感想として「**プロテオグリカンを飲んで膝が楽になったわ～**」と笑顔でＣＭに協力しているのでしょうか？

(終わり)

## 548）奈良の八味地黄丸　　2025 年 1 月 12 日）

### 1. 富山県の配置薬業

私は薬剤師でありながら薬の歴史については疎いのですが、西暦５７年に倭奴国王が後漢に遣使、６０７年に小野妹子が遣隋使として中国に派遣されているので、その頃から中国の医学は大なり小なり日本に渡ってきたと思われます。本格的には日本へ薬と共に中国の医学が入ってきたのは７５３年に唐から渡来した僧侶の鑑真によるとされています。当時の政治の中心は平城京だったので奈良を中心にして薬の文化が発達したと思われます。さらに７９４年に平安京に遷都したため薬の文化も京都に移行し、さらに薬種商が始まったのは記録の時代は離れますが１４５３年の室町時代からとされています。

富山は配置薬業(売薬さん)で有名ですが、江戸時代の富山藩の第２代藩主前田正甫(ﾏｻﾄｼ)は当時から自身が腹痛の持病があったため既に存在していた胃腸薬の反魂丹を基にして富山の反魂丹を開発したとされ、彼が江戸城参勤の時に他の藩主が腹痛になり反魂丹を服用させると直ぐに腹痛が治ったところから富山の反魂丹を全国に広めて欲しいという要望があったのを機に全国への売薬・配置薬産業が発達したとされています。そのため配置薬を製造する中小の製薬会社も富山県には多いのですが、取り扱う医薬品は第２～第３類医薬品になるため、近年では薬局、ドラッグストアなどで販売されるようになり配置薬業者数も一気に減少してしまいました。配置薬を製造する製薬会社も医療用医薬品の原料を製造する会社へのシフトしているようです。どこの分野での栄枯盛衰があるのが世の常のようです。

### 2. 京都と奈良の配置薬業者さん

２０１１年だったと思いますが大学病院時代の元上司から京都の配置薬業者さんの学習会講師の代役をしてくれないかという頼みがありました。以前から講師をしていたようですが趣味のスキーに行った際にゲレンデではなく駐車場で転んで骨折して急に行けなくなったとのこと。何人かに代役を当たったようですが急な事で断られ、最終的に私に役が回ってきたわけです。配置薬業者さんの学習会に興味があったのと久しぶりに京都見物もできると思い「はい」か「ＹＥＳ」か「喜んで」のノリで請け負ったのですが、その際に渡された資料は「登録販売者試験問題作成の手引き書」でした。配置薬業者さんも登録販売者の資格が必要になったという時代でそのための学習会だったわけです。「責任重大じゃないですか！」と言ったものの元上司はそこまでの認識はなかったのか「とにかく今年だけは頼む」とだけ。京都に着くと待ち受けていたのは高齢者の人ばかり。話を聞くと登録販売者の制度ができたため、従来から配置薬業者の実績のある人達には登録販売者試験を免除される替わりに１年に４単位の講習会が必要になったとのことで私はその講師役の一人というだったというわけです。ほぼ１日のハードスケジュールでしたが、その後も４年間ほど元上司ではなく私に彼らからご指名がありました。その理由が「前の講師は元大学教授かもしれんが我々には訳が分からん話を長々と話して退屈だったがあんたの話は面白い」とこと。元上司には悪いとは思いましたが甘んじてお受けしたわけです。さて、

実は京都の配置薬業者さんには富山県出身者が多くいます。「私は富山県の〇〇町の出身で」と富山弁丸出しの人も何人かいましたし、富山出身の８０歳代の人で現役の人もいました。比較的若い人もいましたが彼らは純粋な配置薬業だけではなくドラッグストアなどを手がけているような印象がありました。京都になぜ配置薬業が？と思いましたが、奈良から京都へ移った薬の文化的背景や富山よりも人口の多い京都へ移った方がより利益がでるという思惑があったのかもしれません。ただ彼らの話によると奈良には京都とは違う独自の配置薬業文化があると言います。私の推測に過ぎませんが富山の配置薬業は富山藩の強いバックアップもあって恐らく全国的に展開したと思います。一方、奈良には最初に薬が伝わってきたという歴史的背景やプライドもあり独自の配置薬文化が発展してきたのだと思います。

先日新聞の広告記事を見ていると(株)奈良大和生薬の「奈良八味地黄丸錠」というのがありました。その会社のホームページを見ると「尿漏れに効く。頻尿に効く。夜間尿に効く」とあります。八味地黄

丸の適応の最たるものになりますがエキス含有量は医療用の**１/２量**(2200ｍｇ)で１日２回食前または食間の服用になっています。当ニュース４６４号で紹介した八味地黄丸エキスのハルンケア®は**満量**処方でしたので半量処方は何%の人に十分な効果を与えてくれるのか？が疑問に残る医薬品になります。が、この問題はここまでして八味地黄丸の復習をしてみます。

ちなみに富山県では元々「くすりの富山」の看板を掲げていましたが、さらに「くすりのシリコンバレー」にしようとする計画を立てています。ジェネリック薬不祥事の大手の最初となった日医工の印象を少しでも拭おうという作戦でしょう。さらに富山市がニューヨークタイムズ紙で「今年行くべき都市の３０位」に何故か？指名されたので少しでも良いイメージを植え付けたいものです。

## 3. 八味地黄丸とその関連方剤について

八味地黄丸の主薬は**地黄**でゴマノハグサ科アカヤジオウの根になります。その作用は血を補い血の熱を冷まし**腎の機能を改善**するとされます。寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学」から引用すると、体を構成する成分は目には見えないエネルギーの気(**陽気**)と赤色の液体の血(≒血液)と透明の液体の水(≒免疫成分を含む組織液)を足し合せた**陰液**のバランスで体調が保たれているとしています。八味地黄丸は臓器のうち特に**腎**が弱くなった状態(**腎虚**)を治すとされます。**腎の陽気が衰え**ると精神活動の低下、性欲の低下、骨の退行性変化、視力・聴力の低下、浮腫、夜間頻尿などの症状が出て、**腎の陰液が衰え**ると全身倦怠、目の乾燥感、口渇、四肢のほてり、皮膚の枯燥などの症状が出るとされます。そこで地黄を主薬にした腎虚の代表的な３つの方剤を以下に紹介します。

**①八味地黄丸(別称：八味丸、腎気丸)**

地黄、山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、牡丹皮、桂皮、附子の**８生薬**で構成される方剤で**腎の陽気と陰液が共に衰えた**病態に使われます。両方の症状を伴いますが、特に腰部と下肢の脱力感・冷え・しびれがあり、さらに夜間の頻尿を中心とした排尿異常症状に利用されます。

**②牛車腎気丸(別称：牛車八味丸)**

八味地黄丸(腎気丸)に**牛膝**と**車前子**の２つの生薬を加えた**１０生薬**で構成される方剤で腎の陰液よりも**陽気が衰えた**病態に使われます。八味地黄丸と病態は似ていますが、尿量減少、夜間尿、浮腫、腰痛などが著明な場合に選択されます。牛膝は血行を改善すると共に腎の機能を回復させ利水作用により排尿困難を治す作用があり、車前子は利水作用により排尿障害を治す作用がありますから牛車腎気丸は八味地黄丸より体の中に水分を貯留した病態に適する方剤だと理解できます。

**③六味地黄丸(別称：六味丸)**

地黄、山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、牡丹皮の**６生薬**で構成されます。八味地黄丸の構成生薬から**桂皮**と**附子**を抜いた方剤になります。この方剤は陽気よりも**腎の陰液が衰えた**病態に使われます。多尿、夜間尿、残尿感など上記２方剤と共通した症状もありますが、口渇、手のひらや足の裏のほてりなど陽気が優勢な症状がでます。このあたりが上記２方剤と異なる点になります。桂皮は気血の巡りを良くする体を温める温性の生薬、附子は鎮痛効果と体を温める効果の強い大熱性の生薬でこれら２つの温性の生薬が抜かれていることから六味地黄丸は腎虚を改善する方剤の中でもほてりを和らげる方剤だと理解できます。

(終わり)

## 547）バイオシミラーへの変更　2025 年 1 月 10 日）

この話題は本ニュース３４１号や１７０号でも取り上げましたが、そのまとめ的なニュースです。

### 1. 厚生労働省による後続薬（バイオシミラー：ＢＳ）の定義

同じような薬品名で先発薬に対しての**後発薬**（ジェネリック薬）がありますが、これは化学合成された同一成分なので基本的に臨床試験は必要がなく生物学的同等性を薬物動態学試験で評価します。一方、バイオ医薬品と呼ばれる薬は**タンパク質製剤**のため、遺伝子組み換えや細胞培養技術などを応用して微生物や真核細胞がもつタンパク質合成能を利用した薬（**注射製剤**）になります。該当薬はインスリンなどのホルモン剤や抗アレルギー薬や抗がん薬で利用される抗体製剤になります。その後発薬を作るとすると化学合成ではないため微生物や真核細胞の状態によって生産物が変わりうる可能性が出てきます。そのためタンパク質製剤の後発薬は**後続薬**（バイオシミラー：**ＢＳ**）と名前を変えて化学合成品の後発薬と区別しています（先発薬は**先行薬**として区別）。さらに構造の一部が違う可能性もあるため**同等性**や**同質性**を担保するための**臨床試験が必要**になります。それでもＢＳの薬価は安くなる（原則先行薬の７０％ですが臨床治験の充実度に応じて１０％を上限にして加算される）ため国は「**２０２９年度末**までにＢＳに８０％以上置き換わった成分数が全体の成分数の６０％以上」にする目標を掲げています。

### 2. インスリン後続薬（ＢＳ）の現行薬価について

保険薬局ではインスリン製剤のＢＳを取り扱う機会が多くなると思いますのでその先行薬と後続薬をまとめておきます。薬価（円）は３００単位、発売年は後続薬になります。

| 成分名 | 先行薬（ﾒｰｶｰ） | 薬価 | 後続薬（ﾒｰｶｰ） | 薬価 | 発売年 |
|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝ | ランタス注ｶｰﾄ（ｻﾉﾌｨ） | 961 | グラルギンＢＳ注ｶｰﾄ（ﾘﾘｰ） | 715 | 2015 年 |
| ﾘｽﾌﾟﾛ | ヒューマログ注ｶｰﾄ（ﾘﾘｰ） | 993 | リスプロＢＳ注ｶｰﾄ HU（ｻﾉﾌｨ） | 449 | 2020 年 |
| ｱｽﾊﾟﾙﾄ | ノボラピッド注ﾍﾟﾝﾌｨﾙ（ﾉﾎﾞ） | 1,007 | アスパルトＢＳｶｰﾄ NR（ｻﾉﾌｨ） | 689 | 2021 年 |

カート製剤に限定しましたが２０２５年１月現在での後続薬と先行薬の薬価比はグラルギン（0．74）、リスプロ（0.45）、アスパルト（0.68）となっています。グラルギンＢＳは発売年が早く恐らく先行薬の７０％に治験の充実度で＋１０％が付与され、また新薬ではないですが画期的な薬としての付加価値も付与されて今でも薬価はそれなりに維持されていそうです。リスプロＢＳの薬価低下が顕著ですが同じ超速効型インスリンＢＳのアスパルトＢＳに対抗し安く販売した結果が薬価に反映したのでしょうか？

### 3. 保険薬局での先行薬から後続薬（ＢＳ）への変更について

後続薬は昨年１０月から開始された選定療養の対象薬にインスリンＢＳが含まれていないことから**後続薬は後発薬とは**法的（？）にも**別物**と考えてよいでしょう。とするならば保険薬局で患者さんに先行薬から後続薬への変更を**積極的に**奨めてもよいものでしょうか？

私は個人的に「患者さんから安価なＢＳへの切り替え希望があった時は後発薬では無いため主治医に疑義照会をして了解がとれれば先行薬から後続薬への変更も可能だ」と思っていたのですが、どうやらそう簡単ではなさそうな記事がありました。日経ドラッグインフォメーション 2025 号 1 月号 14ｐに千葉大学医学部附属病院薬剤部石井伊都子教授の講演内容が抜粋記事として掲載されていたのですが、それによるとＢＳに関する処方変更を行なう正しい手順とは

1. 薬剤師はＢＳへの変更調剤が推奨される理由や必要性を患者さんに説明する。
2. 患者さんの同意を得られれば、疑義照会して主治医に処方変更を要請する。
3. その結果、主治医が処方変更に同意した場合は処方箋を発行し直してもらう。

としています。3. の対応の根拠として**ＢＳに関わる変更調剤**では医師が銘柄変更した処方箋が必要とされているので化学合成の医薬品（先発薬→後発薬）と同様に対応してはならない※としています。

上記の波線部分が個人的にはそんな規制があったかと疑問だったのですが、この内容は２０２４年１０月１９日に行なわれた日本医師会、日本薬剤師会を含む複数の団体が後援とするセミナーでの講演なので恐らく正しい内容だと思われます。とは言えなんとも腑に落ちないので関連する公的な文書はないかと検索していると**令和６年９月３０日厚生労働省発の「バイオ後続薬の使用促進のための取組方針」**という文書を見つけました(話は前後していますが１)項の内容はこの文書を基にしています)。

その中では後続薬の使用促進に向けた国の施策がすでに実行しているものも含めていろいろ書かれていますが**令和７年(２０２５年)度から開始**する項目で「医療機関においてバイオ後続品の採否や先行バイオ医薬品からバイオ後続品への処方の切り替え等を検討するための情報として、**バイオ後続品の有効性や安全性等に関する情報を市販後の情報を含めて整理し公表する**」というものがあります。さらに「**２０２６年度末**をめどに状況を点検し必要に応じて**目標のあり方を検討する**」とあります。

これらの内容からＢＳは現段階では先行薬との同等性がまだまだ医療機関(つまり医師)に十分に認識されていないという実態が浮かび上がってきますから、そのような状況の中で保険薬局から積極的な処方変更の話をもちかけても医師からは拒否的な反応を示されるかもしれません。下世話な話になりますが**先行薬から後続薬に切り替えても調剤報酬での加点は無く**、調剤報酬への反映や薬局での具体的な取り扱いは２０２６年度以降に示されると思われますからあえて今保険薬局から患者さんや医師に推奨する案件では無いと思います。

以上から上記波線※部分は『今はＢＳの十分な認識を持っていない処方医も多い段階だからＢＳについて十分に検討してもらう必要がある。だから「**ＢＳに関わる変更調剤では医師が銘柄変更した処方箋が必要**」』という発言になっているのではないかと思いました。

保険薬局としては、じっくりと国の方針を待ってから積極的に行動するか、ＢＳを一般の人に認知してもらうべく直ぐに行動するかになるかと思いますが、令和５年度における患者さんのＢＳへの認知度調査によると知っていると回答したのが**１６．６％**とかなり低いので、ＢＳの意義を知ってもらうのも保険薬局の重要な役割だと思えますから早めに対応していくのが妥当だと思いました(ＢＳに関する一般向けの下記リーフレットが厚生労働省から２０１９年に公開されています)。

https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496082.pdf

## 4. ＢＳを希望される患者さんが初めて薬局にきた時への対応

すでに対応されている薬局さんも多くあるとは思いますが個人的な意見を書くとすれば…

患者さんからＢＳの相談をうけた場合はしっかりとＢＳの情報を伝え、それで患者さんが納得するのであれば既にＢＳを採用すると決めた医療機関であれば別ですが、主治医に考える猶予を与えるためにも次回からの処方変更検討事項にするための情報提供にとどめるべきではないかと思います。

また患者さんや医療機関への情報提供のためにＢＳの学習会を実施している保険薬局もあるかと思いますが２)項でも示したように先行薬を出しているメーカーが後続薬も出しているような状況ですから、一見バイオ医薬品には精通している製薬会社と安心してしまいがちですがそれらのメーカーさんによる学習会も必要で、それをもって患者さんへの推奨や必要の理由の根拠をしっかりと身につけてから患者さんに対応するべきだと思います。　(終わり)

## 546)調剤併設型ドラッグストア乱立時代？　2025年1月2日）

### 1.近所でみる調剤併設型ドラッグストア

非常にローカルな話題になりますが、我が家の近くに１Ｋｍほど離れた南北に走る２つの幹線道路があります。その一つの道路にこれまで富山にはなかった調剤併設型のドラッグストアのスギ薬局さんが数年前に開店しました。その後まもなくでしたがその南わずか５００ｍほど離れたスーパーマーケットの空き店舗を利用して調剤併設型の第２のスギ薬局さんが開店しました。そしてつい最近元からあるスギ薬局さんの斜め北側２００ｍの場所に調剤併設型ドラッグストアのクスリのアオキさんが開店しました。さらにその道路を北に進むと一般用薬の第２類と第３類医薬品を置いてあるＤＩＹ中心のスーパー、すぐ北に行くと調剤併設型ではないドラッグストアのウェルシアさんがあります。そこから少し距離はありますが北に進むと調剤併設型ドラッグストアのクスリのアオキさんが現われます。もう一方の幹線道路にも調剤併設型ドラッグストアのウェルシアさんとクスリのアオキさんが２５０ｍほど離れた場所にあり、さらに調剤併設型ではないドラッグストアもその幹線道路沿いには数店存在しています。顧客の取り合いのような形になっており、まるでコンビニエンスストアが近隣にライバル店を開店させるのに似ています。競争に負けたコンビニが閉店する姿をよく見ますが、今のところ近所で閉店したドラッグストアは見ていないもののドラッグストアの場合は店舗の規模も大きく投資額も莫大になると思われるので、このように乱立気味に開店させて将来的にどうなるのかと心配になります。

### 2.富山市内の薬局数に占める調剤併設型ドラッグストア数の割合

２０２４年１２月２日付けで東海北陸厚生局のホームページで公開されている**富山市内**の管理薬剤師のいる調剤併設型ドラッグストアと一般の調剤薬局を区別して数えてみました(誤差範囲内の数え間違いがあるかもしれませんが)。

**富山市内における調剤可能な調剤薬局とドラッグストアの総数　２２４店（１００%）**
**ドラッグストアを除く調剤薬局数　１６５店（７３．７%）**
**調剤併設型ドラッグストア数　５９店（２６．３%）**

**※富山市内の調剤併設型ドラッグストアの内訳※**

| | | | |
|---|---|---|---|
| クスリのアオキ | ２６店（４４．１%） | ウェルシア | １４店（２３．７%） |
| Ｖドラッグ | ９店（１５．３%） | スギ薬局 | ８店（１３．６%） |
| ドラッグセイムス | ２店（　３．３%） | | |

その都市における人口数にも依ると思いますが富山市内では調剤可能な薬局数の**約１／４**をドラッグストアが占めていることが分かりました。この割合は調剤併設型ドラッグストアが乱立時代に入っていると言っても良い数値だと思います。近所のドラッグストアを見る限り門前薬局では無いケースが多いので**[受付処方箋数/薬剤師数]**はかなり少ないと予測されます。にも関わらず一般にドラッグストアは**高給与**で薬剤師募集をしていますが、その原資は一体どこから来ているのでしょうか？調剤収益の高い店舗からの分配、収益率の高い商品販売からの分配、利率の良い投資収益からの分配等が考えられます。また一部ドラグストアでは収益悪化という話も聞きます。ドラッグストア乱立時代と思われる今、薬剤師給与が高いからと言って直ぐに飛びつくのは考えものかもしれません。

（終わり）

## 545）去痰薬の比較　　2025 年 1 月 2 日）

先日、日経ＤＩの症例カンファレンス記事を読んでいると**『在宅酸素療法を受けているにも関わらずＳｐＯ２(経皮的動脈血酸素飽和度;基準値 96～99%)が９０%だった認知機能低下の患者さんがいて、その際長時間作用型抗コリン薬の吸入薬の提案も考えたそうですが認知機能低下による吸入器操作の困難さや吸入力自体も低下している可能性があるというのでL-カルボシステイン(先発薬ムコダイン®)を選択肢とした』**との記載がありました。複数の去痰薬がある中でサチュレーションを上げるためになぜカルボシステインが選択されたか？の話になります。

### 1. 去痰薬の種類

現在去痰薬に分類される医療用薬にはブロムヘキシン(錠剤は後発薬のみ)、アセチルシステイン(ﾑｺﾌｨﾘﾝ®)、エチルシステイン(ﾁｽﾀｰﾆﾝ®)、アンブロキソール(ﾑｺｿﾙﾊﾞﾝ®)、グアイフェネシン(ﾌｽﾄｼﾞﾙ®)、カルボシステイン(ﾑｺﾀﾞｲﾝ®)、フドステイン(ｽﾍﾟﾘｱ®等)の７成分があります。この中でアセチルシステインは複数の剤型がある中で吸入薬が去痰薬になり他の製剤の内服液はアセトアミノフェン過量投与時の解毒、外用ゲル剤は巻き爪矯正の補助と特殊な適応を持っています。またグアイフェネシンは注射剤しかありません。ここでは内服去痰薬の**実質４成分**について検討します。

### 2. 去痰薬の分類と働きの特徴と作用機序と

複数機序をもち共通の機序をもつ薬剤も多く、自分なりに理解・分類されている方も多いと思いますが中原保裕著「処方がわかる医療薬理学 2024-2025」(以下、**資料**)では以下のように分類されています。

**①気道粘液溶解薬**：ブロムヘキシン、(エチルシステイン)、(アセチルシステイン)

**②気道潤滑薬**：ブロムヘキシン(上記と重複)、アンブロキソール、(グアイフェネシン)

**③気道粘液調整・粘膜正常化薬**：カルボシステイン、フドステイン

**④反射性去痰薬**：サポニン類（今回は取上げず）

今回は繁用されると思われるブロムヘキシン、アンブロキソール、カルボシステイン、フドステインに絞って検討します。資料から引用した薬剤の特徴を〇、添付文書に記載のある作用機序を●で示すと下記のようになります。患者さんに説明する時や我々が理解する場合は〇の記載を利用すれば良いとは思います。４)項で私なりの解釈を無理矢理示しましたが未だに区別しにくい分野の薬です。

**①気道粘液溶解薬**：

**・ブロムヘキシン**：内服薬は現在ジェネリック薬しかない(旧先発薬名：ビソルボン®)

**〇痰を薄めて出しやすくする。**

●漿液性分泌を増加、**リソソーム酵素**による酸性糖タンパク質の繊維網を溶解し低分子化、肺表面活性物質(**肺サーファクタント**)の分泌促進や線毛運動亢進作用。

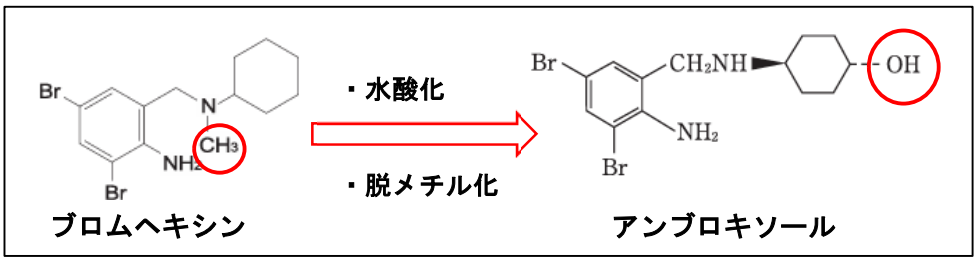
**②気道潤滑薬**：

**・アンブロキソール**：ムコソルバン®　⇒ブロムヘキシンの活性代謝物

**〇痰を薄めて出しやすくする。線毛運動を活発にして痰を出しやすくする。**

●**肺サーファクタント**の分泌促進作用、気道液の分泌促進作用、**線毛運動亢進**作用。ただしリソソーム酵素活性化はない。

※次図のようにアンブロキソールはブロムヘキシンの代謝体のためより水溶性となり消化管の吸収率はブロムヘキシンより悪いと思われます。ブロムヘキシンの１日量は１２mg/日ですがアンブロキソールは４５mg/日と多くなっているのもそれを反映している可能性があります。



ブロムヘキシン　　アンブロキソール

**③気道粘液調整・粘膜正常化薬：**

**・カルボシステイン**（ムコダイン®）

COPD ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2018 年では COPD 増悪予防、QOL 改善効果があるとしています。

**〇痰の性質を変化させ粘稠性のないものに変える。**

●喀痰中の**シアル酸/フコース比**を正常化、ムチン生成増加の抑制、気道上皮**杯細胞**過形成を抑制し粘液過剰産生を抑制、**気道炎症を抑制**（炎症細胞浸潤やエラスターゼ活性等の抑制。好中球の活性化の抑制）、気管支粘膜上皮の線毛細胞の修復を促進。

**・フドステイン**（スペリア®、クリアナール®）

**〇ムチンを分泌する細胞（杯細胞）を作らせないようにする。**

●気道上皮**杯細胞**過形成抑制し粘液過剰産生を抑制、粘液修復作用（**シアル酸/フコース比**の正常化）、漿液性気道分泌促進、気道の**抗炎症**作用。

## 3. ここで用語解説を挿入しておきます

**・ムチン**：タンパク質に無数の糖鎖が結合した巨大分子で糖鎖はフコース、シアル酸など数種類の糖で構成される粘性成分。

**・杯細胞**：気道などで粘液成分ムチンを排出する細胞。その他、消化管とくに大腸に多く存在する。

**・肺表面活性物質（肺サーファクタント）**：リン脂質を含む混合物。肺胞を縮ませて体外へ空気を追い出す表面張力を緩和し呼吸困難に陥るのを防ぐ。他に気道粘膜物質の排出促進作用。

**・シアル酸とフコースの比**：いずれも粘液成分の多糖類ムチンを構成する単糖。シアル酸の割合が多いと痰はサラサラしているがフコースが増加すると粘性が高くなる。

## 4. おおまかな２分類への私的なまとめ（添付文書と資料から）

**(1) ブロムヘキシン（旧ビソルボン錠）とアンブロキソール（ムコソルバン錠）**

両薬とも肺サーファクタント分泌促進、線毛運動亢進があることから**「気管支の質」**を変えて痰を出しやすくする。そのため「**比較的痰の量が少ない患者さんで痰を出しきれない、または呼吸困難傾向もありそうな患者さん**」に適しそうである。

**(2) カルボシステイン（ムコダイン錠）とフドステイン（スペリア錠/クリアナール錠）**

両薬とも杯細胞の過形成の抑制、シアル酸/フコース比の是正をもつことから**「痰の質」**を変えて痰を出しやすくする。そのため「**痰の量が多い患者さんでかつ痰の粘性が高い患者さん**」に適しそうである。

最初の症例に戻ると**粘性の高い痰（分泌物）**が気道に存在しており、それが酸素を肺胞に到達しにくくして酸素飽和度を下げている、それを改善するには**カルボシステイン**が有効と考えたと思われます。さらに COPD ガイドライン 2018 年ではｶﾙﾎﾞｼｽﾃｲﾝには COPD の増悪予防、QOL 改善効果の報告もあります。しかし酸素飽和度を上げるには**肺胞での酸素取り入れ**を効果的にする必要がありますから、それには肺サーファクタント分泌促進作用のある**アンブロキソール**等の方が良いのではないでしょうか？？

昔々ムコソルバン錠とムコダイン錠が同時に処方された際、去痰薬同士なので疑義照会したところ却下されましたが今になってその理屈が分かったような気がします。

（終わり）

## 544）ヒスタミンによる食中毒　　2024 年 12 月 25 日）

２０２４年１２月に長野県白馬村の小中学校で給食を食べた後に職員、児童、生徒の合計４６人が発熱や発疹などの症状が起きた原因は**ヒスタミンによる食中毒**だというニュースが流れました。ニュースを聞いた時は単純に個別のアレルギー症状かと思っていましたが、今にして思えば４６人は多すぎます。

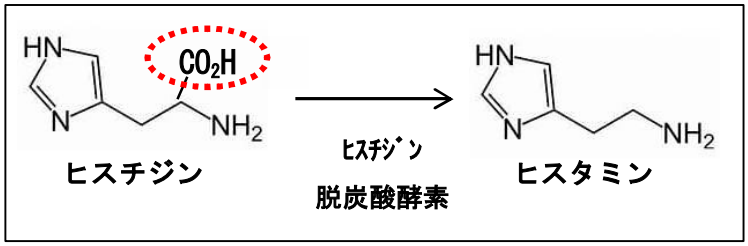
### 1. 食中毒の経緯

ヒスタミン合成の**出発物質ヒスチジン**を多く含むマグロ、カツオ、イワシ、ブリ、サンマ、サバなどの魚類とその加工品が室温に長く置かれた場合にヒスチジンからヒスタミンに変換する酵素をもった細菌の活動が活発になりヒスタミンが増加します。ヒスタミンはアレルギーの原因物質として有名ですが、**熱に安定**なため加熱調理してもそのまま残り、その料理を食べた人がアレルギーに似た症状を生じるわけです。今回の事例では冷凍したカジキマグロを**室温解凍**した際に細菌が異常増殖したためとされています。厚生労働省のホームページでも紹介されていますが、ヒスタミン産生菌は魚のエラや消化管に多く存在しており、購入後はそれらを取り除いてから冷蔵庫保管するのが良いとしています。またしっかり処理した後で缶詰にしないと缶詰でも食中毒を起こした例もあるそうです。私の認識不足でしたがヒスタミンによる食中毒は毎年発生しているので厚生労働省は消費者や事業者に注意を呼びかけています。アレルギー体質では無い人も外から強制的に摂取せざるを得ない状況になったため免疫力の低下した人達を中心にしてアレルギー症状が出てしまったと考えられます。

ちなみにヒスタミンによる**食中毒とアレルギーの違い**ですが、食中毒は**ヒスタミンそのもの**を含む食品を食べて生じる中毒症状で、アレルギーは**ある抗原が体内に入ってきた時に肥満細胞からヒスタミンが放出**されておこる症状になりますから原因物質は同じですが発症経路が違います。

### 2. 体の中でのヒスタミン(主にラング・デール薬理学から)

ヒスチジンは特に幼児では**必須アミノ酸**になります。体内では蛋白質の合成原料になりますが、**ヒスチジン脱炭酸酵素**によってヒスタミンにも変換されます(右図)。




**①存在部位と作用**

**a. 免疫系細胞では**

**肥満細胞**(組織内)や**好塩基球**(血液中)に多く存在し、それらの細胞内にある顆粒内では酸性蛋白質や高分子ヘパリンと複合体を形成して存在しています。ヒスタミンを含む肥満細胞は体内のほとんどの組織に存在していますが、特に外界に暴露される組織(肺、皮膚、消化管など)に多いとされますから異物を体内に侵入させない最前線の防衛隊になります。一方で肥満細胞は抗原との結合によりヒスタミンを放出して過剰な反応をしてしまうとアレルギーや炎症の原因になります。

**b. その他の組織では**

・**胃の腸クロム親和性細胞様細胞(ＥＣＬ)**：ヒスタミンを貯蔵し胃酸の分泌に関与しています。

・**脳内のヒスタミン神経で神経伝達物質として作用**：ヒスタミンニューロンは視床下部から脳の各部位に軸索を延ばしており、その神経終末からヒスタミンを放出して、食欲抑制、覚醒、体温調節、ホルモン調節などの多様な作用を示します。

**②代謝・排泄**

・ヒスタミンは**体内では**ヒスタミナーゼやイミダゾールＮメチル転移酵素によって**代謝**され、未変化体あるいは代謝体となって**２４時間以内に尿中排泄**されます。

☞５項に記載したように食中毒の場合でも２４時間以内に症状は治まる根拠になっているのか

もしれません。

・肥満細胞や好塩基球から一度分泌されたヒスタミンの補充には数日～数週間と時間がかかりますが、その他の組織(脳神経、胃粘膜細胞など)では持続性が必要とされるためか生合成が早く直ぐに補充されます。

## 3. ヒスタミン食中毒の症状

ヒスタミン食中毒の症状ですが消費者庁のホームページから引用すると、食べた直後から１時間以内に**顔面、特に口の周りや耳たぶが紅潮し、頭痛、じんましん、発熱**などが現われ、重症になることは少ないとあります。これらの症状の多くは肥満細胞から放出されたヒスタミンと同様に皮膚血管などにあるＨ１受容体に作用して起こるアレルギーや炎症症状と考えて良いでしょう。しかしヒスタミン受容体は体内の至るところにありますから、前述以外の症状も出る可能性があります。そこで一部繰り返しにはなりますが各種ヒスタミン受容体の刺激と症状についてみていきましょう。

## 4. 組織別のヒスタミン受容体の種類と刺激効果

前述のラング・デール薬理学(2018 年)によるとヒスタミン受容体にはＨ１、Ｈ２、Ｈ３，Ｈ４の４種類があるとされています。抗ヒスタミン薬はＨ１受容体拮抗薬とＨ２受容体拮抗薬の２種類ですから臨床的に重要な受容体はＨ１受容体とＨ２受容体と言えそうです。ちなみにＨ３とＨ４受容体はＨ１とＨ２受容体と共に主に脳内神経にあります。ただＨ４受容体は限局的な存在とされています。

**①平滑筋**：Ｈ１受容体⇒回腸、気管支・細気管支、子宮を収縮

☛**下痢、喘息**などの誘発？　妊婦さんでは**流早産のリスク**もありか？

**②心血管系**：Ｈ１受容体⇒血管拡張、細静脈血管透過性亢進

☛**低血圧**による**ふらつき**の誘発？

Ｈ２受容体⇒心臓で拍動や拍出量を増加

☛**動悸**や頻脈性**不整脈**誘発？

受容体の分子構造は明確に異なり、Ｈ１ブロッカーとＨ２ブロッカーの構造式も明確に異なっている。本ニュース 203 号 319 号

**③胃**：Ｈ２受容体⇒ＥＣＬ細胞からのヒスタミン分泌→胃液の分泌亢進

☛**胸焼け**などの誘発？

**④皮膚血管系**：Ｈ１受容体⇒発赤、腫脹、紅斑

☛いわゆる**アレルギー症状**で、３)項の典型的な症状の要因。

**⑤脳内神経系**：Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｈ４受容体が存在⇒特にＨ１受容体による食欲抑制と覚醒

☛**食欲不振、不眠**の誘発？

さらに体温調節やホルモンバランスにも影響がでるかもしれない。

なお、Ｈ３受容体は腸筋神経叢にも存在し、Ｈ４受容体は骨髄、好酸球などにも存在するとされます。

## 5. 治療法

通常**２４時間以内に症状が治まる**ので水分の補給にこころがけるのが一般的のようですが、症状がひどいようなら医療機関に受診して抗ヒスタミン薬の投与(内服、点滴)が第一選択になります。

実際にあるかどうかは知らないのですが４）項のような症状が混在するようであればＨ１とＨ２受容体拮抗薬の同時投与も必要かもしれません。さらに症状がひどいようならステロイド薬の点滴が必要になるでしょう。

（終わり）

## 543）医療生活協同組合と旧・姫川病院　　2024 年 12 月 18 日）

２０２４年１２月のテレビニュースを見ていた時に新潟県糸魚川市にある閉院してから久しく今では廃墟と化した**姫川病院**の話題を取上げていました。毎日のように心霊スポットとして肝試しに訪れる人達がいたり、ボヤ騒ぎもあったりしたそうです。本来なら取り壊しの対象となるはずですが、土地は数区画ごとに地主がいるものの建物自体は経営母体の**医療生活協同組合**自体が解散して存在しなくなっているため手つかず状態だとか。糸魚川市が税金を使って解体する方法もあるのですが、解体費用も莫大となるため手つかず状態がまだ続いているようです。私も白馬岳方面の登山やシーサイドバレースキー場に行く途中で草木に覆われたような廃墟の病院を見る度に心を痛めていました。

### 1. 医療生活協同組合（医療生協）とは

私が二度目に勤務した病院の経営母体は富山市内にある医療生活協同組合でした。ざっくりと説明すると消費生活協同組合（生協）の中の医療と福祉事業を行う部門が独立したもので**医療生協**とも呼ばれています。経営は医療そのものから得られる利益と地域の人達で構成される組合員からの出資金で成り立っています。建前から言うと組合員以外の人達の診療は拒めるはずですが、医師法上では「正当な理由がない限り診療は拒めない」という解釈から組合員以外の診療も受け入れています。もっともそうしないと病院経営も成り立たない一面があります。ただ、それだと出資金を出している組合員さんとの公平性が保たれないため健診などでは割引となる優遇措置があったりします。さらに**医療の公平性**の観点から差額ベッド代を徴収していない病院もあります。とは言え、その分経営的には苦しい一面も持っています。また医療や福祉での**市民活動**をしており、さらに組合員が数人単位で集まって**班会**を作り、医療生協の職員の協力を得ながら組合員自身が病気の予防や健康づくりの活動を展開しています。保険薬局関連でいうと**地域サポート薬局の活動**を昔からやってきた医療・福祉機関と言えます。

### 2. 元・姫川病院

今は廃墟と化している姫川病院ですが、１９８７年に新潟県糸魚川市の大野地区で開院した糸魚川医療生活協同組合が運営する病院でした。当時から糸魚川市は医師不足だったため地域医療を支える目的で開設された糸魚川市では二つ目となる総合病院でした。医療生活協同組合なので経営は一般市民の出資金もあったと思いますが、元々計画の発案が糸魚川市議会の議員達で進められたため**市議会議員**の出資も多かったそうです。詳細は分かりませんが、後に当時私が就職していた富山医療生協の幹部によると姫川病院の経営形態は本来の医療生協の形では無かったという話でした。

１９８７年といえば私が富山医科薬科大学附属病院薬剤部に入職して７年目でした。新潟県にある姫川病院の開設には当然同じ県内である新潟大学附属病院に全面的な協力要請があって然るべきだったと思いますが、当時の富山医科薬科大学の第一外科のＹ教授が全面的に病院開設に関わっていました。その関連もあって私の薬剤部の同僚が姫川病院の薬剤部長として赴任していきました。

そして２０年後の２００７年に**突然に**閉院となりました。突然というのは私の同僚だった薬剤部長の話ですが、ある日出勤すると複数の薬の卸会社が薬の売掛金の取り立てに来ており、何ごとかと思っていると病院が破産した事実を初めて知ったという話から来ています。もともと赤字経営だったので経営の実情を知る組合員だった市議会議員達が事前に一斉に出資金の回収に走ったため一気に赤字を膨らませ病院経営を破綻させたとも聞きます。市議会議員以外の一般の組合員さんがどれだけいたのかは全く分かりませんが、恐らく出資金の回収もないまま泣き寝入りしたのではないかと思います。さらにその病院に入院していた患者さんや外来通院していた患者さん、そこで働いていた職員達もいきなりの閉院で大変な思いをしたと思います。私が見る限りでは人口自体が少ない糸魚川市内で、もう一つの総合病院がある中で、かつ姫川病院周辺は人口の少ない印象があり医療生協の活動を支える組合員を十分に集められていたのか疑問が残るところです。また地域住民への医療貢献というより糸魚川市議会議員の

損得勘定の力が優先だったのではないかという疑問も湧いてきます。

以上は詳細を知らない私の個人的な想像でしかありませんが、大学病院時代の同僚が務めていた姫川病院を当時一度だけ訪ねたことがあったので今回のニュースにしてみました。色々苦労をしたようですが今では彼も個人薬局を経営して忙しくしているようで大学病院時代の同期で飲み会を企画しても中々参加してもらえず会えてはいませんが、たま〜に業務上の相談を受ける時はあります。しかし同じ年齢なのであまり無理せずに仕事をしてもらいたいと思う今日この頃です。

## 3. 医療生協と勤医協と民医連について

かなり余白があいてしまったので、再び医療生協関連の話題を取り上げてみましょう。私が医療生協の病院に勤務していた時に勤労者医療協会(**勤医協**)という言葉をよく耳にしました。それは労働者が勤務中に災害や職業病に遭遇した時に健康や生活を守るために設立された勤労者医療を目的とした団体です。私が住む隣県の石川県にもその団体に所属する病院や診療所があり、私も大学時代に入院したり薬剤師研修でお世話になった病院もあります。地域住民のための医療・介護・福祉事業を行なっており、地域住民にも運営に参加してもらうという視点で**寄付金**を募って医療機関の運営をしています。また班会ではなく**友の会**という組織があり、その点でいうと医療生協と似た医療法人と言えます。

さらに全日本民主医療機関連合会(**民医連**)という組織があります。第二次世界大戦後の混乱期に歯科医師がその土台を築いたという記憶が私にはありますが、正式には１９５３年に「**無差別・平等の医療と福祉の実現をめざす組織**」そして「**一切の戦争政策に反対し、核兵器をなくし、平和と環境を守る組織**」として結成されました。「無差別・平等」、「平和を守る」という点で共通した概念を持っているため全国にある多くの医療生協や勤医協が民医連に加入し、さらに理念を同じくする**保険薬局の３４６薬局**(2023 年 12 月現在)が全国で加盟しています。その他にも民主的な運動を展開している複数の組織とも協力しあったりしています。またこれらの活動が政治的には**日本共産党**の活動と共鳴している部分があるため相互に協力しあうケースも多いと言えます。それが**医療生協≒民医連≒日本共産党**というイメージにつながり、医療生協の病院は共産党の病院と決めつける人が自民党王国の富山県では多いのが現状です。私の個人的な考えですが自民党のように大企業に寄り添った政策で貧富の差を拡げるのには反対ですが日本共産党のように正論かもしれませんが堅苦しい主張にも付いてはいけません。さらに民医連がよく口にする「民医連の医療や福祉における**優位性**」というフレーズも私は抵抗を覚えます。様々な医療現場で患者さんのために力を尽くす医療関係者に対して随分失礼なフレーズに聞こえるからです。とは言え医療・福祉の**問題点を公の場で、かつ積極的にアピール**する民医連の活動は評価しなければならないでしょう。私の医療生協の病院時代には医療生協活動なのか民医連活動なのか区別のつかないビラ配りや署名活動にかり出された思い出がありますし、色々な活動の援助資金集めのための地方の物品や昼食のうどんやコロッケなどの購入というささやかなカンパ活動もありました。このような住民や職員の一見小さな活動ですが、その**積み重ねが変化につながる大きな力**になるのでしょう。

ここで突然ですが私自身の複数の座右の銘を紹介しましょう。「**継続は力となる**」と信じて「**少しずつ焦らず進む**」、それでも壁にぶつかった時には「**初心に戻る**」、その時に「**別の道を選択するのは人生の敗北ではない勇気をもつ**」ことが大切だと思います。

（終わり）

## 542）バルプロ酸Ｎａ（デパケン®）増量と血中濃度　　2024 年 12 月 18 日）

### 1. てんかんの年齢別発症頻度

日本でのてんかん患者さんの割合はてんかん全体として**１００人に１人**とされており、かなり一般的な病気と位置づけられています。また広島大学の調査研究によると年齢別発症率は下図のように**Ｕ字型**になっています。出生間もない頃が最も多く成長と共に下がり、中年層から徐々に増加し７０歳以上で大幅な増加になっています。

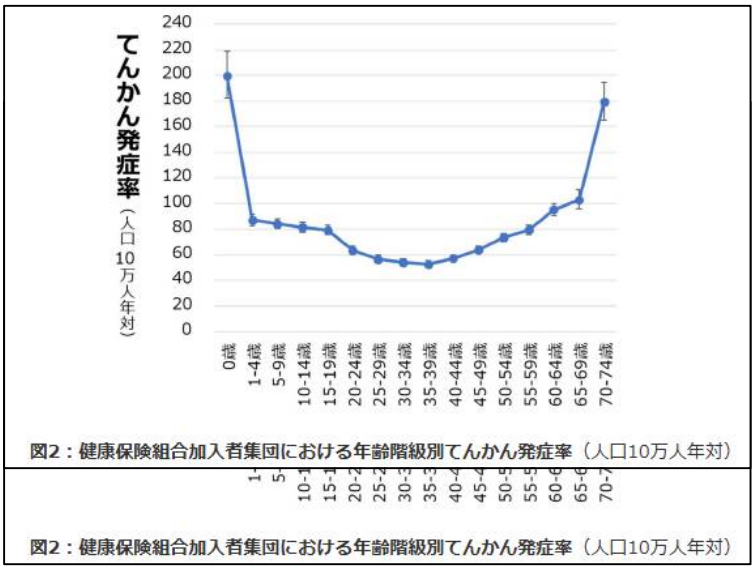


図2：健康保険組合加入者集団における年齢階級別てんかん発症率（人口10万人年対）

図2：健康保険組合加入者集団における年齢階級別てんかん発症率（人口10万人年対）

てんかん症状の発現は脳神経の伝達機能の異常によって起こるので、脳神経の発達未熟、脳神経への打撲・事故などによる物理的障害、さらに脳腫瘍や脳梗塞などによる病気が原因となると考えると、生まれた時は脳神経系が未発達状態で成長と共に改善されていくものの、それらが改善されないままであったり、もしくは頭部への打撲事故などもあり０にはならないようです。中年以降になると病的な要因も加わってきて、高血圧、脂質異常症、糖尿病などからくる脳梗塞などの影響、さらに脳腫瘍などの出現により脳神経にダメージが加わり異常な神経伝達の発生によりてんかん症状が発症すると考えられます。

### 2. バルプロ酸Ｎａの増量と血中濃度

**バルプロ酸Ｎａ**（デパケン®）は**全般発作に対する第一選択薬**の位置づけになっています（てんかん診療ガイドライン 2018 年）。２０１３年の菅野彊先生著「薬物動態学１０の鉄則」によると**バルプロ酸Ｎａ**は**非線形性**の薬物と紹介され、さらに増量しても血中濃度の増加が**頭打ちになるタイプ**と紹介されています。上記は２０２４年１２月現在のデパケン®Ｒ錠の添付文書の記載になります。表では *in vitro* のデータが示されていますが、濃いバルプロ酸を添加するほど血清蛋白質（たとえばアルブミン）との結合率が小さくなっています。これはアルブミンとバルプロ酸の結合が飽和状態になっているところへ、次から次へとバルプロ酸を投入しても遊離のバルプロ酸が増えるだけで見かけ上の結合率「結合型/（結合型＋遊離型）」は下がるだけの結果を示しています。遊離のバルプロ酸が増えると種々の臓器への吸収がしやすくなり、投与量を増加したにも関わらず血中濃度がさほど上昇しないパターンになります。また時間経過と共に遊離のバルプロ酸が減少してくると結合型バルプロ酸が遊離してくるため血中濃度はある程度持続し薬理作用も持続すると思われます。ちなみによく血中濃度と呼んでいますが、詳しくは血液濃度、血漿濃度、血清濃度に分けることができます。

＊16.3.6 蛋白結合率

バルプロ酸の血漿蛋白結合率は90%超であり、総血清中濃度がおよそ100μg/mL以上では結合が飽和するとの報告がある[13,19]。
蛋白結合率が低下した場合、定常状態では平均総血漿中濃度は低下すると考えられるが、平均遊離型濃度は低下しないとされている[12,20]。

蛋白結合率（*in vitro*）

| 添加濃度（μg/mL） | 20 | 50 | 100 | 150 | 200 |
|---|---|---|---|---|---|
| 結合率（%） | 91.39 ±0.72 | 91.36 ±0.20 | 88.63 ±0.72 | 85.52 ±0.74 | 80.03 ±0.37 |

平衡透析法による　　mean±S.D.

**血液＝血球＋血漿**→血液濃度とは血球内に含まれる薬物量も加味した薬物濃度

**血漿＝フィブリン等＋血清**→血漿濃度とは血液凝固成分に含まれる薬物量も加味した薬物濃度

**血清＝アルブミン等を含む液体成分**→血清濃度とは血液凝固成分以外の蛋白質を含む薬物濃度

一般に血中濃度とは血清中濃度が多いと思います。つまり血清蛋白質との**結合型と遊離型を合算**した

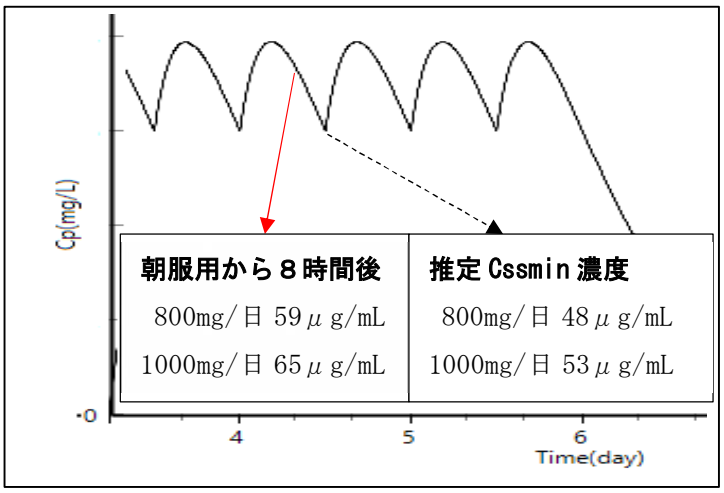
薬物濃度になります。ただ薬によっては血漿中濃度の表記もありますし、単に血中濃度の表記もあります。という意識で前図のデパケンＲ添付文書 13.3.6 蛋白結合率を見てください。

### 3. バルプロ酸Ｎａが１日８００ｍｇから１日１０００ｍｇに増量された患者さん

バルプロ酸Ｎａが**線形性の薬物**であればこの患者さんの血中濃度は**１．２５倍**になるはずです。本患者さんは午後からの診察になるので採血時間は朝に服用してから約**８時間後**のデータになるのですが、

| | | |
|---|---|---|
| **８００ｍｇ時** | **５９μｇ/ｍＬ** | 増量後は７４μｇ/ｍＬの予測でしたが |
| **１０００ｍｇ時** | **６５μｇ/ｍＬ** | と実際には**１．１**倍でした。 |

デパケンＲは持続性製剤なので今回のシミュレーションに利用したQflexの適応ではないはずですが添付文書には半減期１２時間と記載されていたので下図のようにシミュレーションをしてみました(図は大まかなイメージとしてとらえて下さい)。定常状態部分のみを切り取った図で朝服用８時間後の血中濃度を赤矢印、定常状態の最低血中濃度(Cssmin濃度)を黒破線で示しています。なお**８時間後は実測値**になりますが**最低血中濃度**は別途シミュレーションした時の８時間後濃度と最低血中濃度の比率から求めた**推定濃度**になります。バルプロ酸Ｎａの治療域内濃度は４０～１２０μｇ/ｍＬ(最近では５０～１５０μｇ/ｍＬとも言われています)なので、推定最低血中濃度は治療域内ですが１日８００ｍｇでは最近の指標の５０μｇ/mLを下回っており体調によっては発作が生じるかもしれませんので、最低血中濃度５３μｇ/mLを示す１日１０００ｍｇは本患者にとっては妥当な投与量と判断しても良さそうです。本来は食直前の採血で最低血中濃度が分かるのですが**一般外来では血中濃度の変動しやすい時に採血**が行われるためそれらの影響も考えながら考察する必要があります。ところで、本患者さんの場合は増量以上には血中濃度が上昇しませんでしたから血清蛋白質との飽和が近い状態にあるのでしょうか？デパケン®の添付文書(13.6.3)では血清濃度が**１００μｇ/mL 以上**で結合が飽和するとありました。本患者さんの場合、飽和状態になるにはまだ早い印象があります。検査票から飽和の対象となる血清総蛋白量を教えてもらうと**６．４g/dl と基準値より低め**でしたから血清蛋白質量の低さが非線形性を早めに出させた原因かと思わせました。しかし薬物結合に大きく関与する**血清アルブミン量は４．０g/dl と基準値内**でした。さてこの現象をどのように考えれば良いでしょうか？またいつも思うのですが薬局業務の短い服薬指導中に薬物動態の検討は物理的に可能でしょうか？後でゆっくりと検討する例になると思います。




さらにある抗てんかん薬の血中濃度が治療域内にあるからと言ってその薬がベストとは限りません(つまり発作を起こしうる)。抗てんかんの有用な指標が無いのが現状で血中濃度は参考値でしかなく、その患者さんが**実際にてんかん発作を起こすかどうか**が指標になりその薬がベストなのか、その用量がベストなのかが決められるのが実情です。逆に言うとてんかん患者さんはてんかん症状の程度によりますが、いつまた発作が起こるかと怯えながら日常生活を送っている人もいると思われます。

(終わり)

## 541）薬学部問題あれこれ　（2024 年 12 月 13 日）

日経ＤＩ２０２４年１２月号の TREND 記事に「生き残り模索する薬学部」という記事がありましたので今回はこれに関連するニュースにしてみました。

### 1. 私立大学薬学部・薬系大学の乱立時代

私の手元の資料によると１９８３年に摂南大学(大阪)に薬学部が開設されて以来２０年ぶりの２００３年に九州保健福祉大学(宮崎)と就実大学(岡山)に薬学部が開設され２００５年度までに１３学部が追加開設されました。２００６年４月から６年制が開始されましたから、それまでの駆け込み開設が１５学部あったことになります。その後も新規の６年制の薬科大学/薬学部が開設され、既存の私立大学を含めて各都道府県１薬学部以上の勢いで開設が進み現在６０の私立の薬科大学や薬学部があります。私が把握する限りでは国立は１４校、公立は３校ですから薬系大学は全部で７７校になります。ただ**２０２５年からは薬学部は原則新設できない**ことになりました。そのぎりぎりの２０２４年に順天堂大学が薬学部を新設しましたので合計は７８校になります。７年半前のニュース(１８８号)で取上げた時の私立大学は５６校でしたから当時より私立大学が５校増えた形になります。私立大学の経営トップは一般に理事長職で経営手腕に長けた(もしくは実利主義に走りやすい)人物がなる傾向があります。２０００年代の小泉内閣時代の聖域無き構造改革と薬系大学の乱立開設が具体的にどのような関係があるかは知りませんが、理事長の中には金儲けのチャンスととらえた人もいたかもしれません。

### 2. 定員充足率(入学者数/入学定員数)

本ニュース１８８号では薬剤師国家試験合格率の比較を取上げましたが、今回の日経ＤＩのニュースでは２０２３年度における薬系大学の定員充足率(入学者数/入学定員数)を取り上げています。何%の充足率ならば経営が成り立つのかは分かりませんが、とりあえず７０％を切る私立大学は１４校ありました。さらに５０％を切る大学は７校あり、その７校の内、２校は定員の削減、１校は公立化の要請、特に充足率の低い１校(８．３％)は新規募集停止などの対応策を講じているので定員充足率５０％までが経営の損益分岐の指標になるのかもしれません。私も先月まで大学の非常勤講師として講義をしていましたが８．３％の充足率では本当に数人しかいない学生を前にして講義をするので講師としてもやる気が出てこないと思います。逆に１００％を超える私立大学は２７校もありました。多い大学では１３１．９％となっています。多すぎると講義室にも入れない状態になるので１割増し前後が丁度よいのかもしれませんが、これは明らかに中途退学を見込んだ入学数と思えます。大学病院薬剤師経験者で私立大学薬学部の教授となった私の上司や同僚がいますが、異口同音に知識レベルが低すぎると言います。定員確保のためには偏差値の低い学生も合格させなければなりません。大学経営維持のために多くの入学合格者を出して入学金や授業料を集める必要が出てきます。偏差値の低い学生達は当然国家試験レベルに達しないので落第させて退学させか、そのまま卒業させてしまうでしょう。そして次の入学者を定員以上に確保する。想像したくもないですが、このような循環の構図が目に浮かんできます。一方で定員充足率が低下している薬系大学は一般に薬剤師国家試験の合格率も低く、それがその大学を選択する高校生を減らす要因となり大学の経営はどんどんと苦しくなります。私の知人が某地方薬系大学の教授として赴任したのですが定員不足を補うための高校生スカウトで各地の高校を回りストレスで顔面神経痛になったほどです。私立大学における本来の教授業務とは何かも考えさせられました。以前、私も長野県に薬系大学が無いので私立大学を新規開設予定(結局開設されず)となり現場業務出身の教授候補に挙げて良いかとか既存の薬系大学で現場業務出身の教授で来てくれないかという話もありましたが、私立大学の大変さを既に聞いた後だったので丁重にお断りさせて頂いた経験があります。特に地方の薬系大学は何年も前から定員割れが問題となっており深刻な経営問題となっています。また地方の薬

剤師数確保のため大学に地元枠を設け授業料等を貸与し一定期間その地元に勤務すれば貸与金を免除する制度を取り入れる大学もあります。国立系では富山大学が該当します。この制度であれば地方の薬剤師不足に対応できますが、一方で韓国人留学生を受け入れ日本で薬剤師免許を取得して韓国に帰って予備試験を受けると韓国でも通用する薬剤師になれる制度を取り入れている私立大学があります。これはその大学の経営を維持するには有用ですが日本の薬剤師不足を補えません。

### 3. 保険薬局に見る物(薬)中心業務から人(患者)中心業務への移行

このテーマを国が提言しだしてから随分と経ちます。調剤報酬もその方向へと移行しているのは皆さんもご存じの通りだと思います。しかし薬中心業務は決しておろそかには出来ない業務であることを我々薬剤師は十分に承知しているはずです。それは薬中心業務をおろそかにすると患者さんに大きな被害を起こし兼ねないからです。つまり薬中心業務はそのまま維持され患者中心業務がさらに追加されて薬剤師業務がますます大変になっていくという構図が浮かび上がります。

その打開策として２０１９年に非薬剤師による調剤を一部合法化するとの通達がありました。しかしこれは従来から法的にグレーとされてきた非薬剤師業務を白にしたに過ぎず、薬剤師の物中心業務の軽減には全く役に立っていません。さらに調剤業務の機械化なども言われていますが、そのためには設備投資のための資金が必要になります。これは資金力のある薬局でなければできません。

現在、調剤報酬の技術料は緩やかな漸増状態で約２兆円となっています。この２兆円が医薬分業によって生じた医療費の追加分になる訳ですが、これをもって国などは医薬分業が真に患者さんのためになっているか？と疑問を投げかけています。一方、調剤料の中の薬剤料に目を転じると２０１９年から２０２１年にかけては５．７兆円をほぼ維持し頭打ち状態になっています。これは保険薬局が先発薬から後発薬への積極的な変更を患者さんに働きかけをしてきた成果とも言えます。技術料の漸増ばかりではなく薬剤料の延びの抑制にも目を向けて薬局業務の評価をしてもらいたいものです。

### 4. 薬剤師数の地域格差

日本における適正な薬剤師数は分かりませんが、ある医師の講演を聴くと日本は世界では最も薬剤師数が多い国だそうです。７年前のデータになりますがＯＥＣＤ加盟３５カ国では人口１，０００人あたり１．６２人でダントツの１位、2位はフィンランドの１．２５人で日本がかなり多いとされています。一方医師数は人口１，０００人あたり２．３人で３５カ国中３０番目になり講演した医師の不満そうな顔が分かります。しかし皆さんは薬剤師が充足していると感じているでしょうか？この分野でも大都市集中現象が起きており地方の薬局(病院や製薬企業も含めて)の薬剤師は不足している印象があります。またペーパー薬剤師など隠れ薬剤師も多いと思います(本ﾆｭｰｽNo148 より約８万人)。２０１７年～２０２１年にかけての薬剤師国家試験合格者数の平均値は９，７６０名[9,429－10,194](最小値-最大値)となっており１万名を少し切る年が続いています。２０１５年(本ニュース１４８号)では新規薬剤師数は７，５００人程度との記載があるので当時と比べると増えてはいますが薬系大学の新設を認めない方針を国が打ち出したのは１万人まで行かない程度の新規薬剤師誕生で今後の全ての分野の薬剤師業務をしないと薬剤師過剰時代がくると試算したためと思われます。２兆円の技術料に見合うかの業務評価も大切ですが、これまでも小規模薬局の経営に配慮した調剤報酬改定の意図は感じられるものの真に志ある保険薬局薬剤師のための調剤報酬改定を実施してもらいたいものです。

（終わり）

## 540）ＰＬ®顆粒(医療用と一般用)-関連ニュース 334 号-　　(2024 年 12 月 7 日)

医療用と同量とテレビで宣伝されている**指定第２類医薬品**に「**パイロン®ＰＬ顆粒*Pro***」があります。医療用ＰＬ配合顆粒の用法は添付文書では時間指定のない１日４回になっていますが、パイロンＰＬ顆粒 *Pro* は毎食後と就寝前の１日４回としっかり時間指定の用法が書いてあります。また医療用の添付文書は５ページですが、一般用の添付文書は２ページで、さらに２ページ目は「かぜ」に対する生活上の注意で埋まっており実質１ページしか薬に関する記事がありません。今回はそのＰＬについて。

### 1. ＰＬの名称について

医療用ＰＬ配合顆粒のインタビューフォームを見るとＰＬの名称の由来は総合かぜ薬として販売されていた一般用医薬品パイロン(**p**y**l**on)のＰＬから来ているとしています。現在の一般用薬パイロンのみの名称は「パイロン溶かして飲むかぜ薬」として成分構成の異なるかぜ薬として販売されているのみです。一般用医薬品のＰＬは錠剤、顆粒剤含めて「パイロンＰＬ…」の名称で５種類が販売されています。つまり「パイロンパイロン…」という意味になってしまいますが、今では医療用のＰＬ配合顆粒が有名になり、その名にあやかって商品名をつけたということでしょうか？

### 2. 一般用医薬品「パイロン®ＰＬ顆粒 *Ｐｒｏ*」の使用上の注意

ここでは一般用薬目線で添付文書を見ていきます。一般用医薬品の**使用上の注意**は医療用薬での禁忌、特定の背景を有する患者への注意、副作用についてが入り交じりながら記載されています。

**①してはいけないこと**：医療用薬では**「禁忌」**に相当しますが、医療用では8項目、一般用薬では5項目で細項目含め8項目が設定されています。ただ下記のような違いがあります。

1. **１５歳未満の小児**：医療用では2歳未満が禁忌(致死的呼吸抑制の報告)、2歳以上15歳未満は注意(臨床試験を実施していない。ライ症候群の発症例あり)の扱い(但し幼児用PLがある)。
2. **他のかぜ薬、解熱鎮痛剤などを含む内服薬併用**：医療用の禁忌に記載はなく**警告**にアセトアミノフェンによる重篤な肝障害の記載があり。一般用薬では警告相当の表現は無く禁忌相当の場所に記載されていると判断される。警告の文字は一般用では少々恐怖を覚えさせる可能性もある。
3. **乗物運転の禁止**：医療用では**重要な基本的注意**に従事させないとして記載されている。
4. **服用前後は飲酒しないでください**：解熱鎮痛薬成分を配合する一般用薬には記載されている注意書き。胃腸への負担や肝臓への負担を考慮した表現だが医療用には無い表記になる。
5. **長期連用はしないでください**：これも一般用医薬品特有の表現で**５～６回服用**しても症状がよくならない場合は医師、薬剤師、登録販売者に相談することになっている。細菌やウイルス感染では一般用医薬品では対応はできないため受診勧奨が適切な対応になると思われる。

**②相談すること**：医療用薬では 1. が「特定の背景を有する患者に関する注意」に相当する部分で**服用前**に、2. が「副作用」に相当し**服用後**に医師、薬剤師または登録販売者に相談することになっています。

1. (1)**医師または歯科医師の治療を受けている人**：これは結構に広い範囲の相談になります。自分の薬局で調剤薬やＯＴＣ薬を渡している患者さんであれば薬歴をみれば**副作用歴**や調剤薬との**相互作用**から指導ができますが、ドラッグストアに勤務している登録販売者にお客さんが突然「パイロンＰＬ*pro* はかぜ薬ですよね」と言って、その登録販売者が「そうですよ」と答えただけで販売した時はどうなるでしょう？これは薬剤師にも言えることで、たとえば電話で「ＰＬはかぜ薬ですよね」と言われた時に「はい、そうですよ」と言って電話を切ってしまった場合と同様になります。質問された以上、質問者には何か裏(事情)があるとして対応すべきでしょう。

1.**(2)授乳婦、妊婦など、(3)高齢者**　⇒それぞれ医療用添付文書に対応項目有り。

1.**(4)薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人**⇒医療用には記載はありませんが、これは実際に相談された時は難しい問題と思われます。ＰＬ配合顆粒に含まれる**添加物を含む成分**で過去にアレルギー症状がある場合は**禁忌**になりますが、アレルギーを起こしやすい人が対象の表現なので今までアレルギーを起こした薬に化学構造式が似ているかの確認や発疹やかゆみなどのアレルギー症状が起こった場合は直ぐに医師を受診するなどの服薬指導が必要になるでしょう(時間帯によっては救急車を呼ぶ等)。ちなみに登録販売者は薬の構造式の知識までは求められていません。

1.**(5)次の症状のある人：高熱**　⇒医療用には無い表記ですが、一般に高熱とは３８℃以上になります。苦しそうな症状であれば受診勧奨の一つの目安になる体温になるでしょう。

1.**(6)次の診断を受けた人**　⇒一般用では４つの病気(肝臓病、腎臓病、気管支喘息、**心臓病**)が記載されていますが医療用の特定の背景を有する患者には**心臓病**だけは記載されていません。医療用と一般用のその他の副作用には「**頻脈**」の項目がありますので、どのような心臓病かは不明ですが一般用では相談する項目にあげられていると思われます。

2.**の項目について**：医療用の**その他の副作用**の項目(副作用の可能性と表記)に相当する部分が先に、**重大な副作用**に相当する項目(重篤な症状と表記)がその後に記載されています。**その他の副作用**が現われた場合は**医師、薬剤師または登録販売者に相談**することになっており、**重大な副作用**では**直ちに医師の診療**を受けることになっています。つまり重大な副作用で相談を受けた薬剤師や登録販売者は即**受診勧奨**をするという判断が必要になります。

＊**その他の副作用**:一部表現の違う部分もありますが概ね医療用と同じ内容になっています。ただ、医療用で0.1～5%未満の頻度となっている**口渇と眠気**がこの中には含まれておらず、相談することの**3.**にこの症状の持続または増強が見られた場合は服用を中止し**医師、薬剤師または登録販売者に相談**するとなっています。副作用の中でも**口渇と眠気の頻度が高い**ためと推測されます。

＊**重大な副作用**:医療用にあって一般用にない副作用は**剥脱性皮膚炎、汎血球減少、好酸球性肺炎、劇症肝炎、乳児突然死症候群**がありますが、いずれも重篤な皮膚障害、血球関連障害、重篤な肝機能障害などに含まれた形にされていると考えられます。また乳児関連は本剤が乳児対象ではないために記載されていないと考えられます。

## 3.薬局トリアージ

一般用医薬品を取り扱う上で**薬局トリアージ**という言葉があります。1.薬を使わず生活習慣などの改善ですますか、2.一般用薬を使いしばらく様子をみてから受診勧奨にするか、3.直ぐに受診勧奨するかの判断になります。①の**してはいけないこと(禁忌)**の利用者さんには飲まないで下さいと簡単に指導でき優秀な人なら代替案も言えますが、②の**相談すること(注意)**に対応するには利用者さんの背景を知る必要があります。以前、薬学生の実務実習教本を読んだ際に一般用医薬品の取り扱いを見ましたが、かなりのチェック項目がありました。当該薬局の患者さんが購入したのであれば薬歴をチェックして薬理学、薬物動態学をフル活用して指導することも可能でしょう。しかし、ふらりと立ち寄った人が薬の指名買いをした時は何故その薬を選んだのか、薬の安全性を考慮した上で前述したようにその背景を知る必要があるでしょう。私も指定第２医薬品のかぜ薬を近くのドラッグストアで登録販売者から買う機会があるのですが「カードはお持ちですか？」以外の言葉を聞いたことがありません。オーバードース問題もあるのですから、せめて**「薬の使い方はご存じですか？」**の言葉は必要でしょう。

(終わり)

## 539）ジスロマック®やゾコーバ®の投与間隔　（2024 年 12 月 7 日）

ジスロマック®(アジスロマイシン)やゾコーバ®(エンシトレルビル)はそれぞれ**１日１回**で**３日分、５日分**と**投与期間が限定**されている薬です。一般に抗生物質関連薬では１日２回朝夕食後の指示のある処方箋が昼過ぎに持ち込まれた場合、帰宅して直ぐに飲んで頂き、その日は寝る前に飲み、翌日からは朝夕食後に服用し飲みきるようにと指導しているかと思います。今回のような１日１回の薬で例えば朝食後の指示がでて夕方近くに処方箋をもってきた患者さんにはどのような指導が適切なのでしょうか？

### 1. ジスロマック®(アジスロマイシン)の場合

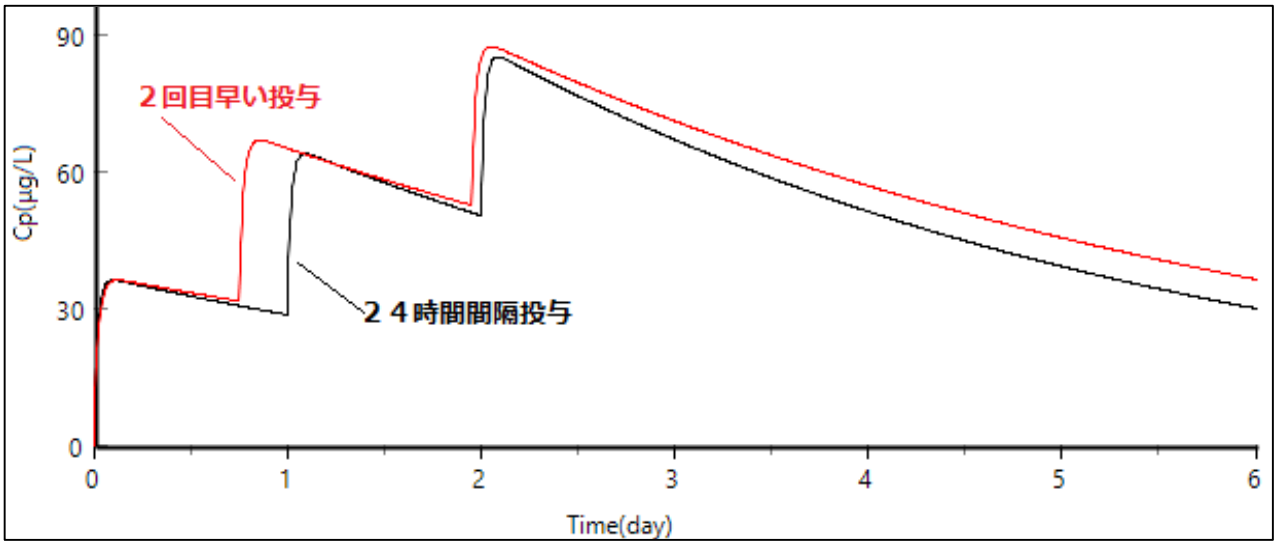
マクロライド系の抗生物質で他のマクロライド系と較べると半減期が長いために１日１回で、かつ３日間投与で他のマクロライド系の５日投与と同等の効果が得られるとされています。下記の処方箋を夕方近くに持参してきた患者さんがいて、医師から今日は家に帰ったら直ぐに２錠を服用して明日からは朝食後に２錠を飲むように言われたとします。この医師の指示は妥当でしょうか？

**ジスロマック錠２５０ｍｇ　　１回２錠(１日２錠)　　１日１回朝食後　　３日分**

処方箋を受け取った薬局で妥当性を判断するにはジスロマックの薬物動態で判断するしかないと思います。下記に必要な薬物動態パラメーター(５００ｍｇ単回投与時)を示します。

Ｔmax：2.5h　Ｃmax：0.58μg/mL　ｔ1/2：61.9ｈ　ＡＵＣ0-48：3.32μｇ・hr/mL

ここで体重６０ｋｇの患者を想定して１回５００ｍｇを３日間投与した時のシミュレーションを示します(濃度の数値は吸収率、体重等により変動するので無視)。黒線は朝８時に３日間とも服用。赤線は初日１７時に服用し翌日は朝８時(１５時間後)、３日目も朝８時に服用した場合を示します。




上図からは２回目を９時間前の前倒し服用(赤線)したとて、その後も本来の血中濃度(黒線)からさほど高くならないため副作用の心配をせずにすみそうです。従って医師の指示は妥当と言えるでしょう。

マクロライド系の抗生物質の効果の指標はＡＵＣ/ＭＩＣで、ここでのＭＩＣ(細菌の最小発育阻止濃度)は未知にはなりますが、１日１回投与でもＡＵＣは高くなっているので抗菌効果条件は満たしそうです。一般に定常状態のある薬は「投与間隔÷半減期≦３」の条件を満たす薬とされています。ジスロマックをこの式に当てはめると２４時間÷６１．９時間＝０．３９となり明らかに定常状態がある薬になります。さらに定常状態に到達する時間は半減期の４～５倍時間なので６１．９時間×４～５＝２４７．６～３０９．５時間となります。これは約１２日後になります。しかしジスロマックは３日間投与で十分な効果が得られるとされていますから定常状態になる遙か前にジスロマックの対象になる細菌

のＭＩＣが存在していると言えるでしょう。ただし添付文書では反復投与時初回投与後と３回投与後の血清中濃度に差が認められない(16.1.2(2))としていますが本当なのでしょうか？

## 2. ゾコーバ®(エンシトレルビル)の場合

本ニュース５３８号でも紹介しましたがＳＡＲＳ-ＣｏＶ-２感染症の経口治療薬の一つになります。処方は以下のようになります。

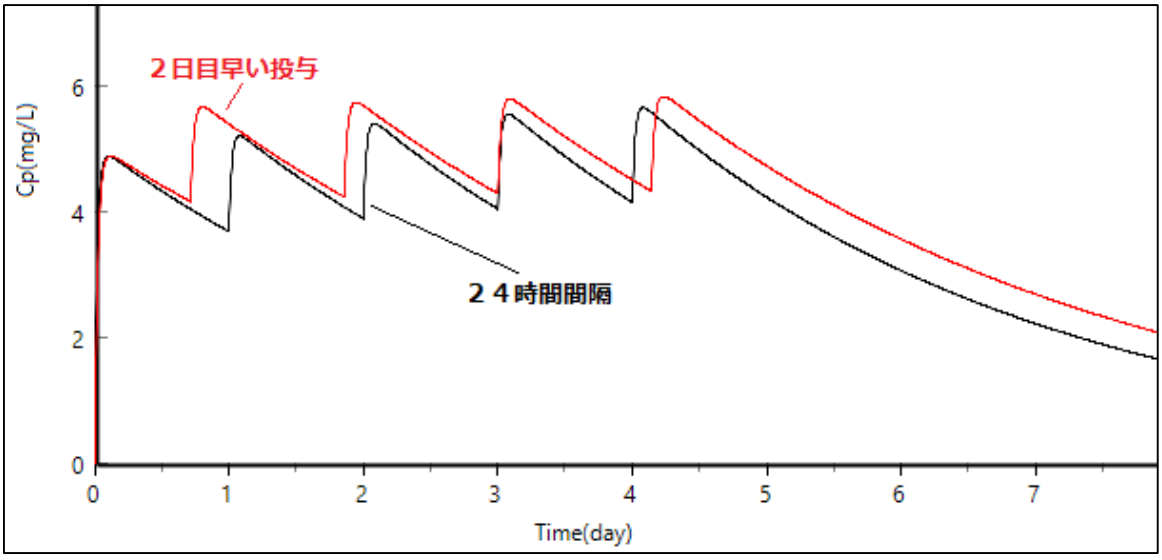
**Rp1. ゾコーバ錠１２５ｍｇ　　１回３錠(１日３錠)　　朝食後　　１日分（１日目に服用）**
**Rp2. ゾコーバ錠１２５ｍｇ　　１回１錠(１日１錠)　　朝食後　　４日分（２日目から服用）**

この処方箋を夕方に薬局に持ってきた患者さんがいました。患者さんから**「１日目の処方は明日の朝食後から服用すれば良いのでしょうか？」**という質問があったとします。それにどのように答えるか？

１項と同様に薬物動態から解決策を見いだしてみましょう。添付文書のパラメーターは単回投与と反復投与のデータがありますが反復投与のデータ数が多いので以下のデータを利用します。

１日目Tmax：2.5h、Cmax：22.3μg/mL、ＡＵＣ:372.9μg・hr/mL。５日目ｔ1/2：51.4h

今回も２４時間服用間隔(黒線)と１日目は１７時、２日目を朝８時に服用したシミュレーション(赤線)を下記に示します。




感染症では症状発現から早急な投与が求められていますが、ゾコーバは７２時間以内に投与するとなっています。ゾコーバは半減期が約５１時間ですから定常状態に達するには５１時間×４～５半減期≒２３０時間≒１０日間かかるはずですが**初回に翌日からの投与量の３倍を投与**しているために２～３日で定常状態と思われる血中濃度に到達しています。図からは２回目を早めに服用する(赤線:違い明確化のためズレあり)と血中濃度は確かに高くなりますが４～５日目での定常状態の濃度(黒線)とさほど変わらないレベルになるだけで高濃度での副作用がでる心配は無いと考えられます。この傾向は半減期の血中濃度が長い薬ほど当てはまります(足立著「知って納得薬のおはなし」22p, 2021 年)。

今回の患者さんの質問に対しては「**家に帰ったら直ぐに飲んでください。明日からは指示通り朝食後に服用して処方分は飲みきってください**」の指導で良いと思われます。

ウイルスの薬物治療では急速に薬物血中濃度(Cmax/MIC)を上げて、一定期間血中濃度を維持(AUC/MIC又はT>MIC)する薬物動態学的治療法が有効といえそうです。

(終わり)

## 538）トリプル感染　（2024 年 12 月 1 日）

今年のトリプル感染(トリプルデミック)はインフルエンザウイルス感染、新型コロナウイルス感染、マイコプラズマ感染の三つの同時感染になります。今回はそれら感染症の簡単な復習になります。

### 1. インフルエンザウイルス感染

**①病原体の特徴**

・遺伝子は１本鎖のＲＮＡでそれを包み込む全体の形は球状となっている。このＲＮＡは蛋白質情報をもたない**(ー)鎖ＲＮＡ**のため、一旦核内に移動してウイルスに含まれる**ＲＮＡ依存ＲＮＡポリメラーゼ***によって蛋白質情報をもつ**(＋)鎖ＲＮＡ**に転写される。この時にウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼが作用し宿主と同じｍＲＮＡ構造体となって細胞質へ移動しリボソーム上で増殖に必要なウイルスタンパク質を合成する。(*このポリメラーゼが元々ウイルス中に存在するのかが不明)

・インフルエンザウイルスの表面には細胞への侵入に関与するヘムアグルチニン(ＨＡ)と細胞からの離脱に関与するノイラミニダーゼ(ＮＡ)が存在しており、いずれにも抗原性がある。現在Ａ型にはＨＡが１８種類、ＮＡが１１種類存在し、その組合わせによって１３１種類の亜型(HxNy)が分離されている。Ｂ型にもＨＡとＮＡが存在するが亜型に分類されるほどの変異はなく現在１種類ずつである。

・過去にスペインかぜ、アジアかぜ、香港かぜという世界的にパンデミックを引き起こしたウイルスであり、現在は高病原性鳥インフルエンザ(Ｈ５Ｎ１)の人への感染が懸念されている。

**②症状**

３８℃以上の高熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身の倦怠感、のどの痛み、鼻水、咳、脳症など。

**③予防(ワクチン)**

**ＨＡのみを分離精製したワクチン**があり前年の流行した型を考慮して 2024 年はＡ型用にソ連型(H1N1)のﾋﾞｸﾄﾘｱ/4897/2022 と香港型(H3N2)のｶﾙﾌｫﾙﾆｱ 122/2022 さらにＢ型用に山形系ﾌﾟｰｹｯﾄ/3073/2013 とビクトリア系ｵｰｽﾄﾘｱ/1359417 の４価ワクチンが接種されている。この１０月に発売された２歳以上１９歳未満を対象にした**フルミスト点鼻液**は弱毒化したインフルエンザウイルス本体の**生ワクチン**(A 型 2 株、B 型 1 株の３価)のため重度免疫低下者ではインフルエンザを発症する可能性を否定できない。

**④治療薬**(先発薬商品名で紹介)

**ノイラミニダーゼ(ＮＡ)阻害薬**：タミフル Cap、リレンザ吸入、イナビル吸入、ラピアクタ注

**キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬**：ゾフルーザ錠(単回投与)

### 2. 新型コロナウイルス感染症

**①病原体の特徴**

・遺伝子はインフルエンザウイルスと同様一本鎖ＲＮＡだが**(＋)ＲＮＡ**で蛋白質情報を持っており宿主細胞に侵入すると細胞質のリボソーム上で直ぐにウイルス蛋白質を合成できる。全体の形もインフルエンザと同様に球状でその表面にはスパイクと呼ばれる蛋白質が突き出ている。

・従来からかぜ症状の原因ウイルスと知られているウイルスであるが過去に SARS ｺﾛﾅｳｲﾙｽ(重症呼吸器症候群)、MERS ｺﾛﾅｳｲﾙｽ(中東呼吸器症候群)、COVID-19(2019 年中国武漢発生)など人類に多大な影響を及ぼす変異をし、その都度パンデミックを引き起こしてきた。

**②症状**

のどの痛み、３８℃以上の発熱、鼻水、咳・痰、頭痛、関節痛、息苦しさ、倦怠感・だるさ、吐き気・下痢、味覚障害など。また症状が長引くケースも知られている(１０～２０％で後遺症の存在)。

**③予防(ワクチン)**

現在利用されるワクチンは５種類あるが機序は３種。1.**スパイク蛋白質情報を含むＲＮＡ**(コミナティ、スパイクバックス、ダイチロナ)、2.**スパイク蛋白質そのもの**(ヌバキソビッド)、3.**スパイク蛋白質とレプリカーゼ(ＲＮＡ複製酵素)の情報を含むＲＮＡ**(コスタイベ)

**④治療薬（商品名と一般名を混在させた）　⇒薬価が高い！**

**ゾコーバ®錠**：ウイルス遺伝子から翻訳されたポリ蛋白質を切断し機能を持たせるプロテアーゼを阻害してその後のウイルス感染に必要な蛋白質の生合成を抑制して抗ウイルス作用を示す。

**ラゲブリオ®Cap、レムデシビル注**：活性体がウイルスＲＮＡに取り込まれウイルス増殖を抑制する。

**パキロビッド®パック**(２種類の内服錠)：ウイルスプロテアーゼを阻害するニルマトレルビルとその代謝阻害薬のリトナビルの配合薬。

**ソトロビマブ注、カシリビマブ/イムデビマブ注**：スパイク蛋白質ＡＣＥ２受容体のウイルス結合部位とは別の部位に結合してコロナウイルスの細胞内侵入を阻害する抗体製剤。

## 3.マイコプラズマ感染症

**①病原体の特徴**

・前２者はウイルスだったがマイコプラズマは細菌に属するものの**非定型菌**と呼ばれる。肺炎球菌、インフルエンザ**菌**(ウイルスではない)に次いで市中肺炎の代表的な原因菌の一つになる。

・一般の細菌と異なり宿主細胞内で増殖し、細胞壁を持たないためβラクタム系薬は無効で、グラム染色でも染色されない特徴をもつ。遺伝子は２本鎖ＤＮＡ。

・現在知られている細菌の中で最も小さい細菌(300nm 程度)のため光学顕微鏡では検出できない。

**②症状**

発熱、全身倦怠感、頭痛、のどの痛み、咳など。細気管支の炎症が主な病変となり、痰はほとんど出ず空咳(乾性咳嗽)が特徴とされる。咳は長引く場合が多い。

**③予防**

マイコプラズマのワクチンは無く、飛沫感染や接触感染なので人混みを避ける、マスクを着用するなどの一般的な予防法になる。迅速検査には抗原検査があるが精度が劣り陽性一致率が５０％前後とされている。また血液検査や核酸増幅法は精度は高いものの時間がかかるため、症状などからマイコプラズマ感染症とみなして薬が処方される例も多い。

**④治療薬**

**・第１選択薬：マクロライド系**(ｸﾗﾘｽﾛﾏｲｼﾝ、ｱｼﾞｽﾛﾏｲｼﾝ)；耐性化率は２０１２年８０～９０％と高かったものの２０２０年２０～３０％と低下したが、現在６０％と再び増加しているとの報告もある。

**・マクロライド抵抗例に利用できる薬**

**テトラサイクリン系**(ﾐﾉｻｲｸﾘﾝ)：テトラサイクリン系は８歳未満では歯牙着色の恐れあり他剤無効例に限定される。ミノサイクリンはニューキノロンより耐性を獲得しにくく、また解熱時間がマクロライドより有意に短縮することも示されている。

☛ゲノム量の少ないマイコプラズマはミノマイシンの薬剤耐性に関わるプラスミドが機能せず、ニューキノロンは作用部位のＤＮＡジャイレースの点突然変異による耐性が起こりうる。

**ニューキノロン系**(ﾄｽﾌﾛｷｻｼﾝ)：小児ではニューキノロン系は関節障害発現の恐れあり、リスクとベネフィットを考慮して使う。　　(一部日経 DI2024 年 12 月号参照)。

(終わり)

## 537）敷地内薬局について　（2024 年 11 月 23 日）

敷地内薬局とは医療機関の敷地もしくは建物の中にある薬局になります。いずれも医療機関を一旦出てから薬局に入る構造になってはいますが、従来のガイドラインではアウトの構造になります。これまでに総務省の大臣(当時は麻生氏？)が患者さんの不便さを考慮して、それまでは医療機関と薬局が隣接している場合はその間にフェンス等を設けて一旦公道に出てから往来しなければならなかったのをフェンスの一部を取り払えとの意見をだし厚労省側もそれに従った形で現在では隣接する医療機関と薬局の場合はフェンスの一部が開放された状態になっています。

私も管理薬剤師としてある薬局を開設したばかりの頃、隣接した病院から公道を通り迂回してきた患者さんから「何故あんな不便なフェンスを作るんだ。許可が下りたなら、どうせ分かりはしないのだからフェンスの一部を空けてくれ」と懇願されたことがありました。一方、薬局の裏側と病院の駐車場の隅にある溝の上には私が体を横にすればかろうじて通れる程度にフェンスが切れており、そこを利用して何度から病院の駐車場にでて外出していたことがあったのですが、それを見た誰かが地方厚生局に告げ口をしたらしくそのわずかの隙間にもフェンスをしなさいとの指示がきました。件の患者さんの言う通りにフェンスを大胆に開けようものならどうなっていたか分からない時代でした。

フェンスの一部が開けられたの機に一気に病院の敷地内薬局が増えてきた印象があります。他県の大学病院などの大病院を対象にして大手チェーン薬局が中心となり全国的に展開されてきました。

建物の中にある保険薬局を見ると、かつて大学病院薬剤部から外来処方箋を外に出すために患者さんにいろいろと文句を言われながらも説得係をしていた私は複雑な心境になります。当時は医薬分業にどちらかというと反対の立場だったため上司からはお叱りを受ける一方、当時の県薬剤師会長がこれで我々も儲かる時代がくるという発言を聞いて愕然とした思いもあったからです。確かに医療を支えるには経費がかかるのは当然で現に全国的に病院の経営は元々苦しくさらに新型コロナウイルス感染関連の補助金の終了、患者数が戻りきっていない、物価高騰、さらに今年の診療報酬改定による賃上げ対応と病院の経営は厳しさの一途をたどっていると聞きます。しかし調剤薬局が儲かると言われてはいくら経営が苦しい時代があったと言われてもこれは県薬剤師会長の言うべき言葉では無いと思いました。

という背景もありましたが、その外来調剤部門が病院内に戻ってきたのが敷地内薬局になります。患者さんの二度手間の移動の手間はほぼなくなり調剤料のうち調剤基本料も少し軽減されるので病院患者のほとんどが敷地内薬局に行く確率は高くなります。何を理由にしたとて**儲けの匂い**がしてきます。

### 1. 調剤基本料にみる敷地内薬局

２年に１回調剤報酬改定が実施されますが、その都度複雑に変更が行われるのが調剤基本料だと思います。私もこれまで薬学部の３年生に調剤薬局の役割を知ってもらうために調剤基本料に触れているのですが最も説明しづらい部分になります。今年の調剤報酬改定では調剤基本料１～３と特別調剤基本料Ａ、Ｂの構成でした。この中の**特別調剤基本料Ａ**に相当するのが**敷地内薬局**で医療機関と特別な関係のある薬局との記載があります。病院敷地内にある薬局ですから当然**家賃**が発生します。それを特別な関係と調剤報酬では記載しているわけです。その調剤基本料は昨年まで７点でしたが、今年の改定で**５点**と減額されています。**調剤基本料１が４５点**ですから９倍もの差があります。それでも敷地内薬局にこだわる理由はその病院のほとんどの患者を取り込めるからと言っても過言ではないでしょう。調剤基本料が低くても服薬管理指導料(４５点/５９点)で数多く算定できれば調剤基本料の不利を上回る利益を生み出せるからです。たとえば**調剤基本料１(４５点)**算定している町なかの面薬局が**１日５０人**の患者を受け付けてそれぞれに服薬管理指導料４５点を算定したとした時、(４５点(基本料１)＋４５点(服薬

管理指導料))×５０人＝**４，５００点**、一方**調剤基本料Ａ(５点)**を算定している敷地内薬局が病院の**５００名**の外来患者全てを受け付けてそれぞれに服薬管理指導料４５点を算定したとした時、(５点(特別基本料Ａ)＋４５点(服薬管理指導料))×５００人＝**２５，０００点**となり**５．６倍**の技術料となります。さらに患者数が多ければ薬剤調製料、調剤管理料も多くなり調剤基本料の**低さを十分にカバー**できそうです。しかし**患者数は１０倍**と多いので**薬剤師を増やす**必要があり、その**人件費**をどうするかという問題が発生してきます。勤務薬剤師をうまく調整できそうな大型チェーン薬局でないと中々敷地内薬局を運営するのは難しそうな印象がありますし、働く側の薬剤師にとっては薬局グループ内の柔軟な勤務移動を余儀なくされそうです。一方で敷地内薬局を受け入れる**医療機関**側にはどのようなメリットがあるかというと**薬局から家賃を徴収**できるという点です。前述したように全国的に病院の経営は厳しくなっており、その中で敷地内薬局から家賃収入を期待できるのは願ったり叶ったりとなります。両者にとってウィンウィンな関係と言えます。しかし今年度の診療報酬改定では敷地内薬局をもつ**医療機関**は３段階ある処方箋料が**６０点→４２点、３２点→２９点、２０点→１８点**と引き下げられました。つまり国は敷地内薬局とそれを受け入れる医療機関を好ましい医薬分業の形態と考えておらず、そのような医療機関と薬局は国が進める地域包括ケアの一環とは考えていない可能性があります。

## 2. 敷地内薬局が病院に支払う家賃はいくら？

昨年たまたま北海道新聞を読んでいた時、地元に本社を置く全国チェーン展開するＡ薬局さんの敷地内薬局に関する不祥事の記事を見ました。札幌市内にあるＫ総合病院が敷地内薬局を計画したところ５薬局法人が手を上げました。Ａ薬局は一月４５０万円の家賃を提示したのですが、それでは他の薬局に勝てないとＫ総合病院の担当者が一月７５０万円を提示するようにＡ薬局の担当者に伝えたそうです。その結果Ａ薬局に決まったのですがその後、偽計入札妨害の罪で両社の担当者とＡ薬局の社長が逮捕されました。担当者同士は学生時代の先輩後輩の間柄だったそうですが最低限のコンプライアンスを自覚して欲しいものです。それまでは病院側にどれだけの家賃が入るのかは知りませんでしたが、その事件で**月４５０万円～７５０万円**の家賃だと分かりビックリしました。これは新人薬剤師もしくはそれ以上の経験薬剤師の年収相当になる金額ですから敷地内薬局が得る純利益と釣り合うのかが疑問になります。一月に薬剤師の年収相当の金額を支払うにはよほどの大規模のチェーン薬局でしかできないと思いましたが、逆にそのチェーン薬局に所属しているその他の薬局薬剤師は敷地内薬局の経営維持のために日々の薬剤師活動を行っているのではないかと思うと個人的にはやるせない気分にもなります。

一方病院側にとっても家賃収入には大いに魅力を覚えるかもしれませんが、その病院の外来患者数によって大型チェーン薬局は歯牙にもかけないという話にもなります。

## 3. 今後の大型門前薬局のゆくすえについての国の策略？

何年か前に時の厚生労働大臣が大病院前にある複数の門前薬局を２０３５年迄には地域に分散させて今の風景を一変させるという強気の発言をしていたのを思い出します。また**大型チェーン薬局の内部留保を吐き出させる**という怖い言葉も聞きました。実は国が**敷地内薬局設立を誘導**させ高い家賃を放出させて薬局側の内部留保を減らさせ国の代わりに**経営の苦しい病院に潤いを与える作戦**ではないかと疑ってしまいます。とは言え今後も敷地内薬局やそれを有する病院には一定の減額処置が取られるでしょう。昨年の予想では敷地内薬局を有するチェーン薬局では敷地内以外の薬局にも調剤基本料の減額処置をする案もでていました。今後とも目の離せないのが調剤基本料と言えるでしょう。

（終わり）

## 536)一酸化窒素(ＮＯ)と薬　　(2024 年 11 月 17 日)

### 1. 一酸化窒素 （ＮＯ）

衛生学かなにかの授業でＮＯｘ(ノックス)やＳＯｘ(ソックス)が大気汚染物質と習った記憶がありＮＯｘがＮＯや$NO_2$、ＳＯｘがＳＯや$SO_2$などで、それぞれが最終的に硝酸と硫酸となり大気中で雨と混じり合って酸性雨となり地表に落ちてきて様々な有害な被害を与える…。

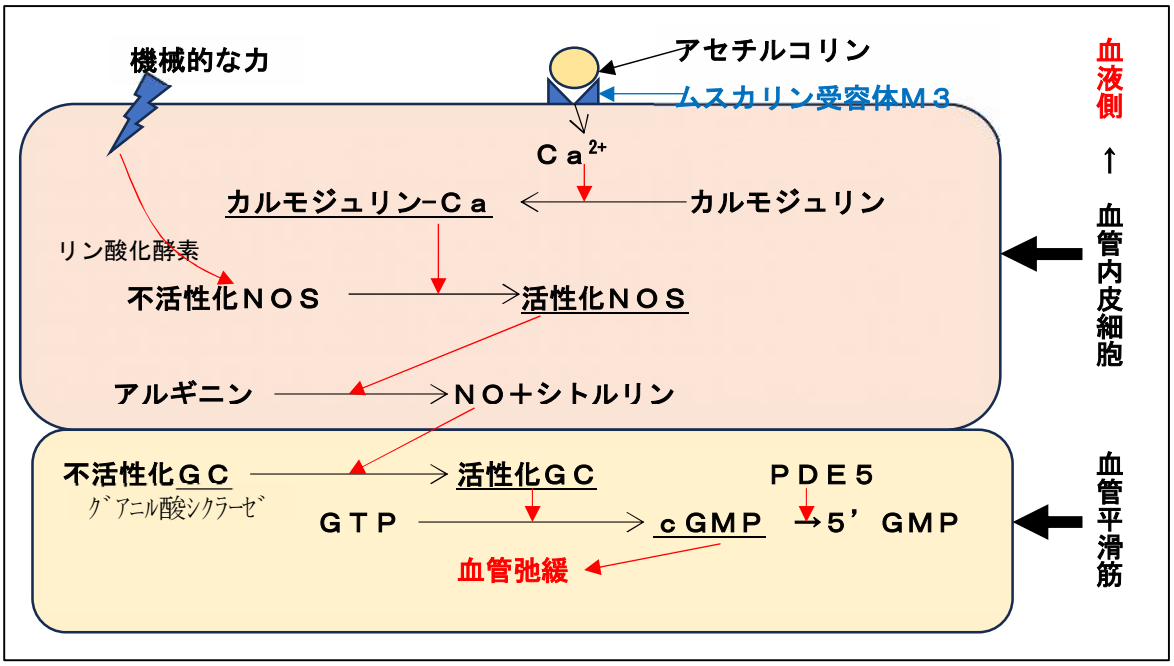
薬について学ぶようになるとニトログリセリンや亜硝酸塩の作用機序が最終的に一酸化窒素(ＮＯ)になって血管拡張作用を示すという事実を知ることになります。ＮＯは難溶性の気体なのでそれが血液の中に混じると気泡を作って血管を詰まらせるのではないかと心配した時期もありました。

今回はＮＯの基礎的な話題と古くからある薬の話題になります。

### 2. 生体内で合成されるＮＯ

ＮＯは一酸化窒素合成酵素(ＮＯＳ)によってアミノ酸の一つアルギニンから合成されます。そしてＮＯＳは何らかの刺激によって誘導されるタイプと元々存在している構成タイプに分けられますが、誘導型の量が多いとされます。その存在場所はマクロファージ、クッパー細胞、好中球といった免疫系細胞や血管平滑筋、内皮細胞、血小板など血管系細胞にも存在しています。その他神経細胞などにも存在し神経伝達物質としても作用するという非常に多種の存在場所や多様な働きをします。ここでは血管内皮細胞とＮＯとの関係についてラング・デール薬理学(原著第８版)から抜粋・要約してみます。ちなみに血管内皮細胞は血液と接する細胞でその外側に血管平滑筋が取り巻いています。

### 3. アセチルコリンによるＮＯを介した血管拡張作用の流れ図




①左上の内皮細胞への機械的な力で特殊なリン酸化酵素によって不活性化ＮＯＳの感受性が高まる。

②一方で中央部上のムスカリン受容体Ｍ３にアセチルコリンが結合すると内皮細胞内に$Ca^{2+}$が流入してくる。さらにカルモジュリンと$Ca^{2+}$が結合する。

③Ｃａ結合カルモジュリンは感受性が高まった不活性化ＮＯＳを活性化ＮＯＳに変化させる。

④活性化ＮＯＳはアルギニンをＮＯとシトルリンに変化させる。ＮＯは脂溶性が高いので隣の血管平滑筋細胞へ容易に移動する。

⑤ＮＯは血管平滑筋細胞内にある不活性化グアニル酸シクラーゼ(ＧＣ)を活性化ＧＣへと変化させる。

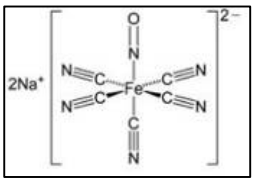
⑥活性化ＧＣは**ＧＴＰ**(ｸﾞｱﾆﾙ酸３ﾘﾝ酸)を**ｃＧＭＰ**(ｻｲｸﾘｯｸｸﾞｱﾆﾙ酸１ﾘﾝ酸)へと変化させる。

⑦ｃＧＭＰはさらに血管平滑筋細胞内でミオシン軽鎖キナーゼを抑制しリン酸化軽鎖ミオシンの脱リン酸化を促したり、プロテインキナーゼＧを活性化し細胞内Ｃａを減少させて**血管平滑筋を弛緩**させて血圧低下や狭心症発作の改善に導く。

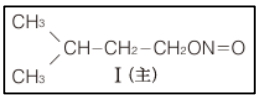
☞ちなみにｃＧＭＰの代謝酵素のＰＤＥ５（ホスホジエステラーゼタイプ５）によって不活性型の５’ＧＭＰへ変化しますがＰＤＥ５を阻害して陰茎への血流を増す薬がシルデナフィルなどの勃起不全薬になります。

## 4. ＮＯ関連薬剤について

### ①ニトロプルシド（ニプロ®持続静注液）



手術時の低血圧維持や高血圧性緊急症などへの適応症を持っています。私の大学病院時代では院内製剤で試薬のニトロプルシドを無菌的にバイアルに入れて除菌用フィルターを添付して提供した記憶があります。１９９８年に製品化されました。右の構造からＮＯが遊離して作用を発揮します。

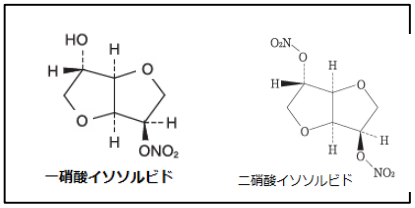


### ②亜硝酸アミル（亜硝酸アミル「ＡＦＰ」）

発売日は１９５１年と私より歳を食った薬。被覆にくるまれたアンプル剤で使用時に被覆ごと打ち砕き被覆に吸収させた薬剤を患者の鼻孔にあて吸入させるという用法が不思議な薬です。上の構造からＮＯが遊離されます。揮発性が高い薬で私は大学病院時代に冷所の倉庫においてある姿しか見ていません。

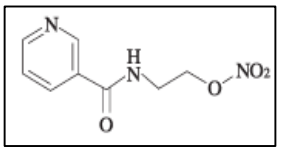
### ③ニトログリセリン（ニトロペン®、ニトロダーム®ＴＴＳなど）

ニトロペンはニトログリセリンの揮発性をシクロデキストリンで封じた製剤で室温保存を可能にした製品です。狭心症発作時の舌下投与で吸収され対象細胞内でＮＯを放出し効果を発揮します。Ｔmax は４分程度で作用発現は１～２分と早く、持続時間は約１時間とされています。ニトロペンの作用発現と持続時間からみてＮＯはニトログリセリンから早く放出され１時間以内には$NO_2$などへ酸化され薬効が消えてしまうようです。ニトロダームＴＴＳやバソレーターテープはニトログリセリンに持続性を与えた外用剤になります。内服では早く分解されるため無効です。




### ③一硝酸イソソルビドと二硝酸イソソルビド

硝酸とイソソルドのエステル構造物で硝酸部分からＮＯを遊離します。一硝酸イソソルビド（アイトロール®錠）は他のＮＯ供給薬より肝臓での初回通過効果を受けにくく持続性が高い特徴（t1/2；5.5h）がある一方、二硝酸イソソルビド（ニトロール®錠、ニトロール®Ｒカプセル等）は肝臓代謝を受けやすいためニトロール錠の半減期（t1/2α；7.5 分、β；55 分）は短く、そのためＲカプセルは持続性製剤として１日２回として製品化しています。



### ④ニコランジル（シグマート®）

右図の$NO_2$がＮＯ供給部位になります。さらにＫチャネル開口作用がありＫが細胞外に出ることにより血管平滑筋の膜電位が過分極（負の電位強化）となり血管平滑筋の収縮を抑制されます。ニコランジルの用法は１日３回となっていますが半減期は０．７５時間と非常に短く１日３回でも効果があるのか？と疑問を持ちますがＮＯ放出後の代謝物に持続的なＫチャンネル開口作用があるならばその用法にも納得できます。しかし、その詳細の記載はありませんでした。

（終わり）

## 535)幸せホルモン(幸せ物質)と薬　　(2024年11月2日)

雑誌などでよく目にする**幸せホルモン**ですが医薬品との関係はどうなっているのでしょうか？

### 1. 幸せホルモンとは

現在、セロトニン、オキシトシン、エンドルフィン、ドーパミンの４種類が知られています。それぞれの大まかな作用はセロトニン（不安やストレスを和らげる）、オキシトシン（愛情をつかさどる）、エンドルフィン（気分を高揚させる）、ドーパミン（やる気を引き出す）などと説明されています。

ただホルモンとはその合成組織から血液中に分泌され標的細胞に作用する物質ですから上記４種類のうちオキシトシンのみがホルモンになります。他の３種類は神経細胞間で分泌され作用する神経伝達物質になるので４種を総称するなら**幸せ物質**(以下この名称で)の呼び方が適切と言えます。

### 2. セロトニン（５-ＨＴ）

セロトニンは主に神経細胞と胃腸粘膜に存在するクロム親和細胞で合成されます。血小板内でもセロトニンは存在しますが、それは血管の中にある血小板が胃腸管のクロム親和細胞付近を通過する際にセロトニンを取り込むからです。セロトニンに関連する薬は様々なものがあります。セロトニンはその受容体に作用して効果を発揮しますが、ヤング・デール薬理学(原著８版、以下資料)によると受容体には７種類あり、その一部には亜種もあります。現在、薬と関係のある受容体は５-ＨＴ$_1$～５-ＨＴ$_4$の４種類とその亜種になります。セロトニンの存在があって幸せになるのですからセロトニン受容体への刺激薬(先発薬名)をあげてみると次のようになるでしょうか。

・**５-ＨＴ$_{1A}$刺激薬**：セディール(抗不安薬)、ルボックス/トレドミン(抗うつ薬)

確かに適応症からみても幸せ感をもたらしそうですがオーバードースは死につながりかねないセロトニン症候群を引き起こしますので注意が必要です。

・**５-ＨＴ$_{1B}$/$_{1D}$刺激薬**：ゾーミッグなどのトリプタン系薬(片頭痛治療薬)

直接幸福感に導くような作用は無さそうですが、頭痛が治まることで幸せな気分になるのではないかと思い掲載してみました。血管収縮薬なのでオーバードースは不整脈、心筋梗塞などを起こし兼ねないので注意が必要です。

☛飲み忘れはないですか？と聞くことが多いと思いますが来院・来局間隔が短いようなら幸せ感求めてのオーバードースにも注意が必要です。ちなみに自然に体内の生合成でセロトニンを増やすには出発物質であるアミノ酸のトリプトファンの摂取が推奨されます。

**＊幸せな気分とは無関係そうなセロトニン関連薬もあげておきましょう。**

・**５-ＨＴ$_{2A}$遮断薬**：リスパダールなどの統合失調症の陰性症状の改善薬やアンプラーグの血小板凝集抑制薬があります。

・**５-ＨＴ$_3$遮断薬**：ナゼア、カイトリルなどの制吐薬やイリボーなどの下痢型過敏性腸症候群の下痢止め薬があります。

・**５-ＨＴ$_4$刺激薬**：ガスモチンの腸管運動亢進による胃腸症状の改善薬があります。

### 3. オキシトシン

脳下垂体後葉から分泌されるアミノ酸９個からなるペプチドホルモンです。抗利尿ホルモンのバソプレシンも脳下垂体後葉から分泌されるアミノ酸９個からなるペプチドホルモンで構造も良く似ています。生理作用は乳汁分泌促進、分娩発来への関与で性的興奮時に分泌されることも知られています。最近では幸せホルモンと一つとして「癒やされる感覚を導くホルモン」として知られるようになりました。

医薬品としては従来からオキシトシンそのものの注射薬「アトニン-O注」がありますが、作用機序の子宮の律動的な収縮を起こさせる作用を利用した子宮収縮の誘発促進、流産、人工妊娠中絶の目的の効能を持っていますから目的によっては幸せとは一線を画したシビアな使われ方をします。添付文書を見てもどこにも幸せ物質を予感させる記載はありません。医薬品レベルの用量になるとリスクと隣あわせのホルモンになります。

### ４）エンドルフィン

脳内麻薬(内因性オピオイドペプチド)として古くから３種類が知られています。中でもβエンドルフィンが多く分泌されています。その他の脳内麻薬としてはエンケファリン、ダイノルフィンがあります。鎮痛作用、鎮静作用、多幸感の作用が強いμ受容体への刺激作用はエンドルフィンが他より強いため幸せ物質と呼ばれるゆえんだと思われます。ランナーズ・ハイが起こるのはβエンドルフィンが脳内に分泌されるためとも言われています。βエンドルフィン関連の医薬品はありませんがμ受容体刺激薬の医薬品にはモルヒネ、オキシドコン、フェンタニル、ヒドロモルフォンなどの麻薬性鎮痛薬があります。これらの医薬品は麻薬指定もされているので適切に利用されているはずですが、モルヒネと類似した構造骨格をもつコデインやジヒドロコデインは鎮咳成分として一般用医薬品にも含まれ依存性成分の指定を受けています。鎮咳作用はμ受容体を介さない延髄の咳中枢の抑制と気管支のμ受容体を刺激するためとされていますが、モルヒネと較べると弱い作用のため一般用医薬品として利用されています。しかし弱いながらもμ受容体刺激があるため高揚感を求めて市販医薬品のオーバードースが問題となっています。この成分は前出のセロトニン以上に社会問題化されている大きな問題で薬剤師や登録販売者の積極的な関与が期待されています。一般用医薬品としてオーバードース問題で指摘される他の成分としては覚醒剤原料にもなるエフェドリン、メチルエフェドリン、プソイドエフェドリンがあります。またそれらの成分を含む麻黄(マオウ)にも注意が必要でしょう。余談ですが昔、私が富山医科薬科大学病院時代に和漢診療部の寺澤教授から聞いた話でプソイドエフェドリンは抗炎症作用が強く、その成分を多く含む麻黄が中麻黄との説明を受けました。

### ５）ドーパミン(ドパミン)

資料によると現在ドパミンの受容体は５種類(D$_1$～D$_5$)がありますが、構造的にD$_1$受容体型(D$_1$、D$_5$)とD$_2$受容体型(D$_2$、D$_3$、D$_4$)の２つに集約されます。ドパミンに対する反応性はD$_2$＞D$_1$という印象です。脳内の主なドパミン神経回路は４種類ありますが快感、多幸感、報酬系に関与する経路は**中脳-辺縁系**になります。抗ドパミン薬は統合失調症薬に、ドパミン受容体刺激薬はパーキンソン病に利用されていますが今回は幸せ感を引き出すドパミンそのものが問題なのでD$_2$受容体刺激薬をとりあげてみます。レボドパならびにドパミン受容体刺激薬(プラミペキソール等)には衝動制御障害が報告されています。恐らくこの反応が報酬系に関与するD$_2$受容体刺激の過剰反応と思われますから幸せを遙かに通り越した重大な副作用レベルの問題になります。幸せ気分を求めるためにこれらの治療薬を過量服用することは極めて危険です。食事から体内で自然にドパミンを増やすとしたら生合成の出発物質のアミノ酸のチロシンの摂取が推奨されます。

さらにドパミンD$_2$受容体は脳内ばかりでなく腸神経系にも存在しており、そこのアセチルコリン神経上のD$_2$受容体をドパミンが刺激するとアセチルコリン分泌が低下して腸管運動を抑制して便秘に導きます。これはレボドパ、ドパミン受容体刺激薬に共通の副作用になりますので、ドパミンで幸せ気分になると便秘気味になるなんてことがあるかもしれません。

(終わり)

## 534）歯医者さんとジェネリック薬　（2024 年 10 月 24 日）

先日近くのＥ歯科医院に行き、欠けていた歯を抜歯したところ抗生物質としてフロモックス®錠１００ｍｇを３日分と痛み止め頓用にナイキサン®錠１００ｍｇの２回分を処方されました。歯医者さんの受付で一通り説明を受けて内服薬も頓用薬の一つの袋の中に薬を入れられて帰宅しましたが、世の中ジェネリック薬を推進されているのにこの歯医者さんはまだ先発薬に何故こだわっているだろうか？と不思議になりました。実は３年前に抜歯の際に処方されたのも同じ処方でした。

### 1. 歯科診療報酬の投薬

院外処方箋を発行していないＥ歯科医院さんは診療報酬(歯科)での「投薬」という項目での算定をします。これは歯科以外の院外処方箋を発行していない医科での一般診療所でも算定方法は同じになります。今回渡された診療明細書を参考にして薬に関係する部分を見ていきましょう。

**①処方料**：これは外来患者さんに診療所から薬を院内処方した際に発生する料金になりますが何種類の薬を処方したかによって料金が違ってきます。

**６種類以下**であれば**４２点**、**７種類以上**では**２９点**と低くなります。

☛私の場合は抗生剤の朝昼夕食後３日分と解熱鎮痛消炎剤の頓用の２種類で**４２点**でした。

**②調剤料**：１回の処方で**内服、浸煎剤、頓用**を合せて**１１点**、**外用**なら**８点**になります。

☛保険薬局では散剤を混合分包すると加算がつきますが、院内外来調剤ではおしなべて１１点均一です。また２種類以上の軟膏を混合すると保険薬局では加算がつきますが、これまた院内外来調剤では外用の８点均一です。この保険薬局と医療機関での調剤料の違いが、時に財務省関係者に目をつけられもっと安くできないのか！と指摘される点だと聞きます。

☛私の場合は内服薬と頓服薬の２種類でしたので調剤料は**１１点**でした。

**③薬剤料**

**フロモックス錠１００ｍｇ１錠**：薬価は４１．１円⇒１日３錠なので１２３．３円⇒**１２点**
⇒３日分なので１２点×３日分＝**３６点**

**ナイキサン錠１００ｍｇ１錠**：薬価は５．９円⇒頓用の１回分は５．９円÷１０＝０．５９点⇒**１点**
⇒その２回分なので**２点**となります。

さて、この頓用の計算は保険薬局と違いますよね。私の記憶では調剤報酬の薬剤料計算の**頓用薬は１調剤**で計算するので**全量２錠**をまとめて１錠５．９円×２錠＝１１．８円÷１０＝１．１８点→**１点**と低めに算定されます。

### 2. Ｅ歯科医院が後発医薬品を積極的に採用していたらどうなっているのか？

用語を聞くと混乱してしまいがちなのですが、診療報酬では「後発医薬品使用体制加算」と「**外来後発医薬品使用体制加算**」の２種類が用意されています。前者は入院患者さん対応で、後者は院内外来処方の患者さん対応になります。つまり一般の歯医者さんが利用できるとしたら後者の「**外来後発医薬品使用体制加算**」になります。何に対する加算かというと**「処方料」に対する加算**になります。

保険薬局では**調剤基本料の加算**として「後発医薬品調剤体制加算」がありますから、薬局に処方箋を持参した患者さん全員に後発医薬品調剤体制加算が算定されます。患者さんが処方箋を後発医薬品利用促進に寄与している施設基準を満たした薬局にもっていく訳ですから、薬をもらう時に後発医薬品関連の加算をされるのは当然の行為とされています。一方で外来後発医薬品使用体制加算は**処方料**に対する加算になりますから歯医者さんで**薬を処方**され**院内で薬**をもらった患者さんだけがその対象になります。歯医者さんでは薬をもらう患者さんよりも処置だけの患者さんの方が多いと思われますから処置だ

けの患者さんに後発薬関連の加算を算定するのは不合理なので**処方料の加算は納得**できるところです。

さて**外来**後発医薬品使用体制加算には保険薬局の基本調剤料の加算と同様に後発医薬品の占める割合に応じて３種類あり今回の診療報酬改定で下記のようにアップしています。

加算１：９０％以上（５点→**８点**）

加算２：８５％以上（４点→**７点**）

加算３：７５％以上（２点→**５点**）

＊私の場合はＥ歯科医院での処方料が**４２点**という基本料でしたので**外来**後発医薬品使用体制加算は算定されておらずこの歯医者さんは積極的に後発医薬品への変更を行っていないことが分かります。もし９０％以上の後発医薬品を利用していたならば処方料が**４２点**から**５０点**となっていたはずですが、この８点の加点を確保するために９０％以上の薬を後発医薬品に切り替える作業をするよりは他の処置料で点数をとる工夫をした方がはるかに効率的なのかもしれません。

ちなみに私に処方された薬は先発薬ではあるもののジェネリック薬との差額を見ると

フロモックス錠１００ｍｇ：４１．１円－セフカペン「トーワ」：２７．４円＝１３．７円

ナイキサン錠１００ｍｇ：５．９円－**ジェネリック薬がない**　＝　無し

Ｅ歯科医院が薬価差益を追求するには安すぎる薬ばかりの印象があります。

☛後発医薬品に切り替えることで薬代は確かに減少して患者さんは割安感を感じると思いますが、保険薬局では「後発医薬品**調剤体制加算**」が現在最大で３０点（３００円）が加算されるわけですから少なくとも後発医薬品に切り替えたことで３００円超えの差額が無いと患者さんには恩恵とはなりません。一般に薬価の方が高いので問題は無いと思っていますが、低薬価の薬ではどうなるのでしょうか？

## 3.（おまけ）歯科衛生実地指導料１について

以上の他、私が診療明細書を見ていた時に目に付いたのが「**歯科衛生実地指導料１**」です。歯科の診療報酬をみていると正確には「歯科衛生**士**実地指導料１」らしいのですが、今回**８０点**（８００円）が算定されていました。これは歯科衛生士による決められた項目を**１５分以上**指導した時に算定される点数だと知りました。今回は欠けていた歯を抜歯したのですが、歯科医師から抜歯後の対応について簡単に聞かされ、その後、別の人がやってきて抜歯後の生活の注意や薬の使用方法などを診察台に寝そべりながら聞かされました。特に抗生物質の使い方や鎮痛剤の頓用の使い方などは薬剤師としては定型句のような話もあり、くどい話だと思いながら黙って聞いていたのですが、本当に１５分も話をしていたのかなあと疑問を感じました。また会計の時に薬を渡されるのですが、その時も会計担当者が薬の使い方を説明しながら薬袋に薬を入れていたのですが彼女も歯科衛生士だったとしたら合わせ技で１５分になるかどうか？それくらいに１５分とは長い時間だと私は思います。

たとえば薬剤師の服薬指導に少なくとも１５分をかけるようにと定められるとどうでしょうか？これは結構きついですね。患者さん数の多い薬局では患者さんの待ち時間がかなり長くなりそうです。

☛逆に現場で説明してくれた人が歯科衛生士だと分かったのも一つの収穫だったかもしれません。

（終わり）

## 533）便秘で起こる“肌荒れやほてり”とは　（2024 年 10 月 13 日）

先日、処方薬を取りに薬局へ行くとＯＴＣ薬の棚に**カイベール®Ｃ**という便秘用の薬が置いてありました。これまでは置いていなかったはずと思い今回は久しぶりにＯＴＣ薬を取り上げてみます。

### 1. カイベール®Ｃの内容紹介

**指定第２類**医薬品の扱いになっています。２成分配合の薬ですがいずれも医療用で利用されている成分のため第２類医薬品の中でもよりリスクアップした存在になっていると思われます。

**効能：**便秘、便秘に伴う次の症状の緩和：肌荒れ、吹き出物、頭重、のぼせ、食欲不振(食欲減退)、腹部膨満、腸内異常発酵、痔

**成分と作用：**

**①ビサコジル**（１錠中５ｍｇ）：大腸粘膜を直接刺激して蠕動運動を促進し便通を促す。

☛医療用医薬品では少なくとも１９８０年前後までは腸溶錠のコーラック®錠の内服薬がありましたが(優秀処方とその解説 1980 年発行より)、現在はテレミンソフト®２ｍｇ/５ｍｇの坐薬しかありません。コーラック１錠は５ｍｇでしたので本製品はかつての医療用と同用量と言えます。当時の用法は夕食後もしくは早朝空腹時投与で通常１回１～２錠（**５～１０ｍｇ**）となっていました。

☛内服薬は胃酸の影響を受けるため腸溶錠としています。そのため錠剤を潰したり噛んだりすると腸溶性が失われますし、制酸剤や牛乳などのアルカリ化作用のある薬や飲料と飲んでも腸溶性が失われるためそれらの行為をしないようにとの注意指示があります。

**②センノサイド**（１錠中２０ｍｇ）：腸内細菌による活性化をうけてから大腸の運動を刺激する。

☛医療用医薬品のプルゼニド１錠は１２ｍｇになります。医療用では通常１回**１２～２４ｍｇ**を就寝前に服用となっています。高度の便秘時には１回**４８ｍｇ**まで増量できるとされています。医療用の世界では結構長期投与が見られますが、連用による耐性の増加で効果が減弱する場合があることや、さらに薬剤に頼りがちになるという依存性が出てくるので主治医との検討が必要な薬剤の一つになっています。

**用法・用量：**

・１５歳以上を対象とし１５歳未満には使用しない。

☛医療用薬では**小児を対象とした臨床試験を実施していない**ことが背景にあると思われます。

・**便秘**とは日本内科学会の定義では便の排出が困難になっている状態で「３日以上排便が無い状態、または毎日排便があっても残便感がある状態」となっています。それを踏まえた上でカイベールＣの用法用量を見てみると下記のように２通りになっています。

**①２～３日便通が無い時**

１回**１～２錠**を１日１回(就寝時または空腹時)服用する。

ビサコジル５～１０ｍｇ、センノサイド２０～４０ｍｇ相当量

**②４日以上便通が無い時**

１回**２～３錠**を１日１回(就寝時または空腹時)服用する。

ビサコジル１０～**１５ｍｇ**、センノサイド４０～**６０ｍｇ**

☛ここで注目する点は**４日以上便通が無い時**のカイベールＣの**多い方の用量**があくまでも添付文書上ですが医療用で利用されている同一成分薬の１回量を２成分とも超えている点です。

### 2. カイベールＣの用量問題

通常、一般用薬(ＯＴＣ薬)の用量は医療用薬の用量を超えないのが原則ですが、前述したように便秘

薬の分野では医療用薬の用量を超えて利用できる場合があるようです。

そこで二つの制限が設けられているように思いました。その一つが**「相談すること」の３**に記載されている「服用後次の症状が現われた場合は副作用の可能性があるので…服用を中止し…医師、薬剤師、登録販売者に相談してください。**下痢**」になります。便秘の治療薬ですから作用が効き過ぎると当然下痢の副作用がでてきますから、カイベールＣを１回３錠服用する人は医療用より多い量を飲んでいるため下痢になりやすいと言えます。さらに**「相談すること」の４**には「**１週間位**服用しても症状がよくならない場合は服用を中止して…医師、薬剤師、登録販売者に相談してください」とあります。つまりカイベールＣの最高用量の１回３錠を服用して１週間しても便秘が改善しないようなら中止しましょうとなります。これは大腸に何らかの異変がある可能性があるかもしれないという意味での注意書きと考えられます。では「１週間服用しても下痢にならず丁度よいお通じが得られている人」にはどう対応すれば良いでしょうか？アドバイスとしては「**調子が良いなら服用を続けてみてください。時々量を減らしてみて様子をみてください。また便秘になるようなら元の量にもどすようにして食生活も考えながらできるだけ薬に頼らないようにしても良いですね**」でしょうか。

### 3. 便秘で起きる「肌荒れ、吹き出物、頭重、のぼせ等」

一般用医薬品の特徴ですが、一般の人にも分かり安いように**効能には症状**が書かれています。一方で医療用医薬品では医療関係者向けなので**効能には主に病名**が記載されています。たとえばセンノシド(プルゼニド®)では「便秘症」としか書かれていなく、カイベール®Ｃのように「便秘に伴う肌荒れ、吹き出物、頭重、のぼせ等」にまでは言及していません。逆に言うと主に医療用薬に携わっている薬剤師は患者さんから「最近、肌荒れ、吹き出物、頭重、のぼせがひどくなってきた」と言われると便秘に原因を求めるのではなく他の原因を考えてしまいそうですが、何故、便秘になると一見便秘とは無関係そうな前記の症状が出てくるのでしょうか？

**①肌荒れ、吹き出物**(健栄製薬ﾎｰﾑﾍﾟｰｼﾞから)：人は体内の有害物質の一部を排便によって体外に出していますが、便秘は便の体外排出を遅らせて逆に便中の有害物質を腸管の血管から再吸収させて全身に回らせます。それらが肌に悪影響を与え肌荒れ、ニキビ、吹き出物が出やすくなるとされています。この有害物質が何であるかは定かではありませんが腎機能不全時に様々な尿毒素が体に色々な悪さを起こすのと同様に考えればよいと思います。さらに血行が悪くなることで水分代謝が低下し特に下半身がむくみやすくなるとしています。何故血行が悪くなるかも書いてないですが大腸に貯留した便による腸壁への圧力で周辺の血管が圧迫されることによるのかもしれません。

**②頭重、のぼせ**：急に漢方的な話になりますが、頭重は気の流れが停滞して起こる「気鬱」によるもので、のぼせは通常上から下へ巡る気の流れが逆流して起こる「気逆」の症状とされます。気と血は密接に関係しあっていると思われますので前記の血行が悪くなるという現象が頭重やのぼせの発症につながると考えられます。

以上のように便秘は消化管だけではなく体の別の部位にも悪さをするようです。最近、肌荒れがひどいとか吹き出物が出やすい、もしくは頭が重いとかのぼせる感じがすると訴える患者さんには**「最近、ひょっとしたら便秘気味ではないですか？」**と聞くのも一案かと思いますし、病院薬剤師や保険薬局薬剤師が退職後ＯＴＣ専門のドラッグストアに就職した際の落とし穴かもしれません。

（終わり）

## 532）殺虫剤　（2024 年 10 月 2 日）

今年の九月だったと思いますが小学校の教室に蜂が入ってきたため教諭が殺虫剤で蜂を駆除したところ何人かの児童が体調不良になり救急車で運ばれた児童がいたというニュースが流れました。今回は本ニュースの４３４号と４７５号の続編になります。

### 1. 水性キンチョールＳＲについて

かなり前に蚊の駆除用に購入した「水性キンチョールＳＲ」が大して使うこともなく残っていました。当時は蚊だけではなく軒下に巣を作っていたおそらくアシナガバチ(ごく一般に見られる蜂)にも利用したのですが中々そのハチを駆除できなかった記憶があります。今、この商品名で販売されているかも不明ですがその缶の表示を見てみますと対象となる虫は

**ハエ成虫、カ成虫、ゴキブリ、ノミ、トコジラミ(ナンキンムシ)、イエダニ**の駆除とあります。つまりハチ類にはあまり効かないようで前述した小学校の先生がこのタイプの殺虫剤を噴霧していたら中々ハチが駆除できないためかなり大量に噴霧していた可能性が考えられます。成分は神経毒系の薬と思われますが児童では神経系周辺の発達が未熟な場合も想定され、窓は開放されていたようですがある程度密閉性が高いと何人かの児童は殺虫剤の影響をもろに受けていた可能性が考えられます。

ちなみに本製品の成分をみると

**ピレスロイド(ｄ－Ｔ８０－フタルスリン、ｄ－Ｔ８０－レスメトリン)**とピレスロイド系の２種類の化合物の名前が記されていました。

本ニュース 434 号で紹介しましたが蚊取り線香の成分ではピレスロイド系の**アレスリン、メトフルトリン、トランスフルトリン**が製品の違いでどれか単一成分が含まれていました。またシラミの駆除に利用されるピレスロイド系は**フェノトリン**でした(本ニュース 475 号)でしたのでハエやカ等の駆除に利用される水性キンチョールＳＲのピレスロイド系は構造的に前述の殺虫成分とは異なるようです。

### 2. アースハチアブスーパージェット

今年の夏、我が家のガレージ屋根の高いところにアシナガバチが巣を作っており、ある程度大きくなっていました。時々周辺を飛んでいる姿を見ていたのですが今年の酷暑のせいか動きも鈍いように思いました。それでも刺されて被害があると困ると思い前項の殺虫剤利用は止めてハチに効果のありそうな「アースハチアブスーパージェット」を購入してきました。表示によると対象となる昆虫は

**アシナガバチ、クマバチ、スズメバチ、ツマアカスズメバチ、アブ、ブユ、クモ、ケムシ、カメムシ、ムカデ**　とあります。

対象昆虫をみても強力そうなイメージです。一方でハエやカには効かないのかという疑問を感じましたがスーパージェットと銘うってあるように封入されたガスによって遠くにいる昆虫の除去に効果を現すのだと理解しました。近くにいるハエやカに噴霧すると噴霧した人間にも被害が及ぶからハエやカを対象昆虫としてはいないかもしれません。しかし注意書きにはスズメバチを対象としていないのでスズメバチ専用の殺虫薬や専門業者に依頼するような記載があります。この表記は利用者に混乱を与えてしまします。スズメバチに効果はあると思えますが抵抗性も強く弱くなったとは言え反撃される可能性があると想像できます。だったら最初から効能にスズメバチは記載するべきではないと思います。

さて成分をみると

**フタルスリン、モンフルオロトリン、ビフェントリン、植物由来のハチ無力化成分**

の化合物の名前が記されていました。

植物成分が何かは分かりませんが、効力的にはピレスロイド系と較べると弱いものと考えられます。フタルスリンは水性キンチョールにも含まれるピレスロイド系薬で、他の２成分は初めてみる成分です

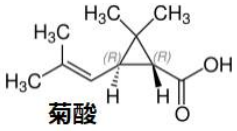
が一般名語尾からピレスロイド系薬と解釈できます。最後になりましたがこの薬剤の効果は抜群で噴霧した途端にハチは飛ぶ気力を無くしたかのように巣からボトボト落ちてきました。

**3. アースススズメバチマグナムジェットプロ**

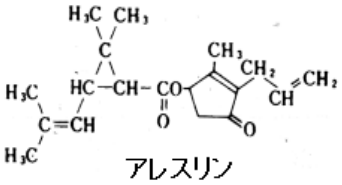
アース製薬でスズメバチ用の殺虫剤が本製品になります。やはりピレスロイド系が中心で**フタルスリン、モンフルオロトリン、イミプロトリン、ビフェントリン**の４種類の他に植物由来成分が含まれています。一般のハチ類駆除用に**イミプロトリン**が加わった形になっています。

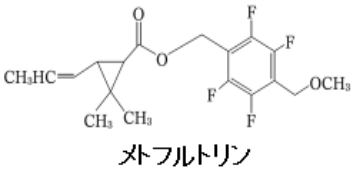
**4. ピレスロイド系の構造式**

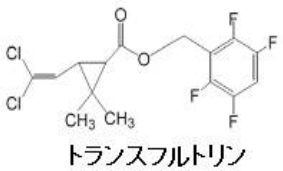
除虫菊に含まれる**菊酸**(右図)とアルコールのエステルの形で存在する化合物が**ピレスロイド**で殺虫効果がありますが、天然型は不安定なため現在は化学合成されたピレスロイド類が利用されています。構造としては真ん中の**三角形**が特徴的ですが、現在では必ずしも菊酸を含まないピレスロイド類もあるようです。



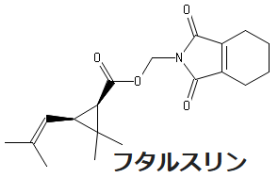

**<u>①蚊取り線香に含まれるピレスロイド系（製品の違いによって下記成分の単成分が利用される）</u>**



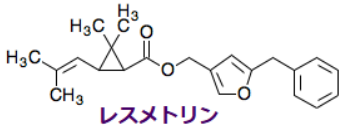




**<u>②水性キンチョールＳＲに含まれるピレスロイド系（２成分の配合剤）</u>**

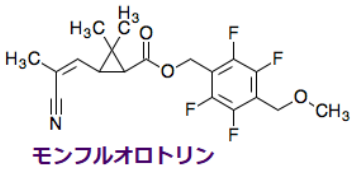



＋

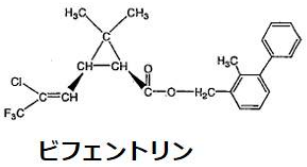



**<u>③アースハチアブスーパージェットに含まれるピレスロイド系（３成分の配合剤）</u>**

上記の**フタルスリン**　＋

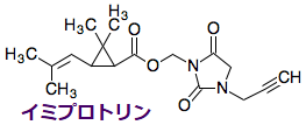



＋




**<u>④アーススズメバチマグナムジェットプロに含まれるピレスロイド系（４成分の配合剤）</u>**

上記の**フタルスリン＋モンフルオロトリン＋ビフェントリン＋**




☛主要な作用機序はＮａチャネルの持続的な開口による神経伝達機構の攪乱でした。つまりピレスロイド系の複数配合剤は同じ作用機序で作用点であるＮａチャネルでの競合が起こりうるため処方箋であれば疑義照会の対象になりそうです。ただピレスロイド系の中では持効性のある成分、速効性にすぐれる成分、致死効果の極めて大きい成分、害虫に使用した時の蘇生が無いなどの特徴をもつ成分があるようです。どのピレスロイドがどのような特徴をもつか迄は分かりませんでしたが、それらの特徴をうまく配合した製品が同じ作用機序なのに配合できる理由なのかもしれません。

（終わり）

## 531）バルベナジントシル酸塩　（2024 年 9 月 25 日）

現場を離れて最近の薬局関連雑誌を読んでいると目新しい薬名が増えてきます。私が現役時代も新薬がいくつも出てきていたので当然現在も出てきて不思議はないわけですが、作用機序の記述がより詳細になってきています。いわゆる分子標的薬と言われる薬です。ただ**β1** 受容体**選択性**遮断薬等も一種の分子標的薬と言っても良いと思うのですが、受容体を構成するいくつかの分子の中でより特定の分子(○○キナーゼ等)に作用する薬を分子標的薬と考えれば良いのでしょうか？

### 1. 最近の新薬について

私が顧問役をしている薬局さんが登録している SAFE-DI(アルフレッサ)を利用して「内用、先発薬」指定で「薬価収載日２０２０年１月１日から２０２４年９月７日」までを検索すると１９８品目の新しい薬がヒットするのですが、同一製剤で規格違いや剤型違いも検索してしまうので注意が必要です。

これまでも症例検討で出てきた新薬しか理解してこなかったので、少なくともこの４年間で従来成分もあるにせよ２００製品もの多くの製品が新薬扱いでリストアップされたのには軽いショックを覚えました。しかし抗生物質・化学療法剤部門では私が現役の頃に製薬会社がしのぎを削って販売していたβラクタム剤の新薬は全く無く、抗ウイルス薬と抗真菌薬があるのみだったのは隔世の感をおぼえます。

### 2. バルベナジントシル酸塩(ジスバル®錠)とは

今回話題にする薬は日経ＤＩプレニアム版(2024 年 9 月号)のクイズ掲載されていたバルベナジントシル酸塩(ジスバル®)についてです。どのようなクイズだったかは著作権の問題がからみそうなので、ここでは割愛しますが２０２２年６月に発売された医薬品で新薬の処方日数制限外の薬で必ずしも新薬ではないのですが、発売されて２年程度しかないですから十分な注意が必要な薬と言えます。

**【4. 効能又は効果】（ジスバル錠の添付文書より）：遅発性ジスキネジア**

・遅発性とありますから、何らかの処置のあとで遅れて出てくる症状のための治療薬となります。

・ジスキネジアとは錐体外路症状の一つ(ドパミン作用不足によるパーキンソン病の機序でもある)になり顔面の不随意運動(口をもぐもぐする、舌を出す)や上下肢が不規則に動くなどがありますが呼吸困難など重篤な症状が現われるともされています。

・遅発性の運動不全は長期間に脳内ドパミン受容体が遮断された後で起こるとされています。

①脳内のドパミン受容体遮断と言えば、統合失調症治療薬の作用機序になります。統合失調症は脳内のドパミン作用が過剰になることが機序の一つとされているため、ドパミン受容体遮断薬が治療薬の一つとなります。しかし過剰な作用による脳内のドパミン作用不足は上記のような錐体外路症状を引き起こします。さらにドパミン受容体遮断が長く(概ね３ヵ月程度)続くとドパミンの刺激をより強く受けようとしてドパミン受容体の感受性が高まるため少しのドパミンによっても過剰に反応するのが遅発性ジスキネジアを起こす原因の一つと言われています。

②ジスバル錠が適応となるのは抗ドパミン作用をもつ抗精神病薬を投与されている統合失調症をもつ患者さんと言えます(添付文書 **5. 効能又は効果に関連する注意**)。添付文書 **5.** の項目の※で「統合失調症治療ガイドラインの最新版を参考にすること」とあるので一見したところ対象患者は統合失調症患者に限定されるという印象を受けてしまいます。

### 3. 遅発性ジスキネジアの副作用をもつ薬剤とは

前項では遅発性ジスキネジアの副作用を持つ薬が**抗精神病薬だけ**のような記載をしましたが実際にはどうなのでしょうか？SAFE-DI(アルフレッサ)を利用して「内用、先発、**遅発性ジスキネジア**」で検索すると**３６品目**がヒットしました。そのほとんどが**統合失調症治療薬**でしたが、中には統合失調の適応ももちながら消化器異常改善の適応のある**スルピリド**(ﾄﾞｸﾞﾏﾁｰﾙ®)や消化器異常改善薬の適応症しかも

たない**メトクロプラミド**(ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ®)がありました。スルピリドは統合失調症の適応があるため遅発性ジスキネジアを起こしてもジスバル錠の適応になると思えますが、**メトクロプラミド**で遅発性ジスキネジアを起こした場合はジスバル錠の適応になるのでしょうか？これはジスバル錠の発売元であるヤンセンファーマ社のＱ＆Ａで記載があり**遅発性ジスネジアと診断された患者さんであれば投与は可能**になっています。なおメトクロプラミドの添付文書では「長期投与により遅発性ジスキネジアが現われた時に投与を中止しても症状が持続する」ことがあるとされています。

☛さて**余談の問題**です。ドパミン製剤やドパミン受容体刺激薬が投与されているパーキンソン病患者さんに消化器のドパミン受容体刺激からくると思われる吐き気がでた場合、抗ドパミン薬のメトクロプラミド(ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ®)とドンペリドン(ﾅｳｾﾞﾘﾝ®)のどちらを投与すれば良いでしょうか？

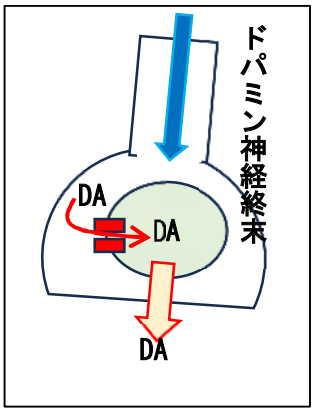
答えはドンペリドンです。理由はメトクロプラミドの方がドンペリドンよりも血液脳関門を通過しやすいからです(と私の主治医から教えてもらいました)。つまり脳内移行性の高いメトクロプラミドではパーキンソン病治療薬のドパミン受容体刺激作用を減弱してしまうためです。しかし少ないとは言えドンペリドンでも錐体外路症状の副作用はあるので注意は必要です。

## 4. バルベナジントシル酸塩(ジスバル®錠)の作用機序は

再びジスバル錠の話題に戻りますが、添付文書のジスバルという商品名の上には“**ＶＭＡＴ２**阻害剤”と記載されています。ＶＭＡＴ２とは何なのか？私は初めて見る被阻害部位だったので、今回この薬に興味を持ったわけです。

**【18.1 作用機序】（ジスバル錠の添付文書より）**

**遅発性ジスキネジアの病態生理に関する詳細は不明であるが、脳内線条体におけるシナプス後のドパミン(DA)過感受性等が考えられている。バルベナジン及びその活性代謝物である[+]-α-ジヒドロテトラベナジン([+]-α-DHTBZ)は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン(DA等)の貯蔵及び遊離のために、細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している小胞モノアミントランスポーター2(VMAT2)を選択的に阻害する。その結果、遅発性ジスキネジアに対する治療効果を発揮すると考えられる。**




２)項①に記載したドパミン受容体感受性の増加説に基づいた機序の薬になります。右図のドパミン神経終末部分で説明すると上位からの活動電位(青色矢印)によって終末でドパミン(DA)合成が亢進し、もしくは合成されたDA が終末にある小胞(薄緑色)内に **VMAT2**(赤色部分)というトランスポーターから取り込まれる。DA を取り込んだ小胞は神経終末の膜へと移動してシナプス間隙にDA を放出する。この放出されたDA がシナプス後にある感受性が亢進したドパミンD2 受容体に結合してジスキネジア症状を引き起こす。という流れになります。ジスバルは図の中のDA のトランスポーター(VMAT2)を阻害し小胞内取込みを抑制し後のDA のシナプス間隙放出を抑制してジスキネジア症状を抑制する薬になります。ジスバルは分子標的薬というよりもトランスポーター阻害薬の薬でしたが、このトランスポーターはモノアミン用とあるためドパミン専用ではなく他のアドレナリン、セロトニン等の小胞内取込み阻害を起こして他の副作用につながりかねない点には注意が必要そうです。

（終わり）

## 530) 薬と食事の影響（添付文書上の考察）　（2024 年 9 月 18 日）

もう随分昔の話になるが「**薬は食後でも食前でも効果に差はないからとにかく飲み忘れないことが大切だ**」と言う製剤学のＴ教授がいた。ある日Ｔ教授の研究室を卒業した友人の結婚式に出席するために私は富山駅発のしらさぎに乗り、もう１人の友人とＴ教授とは金沢駅で合流し岐阜へ向かった。電車の中でＴ教授は当時の研究成果を我々に滔々と語ってくれた。何故今でも覚えているかというと帰りの電車の中でひどい目にあったからだ。富山に就職して３年目頃で学生時代の体型ではなくなり礼服も少しきつめと感じていたが結婚披露宴場ではそれなりに食べた。再び３人で電車に乗って帰る途中で急に腹痛が始まった。何度も電車のトイレにいく羽目になったがベルトを緩めても腹部膨満のままで繰り返し来る腹部痛に油汗を流しながら耐え金沢駅で彼らと別れ富山駅に着くと直ぐに我が家の近くにある病院に直行すると急性腹症と言われ入院する羽目になる。ペンタジン注射で痛みを緩和して経過観察。軽い腸閉塞だったのですぐに退院はできた。しかし礼服は大きめのものを買い直すはめになった。大学時代の細身の体型は維持できないものだと実感した日であり、そのせいもあり午前中に聞いたＴ教授の話も妙に印象に残っていたというどうでも良い話を前座にして今回は薬服用と食事の影響のお話。

### 1. 薬の服用時間について（関連記事本ニュース 157 号）

前述のＴ教授は薬の飲む時間はいつでも良いと言っていましたが、その後、食前、食直前、食直後の服用でないと効果が無いという薬がでてきて必ずしも彼の言うことが当てはまらない時代になってきました。そこで食事関連用法について検索してみました。SAFE-DI（アルフレッサ）で**内用**を対象にして「**先発薬**」「**食後**」と検索すると**２９６**品目がヒットしてきました。同様に「**食直後**」は**２９**品目、「**食前**」は**３９**品目、「**食直前**」は**２０**品目、「**空腹時**」は**４１**品目、「**食間**」は**５**品目がヒットしてきました。この中には用法が重複する薬もあるのであくまでも概算値としてとらえてください。

一方、先発や後発に分類されない**漢方製剤**の用法は「**食前または食間**」で**５６５**品目ありましたが今回の検討対象外としました。ここで母数となる内服薬の「**先発薬**」を検索すると**１２０５**[1)]品目がヒットしてきました（ここでも同一成分剤型違いや検査薬も含むので概算値として捉えるしかありません）。

さて漢方薬をのぞく内服薬**１２０５**品目のうち**食事とは無関係**の用法の薬の数は**７７５**品目[2)]（1205-(296+29+39+20+41+5)）で先発薬全体のうち約**６４％**が**食事とは関係のない**用法であると推定できます。

この％は正規分布でいうと**平均値±１ＳＤ**の範囲内（６８．３％）に近く、**多くの**薬が食後や食前を気にせずに飲めると考えてよさそうだという発想につながります。大胆な発想ですが特別な薬を除けばＴ教授の言った内容は現在でも“当たり”と言えそうです。一般に食前投与はうっかり飲み忘れが多くなったり、食後に飲み忘れに気が付いても食後では飲んではいけないという誤解を生むなどの問題が指摘されており問題が無いのならアドヒアランス上、食後投与に統一した方がよいとされています。

### 2. 「薬を飲み忘れた時は気が付いた時にすぐ飲んでください」は正解か？

薬の中には食後と空腹時投与で血中濃度の違いのある薬やどちらかの投与でなければ薬効が発揮されない薬があります。血中濃度での検討であれば添付文書の「**薬物動態**」の項目に「**食事の影響**」の項目のある医薬品がありますので、今度はこの項目から食事関連の有無を見ていきましょう。

ここでも SAFE-DI の検索を利用します。「**先発薬、内用**」をベースにして、薬物動態の中の「**食事の影響**」を検索すると**５１２**[3)]品目がヒットしてきます。これが添付文書で「食事の影響」の記載がある薬品数になります。さらに用法に「**食後**」、薬物動態に「**食事の影響**」で検索すると**１３０**品目の先発薬がヒットしてきます。同様に「**食直後**」と「**食事の影響**」は**１３**品目、「**食前**」と「**食事の影響**」は

**１７**品目、「**食直前**」と「**食事の影響**」は**９**品目、「**空腹時**」と「**食事の影響**」は**２７**品目、「**食間**」と「**食事の影響**」は**３**品目となり、用法に**食事関連指示**ありかつ**食事の影響**の記載のある医薬品の合計が**１９９**[4]品目になりました。しかし「食事の影響」の項目があるからと言って**食後と空腹時の薬物動態に差が無い**薬も多数ありそうです。実際に統計学的に差が無いとか臨床的に差が無いとしている薬もあるので「食事の影響」の解釈には注意が必要です。

さて「**食事の影響**」の記載がありながら**食事関連の用法がない**薬は残りの**３１３**[5]品目(512[3]-199[4])になります。１）項では**７７５**[2]品目が食事指定の無い医薬品としていましたが、その中の**４６２**[6]品目(775[2]-313[5])が**食事指定の無い医薬品**でかつ**「食事の影響」の項目が無い**医薬品と考えて良いでしょう。つまり**「食事の影響」の項目が無い**ということはエビデンス上も食事の影響がないと大胆に考えると食事に関係なく堂々と服用できる薬は**４６２**[6]品目になります。この４６２品目ですが全先発薬の約**３８％**(462[6]÷1205[1])になり、２）項の**６４**％を大幅に下回ってしまいました。飲み忘れた時には「**いつでも服用しても良いですよ**」と言うには不安を感じる確率になってしまいます。ただ前述したように「食事の影響」の中で食後と空腹時で差が無いと判断されている薬の数によって%は変ってきます。たとえば食事の影響の項目のある薬が５１２品目でしたからこの半数２５６品目が食事の影響を受けないとすると**６０％**((462+256)/1205))が食事に関係なく服用できることになります。しかし**飲み忘れた時の指導**は賭けのような判断ではなく**しっかり添付文書を見て**指導するのは言うまでもありません。

## 3. 食事関連の薬の話題を３つ

ここでは食事関連用法の３つの薬について見ていきます。処方箋に食後の指示があるけれども飲み忘れた場合に空腹時に飲んでもらっても良いですよと患者さんに指導して良いかという話題です。

以下は日経ＤＩ８月号の記事と今回調べていた最中にたまたま見つけた薬の用法になります。

・**テルミサルタン(ミカルディス®)**：ＡＲＢの一つ。

**6. 用法及び用量**では１日１回と食事指定はありません。一方、**薬物動態**の **16. 2 吸収**では空腹時のCmaxが食後投与で５７%低下したとあります。そして**適用上の注意**の **14. 1. 2** では食後に服用している患者には毎日食後服用するよう注意し空腹時に服用すると血中濃度が上昇し副作用発現の要因に…という記載があります。この注意書きはもっと見やすい **7. の用法及び用量に関連する注意**に記載にするべきだと思います。また「食事の影響」に関する項目はなく薬物動態の吸収に記載されているだけで見落としてしまいそうです。記載を変更してもらいたい添付文書かなと思います。

・**タルチレリン(セレジスト®)**：脊髄小脳変性症における運動失調改善

**6. 用法及び用量**では１日２回朝夕食後と食後の記載があります。この薬も「食事の影響」に関する項目は無いのですが､薬物動態の**16. 2吸収**の項目にCmaxとAUCはそれぞれ食後は空腹時の７７%、７５%低下したとの記載があります。用法に食後の記載はありますが、この薬の方こそ食後の飲み忘れに気が付いた空腹時に飲んでしまうと血中濃度がかなり上昇してしまいそうですが **6. 用法及び用量**や **14. 適用上の注意**にも注意喚起の記載はありません。

・**カルベジロール(アーチスト®)**：高血圧、心房細動、慢性心不全に適応

適応症と用量が気になる薬ですが用法は高血圧、心房細動では食事に関係なく、慢性心不全は食後となっています。「食事の影響」に関する項目もなく血中濃度の違いも記載されていないことから適応症と用法の違いは臨床治験の過程で生じた違いによるものだと推察されます。飲み忘れた場合は気づいた時に飲んでくださいという指導が妥当な薬と思われます。

（終わり）

## 529）ゴリラとサルの社会　（2024 年 9 月 8 日）

**今回は薬とは関係のないお話になります。**

### 1. ゴリラの社会とサルの社会

先日、たまたまテレビのチャンネルを切り替えた時にＮＨＫのＥテレだったと思うのですがゴリラとサルの社会生活の違いを解説している学者がいました。最後の方だったので全体の流れは分からないのですが、両者の違いを下記のように区別していました。

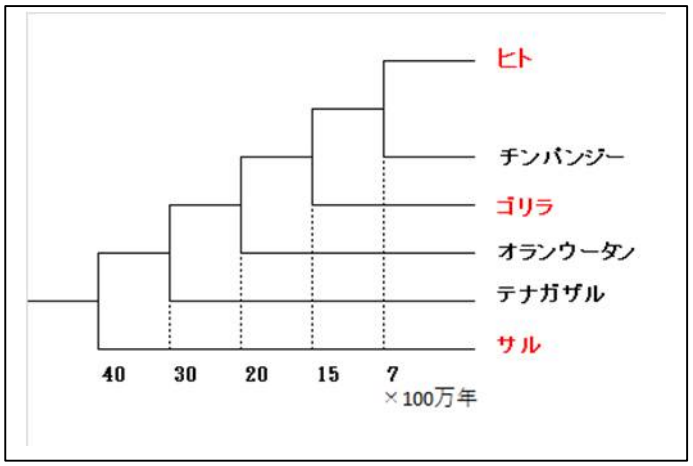
**ゴリラの社会：リーダーがいる　→　民主主義的な社会生活が成り立っている。**

**サルの社会　：ボスがいる　　→　先制主義的な社会生活が成り立っている。**

どうやらサルの社会では権力闘争によってボスザルが決まり、ゴリラの社会では人望(ゴリ望？)によってリーダーが決まっていくらしいのです。番組の一部しか見ていなかったので詳細が不明でしたが、その学者は「**彼らは無用な争いをしない。しかし我々人間は争いごとが絶えない。人間もゴリラやサルに見習うべき点があるのではないか**」と視聴者に訴えていたようでした。

### 2. 霊長類の進化の系統樹

我々人間(ヒト)とゴリラとサルの進化の過程はどのようなものでしょうか？右図は札幌市円山動物園の資料を改変したものになります。恐竜が絶滅したのは６５００万年前とされていますが、その２５００万年後の今から約４０００万年前にサルの祖先がヒトやゴリラの祖先と進化の過程で分かれたことが示されています。ヒトの祖先とゴリラは約１５００万年前に分かれ、ヒトとチンパンジーは約７００万年前に分かれたとされています。




１)項の記載が概ね正しければヒトはサルのもつ先制主義的な生活とは４０００万年前にほぼ決別し、ゴリラのもつ民主主義的な生活を１５００万前に受け継ぎながら進化してきたと思われます。しかし本ニュース４４７号でも触れましたが、現在世界では民主主義国家が４４．３％、専制主義国家が５５．７％と半数以上が先制主義国家となっています。ヒトがゴリラよりさらに進化しているのであれば大半が民主主義国家であっても良いはずですが、実際にはそうなってはいません。これはサルと分化する以前から持っていた先制主義的な性質が、ずっとヒトの系列になっても潜在化して存在し進化の過程でむしろ顕在化してきたと考えるべきなのでしょうか？

ヒトとゴリラの間に位置するチンパンジーの社会生活が民主主義的な生活なのか先制主義的な生活なのか私には分かりませんが、もし先制主義的な生活頻度がゴリラとヒトの中間に位置するならばヒトは主義的にはサルへと先祖帰りしながら進化していることになります。この二つの主義が混在することでヒトの間では争いごとが宿命的(遺伝子的)に絶えないと言えるのかもしれませんが、ゴリラやサルよりも優れているはずのヒトの能力でなんとか争いごとを終息させて欲しいものです。

（終わり）

## 528）ＢＮＰとＮＴ-proＢＮＰ　（2024年9月5日）

本ニュース５２４号の慢性心不全関連記事で大学病院時代の同僚で今は薬局を経営している友人からＮＴ-proＢＮＰに関する質問がありました。一般にはあまり知る機会は無いだろうと思っていた検査値でしたが彼の薬局では採血結果やドッグ結果を患者さんが積極的に見せてくれるそうで、ＮＴ-proＢＮＰも非日常的ではない検査値のご様子でした。今回はそのＢＮＰ関連のお話。

### 1. ＢＮＰとＮＴ-proＢＮＰとは(資料1)

ＢＮＰは脳性ナトリウム利尿ペプチド(**b**rain **n**atriuretic **p**eptide)の略で最初は豚の脳から抽出されたため脳性の名称がついていますが、実際には**心室**からの分泌量が多いことが分かりました。心不全に伴う心筋虚血、心筋障害、左室肥大などにより心室にストレスがかかると心室細胞内でＢＮＰの前駆体であるｐｒｏＢＮＰ(アミノ酸１０８個)の遺伝子発現が亢進して**ｐｒｏＢＮＰ**が合成されます。これに蛋白分解酵素が作用してＮ末端から７６個のアミノ酸を含むペプチドが切り出され**ＮＴ-proＢＮＰ**となり、残りの３２個のアミノ酸を含むペプチドが**ＢＮＰ**になります。

ＢＮＰは生理活性を持っておりナトリウム利尿作用や血管拡張作用を示して心不全時の心臓を保護します。また心不全時に血液中への分泌量が増えるため心不全の診断に利用されています。

一方のＮＴ-proＢＮＰは生理活性を持っていませんが心不全時に血液中への分泌量が増えるためＢＮＰと同様に心不全の診断に利用されます。ＮＴ-proＢＮＰはＢＮＰよりも採血後の安定性が高いため血液検査を外注する診療所などでよく利用される検査値になります。

ＢＮＰおよびＮＴ-proＢＮＰは次項で紹介するＡＮＰ(心房性ナトリウム利尿ペプチド)と較べると心不全の重症度に並行して分泌される変化がより早いためＢＮＰおよびＮＴ-proＢＮＰの検査値の方が良く利用されるようです。

☛これらのペプチドは腎代謝や腎排泄されるため腎機能低下の場合は高値を示す場合があるので判断に注意が必要となります。逆に言うと腎不全検査にも利用できる検査値になります。

### 2. ＡＮＰとは(資料1)

ＡＮＰは心房性ナトリウム利尿ペプチド(**a**trial **n**atriuretic **p**eptide)の略で、主に**心房**で合成される２８個のアミノ酸からなるペプチドになります。心不全時に心房に負荷がかかる際に分泌されてナトリウム利尿、血管拡張、レニン・アルドステロン分泌抑制作用などの生理活性を示し心不全時の心臓を保護します。

☛以前私は下肢浮腫が出現した際にＢＮＰやＤダイマーの検査をした記憶はありますがＡＮＰの検査をしたことはなく、その後も現場でＡＮＰの検査値に遭遇することもありませんでした。

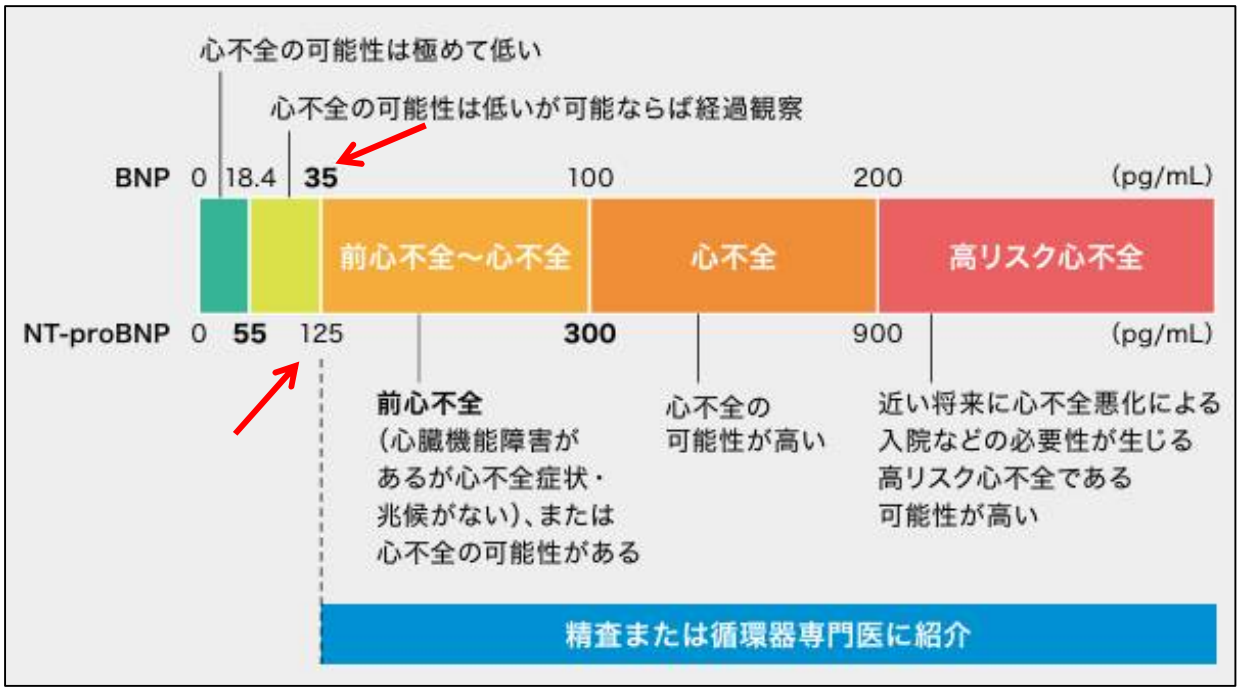
☛ＡＮＰ利用の治療薬としては**急性**心不全用のカルペリチド(ハンプ注射®)があります。

### 3. ＢＮＰやＮＴ-proＢＮＰと心不全の診断について

２０２３年１０月に日本心不全学会が「血中ＢＮＰやＮＴ-ｐｒｏＢＮＴを用いた心不全診療に関するステートメント」を発表し、専門医への紹介の基準値を大幅に引き下げた点が注目されました(次ページ図でＢＮＰは３５pg/mL、ＮＴ-proＢＮＰは１２５pg/mLのところ)。

ＢＮＰは心不全の診断の一つとなりえますが、心不全と診断できる単一のツールはないともいわれ、患者さんの総合的な症状をみて決められると言われています[資料2]。薬剤師の役割としては心不全の患者さんの**症状悪化の進行をできるだけ抑える**ことになりますから、ＢＮＰ値やＮＴ-proＢＮＰ値の悪化傾向がないか、本ニュース５２４号で記載した内容の悪化がないかをみていくことになります。

ＢＮＰ値やＮＴ-proＢＮＰ値は腎機能、年齢、体型など様々な要因の影響を受けやすいとされている




ため症状の良い時の数値を参考にしてその**推移をみる**ことが大切だともされています[資料３]。しかし薬局で症状の良かった時の数値まで把握できるのかは難しいと思えるので、数値を把握できた時点からの推移を追うのが大切だと個人的には思います。

## 4. 日本における慢性心不全患者の推移

右図は日本心臓財団のホームページから引用した心不全患者数の今後の推定値を含めた推移を示しています。右肩上がりですが２０４０年をピーク（１３０万人）とした図になっています。その後減少するのは日本の人口自体が減少していくからと考えられます。さらに２０２０年現在、死因の原因としては第一位の癌が２７．６％、第二位が心疾患で１５％を占め、その中で４１％が心不全という報告があります（全体では６．２％）。

今後も慢性心不全患者数は増加が見られ、そして予後不良や心臓死にもつながるため「**調剤後服薬管理指導加算に慢性心不全**」が追加された理由と言えます。となると上記推移の上昇を薬剤師が参加することでどれだけ抑制できるかを試されているのが本加算と言えます。

（終わり）


資料１：臨床検査値ハンドブック第３版（じほう：2017 年）
資料２：薬局薬剤師のための心不全フォローアップ ZOOM 講演資料（日経ＤＩ：2024 年）
資料３：検査値の活かし方（日経ＤＩ：2024 年）

## 527)生活保護患者と長期収載品の選定療養化　（2024年8月30日）

今年１０月から長期収載品(後発薬のある先発薬)を利用する患者さんには選定療養が適用されて一部実費負担となるのは皆さんご存じのところで既に薬局内でお知らせのポスターなどで患者さんにお知らせをしていると思います。計算方法が複雑ですがレセコン会社がうまく対応してくれることを祈るばかりです。ただ医療費が無料になる生活保護(生保)患者さんが先発薬を選択するとどうなるかの問題が発生します。今回は１０月から始まる長期収載品の選定療養化のお話になります。

### 1.長期収載品とは

長期収載品の定義は

①後発医薬品のある先発医薬品になります。　さらに今回の選定療養の対象薬品には

②薬価収載５年経過した医薬品または後発薬置き換え率が５０％以上の医薬品。

③長期収載品の薬価が後発薬の高薬価品より超えているもの。　があります。

これらの医薬品がどの銘柄になるかを知るには厚労省のデータを見るしかありませんが、一般業務ではレセコンが対応してくれるはずです。従来なら４月での改定が６月に後ろ倒しになったり選定療養の開始が１０月になったりしたのも複雑な制度に対応するために他ならないと思われます。

### ２）選定療養とは

医療保険で賄える医療を患者さんが快適性や利便性を目的として追加費用を払ってさらなる医療行為を選択できる療養で、これまでの例では差額ベッド代や大病院への初診料があげられます。今回の長期収載品の選定療養化とは患者さんが先発薬を選択すると薬価の一部が保険医療の対象とならず実費負担(消費税含む)となる制度になります。言い方が正しいかは分かりませんが、国が先発薬をぜいたく品と捉え患者負担を増やすことで後発医薬品の使用率を増やして国民医療費の増加をなんとか抑制しようとする方針の現われといえます。一方で数年前の後発医薬品会社の不祥事以降続いている後発医薬品の供給不足から薬局に対する後発医薬品調剤体制加算は変更なく前回同様に維持されており、選定療養でも場合によってはその対象外とされています。

長期収載品の選定療養の計算はすでに周知されているため簡単に紹介するにとどめますが先発薬を患者さんが選択した場合の計算式は次の様になります(保険料が３割負担の場合)。

①先発薬の薬価－後発薬の薬価の差額　…(A)

②(A)×０．２５　…(B)⇒実費分になり、消費税１０％がかかります。⇒(B)×1.1　…(C)

③保険適応分は((A)×０．７５＋後発薬の薬価)×０．３となります。…(D)

④患者負担分：(C)＋(D)　となります。

以上は基本概念のみを示しましたが、実際には先発薬と後発薬が混在したりとさらに複雑になります。薬価は円単位ですが調剤報酬計算上は点数(１０円＝１点)で計算するため薬価が安い薬剤が処方されるほどこの制度では改定前より薬代が割り高になります(５０％高になる事例もあります)。一方、高めの薬では１．９％高になったりと薬価により負担の振れ幅が違っているので、先発薬に固執している患者さんには十分な説明をしてあげる必要があるでしょう。

☛結論としては**先発医薬品を利用する患者さんは薬代が割り高になる**ということです。

### ３）生活保護の患者さんとは

生活保護の根拠となる法律は生活保護法(以下、同法)で、同法は日本国憲法第２５条(生存権)の理念

に基づき制定され、国が生活に困窮する国民に対して必要な保護を行い最低限度の生活を保障し自立を助長することを目的としてます。この法律の対象となる国民が生活保護対象者になります。医療に関連するものとしては医療扶助(同法第１１条の四)を受けることになり、たとえば指定された薬局でかかる費用は無料になります。

## ４）生活保護の患者さんと選定療養の関係

この８月２１日に厚労省保険局医療課からの事務連絡の疑義解釈問７と問８で明確になったのは皆さんご存じの通りだと思いますが**『医療上必要があると認められない限りは、先発薬を使えず、その後発薬を使いなさい』**というのが結論になります。さらに後発薬しか使えないのだから**選定療養の対象にもならない**という回答になっています。ゆえに**特別料金も発生しない！**わけです。

同法第５２条では診療方針及び診療報酬の項目があり、さらに同法第５２条第二項の規定よる診療方針及び診療報酬(昭和３４年５月６日厚生省告示第１２５号)の二では**「長期入院選定療養」以外の選定療養は医療扶助の対象とならない**としています。今回の改定ではこの条項に変更がありませんから長期収載品の選定療養は医療扶助の対象にならないと解釈できます。さらに同法第３４条３で「医薬品は**原則として**後発医薬品が処方される」とありますからますます**後発薬しか使えない**となってきます。

生活保護患者さんが先発薬を使えるのは事務連絡の「医療上必要がある場合」と同法第３４条の「原則として」の例外をどう解釈するかになります。７月１２日発出の事務連絡の疑義解釈では一般の患者さんの選定療養での「医療上必要がある場合」の解釈が掲載されており(以下①～④)、これが生活保護患者さんにも適応できると思われます(文章一部改変)。

①先発薬と後発薬で効能・効果に違いがある場合で医師が先発薬の処方が適すると判断した場合
②後発薬服用後に副作用等が発生し先発薬との間で効果に差があったと医師が判断した場合
③学会が作成するガイドラインで後発薬への切り替えないことが推奨されており先発薬の処方が必要と医師が判断した場合
④後発薬の剤型では飲みにくい、吸湿性により一包化が出来ないなど製剤上、先発薬が優れると判断した場合(④は医師または薬剤師の判断)。

☛いずれにせよ生保患者さんが選択する余地のないやり方は現場での多少の混乱が予想されます。

## ５）生活保護患者さんのいろいろ

**①なんでも遠慮してしまう生活保護の在宅患者さん**

もう十数年前になりますが私が現役時代に高齢の在宅患者さんを訪問していた際に、今回から薬が一つ追加になりましたと説明しようとすると東京にいる息子に医療費で迷惑をかけたくないから薬は要らないと言い始めました。生活保護なので医療費はかからないし後発薬だから薬の値段も安くて国にも迷惑はかけないからと説明した患者さんがいました。このような患者さんなら後発薬しかだめになった今回の制度も心よく受け入れてくれたでしょう。後年、彼が住んでいた古い家の近くを通ると新しい家に建て替えられていました。

**②先発薬しか飲みたくないと言ってきかない生活保護の患者さん(最近、私が聞いた話)**

今回の通達が出る前に「先発薬だと特別な料金が発生する」と説明した際に何故国は生活保護患者に選択の余地を残さないのだと怒り心頭になった患者さんがいたそうです。今回の通達で「**特別料金は発生しませんが全て後発薬になる**」とその患者さんに説明しないといけなくなりましたがその方はどう思うでしょうか？むしろ生活保護患者さんは今回の改正ですべて後発薬に変更することになったと説明するとすっきりするような気もしますが…渋々でも受け入れてくれれば良いのですが。

（終わり）

## 526）退職薬剤師への服薬指導　（2024 年 8 月 26 日）

現役薬剤師や医師への服薬指導の際には指導料を算定しないのが一般的になっています。それは十分な薬に関する知識が備わっているためで、指導料を算定してしまうとそれだけ微々たるとは言え医療保険料の無駄使いになってしまうからという理由が考えられます。ただ服薬指導相手が現役薬剤師か現役医師なのかを知る手段があるかの問題はあります。たとえば逆の立場で自分の事を全く知らない薬局へ行き処方箋を提出する際に「私は現役の薬剤師だから指導は不要で指導料も算定しなくて良いです」と堂々と言える薬剤師は１０名中何人いるでしょうか？ちなみに私は薬手帳に職業欄を勝手に作り「薬剤師」と書いています。一方で最初から現場に入っていないペーパー薬剤師や現役を辞めた薬剤師の場合ではどうでしょうか？ペーパー薬剤師に対しては一般の人と同様に指導料を算定しても問題は無いと思いますが、現役を辞めた薬剤師への服薬指導の場合は指導料をいつから算定してよいのでしょうか？

### 1. ある高齢薬剤師の例

私より先輩の薬剤師で服薬指導を受ける際に色々なことを質問して若手の薬剤師を困らせるのを楽しみにしているような人もいますが、そのような人は例外として一般に退職すると現在の医療の流れから離れ、また新薬の存在も知らないケースが増えてきます。また加齢に伴い昔自分が取り扱っていたはずの薬の名前も思い出せなくなるでしょう。当然、相互作用や副作用の知識も薄くなっていきますし新たな相互作用や副作用も増えているでしょう。まず新薬が処方された時が指導料を算定する機会と思います。ただ一般に薬剤師は自尊心が高く、かつ先輩にあたる薬剤師が対象と思われるので指導料を算定する際にも下手に出る必要があると思います。言葉使いも慎重になる必要があるでしょう。たとえば「今回、新薬が処方されています。詳しく説明させて頂きたいと思いますが、この際にこれまで算定してこなかった指導料を算定させて頂きますがよろしいでしょうか？」と。さらに言えば新規の副作用や相互作用が報告された時点でも同様に指導料算定の機会にして良いでしょう。皆さんはどのように対応されているのでしょうか？ちなみに私の場合は遠慮無く算定して頂いて結構ですと言ってはいますが…

### 2. もう一つの薬の専門家と自負する職業の人

ずいぶんと昔の話になりますがかつて配置薬業(富山県では売薬さんとして有名)をしていたという高齢男性が患者として来られ服薬指導をしようとすると配置薬を取り扱っていたから薬の知識は十分にあるので服薬指導は不要だから会計を早くしてくれと言われたことがあります。医療用の薬は配置薬とは違うので簡単に説明させてくださいと言うと機嫌を損なわれた雰囲気になりました。後年、県外の配置薬業者さん達に登録販売者試験用の学習講演を何年かにわたり実施したのですが配置薬業者さんが扱える医薬品は登録販売者と同じで第２類、第３類医薬品になります。したがって第１類医薬品や医療用の薬の知識についてはあまり無い印象がありました。先の患者さんも特定の医療用の薬については詳しかったかもしれませんが、どのような知識ベースを持っているかが分からない以上、粛々と薬剤師としての業務を果たすべきだと思ったものです。

**【ここで問題】**

服薬指導を拒む患者さんへの対応：保険調剤が完結するには調剤や服薬指導を含む一連の流れが保険適応の条件になるので服薬指導を拒んだ場合は保険適応外となり全体が実費となるため支払いが高くなりますがそれでも良いですか？と患者さんに伝えるのは有りか？

（終わり）

## 525）２０２４年改定での薬歴の要点記載　（2024 年 8 月 24 日）

日経ドラッグインフォメーション・プレニアム版(2024 年 8 月)に「薬歴お悩み相談室」特集がありました。そのコラム欄キーワードに「今回の調剤報酬改定では薬学管理料の通則で薬歴の**要点記載が明文化**された」との記載がありました。しかし前回までの薬歴記載でも**指導内容の要点の記載**や患者からの**相談内容の要点の記載**など要点の記載は過去からも使われてきた経緯があり、また薬歴の記載に関する様々な有名な講師陣がいかに時間をかけずに簡潔な要点を薬歴記載にするかを講演していました。なぜコラム欄では要点記載が明文化されたとしているのでしょうか？今回はこの辺りのお話。

### 1. 保険薬局業務指針２０２２年版と２０２４版の比較から

２０２２年から従来の薬剤服薬歴管理指導料から服薬管理指導料に変更され、また調剤料の一部を分離して調剤管理料として薬学管理料の中に組み入れられました。この変更は２０２４年も引き継がれています。

**①服薬指導の基本的概念**

a. 薬剤の基本的な説明→薬剤師から患者への**一方向的な情報提供**

b. 患者と対話をした上での服薬指導→薬剤師と患者との**双方向の情報交換**

☛ａとｂの存在が服薬指導では必須であるのは従来から言われており２０２２年も２０２４年も同じで今後も続くと思われる概念と思われます。

**②薬剤服用歴(薬歴)について**

**1. ２０２２年版**

**薬学管理料**の項目の中に薬学管理料算定上の前書き部分、Ａ．調剤管理料、Ｂ．服薬管理指導料が順番に記載されており、**前書き部分**には薬学管理等は患者などのプライバシーに十分に配慮した上で実施しなければならない…という文章が４行に渡って記載されています。そして**Ａ．調剤管理料**の算定要件の中に**薬歴**が定義されており、その中に**服薬指導の要点記載、相談内容の要点記載**が明記されています。**Ｂ．服薬管理指導料**の中では必要な指導内容の要件が記載されており要点を薬歴に記載する内容で、Ａと一部重複した感じがあります。

**2. ２０２４年版**

形式としては**薬学管理料**の項目の中に薬学管理料算定上の前書き部分、Ａ．調剤管理料、Ｂ．服薬管理指導料の順で記載されており２０２２年と変りません。しかし前書き部分は２０２２年では４行のみでしたが２０２４年は前回の４行を含めた３５行と極端に多くなっています。

その多くを占めるのが前回調剤管理料に定義されていた薬歴に記載すべき項目です。前回不思議だったのは服薬管理指導料と直結するはずの薬歴がなぜ調剤管理料で定義されているのかでしたが今回は薬学管理料の項目の前書き部分に配置されることによってうまく二つの管理料に振り分けられた印象があります。これがコラムキーワードの明文化された部分と言えます。

さらに新規記載としては前書きの２８行目からの「**指導内容を単に全て記載するのではなく**…」があります。以前より指導内容の要点記載は小項目の中で表現されていましたが全体を包み込む位置に「要点記載」を配することで薬歴というものは患者さんの全体像を把握できるものであれば簡潔で良いと解釈できるようになりました。簡潔な表現であるほど自分も含めて他の薬剤師が理解できるというものです。しかし簡潔すぎると他の薬剤師が理解できないので、この辺りの頃合いが難しいところです。薬の知識、病気の知識、調剤技術と共に薬歴を簡潔に記載する術も研鑽と経験に裏打ちされるものかもしれません。

もう一つの新規記載としては注意書きの３０行目からの「**定型文を用いて画一的に記載するのではなく…**」になります。現在では電子薬歴で記載する薬局さんがほとんどだと思っていますが電子薬歴のメリットは定型文を登録してそれを使いこなして薬歴記載時間を減らせる点にあります。一方で百人百様の患者さんを画一的に扱うことには無理が生じるのでそのデメリットを補うために担当薬剤師が判断して定型文を患者さんに合せた工夫が必要になるという一文を入れることで注意喚起をしています。画一的に扱うと個別指導などで指摘されるという話も聞きます。

☛今回の調剤報酬改定では「物から人」へ業務移行が重要視されるあまり薬剤師業務負担が増えたのを少しでも緩和すべく薬歴記載の要点記載を**前書き部分**に持ってきたようですが、それでもどれだけ薬歴記載の緩和に役立つのか、皆さんはどう思われますか？

## 2. 薬剤服用歴(薬歴)の法的根拠とは

医師は患者さんを診察や治療した際には診療録(カルテ)にその内容を記載しています。この行為は医師法第２４条に記載された義務になります。そして薬局で診療録に対応するものが調剤録になります(**薬剤師法第２８条**)。調剤録の内容は**薬剤師法施行規則第１６条**に記載されていますが、その６番目に「**情報の提供及び指導の内容の要点**」があります。薬歴に相当しそうな内容を調剤録に記載しなければならない訳ですが薬歴の文字はでておらず、かと言って調剤録に今の薬歴の内容を書いていないのが現状です。また**薬剤師法第２５条**では「必要な**情報を提供し、及び必要な薬学的知見に基づく指導**を行わなければならない」とありますがそれらを薬歴に記載せよとは書いてありません。さらに**薬機法第２条１２項**では「薬局とは薬剤師が販売又は授与の目的で調剤の業務並びに薬剤及び医薬品の適正な使用に必要な情報の提供及び薬学的知見に基づく指導の業務を行う場所」とあり薬剤師の指導業務は法的な業務となっていますが薬歴の文字は出てきません。逆にいうと指導はしても薬歴に記載はしなくても良いと解釈もできますが、一方で保険請求する際には調剤録への要点記載は必須になります。

調剤録と薬歴はどのような関連性があるのでしょうか？健康保険法関連の**保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則第８条**では「患者の療養上妥当適切に調剤並びに**薬学的管理及び指導**を行わなければならない。保険薬剤師は調剤を行う場合は患者の服薬状況及び**薬剤服用歴を確認**しなければならない(途中略)」とあります。ここで初めて薬剤服用歴(薬歴)という文字が出てきます。

実際に患者さんに情報提供や指導をする際にはその患者さんの過去の情報(記録)が必要になります。医薬分業が本格化する前は調剤録に記載された指導内容を参考にしていたのかもしれませんが、服薬指導の重要性が求められる現代においては従来の調剤録の形式では対応できなくなったと思われます。さらに調剤録は処方箋と共に保存されるので気軽に取り出すことはできず実務上指導の際に利用できない状況になっていたはずです。調剤録の内容を一カ所にまとめ服薬指導をスムーズに進めるために調剤録を補完するための薬歴が必要になってきたのではないでしょうか？

実は今年度の薬学管理料の前書き部分の５行目に「薬剤師法第２８条で規定される調剤録において情報の提供及び指導の内容の要点等の記入が義務づけられている…(中略)…薬剤服用歴を作成すること」との文章が追加されています。つまり薬歴は調剤録と同じという考え方にシフトしているような印象があり、いずれは薬歴と調剤録を一本化した薬剤服用管理録などになっていくような予感がします。その方が合理的だと思うのですがいかがでしょうか？

(終わり)

## 524）慢性心不全と調剤後服薬管理指導料　（2024 年 8 月 9 日）

今年度より「調剤後服薬管理指導**加算**」が「調剤後服薬管理指導**料**」と格上げになり、対象疾患に慢性心不全が追加されました。ただし心疾患による入院歴のある患者さんが対象になるため心不全用の薬が処方されていても本指導料を算定するには心疾患による入院歴の確認が必要になるようです。

### 1. 心不全とそのリスクの進展ステージ

下図は「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017 年改定版)」から引用した心不全の進展ステージです。本ニュース 444 号(point of no return)でも紹介しましたが、一旦心不全症状を発症すると後は悪化する一方になるのでいかにその進展を遅らせるかが治療の基本になります。中でも心不全リスクの段階をいかに維持できるか、より改善できるかが重要になってきます(下記ステージＡとＢ)。

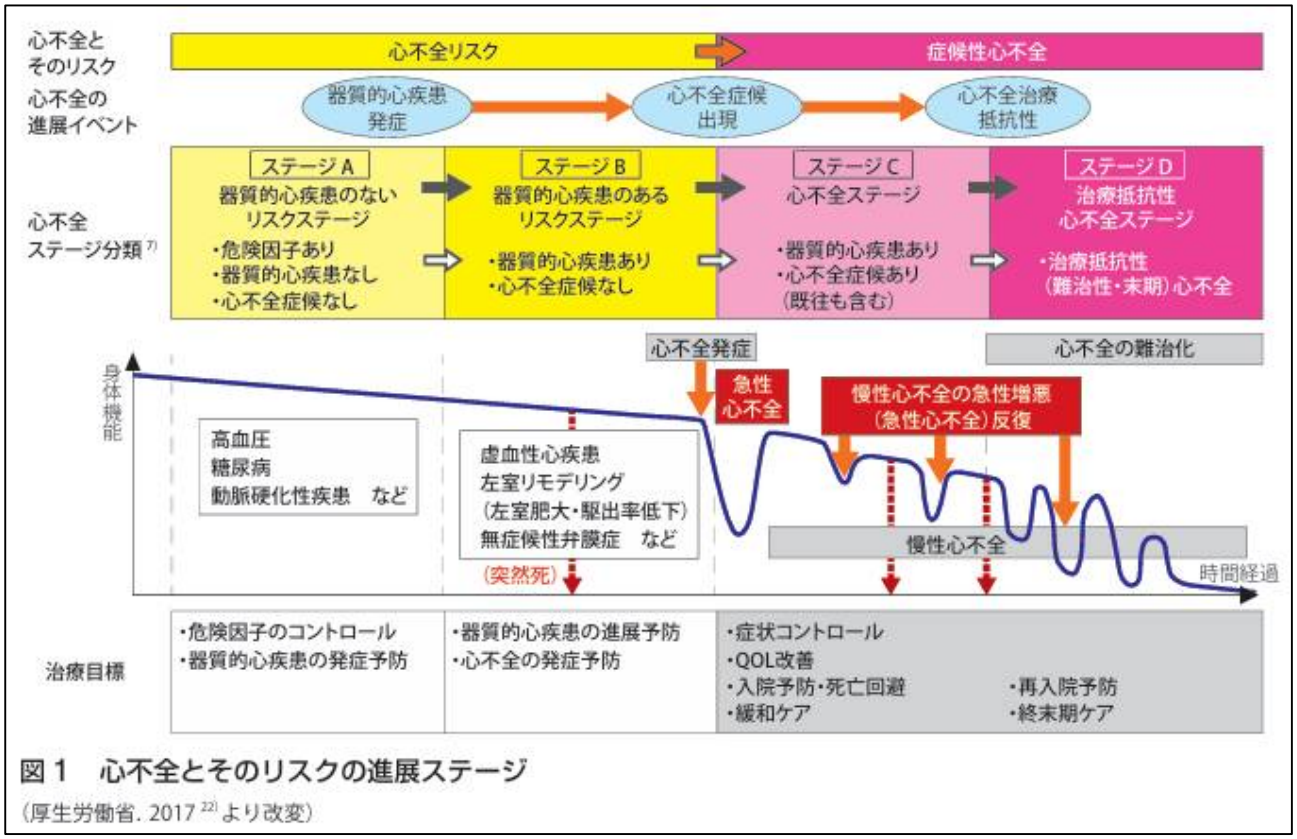



図１　心不全とそのリスクの進展ステージ

(厚生労働省. 2017[22]より改変)

調剤後服薬管理指導料の算定対象となるのは上図でいうとどのステージと考えればよいのでしょうか？本管理指導料の目的はできるだけ慢性心不全による症状の悪化を緩やかにして心不全による再入院や死亡を遅らせるための指導料と解釈できます。つまり慢性心不全と記載のあるステージＣとステージＤが本指導料の算定範囲だと理解できますし、それらのステージでは入院経験も多くなっていると考えられます。それでも本当に入院歴があるかの確認は必要になるでしょう(保険薬局業務指針 2024 年版 740ｐ)。心不全リスクのステージＢでは器質的心疾患があるので場合によっては入院歴のある患者さんもいるかもしれません。その場合は心不全発症予防対策(慢性心不全の前段階)として本管理指導料の対象になりうるのでしょうか？この慢性心不全前段階で算定可能なのかは私には分かりません。

### 2. 保険薬局で慢性心不全を知る方法

どの疾患でもそうですが服薬管理指導には「**疾患を増悪させないためのフォロー**」と利用している「**薬の副作用のチェック**」が必要になります。慢性心不全で利用される薬は数種類あり必ずしも慢性心不全の適応をもっている薬だけではありませんから処方箋だけから慢性心不全の患者さんと**判断できない**

**場合も多い**と思います。まずは心不全のベースに位置している**生活習慣病治療のフォロー**が大切になります。それに他の治療薬が加わるような**処方箋内容の変化**と**患者さんの話**、さらに**心疾患による入院歴の有無の確認**から慢性心不全かどうかを推測する必要があります。つまり症候学の知識が必要になります。本ニュース 144 号では症候学を批判的に受け止めた記載をしていますが、あくまでも処方箋や患者さんの話の内容から患者さんの病状を推測するための手段としての利用であり薬剤師がミニ医師として**心不全の診断に参加するための手法ではなく**処方された薬が推測した病状に対して用法用量が適切か、患者さんが服薬を守っているか、副作用を与えていないかをチェックするための病状推論であり薬の安全性の番人としての役割での利用と考えます。

先日、日経ＤＩが主催した「薬局薬剤師のための心不全フォローアップの勘所(東京慈恵会医科大学志賀剛教授)」のＺＯＯＭ講演を拝聴したのですが以下のような**急な病状変化を見落とさない**ことが大切だと言われていました。

・心不全の浮腫を反映する**体重が１日で２ｋｇ以上増えた。**

☛１ｋｇ前後の変化は健常状態でもありえますが２ｋｇはさすがに異常だというわけです。

・**急に**いつもできていたことが出来なくなった。

☛息切れなどで家の階段を上るのが急にきつくなった、駅やスーパーまで歩くのがある日急につらくなったなど

さらに薬剤師がモニタリングする目的は**心不全の診断ではなく増悪のサインを拾いあげること**であるとしています。では増悪のサインを拾い上げるためには何が必要になるかを考えた時、検査値やバイタルサイン、症状の過去との「**変化**」を見落とさないことだとしています。

☛過去との変化を知る上では**「薬歴の存在」**が欠かせないでしょう。「特に症状に変化無し」としていた薬歴Ｓがある日「急に浮腫が出てきた」とか「急に階段が登りづらくなった」となった場合、他にも様々な悪化要素があるかもしれませんが**医師から心臓に問題があるような話**を聞いていないかや、**心臓疾患での入院歴**の有無を患者さんに質問して慢性心不全が疑われるようなら**慢性心不全疑い**とアセスメント(Ａ)し、慢性心不全に関する指導をして６０点を算定すれば良いと思います。**変化の無かった時の状態を薬歴に記載しておく重要性**はここにあると言えます。

## 3. 保険薬局で慢性心不全を知る検査値や治療薬の副作用を知る検査値とは

慢性心不全の場合、左室の収縮率の低下や拡張障害が指標になりますが保険薬局では中々知り得ない検査値だと思います(患者さんが理解しており教えてくれれば別ですが)。血液検査値としては脳性ナトリウム利尿ペプチド**ＢＮＰ**値もしくは前駆体産物でもある**ＮＴ-proＢＮＰ**値(採血後も安定で外注検査する診療所などで利用が多い)があります。しかし、これらも処方箋に添付される検査項目には通常出てこないので浮腫を認めた患者さんから聞き出すしかないと思われる検査値です。したがって保険薬局で患者さんの慢性心不全を知る方法としてはベースになる生活習慣病の薬に心不全の関連を疑わせる他薬が追加なった際に慢性心不全に特徴的な急な症状変化を患者さんから聴き取るのが有効な手段のようです。さらに慢性心不全になった際に使われる薬の副作用へのフォローも必要になります。検査値としてはループ利尿薬では血清Ｎａ値とＫ値、ＡＲＢ/ＡＣＥＩではＳＣｒ、ＧＦＲや血清Ｋ値、β遮断薬では低血圧と徐脈、ＭＲＡでは特にループ系利尿薬併用時の過降圧と脱水、ＳＧＬＴ２阻害薬では利尿薬併用時の脱水に注意が必要とされています。

(終わり)

## 523)慢性心不全用薬:イバブラジン(コララン錠)　(2024 年 7 月 25 日)

２０２４年の調剤報酬改定では従来「糖尿病」だけが対象であった**調剤後服薬管理指導料**に「**慢性心不全**」が追加になりました。２０２０年の厚労省の集計によると日本人の死因は悪性新生物(がん)が２７．６％と１位、ついで**心疾患が１５％**、老衰が９．６％、脳血管疾患が７．５％と続きます。心疾患の中で**心不全が４１％**(全体の中では**６．２％**)と最も多く、３３％が急性心筋梗塞を含む虚血性心疾患でした。従来から調剤後服薬管理指導料の対象となっている糖尿病は様々な疾患のベースに位置しているため死因に反映されていないようです。心不全はリスクの段階でくい止めて、その後の悪化する一方の急性や慢性心不全に移行させないことが重要になっています。糖尿病にせよ慢性心不全にせよ重症化すると医療費は膨らみます。国は医療費抑制のために今回の指導料を設定したのかもしれませんが現場にいる薬剤師は患者さんに寄り添った**薬学的管理(←具体的に何をすれば薬学的になるのでしょうか？)**をフルに発揮して欲しいものだと思います。ところで今回の話題は「自分が知る体の機序では理解できないような機序の薬が出てきた場合どのように理解すればよいか？」です。

### 1. 慢性心不全用の薬

このニュースをお読みの薬剤師の方達は慢性心不全用の薬は理解されていると思いますので、ざっと一覧のみを紹介しておきましょう。

**①心臓を攻撃する因子を抑制する薬**

**β遮断薬**→心不全時に活発化する交感神経系が心臓に負担をかけるのを抑制する。

**ＡＣＥ阻害薬、ＡＲＢ、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬**→心不全に伴う血圧上昇に関与するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する。

**ＡＲＢ・ネプリライシン阻害薬(エンレスト®錠)**→ネプリライシン阻害成分を結合させたＡＲＢのバルサルタン(ディオバン®)がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する。

**②心臓を防御する因子を増強する薬**

**ＡＲＢ・ネプリライシン阻害薬(エンレスト錠®)**→ナトリウム利尿ペプチド(ＡＮＰ)を分解するネプリライシンを阻害する成分が利尿を促進して浮腫軽減に寄与する。一方でブラジキニンの分解も抑制するため**空咳**の副作用をもつ。

**ベルイシアグト(ベリキューボ錠®)**→血管拡張性の一酸化窒素を増加し血圧を下げ心臓の負担を和らげる。

**利尿薬(フロセミド、アゾセミド)**→心臓に負荷を与える浮腫を軽減する。

**ＳＧＬＴ２阻害薬(エンパグリフロジン「ジャディアンス®錠」、ダパグリフロジン「フォシーガ®」**
→心臓に負荷を与える浮腫を軽減する。

**イバグラジン(コララン錠®)→**慢性心不全時に心拍数を上げようとするが、逆に頻拍性の不整脈が起こりかねないのを防止する。同調律かつ投与時時の安静時心拍数が７５回/分以上の慢性心不全に利用される(β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る)。

### 2. イバブラジン（コララン®錠）とは

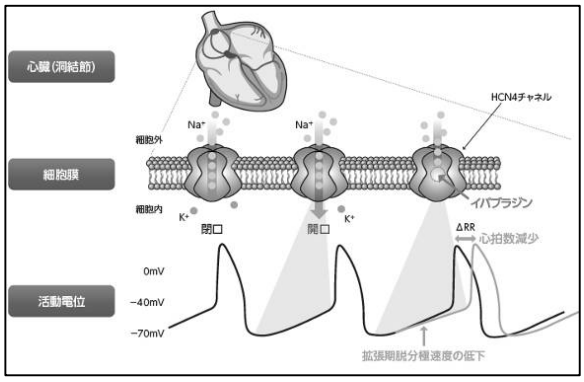
今回は私自身があまり耳慣れない**イバグラジン**とその作用機序ついて話を進めてみます。本剤は２０１９年に発売された薬で前項では②心臓を防御する因子を増強する薬として私は分類しましたが作用機序からは**上室性頻脈の薬**と言えそうです。いくつかの慢性心不全治療薬を使用した後の薬のようですから、私の独断ですがいわゆる面薬局での受付回数は少ないのではないか？と推測しています。心臓の

拍動のリズム発生は**洞結節**から起こりますからまずはその基本的なおさらいから始めます。

**①一般的な洞結節での電気信号発生機序**（ガイトン生理学 2018 年より）

**通常の心筋線維**の静止膜電位は**－９０ｍＶ**前後でより上流からの正電荷の刺激を受けて静止膜電位が－７０ｍＶから－５０ｍＶ付近になると閉じていたＮａチャネルの**活性化ゲート**が開き一気に細胞外のＮａ$^{+}$が細胞内に流入して＋３５ｍＶにまで上昇し活動電位となる。それまでにはＮａチャネルの**不活性化ゲート**が閉じてＮａ$^{+}$の細胞内への流入は止まる。そして活動電位の発生によってＣａチャネルが開き、Ｃａ$^{2+}$が細胞内に流入・筋収縮、ついでKチャネルも開き細胞内から$K^{+}$が流出して静止膜電位は－９０ｍＶに戻る…というサイクルを繰り返す。一方**洞結節**の静止膜電位は**－５５ｍＶ**で他の心筋線維よりかなり浅い電位になっているためＮａチャネルの**活性化ゲートは開けない**。つまりＮａ$^{+}$流入による活動電位の発生はできない。この洞結節の静止膜電位の浅さは**Ｎａ$^{+}$やＣａ$^{2+}$が細胞内に漏れやすい**という**洞結節の特性**があるためでそこから徐々に電位は＋方向に上昇し**－４０ｍＶ**になった時にＣａチャネルが開きＣａ$^{2+}$が細胞外から流入して**Ｃａ$^{2+}$による活動電位が発生**しその後の電気信号へとつながっていく。この性質が洞結節に自動能があることの説明にもなる。

**②イバブラジンとＨＣＮ４（過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル４）について**




イバブラジン（コララン®）は洞結節で頻回に起こる電気信号の発生を抑制して心不全で起こる頻脈を改善する薬ですが、その機序は洞結節にある**ＨＣＮ４**というイオンチャネルを遮断する作用です（コララン®インタビューフォーム）。インタビューフォームではＨＣＮ４は環状ヌクレオチド（ｃＡＭＰ等）によって活性化されるイオンチャネルで心臓の洞結節に発現しＮａ$^{+}$を取り込んでいる図（右図）が紹介されています。そしてコララン®はＨＣＮ４を塞ぐようにしてＮａ$^{+}$の細胞内への流入を抑制しています。つまりインタビューフォームではいかにもＮａチャネルが早めに開いて頻脈を形成するかのような説明図になっていますが、これまでの私の知識は①項のように洞結節ではＣａ$^{2+}$イオンによって活動電位が発生するとしかなかったので、この説明は理解しづらいところです。

ただ①項の下線で示した**Ｎａ$^{+}$が細胞内に漏れやすいという洞結節の特性がＨＣＮ４チャネルによるもの**だったとしたら理解できるかもしれません。一般の心筋線維ならば$K^{+}$の細胞外移動により－９０ｍＶまで下がるところを同時にＨＣＮ４を通して徐々にＮａ$^{+}$が細胞内に移動しＮａチャネルを開口させない程度の膜電位まで下がるとそこから緩やかにプラス方向に導き洞結節のＣａチャネル開口の電位－４０ｍＶになると拍動が開始される。一方心不全状態の時は恐らくＨＣＮ４が過剰に反応しＣａチャネル開口間隔を短くして心拍数が増える。ＨＣＮ４阻害薬はチョロチョロと細胞外から入るＮａ$^{+}$の移動を遅らせてＣａチャネルが開口する電位になるのを遅らせる。その結果、洞結節由来の頻脈を遅らせると考えると辻褄が合うのではないかと思ったのですが…いかがでしょうか？詳細な解説書が見つからなかったので私の理解はここまでです。一方ＨＣＮの名称は**過分極を活性化**すると解釈できますがＮａ$^{+}$が細胞内に入るならば細胞内をプラス方向にするのでむしろ**脱分極を活性化**するチャネルなのではないかという疑問も出てきます。今のところ作用機序の詳細が私には理解できない薬ですがともかく**洞結節に働いて頻拍数を抑える薬**として理解しようと思います。（終わり）

## 522)漢方薬の食前投与と用法整理　（2024年7月21日）

漢方薬といえば一般的にエキス剤を意味しますが、用法は一律に食前または食間となっています。かつては漢方薬で食後投与の処方箋を受け付けた場合に個別指導で「なぜ疑義処方しなかったのか？」と言われたのをキッカケに必ず疑義照会をする時期がありました(今もそうなのかは分かりませんが)。

一方で患者さんの処方箋の中に多種の用法が多くなるとアドヒアランスが不良となり飲み忘れにつながるという指摘があります。同じ朝の用法でも食前、食直前、食直後、食後、食間があり得るからで、それが昼や夕にも波及すると飲み忘れの最たるものになりかねません。患者さんのアドヒアランス向上のためには一包化はもちろん、配合薬の利用、用法の統一化などが考えられています。その中で漢方薬の食前投与が用法の統一化に障害を与えているのではないかという問題です。

### 1.漢方薬の食前投与や食間投与のエビデンス

２００７年に私がかつて勤務していた民間病院で富山大学和漢研究所の柴原教授に講師をしてもらった際の質疑応答での回答は「食前投与や食間投与が食後投与より効果や副作用の点で有用であるというエビデンスはこれまでのところ示されていない」でした。また「戸田克広.新薬と臨床、2007，56，2034-」では漢方薬の食後投与で効果のあった患者２０名に食前投与を実施した時８名で食後投与が有用、４名が食前投与で有用、８名で差がなかったとしサンプル数は少ないものの食前投与が食後投与を上回る結果とはならず従来からの漢方薬の食前投与には根拠が無いとしています。私がかつて勤務していた大学病院では和漢診療科がありましたが、漢方の煎じ薬の用法指示は「朝食前３０分、午後３時、寝る前」でした。まさに空腹時狙いの用法で我々も空腹時の方が漢方薬の有効成分が吸収されやすいためと患者さんに説明をしていました。ただ中途半端な時間でもあるので飲み忘れた時はどうすれば良いかと聞かれる場合もあり気が付いた時にすぐに飲んでとか食後でも良いから飲んでと説明していました。とにかく飲まないより飲むことが大切だからという理由からでした。

### ２）食前投与や空腹時投与の理論武装

当時は消化管内ｐＨの高低で食前や空腹時投与の有利性を強調する論調がありました。漢方薬は複数の生薬から構成されており生薬は多数の化合物を含んでいますから、漢方薬は無限とも言ってよいほどの化合物の集合体になります。どの成分の組合わせが漢方薬に有効に働いているかを探求するのは不可能に近い作業になります。ただざっくりとした評価はできそうで下記のような論調がありました。

**①アルカロイド**

有効成分ですが一般的に毒性も強い傾向にあると言われています。アルカロイドはアミノ基をもつ塩基性化合物のためｐＨが高いほど脂溶性が高まり（$NH_3^+ \rightarrow NH_2$）消化管吸収が容易になります。

☛食前や空腹時投与ではｐＨが低くなりそれにつれイオン型が多くなり吸収されにくく毒性を緩和する目的があるとするものです。しかし脂溶性が高まるのは胃酸の影響を強く受ける胃内の話で小腸はアルカリ性の腸液により液性が酸性から中性に傾きアルカロイドの吸収も高まり食後投与と遜色は無さそうになると思えます。つまり毒性軽減説は怪しくなってきます。

**②有機酸などの弱酸性物質**

これも有効成分の一つとされますが、食前や空腹時のｐＨが低いほど酸のイオン化比率が少なく吸収されやすくなります。

☛これらも胃内の話で小腸内に移動するとその場所の中性の影響を受けて、食前や空腹時に投与したところで吸収は食後と差は無さそうに思えます。

**③配糖体**

有効成分と考えられていますが糖部分が水溶性に富んでおり腸への移行は早くなります。胃内がより酸性の方が腸内への移行が進むという論調もあります。しかし生薬に含まれる配糖体の種類は多彩ですが、解離定数(pKa)でみると例えばジゴキシンは１３．５、グリチルリチンは５．６とバラツキもあり胃酸の影響もバラツキがありそうです。さらに水溶性もジゴキシンは難溶性でグリチルリチンは易溶性と単純に配糖体は水溶性に富んでいるとは言えない側面も持っているようです。一般に配糖体はリン脂質で構成される腸の膜細胞を通過するのは困難で腸内細菌が自身の栄養分として配糖体の糖部分を切り出して残った脂溶性に富むアグリコンが消化管吸収を受けて体内で薬理作用を発揮するとされています(ただしジゴキシンは配糖体のまま吸収されます「本ニュース１０号」)。

☛以上から生薬のどの成分であっても胃内ｐＨが低いと思われる食前や食間投与でも、食後投与でも小腸へ移動すれば体内への吸収にはあまり違いは無さそうに思え理論武装も怪しい雰囲気があります。

## ３）漢方薬の有効性立証を妨害する多成分と証の存在

### ①どの成分を追跡調査するのか

今でも漢方薬はその有効性も含めて、用法は食前投与が良いのか食後投与が良いのかの結論は出ていないと思います。それはどの成分を追跡調査して良いのか特定できないからと思われますし、追跡すべき成分は複数あるいは無限に存在しているかもしれないからです。

### ②証の存在

漢方薬の選択にあたっては患者の証の見極めが必須とされます。漢方薬の臨床試験を行う場合には同じ証の患者を多数集める必要がありますが、それは実質不可能だと思われます。またエビデンスの質を高めるためには二重盲検試験を実施する必要がありますが、漢方薬独特の匂いや味などによってそれも困難です。食前・食後効果の違い以前に漢方薬そのものの効果確認も難しい背景があります。

### ③漢方薬の保険はずし問題

私が薬剤師になる直前の１９７０年代に漢方エキス剤が保険適応になりましたが以来１９９０年代から医療費高騰対策の一環として漢方薬の保険適応外しの論議が継続しています。それは西洋薬と較べてクリアな効果を証明できない点やある疾患に効果があったとされている漢方薬でもたまたまその人に効果があっただけかもしれず、また一般の患者さんにあまねく効くとなると証の概念も危うい概念となりかねません。そのような環境の中、瘀血の概念を血液検査等を駆使してスコア化に結びつけた寺澤捷年先生(旧富山医科薬科大学和漢薬診療部教授)の業績は大きかったと個人的に思っています。ただ前項にも書いたようにエビデンス問題が保険外しの根底にあるようにも思います。

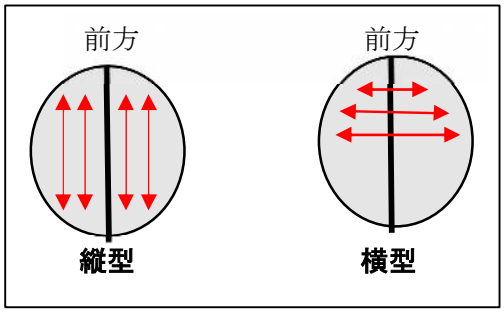
## ４）漢方薬の食前投与と処方整理

漢方薬の食前投与にエビデンスが無いとすると添付文書の「食前または食間」を無くしてもらえれば医師による食後投与も可能になるのでポリファーマシー対策の処方整理がやりやすくなります。ただ添付文書の用法を時間要素が入らない「１日７．５ｇを２～３回に分割して投与する」にするために「食後投与の有用性」を国(ＰＭＤＡ)が求めてきたとしたら、どうすれば良いのでしょうか？かつて漢方エキス剤の用法を食前又は食間とした経緯は知りませんが、食後効果のエビデンスを求めてくる可能性があります。そのような高いハードルを設けて、それを機に和漢薬の保険外しが加速するのではないかという危惧も生まれてきます。漢方薬が他薬と同じ用法になれば患処方整理上者さんに恩恵にはなりますが、一方で漢方薬の保険外しの端緒になるのではないかと危惧もします。　　(終わり)

## 521）「とっさ」の時の脳の反応　（2024 年 7 月 9 日）

先日 7 月 7 日に**富山市薬剤師会**の公開講座があり脳科学者の**黒川伊保子**先生の講演を聴いてきました。脳科学を知れば患者さんへの対応などの多くが解決できそうだという話でした。著書も多いので詳細はそちらを見て頂くとしてここでは私が個人的に感じたことを振り返りたいと思います。

### 1. 男と女での脳の違い




男女で脳の構造に違いがあるかについては未だに**結論が出ていない**のが現状だそうです。ただ黒川さんは脳の**構造には男女差がない**考えで**脳の反応に違い**があると主張されています。中枢神経系は１０００億個以上の神経細胞で構成され、活動電位の発生もしくは抑制と神経伝達物質の介在により複雑に中枢の指令が末梢へと伝達していきます。つまり脳神経系は電気回路の一種とも見なされますが、黒川さんはまさに脳を電気回路と見なし人工脳の開発を通じて人対人とのコミュニケーション問題の解決にまで落とし込んだ研究者と言えるでしょう。研究を通じて彼女は「**とっさ**」の判断では男女差があるとしています。上図は「**とっさ**」に起きた出来事に対応する際の脳内の電気信号の動きを示したモデル図ですが**、縦型が男性**に多く**、横型が女性**に多いとしています。この電気信号の伝搬の違いが「**とっさ**」の判断にどのような影響を及ぼすかをまとめたのが下表です。

| 型 | 比率 | | 出来事発生時の「とっさ」の判断やその背景 |
|---|---|---|---|
| | 男 | 女 | |
| **縦型** | 9 | 1 | ・遠くの１点に照準を合わせ、何が問題かを気づこうとする。<br>☛原始的感覚で狩猟生活をしていた時の獲物を狩る本能的なもの。<br>・問題が起きた時、今できることに集中しさっさと行動し解決を図ろうとする。時系列より空間認知を優先し数値化しようとする傾向がある。<br>☛現在に特化し問題点のみを指摘しがち。 |
| **横型** | 1 | 9 | ・半径数m以内のものをじっくりと観察し自分に心を寄せるものに共感する。<br>☛原始的感覚で生活している場や子供を守ろうとする本能的なもの。<br>・問題が起きた時、出来事を反芻して気づきを起こし過去の事例から解決策を導きだそうとする。さらに未来がどうなるかの時系列的認識もある。<br>☛過去を再体験することで新たな気づきをもち共感型になる。 |

以上から言えることは問題が発生し解決しようとする場面が来た時に、縦型の人は意識を集中して早めに解決する傾向があるのに対して、横型の人は過去に同じ場面が無かったか、その際にどのような解決策を用いたかを何度も思い返して解決策を導きだそうとするため時間がかかるという訳です。縦型の人と横型の人の相性は上記のように真逆とも言えるものですから最悪と言えます。人類が誕生して以来、夫婦、家族、主従関係などこの関係で何十万年も生き抜いた来たわけですから縦型人間(男性)が横型人間(女性)を抑圧しながら生きてきたとも考えられます。ただ上記の特徴は「**とっさ**」の時の思考・行動なので、**時間的に余裕のある時は、人はどちらの考えにもなれる**ということになります。それが「**歩み寄り**」という言葉になっていき縦型人間と横型人間の和解につながり人類の長い歴史を積み重ねてきたのかもしれません。

黒川さんの話では上司と部下の関係では上司が縦型、部下が横型になり、それは上司が女性で部下が

男性の時でも成り立つとのことでした。その他、コミュニケーション問題の解決について具体的な話もありましたが、お試しの解決策の一つとして考えておいた方が良いでしょう。人の性格は多種多様であり一つの解決策のみで対応すると失敗するでしょうから次善策、その先の策も設けておくことが必要です。でも彼女の話は面白かったので機会があれば著書を見たり講演を聴いてみたりしてください。

## 2. 黒川さんが大学講義等で感じたこと

特に１９９７年以降生まれの**３割の学生**は人の話に「うなずいたり共感したりする**反応が弱い**」という話がでていました。「これをやって」というとやるのだけども、それに「付随するやって当たり前だとこちらが思うことはやらない」というものです。「やってくれても良いのじゃない」と言うと「それ言われてないから」という答えが返ってくるそうです。それでも「じゃあやって」と言うとやってくれるので「やる気が無いわけではない」というわけです。この現象は実務実習の学生を受け入れている薬局や病院でも目の当たりにしているのではないのでしょうか？年間を通じて複数の実習生を受け入れている薬局などでは三人に一人はそのような学生がいるという計算になります。

成長すると次第に退化していく**ミラーニューロン**(対象物を見ることで学んでいく神経系)が活発な時に対親関係や対人関係に十分触れずにゲームやＳＮＳにはまり過ぎてしまう事が原因ではないかと言われています。今後もそのような学生や若い社会人が増えて行きそうな世の中になってくるでしょう。そのような若者に対するコミュニケーション法にも言及されてましたがここでは略します。

## 3. 個人的に感じたこと

### ①「薬剤師に女性が多いのはなぜか？」を縦横論で考える

厚労省の２０２０年末における登録集計では男性薬剤師は８７，１３９名、女性薬剤師は１６３，４４６名で、男性対女性比率は**１：１．９**で女性比率が高くなっています。しかし１９６８年頃はむしろ男性薬剤師が多く１９７４年になって女性薬剤師数が逆転し現在に至ります。当初の就職先は医療では病院のみ、男性の多かった製薬会社だったことや一部医師に嫁ぐための嫁入り道具の一つと揶揄された風潮もあったと思います。薬局勤務の女性薬剤師比率がどれだけかは厚労省の集計表からは分かりませんでしたが私の知る薬局では**１：９**に近い割合です。前述した縦横論に当てはめると保険薬局の服薬指導では患者さんの新しい訴えに薬歴を見ながら過去を反芻し答えを見つけ出そうとする行為になるので横型女性薬剤師が仕事に向いていることになります。しかし１割の比率で存在する縦型女性薬剤師がその横型薬剤師の時間のかかる服薬指導の姿を見ているとイライラするという現象がおきかねません。

### ②「外科医に女性が少ないのはなぜか？」を縦横論で考える

厚労省の２０２０年末の外科系(外科、消化器外科、脳外科、呼吸器外科、心臓外科)における全医師数に対する男性医師比率は１１．８％に対して女性医師比率は３％で**３．９：１**と男性の比率が高くなっています。女性比率が少ないと言っても縦横論の９：１ほどの差はありません。外科医が手術をする際には計画通りに行かずにその場での緊急な処置を迫られる場合もありますから縦型医師が向いているでしょう。従って女性外科医には通常以上の縦型女性が集まっていると考えられますがひょっとしたら横型女性が無理して執刀をしている可能性もあるのではないか？とも思ってしまいます。

☛こうだと決めつけるのは良くないと思いつつそうならないように心がけていますが一定の規則性(数値化？)を求めたがる私は縦型人間なのでしょうか？　（終わり）

## 520）カンデサルタン２ｍｇを飲む男　（2024 年 7 月 7 日）

「飲む男」シリーズ(？)の第２弾になりますが、今回で最後になります。

### 1. カンデサルタンとは

言うまでもなくアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ＡＲＢ)になります。規格としては２ｍｇ錠、４ｍｇ錠、８ｍｇ錠、１２ｍｇ錠の４ラインナップが用意されています。現在ＡＲＢは７成分製品が発売されていますがその内３種類が４ラインナップ、４種類が３ラインナップと比較的他の規格製品が多い印象がありますが、おそらく腎機能低下例には低用量から開始することになっているためと思われます。

### 2. ６７歳男性Ｈ氏の場合

現在、高血圧関連でＫ病院、合併症関連でＳ病院に通院中。職業は薬剤師。Ｋ病院での病歴は２００２年頃、Ｋ病院の院外処方箋の発行準備業務と新設する門前のＴ保険薬局の受け入れ準備業務の両方を担当して多忙だった時期に頭痛を覚え昼休みに近所にある自宅に戻り家にあった血圧計で測定したところ収縮期血圧が２００ｍｍＨｇ超え、拡張期血圧が１１０ｍｍＨｇに達していたため直ぐにＫ病院内科を受診した。病院での血圧は家庭血圧ほど高くはなかったものの直ぐにカンデサルタン８ｍｇ１錠が処方された。思ったほど血圧が下がらずアムロジピン５ｍｇ１錠を追加したところ徐々に血圧も落ち着き、その後アムロジピンを中止、カンデサルタンも８ｍｇ→４ｍｇ→２ｍｇと減量され現在に至る。

☛Ｈ氏はＫ病院勤務時代から血圧高めを指摘されており何度か外来ナースが薬剤科へ訪問し外来受診するよう助言していましたが多忙ゆえに無視をしていたことを反省し、またハイレベルの高血圧には効果発現が遅いＡＲＢより効果が早くさらに強力なＣａ拮抗薬の方が良いのではないかと内心思っていたものの当時の主治医の判断に任せたと述懐していました。

現在の家庭血圧は朝の収縮期血圧が概ね１１５～１２８ｍｇＨｇ、拡張期血圧が概ね７０ｍｍＨｇ前後を推移し、ほぼ良好状態を保っている。夏場は日によっては収縮期血圧が１００ｍｍＨｇを切る時もあり、かつふらつきもあったため２ｍｇ錠を中止した期間もあった。しかし冬場にかけて上昇傾向が見られたので２ｍｇ錠を復活するもそれ以上の増量がない状態を継続している。

☛Ｈ氏が服用するカンデサルタン１回２ｍｇは添付文書によると腎障害をもつ者の最低用量になっており、一般の人の常用量の最低用量は１回４ｍｇとなっています。明確な腎障害をもっていない(つまり一般の人の)Ｈ氏にとってみると最低用量より少ない量を服用して様子を見ていることになり、本当にカンデサルタンが必要なのか？という疑問も生じてきます。もちろん体格、年齢など諸条件により２ｍｇでフォローされている患者さんもいるので個別に判断されるべきだと思います。

### 3. 白衣高血圧

Ｈ氏は前述のように高血圧管理のＴ病院と合併症管理のＳ病院に通院しているのですが、Ｓ病院での診察前血圧測定では必ずと言ってよいほど血圧の値が高くでます。収縮期が１５０ｍｍＨｇ前後、拡張期が９０ｍｍＨｇ台まで行くことがしばしばです。Ｓ病院受診前に家で血圧測定すると正常な血圧であることを主治医に伝えるとこの病院の血圧計は高めに出る傾向があるようだと言われます。しかしＨ氏は明らかな**白衣高血圧**ではないかと思っているようです。

ちなみに白衣高血圧は「高血圧治療ガイドライン 2019、以下ガイドライン」では以下のように定義づけられています。

**診察室血圧の収縮期血圧が１４０ｍｍＨｇかつ又は/拡張期血圧が９０ｍｍＨｇ以上で、家庭血**

**圧が収縮期血圧１３５ｍｍＨｇ未満かつ拡張期血圧８５ｍｍＨｇ。**

ガイドラインによると白衣高血圧の予後については脳心血管病発症リスクが高いとする報告や脳卒中や心疾患の発症では非高血圧者と有意な差はないとする報告もあり予後のリスクについては両方の報告があるため、まだ結論がでておらず**注意深い観察が必要**との記載があります。

１日１回２ｍｇと最低規格でのフォローが続いているH氏ですが、白衣高血圧状態が消えない限りカンデサルタンは止められないかもしれません。

☛もし最低用量の１種類の降圧薬を服用していて血圧も基準値下限近い患者さんから「もう血圧の薬は止めても良いと思うのだけども」と相談を受けた場合の回答として「血圧の薬を飲んでいるから今の血圧をキープできているのだから自己判断では決して止めないでください。主治医と十分に相談してくださいね」というのが一般的だと思われますが、診察室での血圧と家庭での血圧を確認して白衣高血圧が疑われるのであれば「白衣高血圧かもしれませんね。白衣高血圧の場合は注意深い観察が必要とされているので家庭での血圧が下がっていても服用は続ける必要があると思います。病院での血圧が下がりそれが続くようならば主治医と薬の必要性を相談してみても良いかもしれませんね」というのも回答の一つかもしれません。

## 4. 日常生活下での収縮期血圧の増減（ｍｍＨｇ）

下記は昔、私が講演会に行って聞いた時の富山県立中央病院のある高血圧専門医師のスライド内容になります。安静時の血圧から各動作の収縮期血圧の増減を示しています。

| 安静時を０とした場合、日常生活下での収縮血圧の増減(mmHg) | | | |
|---|---|---|---|
| 睡眠時 | －１０ | 着替え | ＋１１．５ |
| 読書 | ＋　１．９ | 歩行 | ＋１２．０ |
| 食事 | ＋　８．８ | 仕事 | ＋１６．０ |
| 家庭内雑務 | ＋１０．７ | 会議 | ＋２０．２ |

これを見ると家庭内雑務や着替えでも＋１１ｍｍＨｇ前後の増加がありますから、病院外来で診察前に自分で血圧測定する時には少し休んでから測定をしてくださいと声かけられるのも理解できるところです。

また家庭で血圧を測定する時は複数回測定して平均値を求めるのが良いとも言われますが、ある医師に言わせると１回目の測定時にカフで腕をギュウと締め付けられる際に交感神経系が興奮してくるので２回目の測定を直ぐに実施すると血圧は高くなりがちだと言います。５分程度時間を開けた方が良いとも言われますが、この付近の話は微妙で１回目が高くても深呼吸をして気持ちを落ち着かせてから測定すると２回目は低くでることがあります。

先の資料を提示した医師は要するに１回だけの測定で**一喜一憂しない**ようにということを言いたかったわけで、さらに日々血圧を測定して**全体のトレンドで血圧を評価**しましょうという話でした。全体のトレンドで評価するという話は他の慢性疾患に共通した考え方だと思います。

（終わり）

## 519）アロプリノールを飲む男　（2024 年 6 月 28 日）

昨年までは契約していた薬局に来る薬学部の実務実習生に薬局からの依頼を受けて調剤報酬の講義をしていたのですが、今年からそれが無くなり、かかりつけにしている薬局の実習生に本当の患者として接しています。県外の薬系大学にいる学生も故郷に戻って実務実習をする学生もいますが、学生個々に個性や能力の違いが見られ対応も大変だという感想も担当薬剤師から聞かれます。最近では様々な名称が付いているハラスメントですが、学生実習でも実習担当者や事務職員を含むその他の職員から受けるハラスメント報告があるようです。また逆にと言えるか分かりませんがイイ加減でも調剤報酬の算定は可能だと教えるという薬剤師もいて実務実習生が困惑する例も報告されています。学校で教える理想と現場は違うと言えばそれまでですが、少なくとも調剤報酬は国が求める薬局薬剤師の方向性を示しているのでその方向性は教えるべきだと思います。最近では様々な形での評価制度があり前記の学生からの報告もその一環なのかもしれません。私も１年のうち３日間だけですが薬学部の非常勤講師をしていますが、それにも受講学生による評価システムがあります。薬剤師による患者さん対応は外部に対してですが、実務実習生は内部にいて薬剤師の本音を聞ける立場にいるので薬剤師ばかりでなく事務職員も常に見られているという気持ちで接しなければいけないということになります。しかし、実習生がいようがいなかろうが普段から基本的な業務をできるように心がけたいものです。さて今回の話題は本ニュース No208(2017 年)、No318(2020 年)で取り上げたキサンチンオキシダーゼ阻害薬の話になります。

### 1. キサンチンオキシダーゼ阻害薬の種類

以前の復習になりますがアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキスタットの３種類があり、６年半前からこの分野の新薬は登場していません。この中でアロプリノールがプリン骨格型で他の２剤は非プリン骨格型でした。作用機序は**アロプリノール**がキサンチンオキシダーゼの活性中心のモリブデン(Ｍｏ$^{6+}$)と結合するのに対して、**フェブキソスタット**は活性中心のモリブデンとは結合せず活性中心周辺にあるアミノ酸と結合することで酵素活性を阻害し、**トピロキスタット**はアロプリノールとフェブキソスタットの両方の作用をもつハイブリット型でした。

### 2. アロプリノールを飲む男

薬剤師の６９歳男性Ａ氏がある薬局にいる実務実習生の前に本当の患者の立場で登場し、ここも質問すればよいのでは？とか締めの言葉はどうしますか？などなど質疑応答しながら対応していたのですが、その時に思い起こした内容になります。

今から約２５年前の６月の早朝、片足の親指の付け根に違和感をおぼえ、それが痛みとなりさらに激痛(驚くほど典型的な痛風症状です)となったため勤務先の病院整形外科を受診。患部は赤く腫れ上がり、即、痛風と診断され、まずＮＳＡＩＤｓで痛みが治まった頃に飲むようにとアロプリノール１回１００ｍｇを１日２回で処方されました。その後も初回ほどではないにしろ痛風発作類似の症状もありましたが次第に治まり、途中から１００ｍｇを１日１回に減量されて(減量時期は不明)、今に至っています。直近の尿酸値は**５．７**mg/dL(基準値 3.2～7.7)で、この数年も基準値(3.2～7.7)の検査で**５．９～６．９**mg/dL、基準値(3.6～7.0)の検査で**５．７～６．１**mg/dL と基準値内をキープしています。

☛上記のように基準値上限を**７．７ｍｇ/ｄＬ**としている施設もありますが、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(2019 年)」では血清尿酸値**７．０ｍｇ/ｄＬ**を超える値を高尿酸血症と定義していますし、一般的にはこの数値が上限として利用されていると思います。しかし大きな病院でも病院独自で基準値範囲が違っている場合があるため、患者さんの解釈も異なり薬剤師としても

各施設の基準値の上限値を意識して患者さんと対話する必要があると思われます。

## 3. アロプリノールの作用機序の特徴

本ニュース２０８号では「山本雄一郎著：薬局で使える実践薬学 2017 年」を基に作用機序を説明しましたが再掲すると以下のようになります。

1. **アロプリノール**は酸化型キサンチンオキシダーゼの**Ｍｏ$^{6+}$**と結合する。
2. 結合すると同時にアロプリノールは酸化されて**オキシプリノール**に変換される。
3. オキシプリノールは還元型となったキサンチンオキシダーゼの**Ｍｏ$^{4+}$**と共有結合してキサンチンが活性中心に近づけないようにして尿酸に変化できないようにする(☛血清尿酸値が下がる)。
4. その後、３時間程度で還元型キサンチンオキシダーゼのＭｏ$^{4+}$の半分が**Ｍｏ$^{6+}$へと再酸化**される(**半減期２～３時間**)。しかしオキシプリノールは酸化型のＭｏ$^{6+}$とは結合できないためキサンチンオキシダーゼから離れてしまう(☛替わりにキサンチンが活性中心に入れるようになり尿酸への変化が可能になり血中の尿酸値が上がる)。
5. **オキシプリノール**の血中濃度**半減期は１７時間**と長いが、酸化型に変化したキサンチンオキシダーゼ(Ｍｏ$^{6+}$)とは結合できないため、血中に長く残っていても効果を発揮できない。
6. オキシプリノールと還元型キサンチンオキシダーゼをなるべく長く結合させておくために理論上はアロプリノールをできるだけ**頻繁に服用**した方がより効果が出てくると言える。
   - ☛添付文書では**１日２～３回**となっています。理論上は１日量を同じにして１日４回にした方がより効果的となりますが、臨床的には１日２～３回で十分に効果があったと考えられます。
   - ☛通常、尿中のプリン体は主に尿酸ですがアロプリノール投与中はヒポキサンチンとキサンチンと尿酸が尿中に存在します。そして溶解度の違いによりヒポキサンチンとキサンチンは特に組織沈着を起こすことなく排泄されます(「グッドマンギルマン薬理書第 11 版 887p」より)。

## 4. １日１回アロプリノール投与の効果は

Ａ氏は現在アロプリノール１回１００ｍｇを１日１回朝食後に服用しています。この数年は検査値も基準内に収まっていることも分かっています。アロプリノールの最高血中濃度到達時間は２．１時間、血中濃度半減期は１．６時間ですから投与後１０時間後(2+1.6×5)には薬効を期待できないレベルまで血中濃度は下がっています。一方、還元型キサンチンオキシダーゼ(Ｍｏ$^{4+}$)が再酸化される半減期は２～３時間でしたから、１０～１５時間後にはほとんどが酸化型キサンチンオキシダーゼ(Ｍｏ$^{6+}$)に入れ替わっていると考えられます。つまり薬の恩恵を受けていない時間が**半日**近くもあるのが１日１回の投与法と考えてよいのではないでしょうか？低用量での 1 日 1 回投与でも尿酸値が基準値内の低め目の値を保っているとしたらポリファーマシー対策の一環でアロプリノール錠から離脱の一つの目安に使えると思われますが、Ａ氏の場合は「薬を飲んでいるから尿酸値が下がっていると思うから止めない方がいいんじゃないかな」と主治医から言われ続けています。Ａ氏自身は理論上の仮説が正しいと思いつつも痛風発作の激痛を二度と体験したくないと思っているので勝手に薬を止めるには至っていないようです。ただＡ氏は１日１回より１日２回の方がより効果的かどうかを確認するために１００ｍｇ錠を半切して５０ｍｇにして１日量は変えずに１日２回服用で試した時期がありました。しかし、血液検査が半年に１回程度と期間があくので途中で面倒になって止めたそうです。血圧のように直ぐに血圧計で結果が分かる薬でないと自分では試しようがないと痛感したそうです。

さて、皆さんの周囲にアロプリノール１日１回投与の患者さんは多くおられますか？

（終わり）

## 518)免疫チェックポイント阻害薬　（2024年6月22日）

富山医科薬科大学(現、富山大学)病院薬剤部在籍時から身分は文部技官ですが非常勤講師として薬剤師の何名かが４年生の薬学生の講義担当をしていました。当時の薬学部は４年制で病院薬剤部に配属された４年生も私の講義を受講していました。当時の講義名は新薬論で年によって各自テーマを代えて私は抗がん薬、降圧薬、高脂血症治療薬を担当した記憶があります。中でも抗がん薬は複数年担当しました。私の金沢大学修士課程の研究が細胞核内のＤＮＡに結合しているＨ１ヒストンに関するもので、がん細胞はＤＮＡの分裂異常や修復異常により発生するという認識があったせいもあり抗がん薬は大学院時代から興味がありました。そのため講義には熱が入りすぎて学生達にとってはかなり分かりにくかったようで、かつ当時は板書だったのと講義時間も限定されていたので書いては消すという作業も加わり最初の講義はかなりの酷評でした。なぜそれが分かったかと言うと講義を終わって薬剤部に戻ると早速、薬剤部所属の学生達が私のところへ来て「先生の話は早い上に難しくて全く分かりませんでした！黒板も直ぐに消すし…」という苦情が来たからです。それ以来、内容を絞りできるだけゆっくりとした話し方に変更した覚えがあります。今年で薬剤部の非常勤講師としての仕事も終わりますが、最近はパワーポイントの利用や私のホームページで講義内容も公開して多少早い話し方でも学生達はついてきてくれているようです。時代に応じて講義のやり方も変わってくるのだなと思い返しています。それは当時講義していた抗がん薬にしても同じで急速な進歩を遂げています。

### 1. 抗がん薬の種類

私が学生達に講義をしていた当時は細胞傷害性抗がん薬が主体でしたが、最近では大きな分類として次のような**５つ**があります(「処方が分かる医療薬理学 2024-2025」より)。**1. 細胞傷害性抗がん薬、2. 分子標的薬、3. 免疫療法薬、4. ホルモン薬、5. その他**。さらにそれぞれの分類の中にも小分類があり合計で**２５分類**になります。さらに小分類の中に個々の成分がありますから覚えるだけでも大苦労です。

７年前の薬剤師国家試験対策の青本を何故か持っているのですが、そこに3.はありませんでした。かつて現場では免疫療法としてクレスチン内服やピシバニール注などがありましたが、現在の免疫療法薬は当時の薬剤を遙かに凌駕するものになっていると思われます。国試対策と実際の講義は別ですから今の優秀な薬学生達は教科書レベルの薬の知識を持って薬局の実務実習に来ていると考えても良さそうです。今回取り上げるのは**3. 免疫療法**の中の**免疫チェックポイント阻害薬**になります。取り上げる理由は私自身が深く追求してこなかった分野だからです。十分知っている方はここまでにしてください。

### 2. 免疫チェックポイント阻害薬（ＩＣＩ）とは

**①免疫チェックポイントとは**

がん細胞を異物として認識して攻撃する傷害性Ｔ細胞の細胞膜上には免疫応答を**活性化**する分子と過剰な免疫応答を**抑制**する分子が存在しています。この両者のバランスで免疫系の暴走を抑えている訳ですが、このうち抑制系の仕組みを**免疫チェックポイント**と呼びます。この抑制系が優勢になるとＴ細胞の活性が低下して、がん細胞を攻撃できずがん細胞が増殖してしまいます。一方のがん細胞にはＴ細胞の抑制系を活性化する分子を細胞表面に発現させています。これがＴ細胞に結合するとＴ細胞のがん細胞攻撃力が無力化されて、がん細胞の増殖につながっていきます。

**②免疫チェックポイントに関わる分子**

**1. ＰＤ－１**

Ｔ細胞表面に存在する分子でＴ細胞活性の抑制に作用する分子ですが、これにがん細胞表面にあ

るＰＤ−Ｌ１が結合すると抑制に拍車がかかりＴ細胞のがん細胞攻撃にブレーキがかかります。

**2. ＣＴＬＡ−４**

これもＴ細胞表面に存在する分子ですが、他の免疫細胞表面のリガンドと結合してＴ細胞の抑制系を増強する分子になります。本来ならば免疫系のバランスを保っている分子とも言えます。

**③免疫チェックポイント阻害薬（ＩＣＩ） ☛本ニュース２３３号に関連記事あり**

上記の分子を阻害してＴ細胞の機能を増強してがん細胞への攻撃を強化する薬です。

**1. ＰＤ−１抗体薬**（ｵﾌﾞｼﾞｰﾎﾞ®、ｷﾄﾙｰﾀﾞ®、ﾘﾌﾞﾀﾖ®）

ＰＤ−１に結合してがん細胞のＰＤ−Ｌ１との結合を阻害しＴ細胞のがん細胞攻撃力を上げる方向に働く。

**2. ＰＤ−Ｌ１抗体薬**（ｲﾐﾌｨﾝｼﾞ®、ﾊﾞﾍﾞﾝｼﾞｵ®）

がん細胞がもつＰＤ−Ｌ１と結合してＰＤ−１を刺激させないためＴ細胞の攻撃性を強化する。

**3. ＣＴＬＡ−４抗体薬**（ﾔｰﾎﾞｲ®、ｲｼﾞｭﾄﾞ®）

Ｔ細胞の抑制系を抑制してＴ細胞の免疫機能を強化する。なお、実際にはＰＤ−1 抗体薬やＰＤ−Ｌ１抗体薬との併用療法となる。

☛以上のいずれの薬も注射薬になるため保険薬局での取り扱いはありません。しかし免疫チェックポイント薬による副作用は保険薬局でも遭遇すると思われます。

## 3. 免疫チェックポイント阻害薬による副作用の特徴

ＩＣＩは免疫抑制の抑制作用ですから、免疫能が増強されます。つまり免疫調整機能が破綻して**自己免疫**疾患と同様の症状が副作用として現われてきます。これを「**免疫関連有害事象**(irＡＥ)」と呼んでいますが、免疫反応のため**あらゆる臓器**に起こりえる、**いつ発症するか**分からない、という予測できない副作用であるという特徴があります。重大な副作用には**神経障害、眼障害、皮膚障害、代謝・内分泌障害、呼吸器障害、筋肉障害、血液障害、肝障害、腎機能障害、消化器障害**と大分類だけでも多数あります。菅野彊氏による副作用分類「薬物過敏症型」では「ごく少量で、**あらゆる臓器**に起こりうる」とありましたがまさにその典型といえます。一方でＩＣＩによる irＡＥは「薬物過敏症型」副作用なのですが薬理作用からみると「薬理作用型」副作用でもあるわけです。

また菅野彊氏講演では過敏型副作用はほとんどが**半年以内**に起こるとありました。「日経ＤＩﾌﾟﾚﾐｱﾑ版 2024/6 版 35P」ではオブジーボ®の１５種類の irＡＥの発症時期(中央値)が紹介されていますが、その内**１３種類の中央値が半年以内**に位置しています。中央値で表現されているためそのバラツキは大きく、１日目から発症している例から６７８日後つまり約２年後に発症する例もあります。しかし「薬物過敏型」副作用は**大多数が半年以内に発症**しやすいと考えてもよさそうです。

一例を示すと１型糖尿病があります。膵臓のβ細胞関連蛋白質に対して自己免疫反応を起こしたと考えられます。中央値は９９日後で下限値は６４日、上限値は１９７日となっています。最近急に血糖値が上昇しインスリン注射が処方されてた患者さんがいたらひょっとしたらＩＣＩによる治療を受けている患者さんかもしれないと思う必要がありそうです。

## 4. まとめ

がん治療の支持療法や本来の患者さん自身のもつ疾患治療薬の処方箋をもって保険薬局を訪れる患者さん達もいると思われますが、新たな症状の訴え、検査値の異常値がでた際は過去にＩＣＩ治療を受けたかの確認をしてみる必要も今後はでてきそうです。

（終わり）

## 517）ＯＴＣ４８　（2024 年 6 月 13 日）

女性アイドルグループＡＫＢ４８が出てきて以降、その派生系やライバル系の坂道グループ、モーニング娘〇〇なども世の中を賑わしています。今回は少し異なるグループの紹介になります…。

### 1. ４８薬効群のＯＴＣ薬

健康サポート薬局の制度が生まれたのは２０１６年(平成２８年)１０月でしたから、すでに８年近くになります。健康サポート薬局は地域における薬局の役割を明確化した理念であり、地域住民のための健康情報提供の拠点薬局の存在としての位置づけとしています。裏を返せば大中規模の病院の前にある複数の門前薬局の存在を否定する制度とも解釈できます。また今年度の診療報酬改定では近年多くなってきた敷地内薬局に対して厳しい改定が行われそのグループ内薬局が敷地内薬局の赤字を補填するような構造になってきた印象があります。私のようにかつて病院で外来患者対応の充実を図った方が良いという意見をもっていた者にとっては今さら敷地内薬局化する位なら院外処方を出す意味がなくなり最初から病院薬剤師に外来患者に対する服薬指導料を付けた方がどれだけ患者にとって良かったかと思ってしまいます。１９９０年代では予測が付かなかった位の薬手帳の普及やＩＴによる医療情報の共有化(まだまだ不十分ですが)、薬価差益の削減政策などそれらが先見の銘を持って実施されていたなら現在のような薬剤師不足や乱立した薬科大学の入学定数不足問題などは起こりえなかったでしょう。でもこれらは結果論です。我々はいつも結果を受けながら未来を目指さないと行けない存在なのでしょう。

話は遡りますが健康サポート薬局の役割が明確化された時に４８薬効群のＯＴＣ医薬品の配置が求められました(俗にこれを“ＯＴＣ４８”と呼んでいるようです)。さらに今年の診療報酬改定(薬科)の地域支援体制加算の施設基準の一つとして「要指導医薬品及び一般用医薬品の販売」が追加され、かつ４８薬効群の全ての備蓄が求められました。一方でＯＴＣ４８すべてを備蓄している薬局は健康サポート薬局で８％、健康サポート薬局ではない薬局で１０％(n=731/日経ﾄﾞﾗｯｸﾞｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝ 2024 年 6 月より)でまだ１８％の薬局しか備蓄していない結果となっています。しかし、今回の調剤報酬改定を受けてさらに備蓄する薬局数は上昇すると思われます(そこにＯＴＣ薬メーカーの戦略はあるんか…？)。

### 2. 登録販売者が取り扱う薬効群

一時期登録販売者の学習会講師をやったり薬局で取り扱うＯＴＣ医薬品の学習会もやったりしていましたがその際に利用したテキストには大きく１６項目の薬効群がありました。その内容は次のようになります。「精神神経に作用する薬、呼吸器官に作用する薬、胃腸に作用する薬、心臓などの器官や血液に作用する薬、排泄に関わる部位に作用する薬、婦人用薬、内服アレルギー用薬、鼻炎用点鼻薬、眼科用薬、皮膚に用いる薬、歯や口中に用いる薬、禁煙補助剤、滋養強壮保健薬、漢方処方製剤・生薬製剤、公衆衛生用薬、一般用検査薬」。もちろん登録販売者用なので要指導医薬品や第１類医薬品は含まれませんが、この１６項目がさらに細分化されており、ＯＴＣ４８はその中から４８項目医薬品が抽出されているわけです。

### 3. ＯＴＣ４８に含まれる一般用医薬品の評価

これまで何年かにわたり実際に薬局で陳列している一般用医薬品の学習会をしてきました。私自身も利用してよく効いたＯＴＣ薬もありましたが、これは効くのだろうか？と不思議になる薬も存在しています(エビデンスの再確認をお願いしたい！)。以下学習会の中で取り扱った一部を紹介してみます。

**①動脈硬化用薬「コレストン®：(　)内は１日量」**

パンテチン(375mg)、大豆油不けん化物(600mg)、ビタミンＥ(100mg)の３種類を配合した薬です。パ

ンテチンは医療用の６３％、大豆油不けん化物は医療用の５０％(今はありませんが昔医療用でモリステロール®がありましたのでその常用量からの割合)、ビタミンＥは医療用とほぼ同量で、いくら軽度の症状の改善とは言え医療用の２／３量や１／２量でどれだけの効果が期待できるのでしょうか？少ない量同士でも配合すれば効果が出るのでしょうか？そしてそのエビデンスはあるのでしょうか？恐らくＯＴＣ配合薬のエビデンスは無いと思われます。そこに研究する価値があるのか？とメーカーも医師も飛びつくようなテーマでは無いと思えるからです。

**②その他の滋養強壮保健薬「パニオン®ｺｰﾜ錠：(　)内は１日量」**

アデノシン３リン酸２Na(ＡＴＰ60mg)、チアミン(24mg)、リボフラビン(1.5mg)、ピリドキシン(24mg)、シアノコバラミン(60μg)。主薬はＡＴＰと考えられますが、昔から効果が疑問視されている薬です。医療用内服薬のインタビューフォームを見る限りプラセボと較べて吸収されたとは思われずＡＴＰ注射薬のインタビューフォームを見ても血中で直ぐにアデノシンに変化するとあります。

☛パニオン®の効果はＡＴＰではなく、他のビタミンＢの総合効果ではないのか？と思わせる製品です。医療用の世界で効果が今一つ、もしくは効果に疑いの目が向けられている成分を少し効果のありそうな多成分と配合してＯＴＣ薬の分野で息を吹き返している？ように感じます。

**③漢方製剤「ナイシトールＧａ：(　)内は１日量」**

ＯＴＣ薬の漢方薬は私にとって不思議な世界です。医療用の５０％量未満～１００％量(満了処方)まで揃っているからです。何か厚労省での特別な取り決めがあるのでしょうが私には分からないままです。ナイシトールの名称は「**内脂**肪を**取る**」という商品名にありがちな洒落から来ているのだと思いますが、本体は漢方薬の**防風通聖散**になります。この漢方薬は１８種類の生薬から構成されており、私が大学病院時代に調剤した中でもその多種類以上に細かい生薬や粉状の鉱物性生薬があったりするため調剤に大変苦労した漢方薬の一つでした。そのエキス剤になるのですが**Ｇａ**製品は医療用の６２％量しか入っていません。一方**Ｚａ**製品もあるのですが、こちらの方は満了処方(医療用と同量)になっています。選択肢があって良いという考え方もあるかもしれませんが、決して安くはない６２％量を１ヵ月飲んで効果無いからと満了処方を飲んでもらうのは患者さんのためにはどうなのだろうか？と思ってしまいます。医療用と同量の満了処方を飲んでもらい効果はあるものの副作用が強いようなら１回４錠のところを１回３錠や２錠に漸減療法が良いような気もします。

## 4. いずれにしても

健康サポート薬局や地域支援体制加算の算定要件を満たすために、機械的にＯＴＣ４８の中でもエビデンスがはっきりしていないようなメンバーを備蓄しておくのはいかがなものかと感じてしまいます。

本当は地域の医療や健康をサポートのために存在する薬局のはずが、その薬局の経営維持のために推しでもないＯＴＣ４８のすべてを備蓄したために、期限切れ間近のＯＴＣ薬を産み出して最終的に廃棄処分になってしまう危惧すらあります。学習会はしたものの現実に販売実績の無いＯＴＣ薬も結構ありました。国はサステナブルな世の中にしようと推進しているはずなのに逆行する施策も一部で取っているような気がします。さらに言うならば個々の薬局での先発薬と複数メーカーの後発薬の存在もデッドストックになり国の不要な損害になっている気がします(薬局間個々の工夫で期限切れをしないようにしていると思いますが、地域の薬剤師会の真剣度により差がでそう)。患者さんの飲み忘れによるデッドストックは財務省も目を光らせて無駄を無くすように厚労省に圧力をかけているようですがＯＴＣ薬のデッドストックや後発薬のデッドストックにも注目しているのでしょうか？

(終わり)

## 516）フォース・ワーミー　（2024 年 6 月 6 日）

岡目八目(おかめはちもく)という言葉があります。囲碁から来た用語だそうですが囲碁を打っている当人同士より傍目から見ている人(岡目)の方が冷静に対局を見極めて碁の打ち方の八目先まで読めているという意味で一般に「当事者より第三者の方が物事を冷静に見極められている」という意味で利用されます。今回は冷静かどうか不明ですが自分なりの意見を書いてみます。

### 1. 薬局症例カンファレンスの話題から

**トリプルワーミー**については本ニュース４５８号(2023 年 2 月)でも紹介しましたが、今回は日経ドラッグインフォメーションプレミアム版 2024 年 4 月号に掲載されていた「症例カンファレンス」の記事の内容からになります。患者さんは**８０歳女性**で、現病歴は心肥大、緑内障、白内障、変形性膝関節症、脂質異常症、アレルギー性鼻炎などがあります。処方薬は外用薬も含めて**１３成分**で明らかにポリファーマーシーです(具体的な薬剤名は著作権の問題にもなりそうなので、その多くは伏せます)。直近の**標準化ｅＧＦＲは２６．４**と低いレベルを推移しています。

カンファレンスの中で相互作用の問題として議論されていた内容の一つに**トリプルワーミー**の話がありました。その処方の組合わせを下記に示すと

**①バルサルタン**(②との配合錠、ＡＲＢでＲＡＳ阻害薬の一つ)：１日１回朝食後

**②ヒドロクロロチアジド**(①との配合錠、**サイアザイド系**利尿薬の一つ)：１日１回朝食後

**③ロキソプロフェン**錠(ＮＳＡＩＤｓの一つ)：１日１回朝食後

現在の患者さんの**主訴は膝の痛み**で、腎機能低下も考慮してロキソプロフェンを１日１回朝食後として日中の痛みを軽減していると思われると考察しているのですが、朝方３時～４時にトイレに行く時に痛みがあって足を引きずってトイレに行くというのでＮＳＡＩＤｓではないアセトアミノフェンを夜に追加してはどうかと検討しています。さらにバルサルタンとヒドロクロロチアジドの**配合薬**(コディオ®)ではそれぞれの成分への意識が希薄になるためトリプルワーミーを見落としているのではないかとも考察しています(一方で配合錠は処方単純化には有用な手段になることは忘れないように)。

### 2. トリプルワーミーについて

本ニュース４５８号ではＲＡＳ阻害薬とループ系利尿薬(一般的な書籍では利尿薬としか表現されていません)とＮＳＡＩＤｓの３剤の組合わせをトリプルワーミーとして取り扱いました。当時のニュースから簡単に復習すると

**(1) ＲＡＳ阻害薬**

ＡＲＢとＡＣＥＩの総称。糸球体輸出細動脈でアンジオテンシンⅡの作用を阻害して血管拡張に作用し糸球体内圧を下げて腎臓保護的に作用する一方で**糸球体ろ過量を減少**する。

**(2) ループ系利尿薬**

ヘンレループの上行脚部のＮａ-Ｋ-Ｃｌ共輸送体を阻害して特にＮａの再吸収の抑制が水の再吸収の抑制につながる**強力な利尿薬**の位置づけ。その利尿作用が循環血液量を減らし、かつ腎臓内循環血液量までを減らすようになると**糸球体ろ過量が減少**する。

**(3) ＮＳＡＩＤｓ**

糸球体輸入細動脈を拡張するように作用するプロスタグランジンの合成を抑制するため輸入細動脈が収縮して糸球体に入る血液が減少し糸球体内圧を下げて**糸球体ろ過量を減少**させる。

☞以上のように**３種類**の薬剤を使うと**糸球体ろ過量を急激に減少**する可能性があり**急性腎障害（ＡＫＩ）**を引き起こし兼ねないため**トリプルワーミー**と呼ぶのでした。

## 3. 今回の症例検討について

今回の記事を読んでいて違和感を覚えたのはトリプルワーミーの構成薬剤の中の②**サイアザイド系利尿薬**(ヒドロクロロチアジド)の部分です。なぜならサイアザイド系利尿薬はループ系利尿薬と較べると利尿作用は弱く、もっぱら血管拡張作用を期待して高血圧用薬として利用されているイメージしかないからです。私も現役時代にサイアザイド系利尿薬を投与された患者さんに頻尿傾向はないですか？と聞いても無いよとの回答が多かったこともあります(ちなみに降圧効果は添付文書量の半量程度で得られるとされています)。さらにK保持性利尿薬(今ではMR拮抗薬と呼ばれています)も臓器保護薬として利用されて利尿薬としての利用は限定的です。個人的にはそれら２種類の利尿薬をループ系利尿薬と同様にトリプルワーミーの１つの構成薬として挙げて良いのか？と疑問の残るところです。今回参考にした日経ドラッグインフォメーションさんが発行している「長澤將著：慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023 年)」で紹介されている利尿薬の記事では次のように紹介されています。

**①ループ系利尿薬**

・Ｎａの再吸収を抑えて水分の再吸収を抑える薬。

・体液量が減少している状態で利用すると脱水状態となる。

☛浮腫、脱水を主目的とした薬と言える。

**②サイアザイド系利尿薬**

・Ｎａの排泄効果が高く、塩分過剰の高血圧患者に降圧目的で使われる薬。

・ループ系と較べると体液量を減らす効果はかなり弱く(長澤医師の印象としてループ系の１～２割程度)、脱水にさほど注意を払う必要はない。ただし低Ｎａ血症には注意が必要。

☛ＮａイオンのＮａ排出が目的で血管拡張作用もあり降圧効果を目的とした薬と言える。

**③ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(K保持性利尿薬)**

利尿・降圧効果は弱く、利尿薬としてではなく臓器保護を目的とした薬。

☛アルドステロンの効果を阻害するため高Ｋ血症には注意が必要。

## 4. まとめ

本例は標準化ｅＧＦＲが３０未満と腎機能の低下は明らかなのですが、それでもサイアザイド系利尿薬をトリプルワーミーの一剤として加えて良いのか私には疑問でした。**実際にはどうなのでしょうか？**

なおＣＫＤが進行してくると腎でのビタミンＤ３の活性化が損なわれ低Ｃａ血症になる場合がでてきます。その際に活性型ビタミンＤ３製剤を利用して血清Ｃａ値を上げようとしますが、逆に高Ｃａ血症の副作用がでる場合があります。高濃度Ｃａが尿細管にあるＣａ受容体に作用するとヘンレ上行脚のＮａ等の再吸収や集合管のアクアポリン発現抑制などが起こり尿の濃縮機能を抑制してしまいます。前述のトリプルワーミーの薬剤に活性型ビタミンＤ３製剤が加わると脱水症状の悪化リスクが高まります。この４剤併用を**脱水症状のフォースワーミー**(fourth whammy)と呼ぶそうです。

ところで前回のカンファレンス記事までのオーガナイザーは病院医師でしたが今回からは保険薬局の薬剤師でした。何が目的のカンファランスなのかにもよりますが、処方意図を臨床の立場で類推できる現場の医師がオーガナイザーの方が良いと個人的には思いました。病院薬剤師から保険薬局薬剤師へと処方医から離れる存在になるほど処方内容の意図が想像の産物になりかねないと思うからです。

(終わり)

## 515）アドレナリンの血圧反転　（2024 年 5 月 27 日）

薬剤師なら一度は聞いた用語だと思いますが、若い薬剤師と高齢薬剤師、その中間の薬剤師達ではその記憶の深さも曖昧になっているかもしれません。私の若い頃は「エピネフリン反転」、今は「アドレナリンの血圧反転」と呼ばれているようです。今回は薬理学の基本的概念が保険薬局の実臨床の場で遭遇するかの問題になります。

### 1. アドレナリンの特徴

基礎中の基礎になりますがアドレナリン(エピネフリン)は副腎髄質で合成され血液中に分泌されるホルモンになります(ノルアドレナリンも副腎髄質から分泌され分泌量比は８：２)。様々な臓器にあるα受容体とβ受容体に作用しますが、臓器によってそれらの受容体の比率などが違うため反応も様々になります。血圧反転は主に血管に影響して起こるため血管に注目すると血管に存在するα１受容体をアドレナリンが刺激すると血管収縮を起こし血圧が上昇、またβ２受容体を刺激すると血管拡張を起こし血圧が下降します。どこの臓器の血管にα１受容体とβ２受容体が優位に存在するかによって話も異なってきますが、一般的に血管ではα１受容体がβ２受容体より優位に存在していると考えていきます。

### 2. アドレナリンの血圧反転の復習

アドレナリンはα受容体にもβ受容体にも作用しますが、血管ではより優位に存在しているα１受容体に作用してβ２受容体への刺激は弱くなるため拡張性が差し引かれて血管収縮作用を示します。つまり**血圧を上げます**。一方、予め選択的α受容体遮断薬フェントラミンを投与して***α１受容体を遮断***しておいた後にアドレナリンを投与すると残された血管の***β２受容体にのみ作用***しますから**血管拡張作用のみ**を示し、**血圧を下げます**。このアドレナリンの血圧を上昇させたり、下降させたりする不思議な現象を「血圧反転」と呼んでいる訳です。この現象はアドレナリン受容体の多様性発見につながった記憶しています。最近では「**プロプラノロールによるアドレナリンの血圧増強作用**」という現象も薬剤師の国家試験の解説書に紹介されています。非選択性β受容体遮断薬のプロプラノロールを予め投与しておくと血管のβ２受容体が遮断された状態になります。そこにアドレナリンを投与するとβ２受容体は既に遮断されているので血管拡張性の要素は全く無くなり、α１受容体にのみ作用するため血管収縮作用が強まり血圧上昇がより増強されるという現象です。

### 3. 保険薬局の現場でアドレナリンの血圧反転は経験するのか？

これまで書いてきた内容は動物実験レベルの話で交感神経刺激薬の作用の理解のための話だと思っているのですが、実際の医療現場でアドレナリンの血圧反転に遭遇する機会はあるのでしょうか？

医療用医薬品でアドレナリンの製品は「ボスミン®注射」で保険薬局とは縁が無さそうです。「ボスミン®外用液」と「エピペン®」は取り扱っている薬局もありそうですが内服薬ではないので無視してよさそうです。一方、医療用医薬品でフェントラミンの製品は「レギチーン®注射」がありますが、これも私が病院薬剤師をやっていた時の検査薬としてのみに出くわした薬なので保険薬局とは縁が無さそうです。つまりアドレナリンとフェントラミンの組合わせによる「血圧反転」の現象は保険薬局の現場業務とは無縁と考えて良さそうです。では似た薬ではどうなのでしょうか？

αとβの両受容体刺激作用をもった薬とα１受容体遮断作用をもった薬は日常的な調剤業務で遭遇するのでしょうか？

### 4. 想定しうるαとβ刺激薬とα１遮断薬の組合わせ

**①β２刺激薬を手がかりに**

最近の薬は受容体への選択性の高い薬が多いので保険薬局で利用されるαとβ両刺激薬は思い付きません。「血圧反転」の中で出てくるβ２刺激作用に着目するならば**気管支拡張薬**関連です。気管支のβ２受容体に作用して気管支を拡張する薬になりますがα受容体には作用しない薬のようです。臓器選択性があるとうたわれていますが血管のβ２の作用も少なからずあり血管拡張作用と思わせる顔面潮紅や蒼白の副作用があり、またβ２>>β１の選択性があるとは言いながら心臓への刺激作用と思われる動悸、頻脈といった副作用もあります。ということで**β受容体間での選択性**に関する問題はありそうですが、α受容体との選択性はほとんど関係がなさそうです。それでも一覧を挙げると…

**【代表的な内服のβ２刺激薬一覧】**

**イソプレナリン**(ﾌﾟﾛﾀﾉｰﾙ®S：顔面潮紅・蒼白・血圧変動、心悸亢進・頻脈)、**テルブタリン**(ﾌﾞﾘｶﾆｰﾙ®血圧変動、頻脈・動悸)、**フェノテロノール**(ﾍﾞﾛﾃｯｸ®動悸、頻脈)、**プロカテロール**(ﾒﾌﾟﾁﾝ®動悸・頻脈、ほてり等)、**ツロブテロール**(ﾎｸﾅﾘﾝ®心悸亢進、顔面紅潮)、**トリメトキノール**(ｲﾉﾘﾝ®散：血圧変動、心悸亢進)、**サルブタノール**(ﾍﾞﾈﾄﾘﾝ®錠：心悸亢進・脈泊増加、血圧変動)。

添付文書の副作用を見てもβ受容体選択性に関するものが多く、いずれもα、β受容体ともに刺激するアドレナリンとは異なりますからこれらはアドレナリンの血圧反転には寄与しないと考えられます。

しかしそれでもβ２選択性の高い鎮咳薬の中で**α、β受容体の両方に作用**する薬があります。それは**エフェドリン**と**メチルエフェドリン**(ﾒﾁｴﾌ®散)で医療用医薬品の製品は限定的ですが、多くの**一般用医薬品の成分**として利用されている一方で濫用の恐れがある成分として厚労省から指定を受けています。

エフェドリンもメチルエフェドリンも一部の作用は交感神経終末のシナプス小胞での置き換わりにより放出されたノルアドレナリンの作用によるとされています。ノルアドレナリンの作用はβ１>>β２で気管支β２受容体への作用は弱く、主な気管支拡張作用はエフェドリンやメチルエフェドリン本体に依ると思われます。いずれにしてもβ２選択性は弱いので喘息薬としては他のβ２選択性カテコールアミンにその座を奪われています。副作用からみると顔面蒼白があり血管拡張性の**β２受容体への刺激**が想定され、また鼻粘膜血管収縮作用から鼻づまりに応用されることから**α１受容体への刺激**作用があると考えられます。反応は弱いかもしれませんが「血圧反転」の条件を満たす薬剤と言えます。

**②α１遮断薬**

「アドレナリンの血圧反転」のもう一方の薬で思い付くのは「前立腺肥大に伴う排尿障害」治療薬の一連のα１受容体阻害薬になります。タムスロシン(ﾊﾙﾅｰﾙ®)、ナフトピジル(ﾌﾘﾊﾞｽ®)、シロドシン(ﾕﾘｰﾌ®)等が利用されていますがいずれも重大な副作用に血圧低下にともなう一過性の意識喪失がありますから前立腺のみならず、選択性は低くても血管のα１受容体を遮断するのは明らかです。

## 5. 日常的な薬局業務で起こるかもしれない「血圧反転」とは

血圧反転で最初に登場するのはα１受容体遮断薬でしたから、ある高齢男性患者がタムスロシンを長期に服用していたとします。ある日、咳を伴う風邪を引いてメチルエフェドリンを含む風邪薬(例えばベンザ®エースＡ錠)を３日間服用したとします。タムスロシンで正常血圧を保っていた傾向があるこの男性の血圧は「**血圧反転**」によって**低血圧となりふらつき転倒**してしまう可能性はあるでしょうか？

この一般用薬には他にアセトアミノフェン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、カフェイン、ヘスペリジン、トラネキサム酸が配合されています。また服用前の相談する対象者として「高齢者、排尿困難」が挙げられており今回の患者の条件と一致しています。相談されたら「**血圧反転**」にまで発想を飛ばせるでしょうか？そもそもこの事例は血圧反転を起こしうるのでしょうか？まあ短期の風邪薬の服用なので気にとめる必要はないというのが結論になるのでしょうが。

（終わり）

## 514）抗てんかん薬の高齢者処方例　（2024 年 5 月 16 日）

### 1. てんかん患者Ａ氏（６９歳男性）の処方例

十数年前に小さな脳梗塞に伴う焦点発作（旧、部分発作）、さらに続く焦点意識減損発作（旧、複雑部分発作）を経て初発の全般発作を起こしたＡ氏にＢ病院でバルプロ酸Ｎａ徐放錠（ﾃﾞﾊﾟｹﾝ R®）が処方され十年間以上安定した状態を保っていました。四年ほど前に全般発作が再発したためＣ病院に救急搬送され処方薬がレベチラセタム（ｲｰｹﾌﾟﾗ®）に全面的に変更になりました。その後Ｂ病院に戻ったものの二年以内に焦点発作を起こしたためラコサミド（ﾋﾞﾑﾊﾟｯﾄ®）が追加となりましたが焦点発作は治らずある日の時間外にＤ病院の救急外来を受診、フェノバルビタールの点滴を受けたところ改善すると共に発作時頓用にフェノバール®錠が５回分処方されました。その後主治医のいるＢ病院で処方内容の再検討が行われた結果ラコサミドは併用しレベチラセタム漸減・中止してバルプロ酸Ｎａ徐放錠を前回より増量して全面切り替える途中経過の段階のＡ氏が㋑の処方を持ってきて薬局で次のような質問をしました。

**①処方内容変更前と直近の処方**

**㋐** Ｄ病院救急外来以前のＢ病院処方

| | |
|---|---|
| ﾚﾍﾞﾁﾗｾﾀﾑ 500mg 錠 | 4 錠 |
| ﾗｺｻﾐﾄﾞ 100mg 錠 | 2 錠 |
| １日２回　朝夕食後 | |

Ｄ病院救急外来
ﾌｪﾉﾊﾞｰﾙ 30mg 錠
発作時頓用 5 回分

**㋑** Ｄ病院救急外来以降のＢ病院直近処方

| | |
|---|---|
| ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸 Na 徐放錠 200mg 錠 | 4 錠 |
| ﾗｺｻﾐﾄﾞ 100mg 錠 | 2 錠 |
| １日２回　朝夕食後 | |
| ﾚﾍﾞﾁﾗｾﾀﾑ 500mg 錠 | 1 錠 |
| １日１回　朝食後 | |

ﾚﾍﾞﾁﾗｾﾀﾑからﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸更に増量変更中

**②Ａ氏からの質問**

**「先生に聞き忘れたのですが、Ｄ病院の救急外来で発作時頓用として渡された薬（フェノバール錠）がまだ残っているのですが焦点発作が起こった時に飲んでも大丈夫ですか？」**

**③薬剤師としての適切な回答は次のどれだろうか？（二者択一）**

**ａ．**「フェノバルビタールには酵素誘導作用がありバルプロ酸Ｎａの血中濃度を下げる可能性がありますが添付文書では併用注意の段階であり、また頓用利用であればその酵素誘導もそれほど起こるとは考えられないので飲んでも大丈夫です」と答える。

**ｂ．**「フェノバルビタールとバルプロ酸Ｎａは併用注意で禁忌にはなっていないものの、現在焦点発作が起こらないようにしている最中なので医師に疑義照会をしてみます」と答える。

☛「**適切な回答**」と問われれば**ｂ．**しかないと思われます。その背景にあるのは現在焦点発作を起こさないようにしている最中だという点です。焦点発作の存在は、かつて全般発作に進展した体験がある患者にとっては日常生活の特に精神状態に大きなダメージを与えかねません。その情報を薬剤師が患者対応している時にどこまでひきだせるかによって服薬指導や疑義照会のポイントも違ってきます。一般に「併用注意」の場合は主治医に疑義照会せずに「このような症状がでる場合もある」と注意喚起して様子を見る事例が多いと思います。いちいち併用注意を疑義照会していては医師、薬剤師ともに疲弊してしまうからですが今回の例はその例外という事例になるでしょう。

ちなみにＡ氏は薬剤師だったため実は主治医との間で様々な情報交換が行われていたそうです。

### 2. 保険薬局の薬剤師が感じるかもしれない疑問（以下文体表現は、いる、いた調）

**①なぜＡ氏はＢ、Ｃ、Ｄ病院と３病院を受診したのだろうか？**

むやみに病院を変更するのは良くないと言われているが今回はそれとは違うようだ。その地域の救急体制の問題で初回の全般発作の際には救急車でＢ病院に搬送されたためにＢ病院の担当医師が主

治医になった。２回目の全般発作時の救急担当病院はＣ病院だったのでＣ病院の救急担当医はバルプロ酸Ｎａには注射が無いため注射薬があるレベチラセタムが最善と考え救急搬送時に同点滴薬に変更しさらにバルプロ酸Ｎａから全面的にレベチラセタム内服薬に切り替え退院させた。その後Ｂ病院の主治医もレベチラセタム単剤を継続した。しかし２年以内に焦点発作が起こるようになり焦点発作に有用なラコサミドを追加併用した。しばらくは平穏だったが２ヵ月を待たずに焦点発作が頻発し始めたためＢ病院を受診しようとしたが、その日は土曜日でＢ病院が休診日だったため救急当番病院のＤ病院の救急外来を受診せざるをえなかった。その地域の救急体制の問題もありＡ氏は３病院を受診せざるを得なかったが、その度に一から病状経緯を説明せざるを得ず主治医のいるＢ病院のカルテ情報の共有化が遅れているとＡ氏は感じたという。情報の共有化は個人情報の漏洩と紙一重ではあるがセキュリティーを強化した上で医療ＤＸの推進が望まれるとＡ氏は強調していた。

**②なぜ一度全般発作を起こしたことのあるバルプロ酸に処方は切り替えられようとしているのか？**

**(1)バルプロ酸ナトリウム徐放錠(デパケンR®等)について**

主に**全般発作**に利用されるが注射薬はなく内服薬のみ。血中濃度と抗てんかん作用に相関性があり有効血中濃度のチェックが必要(40～120μg/mL;近年下限は **50**μg/mL とされる)。カルバペネム系とは併用禁忌。フェノバルビタールとは酵素誘導により併用**注意**になっている。バルプロ酸は 40%がグルクロン酸抱合、30～35%β酸化、10%が CYP 酸化、他はω酸化等が関与しフェノバルビタールによる CYP 酵素誘導の影響は少ないと言える。脳内 GABA 濃度増加作用が抗てんかん作用に関与するとされている。持続性製剤のため Tmax は 10 時間前後、血中濃度半減期は 12 時間前後となっている。

**(2) レベチラセタム(ｲｰｹﾌﾟﾗ®)について**

**焦点発作**が適応症の最初にでてくるが**全般発作**への進展例も含まれる。注射剤もありﾊﾞｲｵｱﾍﾞﾗﾋﾞﾘﾃｨｰが 100%なので内服薬と 1 日量は同量。救急外来に対応したＤ病院医師の印象では**痙攣**を伴うてんかん発作へのレベチラセタムの点滴注射の効果は浅いが幅広いてんかんに効くとのこと。さらに同医師の経験によるとジアゼパム注射が最も痙攣発作に効果があるものの持続時間は短く、フェノバルビタール注射の抗痙攣効果はジアゼパムに劣るものの持続時間が長いという。レベチラセタムは主にシナプス終末小胞蛋白質 2A(SV2A)との結合がてんかん発作抑制に関係するとされている。代謝酵素 CYP は関与しないが腎排泄型薬なので腎機能低下時には要注意。血中濃度半減期は 8 時間前後。

**(3)ラコサミド(ﾋﾞﾑﾊﾟｯﾄ®)について**

カルマゼピン(ﾃｸﾞﾚﾄｰﾙ®)と同様に**焦点発作**の第一選択薬の位置づけ。全般発作への進展例も含まれる。カルバマゼピンと同じく Na チャネルの抑制作用をもつがカルバマゼピンと異なり緩徐な Na チャネルの不活性化を促進する。臨床効果ではカルバマゼピンとの非劣性効果が確認されている。注射剤もあり本剤もﾊﾞｲｵｱﾍﾞﾗﾋﾞﾘﾃｨｰが 100%なので内服薬と 1 日量は同量。一部 CYP 系代謝酵素が関与するが腎排泄型薬なので腎機能低下時には要注意。血中濃度半減期は 14 時間前後。

**暫定的な回答**：Ａさんのバルプロ酸単独処方当時の血中濃度は 60μg/mL 前後で治療域ではあったが低めだった。バルプロ酸では十年以上の安定期があった実績があり、また機序的にＧＡＢＡ増強作用と同様のフェノバルビタール点滴が焦点発作にも有効そうであったことなどからレベチラセタムの継続よりは同じＧＡＢＡ増強作用のある再びバルプロ酸の増量に切り替えて部分発作抑制のラコサミドとの併用がＡさんの体に合っているのではないかと診断され現在経過観察中とのことである。

（終わり）

## 513）アライ®（オルリスタット）の禁忌について　（2024 年 5 月 9 日）

本ニュース５１０号で内臓脂肪減量薬として既に紹介した要指導薬になります。この４月に販売開始されて本薬を販売する薬剤師は様々な学習をしていると思いますが今回はアライの添付文書の中で「してはいけないこと(禁忌)」の(7)で記載がある１１種類の診断のある人の話になります。前回は私の解釈不足でBMI35以上の人も１１種類診断のある人に含めましたが**BMI35以上の人は単独で禁忌**となります。BMI35以上の人はそれだけで受診勧奨になると思われます(サノレックス®(ﾏｼﾞﾝﾄﾞｰﾙ)の適応症参照)。BMI25以上35未満で既に１１種類のどれかの診断を受けている人が禁忌の対象となります。

### 1.大前提

アライは要指導薬とは言え一般用医薬品の範疇になります。ここでは**①軽度な疾病の改善**というよりは肥満対策なので**②生活習慣病に伴う症状発現の予防**に相当すると考えられます。いずれにしても禁忌に記載された疾患の人は既に**医師の診断を受けて治療を受けている**人になるためアライの利用は**医師の判断を仰ぐ必要**があります。医師に黙って利用していると医師が自分の治療法が正しいと判断して結果的にアライ利用者の本来の治療に影響が出てくるかもしれません。逆に言うと医師が併用しても構わないと言えば使っても良いという事になります。さらに言えば１１種類の病気の基本治療は**肥満の是正**になりますから診断確定前の各病気の予備群がアライを求めて薬局に相談にくるケースが多いでしょう。添付文書によると服用して３～６ヵ月経過しても効果が見られない時に薬剤師に一つの決断を求められています。予備群ではなくなるかもしれない時期と言え一般用薬の限界時点と言えるでしょう。本ニュースでは１１種の疾患での肥満解消が何故基本療法になるかの意味を復習してみましょう。

### 2.１１種類の診断病名と肥満の関係

**①耐糖能障害(２型糖尿病・耐糖能異常等)**

肥満は肥大化した脂肪細胞から分泌されるTNFαや遊離脂肪酸がインスリン抵抗性を増し、またDPP-4も分泌されGLP-1を分解して血糖値を増加する方向に働きますから耐糖能障害者には肥満の是正は必要です。一方で悪影響についてですが海外ではオルリスタットは既に利用されていたので2003年の文献(PMDI:12915676)になりますが、そこではオルリスタットによる脂肪消化阻害はより急速な胃内容物排出とインクレチン反応低下を招き、脂質代謝は抑制されるものの炭水化物の胃内排出が促進されて食後血糖値を高める可能性があるとしています。つまり糖尿病予備群の肥満の人がアライを買い求めて服用すると半年後には体重は減少したものの糖尿病が進行してしまう可能性が指摘されています。

**②脂質異常症**

肥満の原因は食事に含まれる中性脂肪(トリグリセリド)の過剰な取込みがメインになります。中性脂肪が分解されアセチルＣｏＡになると、これを出発点とするコレステロール合成が進みます。さらに前項のように血糖値が上昇すればブドウ糖から代謝されたアセチルＣｏＡも増えます。つまり血糖値上昇も血中コレステロール濃度上昇につながってきます。体内のコレステロールのうち食事由来は３０％程度で残りの７０％は糖質や脂肪酸由来のアセチルＣｏＡになりますから血中の中性脂肪や血糖値の上昇も侮れない血中コレステロール値上昇の原因になるようです。「肥満の改善＝中性脂肪取り過ぎの抑制」が脂質異常症の改善につながります。

**③高血圧**

肥満になると小型脂肪細胞から肥大化した脂肪細胞になっていきますが、そこからはアンジオテンシノーゲンが分泌され血圧を上げる原因となりえます。高血圧は動脈硬化のリスク因子ですから肥満の是正はやはり必要となってきます。

**④高尿酸血症・痛風**

高尿酸血症は腎微小血管での尿酸刺激による傷害が血管内皮機能低下を惹起し、腎での血液循環の抵抗を増加して高血圧の誘因となり、一方の高血圧はＲＡＳ系亢進や交感神経系亢進があり腎輸出細動脈収縮に伴う腎髄質への血流不足(酸素不足)による乳酸蓄積、それに伴う乳酸と尿酸の交換促進(尿酸再吸収促進)により血清尿酸値が上昇するとされています。つまり高血圧と高尿酸血症は表裏一体と考えると肥満が高血圧のリスク因子である以上、高尿酸血症にとっても肥満の是正は基本治療と言えます。

**⑤冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症)**

①耐糖能障害、②脂質異常症、③高血圧の最終形ともいえる疾患ですから肥満是正は必須です。

**⑥脳梗塞(脳血栓症、一過性脳虚血発作)**

これも⑤と同様の理由になると考えてよいでしょう。

**⑦非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)**

過剰なアルコール摂取やウイルス性を否定できるのが本脂肪肝ですが、軽症例(NAFL)から肝硬変や肝癌に移行する例(NASH)があります。太りすぎを是正することが治療の第一歩とされています。

**⑧月経異常・不妊**

小型脂肪細胞からは善玉物質と呼ばれるレプチンや女性ホルモンであるエストロゲンが分泌されます。レプチンは摂食抑制や脂肪燃焼に働きますが生殖機能にも影響するとされています。肥満の際には脂肪細胞が小型脂肪細胞から肥大化脂肪細胞へと変化して、肥大化脂肪細胞からは悪玉物質呼ばれるTNFαやアンジオテンシノーゲン等の物質が分泌されるようになりレプチンやエストロゲンの分泌が減り女性ホルモン分泌のバランスに悪影響を与えるため月経異常や不妊につながると考えられます。

**⑨閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満低換気症候群**

これらも肥満によって気道が圧迫されて起こりやすくなる疾患で呼吸不全を伴う不眠症の原因になります。やはり肥満の改善が治療の第一歩となります。

**⑩運動器疾患(変形性関節症、変形性脊椎症、手指の変形性関節症**

肥満はその重量から膝や腰や脊椎に負担を強いるため各種関節症などに悪影響を与えます。また手指の変形性関節症と肥満の関係は、恐らくですが体を動かす時に手指を使って体を持ち上げたり移動する機会が多くなり、その際に手指に大きな負担をかけるために良くないと思われます。

**⑪肥満関連腎臓病**

肥満に伴う肥大化脂肪細胞から分泌されるアンジオテンシノーゲンが腎臓から分泌されるレニンと反応するとレニン・アンジオテンシン系が活性化され輸出細動脈が輸入細動脈より細くなり糸球体内圧を上昇させるため糸球体ろ過過剰と糸球体由来の高血圧を引き起こして肥満関連腎臓病となります。

## 3. 結局

１１種類の禁忌疾患はすべて「肥満の解消」が第一段階の治療になります。繰り返しになりますが基本的に「**これらの病名が付けられた人＝医師による診断がされ治療を行っている患者さん**」となります。

一方で基本的に「**一般用医薬品の対象者＝医師による診断がされる前の利用者さん**」になります。つまりアライ®(ｵﾙﾘｽﾀｯﾄ)は薬剤師によってその利用の有無が判断される医薬品になると言ってよい薬になりますから、１１種類の重要な疾患の**受診勧奨時点の判断を薬剤師に求められている結構に重要な薬**だと言えるでしょう。　　(終わり)

## 512）相反する副作用　（2024 年 4 月 23 日）

いくつかの薬の副作用を見ていると「便秘」と「下痢」と言ったように相反する副作用が出てきます。なぜなのか？と不思議に思った人も多いと思います。その機序も明確にはなっておらず個人差として片付けられているケースもあるかと思いますが、なんとなく機序が分かりそうな薬のお話です。

### 1. 便秘と下痢

ここではＣａ拮抗薬のアムロジピン(ﾉﾙﾊﾞｽｸ®)とニフェジピン(ｱﾀﾞﾗｰﾄ CR®)を例にとりましょう。

**アムロジピン**：添付文書；便秘(0.1～1%未満)、下痢(0.1%未満)

インタビューフォーム；便秘 12 例(0.1%)、下痢 2 例(0.02%)

**ニフェジピン**：添付文書；便秘(0.1～5%未満)、下痢(0.1～5%未満)

インタビューフォーム；便秘 12 例(0.21%)、下痢 3 例(0.05%)

これら両薬の添付文書の「その他の副作用」を見ると具体的な頻度は良く分かりませんが、しれっと「便秘」と「下痢」という相反する副作用が記載されています。インタビューフォームでは承認時までの調査と使用成績調査の累計結果が記載されており頻度の傾向が分かります。インタビューフォームからみると両薬とも便秘の方が下痢よりも起こりやすそうだなと解釈できます。

両薬ともジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬で作用機序は平滑筋の $Ca^{2+}$イオンの流入を抑制することで平滑筋収縮、つまり血管平滑筋の収縮を選択的に抑え拡張に作用して血圧を下げる薬になります。カッツング薬理学(原著９版)によると「ジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬の平滑筋への作用は血管平滑筋への作用が最も感受性が高いが弛緩反応は気管支、消化管、子宮でも見られる」とあります。この中で消化管の拡張作用に着目するとこれらのＣａ拮抗薬は腸管を拡げて腸管の蠕動運動を抑制して便秘を引き起こしても不思議では無いと考えられます。つまり過剰な薬理学的副作用と考えると頻度も高い可能性が考えられます。では一方の下痢はどのように考えれば良いのでしょうか？

これもどこかのニュースで触れたかもしれませんが腸管は多くの経口薬が吸収される部位でその濃度が最も高い部位であると解釈できます。それらの薬が腸管から吸収されるとなると微小な通過傷害が消化器で起こっても不思議ではありません。ほとんどの薬で消化器の副作用が見られるのはそのせいではないかと思ってしまいます。つまり薬物毒性的な副作用との位置づけになります。一時的にせよ傷害を受けた消化管が本来の作用を発揮できなくなって下痢になると考えられなくもないのですが、さらにその刺激が腸管神経系の刺激につながり、そこにあるアセチルコリン神経系を刺激して分泌したアセチルコリンが腸管に作用して腸管運動が活発になり下痢になるとも考えられます。こうなると薬物毒性的というより薬理学的副作用の過剰発現とも言えそうです。いずれにせよ便秘と下痢という相反する副作用は前者が直接的薬理学的副作用、後者が間接的薬理学的副作用と言えるのではないかと想像できます。

### 2. 傾眠と不眠症

この二つも真逆な副作用になります。ここでは抗てんかん薬のレベチラセタム(ｲｰｹﾌﾟﾗ®)とバルプロ酸ナトリウム(ﾃﾞﾊﾟｹﾝ R®)を取り上げます。

**レベチラセタム**：添付文書；傾眠(27.9%)、不眠症(3%以上)

インタビューフォーム；傾眠 193 例(35.5%)、不眠症 29 例(5.3%)

**バルプロ酸ナトリウム**：添付文書；傾眠(0.1～5%未満)、不眠(0.1%未満)

インタビューフォーム；傾眠・眠気 34 例(0.9%)、不眠 1 例(0.03%)

こちらの薬効群は脳神経に直接作用して脳神経の興奮を抑えるのが主たる作用になるため傾眠や眠気の頻度が圧倒的に高くなっています。これらは薬理作用の過剰発現型の副作用として理解できます。では不眠症の例数は少ないとは言え何故発生するのでしょうか？さらにレベチラセタムでは易刺激性、

激越、怒りと言った興奮性の副作用も報告されています。本ニュース 111 号では第 1 世代抗精神病薬（ドパミン受容体拮抗薬）が本来示すはずのないドパミン過剰状態を反映する副作用「遅発性ジスキネジア」を示す機序とは何かを検討しました。その時は抗ドパミン薬で長期間ブロックされていたドパミン受容体が活性化され短時間でも抗ドパミン薬の効果が切れた時に体内にあるドパミンの通常量でも受容体が過剰な反応を示し遅発性ジスキネジアを起こしうるという説を紹介しました。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムも作用する部位は異なりますが長期間ブロックされていた受容体部分の感受性が高まっており何らかの原因（例えば服薬忘れや服薬遅れ）によって興奮性の神経伝達物質が過敏になった受容体を刺激して興奮性の反応を示すのかもしれません。

脳神経は多様なネットワークを形成しており何がどのように作用しているのかを類推するのも不可能だと思われ、副作用が現われたからと言って安易に服薬を止めれば良いなどと言うと本来のてんかん発作が起こる可能性もあるので、そのような指導をする薬剤師を患者は信頼しなくなるでしょう。医師とよく相談して対応を検討するように指導するのが薬剤師としてはベストの服薬指導だと思います。

## 3. 房室ブロックと心室細動

抗不整脈薬のＩａ群**シベンゾリン**（ｼﾍﾞﾉｰﾙ®）等やＩｃ群**ピルシカイニド**（ｻﾝﾘｽﾞﾑ®）等で本来ならば副作用として心臓への過剰反応である**房室ブロック**を起こすのですが逆に**心室細動**など相反する副作用が生じます。いわゆる催不整脈と呼ばれる副作用になります。シベンゾリンでは房室ブロックが 0.1％未満、心室細動が頻度不明で、ピルシカイニドでは房室ブロックが 0.1～5％未満、心室細動が頻度不明となっています。Ｉａ群による催不整脈の機序についてはＰＭＤＡ「重篤副作用疾患別対応マニュアル−心室頻拍−」に詳細が記されているのでそちらを参照してもらいたいですが、心臓の拍動にはＮａﾁｬﾈﾙ、Ｋﾁｬﾈﾙ、Ｃａﾁｬﾈﾙが関与しています。心室ではKﾁｬﾈﾙの中でも$K^+$を遅めに流出させる亜型のＨＥＲＧﾁｬﾈﾙが多く存在しておりＩａ群の抗不整脈薬はＨＲＥＧﾁｬﾈﾙを阻害して$K^+$を細胞外へ出て行きにくくしており再分極化が遅れます。この効果は頻脈性の不整脈を治す効果につながるのですが、過度に延長すると再分極化の途中から脱分極を起こす場合も出てきて頻拍化つまり催不整脈につながる可能性が出るというわけです。Ｉｃ群による催不整脈の機序についてはＰＭＤＡの記事には言及されていませんが、Ｉ群（Ｎａﾁｬﾈﾙ阻害薬）の中でもＩｃ群が最もＮａﾁｬﾈﾙの抑制効果が強いとされています。またKﾁｬﾈﾙには影響を及ぼさないタイプとしても知られています。前項に似た話を展開しますが、強力に阻害されたＮａﾁｬﾈﾙの感受性が上がっておりＩｃ群薬の作用が何らかの原因で緩んだ時に感受性の増したＮａﾁｬﾈﾙを介する活動電位が急速に活発化して催不整脈につながっていくのではないかと想像できます。

いずれせよ催不整脈作用は重大な副作用ですから服用中にめまい、動悸、胸痛、胸部不快感、体のだるさ、食欲不振、ぼーとする等の症状がある場合は医師にすぐ相談させるようにした方が良いでしょう。

## 4. 排尿困難・尿閉と頻尿

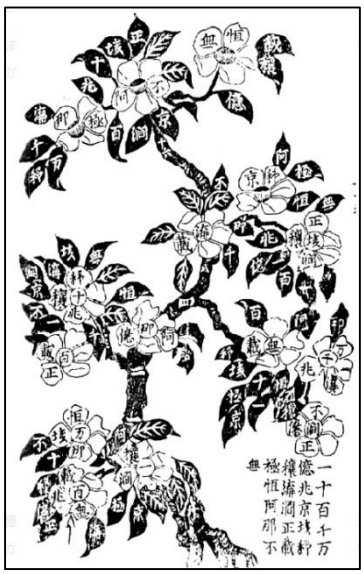
抗ヒスタミン薬や過活動膀胱治療薬で見られる相反する副作用ですが、これらは恐らく同じ蓄尿作用からくる本来の作用の裏返しの副作用だと思われます。抗コリン作用やβ３受容体刺激による膀胱平滑筋弛緩作用が過剰になると排尿困難・尿閉を起こし、さらに膀胱に蓄尿された尿がチョロチョロと漏れだそうとして頻尿につながると考えれば説明がつきそうです。

（終わり）

## 511）椿の目付図と二進法　（2024 年 4 月 16 日）

※薬とは関係の無い話になります。

### 1.「椿の目付図」とは



数学の歴史や江戸時代の算術に詳しい人ならすぐ分かるのでしょうが、私はつい最近ＮＨＫのＥテレを見て知った新参者になります。右図の右下に書いてある漢数字のどれかを選者が選びます。そして解答者が左下にある枝の椿の花と葉のどちらに選者が選んだ漢数字があるかを聞いていきます。そして上の枝にある花と葉まで選者に答えさせると解答者は右下にあるどの漢数字を選者が選んだのかを当てるというクイズになります（詳細はインターネット等で調べてください）。

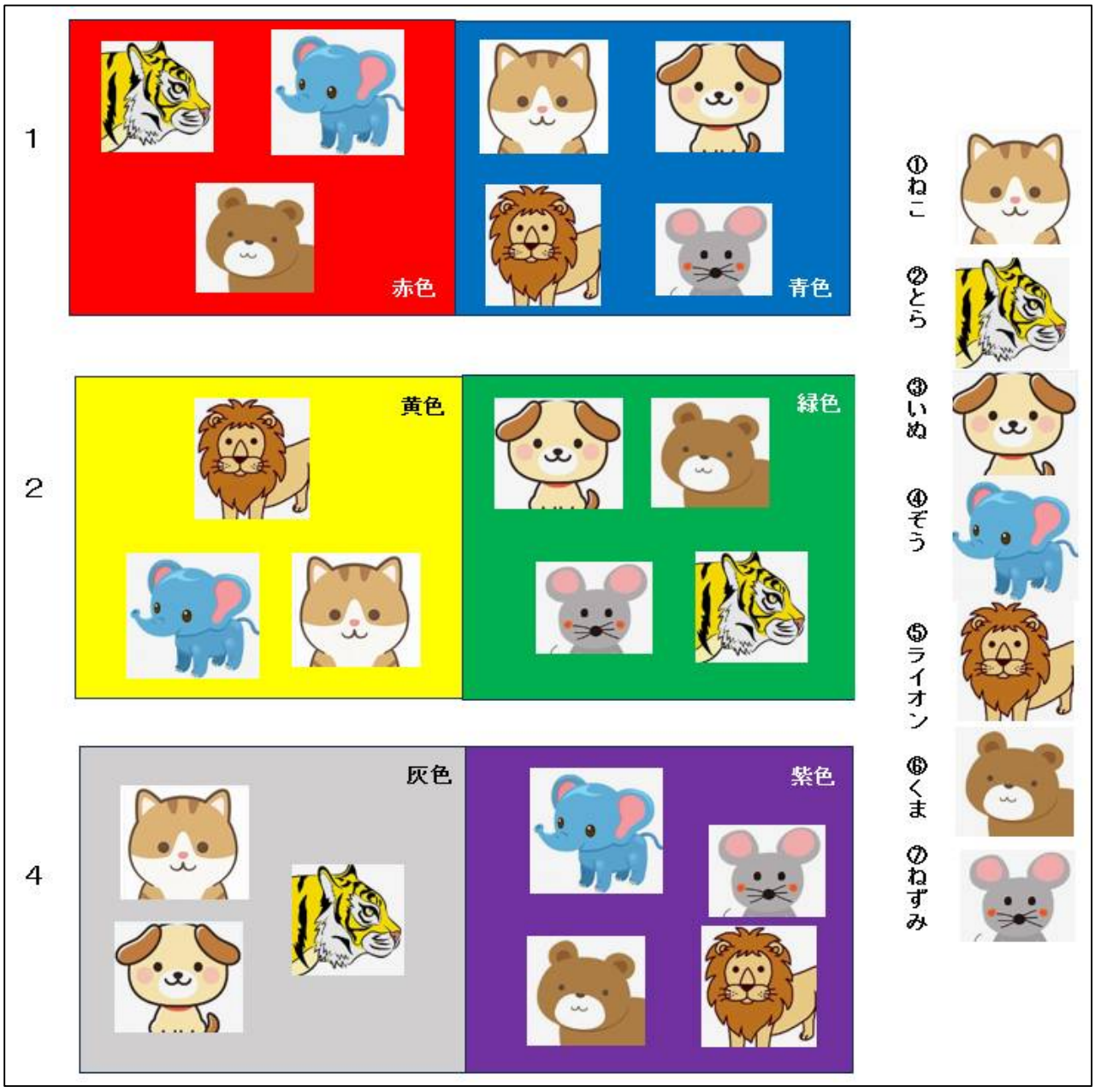
これは数学の二進法を応用したもので江戸時代の吉田光由が１６２７年に執筆した算術書「塵劫記」で紹介されています。当時はこれを応用したクイズが流行したと言いますから、当時から二進法の概念があったのにビックリした次第です。二進法とは０か１の不連続の概念であり、現在のデジタルに相当します。一方アナログとは本来の意味は連続したという意味で飛び飛びの概念のデジタルとの対語だそうです。今年の調剤報酬改定でも調剤基本料の加算で「医療ＤＸ推進体制整備加算」が新たに設置されましたが、このＤがデジタルになります。

### 2. 私の作った応用クイズ

私の孫相手のクイズとして作ってはみたものの今ひとつ受けなかったクイズの紹介になります(次ページ)。右側に「①ねこ」から「⑦ねずみ」までの７種類の動物がいます。この中から一つの動物を選んでください。たとえばここであなたが「④ぞう」を選んだとします。そして左側にある一番上の段の赤色と青色のどっちに選んだ動物はいますか？と私が問います。するとあなたは「赤」ですと答えます。さらに私は二段目の「黄色」と「緑色」ではどちらにいますか？と問います。するとあなたは「黄色」と答えます。最後に一番下の段の「灰色」と「紫色」ではどちらにいますか？と私が問います。当然のようにあなたは「紫色」と答えます。そこで私は図の左側に書かれている謎の数字１、２、４を利用して「１×０＋２×０＋４×１＝**４**」と即座に計算して、右側にいる動物列の上から４番目にいる「“**ぞう**”だね」と言って孫達を驚かせる趣向でした。さらに試してみますが六番目の「くま」を選んだのであれば上から順に「赤→緑→紫」になります。そこで同様に１×０＋２×１＋４×１＝**６**と計算します。すると右列の６番目の「くま」となります。順番に目で追っていけば簡単に分かるクイズですが私は色別にすることでごまかしてみました。というわけで左側が０の列、右側が１の列として見るとなんとなく０と１の組合わせでデジタル化したイメージになります。

### 3. 動物クイズの動物の順番の二進法応用について

私はもともと数学が得意ではなく大学時代に出くわした線形代数学の概念に「なんだ、これは！」と叫びはしませんでしたが思ったくらいでしたから、今回応用問題を作ったものの本当に原理を理解しているのかと問われれば、分からないかもという感じです。そして最近では理解できないのを歳のせいとごまかしている自分がいます。




ところで二進法とは０と１の組合わせになります。最初の有効数値を１とすると次は２桁となり１０、その次は１１、その次は早くも３桁となって１００、１０１、１１０、１１１となっていきます。次々と桁数は増えて行きますが、今回はここまでにしておきます。ここで最初の１を００１とし、２桁の数字を０１０、０１１と前に０を足して３桁にしておきます。すると三桁の０と１の組合わせが７種類できます。その７種類の組合わせを図の右側の７種類の動物に昇順に当てはめます。「ねこ」を００１、「ぞう」を１００、「くま」を１１０という具合にです(ちなみにエクセルでの二進法を求める関数はDEC2BINになります)。そして、０と１を上図の左の列と右の列に当てはめ、一桁、二桁、三桁の有効数字の違いを上図の行で区別します。さらに左側の謎の数字１、２、４は二進法の一桁の数字は１個のみ、二桁の数字は２個、三桁数字は４個であることを反映しています。四桁数字になると８個になるので左側の謎の数字は８になりますが動物の種類が１５種類となり、私が動物の種類を選ぶのも大変になり、小さな子供相手のクイズにするには種類が多くなり過ぎるので４で抑えるのが無難かなと思ったわけです。ちなみに「椿の目付図」では謎の数字は１６個まで設定されており２１種類の漢数字を当てるようにされていますから、そこまで行くと目で追っていても簡単には分からさそうです。　　（終わり）

## 510）内臓脂肪減少薬アライ®の添付文書　（2024 年 4 月 5 日）

今回の話題は 2024 年 4 月 8 日に大正製薬から発売されるダイレクト OTC 薬で要指導薬の内蔵脂肪減少薬「アライ®」になります。成分はｵﾙﾘｽﾀｯﾄですが OTC 薬ですから医療用のような添付文書ではありません。医療用形式添付文書であっても要指導医薬品なので医療者全般向けというより薬剤師に特化した添付文書になるはずです。そこで今回はアライの添付文書とその審査結果報告書、さらに武田薬品工業から製造承認は下りたものの薬価が付かなかった肥満症治療剤ｵﾌﾞﾘｰﾝ®錠(ｾﾁﾘｽﾀｯﾄ;発売中止)の添付文書を参考にして医療用**風**添付文書を作成してみました。その前に欧米では既に利用されている医薬品なので私が所蔵している薬理学の書籍からどのような記事になっているかを紹介しておきましょう。

**①グッドマン・ギルマン薬理書第１１版（２００７年）、2100ｐ**

減量に利用される消化管リパーゼ阻害薬オルリスタットを４年間投与すると、インスリン抵抗性肥満患者の２型糖尿病への進行を３７％抑えることができた。

**②ラング・デール薬理学原書８版（２０１８年）、482p**(文章一部改編)

- 英国で肥満治療のために 2013 年現在認可されている薬剤オルリスタットは食事療法およびその他運動などとあわせて使用される。
- 心血管病危険因子の糖尿病や高血圧を有する高度肥満患者に適用される。
- 腸管において膵臓リパーゼの活性部位のセリン残基と反応し、リパーゼを不可逆的に阻害し、食物の脂肪が脂肪酸およびグリセロールへと分解されることを抑制する。
- 食事脂肪の吸収を約３０％減少させるが、それに伴い糞便への脂肪排泄を引き起こす。
- １１個の長期プラセボ対照臨床試験でのメタ解析ではプラセボより平均２．７ｋｇの体重減少を示し１０％以上の体重減少を示した者はプラセボより１２％多かった(引用論文 PMDI:14584004 より)。
- オルリスタットの９７％は糞便中に８３％が未変化体として排泄され、吸収される未変化体や代謝物はわずかである。
- 下痢や便失禁を伴って突然腹痛や腸内ガスが生じ、下着に油性のシミが付くことがある。
- 脂溶性ビタミンの補充が必要な場合がある(脂溶性成分の消化管吸収を阻害する可能性がある)。
- 避妊薬やシクロスポリンを併用するとそれらの吸収が減少することがある。
- 最近その高い安全性から薬局で購入可能になっている。

以上のような予備知識をもって次の医療用**風**添付文書を見てください。また利用されない前提で作成しましたから、必ずアライの添付文書や審査結果報告書、大正製薬が提供する情報提供書などをご覧ください。ちなみに審査結果報告書から日本人を対象にしたプラセボ対照の２つの臨床治験結果での体重変化は下記のとおりで、いずれも有意差ありの結果となっていますが、半年でプラセボより 2kg に満たない減少とは効果としてはどうなのだろうか？と思ってしまいます。

①用量設定試験（60mg 群 106 例-プラセボ群 107 例）24 週投与(半年後)

プラセボ：-0.73kg　60mg：-2.42kg　変化率のプラセボとの平均群間差％：**-2. 17%**

②検証試験（60mg 群 99 例-プラセボ群 98 例）24 週投与(半年後)

プラセボ：-0.98kg　60mg：-2.14kg　変化率のプラセボとの平均群間差％：**-1.57%**

*2024 年 4 月改訂

内臓脂肪減少薬

オルリスタットカプセル

# アライ®

**Alli®Capsules**

| 発売開始 |
| --- |
| 2024 年 4 月 |

要指導医薬品(注)

注)注意-薬剤師の指導のもとに使用させること

**1. 警告**

**本剤はアライ専用 e ラーニング研修を修了した薬剤師のみが販売可能である。**

**2. 禁忌 (次の利用者には使用させないこと)**

**2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

**2.2** 18 歳未満の者(7.1 参照)

**2.3** シクロスポリン製剤、抗 HIV 薬、ワルファリン等の抗凝固薬を投与中の患者

**2.4** 次の診断を受けた患者

吸収不良症候群、胆汁うっ滞、二次性肥満

**2.5** 妊婦または妊娠している可能性のある女性(9.5 参照)

**2.6** 授乳中の女性(9.6 参照)

***2.7** BMI が 35 以上の者又はBMIが 25 以上 35 未満で次のいずれかの診断を受けている者

耐糖能異常、脂質異常、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝疾患、月経異常・不妊、閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、変形性関節症・変形性脊椎症、手指の変形性関節症、肥満関連腎臓病

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

| | |
| --- | --- |
| 販売名 | アライ 60mg |
| 有効成分 | 1 カプセル中オルリスタット 60mg |
| 添加物 | セルロース、デンプングリコール酸 Na、ラウリル硫酸 Na、ポビドン、タルク、ゼラチン、ポリソルベート 80、青色 2 号、酸化チタン |

**3.2 製剤の性状**

| | |
| --- | --- |
| 販売名 | アライ 60mg |
| 剤型 | 青色カプセル |
| 外形 | |

**4. 効能又は効果**

腹部が太めな人の内臓脂肪および腹囲の減少(生活習慣改善の取り組みを行っている場合に限る)

**5. 効能又は効果に関連する注意**

腹囲が太めとはへその高さの腹囲が男性 85cm 以上、女性90cm 以上を示す。

**6. 用法及び用量**

18 歳以上の成人が 1 回 1 カプセル、1 日 3 回食事中又は食後 1 時間以内に水又はぬるま湯で服用する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

**7.1** 購入前 1 ヶ月の生活習慣記録を確認すること。

**7.2** 18 歳未満は服用させないこと。

**7.3** 食事を摂らなかった場合や脂肪をほとんど含まない食事を摂った場合は服用させないこと。

**8. 重要な基本的注意**

3 ヵ月以上服用して効果が認められない場合は薬剤師に相談させ服用継続の要否を判断させること。また 6 ヶ月以上服用して効果が認められない場合は服用を中止し添付された文書を持って医師又は薬剤師に相談するよう指導すること。

**9.特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 医師の治療を受けている患者**

治療内容によっては本剤が悪影響を及ぼす場合があるので医師又は薬剤師に相談させること。

**9.2 薬や食品などでアレルギーを起こした者**

本剤がアレルギーに関連する構造の薬かもしれないので医師又は薬剤師に相談させること。

**9.3 膵炎、胆嚢障害、腎臓病の診断を受けた者**

本剤が症状に悪影響を及ぼす可能性があるので医師又は薬剤師に相談させること。

**9.4 健康診断で再検査又は精密検査の必要性を指摘されている者**

本剤が指摘された症状もしくは病状に悪影響を及ぼす可能性があるので医師又は薬剤師に相談させること。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使

用させないこと。動物実験において認められた脳室拡張は自然発生性の変化と考えられたが安全性を考慮している。(2.5 参照)

**9.6 授乳婦**

授乳しないこと。動物実験で出生児授乳期の体重増加抑制が見られている。(2.6 参照)

**9.7 小児等**

小児を対象とした臨床試験は実施していない。(2.2、7.1 参照)

**9.8 高齢者**

高齢者に特化した臨床試験は実施されていない。

**10. 相互作用**

**10.1 併用禁忌(併用しないこと)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子※ |
|---|---|---|
| ｼｸﾛｽﾎﾟﾘﾝ | ｼｸﾛｽﾎﾟﾘﾝの血中濃度が減少することがある。 | 本剤がｼｸﾛｽﾎﾟﾘﾝの腸管吸収を阻害する。 |
| 抗 HIV 薬 | 明確な記載はないが血中濃度の減少が想定される。 | 機序は明らかではないが本剤による腸管吸収の阻害が想定される。 |
| ﾜﾙﾌｧﾘﾝ等の抗凝固薬 | 同効薬ｾﾁﾘｽﾀﾄ(本邦発売中止)の添付文書でINR 上昇の記載がある。 | 本剤試験での併用によるﾜﾙﾌｧﾘﾝの血中濃度の有意な変化は無い。 |

※:本剤が脂溶性物質の吸収を阻害する恐れがあるため特にリスクの高い薬剤を禁忌にしている。

**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝ# | ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝの AUC を有意に減少させる。 | 本剤がｱﾐｵﾀﾞﾛﾝの腸管吸収を阻害する。 |
| ﾚﾎﾞﾁﾛｷｼﾝ<br>抗てんかん薬<br>抗うつ薬<br>抗精神病薬<br>ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ系薬<br>経口避妊薬<br>脂溶性ﾋﾞﾀﾐﾝ(A,D,E,K) | 明確な記載はないが左記の脂溶性薬剤の血中濃度の減少が想定され、それに伴う症状の発現が想定されている。 | 機序は明らかではないが本剤が左記薬剤等の腸管吸収を阻害する想定される。 |

#:ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝ使用者は医療機関で心電図管理等を行っていることを前提にして併用注意となっているが、ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝ使用者が本剤を利用する際には薬剤師は特に注意すべき点を指導すると共に薬歴に記載しておくこと。

**11. 副作用**

**11.1 重大な副作用**

下記の症状が現われた場合は服用を中止し、直ぐに医師の診療を受けさせるよう指導する。

**11.1.1 ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)

服用後直ぐに皮膚掻痒、蕁麻疹、嗄声、くしゃみ、咽頭部掻痒、呼吸苦、動悸、意識混濁等

**11.1.2 肝機能障害・黄疸**(頻度不明)

発熱、掻痒、発疹、褐色尿、全身倦怠感、食欲不振等

**11.1.3 腎結石**(頻度不明)

結石の尿管内移動時の激しい腹痛、悪心・嘔吐、血尿等

**11. 2 その他の副作用**(長期投与試験の結果より)

下記の症状が現われ、持続もしくは増強がみられる場合は服用を中止し、医師または薬剤師に相談するよう指導する。

| | 5%以上 | 0.5%～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 消化管 | 肛門からの油もれ(34.2%)、便を伴う放屁(23.3%)、脂肪便(9.2%)、便失禁、水様便、切迫排便、油性排泄物 | 排便回数増加、軟便、排便回数減少、腹痛、腹部膨満、胃炎、鼓腸 | |
| 肝臓 | | 肝機能異常、高ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症 | |
| その他 | | | 脂溶性ﾋﾞﾀﾐﾝ吸収不良による諸症状※ |

※:脂溶性ﾋﾞﾀﾐﾝ減少に伴う症状

ﾋﾞﾀﾐﾝ A:眼(夜間視力低下、眼の乾燥)、皮膚(皮膚硬化、ｶｻｶｻ)、感染症繰り返し、発熱、発疹、発赤等

ﾋﾞﾀﾐﾝ D:腰・関節・骨の痛み、筋力低下、筋肉痛等

ﾋﾞﾀﾐﾝ E:貧血、しびれ・知覚鈍麻等の神経症状

ﾋﾞﾀﾐﾝ K:出血傾向

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

カプセルを PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

本剤の吸収率は約 1%でほとんど吸収されず、また吸収されても吸収過程で代謝され血中では主に代謝物 M1 と M3 として測定される。

日本人健康被験者に本薬を単回経口投与したときの代謝物の PK パラメータ

| 代謝物 | 用量 (mg) | 例数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-12}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| M1 | 180 | 9 | 39.67 (16.6) | 229.68 (98.1) | 2.83 (0.5) | 5.56 (1.3) |
| | 360 | 9 | 64.00 (22.6) | 354.68 (130.4) | 2.47 (0.3) | 4.67 (1.0) |
| | 720 | 9 | 113.00 (97.6) | 627.10 (510.0) | 2.55 (0.5) | 5.11 (1.1) |
| M3 | 180 | 9 | 38.79 (20.2) | 268.54 (164.3) | 9.62 (4.6) [a] | 7.78 (1.6) |
| | 360 | 9 | 39.76 (24.3) | 290.64 (187.0) | 16.07 (5.1) [b] | 8.22 (2.1) |
| | 720 | 9 | 55.10 (46.9) | 388.19 (306.1) | 14.30 (6.5) [c] | 8.44 (1.9) |

平均値（CV%） a) 7 例、b) 5 例、c) 6 例

### 16.3 分布

[$^{14}$C]標識体とヒト血清アルブミンとの蛋白結合率は 99.9%以上である(*in vitro*)。

### 16.4 代謝

主に肝臓代謝酵素により代謝される(*in vitro*)。CYP3A4 の弱い誘導作用を認めるもののほとんど吸収されないため臨床上の問題にはならないと推定される。

### 16.5 排泄

[$^{14}$C]標識体をラットに経口投与させた時の投与放射能に対する尿中排泄は 2.5～10.5%、糞中排泄は 78.8～83.6%であった。

## 17. 臨床成績

### 17.1 用量設定試験

#### 17.1.1 国内臨床試験

内臓脂肪が過剰蓄積した日本人を対象にプラセボを対象とした無作為化二重盲検試験並行群間比較試験を実施。本薬 30, 60mg、プラセボを 24 週間経口投与した結果は次のとおりである。

### 17.2 検証試験

#### 17.2.1 国内臨床試験

内臓脂肪が過剰蓄積した日本人を対象にプラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。本薬 60mg とプラセボを 24 週間経口投与した結果が次のとおりである(体重変化率と BMI 変化率のみを示す)。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

オルリスタットは膵リパーゼを始め胃や舌から分泌されるリパーゼを阻害し中性脂肪(トリアシルグリセロール)の分解を抑制して中性脂肪の体内への移行を抑制しヒトの内臓脂肪の蓄積を減少させるとともに腹囲の減少をもたらすと考えられる。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オルリスタット(Orlistat)

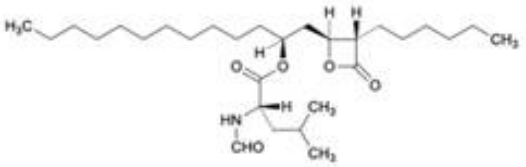
化学名：(1*S*)-1-[[(2*S*,3*S*)-3-Hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]-methyl]-dodecyl *N*-formyl-L-leucinate

分子式：$C_{29}H_{53}NO_5$

分子量：495.73

性状：脂溶性

構造式：



## 22. 包装

18 カプセル包装(6 日分)

90 カプセル包装(30 日分)

## 26. 製造販売業者等

**大正製薬株式会社**

東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号

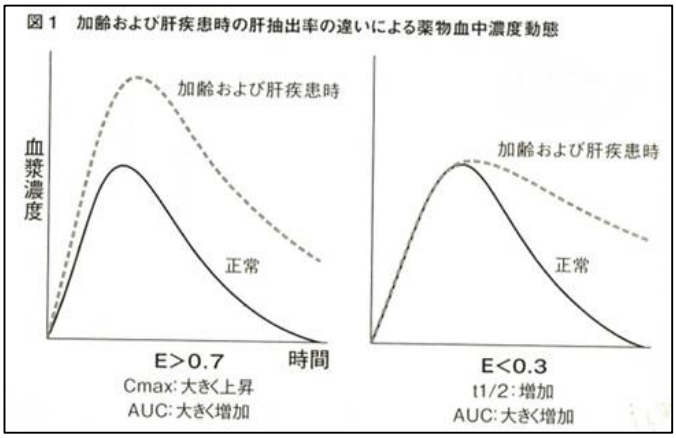
## 509)老化と肝抽出率　-新規抗うつ薬-　（2024年3月28日）

契約薬局との最後の学習会テーマが「高齢者の抗うつ薬利用について」でした。腎機能低下と薬は関連付けやすいのでよくテーマに取り上げるのですが今回は肝臓の機能低下にも触れておきました。

### 1. 老化と肝抽出率

**肝抽出率**とは肝臓を１回通った時に未変化体が何％代謝されるかを示す薬物動態のパラメーターの一つです。経口薬の場合は消化管に存在するCYPも合せた**初回通過効果**とほぼ同じ意味になります。老化に伴い肝機能も低下してきますからCYP等の代謝酵素、抱合酵素、P糖蛋白質などの活性も低下します。従って薬理活性をもった薬がほとんど腎排泄されず肝臓の代謝で薬理活性を失っていく「**肝消失型薬**」は血中濃度が高くなったり血中濃度半減期が長くなっていきます。右図は菅野彊著“「まず疑え」から始めよ”246pから引用させて頂いた図です。左側はE＞0．7と肝抽出率の高い薬の血中濃度で正常と較べると老化(加齢)に伴いＣｍａｘが大きく上昇しＡＵＣも大きく増加しています。肝臓での代謝酵素への依存率が高いため老化によって代謝酵素活性が低下する影響を大きく受けてＣｍａｘが大きく上昇してしまいます。おそらく血中濃度半減期(ｔ1/2)も増加しているはずですがＣｍａｘの増加が目立つのでしょう。一方、右側はＥ＜0.3と肝抽出率の低い薬の血中濃度で正常と較べると老化に伴いｔ1/2とＡＵＣが増加しています。肝消失型薬ですが肝臓での代謝の影響が少ないために代謝が遅れるばかりで半減期が増加してしまうと思われます。Ｃｍａｘにはあまり影響が無い図になっていますが、多少は増加するのではないかと思います。代表的な薬として左側でベラパミル、右側でジアゼパムが挙げられており、老化に伴いベラパミルでは減量をしないと副作用の増加に、ジアゼパムでは効果や副作用の持続につながり例えば筋弛緩作用がいつまでも残り転倒・骨折の原因になり得ると思われます。

図１　加齢および肝疾患時の肝抽出率の違いによる薬物血中濃度動態




### 2. 新規抗うつ薬の肝抽出率

新規抗うつ薬とはセロトニン関連の「**ＳＳＲＩとS-ＲＩＭ**」およびセロトニンとノルアドレナリン関連の「**ＳＮＲＩとＮａＳＳＡ**」になります。うつ病(大うつ病)の第一選択薬であり高齢者には単剤、少量(時には半量)から開始するのが原則になります(SSRI:選択的ｾﾛﾄﾆﾝ再取込阻害薬、S-RIM:ｾﾛﾄﾆﾝ再取込阻害/ｾﾛﾄﾆﾝ受容体調整薬、SNRI:ｾﾛﾄﾆﾝ・ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ再取込阻害薬、NaSSA：ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ作動性・特異的ｾﾛﾄﾆﾝ作動性抗うつ薬)。これらの抗うつ薬はCYPの代謝を受ける肝消失型薬が多いのですが、図１のどの型の薬かを調べるために肝抽出率をインタビューフォームなどで調べようとしても載っていません。ただ肝障害時での血中濃度パラメーターが掲載されているので、そこから肝抽出関連の何かを推測できるかもしれません。仮にＡ型(Cmax≧1.5)を肝抽出率が高い薬、Ｂ型を肝抽出率が高くもなければ低くもない中間の薬、Ｃ型(t1/2≧1.5)を肝抽出率が低い薬と型別に分けてみます（次ページ表）。

### 3. まとめ（ここでは老化を肝障害時と同様に考えています）

腎障害時の投与量は「腎機能別薬剤投与量第３版、じほう」によりましたがいずれの薬も肝消失型と判断してよいようです。肝抽出率型の集計ではＡ型が２、Ｂ型が２、Ｃ型が３、？が２となりました。実際の肝抽出率と合っているかは分かりませんが典型的なＣ型はSNRIデュロキセチンのようです。つまり老化や肝機能低下によって半減期が長くなる型で効果が持続してしまう薬です。その他はボルチオ

キセチンを除いて老化で**Cmax、AUC、t 1/2**が健常時より増加する薬と考えて良さそうです。ただS-RIMの**ボルチオキセチン**の動態が不明です。腎障害時も健常時と同じ用量なので肝消失型と判断できる薬ですが肝障害時でもCmax、AUCとも健常時と較べて増加しないというなんとも不思議な薬になります。何の根拠もないですが DOAC **アピキサバン**のように小腸でも排泄される別の排泄ルートがあるのかもしれません。薬物動態的に腎障害時にも肝障害時にも利用しやすいとなれば高齢者のうつ病患者には使いやすい薬と思い質問してみましたが学習会に参加した４薬局での使用頻度はかなり少ないとの話でした。効果が今一つなのでしょうか？結局、高齢者で注意すべき**新規抗うつ薬**は**全て**になります。（終わり）

| 大分類 | 分類 | 薬品名 | ﾊﾟﾗﾒｰﾀ | 肝障害 | 健常時 | 肝/健比 | 型 | 腎障害 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| セロトニン関連薬 | SSRI | **フルボキサミン**<br>(ﾃﾞﾌﾟﾛﾒｰﾙ/ﾙﾎﾞｯｸｽ)<br>1999/5 | Cmax | 41.7 | 38.1 | **1.09** | C | 健常時と同量 |
| | | | AUC | 1475 | 963 | 1.53 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 24.7 | 16.3 | **1.52** | | |
| | | **パロキセチン**<br>(ﾊﾟｷｼﾙ)<br>2000/11 | Cmax | 3.43 | 1.53 | **2.24** | A | 少し減量 |
| | | | AUC | 89.2 | 45.6 | 1.96 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 83 | 36 | **2.31** | | |
| | | **セルトラリン**<br>(ｼﾞｪｲｿﾞﾛﾌﾄ)<br>2006/7 | Cmax | 34.4 | 20.4 | **1.69** | A | 健常時と同量 |
| | | | AUC | 0.615 | 2.724 | 4.43 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 51.8 | 22.2 | **2.33** | | |
| | | **エスシタロプラム**<br>(ﾚｸｻﾌﾟﾛ)<br>2011/8 | Cmax | 23.8 | 25.3 | **0.94** | C | 健常時と同量 |
| | | | AUC | 1429 | 857 | 1.67 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 66.4 | 36.3 | **1.83** | | |
| | S-RIM | **ボルチオキセチン**<br>(ﾄﾘﾝﾃﾘｯｸｽ)<br>2019/11 | Cmax | 1.54 | 2.04 | **0.75** | ? | 健常時と同量 |
| | | | AUC | 176.9 | 161.7 | **1.09** | | |
| | | | $t_{1/2}$ | ND | ND | - | | |
| セロトニン・ノルアドレナリン関連薬 | SNRI | **ミルナシプラン**<br>(ﾄﾚﾄﾞﾐﾝ)<br>2000/10 | Cmax | 170 | 135 | **1.26** | B | 少し減量 |
| | | | AUC | 1902 | 1360 | 1.40 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 10.0 | 8.3 | **1.20** | | |
| | | **デュロキセチン**<br>(ｻｲﾝﾊﾞﾙﾀ)<br>2010/4 | Cmax | 14.6 | 13.8 | **1.10** | C | 重度で禁忌 |
| | | | AUC | 1027 | 370 | 2.78 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 47.8 | 13.5 | **3.54** | | |
| | | **ベンラファキシン**<br>(ｲﾌｪｸｻｰSR)<br>-未変化体-2015/12 | Cmax | ND | ND | - | ? | 重度で禁忌 |
| | | | AUC | 2407 | 769 | 3.13 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 11.8 | 4.9 | **2.41** | | |
| | NaSSA | **ミルタザピン**<br>(ﾘﾌﾚｯｸｽ/ﾚﾒﾛﾝ)<br>2009/9 | Cmax | 46.4 | 40.6 | **1.14** | B | 中等度で<br>少し減量 |
| | | | AUC | 762 | 486 | 1.57 | | |
| | | | $t_{1/2}$ | 44.0 | 31.6 | **1.39** | | |

## 508）生薬の末とエキス剤　（2024 年 3 月 18 日）

### 1. 生薬の末とエキス剤とは

今月の登録販売者の学習会では本ニュース２７６号でも取り上げた**婦人用医薬品Ａ薬**をテーマにしたのですがその薬には１３種類の生薬が**末**として含まれています。医療用医薬品でも生薬を末として含む製品がありますので、とりたてて不思議なことではないのですが今回はそのあたりの話題になります。

**①末とは**

生薬そのものをすりつぶして末状にした製品になりますから、生薬そのものを服用することになります。当帰芍薬散など漢方薬で散のつく方剤は本来生薬を末状にしたものを服用していました。それを煎じて服用する場合は料を語尾につけて区別します(たとえば当帰芍薬散料)。今回取り上げたＡ薬には実に１３種類もの生薬の末が配合されていました。正確には末と表記のある成分は１０種類、生薬名のみは３種類でしたが、おそらくすべて末と考えてよいと思われます。ここでは１３種類の生薬の中からシャクヤク(芍薬)末を取り上げますが１日量は 300mg(0.3g)です。

**②エキス剤とは**

| 生薬の末（生薬そのものを粉末としたもの） | |
|---|---|
| （エキス剤の成分）<br>・熱い水に溶けやすい成分<br>（水溶性成分や一部の脂溶性成分） | （エキス剤以外の成分）<br>・熱い水に溶けにくい成分<br>・揮発性の成分 |

医療用漢方薬のエキス剤に相当します。クラシエの当帰芍薬散料エキス細粒の組成欄には「本品１日量６ｇ中…(中略、６種類の生薬のｇ数が明記)…上記混合生薬より抽出したエキス 5,000mg を含有する」とあります。一般には煎じた後のカスを濾した液体を乾燥固化したものになるので中味は熱水で抽出される水溶性成分や一部の脂溶性成分になると思われます。一方、熱水で抽出されない難溶性成分や脂溶性成分、熱をかけると蒸発してしまう多くの揮発性成分がエキス剤には入っていないか少なくなっているはずです。これらを図示すると上記のようになると思われます。つまり生薬の**末**の製品にはエキス剤成分とエキス剤には含まれていない成分の両方が含まれているわけです。

エキス剤に含まれていない成分がどれだけ臨床的に有効なのかは明確にはなっていないと認識していますが、今回検討した製品Ａでは**シャクヤク(芍薬)末の１日量が 300mg** でした。この製品Ａが参考にしたとされる**当帰芍薬散**の芍薬の量はクラシエの当帰芍薬散料エキス細粒では１日量 **6ｇの芍薬**から抽出したエキスが入っています。この１日量 6g が製品Ａでいうシャクヤク末に相当すると考えられるので製品Ａには当帰芍薬散の **5%**(300mg÷6g)の芍薬成分しか入っていないと考えてもよいでしょう。

### 2. 他の成分も一般的な製品の１日量と較べてみると

| 製品Ａ | | 比較薬 | | 含有比率 |
|---|---|---|---|---|
| 生薬類 | １日量 | 比較薬 | １日量 | 比率(%) |
| ｼｬｸﾔｸ末 | 300mg | ｸﾗｼｴ当帰芍薬散 | ６ｇ | 5% |
| ﾌﾞｸﾘｮｳ末 | 175mg | ｸﾗｼｴ当帰芍薬散 | ４ｇ | 4.4% |
| ｿｳｼﾞｭﾂ末 | 100mg | ｸﾗｼｴ当帰芍薬散(ｸﾗｼｴではﾋﾞｬｸｼﾞｭﾂを利用) | ４ｇ | 2.5% |
| ﾄｳｷ末 | 300mg | ｸﾗｼｴ当帰芍薬散 | ３ｇ | 10% |
| ｾﾝｷｭｳ末 | 100mg | ｸﾗｼｴ当帰芍薬散 | ３ｇ | 3.3% |
| ｹｲﾋ末 | 170mg | ｸﾗｼｴ桂枝茯苓丸 | ４ｇ | 37% |
| ﾀﾞｲｵｳ末 | 175mg | ﾂﾑﾗ大黄甘草湯 | ４ｇ | 4.3% |
| ｶﾉｺｿｳ末 | 207mg | OTC 薬の婦人用薬３種から(末として) | 120～400mg | 同効薬範囲内 |

| 製品Ａ | | 比較薬 | | 含有比率 |
|---|---|---|---|---|
| 生薬類 | １日量 | 比較薬 | １日量 | 比率(%) |
| ｺｳﾌﾞｼ末 | 50mg | ﾂﾑﾗ香蘇散 | ４ｇ | 1.3% |
| ｺﾞｼｭﾕ | 40mg | ｸﾗｼｴ当帰四逆加呉茱萸生姜湯 | ２ｇ | 2% |
| ﾊﾝｹﾞ | 75mg | ｸﾗｼｴ半夏厚朴湯 | ６ｇ | 1.3% |
| ﾆﾝｼﾞﾝ末 | 40mg | ｸﾗｼｴ六君子湯 | ４ｇ | 1% |
| ｺｳｶ | 50mg | ﾂﾑﾗ通導散 | ２ｇ | 2.5% |
| ﾋﾞﾀﾐﾝ類<br>その他 | | 厚労省ﾃﾞｰﾀは薬生発 0530 第４号令和元年５月 30 日に基づく | | 対基準値等<br>最小量との比率 |
| ﾋﾞﾀﾐﾝ B1 | 5mg | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 1～25mg | 基準範囲内 |
| ﾋﾞﾀﾐﾝ B2 | 1mg | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 2～12mg | 50% |
| ﾋﾞﾀﾐﾝ B6 | 0.5mg | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 5～50mg | 10% |
| ﾋﾞﾀﾐﾝ B12 | １μｇ | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 1～60μｇ | 同量 |
| ﾊﾟﾝﾄﾃﾝ酸 Ca | 5mg | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 5～30mg | 同量 |
| 葉酸 | 0.5mg | ﾌｫﾘｱﾐﾝ錠®（医療用） | 5～20mg | 10% |
| ﾀｳﾘﾝ | 90mg | MJ リゲイン®（指定医薬部外品） | 1000mg | 9% |
| ﾋﾞﾀﾐﾝ E | 5mg | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 10～100mg | 50% |
| ﾘﾝ酸 Ca | 10mg | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 30～300mg | 33% |
| ﾋﾞｵﾁﾝ | １μｇ | 厚労省ﾃﾞｰﾀ | 10～500μｇ | 10% |
| 大豆ﾚｼﾁﾝ | 10mg | ドッグマン®（指定第２類） | 10～20mg | 同量 |

生薬の比率は医療用の 10%以下となります。ビタミン類は厚労省から補佐薬の基準値が示されているのですが最小量よりも少なくなっているビタミン類が多いことが分かります。生薬やビタミン類などで２４種類もの成分を複合させた医薬品も珍しいと思うのですが、一般用薬でありがちですが製品Ａでは１日量のかなり少ない成分が多そうです。多生薬で構成される漢方薬の荊芥連翹湯(生薬 17 種類)や防風通聖散(生薬 18 種類)でも芍薬の１日量はそれぞれ 1.5g、1.2g と 1g 以上はあります。多生薬漢方薬だからと言って生薬の量を少なくする理由にはならないようです。小柄な体型の人ならば効果の出る人もいるかもしれませんが、効く人には効くが効かない人には全く効かないという典型的な一般用医薬品の位置づけのようです。このような一般用薬も置かないと地域支援体制加算が調剤薬局では算定されないというのもどうなのか？と思ってしまいます。ちなみに製品Ａを擁護するならば製品Ａは１９０３年(明治３６年)に発売された長い歴史のある医薬品で当時の女性の平均身長は１４５ｃｍ(現在は１５８ｃｍ)でした。つまり当時の多くの小柄な女性ならば効く人がいたとも考えられます。しかし１２０年の長きに渡り体型の変化に対して何の効果の検証もせずに放置されてきた薬とも言えます。とは言え当時にしても生薬量は少ないような気がするのですが…。ちなみに「身長が 0.92 倍(145÷158)なら体積は何倍減るか」ですが、単純に身長の３乗に比例するならば $145^3/158^3=0.776$ で体積は約**０．８倍**にしかなりません。やはり当時でも少ない量が投与されていたと言えるかもしれません。

（終わり）

## 507）薬の作用部位　（2024 年 3 月 10 日）

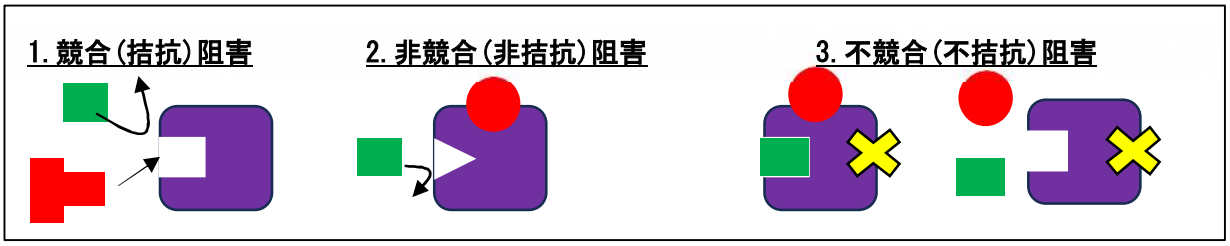
薬が効くためには薬に対応する体の作用部位があり、多くは生体内物質の受容体に結合して受容体の刺激もしくは遮断によって作用が発揮されます。私の著書「知って納得！薬のおはなし」の 56p で$H_1$受容体拮抗薬は抗コリン作用も持っているのですが構造的にアセチルコリンのどこと似ているでしょうか？という問いかけをしていました。今回はこの周辺の基本的な話になります。

### 1. 受容体との結合様式（酵素との結合も同様に考える）

生体内の受容体はタンパク質で作られていますが立体的な高次構造を保っています。その一部領域に生体内物質（リガンド）が結合しては離れるように動き、結合した時に受容体の構造が変化してその後の反応を進めていきます。受容体に作用する薬の場合はリガンドよりも受容体に結合しやすいものが選ばれます。その結合の仕方により大きく２つに分類されます（以下、阻害薬として説明します）。

**①不可逆的結合**：リガンドが受容体と結合したり離れたりするのに対して薬が受容体に一旦結合すると離れなくなるというタイプの結合です。一般的に受容体の作用を阻害するタイプの薬になります。たとえば血小板のＡＤＰ受容体へのクロピドグレルの結合が不可逆的ですし、対象が酵素になりますがアスピリンのシクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ）への活性部位への結合が不可逆的になります。それぞれの受容体や酵素が新たに合成され入れ替わらない限り阻害作用が続くことになります。血小板の場合は内部に核がなく新たなタンパク質合成ができないため上記の阻害作用は血小板の寿命が尽きる１週間前後まで続くことになります。

**②可逆的結合**：薬もリガンドと同様に受容体と結合したり離れたりするタイプで、相対的にリガンドより受容体との結合する力が強いために薬の効果が強くでるタイプの結合です。このタイプの結合形式には次の３つが知られています（緑：体内リガンド、赤：阻害薬）。




**1. 競合（拮抗）阻害**：リガンドと阻害薬が受容体の活性部位に共に結合しようとするタイプで受容体の結合度が強い阻害薬ほど受容体への阻害作用が強くなります。

☛多くの阻害薬がこのタイプで例えば抗ヒスタミン薬、オレキシン受容体遮断薬などがあります。

**2. 非競合（非拮抗）阻害**：リガンドが結合する部位とは別の部位に阻害薬が結合し受容体自体の構造を変えるためリガンドが本来の結合部位に結合できなくなってしまうタイプで**アロステリック**効果とも言われます。反応の阻害ばかりでなく刺激作用もあります。

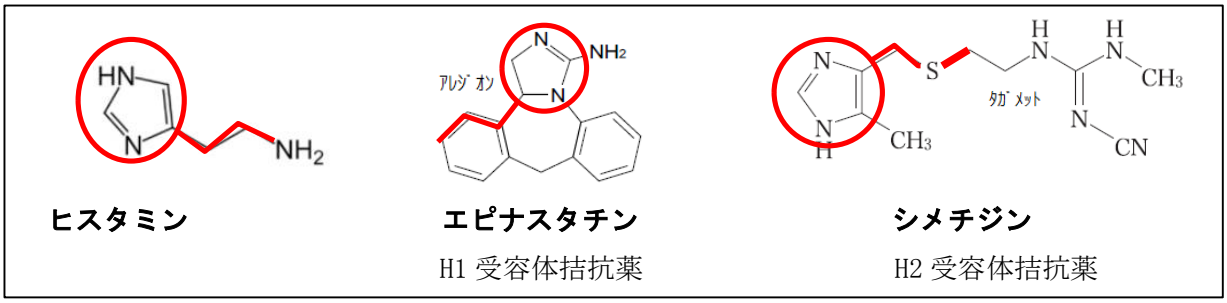
☛刺激作用の例になりますがベンゾジアゼピン系薬はＣｌチャネルに存在するＧＡＢＡ受容体とは異なる場所に結合することでＧＡＢＡ受容体のＧＡＢＡへの結合性を高めＣｌ⁻による過分極を推進し睡眠・鎮静作用に導きます。またシナカルセト（ﾚｸﾞﾊﾟﾗ®）等は副甲状腺のＣａ感知受容体のＣａ結合部位以外の部位に作用しＣａが結合した時と同様に活性化してＰＴＨの分泌を抑制します。

**3. 不競合（不拮抗）阻害**：リガンドと受容体が結合していると阻害薬が受容体の別の部位に結合して受容体の本来の反応を止めてしまいリガンドが受容体に結合していないと阻害薬も受容体には結合しないタイプになります。

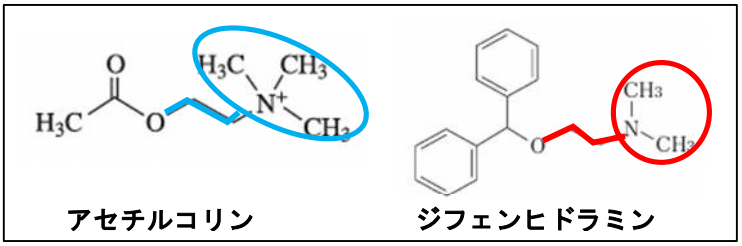
☛このタイプの阻害薬が医薬品にあるのかは私には分かりませんでした。

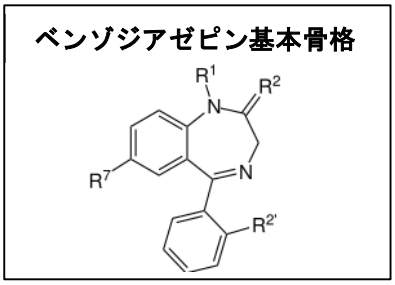
## ２）構造活性相関

薬の特定の化学構造と特定の薬理作用が関連しているという意味で、その化学構造の似た物質も同様の作用を示し、元の薬より強いもしくは弱い効果を示したりします。逆に効果を打ち消す遮断薬の役割をもつ薬もあります。以下に本ニュース２０３号で取り上げた抗ヒスタミン薬(下図)を紹介します。




ヒスタミン受容体にはH1とH2の２種類がありますが一番左のヒスタミンはどちらにも結合して生理作用を発揮します。その拮抗薬はヒスタミンの構造に**似てかつ非なる**構造を持つことでヒスタミンの代わりに受容体に結合してその反応を止めます。H1受容体拮抗薬のエピナスタチンとヒスタミンの似て非なる構造とH2受容体拮抗薬のシメチジンとヒスタミンの似て非なる構造を赤丸と赤線で示してみました。おそらくこの構造が各受容体に結合しやすくさせ他の構造部分で受容体に構造変化を起こさせて反応を止めてしまうと考えられます。２０３号では他の抗ヒスタミン薬も比較検討してそれなりに似た構造を見つけたと思います。ちなみに抗ヒスタミン薬のヒスタミン受容体への阻害形式は可逆的結合の競合(拮抗)阻害になります。さてH1受容体拮抗薬では抗コリン作用のあることが知られています。副交感神経系神経伝達物質であるアセチルコリンのムスカリン(M)受容体に結合して抗コリン作用を引き起こすと考えられていますが、アセチルコリンの構造は上図のようになります(青線部分に今回注目しました)。前出のH1受容体拮抗薬エピナスタチンと似て非なる部分はあるでしょうか？一見無さそうに見えます。一方、第一世代のH1受容体拮抗薬であるジフェンヒドラミンの赤線部分はアセチルコリンの青線部分と結構似ており、むしろヒスタミンとは似ていない印象すらあります。２０３号では赤線で示した部分をヒスタミンの頭割れ型抗ヒスタミン薬の位置づけとしました。他の抗ヒスタミン薬にも同様の頭割れ型があり、頭割れ構造も環状構造と同様に抗ヒスタミン作用をすると考えたわけですから環状構造もアセチルコリンのM受容体と結合しうるかもしれません。ただヒスタミン自体には抗コリン作用はありませんから抗ヒスタミン薬のもつ他の構造部分がM受容体への選択性に影響を与えそうです。またアセチルコリンと構造が似ていない物質でもM受容体の反応活性部分とは別の部位に結合してアロステリック効果によりM受容体の形態を変えてアセチルコリンが結合できないようにしている可能性もありますが詳細は不明です。




ところでベンゾジアゼピン系薬(右図)にも抗コリン作用がありますが、どこかにアセチルコリンと似ている構造があるのでしょうか？

(終わり)

## 506) 大豆油不けん化物　（2024 年 3 月 1 日）

先月の一般用薬学習会では「コレストン®」という血清コレステロールの改善薬を取り上げました。その商品は３成分で構成されています。その中の主薬と思われる成分が大豆油不けん化物になりますが、その名前は医療用薬では聞いたことがないかと思います。今回はこの周辺のお話です。

### 1. 不けん化物とは

まず「けん化物」についてです。動物や植物に含まれる油分には様々な成分が存在していますが、水酸化ナトリウムを反応させると油分の中の中性脂肪がグリセリンと脂肪酸ナトリウムに分解されます。この脂肪酸ナトリウムは石けん(石鹸)と呼ばれ洗浄剤として使われますが、この反応を「けん化(鹸化)」と呼んでいます。石鹸作りでこの反応を利用された方もいると思います。「不けん化物」とは「けん化」を起こさない物質になるので中性脂肪以外の油成分になります。その主な成分はステロイド骨格をもつ油分で動物の場合はコレステロール、植物の場合はフィトステロールと呼ばれる成分になります。

### 2. 大豆油不けん化物とは

ソイステロールとも呼ばれる植物性ステロイドになります。昔から薬剤師をやっている人ならば医療用薬モリステロール®カプセルという名前を憶えているでしょうか？ソイステロールはその商品の成分になります。ソイステロールがどのようにして血清コレステロール値を下げるかというと腸管でコレステロールに吸着する、もしくは胆汁酸とコレステロールとのミセル形成を阻害して食物中のコレステロールの消化管吸収を阻害するとされています。肝臓へ流入してくるコレステロールが少なくなるので最終的にはＬＤＬ受容体を増やして血中のＬＤＬコレステロールを肝臓内に取り込んで血清ＬＤＬコレステロール値を下げる作用になりますから最終結果だけをみるとスタチン系、コレバイン、エゼチミブなどと同じ部類になります。しかし医療用薬からは消えて一般用薬のみ残っているという事実は他系統薬と比べて臨床効果はかなり弱かったと言えるかもしれません。

ソイステロール自体の消化管吸収は１０％以下とされています。その要因として腸管の排泄系トランスポーターの基質になること、さらにコレステロール類が血液中に移行するにはエステル化されカイロミクロンに取り込まれる必要がありますがソイステロールはほとんどエステル化を受けないこと等が挙げられます。人の体は植物性コレステロールを受け付けないシステムになっているようです。

### 3. 他のコレストン®の成分(パンテチンとトコフェロール)

- **パンテチン**：肝臓でのＬＤＬ分解やＨＤＬ産生を促進させるのですがビタミンの一つなので本来それらの働きをする酵素のサポート役になります。ビタミン不足状態でなければ大きな作用を期待できないと考えられます。また「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2022 年)」ではパンテチンのパの字もでてきません。医療用薬ではパントシン®錠に相当します。パントシンは高脂血症には１日６００ｍｇを投与しますがコレストンでは１日３７５ｍｇで医療用の６２．５％しかありません。
- **トコフェロール**：ビタミンＥの正式名称ですが脂質の酸化を防止しますから動脈硬化の危険因子の酸化ＬＤＬの産生を防止する意味があると思われますが、こちらも上記ガイドラインには掲載されていません。医療用薬ではユベラ®錠になり１日１００～３００ｍｇを投与しますがコレストンでは１日１００ｍｇで医療用薬の最小量に相当します。

以上の内容からみてもコレストンの主薬はコレステロール値を直接下げそうな大豆不けん化物(ソイステロール)と考えられますが、コレストンのソイステロールの１日量は６００ｍｇになっており旧医療用薬モリステロール®の１日量は１２００ｍｇでしたから半分の量しか入っていません。

ガイドラインにも載っていない薬の組み合わせや医療用より少ないもしくは最小量の用量で果たし

て効くのでしょうかという毎度の疑問がでてきます。３剤併用の治療効果エビデンスは恐らく無いでしょうが、本格的な治療の前段階的な位置づけとして３剤併用も評価できるかもしれません。しかしそもそも用量が少なくては効かないのではないでしょうか？

## 4. コレストンの使い方について

コレストンの使用説明書(添付文書)を見ているといくつか疑問に感じる部分がでてきます。

まずは**①「効能・効果**(一部略)**」**で「血清高コレステロールの改善」とあります。さらに**②「相談すること**(一部略)**」**の中に「１ヶ月位服用してもコレステロール値の改善が見られなければ服用を中止し医師、薬剤師、登録販売者に相談する」とあります。

①と②ともに血清コレステロール値を知っていることが前提となっています。一般の人が自分のコレステロール値を知っているのでしょうか？①の場合としては健康診断でコレステロール値が高かったというケースが考えられます。医療機関を受診するように奨められたがなんとか自分で治せないかと思い一般用医薬品のコレストンを頼ることにした人かもしれません。しかし②の「コレステロール値の改善が見られなければ」とはどうにかして自分のコレステロール値を知る必要があります。一般的に医療機関を受診し血液検査をしない限り自分の血清コレステロール値は分からないはずです。実は添付文書には(　)書きですが「１ヶ月ほど服用後、医療機関でコレステロール値を測定してください」と書いてあります。

つまりコレストンの利用者さんは**『健康診断などで自分のコレステロール値の高い事実を知る→直ぐに病院や医院に行きたくないので１ヶ月間ほどコレストンを飲んでみる→その結果を知りたいので結局は病院等を受診して血液検査をすることになる→その際、数値が高ければ病院等から正しい食事療法指導やより効果の高いスタチン系の薬等が処方される』**…という経過をたどる例が多いと思われます。だとするならば**コレストンの利用運命**は**１ヶ月程度**と言えそうです。逆に言うとコレストンを１ヶ月超えで買い続ける利用者さんがいる場合は要チェックとなりそうです。

## 5. 血液検査の自己チェック

ネット検索をすると最近は通販で自己血糖測定の要領で自分で指先にチクッと血液採取してサンプルを送り返せば検査結果が分かったり、一部の薬局では血液検査も可能なようです。つまりコレストン服用後１ヶ月で病院等へ行かなくても検査値が分かるというケースもあるようです。しかし自己チェックが可能だったとしてもコレストンを定期的に購入する利用者がいた場合は以下の理由で要チェックとなりそうです。

**①自己チェックをしてもコレステロール値は高いが病院等へ行きたくないので効果が無いのにコレストンに固執する。**

☛動脈硬化になる可能性が高く心筋梗塞や脳梗塞のリスクも高くなるので、説得にはかなりの困難を伴うかもしれないが受診するように促す。

**②自己チェックをするとコレステロール値は基準値内に収まっているが病院等へ行きたくないのでコレストンを継続する。**

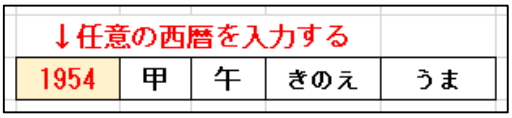
☛食事にも気を付けている利用者だと思われる。しかしコレストンのコレステロール低下作用は恐らく食事療法レベルと思われるのでコレストンの利用から食事療法だけにするように指導する。さらにコレステロール値が高めの基準値継続ならば受診勧奨も視野に入れる。

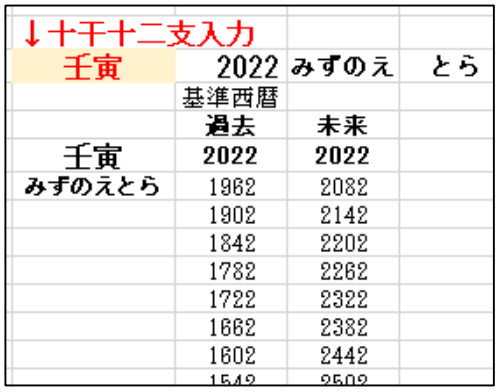
（終わり）

## 505）エクセルの問題　（2024 年 2 月 28 日）

高齢になってくると認知症予防対策にと絵を描いたり、ペン字をしたり、クイズを解いたりと頭を働かせると共に適宜運動を加えながら色々と工夫されている方もおられることでしょう。若い頃から仕事などで表計算ソフトのエクセル®を利用していた方はエクセルを使って問題を解いてみるのも一案かもしれません。そこでエクセルを利用して解く問題をいくつか提起してみましょう。

### 1. 西暦年から十干十二支の年を導く問題




十干とは甲乙丙丁戊己庚辛壬癸(こう、おつ、へい、てい、ぼ、き、こう、しん、じん、き)のことで他の読み方として(きのえ;木兄、きのと;木弟、ひのえ;火兄、ひのと;火弟、つちのえ;土兄、つちのと;土弟、かのえ;金兄、かのと;金弟、みずのえ;水兄、みずのと;水弟)があります。十二支とは子丑寅卯辰巳午未申酉戌亥(ね、うし、とら、う、たつ、み、うま、ひつじ、さる、とり、いぬ、い)のことで、十干と十二支を組み合わせて古来よりある年を表します。６０の組み合わせで一巡するので一巡すると満６０歳の還暦を迎えて「長生きできて、めでたいなあ」となるのはご存じの通りです。２０２４年は甲辰(きのえたつ)の年になるのですが、任意の西暦年から十干十二支の年を求めるエクセルの式を求めましょうという問題です。右図上で赤矢印のセルに「1954(年)」を入力すると右側に「甲午きのえうま」と表示できるようにする問題です。

応用問題として上記の逆問題があります。ある十干十二支の年は西暦年では複数あるのですが、右図下で赤矢印のセルに「壬寅」と入力すると対応する西暦年を過去と未来に渡って複数表示する問題です。

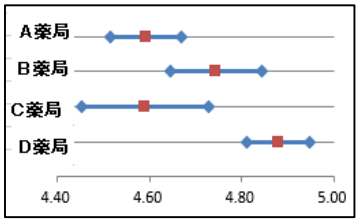
### 2. 西暦年月日からそれが何曜日かを知る問題

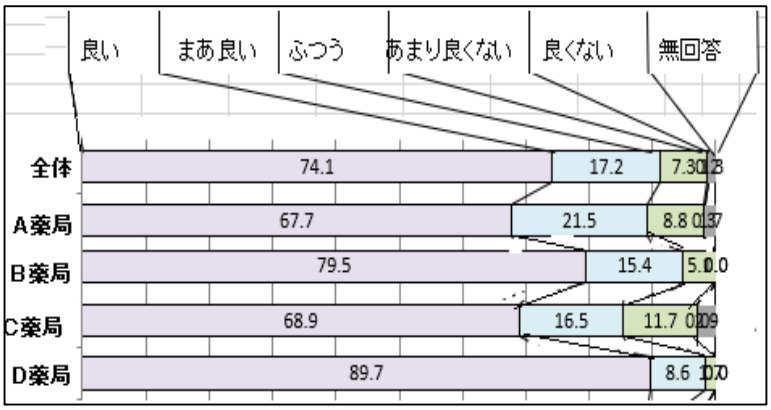
右図で赤矢印のセルに西暦年、月、日を入力すると下に該当曜日を表示させるようにします。エクセルには多くの関数が用意されていますから、この問題は DATE 関数と WEEKDAY 関数を利用すると比較的簡単にできます。

しかしそれらの関数を利用しないで上図のような回答を出すには頭を結構ひねらねばなりません。

### 3. 患者満足度アンケート結果を複数店舗間で比較する問題

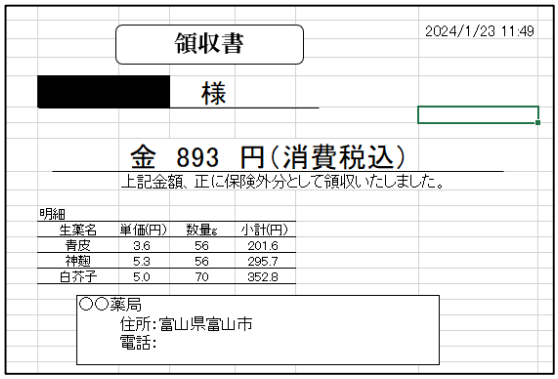
これは実際に私が関わった仕事の一つになります。エクセルはあくまでも表計算用ソフトなので膨大な量のデータを処理することはできず、その場合はアクセス®などのデータベースソフトを利用します。とは言えある程度(数は把握していませんが)のデータ処理は可能です。ある法人が４つの薬局を経営していました。各薬局で患者さん約１００名を対象にして同じアンケート調査をしました。例えば「あな



たはこの薬局の職員の対応に満足していますか？　５.良い、４.まあ良い、３.ふつう、２.あまり良くない、１.良くない」というような５段階評価形式にします。実際には同様のアンケートがいくつもあるのですが、ここでは簡単に１問だけにします。その結果の％を右のような横棒グラフで表示するという問題です。さらに店舗間の比較を平均値の 95%信頼区間で表現した左のグラフも添えます。

## 4. 私費生薬の領収書を作成する問題


領収書

2024/1/23 11:49

[redacted] 様

金　893　円（消費税込）

上記金額、正に保険外分として領収いたしました。

明細

| 生薬名 | 単価(円) | 数量g | 小計(円) |
|---|---|---|---|
| 青皮 | 3.6 | 56 | 201.6 |
| 神麹 | 5.3 | 56 | 295.7 |
| 白芥子 | 5.0 | 70 | 352.8 |

〇〇薬局
住所:富山県富山市
電話:

漢方薬の刻み調剤薬局に関わっていた頃に私が実際に作ったエクセル計算表になります。刻み調剤(煎じ薬用)の場合に薬価収載品ばかりでなく収載品外の私費の生薬も利用されます。それは別会計になるため私費生薬用の領収書が必要になります。そこで各生薬の明細を記載した領収書とその控えも含めた２枚分を同時に印刷しようというものをエクセルで作りました。右図は初期モデルで後に各生薬の簡単な薬効を右横に付記したものに代えました。その薬局の会計システムが変更になるまで利用されていたようです。このような領収書をエクセルで作ってみてくださいという問題です。

## 5. 居宅療養指導業務に必要な書類を作成する問題

| | |
|---|---|
| 訪問日(西暦) | 2010/11/20 |
| 訪問時間(24時間制) | 13:50 |
| 患者氏名 | |
| 性別 | 男 |
| 生年月日(和暦) | |
| 薬局名 | [redacted]薬局 |
| 薬局住所 | 富山市[redacted] |
| 電話番号 | 076-[redacted] |
| ファクス番号 | 076-[redacted] |
| 医療機関名 | [redacted] |
| 処方医氏名 | [redacted] |
| 処方日(西暦) | 2010/11/19 |
| 医師からの情報(病名含む)cはは次回以降コピー あり | 病名:糖尿病、多発性脳梗塞、変形性腰椎症、骨そしょう症、心不全。<br>左大腿、膝の痛み、筋力低下が続いている。血糖はまあまあのコントロール。7月に転倒して左大腿骨頸部骨折。射水市民病院に入院。リスクが高いので手術せず保存的治療。入院中に誤嚥性肺炎起こし寝たきり状態になり施用症候群に陥った。12/2先週、発熱、嘔吐、下痢があったが、すぐに治まった。褥瘡の状態は変わりなし。新型インフルエンザ予防接種施行。1/4呼吸苦あり、往診。心不全にて利尿剤投与。空きベッドなく入院予約する。 |
| 薬剤師への指示:c | 残薬のチェック |
| 患者の特性:c | 要介護度4(2009/12/1～2011/3/31)娘さんと二人暮らしで[redacted]から訪問診察受けていたが、転倒し骨折、[redacted]病院に入院、退院後「一休庵」に入所。ディサービスの活動を楽しんでいる。歩行器で室内を移動している。 |
| 報告書記載日 | 2010/11/20 |
| 訪問薬剤師 | 足立博一 |
| キーパーソン:c | 娘さん |
| 薬の保管・管理者:c | 娘さん |
| 調剤形態:c | 一包化 |
| 併用薬(OTC含む):c | キサラタン点眼液 |
| 副作用歴:c | PL顆粒(口渇) |
| 食欲(あり・なし) | あり |
| 排泄(良・便秘・下痢・尿閉) | 便秘 |
| 睡眠(良・不眠傾向) | 良 |
| 運動(良、脱力、ふらつき、転倒) | 良 |
| ADL・QOLへの薬影響(あり・なし) | なし |
| S:主観的患者情報 | 最近寝付かれないので、薬をだしてもらった |
| O:客観的患者情報 | 眠剤追加あり |

居宅療養指導では薬歴、訪問指導計画書、医師への報告書、ケアマネジャーへの報告書の記載をしなければならず同じ内容を繰り返して書くことが頻回にあり業務上の負担になっていました。当時は手書きでしたので負担は結構なものでした。そこでエクセルを利用してベースになる情報を記載してその内容のいくつかを選択して各種書類を印刷できるようにしました。電子薬歴の諸条件を満たしていませんから印刷しては署名し、薬歴も印刷した分を別途ファイルで保管する必要がありましたが、かなり業務負担の軽減につながったと思います。右図は訪問指導した時にベースとなる記載項目の一部ですがこのシートに入力しただけで他のシートに設定した薬歴、計画書、報告書へ項目別に反映させます。あとは各シートを印刷するだけなので作業工程が楽になります。詳細は紙面の関係で割愛しますがこのようなものをエクセルで作ってみてくださいという問題です。やがて電子薬歴でも対応が可能になり短期間のエクセル利用で終わりました。

エクセルを単に表作成のみで利用される場合が多いとは思いますが、普段業務の軽減のためにエクセルの機能をフルに活用する手段はあると思っています。必要は工夫の母と思い諦めずにエクセルに挑戦してみるのが大切です。

（終わり）

## 504）吸収速度定数Ｋａｂの推定値　（2024 年 2 月 21 日）

本ニュースでは薬物血中濃度をシミュレーションする際に**Ｑｆｌｅｘ**というＰＣソフトをたびたび利用していますが、それを使う際には**吸収速度定数Kab** を入力する必要があります。ところが吸収速度定数はインタビューフォームや添付文書に記載されていない場合が多いという問題があります。かなり前ですがある病院薬剤師が病院薬剤師会か医療薬学会かのレポートにエクセルを利用したKabの推定値を求める計算式を掲載していました。どこの病院のどの薬剤師が報告していたかは覚えていませんが推定式だけはしっかりと記録して利用させて頂いているので今回はこの周辺の話になります。

### １）Ｑｆｌｅｘの血中濃度シミュレーション式とは

日本ＴＤＭ学会で紹介されていた無料ソフトです。下記の血中濃度Ｃを求める式１を基にして作られており様々な条件設定をすると内服薬の血中濃度推移がグラフ化できます。式１は内服薬の１コンパートメントモデルでの服用ｔ時間後の血中濃度の式ですがＱｆｌｅｘでは注射薬や２コンパートメントモデルまで対応できるようになっています。

$$C=\frac{F\cdot Dose\cdot Kab}{Vd\cdot(Kab-Kel)}\cdot\left(e^{-Kel\cdot t}-e^{-Kab\cdot t}\right)\qquad \text{式１}$$

F：バイオアベラビリティー。Dose：投与量。Kab：吸収速度定数(Kaとも記載される)。

Vd：分布容積。Kel：消失速度定数(Keとも記載される)。e：自然対数の底で2.718…。

### ２）Ｋａｂの求め方

内服時の血中濃度Ｃがなぜ式１になるかは専門書などを見て頂くとして、Kabの求め方ですが式１のＣは時間ｔの関数でｔが大きくなるに従いピーク(Cmax)を迎えその後下がっていきます。そして式１を時間ｔで微分した時にゼロになる変曲点の時間がTmaxになります。その結果は

$$Tmax=\frac{\ln\left(\frac{Kab}{Kel}\right)}{Kab-Kel}\qquad \text{式２}$$

となります(式の求め方は難しくて私には分かりません)。

Kabは式２でTmaxとKelが分かれば理論上は求まります。Tmaxは添付文書に記載されていますし、Kelは添付文書から半減期$t_{1/2}$が分かれば「$Kel=0.693/t_{1/2}$」から求められます。しかし、ここから先が難しい計算になります。そこでどこかの病院薬剤師の方はKabに任意の数値を入れて算出されるTmaxが添付文書のTmaxに一番近くなるように手作業で近似値を求める手段をエクセル利用で作成されたというわけです。以下(　)内はエクセルのセル位置を表します。具体的には次ページのエクセル表の半減期(C2)、AUC(C3)、Tmax(C4)、吸収率～体重はとりあえず1、1、60にしておきます。投与量(C8)はAUCの単位に合せた数字を入れます。単にKabを求めるだけならばこんなに数字は必要ないのですがＱｆｌｅｘでは体重kgあたりの分布容積Vd(C15)も利用するのでまとめて計算しています。仮のKab(C11)セル(本図ではKaと表示)にどんどん数字を入れ込んで、仮のTmax(D10)の値が真のTmax(C10)に限りなく近づく数値を求めます。この例ではTmaxが2時間ちょうどでしたので、仮のTmaxが1.992となった時点のKab(ここでは0.67)を採用します。

なお、Tmaxのエクセル上での計算式はD10のセルに式２を反映した下記式を入力します。

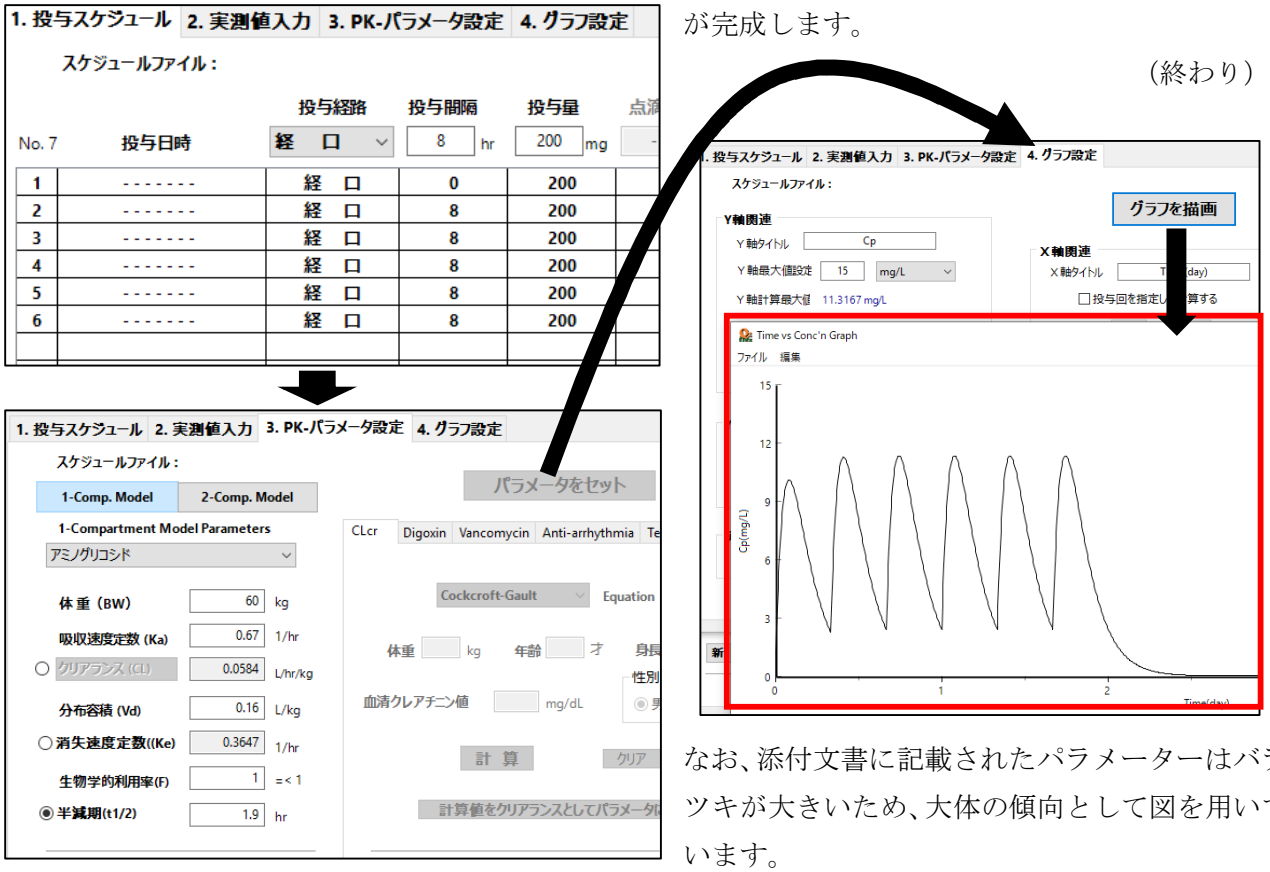
=LN($C$11/$C$13)/($C$11-$C$13)

他人の作ったエクセルの計算式を解読するのは労力のいる場合がありますが、私の場合はこのような形にしたというわけです。

| | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Qflexへの入力パラメーター計算式 | | | |
| 2 | 入力項目<br>（添付文書から引用） | 半減期　t1/2＝ | 1.9 | hr |
| 3 | | AUC＝ | 58 | ○g･h/mL |
| 4 | | Tmax＝ | 2 | hr |
| 5 | | 吸収率　F＝ | 1 | ≦1　（不明時はとりあえず1を入力） |
| 6 | | 分子量比　S＝ | 1 | ≦1　（不明時はとりあえず1を入力） |
| 7 | | 体重　BW＝ | 60 | kg |
| 8 | | 投与量　Dose＝ | 200000 | ○g; AUC濃度単位に合せる |
| 9 | Kabの類推値算出<br>（Ka(仮)の値を入力する） | | 真のTmax | 仮のTmax |
| 10 | | Kabの類推式 | 2 | 1.992056963 |
| 11 | | Ka(仮)＝ | 0.67 | ←仮のKa値を幾つか入れてみて仮のTmaxが最も真のTmaxに近くなった値を探す<br>（小さいほどTmaxは大） |
| 12 | 計算結果項目<br>（Qflexに入力するデータ） | Ka＝ | 0.67 | 1/hr |
| 13 | | Ke＝ | 0.36473684 | 1/hr　　腎障害のある時は⇒ |
| 14 | | Vd＝ | 9.454147385 | L　⇒体重込みの分布容積(60kg体重と仮定) |
| 15 | | Vd＝ | 0.15756912 | L/kg　　⇒Qflexではこちらを使用する |
| 16 | | CL＝ | 3.44827586 | L/hr |

あとはＱｆｌｅｘの指示のままに数値を入力していくと右下のような血中濃度シミュレーション図が完成します。

（終わり）




なお、添付文書に記載されたパラメーターはバラツキが大きいため、大体の傾向として図を用いています。

## 503）アルブミン尿の単位　（2024 年 2 月 15 日）

腎機能障害関連の学習会で必ず遭遇するのが標準化ｅＧＦＲと蛋白尿を組み合わせた重症度分類です。蛋白尿にはアルブミン尿と蛋白尿が記載され、その単位はそれぞれ**ｍｇ/ｇＣｒ**と**ｇ/ｇＣｒ**となっいる項目があります。つまり**クレアチニン（Ｃｒ）１ｇ**あたりの蛋白量（ｍｇやｇ）で示されていると解釈できますが、何故クレアチニン１ｇあたりになっているのでしょうか？その理由を調べてみたものの分からなかったため以下は私の推論になってしまいました。

### 1. 慢性腎臓病（ＣＫＤ）の重症度分類

ＣＫＤの重症度分類の指標として蛋白尿区分と標準化ｅＧＦＲ区分の２つが組み合わされて今後の死亡、末期腎不全、心血管死を合せた発症リスクを４つの色別で区分しています。最悪リスクの赤色が全１８組み合わせのうち９組み合わせと５０％を占めています。腎臓が障害を受けると人体に大きな影響を与えるのだと改めて思い知らされます。蛋白尿区分は標準化ｅＧＦＲと較べると複雑で糖尿病がアルブミン尿、高血圧やその他の疾患では蛋白尿を指標としています。その重症度はそれぞれ正常、微量/軽度、顕性/高度と３段階区分になっており、さらに蛋白尿の測定も**定量（mg/日等）**と**比（mg/gCr 等）**の２種類が記載されています。ここではアルブミン尿について話を続けていきます。

### 2. アルブミン尿とは

比較的分子量の小さい蛋白質アルブミン（分子量６６，０００）も実は糸球体ろ過されうるのですが近位尿細管の初期段階で再吸収されて通常は１日３０ｍｇ未満しか尿中へ排泄されません。しかし本ニュース５０３号３項に記載しましたが糸球体のろ過部分を網目で例えると腎障害時には網目の目が次第に埋まってろ過量（ＧＦＲ）が減少し、一方で残存する網目の一部が破れて拡がりアルブミンや血球の漏出が増加しアルブミン尿や血尿となって現われます。つまり糸球体ろ過量（ＧＦＲ）とアルブミンの尿への漏出は腎障害の程度を示す独立した重要な因子になります。特に分子量の小さなアルブミンの尿中への漏出を早期に知ることはその後の糖尿病性腎症の進展予防治療に重要で、アルブミン尿の測定は糖尿病疑いの患者さんにのみ保険適応があるくらいです。

尿中のアルブミンの量を知るには１日分の尿を貯めて、その中に含まれるアルブミン量を測定します。これを尿アルブミン**定量（ｍｇ/日）**と呼びます。しかしこの作業は導尿チューブを取り付けて１日分の尿を貯めてから測定するためかなりの手間がかかります。そこで簡便な方法でかつ定量した値に近い数値が得られるように考え出されたのが随時に採尿した時の**尿中アルブミン濃度と尿中クレアチニン濃度の比（ＡＣＲ：ｍｇ/ｇＣｒ）**を求める方法になります。つまり推算値の一つと言えます。標準化ｅＧＦＲは体表面積が１．７３$m^2$の人（身長１７０ｃｍ、体重６３ｋｇ）に合せた値になるようにした実測ＧＦＲの推算値ですから、ＡＣＲも標準化ｅＧＦＲの手法と似ていると言えます。標準化ｅＧＦＲ推算値の正確度は７５％の症例が実測のＧＦＲ±３０％の範囲に入る程度の正確度と言われていますが、ＡＣＲがどこまでアルブミンの実測値である１日尿中定量値と近いのかは私には分かりませんでした。ともかくＡＣＲは尿アルブミン定量値を知るための推算値のようです。

### 3. ｍｇ/ｇＣｒの意味とは（注意：以下の内容には私の推論がかなり入ります）

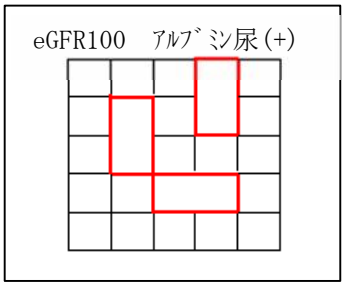
分母にくる**ｇＣｒ**とは**クレアチニン１ｇ**を意味していると思われますが、次に注目するのはクレアチニン１ｇが何を意味するかです。検査値に関する本を読んでいると健常成人の尿中に排泄されるクレアチニン量の１日量は１ｇでほぼ一定しており様々な指標として利用されるとありました（書籍により違いはあります）。おそらくＡＣＲもこの事実を基にして算出された式だと思われます。ただ腎障害が進行してくるとクレアチニンの尿中排泄も低下して血液中の濃度が高まってきます。このような状況の中

でクレアチニン量１ｇをどのように使っていけばよいのでしょうか？そこで尿中のアルブミンとクレアチニン関連の検査値を腎機能正常時と腎障害進行時で次表のように較べてみました。

| | **尿中アルブミン１日量** | 尿中アルブミン随時検尿濃度(a) | 尿中クレアチニン１日量 | 尿中クレアチニン随時検尿濃度(c) | ＡＣＲ(a/c) |
|---|---|---|---|---|---|
| 腎機能正常時 | ほぼ０ | ほぼ０ | **１ｇ** | ほぼ一定 | ほぼ０ |
| **腎障害進行時** | **増加** | 増加 | 低下 | 低下 | 高い値 |

この中で具体的な数値と言えるのは「ほぼ０」か「１」になります。ここから何が言えるのでしょうか？今求めたいのは**腎障害進行時の尿中アルブミン１日量**ですから以下のように考えていきます。

1. ほぼではなく明確に分かる数値は腎機能正常時の尿中クレアチニン１日量の１ｇだけ。
2. 腎障害進行時には尿中アルブミン１日量は増加するが、尿中クレアチニン１日量は低下する。
3. 腎障害進行時の尿中アルブミン濃度(mg/dL)を尿中クレアチニン濃度(mg/dL)で割ってみると単位の無い比(ＡＣＲ)が算出できる。この比は１日蓄尿の必要がないので利用できれば非常に便利である。
4. ＡＣＲの分母のクレアチニンの数値は１と解釈でき、その１は腎機能(ＧＦＲ)が正常時の１日排泄量１ｇと解釈しても良いだろう。であるならば分子のアルブミンの数値は腎機能が正常の時にアルブミンが尿中に漏れ出ているｍｇ量を反映すると考えても良いのではないか？右図は本ニュース５０２号で紹介した私が理解しやすいようにした腎障害時の糸球体ろ過の説明図になる。ＡＣＲの場合はろ過の網目自体の塞がりはないのでクレアチニン排出量は正常(ｅＧＦＲ１００)だが、網目の一部に破れ(赤枠部分)が生じて拡がりアルブミンが漏れ出しアルブミン尿陽性という図になる。




5. ＡＣＲは腎機能(ＧＦＲ)が正常だった時に漏れるアルブミン量を示すので、その量がそのまま腎障害時での１日に尿中に排泄されるアルブミン量をも反映しているのではないかという考えが一つ浮かぶ。しかし、その数値は実際の１日蓄尿して定量した数値と解離がないかが問題になる。そこで実際に比較試験を実施したところ定量した値とＡＣＲの結果に大きな差がなかったためＡＣＲを腎障害進行時のアルブミン量として評価することにしたのではないか？と推測できる。
6. ＡＣＲは単なる比で単位がないため、なんらかの単位があった方が理解しやすいため**クレアチニン１ｇあたりのアルブミン量ｍｇ(ｍｇ/ｇＣｒ)**としての単位が成立した。これは蛋白尿の推算値でも同様で**クレアチニン１ｇあたりの蛋白量ｇ(ｇ/ｇＣｒ)**で単位化された、と推測できる。

## 4. まとめ

・以上すべてが私の推論になってしまいました。引用される場合は十分に考察してからにしてください。
・私の推論の真偽はともかくＣＫＤの重症度分類でのＡＣＲはｅＧＦＲと同様に推算値と言えますから、推算値と推算値同士で出てきた重症度をどれだけ信用してよいのか？という疑問も湧いてきます。
・ただ患者さんが現在どの状況下にいるかを知り治療を考える際には何らかの指標が必要であり、実際にこの指標に基づいて治療した時に予想とおりに良くなればその治療を続け、良くない経過であればより良い方向に治療を変えていくことはできそうです。この治療経験の蓄積が次の重症度分類作成のためのエビデンスにつながっていくのでしょう。　(終わり)

## 502)ＭＲ拮抗薬の尿蛋白減少効果　（2024 年 2 月 8 日）

１月の症例検討ではＩｇＡ腎症を取り上げ本ニュース５０１号ではその発症機序などを掲載しましたが、その時に参考にした資料では慢性腎臓病（ＣＫＤ）の尿蛋白減少にはまずＲＡＳ阻害薬(ARB やACE 阻害薬)、さらにＳＧＬＴ２阻害薬の追加、それでも尿蛋白改善が見られない場合はＭＲ拮抗薬の追加を検討するという記載がありました。一旦 point of no-return を超えた腎障害は進行していくばかりなのですが、それでもＭＲ拮抗薬の追加投与は腎障害の進行速度を緩めうるという話でした。

### 1. ＭＲ拮抗薬とは

すでに本ニュース４７１号に現在利用されている４種類のミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）拮抗薬（先発薬名：ｱﾙﾀﾞｸﾄﾝ A、ｾﾗﾗ、ﾐﾈﾌﾞﾛ、ｹﾚﾝﾃﾞｨｱ）について記載しましたので詳細は省きます。

### 2. ＭＲ拮抗薬のアルブミン尿減少効果

糖尿病性腎臓病では早期からのチェックが有用のため微量アルブミン尿で重症度を評価し、高血圧などその他の病気では蛋白尿で重症度を評価します。今回参考にした資料（遠山直志. 日腎会誌 2019;61(4):477-481. ）は糖尿病性腎臓病がテーマでしたのでＭＲ拮抗薬とＡＲＢもしくはＡＣＥ阻害薬と併用した時の微量アルブミン尿の減少効果を以下に示します（「　」内は適応症）。

**①スピロノラクトン**（アルダクトン®Ａ；資料より）「高血圧、心・肝・腎性浮腫など他」

アルブミン尿の減少：－14.7％（95％信頼区間-29.0%, -0.4%）と有意に減少した。

**②フィネレノン**（ケレンディア®；資料より）「２型糖尿病合併慢性腎臓病」

アルブミン尿の減少：－24％（95％信頼区間-35%, -12%）と有意に減少した。

**③エプレレノン**（セララ®；資料より）「高血圧、慢性心不全」

アルブミン尿の減少が報告されている（具体的な数値記載なし）。

**④エサキセレノン**（ミネブロ®のインタビューフォームより）「高血圧」

アルブミン尿の減少：-32.4％（95％信頼区間-43.4%, -19.2%）と有意に減少した。

以上の報告によりＭＲ拮抗薬にはアルブミン尿の減少効果が認められるとしています。ＭＲ拮抗薬には降圧効果もあるためアルブミン尿の減少には降圧効果の関与も想定されますが、血圧がコントロールされた患者でもＭＲ拮抗薬の追加によってアルブミン尿の減少効果が見られた報告もあるので**ＭＲ拮抗薬のアルブミン尿改善効果は降圧作用とは独立した効果**という見方があるようです。

### 3. ＭＲ拮抗薬のアルブミン尿減少効果の機序について

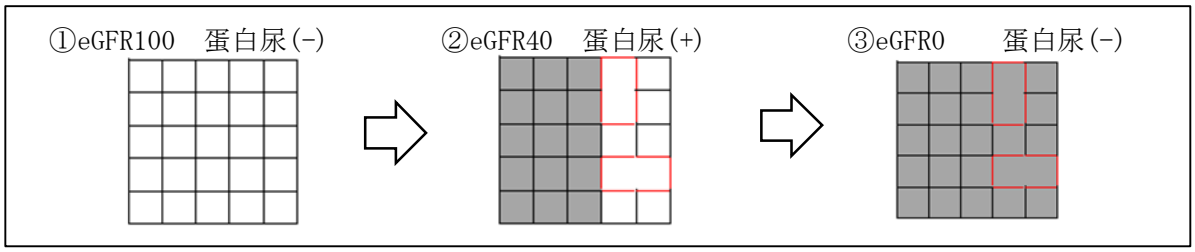
臨床試験でアルブミン尿減少効果があったのですから、その減少機序が気になります。実は２型糖尿病を合併する慢性腎臓病に唯一適応症をもつフィネレノン（ケレンディア®）のインタビューフォームからその機序が類推できそうです。ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）は様々な体の組織に存在することが分かっています。ＭＲは鉱質コルチコイドのアルドステロンの受容体なのはもちろんですが糖尿病や脂質異常等で産生される**Ｒａｃ１**というタンパク質によっても活性化されます（本ニュース４７１号では原因物質が不明としていました）。ここではアルドステロン以外にもＭＲが活性化される要因もあるとだけ知っておくことにしましょう。ＭＲが過剰に活性化されるとどうなるかですが組織の炎症や線維化ならびに電解質調節障害を引き起こすとされています。症例としては特に心血管系と腎臓への障害が問題となり下記のような症状につながるとされています。

**心臓**：心肥大、心筋線維化、心筋障害、心筋虚血など

**腎臓**：ナトリウムと水分の貯留、糸球体障害、ポドサイト障害（糸球体を形成する細胞の一つの障害）、尿細管間質の線維化など

従って上記の症状に対してＭＲ拮抗薬は心臓や腎臓の保護作用があると言える訳ですが心不全関連の適応はすでにスピロノラクトン、エプレレノンがもっており糖尿病合併の慢性腎臓病への適応はフィネレノンがもっています。おそらく腎保護作用はＭＲ拮抗薬すべてに期待できる効果と思われ２）項ではｅＧＦＲが低下した例でもアルブミン尿（ひいては蛋白尿）の数値を改善する報告を示しました。

ここである疑問が生じます。それはＣＫＤで糸球体の血液から尿を生成するろ過量が減少するならば蛋白質のろ過量も減って蛋白尿も減少するのではないか？です。この問題は本ニュース７３号でも触れているのですが下図のモデルで私自身は納得しています。糸球体を網目構造と想定し①健常時はeGFR100mL/分で網目も正常で蛋白質は網目を通らない。②網目の60%（網掛け部分）がろ過できなくなるeGFR40の腎障害で、かつ網目の一部が破れて（赤枠部分）広がり、そこでは蛋白質を通してしまい蛋白尿は＋となる。③網目全体がろ過機能を失い蛋白尿もでなくなった末期腎不全状態となる。




では②の腎障害時で糸球体ろ過量が減少し蛋白尿がある状態でＭＲ拮抗薬を投与した場合にどのような機序で蛋白尿が減少すると考えればよいのでしょうか？すでにろ過機能を失った網掛け部分は修復のしようがありませんがＡＲＢやＳＧＬＴ２阻害薬も含めて効果を**推測**してみましょう。

1. **ＡＲＢ（ＲＡＳ阻害薬全般）**：腎輸出細動脈を拡げ、糸球体内圧を下げて糸球体への負担を軽減して蛋白尿を減少すると共にアルドステロンの合成も抑制するので腎保護効果にも関与しなんらかの作用で上図の赤枠部分を狭めて蛋白尿の減少に寄与する。
2. **ＳＧＬＴ２阻害薬**：ブドウ糖とＮａ$^{+}$の再吸収が阻害されるため浸透圧性の利尿効果により腎機能が改善する。イニシャルディップとして知られる遠位尿細管の入り口付近に存在するマクラデンサ細胞が高濃度Ｎａ$^{+}$（もしくはＣｌ$^{-}$）を感知して輸入細動脈の収縮を誘導し糸球体内圧を減少して短期間のみと思われるが蛋白も尿中に出にくくなり蛋白尿減少につながる。
3. **ＭＲ拮抗薬**：主にＭＲの機能の抑制効果による腎保護作用に関連したなんらかの作用で上記の赤枠部分を狭め蛋白尿減少に寄与する。弱いながらも利尿作用があるのでろ過量はある程度保たれる。

☛作用機序は複雑に交錯し私が推測するなんらかの作用の実態も分かりませんが臨床試験の結果は上記薬剤の段階的な追加により蛋白尿が軽減でき腎機能低下の進行抑制が図れることを示しています。

**【補記】**

私の大学病院時代に漢方薬の温脾湯（おんぴとう）が腎障害進行を抑制し構成生薬の大黄のラタンニンが主作用とする和漢診療部の臨床研究発表が地元新聞を賑わしました。私の当直時に腎臓不全を治せると思った腎臓病の患者さんから入手法等を教えて欲しいと電話がありましたが、少数例の話で詳細は和漢診療部に聞いて欲しいと回答した記憶があります。その後、大黄含有漢方薬が腎障害に画期的な効果があるという話は聞かないですが当時から腎機能改善薬は大きな注目を集めていたわけです。ただ当時の病院の当直時電話担当者は何か判断に困るととりあえず薬剤部へ回せという雰囲気を感じたものです。

（終わり）

## 501）免疫グロブリンＩｇＡ　（2024年2月1日）

先日の症例検討会では慢性腎臓病の一つＩｇＡ腎症を取り上げたのですが、ＩｇＡは免疫グロブリンの一つで体の防御因子にも関わらず腎臓の特に糸球体に炎症を起こす腎炎の原因になるというのです。そこで免疫グロブリン全体の大まかな復習からＩｇＡの腎症への関与を振り返ります。

### 1.免疫グロブリンとは

生体の防御機能に関わるタンパク質で、ウイルスや細菌などがもつ異種タンパク質に対して特異的に結合した後に補体などと協力してウイルスや細菌などを分解してしまうキッカケとなるタンパク質と言えるでしょう。

おおまかな流れは、まず組織内にあるマクロファージがウイルスなどを細胞内に取り込み(貪食)、細胞内で分解しウイルス等が持っていた一部のペプチド(抗原)を細胞表面に提示します。１０万種ほどあるリンパ球の一つの**Ｂ細胞**が自分に合致する提示されたペプチドを認識すると巨大化(形質細胞化)し増殖し、抗原に対応する免疫グロブリン(Ｉｇ)を合成し分泌します。その免疫グロブリンはＹ字状の形をしていますがそのＶ字状部分に自分が対応できるウイルス等の抗原(膜タンパク質が多い)と結合します。その結合した部分を中心に補体と呼ばれる一連のタンパク質が作用してウイルスや細菌を分解したり好中球やマクロファージが異物を貪食しやすいように作用します。

### 2.免疫グロブリンの種類

高次構造は似ていますが免疫グロブリンにはアミノ酸の違いにより５種類に分類され、種類によってさらに小分画が存在します。以下に種類と特徴を示します(構造模式は次ページの図１)。

| 抗体名 | 血中存在比 | 小分画(比率) | t 1/2 | 特徴 |
|---|---|---|---|---|
| ＩｇＧ | ７０～７５％ | ＩｇＧ１(65%) | ２１日 | 多くの抗原抗体反応に関与する。<br>補体活性化はG3>G1>G2(但しIgG4及びIgA、IgM、IgD、IgEは無し)。 |
| | | ＩｇＧ２(25%) | ２０日 | |
| | | ＩｇＧ３(7%) | ７日 | |
| | | ＩｇＧ４(3%) | ２１日 | |
| ＩｇＡ | １０～１５％ | ＩｇＡ１(86%) | ６日 | 分泌型。鼻汁、唾液、母乳に多い。２量体。 |
| | | ＩｇＡ２(14%) | ６日 | 分泌型。腸液に多い。２量体。 |
| ＩｇＭ | １０％ | － | １０日 | 初期免疫に重要。５量体。 |
| ＩｇＤ | １%以下 | － | ３日 | Ｂ細胞の表面抗原。 |
| ＩｇＥ | 0.001%以下 | － | ２日 | アレルギーに関与。アナフィラキシー。 |

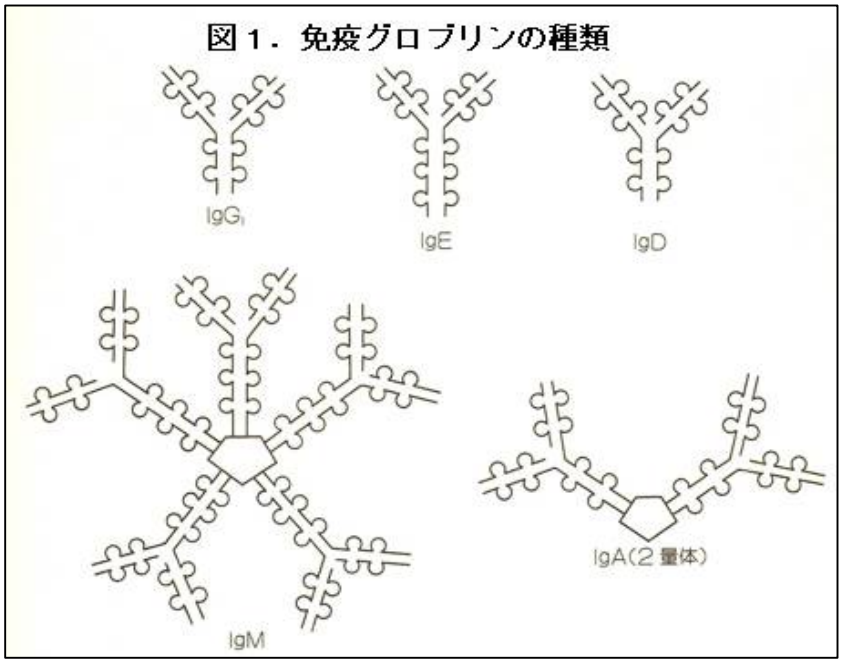
**①ＩｇＧ**：免疫グロブリンでは最も多い。体外異物を排除する生体の防御反応に関わる重要な免疫グロブリンではあるが、膠原病などの自己免疫疾患では自己組織も攻撃対象とする。

**②ＩｇＡ**：血液中のみならず母乳や小腸などに分泌され、胎児の初期感染予防、腸内細菌の少ない小腸での感染予防に関与する。唯一分泌型の免疫グロブリンで主に２量体として存在する。

**③ＩｇＭ**：ウイルス等の感染初期に増加する免疫グロブリンだが量的には多くなく免疫の記憶に重要でウイルス等の２度目の感染でＩｇＧの大量産生(ブースター効果)に寄与する。

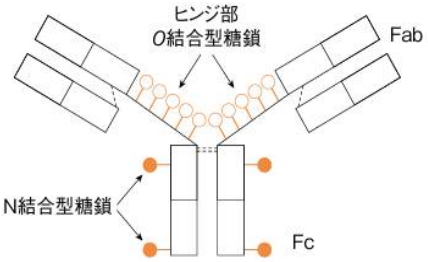
**④ＩｇＤ**：抗体産生に重要な抗体とされるが他の免疫グロブリンと比較すると存在感が薄いか？

**⑤ＩｇＥ**：肥満細胞に作用し各種アレルギー反応を引き起こす。人にとってはリスクの大きな免疫グロブリンでアナフィラキシーという重篤なアレルギー反応をも引き起こす。




←垣内史堂著「免疫学の知識」2006年より

**図２．ＩｇＡ１単量体の構造**




↑IgA 腎症治療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2020 より

## 3. ＩｇＡ腎症を引き起こすＩｇＡとは

前項までに示したようにＩｇＡは**分泌型**免疫グロブリンとして母乳、口腔内さらに気管支、小腸内へ分泌され生体防御に役立っていると思われますが、なぜ腎臓に悪影響を与えてしまうのでしょうか？

「ＩｇＡ腎症治療ガイドライン 2020」等によるとＩｇＡ腎症では腎臓固有のメサンギウム細胞へのＩｇＡの沈着が認められ、そこから炎症が起こるとされています。

**①メサンギウム細胞とは**

腎臓の糸球体の構造を支える働きと共に、その中には貪食性を有する細胞もあり体内の異物を排除する働きがあるとされています。

**②メサンギウム細胞に沈着するＩｇＡとは**

**糖鎖異常ＩｇＡ１**が関与すると言われています。一般に免疫グロブリンには糖鎖が結合しています（図２）。ＩｇＡ２のヒンジ部には糖鎖が結合しておらずＩｇＡ１ではヒンジ部が長めになっており糖鎖が結合しているのですが、その糖鎖に異常が生じたものが**糖鎖異常ＩｇＡ１**と呼ばれます。糖鎖異常ＩｇＡ１は２量体より大きな多量体を形成し血流にのって腎糸球体のメサンギウム細胞に沈着するのですが、それを生体異物と認識した**ＩｇＧ**と複合体を形成して沈着するとも言われています。またその複合体には**補体Ｃ３**の存在も確認されています。糖鎖異常ＩｇＡ１を生体異物と感知したメサンギウム細胞が貪食するのをキッカケに沈着が始まるのではないかと推測されます。そのような免疫複合体の反応がメサンギウム細胞を中心とした炎症(糸球体腎炎)へと導くようです。

**③糖鎖異常ＩｇＡ１はどこで合成されるのか**

ＩｇＡ腎症の効果的な治療法の一つに口蓋**扁桃**摘出術とステロイドパルス療法の併用があります。扁桃腺の除去手術になるのですが、扁桃はリンパ組織の一つであるためウイルスや細菌が口腔内に侵入した際の防衛機能を発揮します。その際にＢ細胞からＩｇＡ１が合成・分泌されますが一部で糖鎖異常ＩｇＡ１ができ血中に分泌され腎糸球体で腎炎を起こす患者さんがいる訳です。以上の前知識を得た上でＩｇＡ腎症の症例検討を行うと治療法も理解しやすいという話でした。

（終わり）

## 500）エテンザミドについて　（2024 年 1 月 25 日）

医薬品の進化過程のいつ医療用と一般用が分岐したのか私は知らないのですが医療用薬を中心に扱ってきた薬剤師は一般用薬の成分を聞いて「これは何？」と思った経験がかなりあるのではないでしょうか？その中から今回はエテンザミドを取り上げてみました(前号と 430 号のスピンオフ版)。

### 1. エテンザミドの効能・効果と用法・用量

前ニュース４９８号でも少し触れたエテンザミドは一般用医薬品では**アセトアミノフェン、カフェイン、エテンザミド**の３種類を組み合わせた解熱鎮痛用**ＡＣＥ処方**の成分としてもよく知られています。

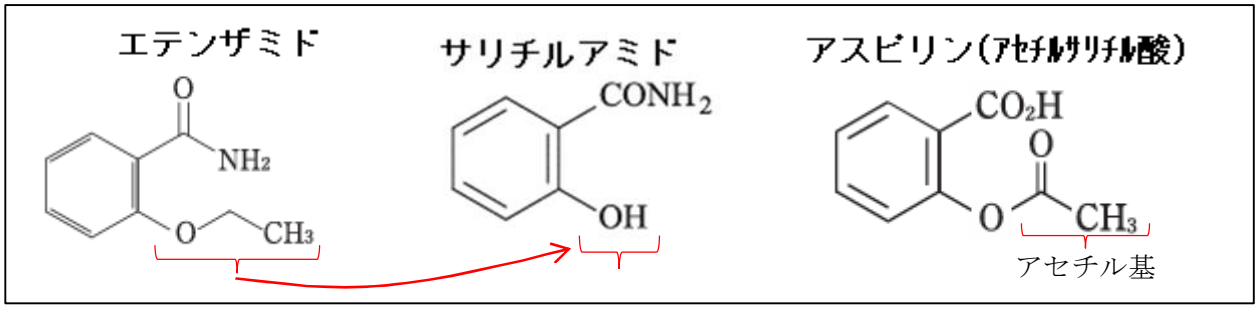
医療用医薬品の中にエテンザミドが無いかを検索したところ唯一、吉田製薬さんのエテンザミド「ヨシダ」の粉薬が見つかりました。効能・効果は「解熱鎮痛剤の調剤に用いる」とあり用法・用量も「解熱鎮痛剤の調剤に用いる」と同じ表現のみで具体的な記載はありません。以上からもエテンザミドは一般的な保険診療ではほとんど利用されていないと思われます。

実際に取り扱ってる保険薬局は少ないと思いますが**薬局製剤**の中にはエテンザミドを利用している製剤がいくつかありますからエテンザミドの粉薬は薬局製剤での利用が多いと推測できます。

しかし薬局製剤でもエテンザミドを単剤で利用することはなく解熱鎮痛薬やかぜ薬としてアセトアミノフェン等と組み合わされて利用されています。その中にアスピリン、**エテンザミド**、アセトアミノフェンの組み合わせがあります。それぞれの１日量は０．５ｇ、**１．０ｇ**、０．４ｇで１日３回に分けて服用することになっています。その他の薬局製剤を見てもエテンザミドの１日量は**０．７５ｇ～１ｇ**、１日３回となっていますので、この付近がエテンザミドの用法・用量と考えられます。

### 2. エテンザミドの薬理作用

エテンザミド「ヨシダ」の添付文書では「作用本体はサリチル酸でありシクロオキシゲナーゼ(ＣＯＸ)を阻害してプロスタグランジンの産生を抑制して抗炎症、解熱、鎮痛作用を現す」とあります。いわゆるＮＳＡＩＤｓの仲間です。エテンザミドは体内で一部がサリチルアミドに変化しエテンザミドとサリチルアミド(下図左と中)がＣＯＸに阻害作用を示します(サリチル酸自体のＣＯＸ阻害作用は弱い)。




１）では薬局製剤にアスピリン(上図右)とエテンザミドの組み合わせがあると記しましたが**両薬ともＮＳＡＩＤｓ**なので作用点で競合しないか、副作用が強く現われないかといった心配がでてきます。一般にＮＳＡＩＤｓが併用されると少量アスピリン製剤併用を除いて疑義照会をするケースが多いと思います。アスピリンは構造内のアセチル基がＣＯＸの酵素活性部位と不可逆的な結合をして離れることがないためエテンザミドと併用してもエテンザミドがアタックできないので問題は少ないとも思えますが、それだと併用する意味がありません。登録販売者のテキストを見るとエテンザミドは「痛みの発生を抑える働きが中心である他の解熱鎮痛成分に較べ**痛みの伝わりを抑える働きが優位**であるため他の解熱鎮痛成分と組み合わせて配合されることが多くある」と記されています。つまりエテンザミドは痛覚の神経伝達への抑制効果が強いためにＮＳＡＩＤｓとの併用が可能なようです。なお私が所有する４冊の薬理学関係の書籍のいずれにもエテンザミドの記載はありませんでした(薬としてはおまじない

的な存在か？)。また代謝物のサリチルアミドは医療用ＰＬ配合顆粒のＮＳＡＩＤｓ成分になります。

## 3.一般用医薬品にみるＮＳＡＩＤｓとエテンザミドの配合薬例

本ニュース４９８号で紹介した解熱鎮痛薬の大正製薬ナロンエースプレミアムには１回量にイブプロフェン１５０ｍｇとエテンザミド５００ｍｇが配合されています。１日３回までOKですからエテンザミドは１日１５００ｍｇとなり薬局製剤よりも多い量になるので、その量が上限量になるのかもしれません。アルフレッサの SAFE-DI による検索ですが「指定第２類医薬品」でみるＮＳＡＩＤｓは**アスピリン、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン**の３種類でした。また**アセトアミノフェン**は中枢性の鎮痛解熱薬で作用機序がＮＳＡＩＤｓとは異なる位置づけになっていますから一般用薬ではＮＳＡＩＤｓとの併用も多くなっています。**ＣＯＸ阻害薬**のＮＳＡＩＤｓと**中枢性解熱鎮痛薬**のアセトアミノフェンと**痛覚神経伝達抑制薬**のエテンザミドはそれぞれ機序が違うものとして様々な組み合わせの製品があります。とは言え**第一類医薬品**のＮＳＡＩＤｓ**ロキソプロフェン**とアセトアミノフェンやエテンザミドの配合薬は現在のところ発売されていないようです。ところで本ニュースのさらなるスピンオフ版になりますが一般用薬の解熱鎮痛薬やかぜ薬の中には次のような組み合わせの成分があります。

## 5.無水カフェインとアリルイソプロピル尿素またはブロモバレリル尿素の組み合わせ

登録販売者のテキストでは、**無水カフェイン**は脳に軽い興奮状態を起こして眠気や倦怠感を一時的に抑えるので眠気を防ぐ薬として、さらに解熱鎮痛成分の鎮痛作用を増強する効果を期待して利用されると説明されています。また一般用薬の添付文書では「脳血管の緊張を和らげ頭痛を鎮める」もしくは「頭痛をしずめる」と説明している薬もあります。一方の**アリルイソプロピル尿素**と**ブロモバレリル尿素**は脳の興奮を抑えて痛み等の感覚を鈍くする作用があり眠気を促す薬として利用されるほかに解熱鎮痛剤の鎮痛作用を助けるともされています。一方で脳を興奮させ、一方で脳の興奮を抑え、その真逆の作用を混ぜ合わせた効果が鎮痛作用を助けるというのですから訳が分からなくなり脳内が興奮してしまいそうです。では手元にある薬理学の本では各成分はどのような説明になっているでしょうか？

**①無水カフェイン**(キサンチン誘導体のひとつとして)

脳内の眠気や鎮静作用を引き起こすアデノシン受容体を阻害して**覚醒に導く**。またテオフィリン等のキサンチン誘導体はホスホジエステラーゼ阻害作用があり細胞内 cAMP を増やし平滑筋弛緩に作用するが臨床量ではその作用は見られない(気管支平滑筋の場合)。

**②アリルイソプロピル尿素とブロモバレリル尿素**(薬理学の本では詳細な記載は無し)

ブロモバレリル尿素(ブロバリン®)のインタビューフォームを見ると大脳皮質の活動を抑制し、また大脳への興奮伝達経路を抑制して弱い**鎮静作用や眠気を起こす**とあります。

両薬の脳神経に対する作用点は違いそうですが、脳全体に及ぼす効果としてはやはり真逆になっています。本当に両者を併用することで解熱鎮痛剤の鎮痛効果を増強できるのか疑ってしまいます。反応には個人差があるので①と②のどちらかが強い影響のある人に鎮痛効果の増強が見られるのであれば最初から①か②のどちらか一方だけを他成分と配合した方が効果的だと思うのですが、併用によるエビデンスは恐らく無いでしょうから両薬の配合意義は謎のままです。なお私が調べた限りの個人的な感想ですが①と②の配合薬は配置薬用に多い印象がありました。

(終わり)

## 499)イブプロフェンの一般用医薬品　（2024年1月18日）

### 1. イブプロフェンを含む一般用医薬品

一般用医薬品の解熱鎮痛目的で利用されるイブプロフェンは単一成分の製品から配合製品までありますが、いずれも頓用での利用で２日間以内使っても症状がよくならない場合は医師、歯科医師、薬剤師又は登録販売者に相談することになっています。今回の一般用医薬品の学習会では該当薬局で取り扱いのある２製品について検討していたのですが、ここではもう少し製品の幅を広げてみます。以下に私の知るブランド品と１回量、最低あける服用間隔、１日の制限回数、特徴を一覧表にしてみました。

| 製品名 | １回量 | 服用の間隔 | 制限回数 | 特徴 |
|---|---|---|---|---|
| イブ糖衣錠 | 150mg | ４時間以上 | ３回 | 単一成分 |
| イブクイック頭痛薬 | 150mg | ４時間以上 | ３回 | 配合錠、MgO配合(吸収促進) |
| イブクイック頭痛薬DX | **200mg** | **６時間以上** | **２回** | 配合錠、MgO配合(吸収促進) |
| ナロンエースﾌﾟﾗｽ | 144mg | ４時間以上 | ３回 | 配合錠、ｴﾃﾝｻﾞﾐﾄﾞ84mg配合 |
| ナロンエースﾌﾟﾚﾐｱﾑ | 150mg | ４時間以上 | ３回 | 配合錠、ｴﾃﾝｻﾞﾐﾄﾞ500mg配合 |
| ノーシンエフ200 | **200mg** | **６時間以上** | **２回** | 単一成分、ｶﾌﾟｾﾙ内は液状 |
| ノーシンピュア | 150mg | ４時間以上 | ３回 | 配合錠 |
| バファリンﾌﾟﾚﾐｱﾑ | 130mg | ４時間以上 | ３回 | 配合錠、ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ130mg配合 |
| バファリンﾌﾟﾚﾐｱﾑDX | 160mg | ４時間以上 | ３回 | 配合錠、ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ160mg配合 |
| ブルフェン錠 | **200mg** | 特に指定**無し** | **３回** | **医療用**の頓用時、原則は**２回**迄 |

１回量では１３０ｍｇ～２００ｍｇと幅があり医療用ブルフェン®錠の頓用利用では１回２００ｍｇなので一般用医薬品でも医療用と同用量の製品があることが分かります。

また２００ｍｇとそれ未満では服用の間隔と１日の制限回数が「６時間以上、２回迄」の組み合わせと「４時間以上、３回迄」の組み合わせの２組に分かれていることが分かります。

### 2. １回量２００ｍｇ製品を６時間間隔以外で飲むと

Qflex という血中濃度シミュレーションソフトを利用して本来**６時間**あけて飲む２００ｍｇ製品を４時間(早め)、６時間、８時間、１２時間あけて飲むとどうなるかの血中濃度の推移を見てみました(図１)。本来６時間後に飲む薬を早めの４時間後に飲んでしまうと２回目の血中濃度は１回目の血中濃度より４７%高くなり副作用の出現が心配になります。本来の６時間後ですと２５%高なので２５%前後の変動が空ける時間の許容範囲内と言えそうです。また間隔時間をあけるほど１回目のピークに近づくことが分かります。

図 1

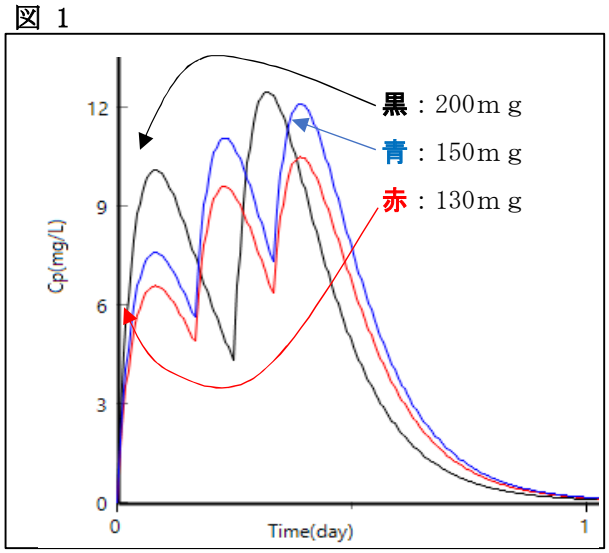
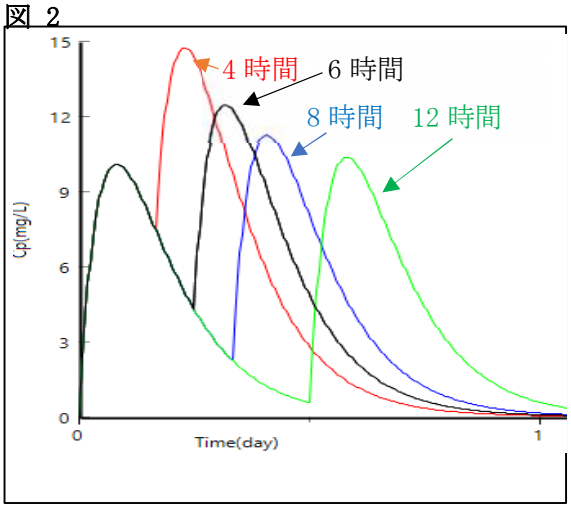



図 2



## 3. １回量 130mg と 150mg を４時間ごと、１回量 200mg を６時間ごとに飲むと

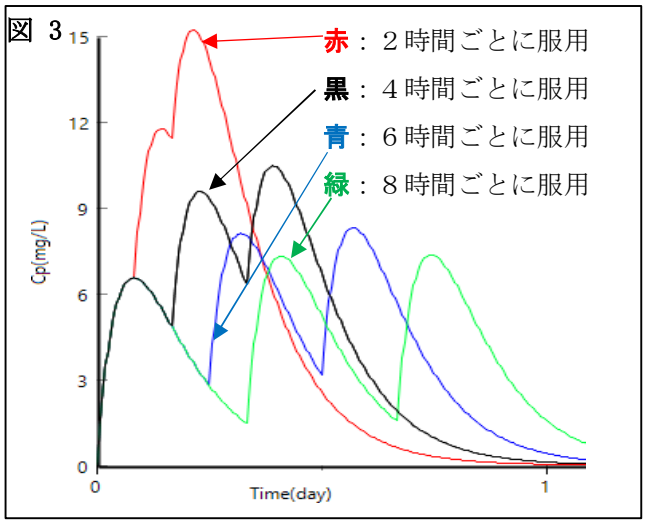
１回１３０ｍｇ(図２赤線)だと１回目の血中濃度は医療用２００ｍｇ(図２黒線)の６５％しかありません。１５０ｍｇ(図２青線)でも７６％ですから初回投与でどれだけの人に効くのだろうか？という心配が出てきます。しかし４時間ごとに２回目、３回目を飲むと２００ｍｇの１回目前後の血中濃度の前後になるので多くの人で効果が出てきそうです。

しかし１回１３０ｍｇの製品を１度に２回分服用すると１回２００ｍｇ服用した時の２回目相当分(図示せず)になるので効果が期待できそうですが、急速な血中濃度の上昇は逆に体に負担を与えて予期しない副作用が出る可能性があり含有量が少なくとも２回分を１度に服用するのは良くないでしょう。また一般用薬では他の配合成分もある場合が多いのでそれらも倍量投与になる点にも注意が必要です。

## 4. １回 130mg 錠を直ぐに効果が出ないからと２時間後に飲んだらどうなるか

１回１３０ｍｇ錠を直ぐに効果が出ないからと言って２時間ごとに服用すると(図３赤線)、３回目には本来の４時間ごとの３回目の約１．５倍の血中濃度(医療用の約１．２倍)となってしまい副作用の発現が気になります。逆に６時間以上にすると医療用の２００ｍｇ錠の時(前項の黒線)より低い濃度になり多くの人で効果が期待できるのかという不安も生じます。

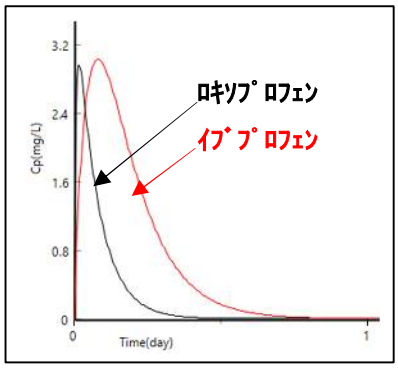
図 3




薬はその人にとっての効果最大限、副作用最小限になる量を求める必要がありますが、一般用薬の場合は副作用最小限を求めた用量設定になっている製品が多いようです。近年若年層で依存性のある成分が配合された一般用薬のオーバードースが問題になっていますが、イブプロフェンは依存性のある成分(ジヒドロコデイン等)が配合された一般用かぜ薬も販売されているのでＮＳＡＩＤｓが過量投与になる点にも注意が必要です。

## ５）一般用医薬品の解熱鎮痛薬の職種間の使い分け

いわゆる医療用のＮＳＡＩＤｓに分類される内服薬の一般用医薬品はアスピリン等のサリチル酸系薬剤の他には現在、指定第２類のイブプロフェンと第１類のロキソプロフェンしかありません。イブプロフェンとロキソプロフェンの単回投与の血中濃度シミュレーションは右図の通りでロキソプロフェンの速効性がうかがえます。これが第１類と指定第２類の差になる理由の一つなのかもしれませんが、薬剤師しか販売できない解熱鎮痛薬がロキソプロフェン、登録販売者でも販売できるのがイブプロフェン、アスピリン関連薬(サリチル酸系)、アセトアミノフェンという区分けになります。なおサリチル酸系に分類されるエテンザミドは痛みの伝導を抑える働きが強いためにアセトアミノフェンやイブプロフェンとも組み合わせた製品があります。ただエテンザミドは私が所有する何冊かの薬理学の本を見ても記載がありませんでした。　　(終わり)



## 498）能登半島地震　（2024 年 1 月 15 日）

**注意：今回は薬とは関係のない話になります。**

令和六年元旦午後４時１０分頃に発生した「令和六年能登半島地震」は規模の大きさ(Ｍ７．６)もありますが山の多い半島という地形の特徴から復旧が大幅に遅れています。亡くなられた方達のご冥福を祈ると共に被害に遭われた方達の早い復興を願うばかりです。近年頻発していた能登半島の地震ですが原因は地下にある流体の存在にあると指摘されていました。私も人生初の震度５強を経験することになりましたが今回の地震の機序を自分なりに少しでも理解したいと思い**専門外**ですがまとめてみました。

### 1. まずは「宇宙の始まり」から

今から１３８億年前、何も無かったところに突然大爆発(ビックバン)が起こり一瞬の間に宇宙空間ができたと物理学者達は主張している。当初は原子核や電子が浮遊し霧状になっていたが、やがて相互に結合して水素という質量の最も小さい原子が浮遊しはじめた。さらに相互の引力により引き寄せられ様々な場所に星の卵のような塊ができ始めた。その中でも大きな塊は中心に水素原子が集合し核融合を起こしヘリウムへと変化させながら巨大な火の玉を形成し莫大なエネルギーを周囲に放出し始めた。その一つが５０億年前に誕生した太陽で現在もその内部では水素原子の核融合が進んでいる。

### 2. 地球の誕生

太陽に吸収されない程度に離れた場所を周回し始めた星の卵の球体はまだいくつもあったために相互に衝突を繰り返しながら大きくなった。その球体中心部には高圧力がかかり高温の核が形成された。その球体表面も中心部からの熱や未だ降り注ぐ小さな星達がぶつかるエネルギーで高温となり岩が溶けたマグマの海(マグマオーシャン)を形成し、これが４６億年前に誕生した地球になった。４０億年前には地表の熱は下がり水蒸気となっていた水が地表を覆うようになり海が形成された。さらに地表が冷えると共に海の下に固形の岩盤ができるようになった。その岩盤の下にはマントルと呼ばれる熱を帯びた流動性のある岩の層があり中心核からの熱でゆっくりと対流が形成され徐々に表面にある岩盤を動かし始めた。地球の構造は表面から中心に向かって地殻、マントル、核と大きく三つに分けられるが、複数のマントルの対流があるため厚さの薄い地殻は地球全体では１０数個に分かれて動くようになった。これらの地殻はプレート(地板)と呼ばれ、相互に動くため場所によってはぶつかり合った。そして、ぶつかった衝撃で海から地面が盛り上がり陸地ができ、やがていくつもの大陸ができてきた。

### 3. 大陸の移動

地球の誕生以来、複数のプレートがマントルの対流によって動いたためプレート上の大陸も移動した。大陸は数億年単位で集合と離散を繰り返しており、現在のいくつかの大陸の形や位置は３億年前に存在した大陸の集合体パンゲア超大陸が離散した状態とされている。現在の日本列島は当時ユーラシア大陸の端あったが日本海を形成しながら大陸から離れた状態になった姿である。そして今、大陸は再び集合の方向に向かっており２～３億年後には超大陸が再形成され、それを学者達はすでにアメイジア超大陸と名付けている。現に日本列島もユーラシア大陸に向けて１年に数ｃｍずつ移動しているそうだ。

### 4. 日本における地震の形成

日本列島は北側の北米プレートと西側のユーラシアプレートの上にあり、さらに東側の太平洋プレートと南側のフィリピン海プレートが隣接している非常に複雑で微妙な位置にある。海底にある太平洋プレートが主に陸を形成する北米プレートの下に沈み込んで日本海溝と呼ばれる深い溝を形成している。沈み込んだ部分のプレート間でずれが生じると、ずれを元に戻そうとして地殻が動き、その現象を人は

地震として感じる。２０１１年に発生した東北地方太平洋沖地震がこの地震に相当する。また今後発生が危惧されている南海トラフ大地震は陸のユーラシアプレートの下に海のフィリピン海プレートが沈み込むことで発生するとされている。さらにユーラシアプレートと北米プレートがぶつかるラインはフォッサマグナから東北地方の日本海側につながり地震発生のリスクが常に存在している。

地殻の下はマントルという高温の岩の流動体になっているが、場所によっては熱でドロドロに溶けた岩がマグマを形成して貯まっている。これがマントルの対流やプレートの沈み込みの振動を受けて地表に上昇してくる場合があり、これを我々は火山の噴火と呼んでいる。これによって起こる地震は火山性の地震と呼ばれる。さらに日本列島は海のプレートが沈み込んだ上に位置しているため長い年月をかけて地形にひずみができて、それが陸地の造山運動や断層の形成につながっている。そのひずみを起こす力は海の下の地盤に断層を複数形成する要因にもなる。断層は地盤が周囲の圧力を受けて亀裂した場所なので周辺からの圧力に弱い部分と言えるため、プレートの沈み込みによる地震の影響は大なり小なり各断層に影響し不安定な断層(活断層)ほどその影響を受けて、さらに断層がずれてさらなる地震を誘発させる。従って活断層が近隣に多いほど群発地震につながりやすい。

一方、海の底でプレートの沈み込みが起こるため周囲にある海水もプレートと共に沈み込み、大量の海水がマントルへと流れ込む。この際、水は周辺の圧力を受け含水鉱物としてＯＨ基(水酸基)の形でマントルの中で存在すると言われているがマントルの対流などで起こる火山の噴火で地表に水蒸気として戻される水もある。話は逸れてしまうがマントルへの海水の流れ込みが多くなるとやがて地球の海は消失するという説がある。この説が今は表面がカラカラになっている火星にもかつては海があり、それらが内部へと吸収されたため火星の地下には今も大量の水があるという学説にもつながっている。

## 5.能登半島地震の流体原因説(北日本新聞の解説などから)

数年前から続く能登半島の群発地震の原因について能登半島の下にある流体(水)の存在が提唱されたのはごく最近だ。今回の地震や余震の震源地は能登半島の北半分の西側沖合いから陸地を経てさらに佐渡島の西側の海へと斜めに１５０ｋｍの長きに渡って分布しており、そこには活断層も連続して存在している。さらなる調査によって能登半島の地下に大量の水の存在が判明した。それらを総合的に考えた説が地下に貯まった大量の水が上昇し活断層の間に入りこみ活断層を動きやすくしたため地震が起きるという説だ。しかし数年前まで群発地震の無かった能登半島の地下に何故水が貯まったのだろうか？能登半島下にできた水の存在は前述したプレートの沈み込みと同時にマントルに流れ込む海水量だけでは説明ができないらしく、東日本大震災時(M9.0)に形成された海溝付近の想定外の亀裂から通常より大量の海水がプレートの沈み込みと共に流れ込み、それが１０年の時を経て日本列島の地下を横断して能登半島近辺の地下に達した時に浮上し、いくつもの活断層をずらしたのではないかというのだ。

数年前から急に能登半島に群発地震が起こりだしたのも１０年以上も前にあった東日本大震災の地震が誘因となった海水の異常な移動であれば説明が付きそうではある。上記の説が正しいとすれば能登半島の地下付近までマントルに流れ込まずにどのようなルートで水が移動したのか、多くの水が貯まるには能登半島の地下付近で水の移動が止まったと考えられるが止まった原因は何か、今後貯まった水はどこへ拡散されるのか、太平洋プレートの沈み込みによる海水の異常な流れ込みは終了しているのか等と地下の様子は見えないだけに疑問はつきないが、いずれにしても日本は地震大国であり人間は自然現象には抗えないため可能な限りの防御態勢を整えておかねばならないと改めて思わされる。　(終わり)

参考資料：鎌田浩毅著「地球の歴史(上中下)、2019 年版、中公新書」

## 497）オレキシン受容体遮断薬の半減期　（2024 年 1 月 8 日）

先月の話になりますが高齢者の眠剤をベンゾジアゼピン系睡眠薬から持ち越し効果が少ないデエビゴ®錠に原則「全面的に切り替えたい」という高齢者施設も担当する医師がいたのですが医師自身も不眠があるのでベンゾジアゼピン系からデエビゴに切り替えたところ持ち越し効果が出現したので切り替えても良いだろうか？と知り合いの薬局薬剤師に相談がありました。個人的には全面的切り替えよりは個別対応が良いのではないかと思いましたが今回はオレキシン受容体遮断薬についての話題です。

### 1. オレキシン受容体遮断薬とは

不眠症治療のベンゾジアゼピン系以外の治療薬として利用され、作用はベンゾジアゼピン系より穏やかですが依存性や耐性はベンゾジアゼピン系より優れている(無い)とされています。現在ベルソムラ®(ｽﾎﾞﾚｷｻﾝﾄ)とデエビゴ®(ﾚﾝﾎﾞﾚｷｻﾝﾄ)の２種類の製品が利用されています。オレキシンは脳内で日中に多く分泌され夜間は分泌が少なくなる日内変動のある覚醒系の生体内物質です。オレキシンは脳内に２種類あるオレキシン受容体ＯＸ１ＲとＯＸ２Ｒを刺激して脳内を覚醒させる方向に作用します。従って夜間にオレキシン分泌がずれ込むと不眠が生じると考えられています。２種類の薬剤は共に脳内にある２種類あるオレキシン受容体をオレキシンと競合的に拮抗することで遮断作用を示し不眠を改善します。またＯＸ２Ｒの方が睡眠覚醒リズムへの関与が大きいと言われています。

### 2. オレキシン受容体遮断薬の半減期の違い

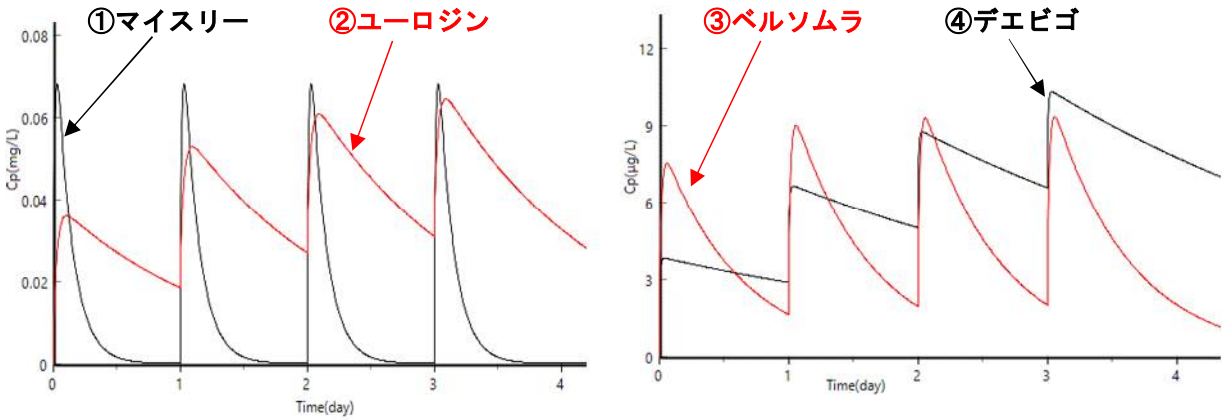
ベルソムラとデエビゴを直接比較した試験があるかまでは調べていませんが、デエビゴはベルソムラより吸湿性での改善がみられ一包化が可能になっている点と強力なＣＹＰ３Ａ４阻害薬との併用ではベルソムラが禁忌となっているのに対してデエビゴが併用注意にとどまっている点で利用しやすいかもしれません。また体内動態では半減期の違いが大きい点が上げられます。下表は比較のため非ベンゾジアゼピン系超短時間型マイスリー®(ｿﾞﾙﾋﾟﾃﾞﾑ)とベンゾジアゼピン系中間作用型ユーロジン®(ｴｽﾀｿﾞﾗﾑ)も加えた半減期を示しています。なお定常状態の有無は「投与間隔(眠前投与なので 24 時間)÷半減期」が３以下で定常状態有り、４以上で定常状態が無いと判断しています。

**表１．**
**半減期と定常状態の有無**

| 薬品名 | 血中濃度半減期 | 定常状態の有無 |
|---|---|---|
| **①マイスリー** | ２時間 | 24/2＝１２．０　⇒定常状態**無し** |
| **②ユーロジン** | ２２時間 | 24/22＝１．１　⇒定常状態**有り** |
| **③ベルソムラ** | １０時間 | 24/10＝２．４　⇒定常状態**有り** |
| **④デエビゴ** | ５６時間 | 24/56＝０．４　⇒定常状態**有り** |

マイスリーは超短時間作用型で半減期も短く定常状態が無いですがユーロジンは半減期が２２時間と長いため定常状態があります(図１も参照)。一方のオレキシン受容体遮断薬はベルソムラに定常状態はあるものの半減期はデエビゴの１/５未満と短くなっています。対応した薬剤師の話によるとデエビゴのメーカーさんの話では「この半減期の相違は薬効や副作用の発現に影響しない」との説明を受けたそうです。ユーロジンの場合も１日近くたっても血中濃度が半分程度にしか減っていないにも関わらず、服用しているすべての患者さんが日中の眠気を感じているかというとそうではないはずです。デエビゴも日中の血中濃度がベルソムラより高めで濃度幅の狭い位置で上下動していますが日中に眠気を感じる人はベルソムラの傾眠頻度と較べても遜色はなさそうなのです。なぜなのでしょうか？

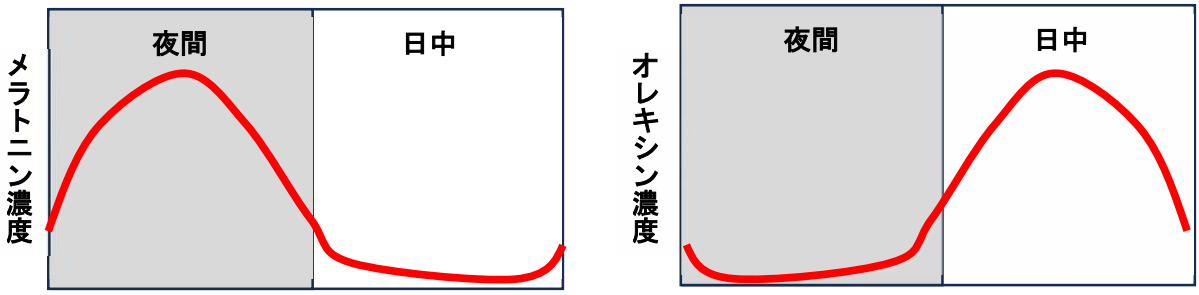
**図１．１日１回投与時の各薬剤の血中濃度推移図**(ただし血中濃度の数値は仮想値)




## 3. 睡眠・覚醒のリズムと睡眠薬の血中濃度(関連記事：本ニュース 387 号)

人の睡眠と覚醒のリズムは体内時計や疲労物質の蓄積によって２４時間単位で繰り返されます。睡眠と覚醒に関係する生体内物質には様々ありますが、睡眠に導き夜間の分泌が優勢になるメラトニンと覚醒に導き日中の分泌が優勢になるオレキシンが代表的な体内物質になるでしょう(図２)。

**図 2. メラトニンとオレキシンの日内変動イメージ図**




**①マイスリー**(ゾルピデム)の場合

寝る前に服用すると半減期の４．５倍相当の９時間後の起床時には血中からほとんど薬剤が消えているので持ち越し効果はないはずですが高齢者の場合は半減期の１０倍程度が妥当とする文献もあるので人によっては眠気や弱いながらも筋弛緩も残るでしょう(抗コリン作用は臨床量では恐らく無い)。

**②ユーロジン**(エスタゾラム)の場合

１日中血中に薬剤が残っているので眠気がほとんどの人に出ると思われますが、日中はオレキシン増加による強力な覚醒効果とメラトニンの減少により多くの人で眠気は感じないとされています。一方、阻害成分が存在しない筋弛緩作用や抗コリンらしき作用による副作用は残るので注意が必要です。

**③④ベルソムラ**(スボレキサント)**とデエビゴ**(レボレキサント)の場合

デエビゴの日中の血中濃度は高くなりますがベルソムラもゼロにはなっていません。両薬とも日中のオレキシン作用を阻害して眠気を催す形になっています。ここではベンゾジアゼピン系で眠気を感じさせなかったオレキシンの作用も抑えられてメラトニンの減少のみです。なぜ眠気を感じさせないかの説明としては、これらの薬の受容体への作用は競合的な拮抗作用なので恐らく日中のオレキシン濃度の上昇が各阻害薬を受容体から追い出すほどの勢いのためオレキシン優位となって眠気を感じさせないためと考えられます。ただしオレキシン分泌パターンがずれている人は持ち越し効果で眠く感じる人もいるでしょう。結局、冒頭の医師の決断はどうなったのか、しかし紙面が足りなくなりました…

(終わり)

## 496）ＢＰ薬投与中に骨折するとどうなる？　（2024 年 1 月 1 日）

ビスホスホネート(ＢＰ)薬による「**顎骨壊死**」の学習会の中で、**ＢＰ薬投与中に骨折**をすると顎骨壊死が起こる位なのだから**骨折の治癒も遅れる**のではないかという疑問からの話題です。

### 1. 添付文書の記載からの推測

**フォサマック**®(ｱﾚﾝﾄﾞﾛﾝ酸)では「18.4 骨折イヌに臨床用量の２０倍量相当の投与によっても骨折の治癒過程に影響を及ぼさなかった」、**アクトネル**®(ﾘｾﾄﾞﾛﾝ酸)では「18.4 骨折イヌへの 1mg/kg/日の投与で骨折治癒遅延が認められるが 0.1mg/kg/日投与(臨床投与量相当)では治癒遅延は認められない」との記載があります。ヒトへの臨床用量では骨折したイヌの治癒に悪影響を及ぼさなかったので、恐らくＢＰ薬を投与されている患者さんが治療中に何らかの骨折をしたとしても骨折の治癒に悪影響を及ぼさずＢＰ薬の治療を続けても問題はないだろうと解釈できます。

結論が出てしまった感はありますがＢＰ薬の顎骨壊死について復習してみましょう。

### 2. 薬剤の副作用による「顎骨壊死」の呼び名の変遷

２０２３年７月に日本口腔外科学会、日本骨粗鬆症学会を含む６学会が発出した「薬剤関連顎骨壊死の病態と管理:顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023(以下、資料１)」からの引用になりますが、最近の関連用語の略号は次のようになっています。

ビスホスホネート薬による顎骨壊死は従来より**ＢＲＯＮＪ**(**b**isphosphonate-**r**elated **o**steo**n**ecrosis of the **j**aw:**ﾌﾞﾛﾝｼﾞｪｲ**)と呼ばれていましたが、抗 RANKL 抗体薬デノスマブでも顎骨壊死が報告されたためこれを**ＤＲＯＮＪ**(**d**enosumab-**r**elated **o**steo**n**ecrosis of the **j**aw:**ﾄﾞﾛﾝｼﾞｪｲ**)と呼ぶようになりました。さらにこれら２系統の薬を**骨吸収阻害薬**(**a**nti**r**esorptive **a**gent)と呼び**ＡＲＡ**と略され、これらによる顎骨壊死を**ＡＲＯＮＪ**(**a**ntiresorptive agent- **r**elated **o**steo**n**ecrosis of the **j**aw:**ｱﾛﾝｼﾞｪｲ**)と呼ぶようになりました。さらにさらに抗がん剤のチロシンキナーゼ抑制薬や血管新生抑制薬でも顎骨壊死症が報告されるに至り、ひとまとめにして**薬剤関連**顎骨壊死(**m**edication-**r**elated **o**steo**n**ecrosis of the **j**aw：**ＭＲＯＮＪ**;**ﾑﾛﾝｼﾞｪｲ**)と呼ぶのが一般的になっているそうです。

とは言えビスホスホネート薬とデノスマブのＡＲＡによる顎骨壊死の報告が多いようです。

### 3. ＭＲＯＮＪの発症機序

資料１によると発症機序の仮説として次の三つが考えられるとしていますが、ＢＰ薬による検討がより多くあるようなので以下も主にＢＰ薬による説明になります。

**①骨のリモデリング阻害説**

古くなった骨は**破骨細胞**の骨吸収による骨の除去と**骨芽細胞**による骨除去部分の骨形成の繰り返し(骨リモデリング)によって定期的に新しい骨と入れ替わっていくわけですが、ＢＰ薬は活発化した破骨細胞を抑制して骨吸収が抑制されるため骨密度が維持され骨粗鬆症の進展を防ぐことができます。しかしこの状態では骨の除去が無いため骨芽細胞が働けず骨の入れ替わりが起こらず骨は老朽化するのみと思えそうですが、ＢＰ薬はすべての破骨細胞に抑制作用を及ぼすのではなく、ほど良く破骨細胞活性を残し、ほど良く骨リモデリング機能を残して[a)]骨粗鬆症の進展を防ぐと考えられます。一方、虫歯による抜歯のように歯の根元に近い骨に傷を付けてしまった場合には早くかつ十分な骨の回復が必要になりますがＢＰ薬のために十分な骨の回復が遅れている間になんらかの骨に対する悪影響[b)]が発生しやすくなり顎骨壊死の温床になると考えられます。

a)ほど良く機能を残さないと骨折した時に治癒が遅れるだろうという危惧につながります。アクトネル錠の高用量骨折イヌ実験では治癒に遅れが出ているのでＢＰ薬による骨折治癒の遅れは用

量依存的に現われると想定できます。ヒトにおける臨床量では恐らく問題無いのでしょう。

**②細菌感染**

前項で“b)なんらかの骨に対する悪影響”と記しましたが、その最たるものが細菌感染でしょう。もともと抜歯のきっかけとなる虫歯の虫とは細菌ですからＢＰ薬により回復の遅れた顎骨部分への細菌感染は大いなる顎骨壊死の増悪因子になります。資料１からの引用ですが口内に棲息している歯周病菌のグラム陰性菌の外膜にあるリポ多糖(LPS)が炎症性サイトカインを誘導し歯槽骨の破壊を起こすと言われており細菌感染は顎骨壊死の進展にかなり関わっていると言えます。

**③血管新生阻害**

ＢＰ薬は多くの実験系で血管新生を直接阻害することが報告されています。抜歯後にできた穴の周辺部の修復には新生血管から供給される栄養分が不可欠になりますが、その供給経路がＢＰ薬で遮断されると顎骨周辺の歯槽骨の修復・治癒も遅れ、さらに免疫系の到達も遅れて細菌感染への防御も遅れてしまいます。ＢＰ薬の血管の新生阻害は顎骨壊死の進展に関わってくると言えます。

以上の仮説からＢＰ薬による顎骨壊死の発生には①骨のリモデリング阻害がベースにあり②細菌感染と③血管新生阻害が①の増悪因子となり顎骨壊死を起こすという構図が見て取れます。

## 4. 再び、ＢＰ薬を投与中に骨折してしまったらその治癒は？

骨折すると何らかの整形外科的な処置が行われますが、軽症の場合は骨折部の癒着が必要になると思われます。その際には骨リモデリング機構が存分に作用して骨新生を促していくと思われます。しかしＢＰ薬を服用中の患者さんの場合はどうなるのでしょうか？前項①と③の仮説から見ると骨の新生は遅れるので骨折部の治癒も遅れると考えられます。しかし骨折が体の内部限定的であれば、外部からの②細菌の感染の心配はないはずなので回復時間はかかるかもしれませんが骨壊死の心配はなさそうです。また１）の動物実験結果からもＢＰ薬の臨床用量では治癒の遅れはなさそうです。

しかしＢＰ薬による骨折治癒の遅れが無いとするならばＢＰ薬の臨床用量では破骨細胞への抑制効果は意外と弱いイメージになりＢＲＯＮＪのメインの発症仮説①のＢＰ薬の関与は少ないのではないかという疑問が湧いてきます。主要因は②の細菌感染で①と③が増悪因子となり顎骨壊死を引き起こしているのではないでしょうか？ＢＰ薬の休薬より口腔内を清潔に保つのがより重要な顎骨壊死の予防対策になりそうです。であるならば、もし骨折が複雑で外部に骨の一部が露出していると②の細菌感染リスクが高まります。さらに①と③のＢＰ薬の薬理作用型副作用が加わるとＢＰ薬服用患者さんの複雑な骨折重症例では骨折部の**骨自体の壊死**問題がでてきそうな気がします。

ちなみに資料１では骨吸収阻害薬(ＢＰ薬とデノスマブ)の休薬が顎骨壊死発症予防に十分なエビデンスが見られなかったため「**原則として抜歯時に骨吸収阻害薬を休薬しないことを提案する**」としています。これまでの認識を覆す学会側の提案で現場では混乱しますが潜在的に顎骨壊死のリスクが存在しているのは事実なので長期服用の場合は口腔内を清潔に保つことや定期的な歯科受診が推奨されています。しかし現時点の添付文書では「**休薬を考慮すること**」となったままなので添付文書改訂があるまでは現在の各薬局で対応している方法を継続するのでよろしいのではないでしょうか？

一方、３～５年のＢＰ薬の長期投与での**非定型大腿骨骨折リスクは有意に上昇**しており脆弱性骨折の予防のどちらを優先するか評価した上で休薬や他薬への変更を考慮するとあります。　　（終わり）

## 495）漢方薬のポリファーマシー　（2023 年 12 月 24 日）

先月、私の最初の職場の大学病院薬剤部の浸煎剤室を見学させてもらった際に様々なことが蘇ってきました。若い頃の思い出話をするようになると人生も終わりに近いと言われますがあえての話題です。

### 1. 煎じ薬とエキス剤

漢方薬をガスクロマトグラフィーで分析すると多数の成分ピークが現われてきます。煎じ薬とエキス剤を比較したデータからエキス剤では煎じ薬で見られた成分が消えたり、極端に少なくなったりしていました。当時は揮発性成分がエキス剤では製造過程で飛んでしまっているという評価からエキス剤は煎じ薬とは同等ではなく別の薬として考えるべきとの論調があったと記憶しています。しかし煎じ薬は生薬に水を加えてトロトロと弱火で３０～６０分間煮たものを漉した液体製剤(細かい固形物も含む)ですから当然揮発性成分も飛んでおり、その飛び方がゆるやかだっただけとも言えます。特に薬効に影響のありそうな生薬は煎じ上がる１０分前に加える方剤もあったので、生薬そのものを服用する**散**や**丸**は別として古来より揮発性成分は薬効にさほど影響を与えていなかったとも思えます。逆に考えるとエキス剤でも煎じ薬と同様の薬効を期待できるという考え方になります。

エキス剤は局方の成分基準をクリアした数種類の生薬を煎じて乾燥固化したものなので製品としては均一な成分が配合されていると考えられます。一方の煎じ薬は各生薬の品質が問題となり、そのほとんどを現在も中国からの輸入品に頼っており、品質の良いものを求めようとすると薬価より高い購入価格となる逆ザヤ生薬もあります。価格交渉は当時の薬剤部の関与する所では無かったのですが一時期、桂皮特有の匂いや味があまりしない桂皮が入ってきた際に当時の和漢診療部長がこれはだめだというので匂いの強い桂皮に戻したことがありましたが、かなり逆ザヤになったと聞きました。また煎じ薬は煎じ方が不均一になりがちです。電気コンロでタイマー設定をしていても煮詰まり過ぎてお湯を足して１回量が１００ｍＬになるよう調整したりすることがありましたが煮詰まり過ぎは薬効にどれだけ影響を与えるか等のエビデンスは恐らくないでしょう。煎じ薬の調剤を応需する薬局はどのような品質の生薬を購入しているのか、そして患者さん任せで煎じた後の状態がどうなっているか分からないような煎じ薬の効果をどう評価して良いのか、つまり品質が一定なエキス剤に対して品質が患者任せでどうなったか不明の煎じ薬が果たしてエキス剤より優れているかどうかという問題です。

### 2. 煎じ薬の匂いを嗅ぐのも治療の一つ（以下、気化しやすい成分を揮発性成分と解釈）

漢方薬を煎じていると様々な生薬由来の匂いを感じます。その匂いは主に生薬の揮発性成分になりますが、その揮発性成分を嗅ぐのも漢方薬治療の一つだという意見があります。慢性疾患用の漢方薬を必要としている患者さんは自分で煎じる機会も多くなりその間に匂いを嗅げるでしょうが、急性疾患用の漢方薬の場合、患者さんは養生のため寝ているため介護者が煎じる機会が多くなり患者さん自身は匂いを中々嗅げないのではないかと思います。また揮発性成分が体に良い影響を与えるとするならば吸い込んだ先の肺自体への効果、もしくは肺血管から吸収される成分が全身的に効果を与えるものと思われます。かつて富山医科薬科大学(現富山大学)附属病院では病棟で煎じて患者さんに匂いを嗅がせてはどうかという話も出ましたが病棟では煎じる設備もなく、また匂いが病棟中に漂うのもいかがなものかというので病棟での煎じ計画は中止となり薬剤部での煎じが継続されました。薬剤部には浸煎剤室という匂いを排出する専用の大きなドラフトが設置された部屋があります(右の写真は１９８７年に北

日本新聞の特集記事で掲載された浸煎剤室での風景です。モデルの男性は若い頃の私)。当時は１０人分以上の入院患者さんの煎じ薬を同時に煎じていましたがドラフトがあるとは言え１０種類以上の漢方薬の匂いが狭い浸煎剤室に漂い、それを担当薬剤師が毎日吸い込んでいたわけです。つまり各生薬から発生する揮発性成分の恩恵を受けていたのは我々薬剤師で、それも各種生薬の混合成分なので相互作用もあったかもしれず恩恵だったかリスクだったかどうかも分かりません。何が言いたいかというと少なくとも入院患者さんは揮発性成分の直接的な恩恵を受けていないので生薬の加減方がない限り標準処方の煎じ薬はエキス剤と効果に変わりがなかったのではないかという話になります。

## 3. 漢方薬のポリファーマシー

先日「薬理学からみた漢方薬」(櫻井裕之著 2019 年)を読みながらなるほどと思った話も含めます。ポリファーマシーとは多剤併用療法で併用する薬が増えるほど副作用も増えてくるため患者さんのリスクを減らすため極力減薬することが奨められ、ひいては保険医療財政逼迫の軽減対策になるため診療報酬にも関連項目が設定されています。調剤報酬では「服用薬剤調整支援料１」(2022 年改正時)に６種類以上の内服薬が処方されていた場合に薬剤師による提案によって２種類以上減薬された場合に１２５点を算定できるとありますので、保険請求上では６種類以上をポリファーマシーと設定しています。もちろん必要なポリファーマシーもありますから減薬ありきで接するのではなく副作用の発生頻度は高くなりかつ多様化することを意識して患者さんとていねいに接していく対応が求められます。

さて、ここで問題です。

**ある患者さんに西洋薬５種類と漢方薬の「クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒」が処方されていたとします。そして薬局から主治医に２種類の西洋薬の削除を提案し主治医が了承したとします。全体で薬が４種類となったので「服用薬剤調整支援料１」が算定可能になると考えてよいと思いますが、この時の漢方薬をエキス剤ではなく煎じ薬とした場合でも算定可能でしょうか？**

「抑肝散加陳皮半夏エキス」はエキス剤として１種類の薬でカウントされますが、中身は局方品である半夏、白朮、茯苓、川芎、陳皮、当帰、柴胡、甘草、釣藤鉤の７種類の生薬で構成されています。煎じ薬として処方された場合(一般的には刻み処方と言われていますが)、私の以前の認識ですがレセプト請求時は各生薬が明記されるもののそれらを組み合わせた「抑肝散加陳皮半夏」は明記されません。つまり煎じ薬で処方された場合は、当初西洋薬５種類と生薬７種類の１２種類の薬であったものが西洋薬を２種類減らしても１０種類の薬になるだけで６種類以上のポリファーマシーのままとなります。

実際の調剤報酬上の取り扱いについては現状を把握しておらず残念ながら私には**前出の問いには答えられません**が、薬理作用の立場からみると一つの生薬でも複数の成分(化合物)を含んでおりそれぞれが何らかの薬理作用を持っている可能性があります。１）項で言及したガスクロマトグラフィーでの複数のピークの存在につながります。例えば１生薬について５成分が含まれ何らかの薬理作用を示すとしたら抑肝散加陳皮半夏エキスは７生薬×５成分＝３５成分のポリファーマシーとなってしまいます。

漢方薬はポリファーマシー前提の多成分系の薬で体の不特定な場所への作用を含めた総合的に作用する薬であり、西洋薬は単成分系の薬で主作用は特定の作用点に特化した薬と言えます。漢方薬では原則１生薬でも欠けると証に合わなくなるのでポリファーマシーの観点でも漢方薬と西洋薬の考え方の違いを感じます。　　(終わり)

## 494）一般用抗菌目薬のそれは「ヒ、ミ、ツ」　（2023 年 12 月 16 日）

一般用医薬品の学習会で抗菌目薬を取り上げようと思い事前準備をしていた時の話になります。

### 1. 一般用抗菌目薬に含まれる抗菌成分とは

登録販売者用テキストを見ると一般用医薬品の抗菌目薬に使われる抗菌成分は**サルファ剤**しかありません。ブドウ球菌や連鎖球菌による結膜炎、ものもらい(麦粒腫)、眼瞼炎などの化膿性症状の改善を目的としてスルファメトキサゾール(及びそのナトリウム塩)が利用されており、今回対象とした 2 種類の抗菌目薬の主成分はいずれも**スルファメトキサゾール**になります。

サルファ剤の医療用はバクタ®配合錠(及び他社の同成分薬)の一成分として利用されているのみで耐性菌の出現や副作用の問題から現在ではごく限られた感染症にしか利用されていません。「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020」やそれに引き続く「同アクションプラン 2023-2027」でもサルファ剤は対象薬にはなっていません。人での最近の耐性化率は不明ですが農林水産省からの 2013 年～2015 年の家畜に関する報告では大腸菌に対する上記配合薬の牛での耐性化は 3～5%､豚では 27～34%、鶏では 28～32%で、サルモネラに対する耐性化は鶏で 48～58%となっていました。今回の抗菌目薬が対象とするブドウ球菌や連鎖球菌の耐性化率は分かりませんが､仮に 50%の耐性化率とするとこの抗菌目薬を使った半数の人には効果がないので添付文書に書いてある「**3～4 日間使用したとしても症状がよくならない場合は使用を中止し医師、薬剤師又は登録販売者にご相談ください**」の対象なります。

医療用では耐性菌問題でほとんど利用されなくなった抗菌剤をたとえ外用薬とは言え一般用薬で使って良いのか？と疑問視される方もおられるかと思いますが、使用した半数の方(さらに少ないかもしれませんが)は治癒するわけですからその分医療保険費が使用されずに済んだと考えれば医療費抑制政策の一つのセルフメディケーション推進にも意味があったと考えても良さそうです。

### 2. ２種類の抗菌目薬の概要

今回の学習会では同じ製薬会社から発売されている２種類の抗菌目薬を取り扱うことにしたのですが、その一つは１回使い切りタイプで１本０．５mL が２０本入ったＡ薬(全１０ｍＬ)で、もう一方がよくある１本１０ｍＬの使い切りではないタイプのＢ薬になります。主薬のスルファメトキサゾールの濃度も同じで１回点眼量は２～３滴とうまく点眼できれば１滴で十分なのですが余計目に設定してあります。用法も１日５～６回と同じです。

違う点は下記の配合されている成分の下線で示した成分になります。

**Ａ薬**：スルファメトキサゾール、グリチルリチン酸二カリウム、イプシロン-アミノカプロン酸

**Ｂ薬**：スルファメトキサゾール、グリチルリチン酸二カリウム、クロルフェニラミンマレイン酸、酢酸 d-α トコフェロール(ビタミンＥ)

一般用医薬品では単一成分利用という製品は数少なく、大抵他の成分を配合させて付加効果を期待しています。共通する成分の**グリチルリチン酸二カリウム**は結膜炎などの炎症を鎮めます。Ａ薬に配合されている**イプシロン-アミノカプロン酸**は退職した老病院薬剤師なら覚えがあるのではないでしょうか？トラネキサム酸と同じく抗プラスミン作用をもつイプシロン®錠やイプシロン®注射が**止血・抗炎症**目的で利用されていましたがいつの間にか消えてしまいました。その背景は覚えていませんが副作用として血栓が問題になっていたようにも思います。一方、今の登録販売者ならばご存じだと思いますがテキスト等には**目の炎症を抑える**目薬の成分として紹介されています。Ｂ薬にはその成分は無いですが痒みを止める**クロルフェニラミン**と血行を促す**ビタミンＥ**が配合されています。これら細かい成分の違いはありますが両目薬とも「**結膜炎、ものもらい(麦粒腫)、眼瞼炎**」と同じ効能・効果になります。

## 3. Ａ薬とＢ薬の添付文書の記載で個人的に気になったところ

両薬での違いは他にもあるのですが理由が分かる場合も多いので、今回は添付文書を見ていて個人的に気になり販売元の製薬会社さんに問い合わせてみた内容を記します。

**質問１：過度の低温を避けるために通常は冷蔵庫保管すると思うのですが「冷蔵庫の中での保管を避ける」とあるのは何故でしょうか？**

一般に点眼薬の開封後は冷蔵庫(２～８℃くらい)に保管するのが私は普通だと思っていましたが、Ａ薬、Ｂ薬ともに「冷蔵庫保管を避けて、なるべく涼しい所に保存してください」となっています。この根拠を知りたくなるのが人情というもので、質問の一つとしました。

**質問２：抗菌作用を目の表面で持続させるためにＡ薬では添加物に「ヒプロメロースとアルギン酸の２つの粘稠剤を配合しています」と書いてあります。一方のＢ薬でも「有効成分が長くとどまる滞留性設計をしています」との記載があります。しかしＢ薬ではヒプロメロースのみが添加されています。Ｂ薬での滞留性はヒプロメロースのみで担保されているのでしょうか？**

両薬とも目の表面での滞留性を特徴としていますがＡ薬ではアルギン酸が添加されているのにＢ薬ではそれがありません。他の添加物を見ても質問３で出てくる成分と防腐薬以外に違いはありません。この滞留性の根拠と添加物の違いを知りたくなるのが人情というもので、質問の二番目としました。

**質問３：Ｂ薬の添加物の中にはＡ薬では成分の一つだったアミノカプロン酸がありました。イプシロンは付いていませんが構造的にイプシロン-アミノカプロン酸と思われます。添加物である以上、その量はＡ薬より少ないに違いありません。どのような目的でイプシロン-アミノカプロン酸は添加物として利用されているのでしょうか？**

Ａ薬のイプシロン-アミノカプロン酸は抗炎症作用を期待した薬としての配合になりますが、Ｂ薬では添加物欄に格下げされていました。おそらく少量のため薬理効果は期待されていないはずです。では何故利用されているのかを知りたくなるのが人情というもので、質問の三番目としました。

## 4. 製薬会社さんからの回答

**質問１**：製剤の特性上、品質に影響を与える可能性が否定できないことから、品質保持のため冷蔵庫保管は避けていただくようお願いしております。

**質問２**：Ｂ薬では製剤の工夫により滞留性が得られるような処方設計となっております。

**質問３**：Ｂ薬でのアミノカプロン酸の役割は製剤を安定化させるための添加物として配合しております。

さて皆さん！製薬会社さんからの回答にご満足頂けましたでしょうか？私としては回答の下線部が「**だからどうして？**」を聞きたかったのですが、これが限界のようです。回答の最後に**『ノウハウに関わることから具体的なお答えができず恐縮でございます』**の一文が付け加えられていたのです。

どうやら私は**企業秘密**に関する質問をしてしまったようなのです。これまでも一般用医薬品について疑問があった際に製薬会社さんに質問を投げかけてもはぐらかせれたような回答しか返ってこないことが何度かありました。一般用医薬品の企業間の競争が激しいのかどうか分かりませんが「これくらいなら薬剤師に教えてくれても良いじゃないか！」と思う内容でも「**それはヒ、ミ、ツよ**」の回答が多すぎる印象があります。

今回のニュース関連 youtube 版⇒https://youtu.be/_Q7ntsAFoC8　　（終わり）

## 493）どうするＶＺＶ部隊　（2023 年 12 月 13 日）

**注意：今回は薬とは関係のないお話になります。**

私はＶＺＶ部隊の隊長を務めているが先日居住するカプセル内にけたたましい通報音が鳴り響いて私や部下達は一斉に目を醒ました。それは実に６０年ぶりの目覚めだった。我々が居住するカプセルはＡ氏の知覚神経節内にあり、かつＡ氏のもつ免疫システムの監視外の位置にあった。さらにカプセル表面にはＡ氏の免疫システムが脆弱化した時を感知し通報する装置が設置されており、今回それが６０年の時を経て突然鳴り響いたのだ。６０年ぶりの目覚めだったが部下達は既にカプセル外に出る準備を整えていた。外をうかがう監視係もいたが大半は自己分裂を開始し仲間を増殖させる作業を始めていた。

我々の本能に刻み込まれた指令はＡ氏の体表面に赤い発疹と水疱を多数建築することであったが、それらが何故必要なのかを私は一度も詮索しなかった。ただ本能に従って動くのみである。監視係から外の免疫システムがさらに弱っているとの報告を受けたのを機に私は部下達に侵攻の命令を下した。我々ＶＺＶ部隊はカプセルから出て細い知覚神経に沿って進軍しＡ氏の体表面へ向かった。

Ａ氏の免疫システムには大きく二つあり我々ＶＺＶ部隊を特異的に攻撃する部隊と体外から入ってきた異物を非特異的に攻撃する部隊で構成されていた。我々を特異的に攻撃する部隊はかなり脆弱化していたので侵攻は容易であった。ただし非特異的な攻撃部隊からの攻撃には応戦する必要があった。知覚神経に沿って侵攻するためにどうしても知覚神経の一部を刺激することになる。その刺激は上行性にＡ氏の大脳皮質の痛覚認識領域に達するため、我々が神経を刺激するたびにＡ氏は右胸の脇側が「痛い」とか「チクチクする」とか「痺れてる」と声を上げていた。知覚神経終末が右胸脇にあっても途中の知覚神経に刺激を与えてやると右胸脇に傷害なくても、そこにあたかも傷害があったかのように上行性に痛みやしびれを感じるのだ。現に我々の部隊はまだ右胸脇表面に達していない。

我々はＡ氏の免疫システム攻撃部隊の妨害を受けながら知覚神経沿いに侵攻するので体表面に到着するには大体４～５日はかかってしまう。Ａ氏の場合、日中の攻撃隊の勢いが強いため我々も待避せざるを得なくなり活動が停滞する。しかし何故か夜間はＡ氏の攻撃隊の勢いが弱まるため我々はＡ氏の就寝時に侵攻を進めることになる。結果的にＡ氏は痛みのため夜の睡眠が十分にとれなくなるわけだ。

初日の侵攻ではＡ氏は単なる筋肉痛だと思っており最近軽めのダンベル運動を始めたためそのせいだと思っていたようだ。しかし「両腕を使っていたにも関わらず利き腕側の右胸脇の筋肉だけが痛むのはおかしいのではないか？」という疑問も持っていた。２日目になっても痛みやしびれが治らないのでＡ氏はかつて頸椎間の左側の少しの狭窄で左腕先が痛んだ経験から頸椎より下の部分で右側に狭窄が起きているせいではないかと考え始めたようだ。「位置的に第４胸椎と第５胸椎の間から出ている胸神経が少し圧迫されているのではないか」とＡ氏は手持ちの本を見ながらつぶやいた。胸椎なら体の内部に入っているからこれは姿勢の問題だというので姿勢正しい就寝を心がけたが当然姿勢は無関係だったので周期的な痛みは続いた。４日目に入ると日中のＡ氏の攻撃隊の勢いが少し衰えてきた。我々は日中にもちょいちょいと攻撃を仕掛けるようになったが夜間侵攻を主戦とした。この頃からＡ氏はもっと別の要因を考えるようになった。痛みがひどくなるのは決まって就寝中で右胸脇付近を中心に痛みを感じていた。つまり心臓の近くだ。その頃から我々の夜間攻撃も次第に激しさを増していた。突発痛と感じる攻撃を周期的にそれも間隔を短く仕掛けるようにした。それを受けてＡ氏は「これはきっと冠動脈れん縮性の狭心症の放散痛だ。れん縮性狭心症では夜間に発作の閾値が下がり日中は高くなるから夜間から朝にかけて発作が起こりやすくなる」と。さらに「これは男性型乳癌ではないか、男性にだって乳癌になる」と思った時Ａ氏は若い頃の大学病院薬剤師時代の少しほろ苦い疑義照会を思い出していた。その日、ある男性に乳癌の薬が処方されていた。処方医は乳癌も扱う癌の専門医だった。当時Ａ氏にも男性型乳癌の知識もあったが先輩薬剤師は安全のために疑義照会しろと言って譲らなかった。そこで

「念のための確認ですが」と恐る恐る疑義照会すると「男でも乳癌になるんだよ！」と処方医からのいらついた口調の回答があったのだ。周期的に突出する痛みの発生はA氏を様々な思考回路へと導くようだった。A氏は右胸脇付近に手を当てるたびにしびれた痛みを感じていたが私はなぜA氏が我々ＶＺＶ部隊の存在に気が付かないのか不思議に思い「３ヶ月前の本ニュース４８１号で帯状疱疹予防ワクチンを話題にしてたじゃないか」と叫んだがA氏には痛みの一つとしてしか伝わらなかったようだ。

５日目はその前夜の午後１１時から侵攻を開始したため、それに呼応してA氏の周期的突発痛が始まった。彼は静かに布団に横たわるのも辛くなり少しでも痛みが和らぐからと居間の座椅子で過ごすことにした。その後、神経痛ではロキソプロフェンの効果はなかった経験のあるA氏だったが少しでも和らぐならと残薬で期限切れのロキソプロフェンを午前１時に服用した。その後も右胸脇からの周期的な突発痛とじんわりとした痛みが続いていたようだが午前２時半を境に彼はしばしの眠りについていた。

実はこの時、我がＶＺＶ部隊は多忙を極めていた。いつもより早めに侵攻を始めた我が部隊は順調にA氏の体表面に向かっていた。しかし午前１時前に私は最前線にいた部下からの連絡で衝撃を受けた。最前線にいる兵士達が何らかの相手攻撃部隊の強力な勢力によりほとんどが死滅したというのだ。私は近くにいた兵士達を至急最前線に向かわせたが彼らもどうやら全滅したという報告を受けた。

午前１時に期限切れのロキソプロフェンという援軍を得たA氏の攻撃隊はさらに勢いを増しているという。後方に陣取っていた私の周辺も騒がしくなってきた。部下達は私に早く知覚神経節のカプセルに戻るようにと促してきた。今回の総攻撃の指令は私が出したものであり、かつ総指揮も執ってきた。ここで私が戻っては今後の戦いの兵達の志気に影響する。私は副隊長に任命した若者にカプセルに戻り時期を待てと命じてから数名の兵士達と共に本能が命ずるまま知覚神経に沿って前進を続けた。

途中A氏の攻撃部隊にやられた部下達の亡骸を数多く見せつけられたが、やがて部下達が殲滅させられた理由が分かる者達に出会った。それは消え去るほどに減っていたはずのＶＺＶ部隊を特異的に攻撃する部隊だった。いつの間にか我々ＶＺＶ部隊を凌駕するほどに増えていたのだ。わずかに残っていた特異的部隊が我々の侵攻をきっかけにブースター効果を発揮して一気にその数を増やしたようなのだ。つまりA氏の全体的な免疫力自体は低下していたがブースター効果は維持していたらしい。私は多くの部下達がA氏の体表面を直前にして殲滅されていく光景をただ眺めているしかなかった。そして私自身も致命的な傷を負ってしまった。意識が薄らいでいく中で私は我々が行動を起こした５日目に受診したA氏の主治医の声を聞いた。「これは典型的な帯状疱疹の前兆症状だわ。普通は痛みが出てから４～５日でブツブツができるけど、まだ出てないみたいね。長い人だと１０日経って出た人もいるけど症状が出てないから確定診断ができないのよ。少しでも眠れるようにロキソプロフェンだけ出しておくね」

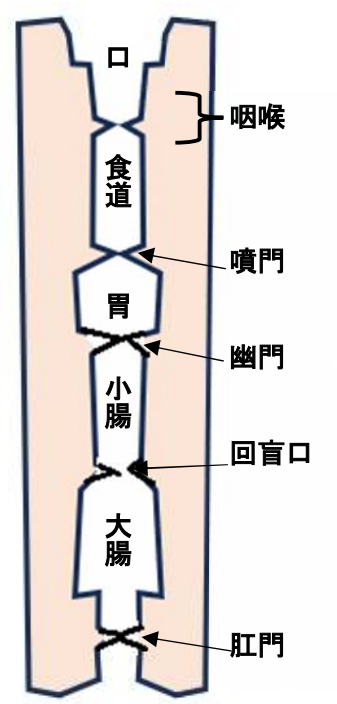
謎は多いのだがA氏は典型的な帯状疱疹の症状を発症することなく治ってしまった。私は赤い発疹と水疱建築作戦を完遂することができなかったばかりでなく、今回A氏のＶＺＶ特異的攻撃部隊を増強してしまったためにカプセルに戻した残り少ない部下達や他の知覚神経節で待機している仲間のＶＺＶ部隊達の出撃チャンスをも奪ってしまったのかもしれない。なぜなら強化されたＶＺＶ特異的攻撃部隊の維持力は数十年を超えるかもしれず、その時に出撃時期が来たとしても高齢のA氏は当然死んでいるので我々のＶＺＶ部隊自体も存在していないのだから。　（終わり）

**☛（その後）半年後に腹部右側に同様の症状が現われたため帯状疱疹ではなく背骨に関連した知覚神経刺激ではないかという話となった。**

## 492）内服薬の消化管内旅行　（2023 年 12 月 8 日）

内服薬は服用後どのような過程で吸収されるまでを過ごすのかを空想的に追ってみました。

### 1. 消化管内旅行の全行程




右図は消化管のみを強調した人体になります。まるで環形動物のミミズのような形状で消化管は体の外側にある器官だというのが分かります。ここでは胃溶性の比較的大きめのＡ錠(主成分 a、長径 16㎜、短径 8㎜ の楕円型のフィルムコート錠、分配係数 logP=-0.6)を服用することにします。

**①口**

口の大きさは横幅４～５ｃｍ、縦幅１．４ｃｍ位でしょうか。Ａ錠の大きさに比べ十分な大きさで容易に口中に放りこめ、水と共に飲みます。

**②咽喉**

この部分は気道と消化管が交差する場所になります。普段は気道が開いており呼吸による空気の入れ換えが絶えず行われていますが、飲食をする際には気道部分が閉じて食道の入り口が開くようになります。この微妙なバランスの違いで誤嚥が起きてしまいます。多数の錠剤を一度に飲むと内径 2cm 程度の食道へうまく入るか心配になる部位でもあります。

**③食道**

食道自体の直径は 2～3cm ですが内径は 2cm 程度になります。長さは約 25cm で蠕動運動や重力によって液体は数秒、固形物は数十秒で通過します。食道は消化液を分泌せず飲食物を胃へ送るための通路になります。Ａ錠も食道の内径より小さいので特に食道を圧迫することなく蠕動運動と重力に従って胃との境界部位の噴門部へと運ばれ行くでしょう。

**④胃**

食道と胃の境界部には噴門があり普段は胃液の逆流を防ぐために閉じていますが食道からの蠕動運動の刺激により開き、Ａ錠も難なく胃へ移動します。アカラシアという疾患がありますがこれは食道下部にある括約筋の機能不全で噴門が開口せず飲食物や薬が食道に溜まってしまいがちになる病気で誤嚥性肺炎の原因にもなります。逆に噴門部が開いた状態になると胃酸が逆流して胃食道逆流症や炎症を伴うと逆流性食道炎と呼ばれる病気になります。さて胃に入った飲食物は塩酸と蛋白質分解酵素ペプシンに遭遇し、さらに胃の激しい蠕動運動の作用によってかき混ぜられ粥状のドロドロ状態になっていきます。Ａ錠も塩酸や蠕動運動によってバラバラに崩壊し分散し中に含まれていた主成分ａは水に極めて溶けやすいため胃内にある溶液に溶解していきます。胃の中でＡ錠は本来の形では無くなりその姿が消えてしまうのです。一般論ですがこの崩壊・分散過程が早い剤形順に並べると液剤＞細粒剤・顆粒剤＞カプセル剤・錠剤になります。もちろん腸溶性製剤はここで崩壊することはありません。ドロドロになった食物は胃の蠕動運動により胃の出口である幽門部へと運ばれて行きます。しかし粥状になり切れなかった食物は幽門を通り抜けられず胃体部へと戻されさらにバラバラにされていきます。胃の出口である幽門の直径は１０ｍｍ程度とされ、蠕動運動ごとに十二指腸へ送り込まれる量は数ｍＬ程度とされています。食物にとってはかなり粥状にドロドロ状態にならないと通過できない門になりますが、液体は容易に通過が可能です。つまり水分に溶解した成分ａは早く幽門を通過し十二指腸(前図小腸の上部分)へ入っていきます。ちなみに一般的な食物の胃内滞留時間は約 2 時間ですが成分ａのＴmax は 1 時間なので服用１時間以内には胃を通過しきっていると思われます。

**⑤小腸**

十二指腸では膵臓からの膵アミラーゼやタンパク質分解酵素やリパーゼ、肝臓からの胆汁酸などが混

じりあい、さらに小腸にはグルコシダーゼがあり粥状になった食物は消化されて栄養分が吸収されます。

我が成分ａは水溶性が高いため小腸の脂質二重膜からは直接吸収されずに何らかのトランスポーターか小腸細胞間の隙間から吸収されていくのかもしれませんが、その詳細は不明です。ただバイオアベラビリティーは１００％と吸収率は高いので、わが成分ａは小腸で姿を消してしまいます。しかし成分ａと共に錠剤Ａを作り上げていた添加物たち(フィルムコート成分や色素等)はどうなったのでしょうか？胃の中でバラバラに別れてしまった彼らの運命はいかに？

## 2. バラバラになった仲間たちの行方

今回Ａ錠のモデルとした薬剤の成分ａは**５００ｍｇ**でした。そしてその添付文書によると９種類の添加物が含まれておりＡ錠自体の重量は**５５４ｍｇ**となっていましたから添加物の総重量は**５４ｍｇ**でかなり少ないと解釈できます。しかし９種類の添加物は胃内で別れた後はどうなったのでしょうか？胃酸で分解された物があったとしても残渣などは成分ａと同様に血中へ移行したのでしょうか？吸収されたとすれば微量でも起こりうる今後のアレルギー性の副作用の発症が気になるところです。それとも吸収されずにそのまま糞便中へと移行したのでしょうか？とりあえずそれらの添加物を以下に示します。

**クロスカルメロース Na**：崩壊剤。セルロース誘導体。高分子。水で懸濁化⇒吸収されない。
**マクロゴール 6000E、マクロゴール 4000**：光沢化剤等。ﾎﾟﾘｴﾁﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙ。高分子⇒吸収されない？
**軽質無水ケイ酸**：流動化剤等。シリカゲル。水に不溶性⇒多分吸収されない。
**ステアリン酸マグネシウム**：潤滑剤。水に不溶性。解離してそれぞれ吸収される可能性あるが安全。
**ポリビニルアルコール**：結合剤等。可溶性だが高分子化合物⇒ほとんど吸収されないとされる。
**酸化チタン**：着色料。不溶性⇒吸収されない？胃酸で解離？動物経口試験による毒性はない。
**タルク**：潤沢剤。水酸化 Mg とケイ酸から成る鉱物⇒吸収されない？胃酸でどうなるか？
**黄色三二酸化鉄**：着色剤。酸化第二鉄⇒吸収は不明？本質鉄なので吸収されても安全。

添加物は毒性試験等の安全性のデータはありますが、消化管吸収に関するデータは乏しいようです。強酸性の胃内の塩酸との反応でどうなるかで運命が決まると思われます。恐らくＡ錠に含まれる多くの添加物たちは糞便に混じって排泄され、たとえ吸収されても体に安全な分解物だと思われました。

## 3. ゴーストピル

少し話題が逸れるかもしれませんが、錠剤の中身だけ溶出して薬の殻だけが糞便中に出てくる製品があります。これらの薬剤をゴーストピルと呼んでいますが、有名な薬としてはデパケンＲなどの徐放性製剤があります。殻なので軽くなるのか糞便の表面近くに現れるのでビックリされる患者さんもおられるのは皆さんも経験があるのではないでしょうか？徐放性を確保するために不溶性の物質を利用して製剤化したためとされています。デパケンＲ錠２００ｍｇの場合、本体成分は**２００ｍｇ**ですが総量は**５２０ｍｇ**で差し引いた添加物量は１５成分で**３２０ｍｇ**となり前述したＡ錠と比べると添加物が主成分の**１．６倍量**となり、徐放性製剤にするために多くの添加物を使っていることが分かります。またアダラート®ＣＲ錠ではゴーストピル現象がないのにあるジェネリック薬では不溶性のエチルセルロースを添加物に使っているためゴーストピルが出現する場合があるそうです。しかし最近のジェネリックメーカーさんの不祥事から本当にゴーストピルと思ってよいのか疑いをもってしまいます。（終わり）

## 491）腎機能低下時に注意が必要な貼り薬　（2023 年 11 月 30 日）

１１月の薬剤師学習会のテーマには変形性膝関節症（膝ＯＡ）を選択しました。薬物療法のみでは改善が期待できず患者さんへの教育（体重減少を含めた栄養管理等）、運動療法、装具療法等が組み合わせられます。膝ＯＡの疼痛に対して薬物療法では内服薬と貼り薬が併用されるケースも多いですが、その中には慢性腎臓病（ＣＫＤ）の患者さんもおられます。今回はこの周辺の話になります。

### 1. 膝ＯＡへの薬物療法の推奨度（変形性膝関節症診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2023「以下ＧＬ」を並び替え）

| 併存疾患 / 薬品分類 | 併存疾患無し | 消化管障害リスクあり | 心血管障害リスクあり | 腎障害リスクあり |
|---|---|---|---|---|
| アセトアミノフェン | １Ａ | １Ａ | １Ａ | １Ａ |
| ヒアルロン酸関節内注射 | １Ａ | １Ａ | １Ａ | １Ａ |
| NSAIDs 貼付薬 | １Ａ | １Ａ | １Ａ | 2 |
| COX2 選択的阻害 NSAIDs 内服薬 | １Ａ | １Ｂ | ４Ａ | 5 |
| 非選択的 NSAIDs 内服薬 | １Ａ | 5 | 5 | 5 |
| ﾉｲﾛﾄﾛﾋﾟﾝ | 2 | 3 | 2 | 2 |
| ﾃﾞｭﾛｷｾﾁﾝ（SNRI） | 3 | 3 | 3 | 3 |
| ﾄﾗﾏﾄﾞｰﾙ | 3 | 3 | 3 | 3 |
| ｽﾃﾛｲﾄﾞ関節内注射 | 3 | ４Ｂ | ４Ｂ | ４Ｂ |

＊専門医による推奨度は１Ａ→１Ｂ→２→３→４Ｂ→４Ａ→５の順に低くなる。

＊１は第一選択薬（Ｂはその中でも推奨度が低い）、４と５は推奨しない部類になる。

**①アセトアミノフェン**

・ヒアルロン酸関節内注射と同様にどの項目でも**第１選択薬**となっています。中枢性作用の解熱・鎮痛作用をもちシクロオキシゲナーゼ（COX）への作用がほとんど無いため、膝ＯＡで炎症が強い時はNSAIDs 貼付薬の併用が必要になります。

・２０２３年１０月の添付文書改定により７項目あった禁忌は「過敏症」と「重篤な肝障害」の２項目のみとなり「重篤な腎障害」は「特定の背景を有する患者」の項目に移り「減量、投与間隔の延長を考慮」と変わったため慎重になら投与できるという解釈になっています。

**②NSAIDs 貼付薬**（ＧＬでは単に外用薬となっているが坐薬もあるため貼付薬とした）

・貼付薬は患部周辺に薬剤が集積される傾向が強く、全身移行が少ないため腎臓への影響は少ないと考えられ多くの貼付薬での禁忌は「過敏症」と「アスピリン喘息」の２項目です。「特定の背景を有する患者」にも腎障害の項目はありませんがＧＬでは**腎障害リスクには第２選択薬**に格下げになっています。これは一部の貼り薬（ロコア®テープ）では内服薬なみに腎障害に対しては「禁忌」と「特定の背景を有する患者」に注意記載があるためと思われます。

**③NSAIDｓ内服薬**

・「非選択的」阻害薬は“合併症無し以外”すべて推奨しない５になっています。腎障害では本ニュース４８８号でも触れましたが糸球体輸出動脈の収縮によって腎臓への血流量が減少し尿量減少となり腎機能が低下することや糸球体内圧が上昇し糸球体自体へも損傷を与える可能性があるからだと考えられ添付文書では重篤な腎障害には禁忌となっています。これは「COX2 選択的」阻害薬でも同様に禁忌となっており「腎障害リスクあり」患者はＧＬでも推奨しない５となっています。

## 2. ロコア®テープとその他のＮＳＡＩＤｓ貼り薬の血中濃度の違い

1.-②で指摘したロコアテープと他の代表的なNSAIDs貼付薬、全身投与の内服薬や坐薬があればそれも併せて血中濃度を比較してみました(下表中商品名のＴ：テープ剤、Ｐ：パップ剤を示します)。

| 一般名(商品名) | 貼付量 | 単回 Cmax | 連日投与 Cmax | 腎障害時 | 分子量 |
|---|---|---|---|---|---|
| ｴｽﾌﾙﾙﾋﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ(ﾛｺｱ T) | 80mg(2 枚) | 1.36μg/mL | 2.71μg/mL(7 日) | **重篤禁忌** | 244.26 |
| ﾌﾙﾙﾋﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ(ｱﾄﾞﾌｨｰﾄﾞ P) | 40mg(1 枚) | 38.5ng/mL | 約 180ng/mL(4 日)<br>1 枚を 1 日 2 回 | 記載無し | 同上 |
| ｲﾝﾄﾞﾒﾀｼﾝ(ｲﾄﾞﾒｼﾝ P) | 384mg(4 枚) | 14.9ng/mL | 10.1ng/mL(7 日)<br>1 枚を 1 日 2 回 | 記載無し | 357.79 |
| 同上(坐薬) | 25mg | 822ng/mL | 記載無し | **重篤禁忌** | 同上 |
| ｹﾄﾌﾟﾛﾌｪﾝ(ﾓｰﾗｽ T) | 20mg(1 枚) | 122ng/mL | 156ng/mL<br>(3 日以降) | 記載無し | 254.28 |
| 同上(坐薬) | 50mg | 3.7μg/mL | 記載無し | **重篤禁忌** | 同上 |
| ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ(ﾛｷｿﾆﾝ T) | 200mg(2 枚) | 約 49ng/mL | 54.9ng/mL(5 日) | 記載無し | 304.31 |
| 同上(内服薬) | 60mg | 5μg/mL | 記載無し | **重篤禁忌** | 同上 |
| ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｸ(ﾎﾞﾙﾀﾚﾝ T) | 120mg(4 枚) | 68ng/mL | 記載無し | 記載無し | 318.13 |
| 同上(内服薬) | 25mg | 415ng/mL | 記載無し | **重篤禁忌** | 同上 |

・**ロコア**テープの 40mg 単回投与 Cmax は添付文書より 751ng/mL で 80mg 投与時と比較すると線形性があると言えます。2 枚連日投与時の Cmax から 1 枚連日投与時の Cmax は 1.5μg/mL と推測できます。COX への作用の違いや内服薬のデータが無いのでなんとも言えませんが **1μg/mL 付近**の血中濃度になると腎臓への影響が無視できないようです。一方のロコアテープのラセミ体である**アドフィード**パップは通常量を連日投与しても 200ng/mL レベルでさらにラセミ体なので活性体としては 100ng/mL 未満となり腎臓への悪影響は無さそうな血中濃度と解釈してよさそうです。一方、剤型の違いかもしれませんがロコアテープの吸収性の良さが際立ち過ぎて逆に全身性の副作用のリスクを増やしているようです(同時に２枚を超えて貼付しないことの制限有り)。

・全身投与になる**インドメタシン**の坐薬と**ジクロフェナク**の錠剤の単回投与 Cmax は８００と４００のng/mL オーダーですが腎臓への悪影響(重篤例は禁忌)があると添付文書では記載されています。それぞれの貼り薬との濃度比(%)は１．８%と１６．４%ですが、どの付近に「重篤な腎障害には禁忌」の境界線があるのでしょうか？何か試験をしたり、別途取り決めがあるのでしょうか？その付近は私には分かりませんでした。

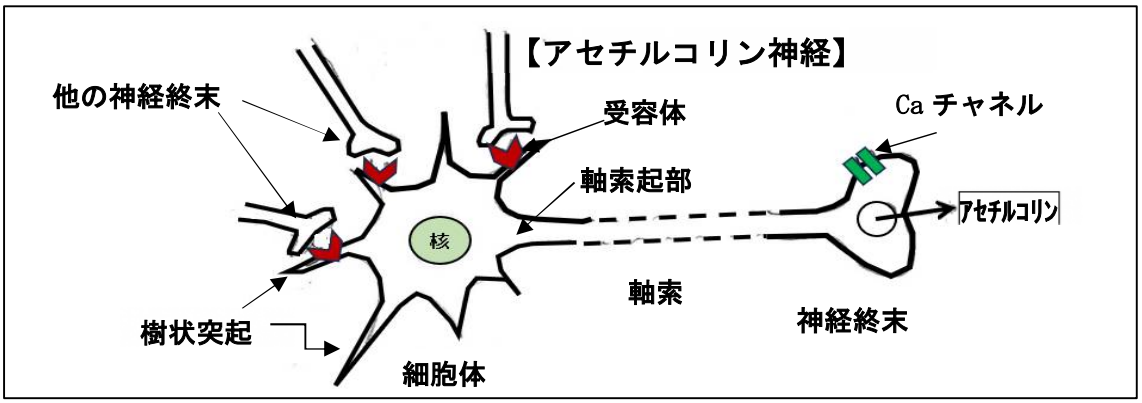
・ＣＯＸへの阻害力価が NSAIDs によって違うので以下は**空想論**になりますが、例えば前記の８００～４００の中間をとって血中濃度が６００ng/mL 付近になると各種 NSAIDs の腎臓への悪影響が出始めるとするならば、仮にケトプロフェンテープ２０ｍｇを一度に５枚貼ると６１０ng/mL となり腎臓への悪影響を危惧しないといけなくなります。保険請求での制約(処方は１度に６３枚迄)もあり一度に５枚も貼る患者さんはいないとは思いますが…もし体全体に貼り薬を貼るケースがあるとすれば貼り薬と言えども腎障害以外にも全身へ影響が及ぶとの注意が必要でしょう。　　(終わり)

## 490）Ｎａチャネルと薬　（2023 年 11 月 22 日）

今回はＮａチャネルに作用する薬関連のお話になります。

### 1. 神経細胞の概略

Ｎａチャネルの開閉によって刺激が伝達する系として神経伝達系や心臓の刺激伝導系があります。ここでは神経伝達系について私が理解する範囲内での概略になります。例としてアセチルコリンを放出するアセチルコリン神経の概念図を下に示します(関連ニュース 322 号)。




**核**が存在する**細胞体**には**樹状突起**と呼ばれる部分がいくつも存在し、そこでは他の神経終末がいくつものシナプスを形成しています。興奮性の神経伝達物質を放出する神経終末や抑制性の神経伝達物質を放出する神経終末が集まっているわけです。他の神経終末からアセチルコリンが放出された場合、対応するアセチルコリン受容体に結合すると隣接したＮａチャネルが開口してＮａイオン(＋)が細胞体内に流入してきます。細胞体内は通常は**負に帯電(分極)**しているため電位が＋側にシフトして少し浅くなります(**脱分極化**)。一方、他の神経終末からＧＡＢＡが放出されると対応するＧＡＢＡ受容体と隣接したＣｌチャネルが開口してＣｌイオン(－)が細胞体内に流入し、細胞体内の負電位をさらに深くします(**過分極**)。**軸索起部**には多数の**Ｎａチャネル**が存在しており、細胞体内で起こった＋と－の総和で**＋**がある程度優勢となって軸索起部に達した時にそこにあるＮａチャネルが一斉に開口して細胞内が一気にプラスになります(**脱分極**、**活動電位**の発生)。するとＮａチャネルはすぐに閉じ、Ｋチャネルが開いてＫイオンが軸索外へ出て軸索内電位は負になっていきますが、浅くなった電位の影響は軸索上のＮａチャネルを次々と開口させて神経終末に向けて**活動電位の移動**の形で進んでいきます。やがて活動電位が神経終末に達すると**Ｃａチャネルが開口**してＣａイオンが神経終末内に流入してきます。するとアセチルコリンを含んだ小胞が神経終末の膜まで移動してアセチルコリンをシナプス間隙に放出し次の神経細胞へ刺激が伝達します。Ｎａポンプ等の他の要因は略しましたが、この流れが神経伝達の大まかな流れになります。**心臓の刺激伝導系**もＮａチャネルによる活動電位(洞結節と房室結節はＣａチャネルによる活動電位)発生から始まるよく似たパターンですが心筋細胞ではＣａチャネルの関与による心筋細胞の収縮が加わります。

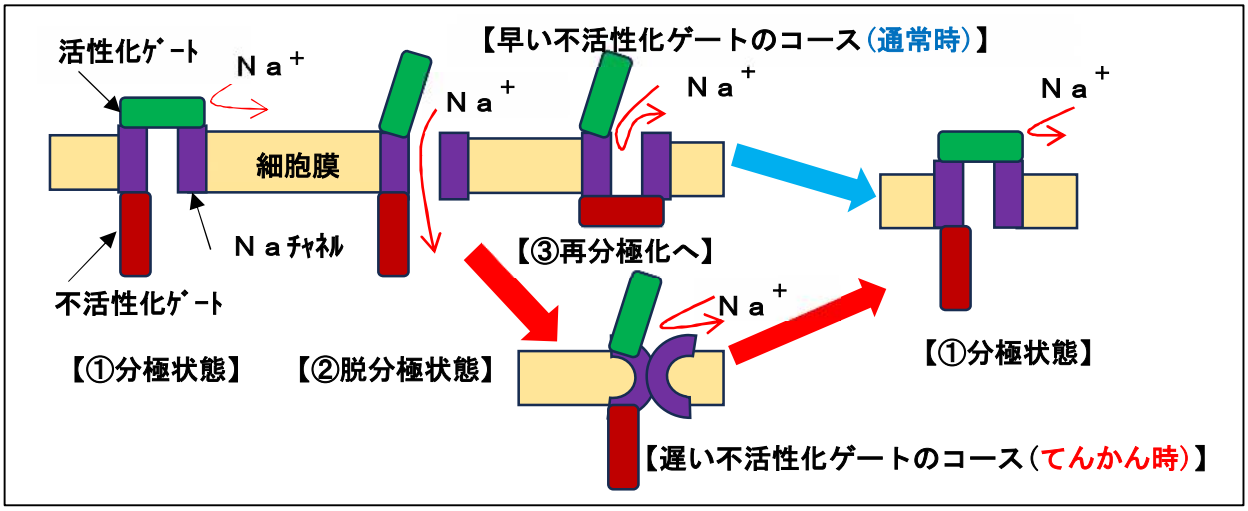
### 2. Ｎａチャネルの２つの不活性化コース

活動電位が発生する際にはＮａチャネルが開口するわけですが、Ｎａチャネルの活性化ゲートと不活性化ゲートの２種類の開閉が関係しています(下図はビムパット®インタビューフォームから改変)。

静止状態(**①分極状態**)では細胞内は外に対して-90mV 付近になっています。この時不活性化ｹﾞｰﾄは開き活性化ｹﾞｰﾄが閉じており細胞外の Na は流入しません。より上位からの電位上昇の影響を受けて-70～-50mV の差になると Na ﾁｬﾈﾙの活性化ｹﾞｰﾄが開き Na が一気に流入し細胞内が＋に変化(+25mV 前後、**②脱分極**状態：**活動電位**の発生)した後すぐに早い不活性化ｹﾞｰﾄが閉じ Na 流入は止まり K ﾁｬﾈﾙが開き K が

細胞外へ流出して細胞内は**③徐々に再分極**状態(負電位)になりNaﾎﾟﾝﾌﾟ等の作用で元の**①分極**状態に戻り(各イオンやｹﾞｰﾄの入れ替え等)、次の反応に備えます(上図**青矢印**コース)。

一方てんかん等の活動電位発生頻度の高い状態になると**遅い不活性化ｹﾞｰﾄ**(インタビューフォームやいくつかの文献によるとＮａチャネル自体が変形するらしい)ができて活動電位の発生を遅らせようとします(上図**赤矢印**コース)。




## 3. Ｎａチャネルに作用する薬とは

Ｎａチャネルの開口が異常に高頻度に起こり活動電位が頻回に発生すると様々な脳神経活動や心臓の刺激伝導系の異常な活発化につながります。病気の代表例としてはそれぞれ**てんかん**と**頻脈性不整脈**が上げられます。そこで各病気に対するＮａチャネル阻害薬を列記してみましょう。

### ①Ｎａチャネルを抑制する抗てんかん薬

**a. 主にＮａチャネルを抑制する薬**：カルバマゼピン(ﾃｸﾞﾚﾄｰﾙ®)、ラコサミド(ﾋﾞﾑﾊﾟｯﾄ®)、ルフィナミド(ｲﾉﾍﾞﾛﾝ®)

☛**カルバマゼピン**と**ラコサミド**は部分(焦点)発作の第一選択となっていますが**ラコサミド**は他のＮａチャネル抑制薬と異なり、てんかん発生時に増えるＮａチャネルの**遅い不活性化状態**のみを選択的に抑制し不活性化の時間を延長させて活性化できるＮａチャネルの割合を減少させます。

**b. 他の作用機序ももつ薬**：フェニトイン(ｱﾚﾋﾞｱﾁﾝ®)、バルプロ酸(ﾃﾞﾊﾟｹﾝ®)、クロナゼパム(ﾘﾎﾞﾄﾘｰﾙ®)、クロバザム(ﾏｲｽﾀﾝ®)、ゾニサミド(ｴｸｾﾋﾞﾗﾝ®)、トピラマート(ﾄﾋﾟﾅ®)、ラモトリギン(ﾗﾐｸﾀｰﾙ®)等。

### ②Ｎａチャネルを抑制する抗不整脈薬

ボーン・ウイリアムス分類の**Ⅰ群**に属する薬がこれに相当し、さらに活動電位持続時間の延長(a)、短縮(b)、不変(c)の違いで３つに分類されます(Ｋチャネルへの作用の違いが影響しています)。

**Ⅰa群**の薬：ジソピラミド(ﾘｽﾓﾀﾞﾝ®)、シベンゾリン(ｼﾍﾞﾉｰﾙ®)、ピルメノール(ﾋﾟﾒﾉｰﾙ®)

**Ⅰb群**の薬：メキシレチン(ﾒｷｼﾁｰﾙ®)、アプリンジン(ｱｽﾍﾟﾉﾝ®)、リドカイン(ｷｼﾛｶｲﾝ®注射)

**Ⅰc群**の薬：ピルシカイニド(ｻﾝﾘｽﾞﾑ®)、フレカイニド(ﾀﾝﾎﾞｺｰﾙ®)、プロパフェノン(ﾌﾟﾛﾉﾝ®)

Ⅰb群の薬剤は不活性化状態のNaﾁｬﾈﾙとの親和性が高いため(不活性化ｹﾞｰﾄへの作用)、不活性化状態の時間が短い心房筋への効果は弱く**心室性**不整脈に有効とされています(メキシレチンは心室性不整脈の適応のみしかない)。　(終わり)

## 489）siＲＮＡ製剤：インクリシラン　（2023 年 11 月 16 日）

今回はＲＮＡワールドの話。今年９月に製造承認が下りた新しい機序の LDL コレステロール低下薬にインクリシラン(レクビオ®皮下注；１１月時点で未発売)があります。成分は**低分子のリボ核酸(RNA)**という非常に珍しいタイプの薬なのですが、今回はこの薬についての話になります。

### 1. ＲＮＡについて

新規製剤の siRNA とは small interfering ribonucleic acid の略で日本語では「低分子干渉リボ核酸」と訳されるＲＮＡになります。ＲＮＡに関しては本ニュース 342 号 4)項でも触れていますが、改めての復習になります。ＲＮＡはリボースと呼ばれる**五炭糖**に４種類の**塩基**(ウラシル(U)、シトシン(C)、アデニン(A)、グアニン(G))の一つが結合し、それが一つの単位となって**リン酸**エステルでつながった高分子化合物になります。良く知られている古典的なＲＮＡは次の３種類になります。

| ＲＮＡの種類 | サイズ | 機能 |
|---|---|---|
| **メッセンジャーＲＮＡ(mRNA)** | 種々の大きさ | タンパク質のアミノ酸配列を指定 |
| **トランスファーＲＮＡ(tRNA)** | 小さい | タンパク質合成の場へアミノ酸を運搬 |
| **リボソームＲＮＡ(rRNA)** | 種々の大きさ | タンパク質と結合しタンパク質の合成場を形成 |

古典的ＲＮＡの発見以降、細胞核内にはいくつかの種類の小さなサイズのＲＮＡが見つかり、その機能も分かってきました。以下は私の調べた範囲での小さなサイズのＲＮＡになります。

### 2. 小さなサイズのＲＮＡ

**①核内低分子ＲＮＡ(snRNA)**：約１５０塩基。ｍＲＮＡの前駆体の切断(スプライシング)に関与する。

**②ミクロＲＮＡ(miRNA)**：２０～２５塩基の一本鎖ＲＮＡ。転写後のｍＲＮＡと相補性のある部分に結合してタンパク質合成を抑制する。多少相補性が不完全であっても結合するため複数のｍＲＮＡにも作用して複数のタンパク質合成を抑制する。逆に１種類のｍＲＮＡは複数のｍｉＲＮＡの制御を受けることになる。

**③低分子干渉ＲＮＡ(siRNA)**：２１～２３塩基対からなる二本鎖ＲＮＡ。ｍｉＲＮＡと同様にｍＲＮＡの相補塩基部位に結合し、かつｍＲＮＡを分解に導きタンパク質発現を強力に抑制する。この時、相手のｍＲＮＡとの完全な相補性がないと結合しないため特定のタンパク質の合成を抑制することができる。

☛今回、製造承認がおりたインクリシランはこのタイプの低分子ＲＮＡになります。

**④核小体低分子ＲＮＡ(snoRNA)**：核内に存在する核小体に存在する小さなサイズのＲＮＡで他のＲＮＡをメチル化する等の修飾反応に関与する。

以上、同じ核酸であるＤＮＡとは異なりＲＮＡには様々な種類と機能があることが分かります。

### 3. ＲＮＡの医薬品への応用

なんと言っても今年ノーベル賞を受賞したコロナウイルスのスパイクタンパク質に相当するｍＲＮＡをワクチンにしたことが上げられるでしょう。対応するウイルスｍＲＮＡを取り込ませた極微小な脂質粒子を筋注し周囲にある筋肉細胞に脂質粒子を取り込ませ、ｍＲＮＡを筋肉細胞のタンパク質合成場のリボソームに移動させて宿主のタンパク質を合成するようにウイルスタンパク質を合成させ、それが細胞外へと放出されると免疫系細胞が異物と察知して対応する免疫グロブリンや攻撃できるＴ細胞などを増殖させて、本物のコロナウイルスが体に侵入してきた際に攻撃してウイルスを除去しようとするワクチンになります。インフルエンザワクチンのような不活化ワクチンは感染力の無いインフルエンザ

ウイルスの表面細胞のＨＡ成分を取り出したタンパク質成分ですが、これを量産するには鶏の有精卵の力を利用する必要がありました。しかしｍＲＮＡワクチンはその過程を経ずに人の細胞内で異種タンパク質を合成し免疫機能を賦活するという点で非常に合理的な方法だと思われます。

しかし今回取り上げたインクリシランはコロナワクチンとも異なるＲＮＡ製剤になります。ｍＲＮＡワクチンはタンパク質をコードしているためにそれなりの大きな化合物ですが、インクリシランはｍＲＮＡの極一部に対応する小さなＲＮＡになります。

## 4.インクリシラン（レクビオ®皮下注）「ﾉﾊﾞﾙﾃｨｽ社製」とは

ここからは添付文書やインタビューフォームからの情報になります。

**①ＬＤＬ受容体の再利用とＰＣＳＫ９の関係**

血中のコレステロールを多く含むリポタンパク質ＬＤＬは肝臓表面に発現したＬＤＬ受容体と結合した後、肝細胞内に取り込まれコレステロールを分離しコレステロールは肝細胞内で利用され、ＬＤＬ受容体は肝細胞表面に移動して一定期間再利用され血中のコレステロール値は持続的に下がっていきます。しかし肝細胞に取り込まれる際に肝細胞で合成されるＬＤＬ受容体を分解するプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン９型(PCSK9)も含まれてしまうためにＬＤＬ受容体の再利用ができずＬＤＬコレステロール値が下がりきらないタイプの患者さんがいます。これまでもPCSK9のモノクローナル抗体製剤(ﾌﾟﾗﾙｴﾝﾄ皮下注やﾚﾊﾟｰｻ皮下注)がありましたが、インクリシランはPCSK9のｍＲＮＡのごく一部に相補性をもった製剤で２)項で紹介したsiRNAになるため全く別形態の皮下注射薬になります。

**②インクリシランの作用機序**

作用機序の詳細はレクビオ®のインタビューフォームをご覧頂きたいのですが結構複雑なので簡単？に私なりの解説を試みます。インクリシランはその構造にアセチルガラクトサミン(**GalNAc**)という糖を結合させており、皮下注された後その部分が肝細胞表面に発現しているある種の糖タンパク受容体(**ASGPR**)と結合して肝細胞内に取り込まれます。さらにアセチルガラクトサミンが外れ、siRNAの二本鎖ＲＮＡは細胞質内のある種のタンパク質と複合体(**RISC**)を形成します。さらに二本鎖から一本鎖ＲＮＡとなった複合体になります。その中でPCSK9のｍＲＮＡのごく一部と相補性をもった複合体(**活性化型RISC**)の一本鎖ＲＮＡがPCSK9のｍＲＮＡの相補部分と結合します。その時、複合体に含まれるタンパク質(ｱﾙｺﾞﾉｰﾄ)がPCSK9のｍＲＮＡを切断します。かくしてＬＤＬ受容体を分解するPCSK9というタンパク質が合成されなくなりＬＤＬ受容体の再利用が可能となり効率よく血中ＬＤＬコレステロール値が下がっていきます。なお**活性化型 RISC** はｍＲＮＡを切断後も一定期間**再利用**されるため本剤の用法は初回投与後３ヶ月で２回目、以降６ヶ月に１回と長い間隔で皮下注することになっています。

## 5.新機序の薬ほど、その副作用は未知

レクビオ®皮下注には重大な副作用の記載は現時点ではありませんし、添加物もｐＨ調節剤のみとなっているので一見問題は無さそうです。しかし新型コロナウイルスのＲＮＡ遺伝子のようにＲＮＡは変異しやすいという印象があり、もし活性化型 RISC が再利用中にそれに含まれるＲＮＡの１つの塩基が入れ替わったり欠損したりすると他のタンパク質合成を抑制することになりかねません。そもそも対象となるＰＣＳＫ９も本来の存在価値があると思われ、それを阻害するとどのような影響が将来的に体に出るのか？新機序の薬ほどその副作用は未知であるとの認識をもたねばならないと思う次第です。

（終わり）

## 488) 急激なｅＧＦＲ低下症例（その 2）　（2023 年 11 月 8 日）

前回ＳＧＬＴ２阻害薬投与患者さんの急激なｅＧＦＲ低下例を紹介したところ、いくつかの反響がありましたので、それらを含めて再度取り上げたいと思います。

### 1. ジャヌビア®錠(シタグリプチン)-DPP-4 阻害薬-の腎障害時の血中濃度

４８７号では標準化ｅＧＦＲが２５を切っているかもしれない患者さんに投与されていたＳＧＬＴ２阻害薬フォシーガ®が倍量に増量された結果、ＨｂＡ１ｃが１０から７近くまで下がってきたのはフォシーガの増量のせいではなく、実は腎機能が下がった結果として併用されていた腎排泄型ＤＰＰ-４阻害薬ジャヌビア錠の血中濃度が上がってきたためではないかと推測しました。その際に**投与補正係数Ｇ**を利用して血中濃度が倍近くになっているのではないかとしたのですが詳細は略してしまいました。

今回はその計算過程などを紹介したいと思います。本ニュース２５３号でも紹介している Giusti-Hayton 法の中で出てくるのが投与補正係数Ｇになるので詳細は該当号もしくは関連図書をご覧頂きたいと思います。

**①ジャヌビア®の腎排泄寄与率(Rr)は**

ジャヌビア錠の添付文書やインタビューフォームから未変化体排泄率(fu)は７９～８８％とありましたから単純に平均値をとって８４％とします。そしてバイオアベラビリティー(F)は８７％とありますから腎排泄寄与率(Rr)は fu÷F=84÷0.87=97%(0.97)となります。Rr が 70%以上ならば腎排泄型薬剤と分類できますからジャヌビア錠は計算上では典型的な腎排泄型薬と言えます。

**②Giusti-Hayton 法から導き出せる腎障害時の投与補正係数Ｇとは**

腎機能正常者の推算 CCr を 100 として腎排泄寄与率を利用した補正係数Ｇを次の式で求めた時

Ｇ＝１－腎排泄寄与率(Rr)×(１ - 患者の推算 CCr/１００)

腎機能低下者の投与量や投与量を腎健常者と同量にした時の投与間隔は以下のように表現できます。

1. 腎機能低下者の用量＝腎機能正常者の用量×Ｇ
2. 腎機能低下者の投与間隔＝腎機能正常者の投与間隔×(１/Ｇ)

ここで推算 CCr を eGFR に置き換えて前号の患者さんの eGFR に当てはめてみます。

| 年月 | 標準化ｅＧＦＲ | 計算式 | Ｇ |
|---|---|---|---|
| 2022/11 | ２７．３ | G=1-0.97×(1-27.3/100) | **０．２９** |
| 2023/10 | １１．５ | G=1-0.97×(1-11.5/100) | **０．１４** |

2023/10 でのジャヌビア錠の投与量は 2022/11 の投与量の半分(0.14/0.29=0.48)で良かったにも関わらず１日２５ｍｇのままだったと言えます。つまりこの１１ヶ月の間にジャヌビア錠の血中濃度は徐々に２倍近くに上昇していたと推測できます。

HbA1c の変化には薬だけではなく日常生活の変化も関与するというご指摘も頂いていますが、少なくとも薬の観点でみるとジャヌビア錠の実質的増量となっておりこれが血糖値低下にも影響したとも考えられないかということを前号では示したわけです。

☛腎機能が低下してきた時点でＣＣｒ別に投与量の設定のあるジャヌビア錠から胆汁排泄型のトラゼンタ®錠や腎肝両消失型で腎機能低下に伴う制限のないテネリア®錠への変更を提案するという意見もありました。

### 2. ＳＧＬＴ２阻害薬のイニシャルディップについて

今回取り上げたフォシーガ®錠を始めＳＧＬＴ２阻害薬の投与初期には一時的に糸球体ろ過量(ＧＦＲ)が低下するという話題とその機序については前号でも記載しましたが、その後本ニュースを見た方

から今年の日本腎臓病薬物療法学会での話題から次のような情報を頂きました。

**『ＤＡＰＡ-ＣＫＤ試験サブグループ解析の Fig.3(不掲載)を示されイニシャルディップは２か月で回復しその後のｅＧＦＲは維持される。２か月でｅＧＦＲ回復しない場合は他の原因等考慮、ＳＧＬＴ２阻害薬の中止も検討する』**

前回の症例では 2023/4 にフォシーガ錠が５ｍｇから１０ｍｇに増量されましたが半年経過後の現在もｅＧＦＲは低下し続けています。前述のイニシャルディップが２ヶ月で回復するという報告とはかけ離れた経過であり、この低下は腎臓機能自体が急速に悪化していると考えた方が良さそうです。もはやフォシーガ錠を継続しても意味が無い段階に来ていると判断できます。

## 3. 本筋からは少し離れた話題ですが

前回のニュースを見られた方の中には、腎機能低下が分かった時点で何故もっと早めの処方提案を含めた情報提供もしくは疑義照会をしなかったのか？と疑問を感じた方もおられると思います。

2022 年 11 月 29 日に日本腎臓学会から「ＣＫＤ治療におけるＳＧＬＴ２阻害薬の適正使用に関する recommendation」が発出されました。その中に次のような一文があります。

**『糖尿病合併・非合併に関わらず、ＳＧＬＴ２阻害薬投与後にｅＧＦＲの低下(eGFR initial dip)を認める場合があり、早期(２週間～２ヶ月程度)にｅＧＦＲを評価することが望ましい。その後もｅＧＦＲが維持されている事を確認する。過度にｅＧＦＲが低下する場合は腎臓専門医への紹介を考慮する』**

主治医がどのような専門なのかを知る手段を一般の保険薬局薬剤師がどれだけ持っているかどうかは別として、今回の処方医は**人工透析の担当医**でもありました。透析担当医ならば当然腎臓専門医だと考えるのが普通だと思います。

つまり情報提供にしろ、疑義照会をするにしろ腎臓専門医に対して行うことになる訳ですから、こちらの方もよほどの理論武装などをしてかかる必要があり、結構に敷居が高く精査を重ねた上での情報提供となったため時間がかかったと聞いています(ちなみに前号で紹介した「腎ＰＪ」では日本糖尿病学会、日本循環器学会・日本心不全学会、日本腎臓学会がそれぞれに発出しているＳＧＬＴ２阻害薬に関する Recommendation も参考にして検討しています)。

また今年の日本腎臓病薬物療法学会に出席された薬剤師の方からも

**『腎臓専門医が処方した薬を別の分野の専門医が削除してしまい、再度腎臓専門医が処方するという経緯の中で、間に入った薬局薬剤師が随分苦労したという逸話があった』**

という知らせがありました。

専門医と別の分野の専門医との間に立った時も薬剤師はしっかりとした理論的、科学的根拠を抑えた上で対応し、かつ患者さんも含めた医療関係者内の人間関係にヒビが入らないように気をつけないといけないのだなと感じた次第です。

（終わり）

## 487）急激なｅＧＦＲ低下症例（その１）　（2023 年 11 月１日）

私が顧問的な役割と職員の学習会で関わっている富山県にある（一社）ふれあい薬局の豊田薬局には腎プロジェクト（腎ＰＪ）と言うチームがあり患者さんの腎機能低下と処方薬の妥当性について検討しています。日常業務が忙しくて２ヶ月に１回程度しか話し合いの場を設けられないのが現状ですが、先日参加してきた時の一症例について公開できる範囲内で紹介したいと思います。私に提示された内容は症例情報のごく一部でしかないので中途半端な解説になることはご了承ください。

### 1.症例の紹介「７１歳、男性。糖尿病にて治療中」

**(1)処方薬と検査値の推移**(2020 年のある時期から直近の 10 月迄の推移)

| 処方薬と検査値 | 2020/？ | 2022/11 | 2022/12 | 2023/1 | 2023/4 | 2023/7 | 2023/10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| フォシーガ | 5mg 分１ | → | → | → | 10mg 分１ | → | → |
| ジャヌビア | 25mg 分１ | → | → | → | → | → | → |
| ボクリボース | 0.9mg 分３ | → | → | → | → | → | → |
| メトホルミン | 1500mg 分３ | → | → | 中止 | | | |
| アムロジピン | 10mg 分１ | → | → | → | → | → | → |
| ロキソプロフェン | | | ３錠分３ | | | | |
| HbA1c(%) | | 7．4 | | | 10.2 | 8.2 | 6.9 |
| BUN(mg/dL) | | 29.7 | | 22.0 | | 32.6 | 44.1 |
| Cre(mg/dL) | | 1.97 | | 2.02 | | 3.36 | 4.34 |
| CCr(mL/分) | | 36 | | 35 | | 21 | 16 |
| 標準化 eGFR (mL/分/1.73m$^2$) | | 27.3 | | 26.5 | | 15.2 | 11.5 |

**(2)処方薬と検査値の検討**

**①メトホルミン**「ビグアナイド系糖尿病用薬」

腎ＰＪ開始後 2022/11 でまず注目されたのが「標準化ｅＧＦＲが 27.3 と **30 未満**となっている」点で乳酸アシドーシスを起こしやすいため**禁忌**レベルになっています。前回までの推移が不明のため疑義照会か情報提供か迷うところでしたが患者さんは特に問題なさそうな状態だったため医師への情報提供にしたようです。その結果は 2023/1 月に**メトホルミン中止**となって現われました。

**②フォシーガ®**(ﾀﾞﾊﾟｸﾞﾘﾌﾛｼﾞﾝ)「ＳＧＬＴ２阻害薬」

元々糖尿病治療目的のため１日**５ｍｇ**で投与継続されていたと考えられますが腎機能低下も背景にあり腎保護作用#による慢性腎臓病（本来の用量は１０ｍｇ）への対応としても利用されていたと考えられます。2022/11 の標準化ｅＧＦＲが 27.3 と高度腎機能低下レベルのため糖尿病への治療効果は得られにくいと判断されますが慢性腎臓病への利用であれば標準化ｅＧＦＲ**25** が継続するかどうかの判断ポイントになっているため、この時は特に情報提供等の対応もせずに様子をみたようです。さらに 2023/1 での標準化ｅＧＦＲも 26.5 と 25 を上回っていたため様子見としています。

2023/1 にメトホルミンが中止された影響だと思われますが 2023/4 の HbA1c 値が 10%台と上昇してきたため１日**１０ｍｇ**へ増量されました。それに伴い HbA1c は 2023/10 迄に 6.9 迄下がってきました。しかし高度の腎機能低下状態で SGLT2 阻害薬の増量が本当に HbA1c 値低下に効果を示したのかは疑問が残ります。むしろ腎機能低下によって腎排泄型薬ジャヌビア®の血中濃度が上昇してほどよい血糖コントロールにつながったとも考えられます。詳細は略しますが**投与補正係数Ｇ**を利用した計算では eGFR27.3 時のジャヌビア®の投与量を１とすると eGFR11.5 時の投与量は２倍で**血中濃度は２倍**

**増加**していると推測できます。１０ｍｇへの増量以降の標準化ｅＧＦＲの急速な減少にＳＧＬＴ２阻害薬増量に伴うイニシャルディップ(initial dip)*の影響がないかという意見もでましたが、一過性の現象ともされているため本例のように半年もその現象が続くのだろうかという疑問も生じます。

**＃ＳＧＬＴ２阻害薬の腎保護作用とは**：フォシーガ®とカナグル®には「慢性腎臓病」の適応があり、腎保護作用があるとされています。ＳＧＬＴ２阻害薬を投与すると尿細管でのＮａ$^{+}$とブドウ糖の再吸収が抑制され尿細管を通るＮａ$^{+}$が増えます。すると遠位尿細管の始まり付近にあるマクラデンサ細胞(緻密斑)がＮａ$^{+}$の増量を糸球体ろ過が過剰なためにＮａ$^{+}$が増えているのだと感知して隣接する**輸入細動脈**を**収縮**させ糸球体内への血液流入量を少なくさせようとします。これが結果的に糸球体内圧を下げて**糸球体の負担を軽減**するため**腎保護**作用が発揮すると考えられています。ただこの効果は腎機能がある程度保たれている場合に成立します。逆に長期的なＳＧＬＴ２阻害薬投与における腎への悪影響としては脱水に伴う尿細管細胞自体へのダメージ、高濃度のブドウ糖に晒されることによる尿細管細胞自体への糖毒性などが考えられます。

**＊イニシャルディップとは**：ＳＧＬＴ２阻害薬投与初期に現われやすい現象で、前項のようにＳＧＬＴ２阻害薬によって糸球体内に入ってくる**血液量が減少**すると**尿量も減少**し、その結果糸球体ろ過量（ＧＦＲ）の値も減少します。投与初期の一過性の現象とされてはいますがある程度腎機能低下時の投与ではＧＦＲはますます減少して腎機能の悪化につながります。フォシーガ®では標準化ｅＧＦＲが２５未満、カナグル®では３０未満では慎重もしくは新規に投与しないことになっています。

以上の検討から**ＳＧＬＴ２阻害薬の腎保護作用**はある程度腎機能が保持された状態で成立すると考えた方が良さそうです。

**③ロキソプロフェン**「非ステロイド性鎮痛消炎薬」

2022/12 に整形外科から１４日分処方されています。**重篤**な腎機能障害のある患者には**禁忌**となっている薬ですが、これは血管拡張性のプロスタグランジンＩ$_2$の合成が阻害されることによってアンジオテンシンⅡによる血管収縮系が優位となり糸球体内への血液流入量の減少し、さらにそれによって生じる尿量減少、つまり急性腎障害(ＡＫＩ)を起こしかねないのが理由です。今回の例ではｅＧＦＲの経過が分からないため標準化ｅＧＦＲ27.3 という数値をいきなり高度腎機能低下として判断して良いのかという迷いもあったため様子見と判断したようです。この１４日処方が実際には頓用利用だったすれば残薬がある可能性があります。直近の数ヶ月の間に頓用として頻回に使ったとすれば急性腎障害まで行かなくともＧＦＲを急速に悪化させた要因になった可能性もあります。

## 2. 急激なｅＧＦＲ低下の原因とは(治療薬の立場から)

ＳＧＬＴ２阻害薬の腎機能悪化効果が腎機能低下過程で急速に関与してきた、腎機能低下過程の段階で残薬ＮＳＡＩＤｓを患者の自己判断で頻回に使ってしまった等が考えられそうですが、薬剤性とは無関係に急速に腎障害が進んだ可能性が高そうです。これまで慢性腎臓病で起こりうる合併症関連(高Ｋ血症、骨ミネラル代謝異常、尿毒症等)の薬が全く処方されていないため今後これらに関連する薬が投与されてる可能性があり、またｅＧＦＲが透析レベルであるため近いうちに透析導入にもなるかもしれないという意識で薬学的管理をしていく必要がありそうです。

（終わり）

## 486）Ｐ糖タンパク質阻害薬とＤＯＡＣ　（2023 年 10 月 27 日）

今月の薬剤師学習会では心房細動の治療薬がテーマでしたが、その中でレートコントロールに利用される**非**ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬がＰ糖タンパク質を阻害するため心房細動で併用される DOAC の排泄を遅らせて出血のリスクを上げるという話に触れました。今回はこの周辺のお話になります。

### 1. Ｐ糖タンパク質とは

Ｐ糖タンパク質（抗がん剤耐性がん細胞の研究から見いだされたと記憶しています）は細胞内物質を細胞外へ排出する輸送体の一つで排出の際にはＡＴＰが加水分解される際のエネルギーが利用されます。生体の中での存在部位は腸、肺、腎近位尿細管、血液脳関門、血液胎盤関門、血液精巣関門の他にがん細胞にも存在しています。細胞内の毒素を排泄する役割をもつ輸送体と考えられますが、Ｐ糖タンパク質の基質となる薬物も排泄されるため、Ｐ糖タンパク質を阻害する薬剤とその基質となる薬剤を併用すると基質となる薬剤の排泄が遅れて体内濃度が上昇し副作用が発生しうることになります。

### 2. Ｐ糖タンパク質阻害薬（PgpI）

心房細動時の治療薬ではレートコントロールに使用される非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の**ベラパミル**と**ジルチアゼム**がＰ糖タンパク質阻害薬になります。またリズムコントロールでも使用される**アミオダロン**も阻害薬の一つになります。

### 3. Ｐ糖タンパク質の基質となるＤＯＡＣ（直接経口抗凝固薬）

現在 DOAC として販売されている成分はⅡa 阻害薬のダビガトラン（ﾌﾟﾗｻﾞｷｻ®）、Xa 阻害薬のリバーロキサバン（ｲｸﾞｻﾞﾚﾙﾄ®）、アピキサバン（ｴﾘｷｭｰｽ®）、エドキサバン（ﾘｸｼｱﾅ®）の４種類ですがいずれもＰ糖タンパク質の基質になります。従って２）項で表記した成分の影響を受けると考えられます。

### 4. 添付文書上での相互作用表現

では添付文書にはどのような併用注意になっているでしょうか。下表にまとめてみました（DOAC から見て併用注意のあるものは左側、PgpI から見て併用注意のあるものは右側に表記）。

| DOAC | PgpI | /ベラパミル | /ジルチアゼム | /アミオダロン |
|---|---|---|---|---|
| ダビガトラン/ | | 併用注意＊/併用注意 | 記載無/記載無 | 併用注意/併用注意 |
| リバーロキサバン/ | | 記載無/記載無 | 記載無/記載無 | 記載無/記載無 |
| アピキサバン/ | | 記載無/記載無 | 併用注意＃/併用注意＄ | 記載無/記載無 |
| エドキサバン/ | | 併用注意/記載無 | 併用注意/記載無 | 併用注意/併用注意 |

＊：併用開始から３日間はベラパミル服用の２時間以上前にダビガトランを服用。

＃：CYP3A4 及び/又はＰ糖タンパク質の阻害による。　＄：CYP3A4 の阻害による。

すべての組み合わせで併用**禁忌**はありませんが併用**注意**が**散見**されます。２）項や３）項の内容から全ての組み合わせで併用注意があっても良さそうですが、必ずしもそうではなくエドキサバンでは本剤での注意があっても相手側の薬では注意記載がない組み合わせもあります。

### 5. Ｐ糖タンパク質阻害薬の阻害作用の比較

平成 30 年 7 月 23 日薬生薬審発 0723 第 4 号「（略）薬物相互作用ガイドライン」の中でＰ糖タンパク質の阻害薬として記載されているのは**ベラパミル**と**アミオダロン**の２成分です（他にもより強力な阻害薬としてシクロスポリンやケトコナゾール等が挙げられています）。リクシアナ®のインタビューフォームでは「ジルチアゼム、アミオダロンは一定のＰ糖タンパク質阻害作用を有するため…」との記載があります。これらの文章の文脈から受け取れる印象（非科学的な表現ですが）ではＰ糖タンパク質阻害作用の強さは『**ベラパミル＞アミオダロン>>ジルチアゼム**』の順番と解釈できます。ベラパミルが最もＰ糖タンパク質阻害効果強いのであれば添付文書上では全てのＤＯＡＣで併用注意が付いてよさそうなも

のですが、実際にはそうはなっていません。阻害作用が次に強そうなアミオダロンもベラパミルと同様にダビガトランとエドキサバンへの併用注意だけになっています。何故なのでしょうか？

## 6. たぶん、他の薬効消失過程がからんで相互作用が複雑になっているからでは？

薬の消失や薬効の消失にはいろいろな要素が絡んでいます。ＤＯＡＣの消失にはＰ糖タンパク質だけではなく、薬効の消失としてＣＹＰ酵素、抱合反応、加水分解反応などが入り組んでいます。

**①ダビガトラン(ﾌﾟﾗｻﾞｷｻ®)**

ＣＹＰの影響をほぼ受けずに加水分解やグルクロン酸抱合によっても体内から消失していきます。Ｐ糖タンパク質による細胞外排出が大きく寄与しておりＰ糖タンパク質阻害薬の影響を強く受けるのだと考えられ阻害作用の強いベラパミルとアミオダロンの影響を受けると考えられます。

**②リバーロキサバン(ｲｸﾞｻﾞﾚﾙﾄ®)**

Ｐ糖タンパク質の他にＢＣＲＰ(乳癌耐性タンパク質)という輸送体、さらにＣＹＰ３Ａ４と他種ＣＹＰの代謝を受けます。それらの寄与率にもよりますがＰ糖タンパク質を阻害しても他の寄与が大きいので併用注意にもなっていないと思われます。一方ベラパミルはＣＹＰ３Ａの中程度の阻害薬として、ジルチアゼムとアミオダロンはＣＹＰ３Ａ４で代謝されるため拮抗的な阻害薬の位置づけになると思われるのですが、添付文書上併用注意にまでは上がらないレベルだと思われます。４つのＤＯＡＣの中では最も抗不整脈薬のＰ糖タンパク質阻害薬の影響を受けにくい成分と言えそうです。しかしイトラコナゾールやクラリスロマイシン等のより強力なＰ糖タンパク質とＣＹＰ３Ａ４の阻害薬との併用は禁忌もしくは注意となっているので潜在的な出血リスクはありそうな印象です。

**③アピキサバン(ｴﾘｷｭｰｽ®)**

Ｐ糖タンパク質阻害作用が最も弱そうなジルチアゼムだけに何故だか併用注意があります。アピキサバンもＰ糖タンパク質とＢＣＲＰの基質になりますが、ＣＹＰ３Ａの酵素系でも代謝されます。アピキサバンは薬効消失をＰ糖タンパク質とＣＹＰ３Ａに依存しているために、Ｐ糖タンパク質への弱い阻害作用と比較的弱そうな拮抗的ＣＹＰ３Ａ阻害作用の両者をもつジルチアゼムが併用注意レベルにまでいったものと思われます。と考えるとアミオダロンでも同様の機序をもつため併用注意が必要と思われますが併用注意の記載はありません。

**④エドキサバン(ﾘｸｼｱﾅ®)**

３種のＰ糖タンパク質阻害薬すべてに併用注意があります。本剤はＰ糖タンパク質の基質であり、他方ＣＹＰ３Ａ４、加水分解、抱合反応によって代謝されていく成分になりますので、Ｐ糖タンパク質の阻害とＣＹＰ３Ａ４への阻害が大きく影響してエドキサバンの薬効消失に大きく関与していることが推測されます。

## 7. まとめ

血栓形成予防薬ＤＯＡＣと併用され出血リスクが高くなる**心房細動用の内服薬**はベラパミルとアミオダロン(ジルチアゼムは注射のみ上室性頻脈に適応)の２成分と思われますが、併用注意のない成分はリバーロキサバンとアピキサバンでした。しかし併用注意の記載こそありませんが機序的には潜在的に血中濃度を高くしそうな組み合わせではありそうです。

（終わり）

## 485）シニアのための山歩き　（2023 年 10 月 23 日）

**注意**：今回は**薬とは全く関係の無い**私の趣味的な話になります。

### 1. シニアとは何歳から？

普段何気なく使っているシニアとは英語の senior から来ていますが、英和辞典を調べてみると名詞の意味では「年上の者、長老、先輩、上役、上官、学校の最上級生」となっており、特に年齢については触れていません。ネット検索すると様々な「〇〇歳から」が出てきますが、単に高齢者と考えると医薬品の添付文書では６５歳以上、前期高齢者も６５歳以上、各種シニア割引の多くは６０歳以上になります。線引きに意味は無いかもしれませんが、ここでは還暦以降つまり６０歳以上としてみます。

### 2. シニアの山歩き事情

近年よくシニア登山という言葉を聞きます。実際に山歩きをしていると若い人たちもいますが、多くのシニアのグループさんや個人さんに出会います。私も来月で６９歳を迎える高齢者で正にシニア登山者の一人なのですが、一方でシニア世代の遭難事故も良く耳にします。平地では高齢者による自動車の誤運転による痛ましい事故も多発しておりシニア世代としては肩身の狭い思いがあります。

登山もしくは山歩きは健康に良いことが知られていますので、定年を迎え健康に良いことでもやろうと決心して山歩きを選択する人も多いと思います。若い頃は盛んに登山をしていた人もいれば初めて登山をしてみようと思う人もいるかと思いますが、足の筋力(私の個人的な呼び方は「**山筋**」)は大丈夫ですか？心肺機能(同様に「**山心**」)は大丈夫ですか？と問いたいと思います。ある程度の体の準備をしてから山歩きを始めるのが「**山歩きは健康に良い**」という大前提になります。

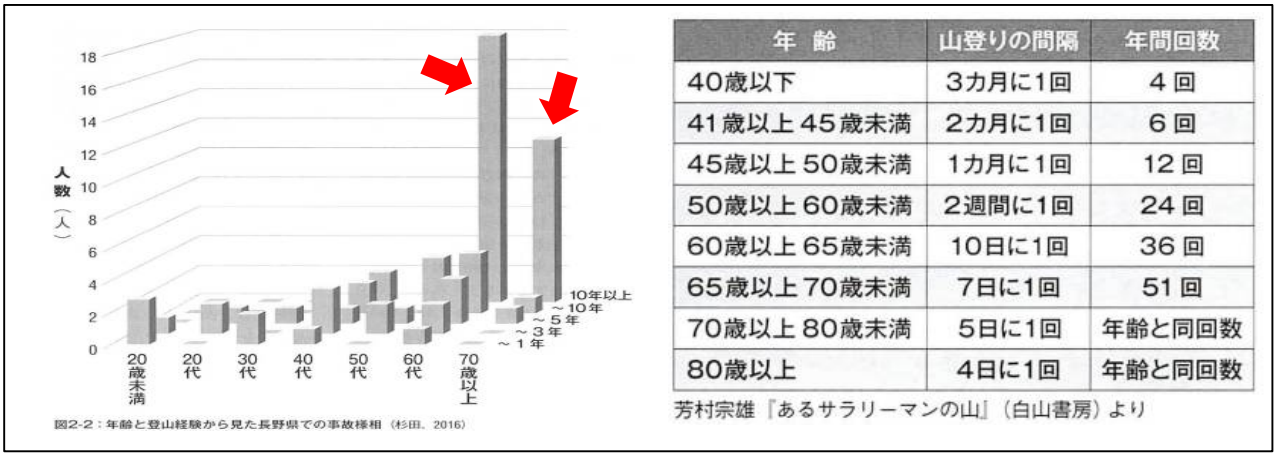


図2-2：年齢と登山経験から見た長野県での事故様相（杉田、2016）

| 年　齢 | 山登りの間隔 | 年間回数 |
|---|---|---|
| 40歳以下 | 3カ月に1回 | 4回 |
| 41歳以上45歳未満 | 2カ月に1回 | 6回 |
| 45歳以上50歳未満 | 1カ月に1回 | 12回 |
| 50歳以上60歳未満 | 2週間に1回 | 24回 |
| 60歳以上65歳未満 | 10日に1回 | 36回 |
| 65歳以上70歳未満 | 7日に1回 | 51回 |
| 70歳以上80歳未満 | 5日に1回 | 年齢と同回数 |
| 80歳以上 | 4日に1回 | 年齢と同回数 |

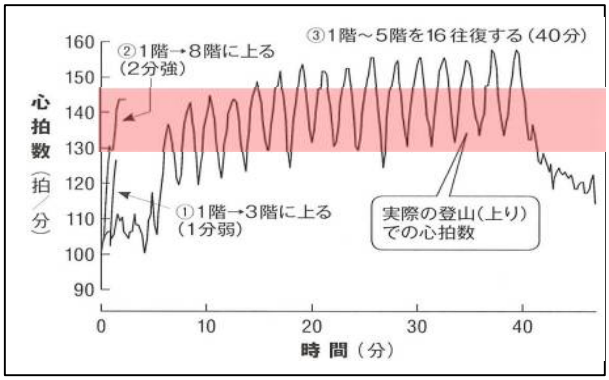
芳村宗雄『あるサラリーマンの山』（白山書房）より

上の左図は年齢別、登山経験年数別に見た長野県における登山中の事故人数で、**赤矢印**で示したように登山経験**１０年以上**の**６０歳代と７０歳代**の事故が突出して多いことが分かります。それも**下り**での事故が多いとされ、その事故の中でも転落・転倒事故が６割近くを占めているそうです。これは高齢になるほど**足の筋力が衰えやすい**のに登山に対して経験者は自信過剰だったからと言えるでしょう。上の右図は年齢別に山登りの間隔がどれだけだと山歩き用の山筋と山心が維持されているかを示したものです。４０歳以下の若者層では１回登山するとその後３ヶ月は山筋等がほぼ維持されており、加齢に伴い間隔が短くなってきているのが分かります。６８歳の私の場合は１週間に１回は山登りをしていないと山筋等がキープできないレベルになっています(もちろん個人差は大きいと思いますが)。

### 3. 登山のための事前トレーニングとは

登山前の山筋等をつけるトレーニングとして平地を歩くウォーキングの選択では平地を歩き続ける筋力と心肺機能しか身につきません。建物内の階段上りが良いと言われますが単回では短時間過ぎて登

山での心拍数に達するものの持続性が無いため効果は薄いとされます(右図②)。一方建物の１階から５階までを４０分間かけて１６往復するような登り下りを繰り返すと登山相当の心拍数(右図の赤い網掛け部分)が持続するので**山筋**と**山心**が鍛えられることになります(右図③)。１階から５階までの高さを１７ｍとすると１６往復するので標高２７２ｍの山を登って下りた計算になります。建物内の階段をひたすら登り下りするのは味気ないので代替の低山を歩くのが気分的にもお奨めになります。私の住む富山県では高岡市にある二上山が標高２７４ｍなので下からの１往復を１週間に１回程度繰り返していると山登りの準備に適した山筋と山心ができることになります。富山市内でいえば呉羽丘陵の最高地点の城山が標高１４５ｍなので丘陵の登り下りを取り混ぜながら１時間半程度歩いても同様の効果が得られると思います。このあたりの数値はあくまでも計算値なので**息切れしない程度**の自分なりの登りペースを意識しながら、息切れしない距離を少しでも延ばしていくのが良いと思います。




## 4. 登りと下りの足筋への負担の特徴(今回、水分や電解質の補給不足は考慮していません)

**①登りの足筋への負荷**：登る時は重力に逆らい体重を上へと運んでいくため足の筋肉(足筋)への負荷と心肺への負荷はかかり続けます。しかし疲れてくると自然にスピードが落ちてゆっくり歩きになるため、足筋や心肺への負担は自然に軽減できることになります。

**②下りの足筋への負荷**：下りは楽と思いがちです。確かに心肺機能への負担は楽になりますが、今度は重力に従って体が落ちていくことになります。つまり足筋は常に落ちていこうとする体にブレーキをかける必要がでてきます。下りる際に後ろ足はゆっくりと曲げるというブレーキ操作、前の足は着地する際に生じる自分の体重とザックの重さの衝撃力を受け止めるためのブレーキ操作が加わります。この下りの動作が繰り返されるために足筋は疲労してきます。登りで足筋に蓄積された疲労に、下りでの足筋疲労も加わり足筋への負担が増します。シニアの場合は筋力の回復力も落ちているので足が思うように操作できずに転倒のリスクへとつながります。これが高齢者の下りでの転倒事故が多い大きな理由の一つになります。この事実を事前に知ることでも事故防止につながると思いますが、さらに下りで転倒しないための工夫があります。

## 5. 下りで転倒しないための工夫

足筋への衝撃をできるだけ減らすことが大切になります。単純に「**ゆっくり**」下りるだけではさほど効果は出ないため次のことを意識すると良いとされています。

**①歩幅を狭める**：登山道の状況にも依りますが普段の半分くらいの歩幅で下りる。

**②ストックを使う**：足を下ろす前にストックを付くようにすると足の衝撃を分散できる。

→実際にやってみると意外とタイミングがとりづらくて事前練習が必要かも！

**③横向きで下りる**：これも場所に依りますが前向きで下りるより足の衝撃を分散できる。

以上、結果的に歩数が増えたり、ゆっくりと時間をかけて下りることになりますが足筋への衝撃は減らせるとされます。シニア登山は**『自分に安全、家族に安心の登山』**を心がけたいものです。

(終わり)

【参考資料】山本正嘉著「登山の運動生理学とトレーニング学(2016 年)」＆足立の個人的体験

## 484）関節症性乾癬（ＰｓＡ）　（2023 年 10 月 16 日）

最近、私が契約している薬局さんでの学習会の一部を広く薬剤師を対象にして業務上の何かに役立ててほしいという気持ちで youtube 版として一般公開しています。視聴数は極めて少ないのですが、その中のある動画が最近急激に視聴数を伸ばしています。おそらく関連記事のブラウジング機能が発揮されているのでしょうが逆に一つだけ急増する現象は気味が悪いです。中には薬剤師ではなく一般の患者さんもご覧になっているようでコメントを寄せてくださる方もいます。それも結構な重篤例らしく様々な治療をしても良くならず医師から今使っている薬が現在最良の治療薬だと言われているようです。特に私に何かを求めてきている訳ではなさそうですし顔も姿も分からない匿名の投稿者に私自身は判断する知識もないため何の返答もしていませんが、一般公開すると自分の予想外のコメントも頂くのだと痛感した次第です。その方の診断名が今回の表題の「**関節症性乾癬**」でした(**関節性乾癬**とも言われるようですがここでは添付文書の適応症の名称に準じました)。以前、乾癬の学習会をした時にはマイナーな病名の位置づけのままでしたので改めて調べてみたというわけです。

### 1. 乾癬とは

本ニュース４７５号の後半で疥癬(ｶｲｾﾝ)を取り上げました。乾癬(ｶﾝｾﾝ)と読みや漢字が似ているので混同されがちですが両者は全く違う病気になります。疥癬はヒゼンダニによる寄生虫病でしたが、今回とりあげる乾癬は皮膚の炎症症状を伴う慢性疾患になります。乾癬にはいくつかの病型があり、その約９０％を占める**尋常性乾癬**を以前学習会の課題にしました。尋常性乾癬は表皮が厚くなる**浸潤・肥厚**、皮膚が赤みを帯びる**紅斑**、ふけのようなもの(**鱗屑**)がついてボロボロと剥がれ落ちる症状がでます。原因は完全には解明されていませんが自己免疫疾患の一つともされています。完治させるのは難しいとは言われていますが、様々な治療法も開発されて寛解例も多いとされています。

正常な表皮細胞は細胞周期が約**１９日**で、基底層にある角化細胞(ケラチノサイト)が分裂して表皮で角質化して脱落するまでに約**４週間**を要するとされていますが、乾癬の表皮細胞の細胞周期は約**１．６日**と正常細胞より１０倍以上も短く、がん細胞の増殖をも超える細胞分裂速度になり角質化して脱落するまで**３～４日間**とも言われています。なんらかの要因で免疫に関与する樹状細胞を刺激しそこから分泌されるある種のインターロイキンがヘルパーＴ細胞を刺激し、さらにそこから分泌されるある種のインターロイキンやインターフェロンγ、ＴＮＦαが角化細胞の増殖や炎症細胞を活性化して乾癬という病態を引き起こすと言われています。種々の免疫細胞や炎症サイトカイン、抗菌ペプチドなどが関与するとされ治療するには中々にやっかいな病気と言えそうです。

### 2. 関節症性乾癬(もしくは乾癬性関節炎)と治療法

今回の患者さんの**関節症性乾癬**は乾癬患者の約**１０％**で発症するとされる**関節の炎症**が強くなった病態で、乾癬を発症して数年後に関節の腫れや痛みが出てくる場合が多いとされています。手足の指の第一関節を中心とした多関節の炎症、アキレス腱などの腱付着部の炎症、足の第３、４趾によく見られる指趾炎、背骨や仙腸関節に起こる脊椎関節炎、爪病変のある指の関節炎などいくつかのタイプに分類されます。関節症状に対する基本的な治療はＮＳＡＩＤｓの内服やステロイドの関節内注入があり、無効例にはDMARDｓの内服(メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、レフルミド)が推奨されますがメトトレキサート以外は乾癬性関節炎への保険適応はありません。さらに無効例には生物学的製剤「ＴＮＦα阻害薬(インフリマキシマブ、アダリムマブ等)、インターロイキン１２/２３ｐ４０阻害薬(ウステキヌマブ)、インターロイキン１７阻害薬(セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ)」が推奨されていますが、前述したいくつかの症状別に推奨される薬物療法も違うとされるので細やかな配慮が必要なようです。

## 3.関節症性乾癬に適応をもつ薬剤とは

「関節症性乾癬」と「先発薬」のキーワードでSAFE-DIで検索し、その結果を私なりに薬効別に分類すると下記のようになりました。

**①ステロイド薬**

デキサメサゾン(デカドロン®ｴﾘｷｼﾙ)、ベタメタゾン(リンデロン®錠、ｼﾛｯﾌﾟ)

後発薬まで見るとトリアムシノロンの注射薬や他のステロイド製剤にも適応がありました。

**②ＴＮＦα阻害関連薬**

- **抗TNFαモノクローナル抗体製剤：**アダリムマブ皮下注(ヒュミラ®皮下注)、インフリマキシブ(レミケード®点滴静注)
- **抗TNFαモノクローナル抗体Fab'断片製剤：**セルトリズマブペゴル(シムジア®皮下注)

**③インターロイキン類阻害関連薬**

- **IL-17Aモノクローナル抗体製剤：**セクキヌマブ(コセンティクス®皮下注)、イキセキズマブ(トルツ®皮下注)
- **抗IL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤：**ブロダルマブ(ルミセフ®皮下注)
- **抗IL-23p19モノクローナル抗体製剤：**リサンキズマブ(スキリージ®皮下注)、グセルクマブ(トレムフィア®皮下注)
- **抗IL-12/23p40モノクローナル抗体製剤：**ウステキヌマブ(ステラーラ®皮下注)

**④ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬**

ウパダシチニブ(リンヴォック®錠)

**⑤ＰＤＥ４阻害薬**

アプレミラスト(オテズラ®錠)

**⑥カルシニューリン阻害薬**

シクロスポリン(サンディミュン®内用液、ネオーラル®内用液・ｶﾌﾟｾﾙ)

**⑦従来型抗リウマチ薬**

メトトレキサート(リウマトレックス®ｶﾌﾟｾﾙ)

**⑧角化症薬：**エトレチナート(チガソン®ｶﾌﾟｾﾙ)

関与するサイトカインが共通しているのでしょうが関節リウマチでも利用される薬もいくつかあります。2021年6月に関節症性乾癬が適応追加になったヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬のリンヴォック®錠が今回の患者さんにとって最良の薬と主治医から言われているそうです。ある膠原病専門医師の話によるとJAKの亜種への選択性によっては乾癬に効果があっても関節炎には効果が見られず、関節炎に効果が見られても乾癬には効果がないという例もあるそうですが、リンヴォック錠はJAK1への選択性が高く両者に効果的という評価をされています。ただ今回の患者さんはメソトレキセートとリンヴォックを併用してもなお年中だるさが続き良くならず、さらに消化器や気管支にも炎症が出ており多剤併用されているようです。担当されている薬剤師も相互作用や警告のある薬の副作用チェックなどでフォローをされているものと思われますが、難病的な症状への薬物治療には薬の副作用の観点から患者さんを見る視点が薬剤師には大切だろうと改めて思いますし、それしか介入する手段もないと思いました。

## 4. ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬の種類

前項の治療薬のうち、私の個人的な知識整理のために現在発売されている１０種類のヤヌスキナーゼ阻害薬を次表のようにまとめてみました。ヤヌスキナーゼには遺伝子の相違により JAK1、JAK2、JAK3、TYK2(ﾁﾛｼﾝｷﾅｰｾﾞ 2)の４種類が知られています。JAK とはインターロイキン類の受容体に連結したリン酸化酵素でリンパ球の活性化・増殖・機能発現に作用するため、様々な免疫系、炎症系の反応に関与しています(これらの詳細については別途専門書などをご覧ください)。それらの異常により起こる疾患も多いのでヤヌスキナーゼ阻害薬の適応症範囲も広くなっています。

| 一般名 | ｱﾌﾞﾛｼﾁﾆﾌﾞ | ｳﾊﾟﾀﾞｼﾁﾆﾌﾞ | ﾃﾞｭｰｸﾗﾊﾞｼﾁﾆﾌﾞ | ﾃﾞﾙｺﾞｼﾁﾆﾌﾞ | ﾄﾌｧｼﾁﾆﾌﾞ | ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ | ﾌｨﾙｺﾞﾁﾆﾌﾞ | ﾍﾟﾌｨｼﾁﾆﾌﾞ | ﾘﾄﾚｼﾁﾆﾌﾞ | ﾙｷｿﾘﾁﾆﾌﾞ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 製品名 | ｻｲﾊﾞｲﾝｺ錠 | ﾘﾝﾍﾞｫｯｸ錠 | ｿｰﾃｨｸﾂ錠 | ｺﾚｸﾁﾑ軟膏 | ｾﾞﾙﾔﾝﾂ錠 | ｵﾙﾐｴﾝﾄ錠 | ｼﾞｾﾚｶ錠 | ｽﾏｲﾗﾌ錠 | ﾘｯﾄﾌｰﾛ cap | ｼﾞｬｶﾋﾞ錠 |
| 適応症※ | | | | | | | | | | |
| 関節リウマチ | | ● | | | ● | ● | ● | ● | | |
| 潰瘍性大腸炎 | | ● | | | ● | | ● | | | |
| クローン病 | | ● | | | | | | | | |
| アトピー性皮膚炎 | ● | ● | | ● | | ● | | | | |
| 円形脱毛症 | | | | | | ● | | | ● | |
| コロナウイルス肺炎 | | | | | | ● | | | | |
| 骨髄線維症 | | | | | | | | | | ● |
| 真性多血症 | | | | | | | | | | ● |
| 造血幹細胞移植後 | | | | | | | | | | ● |
| 尋常性乾癬 | | | ● | | | | | | | |
| 膿疱性乾癬 | | | ● | | | | | | | |
| 乾癬性紅皮症 | | | ● | | | | | | | |
| 関節症性乾癬 | | ● | | | | | | | | |
| 体軸性脊椎関節炎 | | ● | | | | | | | | |
| 強直性脊椎炎 | | ● | | | | | | | | |
| 標的キナーゼ*の選択性 | JAK1 選択高い | JAK1 選択高い | TYK2 | JAK1～3、TYK2 全て | JAK1～3 | JAK1/JAK2 選択高い | JAK1/JAK2 選択高い | JAK1～3 TYK2 全て | JAK3/TEC! | JAK1/JAK2 選択高い |

| 一般名 | ｱﾌﾞﾛｼﾁﾆﾌﾞ | ｳﾊﾟﾀﾞｼﾁﾆﾌﾞ | ﾃﾞｭｰｸﾗﾊﾞｼﾁﾆﾌﾞ | ﾃﾞﾙｺﾞｼﾁﾆﾌﾞ | ﾄﾌｧｼﾁﾆﾌﾞ | ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ | ﾌｨﾙｺﾞﾁﾆﾌﾞ | ﾍﾟﾌｨｼﾁﾆﾌﾞ | ﾘﾄﾚｼﾁﾆﾌﾞ | ﾙｷｿﾘﾁﾆﾌﾞ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 製品名 | ｻｲﾊﾞｲﾝｺ錠 | ﾘﾝﾍﾞｫｯｸ錠 | ｿｰﾃｨｸﾂ錠 | ｺﾚｸﾁﾑ軟膏 | ｾﾞﾙﾔﾝﾂ錠 | ｵﾙﾐｴﾝﾄ錠 | ｼﾞｾﾚｶ錠 | ｽﾏｲﾗﾌ錠 | ﾘｯﾄﾌｰﾛ cap | ｼﾞｬｶﾋﾞ錠 |
| 代謝酵素# | CYP2C19/2C9 | CYP3A4/2D6 | CYP1A2/2B6/2D6/CES/UGT | CYP3A4/2C19 | CYP3A4 | CYP3A4 | CES | 硫酸抱合 | 複数のGST/CYP | CYP3A4/2C9 |
| 排泄型$ | 腎排泄 | 肝腎両 | 肝消失 | ？ | 肝腎両 | 腎排泄 | 腎排泄 | 肝消失 | 肝消失 | 肝消失 |
| 1日薬価@ | 5044円 | 5089.2円 | 2770.9円 | 1449円 | 5319.8円 | 5274.9円 | 4893.6円 | 4577.8円 | 5802.4円 | 15024.4円 |
| 発売年/月 | 2021/12 | 2020/4 | 2022/11 | 2020/6 | 2013/7 | 2017/9 | 2020/11 | 2019/7 | 2023/9 | 2014/9 |

**%適応症**：スペースの関係で正式な適応症を略したものもありますが、●が各薬剤の現時点での適応症になります。同じJAK阻害薬でも適応症が広範にわたっていることが分かりますが、適応の拡大が計画されている薬剤があるのかもしれません。デルゴシチニブが唯一外用薬としての適応となっています。

**＊標的キナーゼ**：各キナーゼへの選択性は添付文書での表現や各キナーゼへのIC50値を基にして記載しています。各キナーゼの主な役割について添付文書やインタビューフォームからは次のようになっています。(ﾘﾝﾍﾞｫｯｸ®錠の添付文書より)JAK1:炎症性サイトカインシグナルで重要、JAK2：赤血球成熟に重要、JAK3：免疫監視及びリンパ球機能に重要、(ｿｰﾃｨｸﾂ®錠のインタビューフォームより)TYK2：乾癬発症を含む炎症及び免疫応答に重要。

**！TEC**：**t**yrosine kinase **e**xpressed in hepatocellular **c**arcinomaというJAKとは別のチロシンキナーゼの一群でBMX、BTK、 ITK、TEC及びTXKの５種類が含まれリトレシチニブはそれぞれを不可逆的に阻害します。ﾘｯﾄﾌｰﾛ®capのインタビューフォームによるとTECはT細胞及びNK細胞の細胞溶解能に関与するチロシンキナーゼとあります。

**#代謝酵素**：CES；カルボキシルエステラーゼ、UGT；ウリジン2リン酸グルクロン酸転移酵素、GST：グルタチオンSトランスフェラーゼ

**＄排泄型**：未変化体尿中排泄率、腎障害時血中濃度、肝障害時血中濃度の変化から判断しました。肝腎両は肝消失と腎排泄の両方が関与する意味になります。腎排泄型は加齢と共に低下する腎機能とも関連するので服薬管理フォローの上では要注意となる薬ですが、肝腎両排泄型も腎機能低下時には注意が必要かもしれません。

**@1日薬価**：2023年10月時点の薬価。代表的な用量での1日薬価を示しますが、コレクチム軟膏は１日上限量１０ｇとした薬価になります。関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(外用薬のぞく)、潰瘍性大腸炎の適応をもったものは１日５，０００円前後、乾癬の皮膚症状中心では半額程度、あまり聞かない病名の骨髄線維症などは３倍程度の薬価が付いていると読み取れますが、１日５千円とすると１ヶ月分で１５万円(３割負担で４．５万円)にもなるので障害や難病かの公費援助でも無い限り、かなり高い自己負担となる薬剤群といえます。

## 483）医薬品としてのワイン（ブドウ酒）　（2023 年 10 月 4 日）

次回の登録販売者向け学習会のテーマに選んだので学習会時にはネタばれの内容になります。

### 1. 医薬品のワイン(ブドウ酒)とは

現在、医療用と一般用医薬品分野の中で販売されているワイン(ブドウ酒)は赤ワインで中北薬品さんの日本薬局方ブドウ酒のみのようです。私の若い頃は食欲増進薬として「ワイン(赤酒)リモナーデ」という院内製剤品の構成成分として日本薬局方のブドウ酒を利用していましたが、現在ではどのような利用をされているのでしょうか？またモルヒネの徐放性製剤が出てくるまでは塩酸モルヒネ液にブドウ酒を加えたブロンプトンカクテルががん性疼痛緩和のために１日５回分割投与されていました。

本質はお酒になりますから、成分・分量はエタノールを１１．０～１４．０％含み、酒石酸(ブドウ本体に含まれ酸味となる)を０．１～０．４％含んでいます。また酸化防止剤としてピロ亜硫酸カリウムが添加され、合成甘味料や合成着色料は含んでいない製品になります。要するに日本薬局方の製法に準じて作られ申請登録され日本薬局方という名称付与を許された“ブドウ酒”であって、他の赤ブドウ酒との違いは無いと考えてよさそうです。先日、一般用医薬品のワインの宣伝ポスターをある薬局さんで見ましたが、知っている方がどれほどおられるか分かりませんが「**サイボーグ００９**(ｾﾞﾛｾﾞﾛﾅｲﾝ)」の９人のサイボーグ達とギルモア博士を加えた１０人のイラストと共に**「眠れない」「食欲がない」**などに**ゼロゼロワイン！**と書かれていました。ナインとワインを引っかけた完全な親父ギャク的な発想で売り出しているようです。サイボーグ００９を知る世代の特に男性をターゲットにしているという話でした。

### 2. ワイン(ブドウ酒)の効能・効果

医薬品である以上、効能・効果や用法・用量も設定されています。ここでは効能・効果を取り上げますが、医療用も一般用も全く同じで以下のようになっています。①～③の実際の記載は一くくりにまとめられているので恐らく同じ機序により①～③の効果が得られ、④と⑤は服用するとその症状が改善され、⑥は食事療法に利用されると解釈できますが、それぞれの効果はブドウ酒のどのような作用によってもたらされるのでしょうか？「機序⇒」の空欄に答えを書きエビデンス等を考察してみてください。

**①食欲増進**　機序⇒

**②強壮**(体を丈夫で元気よくすることの意味と解釈して)　機序⇒

**③興奮**　機序⇒

**④下痢**　機序⇒

**⑤不眠症**　機序⇒

**⑥無塩食事療法**　機序⇒

### 3. ちなみにサイボーグ００９のメンバーとは

左図は中北薬品さんのポスターのメンバー部分を切り取った写真になります。サイボーグ００１から００９の全員が揃っていますが、皆さんは彼らの番号との対応付けができますか？

ちなみに図の上右から順に

**００２：ジェット・リンク**。アメリカ出身の長髪(右側)

**００５：ジェロニモ・ジュニア**。アメリカ原住民出身モヒカン刈り

**００８：ピュンマ**。アフリカ出身。小柄な黒人

**００３：フランソワーズ・アルヌール**。フランス出身の女性

**００９：島村ジョー**。日本出身の主人公(左側の茶髪の男)

**００１：イワン・ウイスキー**。ロシア出身。赤ちゃん

**００４：アルベルト・ハインリヒ**。(旧)東ドイツ出身

**００７：グレート・ブリテン**。イギリス出身

**００６：チャンチャンコ**。中国出身

**アイザック・ギルモア博士**。サイボーグ手術した科学者(一番下)

※当時は００７やら００１１などスパイ物が流行っていました。

## 4. ブドウ酒の効能・効果と作用機序の考察案

さて、以下２）項の回答というか考察案になりますが

**①食欲増進**：エタノール自体や酒石酸の酸味が唾液や胃酸分泌を増加させて食欲を増すと思われます。古くよりリキュールなどの酒類が食前酒として利用されているのはご存じのとおりです。

**②強壮**(体を丈夫で元気よくすることの意味と解釈して)：おそらく①食欲増進から体に栄養を付けて元気にするのかもしれません。

**③興奮**：エタノールによる脳内報酬系のドパミン分泌促進作用で多幸感や興奮を呼び起こすと推測できます。興奮の意味や意図が不明ですが、もし眠気覚ましに利用するのであれば飲み過ぎは逆に神経抑制に作用するため逆効果になりそうで個別の用量設定がかなり難しい印象があります。

**④下痢**：ブドウ酒というかブドウに含まれるタンニン類が下痢を抑えると考えられます(白ワインでは効果は弱い？)。止瀉薬でタンニン酸アルブミンが利用されるようにタンニン酸類は下痢治療に利用されてきた歴史があります。ただ用法用量の１回１５～６０ｍＬの服用で下痢が治るのかは不明で、逆にエタノールによる胃腸刺激で下痢を悪化させる可能性があるかもしれません。

**⑤不眠症**：③の興奮作用とは逆になりますが酒量増加と共に脳内神経の興奮を抑えて眠気につながっていきます。エタノールの**基本的な作用は神経活動抑制**で様々な機序が報告されています(ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学)。本来の睡眠(覚醒系ホルモンと睡眠系ホルモンのバランス調整)とは別の脳内神経抑制のため不眠症改善用としての利用が推奨されていないのはご存じの通りだと思います。

**⑥無塩食事療法**：無塩食事療法自体が不明でしたが、恐らく高血圧患者用の減塩食事療法の塩に替わる調味料の一つの候補となるという意味では無いかと思われます。適量以上の飲酒は長期的に血圧を上げるとされているので使うなら調理中にアルコール分を飛ばす利用が適切でしょう。

宣伝用ポスターでは**「眠れない」、「食欲がない」**等に使うと書いてありましたが、実際に使うとすれば**①食欲増進用**に食前酒として利用するのが適当かもしれません。しかし販売価格は**１本１２０ｍＬ**で**９７０円**とありますから、かなり高い価格になります。スーパーで販売している安いワインでも十分な効果が得られると思いますし、それだけお金を出すのなら少し高級なワインを買ってもおつりが来そうです。いずれにせよ医薬品の分類とは言え**依存性**もある**お酒**なので注意が必要です。

(終わり)

## 482）先走る（sakibasiru）　（2023 年 9 月 26 日）

**薬とは直接関係のない話ですが、薬剤師とは関係があるかもしれない話**

### 1.「先走る」とは

広辞苑(第七版、岩波書店)によると「①先に立って走る、先んじて物事をする、②はやまってひとりよがりの判断や言動をする」とあり、良いような意味と悪いような意味が混在しています。新明解国語辞典(第五版、三省堂)によると「他人より先に走り出る意味で、ひとりよがりの判断で、他人に先がけて行動をする」とあり、ひとりよがりの判断の善し悪しによって良い意味と悪い意味が混在しているようです。共通しているのは「ひとりよがりの判断」というところだと思います。ひとりよがりというと人間一人を意味しますが、一つの集団でも当てはまるようです。直近で医療に関連する話題で先走ったケースとしては国レベルの「マイナンバーカードと保険証のひも付け」があるのではないでしょうか。

### 2. マイナンバーカードとココア

マイナンバーカードと健康保険証とのひも付け、公金受け取り口座とのひも付けなどこの１年の間に国はマイナンバーカード普及に躍起になっている印象があります。早急になりすぎ十分な体制を整えていないままに**見切り発車をした感**が否めません。この状況は１項で触れた「先走しる」の悪い方の意味になるでしょう。それも国民から徴収した２兆円という税金を湯水のごとく使いながらやっているわけですから国民感情としてはたまったものではありません。大きな事業をやる上でリスクは付きもので多少の出費は国民も覚悟し享受する必要がありますが、今回の件はあまりに稚拙、国がこんなことをやるの？という気分になります。今となっては随分昔の話の気分になりますが３年以内の間に国はコロナ感染者数把握のためにココアというシステムを導入して国民に加入を呼びかけました。私も加入しましたが正直何のメリットも感じず早々にアプリを削除しました。マイナンバーカードは私の場合は運転免許証がいつまで持てるか分からないので写真付きの個人証明用にと取得しました。マイナポイントもお得なので健康保険証とのひも付けなら今さら病気関連の個人情報が漏れても不具合もないと思い手続きしましたが、銀行口座となると個人の財産にも関連するためひも付けをしませんでした。しかし結局両方とも不具合が生じてしまいました。ココアにしろマイナンバー制度にしろ日本のデジタル技術はこのレベルだったのかと呆れるしかありません。国がやる事業なので一般入札はしているはずですが大した技術も持たない会社と安さだけで国は契約したのでしょうか、それとも一部の議員や高級官僚が大した技術も持たないお友達の会社と癒着契約をしたのかと疑いたくなるような連続したデジタルアクシデントです。アナログからデジタルへの変更は国民にとっては一大イベントです。医療の世界でも似たような印象をもつものに「evidence or practice」という言葉があります。つまり根拠のある治療法と実際の臨床には解離があり、エビデンスに基づいたはずの治療ガイドラインが一般に浸透するには５～１０年位の期間が必要だという意味です。そこには医師のこれまでの自分のやり方で患者を治せているという実地体験、医師の知識不足、新しい知見が出てきてエビデンス解釈が早めに変更になるガイドラインの信頼性問題等の様々な浸透阻害要因があると言われています。医師という専門家集団でも浸透するまでに時間がかかるというのに様々な理解力の一般集団の国民を相手にするには国の手法や言動はあまりにも早急過ぎた、つまり**先走りした**というのが私の個人的な感想です。

### 3. 実務経験者の薬学部教授

話は突然変わりますが２０００年初期に、そのパフォーマンスぶりが国民受けした小泉純一郎首相の時期に規制緩和政策の第一弾がとられました。薬学の世界でいうと薬学部の増設規制が取り払われ私立を中心として薬科大学や薬学部が急増しました。社会的背景として医薬分業が進んだことによる顕著な

薬剤師不足があります。また４年制だった薬学部が６年制になった時期でもあります。２年間修学年数が延びたことは授業料という儲けが大学経営者側に入ってくると言うメリットにも反映して、儲かる分野という意識をもつ大学経営者などが出てくる事態にもなったと言えます。規制緩和や官民一体化や民営化による改革自体を私は否定しませんが、そこは公私の癒着を産み出す温床になりかねないため国のお偉いさんの友人であるほど得をするような環境にしてはならず公平性を明確にしなければならない分野です。大学数が増えるということは教官も必要になりますから、それまで大学の研究室の下積み生活をしていた研究者たちがこぞって大学教授に名乗りでたのは言うまでもありません。また従来から指摘されてきたオーバードクター問題も大元の問題は変わらずとも一時的な解決ができていたはずです。これはこれで研究者達にとっては良い方向だったと言えます。私の知人達も教授となっていきました。一方６年制大学は薬学生にこれまで以上に医療現場に即した教育をする必要がでてきたので医療現場で活躍していた薬剤師を教授や教官にする必要がありました。私の知人の現場薬剤師も何人かが教授となって赴任していきました。

最初はそれで良かったのですが時を経過するにつれて実務経験教授や教官が実務現場を分からなくなるという問題が出てきました。現場を離れたきりになるため過去の現場を知っていても新しい薬剤師業務現場を知らないという事態が生じたわけです。一方、臨床分野の医学部教授は実際に患者を診療し、さらには連携病院にまで行き患者を診療する教授もいます。しかし実務経験薬学部教授の場合はそれが無いに等しいと思います。実務経験薬学部教授を制度化する時に何故に週１回午前中にでも病院なり保険薬局で患者対応等をさせることをしなかったのか？という**先走りした感**がここでも出てきます。

## 4. 薬系大学の定員割れ問題

近年、薬学部に限らず一部大学の定員割れが問題になり始めています。日本全体の人口減少問題が背景にありますが、若年層の人口減少に伴う就学人数の減少です。これは大学に限らずあらゆる分野の職種(増加する高齢者数に対する介護職員数不足、増加する配達業に対するドライバー数不足など枚挙にいとまがありません)に影響してくる問題ですが、増えすぎてしまった薬系大学が直面している切実な問題です。一部の私立大学では定員割れを防ぐために中途退学者を見越した募集人員以上の入学を認める、つまり本来の入試の合格点以下の学生達を合格させて入学金や授業料で収入をなんとか維持しようとする傾向が強くなります(世にいう偏差値の低い薬系大学の存在)。薬剤師国家試験レベルは昔より高くなっているのに基本的な学力がない学生を受け入れるといういびつな構造ができてきます。６年分の授業料は頂いておいて卒業させ、国家試験に合格できなかった学生達は薬剤師資格取得のための予備校に任せるような流れができているような気がしてなりません。

高齢有病者数が増加する一方で若年医療関係者数の減少は現に問題となっています。人口減少に応じた根本的な対策、創意工夫を駆使した業務の効率化が求められています。一方で過剰労働時間問題も取り沙汰され、有休消化を積極的に取得させたり、男性の育児休業取得率を高めようという動きもあります。この動きは就労人口減少に伴って増える１人あたりの業務量と相反する状況になるので調整していく必要があります。他職種にもいえることですが本当に必要な薬剤師の人数(対人口比率)とは何人なのか、また未だに解決していない薬剤師人数の地域間格差の是正など問題は山積しているようです。

これらの問題は前項の規制緩和という**先走った感の問題**というよりは、近未来を見据えた具体的な**対応が遅れているのではないか問題**になります。

(終わり)

## 481）帯状疱疹の予防ワクチン　（2023 年 9 月 20 日）

２０２０年１月にシングリックス®筋注用(グラクソ・スミスクライン社製)という帯状疱疹の予防ワクチンが発売されましたが、その頃に親戚の女性から治療で通っている医院に帯状疱疹ワクチンの宣伝が掲示されていたがワクチン接種した方が良いだろうか？というメールが届きました。その時は過去に水ぼうそうにかかった事があり、病気がちで免疫力も低下傾向ならば受けても良いのではないか、いずれにしても主治医に相談して決めたら良いのではと答えた記憶があります。冠婚葬祭の時にしか会わない女性で人生の中でも数回しか会ったことがなく普段どのような生活をしているか、どのような健康状態にあるかも分からないのでありきたりの回答しかできなかったわけですが、本ニュース 466 号で取り上げた単純疱疹ウイルスにも関連するので復習の意味を込めて取り上げてみます。

### 1.帯状疱疹(Herpes zoster)とは

**①症状など**

胸、背中、腹部、顔、頭部の皮膚の痒みや痛みが始めに生じ、さらに痛みが激しくなっていき、痛みが生じた体の左右どちらか片側に赤い発疹が生じて、進行すると発疹が帯状に広がり、やがて水疱になっていくウイルス性皮膚疾患の一つです。

発疹自体は２０日程度で治りますが、治療が遅れたり治療しなかった場合は３９℃以上の発熱、頭痛を始め重症化すると運動神経にまで影響が及び腕が上がらなくなったり、難聴や顔面神経麻痺を引き起こす場合もあります。さらに後遺症として皮疹後３ヶ月以上残る難治性の神経痛(帯状疱疹後神経痛; Postherpetic neuralgia, PHN)が生じる場合があります。

**②原因など**

発症原因はウイルスで、子供の時に感染する水ぼうそうウイルスと同じウイルスで水痘・帯状疱疹ウイルス(*Varucella Zoster virus*)と呼ばれているヘルペス科に属するＤＮＡを遺伝子とするウイルスです。子供の時に水ぼうそうを発症して治癒した後、そのウイルスは消滅することなく背骨付近の知覚神経節に潜み活動休止状態となり体の免疫系からも逃れた状態になります。

ストレス、過労、高齢化、太陽光線、免疫抑制剤治療などの刺激で免疫力が低下した時に休止していたウイルスが再活性化し増殖して、神経を下行し神経や皮膚に炎症を起こすのが帯状疱疹になります。さらに神経の損傷がひどいと皮膚の症状が治ったとしても痛みが続くような状態を帯状疱疹後神経痛(PHN)と呼んでいるわけです。

グラクソ・スミスクラインのホームページの記載記事によると日本人成人の９０％以上は帯状疱疹の原因となるウイルスが体内に潜伏し、５０歳代から発症率が高くなり８０歳までに約３人に１人(対象年齢人口の３３％)が帯状疱疹を発症し、またＰＨＮの発症率は５０歳以上で帯状疱疹を発症した人の約２割(対象年齢人口の約６～７％;33%×0.2)と言われています。

☛私の周辺にいる５０歳以上の１００人をみた時、そのうち３３人が帯状疱疹を発症しているという印象は個人的にはないのですが、私が知らないだけで人知れず治療をしているのかもしれません。また１００人のうち６～７人が帯状疱疹後神経痛(PHN)になっているというのもにわかに信じがたいのですが、ＰＨＮとは知らずに疼痛でつらい思いをしている人がいるのかもしれません。高齢化するほどに体の各所に痛みを感じるようになりますがその原因は多様なようです。

### 2.帯状疱疹の薬について

今回は最終的に予防ワクチンの話題になるのですが帯状疱疹用の薬には帯状疱疹になってしまった時の治療薬と発症する前の予防薬があります。

**①帯状疱疹になってしまった後の帯状疱疹に適応のある治療薬**

**1. 抗ウイルス薬**

アシクロビル(ゾビラックス®錠、顆粒、注射)、アメナメビル(アメナリーフ®錠)、パラシクロビル(バルトレックス®錠、顆粒)、ビダラビン(アラセナ®注射、軟膏・クリーム)、ファムシクロビル(ファムビル®錠)

**2. 鎮痛薬**

・イブプロフェンピコノール(スタデルム®軟膏・クリーム)、ウフェナマート(コンベック®軟膏・クリーム)などの NSAIDs 系の鎮痛消炎剤の塗り薬。

・チアラミド(ソランタール®錠)、ナプロキセン(ナイキサン®錠)等の NSAIDs 系、ノイロトロピン®錠(下行性疼痛抑制賦活薬)などの内服薬。

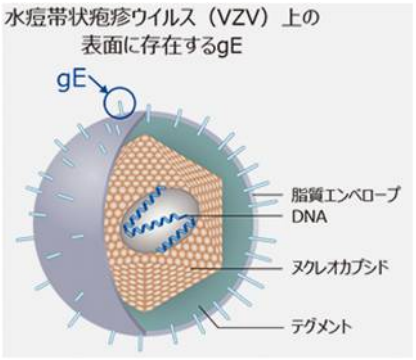
以上のほかに帯状疱疹後疼痛に有効とされる薬剤としてはプレガバリン(リリカ®)、トラマドール(トラマール®)などもありますが日本では適応外になります。

**②帯状疱疹になる前の予防薬(ワクチン)**

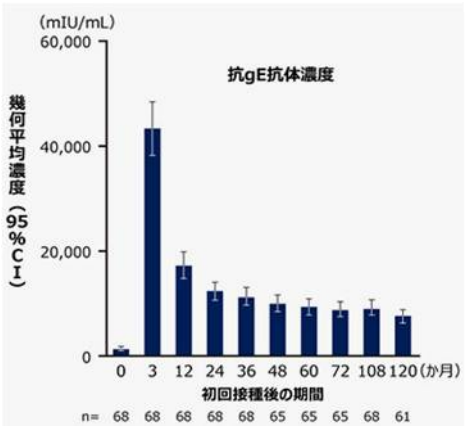
・乾燥弱毒生水痘ワクチン(水痘の予防と５０歳以上の者に対する帯状疱疹の予防)**⇒生ワクチン**

**・シングリックス®筋注用(帯状疱疹の予防**;５０歳以上と高リスクの１８歳以上**)⇒不活化ワクチン**

## 3. シングリックス®筋注用とは




ようやく今回のメインテーマに到達しましたが、本剤は２０２０年１月に発売開始された不活化ワクチンになります(私費扱い、1回約２万円、２回分で合計約４万円、自治体によっては 50 歳以上への助成金制度あり)。右図(グラクソ・スミスクライン社資料より)の水痘・帯状疱疹ウイルス表面にある**糖タンパク質Ｅ(ｇＥ)**を抗原として精製したもので、その抗原を体内に接種することでその抗原に対するＩｇＧ抗体等を発現させて水痘・帯状疱疹ウイルスが再活性化した時に備えることになります。この機序はインフルエンザワクチンＨＡと同様になります。ただウイルス全体をワクチン化した生ワクチンと比べると特定の抗原のみの不活化ワクチンでは免疫応答が悪いため従来より**アジュバント**と呼ばれる免疫賦活剤が添加されます。本剤の場合はある種のグラム陰性菌のリポ多糖類を配合したリポソーム(脂質小胞)を添加しています。ここで気になるのはワクチン接種後の効果の持続ですが、アジュバントは免疫の持続性にも関係すると言われており１０年間の追跡調査(右図)を見ると１０年後でも有用な抗体量が確保されているようです。




☛従来からアジュバントとして利用されるものには金属アルミニウムに由来する化合物が利用されますが、本剤は脂質由来になります。日本で製造されているインフルエンザワクチンＨＡにはアジュバントが添加されていません。アジュバント無添加が原因かどうかは不明ですがインフルエンザワクチンＨＡの抗体持続効果は５～６ヶ月程度しか無いと言われています。

(終わり)

## 480)作用時間の異なる睡眠導入薬の併用　（2023年9月12日）

ある精神科クリニックの処方例で超短時間型エスゾピクロン(ルネスタ®)と中間作用型ニトラゼパム(ベンザリン®)が併用された例がありました。就寝時間に相当する時間帯をずっと起きているため入眠障害と中途覚醒に対応させているのだろうと単純に想像してしまいますが、同じＧＡＢＡ$_A$受容体作動薬のエスゾピクロンとニトラゼパムを併用する効果はあるのかを今回は検討してみます。

### 1.エスゾピクロン(ルネスタ®)の特徴

エスゾピクロンはゾピクロン(アモバン®)の光学異性体のＳ体で**超短時間型**の中では**半減期が長め**なので入眠障害の他に中途覚醒にも効果があるとされています。ゾピクロンよりは弱い苦みを感じるのが特徴です(ゾピクロンを含め吸収された成分が唾液に分泌されて苦みを感じるとされています)。

ルネスタ®の添付文書から３ｍｇ投与での$T_{max}$は１．５時間、$T_{1/2}$は５．２時間とあり２４時間ごとの投与になりますから、投与間隔÷$T_{1/2}$＝**４．６**となり投与間隔の中に**半減期が４つ以上**存在しているので定常状態は存在せず**単回投与で十分な効果を発揮**できるタイプの薬になります。

つまり就寝直前に服用すると入眠障害をもっている患者さんには服用したその日から十分に効いてくれる薬のはずだというのが基本的な考え方になるでしょう。

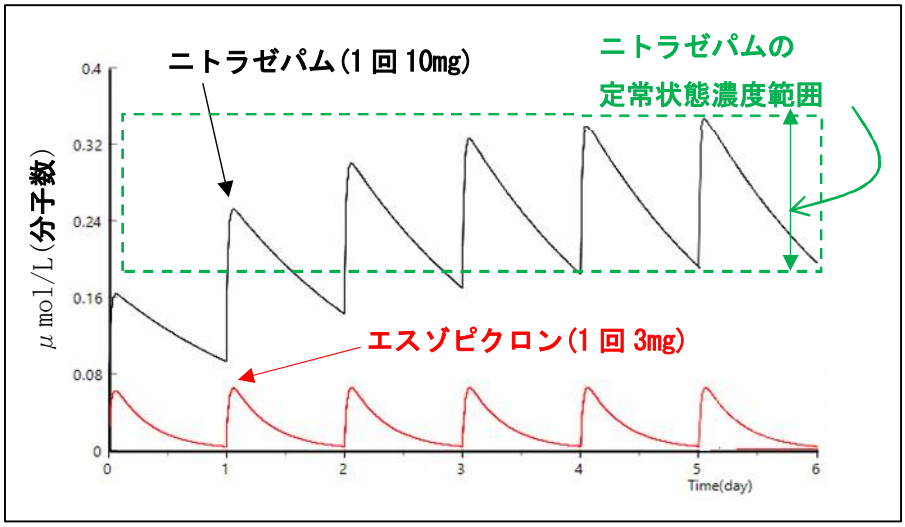
### ２）ニトラゼパム(ベンザリン®)の特徴

ニトラゼパムは**中間作用型**に属する睡眠導入薬ですから中途覚醒や早朝覚醒の睡眠障害に良い適応になるとされています。ベンザリン®の添付文書から５ｍｇ投与での$T_{max}$は１．６時間でルネスタ®と同程度です。$T_{1/2}$は２７．１時間とかなり長めになっています。つまり長い時間効果が継続するということで、これが中間作用型といわれる理由になります。ニトラゼパムも２４時間ごとの投与になりますから、投与間隔÷$T_{1/2}$＝**０．８９**となり投与間隔の中に半減期が収まりきりません。つまり次の投与時には前回投与した薬がまだ血中に半分以上残っていることになります。投与間隔÷$T_{1/2}$が**３以下**の場合には明確な**定常状態が存在**するとされていますからニトラゼパムは**定常状態がある薬**であり、定常状態のある薬はその**定常状態付近で安定した効果**を発揮すると言われていますから、定常状態に達する時間を半減期の４．５倍時間とすると１２２時間後、約５日後になります。となるとニトラゼパムは服用してから**４～５日**経過しないと眠気が起こらないのでしょうか？ニトラゼパムには**麻酔前投与の適応**もありますから**単回投与でも十分に睡眠導入効果**が出ると思われますので睡眠導入効果のある血中濃度幅が大きなタイプの薬だと思われます。定常状態に達してからは単回投与の$C_{max}$より高濃度を上下動(次ページ図参照)しますので１日中眠くなっても不思議ではありません。しかしニトラゼパムを服用している全ての人が日中眠くなっているわけではありません。これは日中は覚醒系体内物質のオレキシンなどのホルモンが分泌されて睡眠傾向を打ち消し覚醒に導いているためと説明されています。ただし**筋弛緩作用などは残ったまま**なので日中においても注意が必要になります。さらに**持ち越し効果**という副作用があるように人によっては眠気などの影響が残るようです。

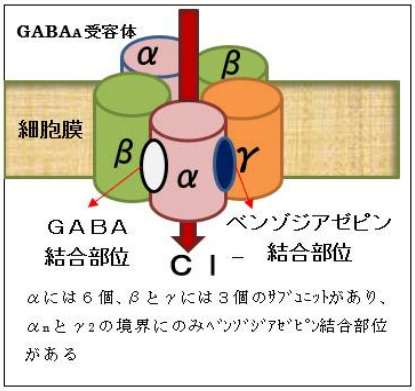
### 3.エスゾピクロンとニトラゼパムの併用効果とは

入眠障害と中途覚醒に効くと言われるエスゾピクロンと中途覚醒と早朝覚醒に効くと言われるニトラゼパムを併用すると本当に就寝時間の一晩中、作用を発揮して安眠効果を出してくれるのでしょうか？そこで今回の症例エスゾピクロン１回３ｍｇとニトラゼパム１回１０ｍｇを２４時間ごとに連続して投与するとそれぞれがどのような血中濃度パターンを示すのかシミュレーションしてみました(Qflex 利用)。なお**分子数レベル**での比較が良いかと思いエスゾピクロンの分子量が３８８．８１であることから３ｍｇ＝７．７μmol、ニトラゼパムの分子量が２８１．２７であることから１０ｍｇ＝３

５．６μmolの値に換算して得た結果が下図になります。




・両薬ともＧＡＢＡA受容体(右下図)にあるベンゾジアゼピン結合部位に結合してＧＡＢＡの作用を強める薬ですから作用点が共通しています。両薬の受容体への親和性の違い(Ki 値等)は分かりませんでしたが１回量の比較ではエスゾピクロンがより少ない分子数で効果を発揮しているようですからエスゾピクロンの親和性の方がニトラゼパムより強そうです。では何故エスゾピクロンの半減期が短く体から早急に無くなるのかという疑問も生じますが両薬の脂溶性の違いが関係しているかもしれません(分配係数：エスゾピクロン１．３８、ニトラゼパム１６２)。つまりニトラゼパムの脂溶性がかなり高いため受容体付近の細胞膜に残存しやすく持続的に作用すると考えられます。




・**定常状態**にあるニトラゼパムの最低血中濃度は単回投与Ｃmax より高い濃度なので定常状態に達してしまえばニトラゼパムを寝る前に服用すれば**入眠障害**にも十分に効果がありそうな血中濃度レベルだと思わせます。

・エスゾピクロンとの併用効果を考える時、ニトラゼパムが**定常状態**になった時に脳内の睡眠に関係するＧＡＢＡA受容体はニトラゼパムによってほぼ全て占拠(飽和状態)されているのでしょうか(①)、それともまだ結合していない空いているＧＡＢＡA受容体が存在しているのでしょうか(②)を考える必要があるでしょう。

**①の時**：受容体に対する親和性がより高いかもしれないエスゾピクロンによってニトラゼパムは取って代わられますが薬と結合した受容体数自体は変わらないのでエスゾピクロンを併用した意味はほぼ無いに等しい。

**②の時**：ニトラゼパム結合部分との競合もあるため相加効果までは期待できないでしょうが、まだ空きのある受容体にもエスゾピクロンが結合する可能性がありエスゾピクロンによる睡眠効果が増強され併用することで入眠障害時の睡眠効果を強化できる。

## 4. まとめ

さて①と②のどちらなのでしょうか？それともほかの機序の可能性があるのでしょうか？直感的には受容体にまだ空きのある②と思えます。同じ部位に作用する薬の併用には二つの薬間の競合問題も出てくるのでその評価には悩みますが、効果があればそれはそれで良しとすればよいのでしょうか？

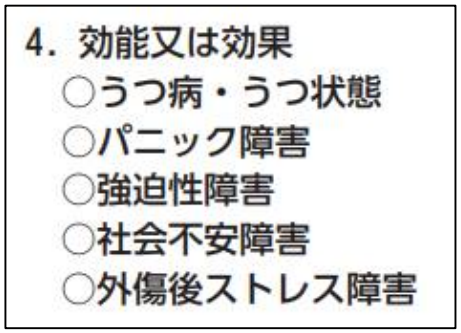
(終わり)

## 479)「効能又は効果」と「適応症」　（2023 年 8 月 25 日）

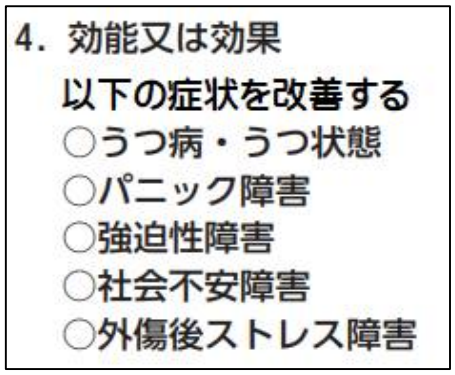
添付文書が紙媒体から電子媒体(GS1 バーコード対応)へと移行し、また内容自体も大幅に改訂されました。医薬品に添付されていないのに「添付」文書と呼ぶのはいかがなものかとも思いますが、医療関係者にとっては治療手段に使うアイテムなので「取り扱い説明書(トリセツ)」あたりが妥当でしょうか。一般用医薬品では「お薬の説明書」という言葉も定着しているようです。今回は以前から私だけかもしれませんが疑問に思っていた添付文書の一部の表現についてです。

### 1. 効能または効果

先月の薬剤師学習会では抗うつ薬の全般的な復習をしました。資料作成時には当然ですが各薬剤の最新の添付文書を見ます。薬剤師がよく見る項目が「**効能又は効果**」や「**用法及び用量**」と言われています。抗うつ薬のパロキセチン(先発薬パキシル®)の「**効能又は効果**」は右図のようになっています。




ここで広辞苑第七版を使って「**効能**」の意味を調べてみますと『**ある結果をもたらすはたらき。薬のききめ**』とあります。さらに「**効果**」の意味は『**ある行為によって得られた、期待通りのよい結果。ききめ**』とあります。両者とも同じような意味と考えられます。つまりパキシル®という薬を使って得られる結果が「4. 効能又は効果」になりますから、パキシル®を使って得られる結果は「うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害」になってしまいます。それらの症状を改善するための薬であるはずの**パキシル®を使う**と逆に**うつ病等になってしまう**と日本語的には誤解を与えてしまうのではないでしょうか？薬機法上の法的根拠のある添付文書の表現としていかがなものでしょうか？正確には右のように「**以下の症状を改善する**」という言葉を付けるのが日本語的には正確なところだと思うのです。しかし「改善する」という表現は１００％治癒すると誤解を与え兼ねませんので実臨床結果を表現したものとは言えない気がします。一方で「**適応症**」という言葉もよく聞きます。




### 2. 適応症

先ほどと同様に広辞苑第七版で「**適応症**」を調べてみると『**薬剤・手術その他の治療法について、それが適用されて効果をあらわす疾患または症候**』とあります。つまりパキシル®を使う対象となる疾患という意味で実にしっくりするのですが、なぜ添付文書では「適応症」という用語が採択されなかったのでしょうか？すべての添付文書を調べてはいませんが**ブロプレス®**は使った「**効果**」が「**高血圧症**」、**リバロ®**は使った「**効果**」が「**高コレステロール血症**」、**ジャディアンス®**は使った「**効果**」が「**２型糖尿病**」と読み取れてしまいます。やはり「**適応症**」とした方がすっきりします。ちなみに一般用医薬品の添付文書も同様に「効能又は効果」または「効能」ですが、例えば「**ベンザ®エースＡ錠**」では「かぜの諸症状(中略)の**緩和**」と「緩和」を付け加えることで日本語を成立させています。

（終わり）

## 478)統合失調症患者は陽明病に傾く　（2023年8月15日）

十数年前でしょうか、かつて精神科病院に勤務していた薬剤師から「**統合失調症の患者さんはその治療薬によって漢方医学でいう陽明病に傾いていく**」と話していた漢方に詳しい精神科医の話を聞きました(いわゆる“また聞き”の話になります)。最近の薬局学習会で精神科クリニックの処方箋を受けている薬局さんからの問題提起もあり処方内容を精査している時にふとその言葉を思い出したわけです。

### 1. 陽明病とは

古くは「傷寒論」に記載された病気分類の一つですが、ここでは寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学」から引用してみます。和漢診療では患者さんの病態を陽証と陰証の二つに大きく分けます。さらに陽証を病変部位(病気の原因と体の防衛力が戦っている部位)別に３つに分けます。病変部位は体表面を**表**、体の奥にある腸や骨盤内臓器などを**裏**として、その中間にある臓器を**半表半裏**とします。そしてそれらの部位での病状を**表から裏**に進むにつれて**太陽病、少陽病、陽明病**と呼んでいます。

つまり、陽明病とは陽証の第３ステージで病気の原因(病邪)が体の奥に入り込んでしまった病気を示し「全身にくまなく熱が満ちており、一般に口渇と**便秘**を伴う(一部の記載略)」とあります。その多くの症例は体の防衛力つまり気血の力が強い状態で病邪と戦う反応も激しく出てくると言われる**実証**と呼ばれる体質の人になります。なお便秘を伴う陽明病に利用される漢方薬には大承気湯、小承気湯、調胃承気湯、大黄牡丹皮湯、桃核承気湯、大黄甘草湯などがあります。

### 2. 統合失調症治療薬と便秘

統合失調症治療薬は現在、第１世代と呼ばれる抗精神病薬(定型)、と第２世代、第３世代と呼ばれる抗精神病薬(非定型)に分類されています。統合失調症患者さんの処方には下剤が投与される場合が多いですが、それは主に統合失調症治療薬による便秘の副作用によるとされています。代表的な各世代の薬剤別に便秘の頻度をインタビューフォームから拾い集めると下表のようになりました。

| 世代(系統等) | 一般名(先発薬名) | 便秘の頻度(%) |
|---|---|---|
| 第１世代(ブチロフェノン系) | ハロペリドール(ｾﾚﾈｰｽ) | ２．７(文献集計) |
| | ブロムペリドール(後発薬のみ) | ０．１～５(添付文書) |
| 第１世代(フェノチアジン系) | クロルプロマジン(ｺﾝﾄﾐﾝ) | ９(文献集計) |
| | レボメプロマジン(ﾋﾙﾅﾐﾝ) | ２５(臨床報告２例) |
| 第１世代(ベンザミド系) | スルピリド(ﾄﾞｸﾞﾏﾁｰﾙ) | ０．５４(承認時+市販後) |
| 第１世代(その他の系統) | ゾテピン(ﾛﾄﾞﾋﾟﾝ) | ７．０９(承認時) |
| 第２世代(ＳＤＡ) | リスペリドン(ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ) | ８．０２(承認時) |
| | ペロスピロン(ﾙｰﾗﾝ) | ８．３９(承認時) |
| | パリペリドン(ｲﾝﾋﾞｪｶﾞ) | ９．６(承認時) |
| 第２世代(ＭＡＲＴＡ) | クエチアピン(ｾﾛｸｴﾙ) | ７．７１(承認時) |
| | オランザピン(ｼﾞﾌﾟﾚｷｻ) | ７．４１(承認時) |
| | クロザピン(ｸﾛｻﾞﾘﾙ) | ３３．８(承認時) |
| | アセナピン(ｼｸﾚｽﾄ) | ３．２(承認時) |
| 第３世代(ＳＤＡ) | ブロナンセリン(ﾛﾅｾﾝ) | ５．７(承認時) |
| | ルラシドン(ﾗﾂｰﾀﾞ) | ２．２(承認時) |
| 第３世代(ＤＳＳ) | アリピプラゾール(ｴﾋﾞﾘﾌｧｲ) | ４．６３(承認時) |

| 世代(系統等) | 一般名(先発薬名) | 便秘の頻度(%) |
|---|---|---|
| 第３世代(ＳＤＡＭ) | ブレクスピラゾール(ﾚｷｻﾙﾃｨ) | **１．８**(承認時) |

一般に抗精神病薬を服用している患者さんの便秘発症率は高いとされていますが、上記表をみるかぎり**レボメプロマジン**と**クロザピン**が**３０%**前後の発症頻度を示しているほかは意外と発症頻度が低い印象があります。抗精神病薬を含めた向精神薬による便秘の有病率を調査した大規模な研究は今のところ存在しないようですが(統合失調症薬物治療ガイドライン 2022)、一般に抗精神病薬、抗うつ薬などを服用する患者さんが便秘症になりやすいことは処方箋の状況を見ても明らかだと思われます。便秘の生じる機序はこれらの薬が併せ持つ**抗コリン作用**による腸管運動の抑制のためとされています。治療には単剤治療が基本とはされていますが、抗コリン作用を持つ薬剤の併用が多く結果として**便秘症**を訴える患者さんも多くなると予想され、この副作用傾向を**「陽明病に傾く」**と表現されていたようです。

同ガイドラインで推奨される便秘治療薬としてはラクツロース、酸化マグネシウム製剤、ピコスルファートナトリウムが挙げられていますが、今回取り上げた漢方薬の名前は出ていませんでした。しかし実際には大黄甘草湯や桃核承気湯のエキス剤が併用されている例をよく見かけると思います。

## 3. 再び漢方薬の話題

統合失調症治療薬による便秘で漢方薬を利用する場合はどれを選択すれば良いのでしょうか？便秘に適応をもっていそうな漢方薬を**陽明病**対応の漢方薬から選択し、さらに精神疾患に利用できそうな漢方薬をみていきましょう(寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学」からの選択)。

**大承気湯**：時に不安、不眠、興奮等の神経症状を伴う。躁うつ病、統合失調症にも利用される。

**小承気湯※**：大承気湯に似るが便秘の程度は比較的軽い。

**調胃承気湯**：便秘の症状が中心で神経症状の有無には言及していない。

**大黄牡丹皮湯**：瘀血を伴う便秘で神経症状の有無には言及していない。

**桃核承気湯**：瘀血を伴う便秘だが不眠、不安、興奮などの精神神経症状を伴う場合にも応用される。

**大黄甘草湯**：体質にあまりとらわれずに習慣的に便秘傾向のある人に利用される。

上記の陽明病に属する漢方薬の中で※印の小承気湯にはエキス剤がありませんが「**精神神経症状を伴う便秘**」に適するものとしては**大承気湯、桃核承気湯**が、「**便秘の症状のみ**」に注目するのであれば**大黄甘草湯**が妥当な選択になる印象があります。さらに陽明病ではなくその前段階の**少陽病**で「**精神症状を伴う便秘**」に対応できる漢方薬エキス剤を紹介すると、

**三黄瀉心湯**：のぼせ傾向があり、イライラや落ち着きの無さなどの精神症状を伴う。

**柴胡加竜骨牡蠣湯**：のぼせ傾向は少ないが精神不安、不眠、イライラなどの精神症状を伴う。

私の経験上では統合失調症の便秘に利用される漢方薬は**大黄甘草湯、桃核承気湯**でしたが皆さんはどの漢方薬に接したことがあるでしょうか？ちなみに若い頃、和漢診療のＩ医師と呑む機会があり、その際に酒で赤くまだら模様になった私の腕を見たＩ医師から「足立さんは柴胡加竜骨牡蠣湯の証だな」と言われた記憶があります。本当に自分がその証なのか今だやに分かっていませんが…

**ここで問題です**。ドパミンの作用の一つに腸管運動抑制があります。悪心・嘔吐や便秘の副作用の原因にもなりうるわけですが、**抗**ドパミン作用をもつ多くの統合失調症治療薬はなぜ逆に便秘を起こしやすいのでしょうか？消化管では抗コリン作用が抗ドパミン作用を上回るのでしょうか？

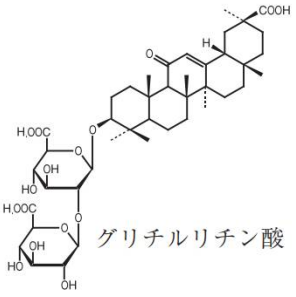
(終わり)

## 477）グリチルリチン酸の適量とは　（2023 年 8 月 5 日）

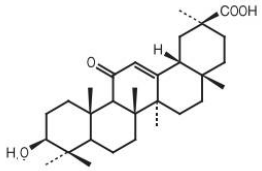
甘草の根に含まれる有効成分グリチルリチン酸ですが、一般用医薬品では内服薬、外用薬問わず「抗炎症成分」として度々登場しますが様々な名称があります。今回はこの周辺のお話。

### 1. グリチルリチン酸（単にグリチルリチンともいう）とは

グリチルリチン酸（右図）はステロイド骨格をもつ配糖体でそのままですと水に難溶性のため水溶性を高めた塩の形で利用されています。手元にある登録販売者用テキストではグリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸ナトリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウムと紹介され、さらに糖部分が外れたグリチレチン酸（右下図）も同様の作用をもつとして紹介されています（これが偽アルドステロン症の原因物質になります）。一般用薬の添付文書の成分表示では単にグリチルリチン酸、グリチルリチンと表記される商品があります。上記いずれかの塩基製品のはずですが詳細は一見分かりません。



グリチルリチン酸

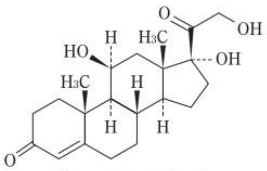


グリチルレチン酸

医療用薬では強力ネオミノファーゲンＣ注射（グリチルリチン酸一アンモニウム）、グリチロン配合錠（グリチルリチン酸一アンモニウム）及びそのジェネリック薬が主薬成分として有名です。その他添加物としてアムロジピンＯＤ錠やニフェジピン製剤やクラリスロマイシンＤＳ、セファレキシンＤＳなど一部ジェネリック薬にも配合されています。添加物として利用される場合はおそらく甘味成分としての役割だと思われます（本ニュース４７３号）。

**薬理作用**は医療用製品のインタビューフォームではいずれも動物実験や *in vitro* 試験の結果からですが①**抗炎症作用**（抗アレルギー作用、アラキドン酸代謝系酵素阻害作用）、②**免疫調節作用**、③**肝細胞障害抑制作用**、④**肝細胞増殖促進作用**、⑤**ウイルス増殖抑制・不活化作用**などが挙げられています。

登録販売者用テキストでは「抗炎症成分」として紹介され「化学構造がステロイド性抗炎症成分に類似していることから**抗炎症作用**を示します」との説明のみで終わっています。右図は代表的なステロイド性抗炎症成分のヒドロコルチゾンですがグリチルリチン酸は環状構造体が一つ余分にステロイド骨格に付いてはいますが確かに似た構造をしています。



ヒドロコルチゾン

登録販売者用テキストではさらに「１日最大服用量がグリチルリチン酸として**４０ｍｇ以上**となる製品は長期投与を避けることとされ、医薬品では１日摂取量が**２００ｍｇを超えない**ように用量が定められている」との記載があります。医療用薬のグリチロン配合錠１錠の中にはグリチルリチン酸として２５ｍｇが含まれており用量は適応症により異なりますが１回２～３錠を１日３回となっていますから１日最大量は２５ｍｇ×９錠＝**２２５ｍｇ**となり２００ｍｇを少し超えています。用量に関しての注意は特に見当たりませんが高齢者での低カリウム血症発現に注意することとの記載はあります。一方、強力ネオミノファーゲンＣ注射は２０mL あたり４０ｍｇのグリチルリチン酸が含まれており、用量の最大量は１日６０mL で１２０ｍｇになります。そして増量する場合は１日１００mL を限度とするとあり注射薬では**２００ｍｇを限度**としてしっかりと上限設定がされています。添付文書上の最低有効量は最低投与量として考えると内服薬が１日１５０ｍｇ、注射薬が１日１０ｍｇとなります。

### 2. 一般用薬のグリチルリチン酸は本当に効いているのか？

医療用医薬品と違い抗炎症成分として一般用医薬品への利用はかなり多くなっています。それは内服薬にとどまらず外用薬へも及びます。ここでは一般用薬の量が適量かどうかを検討してみます。

**①内服薬への利用**

safe-DI(ｱﾙﾌﾚｯｻ)の検索結果では**６７**品目の内服薬がありました。鼻炎用薬が最も多く、風邪薬、健胃薬、口内炎用などの種々の目的に利用され、いずれも配合薬の一つとしての役割をになっています。

成分がグリチルリチン酸として表記されている医薬品の中には**１日４０mg の壁**がある関係か中には１日３９mg 以下の製品もありますが、他の成分の関係から「長期連用はしない」という記載のある製品も多くあります。一方で他の成分に問題がない製品では「長期連用はしない」の記載はないものの「しばらく服用しても**症状がよくならない場合**は服用を中止し相談すること」となっています。ただこれらの成分がカリウム塩なのかアンモニウム塩なのかの区別はつきません。

大人の１日量で最も多かった製品は「プラタギン®鼻炎カプセル S」で上限量の**２００ｍｇ**となっていますが、多くの製品は塩による違いはあるものの１日４５ｍｇ～１００ｍｇになっていました。いずれにせよ多くの一般用医薬品のグリチルリチン酸量は**医療用グリチロン配合薬**の１日最低量**１５０ｍｇ**を考慮すると医療用の約**１/３～２/３量**になり、医療用最低量より少ないのに十分にその効果を発揮しているのだろうか？というよくある結論になってしまいます。中には滋養強壮剤の分類でしたがグリチルリチン酸二アンモニウムとして１日**３ｍｇ**というおまじないレベルの製品もありました。

**②外用薬への利用**

同様の検索結果で**４１３**品目の外用薬がありました。グリチルリチン酸は内服薬よりも**外用薬としての利用が多い**ことが分かります。目的は外皮用(貼付剤、液剤、軟膏・クリーム剤、ゲル剤、ローションなど)、点眼液、含嗽薬、点鼻薬、トローチ剤など抗炎症作用を期待してありとあらゆる外用薬の配合薬の一つとして利用されています。適量かどうかのチェックで医療用の外用薬と比較しようと思いましたが、医療用薬は今年３月で経過措置が終了した参天製薬の「**ノイボルミチン点眼液 1%**(グリチルリチン酸二カリウム)」があっただけでした。その参天製薬が公開している添付文書によると「アレルギー性結膜炎に用いられる点眼薬で１回２～３滴を１日５～６回点眼する」となっています。結膜嚢に貯められる量は３０μＬとされているので１日に角膜表面に晒されるグリチルリチン酸二カリウムの最大量は 10mg/mL×0.03mL×6 回＝**１．８ｍｇ**となります。一方の一般用医薬品の点眼薬は同じく参天製薬の目薬を選択してみると１５種類のグリチルリチン酸二カリウムを含む商品があり０．１％または０．２５％の濃度でした。その内の一つ**サンテ AL®n** を見ると６つの成分が配合されていますがグリチルリチン酸二カリウム濃度は**０．２５％**でした。用法は 1 回 1～3 滴、1 日 5～6 回の点眼ですから 1 日最大量は 2.5mg/mL×0.03mL×6 回=**０．４５mg** となり医療用薬の**１／４量**となります。一般用薬の場合は多成分配合薬ばかりですので相加作用を期待して濃度が下げられているのかもしれませんがグリチルリチン酸の本来の薬理作用が活かしきれているかは疑問を感じる濃度になります。

塗り薬では例えば**メンソレータム®シリーズ**では**０．５％**と**１％**の製品があります。１ＦＴＵの定義から０．２５ｇを手の平１枚分の面積に１日４回塗布したとします。０．５％製品では 5mg/g×0.25g×4＝**５ｍｇ**、１％製品では**１０ｍｇ**になります。点眼薬が投与される角膜表面積は手の平の面積の仮に**４％**程度だとすると、塗り薬の塗布面積を角膜面積換算すると０．２～**０．４ｍｇ**程度のグリチルリチン酸を塗っていることになり一般用点眼液の**０．４５ｍｇ**とほぼ同等量と推察されますが、医療用量が有効量だとすると塗布薬では**４倍**以上の増量が必要なのではないかと思ってしまいます。一般用薬のグリチルリチン酸は外用薬でも本当に効いているのか？という疑問が再燃します。

(終わり)

## 476）手掌多汗症の薬　（2023 年 7 月 28 日）

私を薬剤師と知る人からたまにですが薬の話題で相談される時があります。(元？)嵐の二宮和也氏が最近手掌多汗症のテレビコマーシャルに出ています。医療用医薬品のコマーシャルでよくありますが具体的な商品名は出さずに提供製薬メーカー名(今回は久光製薬)だけ出して専門医に相談しましょうというタイプのコマーシャルです。薬機法に抵触するため仕方ないとは言え、宣伝費を出すメーカーさんとしては多額、多年を費やして世に出した商品名を出せないのはなんともももどかしい話かもしれません。私の知人は手のひらに通常の人以上に汗をかく手掌多汗症と診断され若い時に手術をしてなんとか抑えてきたようですが、逆に他の部位の発汗(代償性発汗)がひどくなったそうです。年月経過と共に手術の効果も薄れてきた実感があり、かつて液体の薬を手のひらに塗ったこともあるようですが効いたという実感はなかったそうです。そこに今回のコマーシャルです。当然気になるところです。

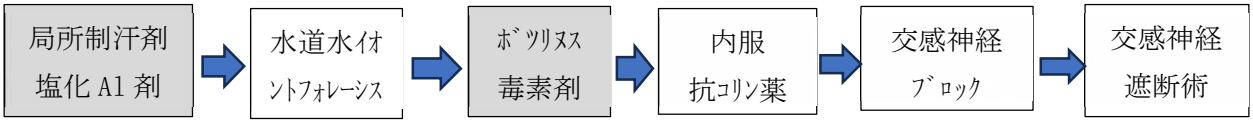
### 1. 手掌多汗症とは(原発性局所多汗症診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2023 年改訂版、「以下 GL2023 年」)より引用

・**原発性局所多汗症**は「頭部・顔面、手掌、足底、腋窩に温熱や精神的な負荷、またそれらによらずに大量の発汗が起こり、日常生活に支障を来す状態」と定義されます。時として不安障害やうつ傾向などの精神的なダメージにもつながります。**原発性**とは多汗症になる原因が明確ではない場合を意味し原因が明確な場合(感染症、甲状腺機能亢進、薬剤性等)は**続発性**とされます。局所多汗症に対し**全身性**多汗症がありますが今回は**局所**、さらに**手掌**に限定した多汗症を取り上げます。

・**手掌や足底の発汗**は動物では敵から逃げたり高い所に飛び移る時の「滑り止め」の役割を持つとされますが、人間の場合は恐怖、痛み、不安などの精神的な負荷や深呼吸や触刺激で誘発されるため「**精神性発汗**」と言われているようです。一般に発汗は温熱刺激で生じますが手掌・足底は温熱刺激では発汗が生じないため**温熱発汗中枢**(視床下部の体温調節中枢)とは**別の中枢**支配と考えられています。いくつかの中枢部位が**精神発汗中枢**として指摘されていますが、ここへの入力刺激に対して異常な発汗を生じる場合に手掌多汗症または足底多汗症と判断されます。つまり**発汗系交感神経の病的な過活動**として捉えられます。基本的な話ですが**汗腺**は**交感神経支配**にも関わらず、節後神経終末からはノルアドレナリンではなく**アセチルコリン**が分泌される例外的な交感神経節後神経で、相対する汗腺細胞の受容体は**ムスカリンＭ３受容体**になり、その受容体刺激により発汗します。

・手掌および足底多汗症は遺伝的素因もあるとされ小学校就学時期から自覚することも多いそうです。重症例ではしたたり落ちるほどの多汗が見られ、手足は絶えず湿っていて冷たく、紫色調を帯びることがあります。発汗神経活動と共に血管運動神経も亢進しており、汗の気化熱による低温化と血管収縮により皮膚温が低下しているためと考えられています。また精神性発汗であるため大脳皮質の活動が低下する睡眠中は発汗が停止するとされています。

### 2. 手掌多汗症の治療アルゴリズム(ＧＬ2023 年から改変)　-網掛部は保険適応外-




多汗症の種類によっては項目が違ったり保険適応外の項目もありますが、多くがこの過程をたどります。ここでは第一段階で利用される**局所制汗剤**の２分野の薬についてのみ触れます。

**①塩化アルミニウム剤**：塩化アルミニウム(Al)の液剤を手掌に塗り込む方法で塩化アルミニウムが角層内の汗管に沈着しそこを物理的に閉塞させ、それを継続することで汗の分泌細胞の変性が起こり制汗に作用するとされています。ただし医療保険薬はなく塩化アルミニウム六水和物を 20%～50%溶液や軟膏剤の院内製剤するため保険適応外扱いとなります。手掌多汗症では 30%～40%の塩化アル

ミニウム・サリチル酸ゲルを利用したところ60%に改善があったとされます。私も大学病院時代に腋臭治療用に20%塩化アルミニウム液を院内製剤した記憶がありますが、現在は一般の制汗剤の成分にも利用されています。冒頭の知人が使っていた塗り薬は恐らくこの院内製剤と思われます。

**②外用抗コリン薬:** 手掌多汗症の治療アルゴリズムの中には出てきませんが、近年外用抗コリン薬が「原発性**腋窩**多汗症」に適応のある製品として２種類発売されています。**エクロック®ゲル５%**(ソフピロニウム「2020年11月発売」)、**ラピフォート®ワイプ２．５%**(グリコピロニウム「2022年5月発売」：本成分は喘息用吸入薬エナジア®やＣＯＰＤ用吸入薬ウルティプロ®等の成分の一つ)。多汗となっている局所に塗布するとその周辺にある汗腺細胞のＭ３受容体に拮抗的に作用して制汗作用を示すという薬理学とおりの機序によるものです。GL2023年では外用抗コリン薬の腋窩多汗症**以外**の多汗症への効果については「**いまだ十分な検討をされていない状態**」との記載があります。しかし**２０２３年６月**になり手掌多汗症に適応をもつ**アポハイド®ローション２０%**(オキシブチニン：本成分は頻尿治療薬ポラキス®錠やネオキシ®テープと同じ)が発売されました。参考にしたガイドラインは**２０２３年**改訂版ですが、同年６月に発売された本剤が記載されていないとはなんと間が悪いのでしょうか！実はこの製品が冒頭の二宮和也氏がテレビコマーシャルで言及している薬になります。つまり**手掌多汗症用の外用抗コリン薬**では**本邦初**の製品になります。

## 3. アポハイド®ローションの効果

発売されたばかりなので長期的な効果や安全性についての評価は今後の使用状況によると思いますが同一成分の内服薬(ポラキス錠®)は1988年の発売以来長く使い続けられ、また本剤はローションという外用薬のため全身性の副作用は少ないと考えられ安全性の点では大きな問題は無いと思われますが、臨床治験レベルでの効果の方はどうでしょうか？一つの臨床試験結果を以下に示します。

12歳以上の原発性手掌多汗症の日本人患者284例に対して実施されたプラセボ対照二重盲検第Ⅲ相比較試験の結果を以下に示します。投与４週間後に発汗量が**５０%以上改善**した患者の割合でみると、

**プラセボ群(140例)：２４．３%　⇔　実薬群(144例)：５２．８%**

群間差：２８．５%(95%信頼区間[17.0,39.4]、ｐ＜0.001)

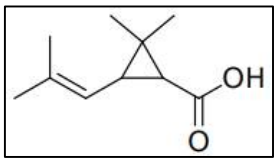
となり実薬の効果はプラセボより有意に高く、プラセボに対する優越性が検証されたとしています。実薬を利用して発汗量が５０%以上改善した人が全体の５２．８%で約**半数**の人が改善したという結果ですが発汗量５０%以上の改善%別の**患者さんの満足度**も知りたいところです(手の平にすぐゴミがくっ付くという子供の訴えが軽減できたのか等々)。一方でプラセボを利用して同様の改善をした人が全体の２４．３%いて約**１／４**の人達が改善したという結果になっています。単純に考えると実薬利用者で改善した人の半分はプラセボ効果で改善した可能性もあるわけですから、実薬の**本来の薬理作用による治療効果**は全体の２５%(**四人に一人**)だけかもしれません。手掌の発汗は「**精神性発汗**」と言われているように心理状態が結果に大きく反映しそうです。従って二重盲検試験を実施したとしても治療薬を使っているという安心感がプラセボの改善率を高くする可能性が考えられます。ただ本剤を利用する**四人に一人が確実に改善**するならばアルゴリズムの**第一段階**での局所制汗剤の役割は十分に果たせているかもしれません。継続使用することで汗腺の器質的変化をもたらし半永久的な発汗機能低下に結びつくのか、それとも半永久的に継続使用する必要があるのか今後の評価を見守りたいものです。　（終わり）

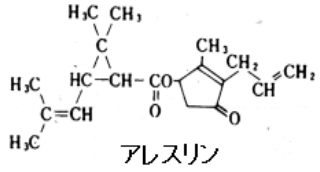
## 475）お菊さんー殺虫成分-　　（2023 年 7 月 20 日）

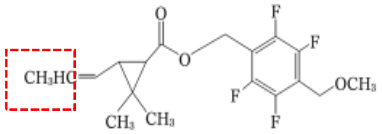
お菊さんと言えば「一ま～い、二ま～い…」と夜な夜なお皿の数を数える怪談話のヒロイン？として有名ですが、今回の「一ぴ～き、二ひ～き…」と虫を殺していく菊酸のエステル化合物は虫たちにとっては怪談話ですが、昨年の本ニュース４３４号「蚊とり線香」の続編になります。

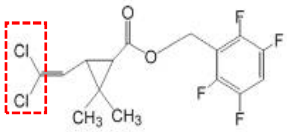
### 1. 菊酸とそのエステル化合物

菊酸は右図のように三角形の構造体をもつ酸で、除虫菊に含まれる殺菌成分として知られる菊酸のエステル化合物は数種類あり**ピレスロイド**(類)と総称されています。天然のピレスロイドは光などに弱くまた作用時間も短いため人工的に合成された薬として利用に耐えうる成分が利用されています。本ニュース４３４号では蚊とり線香などの成分であるアレスリンやメトフルトリンなどを紹介しました(下図)。





アレスリン


メトフルトリン


トランスフルトリン

d1・d-T80 はこの光学異性体。　　ﾒﾄﾌﾙﾄﾘﾝとﾄﾗﾝｽﾌﾙﾄﾘﾝは菊酸部分も変化させている(赤破線枠)。

今回は「蚊」ではなく「シラミ」の話になります。さらに「ヒゼンダニ」へとつなげます。

### 2. シラミとは

皮膚から吸血してかゆみや湿疹を起こす人に寄生する無脊椎動物(要するに昆虫の一種)で、人に寄生する代表的な３種類のシラミが右図(アース製薬添付文書より)になります。人に寄生するシラミは他の動物に寄生せず、他の動物に寄生するシラミは人には寄生しないと言われています。

| 種類 | アタマジラミ | コロモジラミ | ケジラミ |
|---|---|---|---|
| 外観形状 | | | |
| 体長 | ２～４㎜ | ２～４㎜ | １～２㎜ |
| 寄生部位 | 頭髪 | 衣類 | 主に陰毛 |
| 主な感染経路 | 頭髪接触 | 体接触/衣類 | 性行為 |

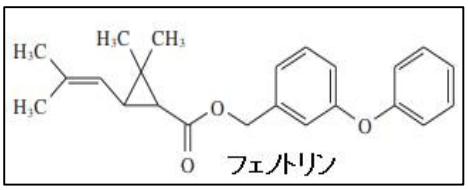
移動能力が低く、羽も無く飛べないシラミはいったん人から離れてしまうとアタマジラミの場合は２～３日で餓死してしまいます。シラミの一生は髪の毛に産み付けられた卵が約７日で孵化し幼虫になり蛹にならずに約１０日で成虫になります。成虫は約１ヶ月で死にますがその間に１日３～９個のペースで卵を産み続け、その卵はセメント状物質で髪の毛にしっかりと固定されます。爆発的に増えるため早期発見と治療が重要となります。学童の宿泊学習などの集団感染が知られているかと思います。

☛**シラミの進化論からみる人類**：アタマジラミとケジラミが遺伝的に分岐したのが３３０万年前で、その頃に人類は体毛を失い頭髪と陰毛が残った(２０万年前に発生したホモサピエンスの主な毛は既に頭髪と陰毛になっていた)。アタマジラミとコロモジラミが遺伝的に分岐したのが８万３千年から１７万年前で、その頃に人類はなんらかの衣類を着用し始めた(当時共存していたホモエレクトス、ネアンデルタール人、ホモサピエンスのどの種が始めたかは不明)。との説があるそうです。

### 3. シラミの駆除薬

シラミも蚊と同様に昆虫なのでピレスロイド系薬によって駆除することが可能でアース製薬からは「シラミとりシャンプー(第２類医薬品)」、「シラミ・ダニ退治スプレー(医薬部外品)」などが販売されており、金鳥からは「スミスリンパウダー(第２類医薬品)」、「スミスリンシャンプー(第２類医薬

品)」が販売されています。殺菌成分のピレスロイドはすべて共通してフェノトリン(右下図)という成分になります。左半分の三角形が特徴的な菊酸がエステル結合しています。第２類医薬品はすべて**０．４％**濃度ですが、スプレーは医薬部外品にも関わらず**０．６６６％**と医薬品よりも濃度が濃いのですが、これはスプレーが人に噴霧するのではなくふとん、まくらやカーペットなどの用具に直接噴霧するためと解釈できます。




フェノトリンも他のピレスロイドと同様の作用機序をもっており哺乳類、鳥類以外の生物の神経細胞のＮａチャネルの開口作用を示し神経を麻痺させて致死させます。

ここでちょっとした疑問が湧いてきます。学童の集団感染などでいったんアタマジラミが増えたとします。そして適切な治療によってそれらのシラミが駆除(致死)されたとします。加えて人に寄生するシラミは他の動物には寄生しないと考えるとシラミ駆除騒ぎがいったん終息するとシラミは周辺には存在しないことになります。ではどうしてシラミ騒ぎが再び起きてしまうのでしょうか？誰かが密かに痒みも気にせずシラミを頭髪に寄生させており、たまたま学童がその人と接触してしまうのでしょうか？それとも本当は他の動物にも人専用のシラミが細々と寄生しており、それが人との接触で移ってしまうのでしょうか？この問題についてはわかりませんでした。

## 4. 医療用薬のフェノトリン「スミスリン®ローション」

前項までは一般用医薬品や医薬部外品で利用されるフェノトリン製品について記述していましたが、ここでは医療用のフェノトリン製品「**スミスリン®ローション**」についてです。最近、疥癬(ｶｲｾﾝ)の集団感染騒動が一部の医療機関であったため今回改めて取り上げてみます(乾癬「ｶﾝｾﾝ」と間違えられる方もおられるようですが全く違う病気になります)。こちらの製品にも同じスミスリンの名前がついていますがクラシエ薬品の製品になります。フェノトリンの濃度は**５％**と一般用薬の**０．４％**よりも濃く設定されています。さらに適応症が「**疥癬**」に限定されています。

疥癬を引き起こす原因生物は**ヒゼンダニ**という非常に小さなダニ(雌で体長０．４ｍｍ、雄はさらに小さい)で角質層に入り込み水平に掘り進みながら前進し、後方に卵や糞を残します。この時にできる線状のあとは**疥癬トンネル**と呼ばれ、アレルギー反応による痒みの程度は最高度と言われています。疥癬の確定診断はヒゼンダニを検出することですが、非常に小さな生物のため検出率は皮膚科医師が実施しても６０％前後とかなり発見が難しいと言われています。

確定診断されてから薬物治療が始まるわけですが、フェノトリンのヒゼンダニに対する作用もダニの神経細胞へのＮａチャネルの開口作用による脱分極持続による神経麻痺による致死作用になります。しかしシラミ退治よりも１２倍以上も濃い濃度が必要なのでヒゼンダニの手強さが伝わってきます。

さらに疥癬に適応をもつ内服薬には「**イベルメクチン(ストロメクトール®錠)**」があります。この薬はもともと寄生虫の腸管糞線虫に適応をもっていたのが疥癬にも適応拡大になった薬になります。薬理作用の標的はヒゼンダニの神経細胞や筋細胞のグルタミン酸作動性Ｃｌチャネル(哺乳類では存在しない)で、そこへの開口作用によりＣｌ⁻イオンを細胞内に持続的にとりこませ過分極状態にして神経伝達を遮断し麻痺を起こさせ死に到らせます。ところで、このイベルメクチンですが新型コロナウイルスにも有効ではないかというので一時期騒がれ、トランプ前アメリカ大統領も使ったとして話題となりましたが、現在ではその効果は無いというのが評価の主流のようです。

(終わり)

## 474)抗うつ薬と抗凝血薬の併用のクイズ　（2023 年 7 月 8 日）

今回は抗うつ薬関係で学習会資料を作っていた際に思いついたクイズになります。抗うつ薬といってもＳＳＲＩ(選択的セロトニン再取込み阻害薬)やＳＮＲＩ(セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬)が対象になります。

### 1.クイズ

ＳＳＲＩ(たとえばパロキセチン「パキシル®」)は脳神経シナプス間隙においてセロトニン量を増やして抗うつ作用を期待する薬として知られていますが、この薬を抗血小板薬(たとえばアスピリン「バイアスピリン®」)と併用した時に

**①アスピリンの抗血小板作用が阻害されて血栓傾向リスクが高まる。**

**②アスピリンの抗血小板作用が増強されて出血傾向リスクが高まる。**

**③アスピリンの抗血小板作用に影響を与えない。**

さて、どれが正解でしょうか？この辺りの相互作用に詳しい薬剤師の方はここで話は終わりですが、両剤の添付文書を見るとすぐに正解が分かるので添付文書を見ない現段階でどれを選択しますか？

### 2.パロキセチンの作用機序

うつ病の発症の神経伝達物質レベルでの機序は脳内のセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンなどのモノアミンと呼ばれる神経伝達物質の不足が脳内の活動を抑制するためとする説がほぼ主流を占めていると思います。パロキセチンはセロトニンを分泌するセロトニン神経終末でのセロトニンの再吸収部(セロトニントランスポーター：ＳＥＲＴ)を抑制することにより神経シナプス間隙のセロトニン量を増やしその後の５-ＨＴ$_{1A}$受容体を介した神経伝達をスムーズにすることによってうつ症状を改善するとされています。つまり神経細胞外のセロトニン濃度を増やすことが薬理作用になります。

### 3.血小板凝集作用と抗血小板剤の作用

血小板の凝集は損傷した血管壁に血小板が集まり相互に結合・凝集しあいさらにフィブリン膜を形成することで止血を成立させますが、その際の反応過程で血小板内に存在するトロンボキサンＡ$_2$(ＴＸＡ$_2$)、ＡＤＰ、セロトニンなどが血小板内から放出され血小板上にあるそれぞれの受容体に結合して血小板同士の凝集を促進させることが分かっています。アスピリン(ﾊﾞｲｱｽﾋﾟﾘﾝ®)はＣＯＸを不可逆的に阻害することでＴＸＡ$_2$の合成を抑制して抗血小板作用を示し、またクロピドグレル(ﾌﾟﾗﾋﾞｯｸｽ®)等はＡＤＰ受容体(Ｐ$_2$Ｙ$_{12}$)を不可逆的に阻害して抗血小板作用を示します。セロトニンと血小板凝集の関係でいうとサルポグレラート(ｱﾝﾌﾟﾗｰｸﾞ®)があります。この薬は血小板上のセロトニン受容体(５-ＨＴ$_{2A}$)でセロトニンと拮抗し抗血小板作用を示しますが、適応症からみても前２薬と較べるとその効果は弱いことが推測されます。しかし出血関連の注意事項の多い薬であることには違いはありません。

### 4.ここで一旦、クイズに戻ります。

神経細胞外のセロトニン濃度を増やすパロキセチンと抗血小板薬であるアスピリンを併用するとどうなるでしょうか？アスピリンはＴＸＡ$_2$に関わる機序で抗血小板作用を示すためセロトニンとは無関係ですが、血小板凝集自体がＴＸＡ$_2$、ＡＤＰ、セロトニンなどの相互協力によって成り立つとするとアスピリンによってＴＸＡ$_2$量が減少してもセロトニンが増加するとアスピリンの抗血小板作用に影響を与える可能性がでてきます。その影響が小さなものであってもパロキセチンなどのＳＳＲＩやＳＮＲＩは神経細胞外のセロトニン量を増やすのでアスピリンの**抗血小板作用が弱められ血栓傾向リスクを高める**のではないでしょうか？つまり**正解は①になる**のではないかというわけです。しかしセロトニン量が増えるのは**神経細胞外のシナプス間隙に限定された話**であって血管内にある血小板にまで影響はあり得ないだろうとも思えますから**正解は③になる**とも言えますが…

## 5. パロキセチン(パキシル®)の添付文書を見てみると

右図にパキシル錠の添付文書の相互作用部分を掲載しましたが、アスピリンなどと併用すると、なんと「**出血傾向が増強する**」と書いてあるではありませんか**!!**

**正解は②**なのでした。

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 止血・血液凝固を阻害する薬剤<br>非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリンカリウム等 | 出血傾向が増強するおそれがある。 | これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。 |

では何故、パロキセチンはアスピリンなどの抗凝血薬の作用を増強させてしまうのでしょうか？

## 6. そもそも“セロトニン”とは何？

ＳＳＲＩやＳＮＲＩ自体には出血関連作用はありませんから、やはり作用機序に関わるセロトニンに注目するしかないでしょう。ここからはラング・デール薬理学(原著８版)からの引用になります。

・体内にあるセロトニンの９０％以上が小腸の腸クロム親和性細胞に存在する。その他に血小板内と中枢神経に存在する。

・セロトニンは食餌中にも存在するがほとんどが血流に入る前に代謝される。

・内在性のセロトニンはアミノ酸の一つトリプトファンから合成される。

☛ちなみにセロトニンの効果をうたうサプリメントはセロトニンそのものではなく出発物質のトリプトファンで構成されている。

・セロトニンの合成部位は前述した腸クロム親和性細胞で大部分が合成され、中枢神経細胞でも合成される。しかし血小板内では合成されない。

・血小板にはセロトニントランスポーター(ＳＥＲＴ)が存在し、セロトニン濃度が高い腸管周辺の血管を血小板が循環する間にＳＥＲＴを通じてセロトニンを取り入れ貯蔵する。

☛ここまで来ると何故ＳＳＲＩやＳＮＲＩがアスピリンなどの抗凝血薬との併用で出血傾向が増強されるかが見えてきたようです。

## 7. まとめ

・ＳＳＲＩやＳＮＲＩは神経細胞のシナプス前に存在するセロトニントランスポーター(ＳＥＲＴ)を阻害してシナプス間隙にセロトニンを増やす薬でした(2.項)。

・血小板は自らセロトニンを合成できず、血小板膜に存在するＳＥＲＴを通じて血小板内にセロトニンを取込み貯蔵しました(6.項)。

・ＳＳＲＩやＳＮＲＩは血小板に存在するＳＥＲＴを神経細胞のシナプス前に存在するＳＥＲＴと同様に阻害してしまうと考えられます。つまり血小板凝集に必要な成分の一つセロトニンが不足してしまい凝集能に減弱化を起こします(4.項)。つまり出血しやすい方向にシフトさせます。

・抗血小板剤や抗凝固薬を投与されている患者さんでは元々出血傾向が強い背景を持っているのでＳＳＲＩやＳＮＲＩを併用することでより出血しやすくなる環境になりそうです。

☛臨床的にどれほど出血傾向が強まるかは不明ですが今回のクイズの正解が②だという理由が確認できたようです。ではＳＳＲＩやＳＮＲＩと同じくセロトニン再取込み阻害作用を持つ三環系抗うつ薬(アミトリプチリン等)、ＳＡＲＩ(トラゾドン)、Ｓ-ＲＩＭ(ボルチオキセチン)でも同様の併用注意があるでしょうか？気になるところですが丁度紙面の限界となりました。　　(終わり)

## 473）人工甘味料を添加物とする薬　（2023 年 7 月 1 日）

今回は本ニュース**４６８号「甘味料の種類」の派生版**になります。これまで意識したことはなかったのですが**甘味**を必要としている医薬品製剤の甘味料には何が使われているのかが気になったので、ちょっと調べてみた結果報告になります。safe-DI(アルフレッサ)の検索システムを利用して医療用医薬品の添加物に下記の人工甘味料が利用されているかどうかを検索してみました。

アスパルテーム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース、さらに配糖体のグリチルリチン、ステビア、モグロシドも含めてみました。

### 1. 医薬品添加物としての人工甘味料

**①アスパルテーム**

**４１２**品目がヒットしてきました。あまりにも数が多いのでざっと見ただけですが、薬効分類に関係無くＯＤ錠、散薬、ドライシロップ、小児用顆粒、内用液など味が服薬継続に関係する製剤がほとんどでしたので人工甘味料が利用されているのも理解できます。先発薬、後発薬に関わらず利用されているようです。しかし中には味とは関係の無さそうな徐放カプセルにも利用されていました。

**②アセスルファムＫ**

**８８**品目とアスパルテームと較べるとぐっと数が減っています。ＯＤ錠、散薬、ドライシロップ、小児用細粒、内服液、ゼリー剤と剤型はやはり直接味を感じる製剤でした。

**③サッカリン**

**２４１**品目がありました。剤型の傾向は同じで直接味を感じる薬がほとんどです。ＯＤ錠、ドライシロップ、内服液、細粒、ドライシロップ、ゼリー剤、うがい薬、バリウム剤などです。

**④スクラロース**

**２８６**品目がありました。剤型の特徴は同じで直接味を感じる剤型の製剤になります。

**⑤グリチルリチン**

**１８**品目と配糖体になると急に少なくなりましたが、剤型はやはり味に関連するＯＤ錠、ドライシロップ、散薬、口腔用クリームがありました。

**⑥ステビア**

**２７**品目とこちらも少ないですが、剤型傾向は同じでＯＤ錠、チュアブル錠、ドライシロップ、内用液になります。

**⑦モグロシド**

羅漢果に含まれる甘味成分でしたが、これを添加物として利用している医療用医薬品はありませんでした。

以上のようにかなりの数の製品に人工甘味料が利用されていることが分かりました。近年、剤型が多くなっている**ＯＤ錠**を中心にして利用されている印象があります。ＯＤ錠は口溶け具合の感触の良さが服薬維持に役立つと思われる製剤ですから、ただでさえ崩壊成分などの添加で大きくなりがちな剤型にとって微量で済む人工甘味料は添加物としてはうってつけの原料になります。また単品ではなく数種の人工甘味料を配合した製剤もありました。

ＯＤ錠は生活習慣病(糖尿病、高血圧、脂質異常症など)の薬物治療に使われる長期間投与薬剤にも多く利用されているわけですから**人工甘味料を長期に渡って摂取**することにもつながります。

本ニュース４６８号では今年５月にWHOから「糖尿病患者以外への**長期**に渡る人工甘味料の摂取を推奨しない」というガイドラインが出されたと紹介しました。また人工甘味料がインスリン分泌を促して血糖管理に影響を与える説も紹介しました。

WHOの人工甘味料への危惧が医薬品の添加物レベルにまで及ぶとしたら、人工甘味料添加の長期投

与医薬品は人の体にどのような影響をもたらすのでしょうか？

食品への添加量と較べるとさらに少量なのかもしれませんが、少なくとも甘味は感じとれるレベルの量は入っているわけですから「**カロリーが無く甘味を感じる≒将来的に体に有害になるかも**」という理屈であれば医薬品に含まれる人工甘味料も適応症によっては長期に摂取しますので健康上の問題になってくるのか、こないのか？

たとえば同一成分の高血圧用薬の人工甘味料を含まない普通錠と人工甘味料を含むＯＤ錠で比較試験をしてみるとＯＤ錠を飲んでいる群で糖尿病合併症率が高くなるなどという結果にはならないでしょうか？それとも気にするほどの違いは出ないのでしょうか？と「？」マークばかりが出てきます。

## 2. 糖尿病に適応のある薬で人工甘味料を添加物とする医療用医薬品

ＷＨＯの人工甘味料への注意喚起は糖尿病**以外**の人が対象でしたが、糖尿病用の薬で添加物としての人工甘味料の利用状況についてざっくりと検索してみました。

**①アスパルテーム**

先発薬：アクトスＯＤ錠、ベイスンＯＤ錠

後発薬：アカルボースＯＤ錠、グリメピリドＯＤ錠、ピオグリタゾンＯＤ錠、ボグリボースＯＤ錠、ミグリトールＯＤ錠、ミチグリニドCaＯＤ錠などの一部製品

**②アセスルファムＫ**

先発薬：該当なし

後発薬：ピオグリタゾンＯＤ錠などの一部製品

**③サッカリン**

先発薬：ツイミーグ錠(本剤はフィルムコーティング錠ですが何故サッカリンが入るのか不明)

後発薬：該当なし

**④スクラロース**

先発薬：セイブルＯＤ錠、テネリアＯＤ錠

後発薬：ピオグリタゾンＯＤ錠、ミグリトールＯＤ錠、デュロキセチンＯＤ錠(糖尿病性神経障害)などの一部製品。

**⑤ステビア**(配糖体ですがＷＨＯでは人工甘味料に分類していたため検索対象とした)

該当薬無し

以上の結果から何か決定的な結論を導き出すのは困難ですが、例えば糖尿病の初期で食後高血糖を抑制するαグルコシダーゼ阻害薬のみを服用している患者さんがいた場合にアスパルテームを添加物として含むアカルボースＯＤ錠、ボグリボースＯＤ錠(先発薬含む)、ミチグリニドＯＤ錠やスクラロースを添加物として含むミグリトールＯＤ錠(先発薬含む)を良かれと思い忠実に服用している間に人工甘味料によってインスリン分泌が亢進し膵臓β細胞の疲弊を招き糖尿病の悪化に導くことは無いのでしょうか？微量なだけに明確な違いは長期間経過しないと分からないという放射線障害のような見えない驚異が潜んでいるのか、いないのかという問題提起で今回は終わります。　　（終わり）

## 472）セネガとオンジと血糖検査値　（2023 年 6 月 22 日）

最後に京都の配置薬業団体さんに登録販売者関連学習会講師をしたのは２０１４年前後でしたが、その時に「そうなんだ！」と初めて知りそのままさらりと解説した内容がありました。後で調べてやろうと思ったのですが、つい最近薬局の登録販売者学習会の用意をしている時にその内容が出てくるまで思い出さずに過ごしていました。医療用医薬品の中にどっぷりとつかってきた私のような薬剤師にとって一般用医薬品の世界は時として不思議ちゃんの世界へと導いてくれます。

### 1. セネガとオンジという生薬成分は血糖の検査値に影響を及ぼすらしい

当時の担当者から渡された「登録販売者試験問題作成の手引き書」を基にして解説をしていたのですが下記は知らなかった事実に思わず赤線をひいてしまった当時の資料をスキャンしたものです。

⑦ セネガ、オンジ

セネガはヒメハギ科のセネガ又はその同属植物の根を用いた生薬、オンジはヒメハギ科のイトヒメハギの根を用いた生薬で、いずれも去痰作用を期待して用いられる。

これらの生薬成分の摂取により糖尿病の検査値に影響を生じることがあり、糖尿病が改善したと誤認されるおそれがあるため、１日最大配合量がセネガ原生薬として１.２ｇ以上、又はオンジとして１ｇ以上を含有する製品では、使用上の注意において成分及び分量に関連する注意として記載されている。

現在の登録販売者の解説書でも鎮咳去痰薬の項目の「鎮咳去痰薬に配合される生薬成分」の中に同様の記事が見られます。医療用医薬品の中にも添付文書で「臨床検査結果に及ぼす影響」の項目もありましたから、多くの成分を含む生薬の成分の中には臨床検査試験の試薬や反応自体に影響を及ぼす成分も当然あるのだろうなという軽い気持ちでしか当時は接していませんでした。今回改めて見直してみて医療用抗生物質で見かけるのは偽陽性を示す例が多いと思っていたのですが、糖尿病が改善する「偽陰性」反応だということと、糖尿病の検査値は限られるので「どの検査値なのだろうか」ということが気になりだしました。１日原生薬量としてそれぞれ１．２ｇ以上や１ｇ以上の製品の「使用上の注意」には「血糖値に関する注意書き」が書いてあるというのですが、医療用の中でそのような薬があっただろうかと思い起こすと「私の記憶の引出しの中には無いな」と自覚したわけです。

### 2. セネガを含む医薬品を調べてみると

**①医療用のセネガ含有医薬品**

私の薬剤師現役時代の記憶でまっ先にでてくるのはセネガシロップです。薬理作用はセネガに含まれるサポニン(セネギン類)が気道粘液分泌を促す去痰作用とされています。シロップ１００mL 中にセネガ４ｇ分の１０％エタノール抽出物が含まれているのですがセネガシロップの１日量は１０～**３５mL** ですからセネガ本体としては０．４～**１．４ｇ**になるはずで上限量は最大配合量の**１．２ｇ**を超えています。そこで糖尿病の検査値に関連する注意書きがあるかを添付文書(製品ボトルのラベル)で調べましたが書いてありません。しかしシロップ剤のため１mL あたり約３Kcal ありますから１日３５mL 服用される糖尿病患者さんは１０５Kcal が食事カロリーに追加されると認識する必要がありそうです。

**②一般用のセネガ含有医薬品**

検索ソフトの safe-DI(ｱﾙﾌﾚｯｻ)で成分名に“セネガ”を入力すると５８品目が検索できます。成分分量の中でセネガ自体の１日量が１．２ｇ以上の製品を探してみます。セネガ１．５ｇ(アネトン咳止め液、アネトン咳止め錠)、セネガ１．８ｇ(サブコデ咳止め液、ビーレス咳止め液)、セネガ２ｇ(セキセ

チン SP 錠)、セネガ３ｇ(ジージーコデイン液)があり、それら原生薬量１．２ｇ以上の製品には確かに糖尿病検査値に関する記載「成分・分量に関する注意：本剤服用により糖尿病の検査値に影響を及ぼすことがあります」があり、１．２ｇ未満製品にはその注意書きはありませんでした(但し抽出調査)。

## 3.オンジ(遠志)を含む医薬品を調べてみると

### ①医療用のオンジ含有医薬品

オンジ(遠志)を含む漢方薬には加味帰脾湯ｴｷｽ(東洋、ﾂﾑﾗ、太虎堂 2g、ｸﾗｼｴ 1.5ｇ、ｵｰｽｷﾞ 1g)、人参養栄湯ｴｷｽ(ｵｰｽｷﾞ、ｸﾗｼｴ、ｺﾀﾛｰ、ﾂﾑﾗ 2g)、帰脾湯ｴｷｽ(ﾂﾑﾗ 2g、ｼﾞｭﾝｺｳ 1g)がありますが、「臨床検査結果に及ぼす影響」に「本剤投与により血中 **1,5-AG**(1,5-ｱﾝﾋﾄﾞﾛ-D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ)が増加する場合がある」とありました。直接「糖尿病の検査値」に影響を及ぼすとは書かれていませんが医療者向けの添付文書なのでこの一文を見ただけで 1,5-AG と言えば血糖管理の指標の一つだと医療関係者なら分かるわけです(とは言えこれらの添付文書を見ていたはずの私は全く見落としていましたというか気に止めてなかったと言った方が正確でしょうか)。と言うわけで検査値への影響は 1,5-AG に関連することが分かりました。

### ②一般用のオンジ含有医薬品

オンジを含む製品は４１種類ありました。前出医療用漢方薬の一般用薬もあれば独特の漢方薬やオンジ単剤製剤(中年以降の物忘れ改善)など様々な製品があります。確かに１日１ｇ以上の一般用薬には「本剤の服用により糖尿病の検査値に影響を及ぼすことがあります」と共通の記載があります。また医療用と同じ漢方薬でもその１/２量製剤で１ｇ未満となる製品にはその記載がありませんでした。

## 4.１，５－ＡＧ測定検査キットの説明書を見てみると

医療用薬のオンジを含む添付文書から 1,5-AG の糖尿病検査値が問題になることが分かりましたが、1,5-AG はブドウ糖と同じく単糖の仲間で食品にも多く存在しているため人の体にも広く分布し一定の血中濃度を示します。体内では代謝されず糸球体ろ過されますが尿細管でほとんどが再吸収されます。

糖尿病で尿糖を検出する位になるとブドウ糖は 1,5-AG の再吸収場所で 1,5-AG と競合します。そのため 1,5-AG の再吸収量が減るため、その血中濃度は低くなります。つまり 1,5-AG は糖尿病になると検査値が低くなるタイプの検査値で他の血糖検査値とは異なりその値が**高い方が良い**という検査値です。

そこで検査キットの一つ「ラナ®1,5AG オートリキッド」の添付文書を見てみました。その中に妨害物質・妨害薬剤の項目があり、その 4)に「…**オンジ**や**オンジエキス**を含む薬剤、**セネガシロップ**、経管栄養には **1,5-AG が含有**されており…**1,5-AG 値が高値を示す**ことがある」とありました。つまり糖尿病患者さんがセネガやオンジを含む製品を服用すると低かった血中 1,5-AG 値が外からの 1,5-AG 補給で高くなり、あたかも血糖コントロールが**良くなったように見えますが実はそうではない**ので解釈に注意しましょうとなります。また 1,5-AG は糖尿病自体には影響しないと解釈できます(ただセネガ成分には血糖降下作用ありとする動物実験での報告(PMID:8923811)もありますが人での臨床効果は不明です)。

## 5.まとめてみると

医薬品の添付文書を見ている限りセネガの糖尿病検査値に及ぼす理由は分かりませんでしたが、セネガもオンジも本体に含まれる 1,5-AG がその測定値に影響を与えることが分かりました。本検査は直近の血糖コントロールを反映するので利用される医師もおられるようですが私はあまり見た経験がないのでビックリしたものの検査技師の間では常識の話だったかもしれないという話でした。　（終わり）

## 471）ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬　（2023 年 6 月 14 日）

現在、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(ＭＲＡ)は昔からあるスピロノラクトン(アルダクトンA®錠等)、その注射薬版カンレノ酸カリウム(ｿﾙﾀﾞｸﾄﾝ®注射等)、エプレレノン(ｾﾗﾗ®錠等)、エキサセレノン(ﾐﾈﾌﾞﾛ®)に加えて、昨年からフィネレノン(ｹﾚﾝﾃﾞｨｱ®錠)が発売され、今年６月から長期投与が可能になり処方を受ける薬局も多くなると予想されます。今度の学習会ではフィネレノンを取り上げることもあり今回は４種類の内服薬のＭＲＡを比較してみました。

### (1)ミネラルコルチコイド受容体(ＭＲ)とは

副腎皮質で合成されるステロイドホルモンには糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ホルモンの３種類があります。この内の鉱質コルチコイドがミネラルコルチコイドでアルドステロンになります。アルドステロンは腎臓の遠位尿細管から集合管主細胞内に存在するミネラルコルチコイド受容体(ＭＲ)と結合してから核内に移動し特定のＤＮＡに作用してアルドステロン誘導性蛋白質(ＡＩＰ)を合成し管腔側のＮａチャネルを活性化しＮａ$^{+}$の再吸収を促進したり、血管側のＮａポンプを活性化し細胞内Ｎａ$^{+}$の血管内移動と血管内Ｋ$^{+}$の細胞内移動を促進します。そのためアルドステロンの作用が過剰になると高Ｎａ血症、浮腫、低Ｋ血症をひき起こします。またＭＲは腎臓尿細管ばかりでなく、腎糸球体、心臓、血管など全身に存在することが知られておりＭＲが過剰に発現したり活性化したりするとアルドステロンの作用が過剰になり各組織に炎症や線維化をひき起こします。

☛ＭＲは糖尿病、肥満、食塩過剰摂取等の病的状態ではアルドステロンとは無関係に活性化されるという報告があります。つまりアルドステロン無しに活性化されたＭＲが核内へ移動してＡＩＰを合成するという話になりますが、この詳細な機序は私には分かりませんでした。

☛進化の過程でＭＲの出現はアルドステロンの出現より早く、本来は糖質コルチコイドのコルチゾールの受容体であったとの説があります。一方コルチゾールが体内酵素で代謝されたコルチゾンはＭＲに作用しません(この周辺は甘草成分による偽アルドステロン症の発症機序になります)。

### (2)ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(ＭＲＡ)とは

ミネラルコルチコイド受容体の過剰発現・活性化に伴うアルドステロンの過剰な作用を防止するためにＭＲ拮抗薬のスピロノラクトンが心不全増悪防止に利用されたり、アルドステロン合成を結果として抑制するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ＡＲＢ)やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ＡＣＥＩ)が慢性心不全に利用されているのは周知のとおりです。昨年登場したフィネレノン(ケレンディア®錠)はＭＲＡの仲間ですが適応症が違っており「**糖尿病合併の慢性腎臓病**」に特化しているのが特徴です。３頁以降に４種類のＭＲＡの比較表を掲示しましたので、それに基づいていくつかをまとめてみました。

#### 3.適応症

スピロノラクトンが最も適応症が多く浮腫改善への適応もあり、心不全に対しても最もエビデンスが多い。フィネレノン以外は**高血圧**の適応を持っているが新製品がでるたびに適応症が限定されている。フィネレノン以外の３剤は**9.禁忌**に「**重度腎障害**」が上げられているがフィネレノンは適応症が糖尿病性腎症とあえて腎症になっているためか禁忌に重度腎障害の記載がない。しかし「腎不全に陥った際や透析導入時には中止」となっているので腎機能の悪化に注意しながら腎症に利用される「毒をもって毒を制する」的な印象が強い薬である。

#### 5.ミネラルコルチコイド受容体(ＭＲ)拮抗作用

アルドステロンのＭＲへの結合阻害作用をＩＣ$_{50}$で見たもので数値が小さいほど阻害作用が強い。ミネブロ®とケレンディア®のインタビューフォームから引用した実験データで、両者の直接比較はないが数値からみてミネブロがやや強い阻害効果を示すと思われる。またエプレレノンの阻害作用は両薬のデータ共に弱いことを示している。とすればセララ®の臨床利用頻度はどれくらいあるのだろうか？

**6. 各種ステロイド受容体への選択性**

スピロノラクトンのアンドロゲン受容体とプロゲステロン受容体への作用は有名で男性の女性型乳房の副作用報告は私が病院現役時代にもよく聞いた。**7. 受容体関連副作用**でも性ホルモン関連副作用例が多い。エプレレノンは当初性ホルモン由来の副作用が少ない特徴で発売されていたが添付文書では性ホルモン関連の副作用に加え糖質コルチコイド受容体関連の高血糖の副作用も見られている。残るエサキセレノンとフィネレノンが他の受容体との結合が無いのに対し 1/20 以下でも作用があるために起こりうる副作用と思われる。**15. 構造式**をみてもエプレレノンはアルドステロンと同様ステロイド骨格を持っているとみなせる。他の２成分は**非**ステロイド骨格をしているものの構造配置的にステロイド骨格に似てＭＲへの結合につながるかもしれないが、この違いが他のステロイド受容体への結合を防いでいると思われる。ただ構造が違い過ぎると別の新たな副作用を引き起こす可能性もあり注意が必要。

**8. 重大な副作用の高カリウム血症について**

４成分とも高カリウム血症が上げられている。これは共通する薬理作用から考えて当然起こりうる副作用で、スピロノラクトン以外でも低ナトリウム血症や利尿効果による体液量減少からの腎機能低下には注意が必要になる。アレルギー性と言われるスティーブン・ジョンソン症候群などの皮膚への重大な副作用はスピロノラクトンだけの特徴的な副作用かもしれないが、構造上比較的近いエプレレノンでは報告がないので微妙な構造差が免疫系に及ぼす差になっているのかもしれない。

**12. 定常状態の有無とＭＲ拮抗薬（ＭＲＡ）の作用発現時間について**

一般に投与間隔の中に半減期が３つ以下の薬は、服用後４～５半減期後に定常状態になってから安定した薬効が期待できるとされている。単純に半減期から定常状態の有無を判断するとエプレレノンとフィネレノンは定常状態が無いため服用したその日のうちから何らかの効果があると考えられ、スピロノラクトンとエサキセレノンは定常状態が存在するため服用してから２～３日後に安定した薬効が期待できると考えられる。しかし今回取り上げた４成分の作用機序はＭＲに作用してアルドステロンと競合してアルドステロンの作用を抑える薬で、一方のアルドステロンの作用はＭＲと結合した後にＤＮＡに作用してＡＩＰという蛋白質を発現してから初めて何らかの作用を示すため、そこにＭＲ拮抗薬を投与してＡＩＰの合成を抑制したとしても、それまでに合成されていたＡＩＰは残存しているはずで、さらにそのＡＩＰは直ぐには分解されないと考える方が普通だと思われる。たとえばスタチン系薬によってコレステロール合成が抑制され肝臓内コレステロールが減少することでＬＤＬ受容体蛋白質が発現するが、そのＬＤＬ受容体も直ぐには分解されず何度か再利用されて、スタチン系薬を中止したとしても、しばらく血中のＬＤＬを低下し続けると言われている。ＡＩＰの分解速度は不明だが、ＭＲ拮抗薬を投与しても直ぐには効果は発揮されず、定常状態の無いＭＲＡでも安定した効果が出るまでには若干の時間が必要だと思われる。

**14. 排泄型について**

４成分とも肝消失型薬と判断できたが、中等度肝障害時にＡＵＣが正常時の４０％上昇するエプレレノンとフィネレノンは重度肝障害時には投与禁忌となっている。血中濃度の上昇により利尿が進み循環血液量不足から腎機能が更に悪化するためと考えられる（最終的なまとめは表下に示しました）。

## (3)内服ＭＲ拮抗薬の比較表

| 項目＼一般名 | スピロノラクトン | エプレレノン | エサキセレノン | フィネレノン |
|---|---|---|---|---|
| 1.先発薬品名 | アルダクトンＡ | セララ | ミネブロ | ケレンディア |
| 2.発売年 | １９６２年 | ２００７年 | ２０１９年 | ２０２２年 |
| 3.適応症 | 高血圧。心性浮腫(うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍の浮腫・腹水、栄養失調性浮腫。原発性アルドステロン症。 | 高血圧。慢性心不全(ACEI、ARB、β遮断薬、利尿薬等基礎治療中の患者)。 | 高血圧。 | ２型糖尿病を合併する慢性腎臓病(末期腎不全又は透析施行中患者除く)。 |
| 4.投与量 | 1 日 50～100mg を分割(適宜増減)<br>☛腎機能、血清 K 値への注意あるが投与量への反映は無い。 | 高血圧(1 日 1 回 50～100mg)。心不全(1 日 1 回 25～50mg。中等度腎障害時隔日 25mg 等条件有り)<br>☛いずれも血清 K 値に応じた対応をする。 | １日１回 2.5～5mg。<br>☛腎機能、血清 K 値に応じた投与量や中止が設定。 | 標準化 eGFR 別に設定<br>1 日 1 回 20mg(60 以上)、60 未満は 10mg から。<br>☛血清 K 値により中止あり。 |
| 5.ｱﾙﾄﾞｽﾃﾛﾝ MR 活性化ＩC$_{50}$値(*in vitro*) | ３５．７ｎＭ$^{\$}$ | ７１３ｎＭ$^{\$}$ | ９．４ｎＭ$^{\$}$ | － |
| | ２８ｎＭ* | ９９０ｎＭ* | － | １７ｎＭ* |
| | ＄はﾐﾈﾌﾞﾛ、＊はｹﾚﾝﾃﾞｨｱのｲﾝﾀﾋﾞｭｰﾌｫｰﾑから。自社製品を最良と記しているが共通してｴﾌﾟﾚﾚﾉﾝの MR 阻害活性が極端に低くなっている。 | | | |
| 6.各種ｽﾃﾛｲﾄﾞ受容体への選択性 | IF ではﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ合成阻害を紹介、ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学ではｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ受容体とﾌﾟﾛｹﾞｽﾃﾛﾝ受容体への弱い遮断が紹介されている。 | 他のｽﾃﾛｲﾄﾞ受容体に対する親和性は鉱質ｺﾙﾁｺｲﾄﾞ受容体の 1/20 以下。 | 他のｽﾃﾛｲﾄﾞ受容体への結合、活性化はない。 | ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ、ﾌﾟﾛｹﾞｽﾃﾛﾝ、ｴｽﾄﾛｹﾞﾝ、ｸﾞﾙｺｺﾙﾁｺｲﾄﾞ受容体に結合しない。 |
| 7.他ｽﾃﾛｲﾄﾞ受容体関連副作用 | 女性型乳房、乳房腫脹、陰萎、多毛、無月経、音声低音化等 | 女性化乳房、月経異常、勃起障害、高血糖、糖尿病悪化 | 関連副作用記載無し | 関連副作用記載無し |
| 8.重大な副作用 | **高Ｋ血症**、低Ｎａ血症、代謝性ｱｼﾄﾞｰｼｽ等。急性腎不全。中毒性表 | **高Ｋ血症** | **高Ｋ血症** | **高Ｋ血症** |

| 項目＼一般名 | スピロノラクトン | エプレレノン | エサキセレノン | フィネレノン |
|---|---|---|---|---|
| | 皮壊死融解症(TEN)・皮膚粘膜症候群(ｽﾃｨｰﾌﾞﾝ・ｼﾞｮﾝｿﾝ症候群) | | | |
| **9. 禁忌** | **無尿又は急性腎不全**、高 K 血症、ｱｼﾞｿﾝ病、ﾀｸﾛﾘﾑｽ・ｴﾌﾟﾚﾚﾉﾝ・ｴｻｷｾﾚﾉﾝ・ﾐﾄﾀﾝ投与中、本剤過敏 | **重度腎障害**、高 K 血症等、MR 拮抗薬投与中、ｲﾄﾗｺﾅｿﾞｰﾙ・ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ・ﾈﾙﾌｨﾅﾋﾞﾙ投与中、重度肝障害、本剤過敏、(高血圧)糖尿病性腎障害、中等度腎障害、K 剤投与中 | **重度腎障害**、高 K 血症等、MR 拮抗薬投与中、K 剤投与中、本剤過敏<br>☛強い CYP3A4 阻害薬は併用注意扱い | 高 K 血症、ｱｼﾞｿﾝ病、重度肝障害、ｲﾄﾗｺﾅｿﾞｰﾙ・ｸﾗﾘｽﾛﾏｲｼﾝ等投与中、本剤過敏 |
| **10. $T_{max}$** | 2.8h | 1.5h | 3.0h | 0.75-1h |
| **11. 半減期 $t_{1/2}$** | α相;1.8h、β相;11.6h | 5h | 18.6h | 2.0h |
| **12. 定常状態** | 1 日 1 回 24/11.6=2<3⇒有り | 24/5=4.8>4⇒無し | 24/18.6=1.3<3⇒有り | 24/2=12>4⇒無し |
| **13. 代謝** | 肝代謝、一部グルクロン酸抱合、CYP 関与該当資料無し | CYP**3A4** で代謝<br>併用禁忌相互作用あり | CYP**3A4**/5、グルクロン酸抱合<br>併用注意の相互作用あり | 主に CYP**3A4**、一部 CYP2C8<br>併用禁忌相互作用あり |
| **14. 排泄型** | Rr:?;肝消失型と推測。肝障害時高 K 血症の恐れありとの記載。 | Rr:3.6%；肝消失型<br>中等度肝障害時 AUC42%増加 | Rr:1.8%；肝消失型<br>中等度肝障害時 AUC10%増加 | Rr:?；肝消失型と推測<br>中等度肝障害時 AUC38%増加 |
| **15. 構造式** | ｽﾃﾛｲﾄﾞ構造 | ｽﾃﾛｲﾄﾞ構造 | 非ｽﾃﾛｲﾄﾞ構造 | 非ｽﾃﾛｲﾄﾞ構造 |

以上のように同効薬を表形式で比較すると何か見えてくるものがあるというのが私のこれまでのやり方でしたが、皆さんには何か見えてきたものがあったでょうか？今回の学習会は適応症が「**糖尿病性腎症の腎機能悪化抑制効果**」に特化したフィネレノンでしたが日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験では有意差をもってプラセボよりも**１７．５%**の抑制効果を示しました(ｲﾍﾞﾝﾄ発生率ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 **21.1**%、ﾌｨﾈﾚﾉﾝ群 **17.8**%)が、この発生率の低下に臨床的有用性があるかは判断に迷うところです。また試験結果を**日本人**だけを抽出して分析すると主要評価項目のハザード比がプラセボの**０．９１**でわずかに抑制効果がありそうですが 95%信頼区間が**０．６０～１．３９**でした。比で１を越す部分があると有意に**抑制効果があるとは言えない**と私は思っているのですが…。フィネレノンはまだ発売間もないので日本人でどれだけ有用なのか今後の報告が待たれますが、効果より高Ｋ血症のリスクが大きいのではないかと心配にもなります。　（終わり）

## 470）計算方法について　（2023 年 6 月 10 日）

**～今回は薬とは無関係のお話～**

小学３年生の孫は婿さんの母親が公文の先生をやっている関係もあり幼い時から公文式の計算問題をしていたので小学５、６年生レベルの算数の計算問題ならば解けるらしいのですが、難しい計算の筆算はできても暗算はできないようです。一方そろばんを習っている子供達の中には頭の中にそろばんがあり難しい計算の暗算ができる子供がいます。おそらく記憶が映像となって残るタイプの子供で、そろばんの作業過程が映像として残るからできるのではないかと思っているのですが、そうであるならば公文式の筆算でもその作業過程が映像として残るタイプの子供であればそろばん動作よりも筆算動作が遅い分、時間はかかっても暗算ができるのではないかと思います。したがって公文式で暗算ができる子供は映像としての記憶がより長時間残る子供であり、確率的にそのような子供の存在は少なく、結果としてそろばんを習った子供の方に暗算のできる子が多いのではないかと推測できます。

などと考えている私自身は恐ろしいほどに暗算ができません。頭の中に思い浮かべた計算機に数字を入れて加減乗除のボタンを押しても何も解答がでてこないのは何故だ！と腹立たしい思いをしているレベルです。最近「小学生がたった１日で１９×１９まで暗算できる本」が売れているという話題を耳にしたので早速買ってみました。確かに１１×１１から１９×１９までのかけ算は暗算でできますが世の中１９までのかけ算の暗算を必要とするケースはどれだけあるのでしょうか？せめて９９×９９までは必要ではないのかと思っていると、暗算ではないのですがユーチューブで二桁同士のかけ算の筆算が簡単にできるインド数学式という記事を見つけました。今回はこの周辺の話になります。

### 1. １９×１９まで暗算でできるとは

１６×１２の暗算をしましょう。予め電卓を使って計算すると**１９２**になりますが、次のような手順で暗算ができるというのです。

①右側の１２から２を減らして１０にします(a)

②左側の１６に①で減らした２を足して１８にします(b)

③(a)と(b)をかけます。 aは１０ですから簡単に暗算ができて１８０になります。

④次に元の数字の一の位どうしをかけます。 ６×２＝１２でこれも暗算でできます。

⑤ここで③の１８０と④の１２を足します。すると**１９２**になり暗算完了となります。

蛇足ですが⑤の足し算をする時に③の数字と④の数字を覚えておかねばならないという短期記憶問題が発生しますので、軽度認知障害以上の人はひょっとしたらこの暗算もできないかもしれません。

いくつか暗算してみましょう。

**１１×１１**は、１２×１０にして１２０⇒１と１をかけて１⇒それぞれを足して**１２１**

**１９×１９**は、２８×１０にして２８０⇒９と９をかけて８１⇒それぞれを足して**３６１**

この暗算法は片方の数字を１０にするところがミソなので２０以上では応用が利きません。実際にやってみるとできないことが分かります。ともかくこの手順さえ覚えれば限られた範囲での暗算はできそうですが、なぜこの手順で計算ができるのでしょうか？先の本では四角形の面積を利用して小学生でも分かる説明をしていますが、ここではちょっとした計算式で理解することにしましょう。

・２種類の二桁の数字をａｂとｃｄと表わす時、実際の数量としての意味は

ａｂ＝ａ×１０＋ｂ→10a+b　　ｃｄ＝ｃ×１０＋ｄ→10c+d　　となります。

・上記２種類の二桁数字のかけ算は以下のように整理できます。

ab×cd→(10a+b)×(10c+d)=100ac+10(ad+bc)+bd　…式ｱ

・１９×１９暗算方式ではｄをａｂに足し算して、さらにｂ×ｄを加えていましたから

ab×cd→(10a+b)×(10c+d)=(10a+b+d)×**10c**+bd=100ac+10(b+d)c+bd　という式ｲになります。

・ここでは当然、式ｱ＝式ｲになるので、これが成立するためには両式の 10×の項目が
ad+bc=(b+d)c になる必要があります。これを整理すると単純に a=c となります。
つまり二桁数字の十の位は同じ数字であることが１９×１９暗算方式では必須条件になります。
・同じ数字でも 1～9 までありますが、暗算しやすい様に片方の二桁数字を 10 にしたのですから式ｲの途中の **10c** は 10 であり、c=1 である必要があります。となると a も必然的に 1 になります。
・十の位が同じ数字の二桁同士のかけ算であれば同様にして計算できますが２０や３０をかけることになり暗算しやすいとは言えなくなります。ということで１９×１９暗算方式は２０未満同士の二桁かけ算においてのみ成立します(さて、この考察は合っているのでしょうか？)。

## 2. インド数学式とは

こんどは１～９９までの二桁までの数字のかけ算になります。人によっては暗算ができるかもしれませんが筆算を基本としましょう。

**７５×９８**の計算をします。ふつうは右図のような筆算を途中指折り数えたりしながらすると思いますが、インド数学式では(下の筆算を参照)、

①十の位同士をかける　**７×９＝６３**　これを千と百の位に配置する。
②一の位同士をかける　**５×８＝４０**　これを十と一の位に配置する。
③二つの数字の十の位と一の位の数字を相互にかけたものを足し算します。
**７×８＝５６、５×９＝４５→５６＋４５＝１０１**となった数を元々の十の位から配置する。
④上記で配置した①～③の数字を足し算すると、**７３５０**となり従来型の筆算した値と一致する。

```
  ７５
×　９８
  ６００
 ６７５
 ７３５０
```

従来型筆算とインド数学式筆算を較べると右上下図になります。従来型筆算と較べてやりやすかったでしょうか？インド数学式では③の部分の１カ所のみがややこしいだけなので若干の簡便さがありますが９９×９９までが限界です。

```
  ７５
×　９８
  ６３４０
 １０１
 ７３５０
```

この原理も１９×１９暗算方式の式展開を利用しながら理解してみましょう。二桁数字のかけ算は以下のように展開整理できました。

ab×cd→(10a+b)×(10c+d)=100ac+10(ad+bc)+bd

ここで各数値は 0≦a, b, c, d≦9 の条件内にありますから上記式の個々の項の意味は

**100ac**：最小値でも百の位以上に存在する数字になりますから上記下の筆算の１段目の百の位の位置に **ac** の数値を置けます(0 の時はその位置で 0)。

**10(ad+bc)**：想定最大値は 10×(81+81)=1620 で一の位は必ず０になるため上記筆算の２段目の十の位の位置に **ad+bc** の数値(ここでは 162)を置けば大丈夫です。

**bd**：想定最大値は 9×9=81 なので上記筆算の１段目の一の位に **bd** を置けば、たとえ十の位にまたがったとしても百の位以上にある **ac** との重なりがないので大丈夫です。

という証明(?)からインド数学式でも９９まで同士なら正確なかけ算ができます。ただ片方が１００以上になると上記の制限を超えた数字になるためその計算法は成立しなくなります。

さて数学は頭の体操にもなりボケ防止策の一環と言われますが、どうでしたでしょうか？

(終わり)

## 469）芍薬甘草湯と“こむら返り”　（2023 年 6 月 2 日）

趣味の山登りは一人で登ることが多いのですがたまに山仲間と二人で登ったり元職場の病院の山の会の連中と登ったりします。複数の人たちと登る際にはこむら返り（ふくらはぎのつり、筋痙攣、富山弁で“からすがい”）を起こす人がいる時があります。先日もメンバーの一人が下山中に左ふくらはぎがつったので処方してもらった医療用クラシエ芍薬甘草湯エキス２ｇを服用すると５分も経たないうちに歩けるようになりました。その後、右ふくらはぎもつったためもう２ｇ追加するとやはり５分も経たないうちに歩けるようになり駐車場のある登山口に到着できました。今回は芍薬甘草湯の話題です。

### 1. 芍薬甘草湯とは

もともとは「**傷寒論**」という中国の医学書で紹介されている漢方薬ですが、ここでは「**中医処方解説（山本巌ら監修；2007 年）**」での解説を引用します。

・芍薬と甘草の二つの生薬から構成される漢方薬。
・平滑筋や骨格筋の痙攣性疼痛に「頓服」として用いる。
・芍薬は筋の鎮痙・鎮痛作用をもち、中枢性の鎮静作用もあるとされている。さらに甘草も鎮痙・鎮痛作用をもつため両者を配合することで作用が強まる。
・痙攣性疼痛に対して「即効的」で強い抑制効果を示すが、根本な治療薬ではないので他の治療を考慮し、芍薬甘草湯はあくまでも対症療法として「頓服」で用いる。
・鎮痛効果の**「即効性」**について

**①ＥＢＭ漢方（寺澤捷年ら編集；2005 年）から。**

＊透析患者の筋痙攣に対して用いたところ疼痛消失までの平均時間は**５．４分±３．９分**だったとの記載が見られ、今回山で経験した短時間効果発現例とほぼ一致していました。

☛有効成分がまるで口腔内粘膜吸収されているかのような即効性です!?

**②柴原富山大学教授講演のＱ＆Ａから（2015 年頃）。**

＊芍薬甘草湯の**効果発現は１５分程度**と早いが**持続時間は２～３時間**程度なので、予防のために寝る前（２３時とすると）に服用しても午前２時以降に起こるこむら返りを予防できない可能性がある。痙攣が起こったら服用する頓服が適している。

＊作用機序は生薬に含まれる有効成分が$Ca^{2+}$イオンの細胞内流入を抑制することで筋弛緩作用を発現するとされる。芍薬の主成分ペオニフロリンは末梢血管拡張作用があるのでこの作用も有痛性筋痙攣に有用とされるが、ペオニフロリンの血中出現は服用後３０分とされているので即効性の機序には関与していないと考えられている。

**③ツムラによる薬局内メーカー学習会（2016 年 1 月）のＱ＆Ａから。**

＊服用**数分後に血中に現れる成分**が発見されているが、この成分と即効性との因果関係はまだ不明である（2016 年時の話題であり、現在どうかは不明です）。

**・副作用「偽アルドステロン症」について（PMDA 重篤副作用疾患別対応マニュアルより）**

「**甘草**」による重大な副作用の「**偽アルドステロン症**」が問題になります。甘草に含まれるグリチルリチンが吸収される際に糖が外れグリチルレチン酸となって体内に入りそれが体内糖質コルチコイドのコルチゾールからコルチゾンへの変換を阻害するため鉱質コルチコイドのアルドステロンと同様の作用**も**もつコルチゾールが体内にたまるために起こるとされています。症状としては低カリウム血症を反映した四肢の脱力、筋肉痛、**痙攣（こむら返り）**、全身倦怠感、浮腫、口渇、血圧上昇、動悸、不整脈などが現れ、甘草含有製剤服用開始１０日以内に発症するものから数年以上の使用後に発症する例があるものの３カ月以内に発症したものが約４０％を占めます。芍薬甘草湯の甘

| 芍薬甘草湯エキス | 1) | 2) |
|---|---|---|
| シャクヤク | 6ｇ | 5ｇ |
| カンゾウ | 6ｇ | 5ｇ |

草量は１日５～６ｇ(日本薬局方：右表)と多いですが１日１～２ｇ程度でも発症報告があります。芍薬甘草湯が反って“こむら返りを誘発する”ような副作用ですが、頓用利用であれば治療効果が優先してでてくると考えれば良いでしょう。

## 2. 医療用クラシエ芍薬甘草湯エキス顆粒の場合

１日量６ｇ中に含まれる生薬量は上表処方 1) の各６ｇずつの抽出エキスになります。これを１日２～３回に分けて服用します(適宜増減)。今回の山歩きでは矢継ぎ早に２包(４ｇ)分を服用しましたが、１回３ｇまで許容されかつ適宜増減の漢方薬であり、服用対象者が高血圧ではない人でかつ頓用での利用だったので１回４ｇも症状改善にはあり得る量かなと思われました。

実は以前にメンバーの整形外科医が参加した際に参加者の一人がひどい足の痙攣をひき起こしたので２包飲めばいいよという医師からのアドバイスがあり、１度に２包飲んだところその参加者は見事に復活して山頂付近の山小屋まで辿りついたというエピソードがあります。さて他のメーカーさんの芍薬甘草湯エキス剤の乾燥エキス量を比較してみると右表のようになりました。１日**乾燥エキス量**も医療用であっても意外に相違があることが分かります。詳細な成分別での比較ではありせんから早計な判断はできませんが、総量からみるとマツウラやクラシエの製品が良く効くのかもしれないと思ってしまいます。

| メーカー名 | 処方 | 乾燥エキス量 | １日量(用法) |
|---|---|---|---|
| **クラシエ** | 1) | **2,900ｍｇ** | 6ｇ(分 2～3) |
| コタロー | 2) | 2,500ｍｇ | 6ｇ(分 2～3) |
| ジュンコウ | 1) | 2,000ｍｇ | 4.5ｇ(分 2～3) |
| 東洋 | 1) | 2,400ｍｇ | 4.5ｇ(分 3) |
| ツムラ | 1) | 2,500ｍｇ | 7.5ｇ(分 2～3) |
| テイコク | 1) | 2,650ｍｇ | 7.5ｇ(分 3) |
| 本草 | 1) | 2,400ｍｇ | 7.5ｇ(分 3) |
| **マツウラ** | 1) | **3,000ｍｇ** | 6ｇ(分 2～3) |

## 3. 一般用医薬品の芍薬甘草湯エキスの場合

漢方薬の一般用薬は医療用より含有量が少ない製品が多く、いくら軽い症状が対象だからと言って効果がでるのだろうか？という疑問はたびたび本ニュースで取り上げてきましたので芍薬甘草湯エキスについても調べてみました。

すべての製品を調べたわけではありませんが医療用と同量の満量処方は右表２製品以外にもあるものの多くは**未満量**製品でした。

一般用医薬品の芍薬甘草湯の場合は、効果を期待して１度に２回分を服用したとしても医療用の１回分相当量にしかならない製品もあるので、一般用薬の芍薬甘草湯を持って山登りされる方は注意が必要かもしれませんね。

| メーカー名 | 処方 | 分量 | 乾燥エキス量 | １日量(用法) |
|---|---|---|---|---|
| クラシエ | 1) | 1/2 量 | 1,450ｍｇ | 4.5ｇ(分 3) |
| ＤＨＣ | 1) | 1/2 量 | 900ｍｇ | 6 錠(分 3) |
| ＪＰＳ | 1) | 4/5 量 | 2,160ｍｇ | 6g(分 3) |
| 全薬工業 | 1) | **満量** | 2,400ｍｇ | 30mL(分 3) |
| ウチダ | 1) | 1/3 量 | 1,100ｍｇ | 3g(分 3) |
| コムレケア® | 1) | **満量** | 2,400ｍｇ | 12 錠(分 3) |
| コタロー | 2) | 1/2 量 | 1,500ｍｇ | 3 錠(分 3) |
| サンワ | 2) | 3/5 量 | 1,000ｍｇ | 6ｇ(分 3) |
| ツムラ | 1) | 1/2 量 | 1,250ｍｇ | 3.75g(分 2) |

(終わり)

**☛芍薬甘草湯の速効性については「痙攣時になんらかの物理的処置(さする、筋伸ばし等)が行われており、その処置が有効であっただけ」と否定的見解をもつ薬剤師もいることを付け加えておきます。**

## 468）甘味料の種類　（2023 年 5 月 27 日）

医薬品の範疇ではないのですが、薬局で販売している糖尿病患者にも推奨できるという甘味料を学習会で取り上げることにしました。一口に甘味料と言っても天然由来品と人工的に合成したものと大きく２種類に分類できそうです。

### 1. 甘味料の自己流の分類（現在利用されている甘味料を我流で分類）

| | | | |
|---|---|---|---|
| 天然由来品 | 糖類 | 単糖類 | ：ブドウ糖、果糖、ガラクトース　等 |
| | | 二糖類 | ：ショ糖(砂糖)、麦芽糖、乳糖　等 |
| | 糖アルコール | | ：キシリトール、ソルビトール、還元麦芽糖、エリスリトール　等 |
| | 配糖体 | | ：グリチルリチン、モグロシド(羅漢果成分)、ステビア　等 |
| 人工合成品 | | | ：アスパルテーム、アセスルファムK、サッカリン、スクラロース等 |

**①天然由来品**

**(1)糖類**：甘味料としての糖類には単糖類、二糖類があり１g当りのカロリーはいずれも４kcal となっています。2015 年世界保健機構(WHO)はこれら糖類を摂取しすぎると肥満や肥満に関連する疾病になる危険性が高まるため、その人にとっての必要エネルギー摂取量の１０％未満(可能なら５％未満)を推奨しています。一般に炭水化物の摂取量は必要摂取量の５０～６０％が適量とされていますから、炭水化物のうち単糖や二糖の占める割合を１０～２０％未満にしておく必要があります。単糖や二糖類を多く摂取すると単糖は直ぐに吸収され、二糖類はグルコシダーゼにより単糖となりこれも直ぐに吸収され血糖値を急激に上げてインスリンの過剰分泌をひき起こし、これが長期間になるとやがて膵臓が疲弊してインスリン不足につながりかねないという理屈だと思います。できるだけ糖類以外の炭水化物の比率を増やして血糖上昇のピークをずらしたり低くしたりするのが良いという考え方になるのでしょう。

**(2)糖アルコール**：直鎖型糖の CHO 基や CO 基が C-OH に還元されたもので、キシリトールとソルビトールはブドウ糖の体内代謝過程の中間物質としても知られています。**キシリトール**は５炭糖リボースの代謝過程で生じるキシルロースの一部が還元されて生じますし、**ソルビトール**はブドウ糖の代謝過程の一つでアルドース還元酵素によって生じます。ソルビトールは神経細胞内で増加すると神経障害を引き起こすため治療薬アルドース還元酵素阻害薬エパルレスタット(キネダック®錠)があります。ただ両成分とも輸液として利用されていますから基本的には安全な成分と言えます。ブドウ糖の中間代謝物の一つですからブドウ糖の７０％前後のカロリーを持っています。**還元麦芽糖**は麦芽糖(マルトース)を化学的に還元した成分です。麦芽糖はブドウ糖の二糖類ですが還元麦芽糖は一方のブドウ糖が還元され**ソルビトール**になった**マルチトール**とも呼ばれる糖アルコールになります。麦芽糖は小腸のマルターゼによってブドウ糖となり小腸から吸収されますがマルチトールになるとマルターゼによる分解をほとんど受けず大腸に運ばれ、腸内細菌によって短鎖脂肪酸に変化、それが吸収され一部はエネルギーとして利用されるため麦芽糖の半分、２kcal/g の熱量を持ちます。**エリスリトール**は天然には微量しか存在しないためトウモロコシを発酵させて作られる糖アルコールになります。こちらは９０％が小腸で吸収されますが体内では代謝されず尿中へと排泄されます。甘さはショ糖の８０％程度です。また小腸で吸収されなかった分も腸内細菌は代謝せずに排泄されるため熱量は０Kcal/g とされています。

**(3)配糖体**：甘草の甘味成分として知られているのが**グリチルリチン**になります。ショ糖の１５０倍の甘さをもち漬物などの甘味料として見かけます。カロリーはゼロです。一般用医薬品では抗炎症成分としても利用されていますが偽アルドステロン症を引き起こすことで有名です。**モグロシド**はウリ科植物ラカンカ属の果実(羅漢果)に含まれる甘味成分でショ糖の３００倍の甘さを持ちカロリーはゼロです。両成分ともトリテルペン配糖体の一つです。**ステビア**とはキク科植物の名称であり、それに含まれる代表的な甘味成分の一つが**ステビオシド**という配糖体の１種なのですが小腸では吸収されずカロリーは

ゼロとされています。

**②人工合成品：**甘味はショ糖の１００～７００倍と幅広く、中にはショ糖と同じエネルギー量をもつ成分がありますが、甘味が強い分、ショ糖と較べ微量で済みますから成分自体のカロリーを気にする必要が無い甘味料になります。しかし人工合成の甘味料については 2023 年 5 月にＷＨＯから糖尿病患者以外の人への長期にわたる摂取は推奨しないという報告が出されました。短期的には体重減少に利するけれども長期的には肥満発症リスクを上げ、さらに糖尿病や心血管疾患発症のリスクを増加しかねないという理由です。人工甘味料についてはこれまでも悪影響に関する報告が数多く出されており、本ニュース 115 号(2013 年)でも取り上げました。人工甘味料自体にカロリーが無くても強い甘味が人の味覚受容体を刺激し脳にブドウ糖が体内に入ってくると勘違いさせてインスリン分泌を促し、一緒に食した炭水化物由来のブドウ糖をより細胞内へと導きエネルギー消費に利用されると同時にグリコーゲンへの変換、さらには脂肪合成促進につながるため人工甘味料はカロリーゼロだからと思い余計に炭水化物を食するとその分脂肪蓄積につながり肥満になるという説があれば、

| 分類 | 糖類 | 甘味 | Kcal/g |
|---|---|---|---|
| 天糖 | ブドウ糖 | 0.6～0.7 | 4 |
| 天糖 | 果糖 | 1.2～1.5 | 4 |
| 天糖 | ガラクトース* | 0.65 | 4 |
| 天糖 | **砂糖(ショ糖)** | **1.0** | 4 |
| 天糖 | 麦芽糖 | 0.35 | 4 |
| 天糖 | 乳糖 | 0.15～0.4 | 4 |
| 糖ア | キシリトール | 0.65～1.0 | 3 |
| 糖ア | ソルビトール* | 0.6～0.7 | 2.6 |
| 糖ア | 還元麦芽糖 | 0.8～0.9 | 2 |
| 糖ア | エリスリトール* | 0.75～0.85 | 0 |
| 配糖 | グリチルリチン* | 150 | 0 |
| 配糖 | モグロシド* | 300 | 0 |
| 配糖 | ステビア* | 300 | 0 |
| 人工 | アスパルテーム | 100～200 | 4 |
| 人工 | アセスルファムK* | 200 | 0 |
| 人工 | サッカリン | 200～700 | 0 |
| 人工 | スクラロース | 600 | 0 |

精糖工業会 HP より、＊別資料。**天糖**：天然由来の糖、**糖ア**：天然又は天然から加工した糖アルコール、**配糖**：天然由来配糖体、**人工**：人工的に合成した甘味料

人工甘味料の刺激が脳内報酬系を撹乱して食に対する満足度を低下させ余計に食べてしまう方向に働くという説もあります。一方でこれらの作用は人工甘味料の種類によっても違っており、それぞれの人工甘味料の上限量未満を利用する限り、問題はないという報告もあります。一定の見解は無いようですが今年５月にＷＨＯが長期利用を推奨しないというコメントを出した以上、人工合成甘味料の利用については注目していく必要がありそうです。

## 2. まとめ

糖尿病や生活習慣病患者さんやその予備軍の人にとってカロリーの摂り過ぎは症状の悪化や発症のリスクを高めるのは事実です。甘味料として天然の糖を使う時は利用をなるべく抑える、またケーキ類など天然由来糖(ショ糖等)の入っている嗜好品もほどほどにする必要がありそうです。糖アルコール類(エリスリトールを除く)のカロリーはショ糖より低めのものが多いですが、あくまでもショ糖等の代わりに使うことで全体のカロリーを低くするという意識が必要で摂り過ぎはやはり良くないでしょう。配糖体は甘味が強くカロリーゼロですから天然由来品と言いながらも人工甘味料と同様の性質を持つことになります。では配糖体の評価はどうすれば良いのでしょうか？疑問提起のまま終わります…

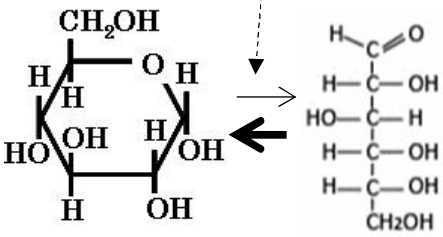
## 3. 参考資料（今回紹介した甘味料の構造比較と補足説明）

構造式は出典資料の相違により表現方法が異なっている点をご容赦願います。

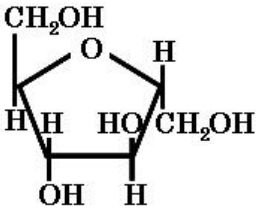
### ①天然由来品

#### 1a. 単糖類

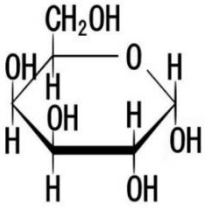
単糖類は環状構造と直鎖構造をとるが環状構造が圧倒的に多い。



**ブドウ糖**
**（グルコース）**

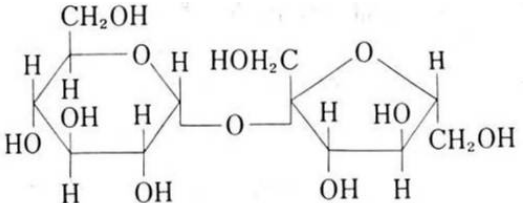


**果糖**
**（フルクトース）**

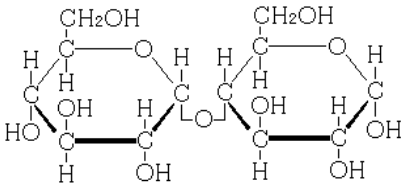


**ガラクトース**

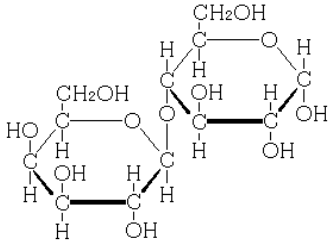
#### 1b. 二糖類



**（ブドウ糖）　（果糖）**
**ショ糖（スクロース）**



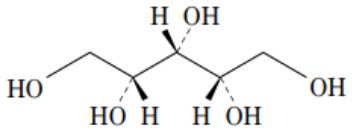
**（ブドウ糖）　（ブドウ糖）**
**麦芽糖（マルトース）**



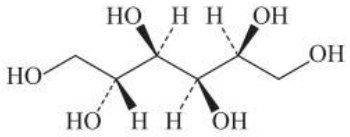
**（ガラクトース）（ブドウ糖）**
**乳糖（ラクトース）**

二糖類はスクラーゼ、マルターゼ、ラクターゼによってそれぞれを構成する単糖に分解される。小腸は単糖を吸収するためこれらの酵素（αグルコシダーゼ）阻害薬は食後高血糖を抑える。ミグリトールは３つ全て、ボグリボースとアカルボースはラクターゼを阻害できない。

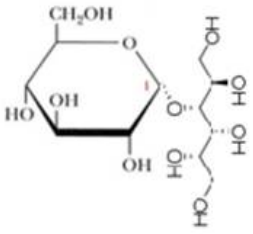
#### 2. 糖アルコール（糖の直鎖構造時の CHO 基や CO 基が C-OH 化されている）



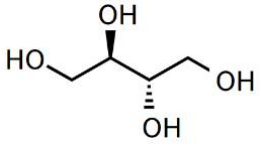
**キシリトール**（炭素 5 個）



**ソルビトール**（炭素 6 個）
ブドウ糖を還元開環したもの

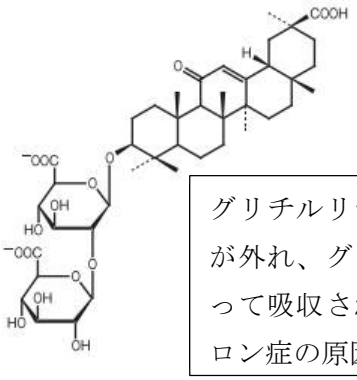


**（ブドウ糖）（ソルビトール）**（炭素 12 個）
**還元麦芽糖（マルチトール）**



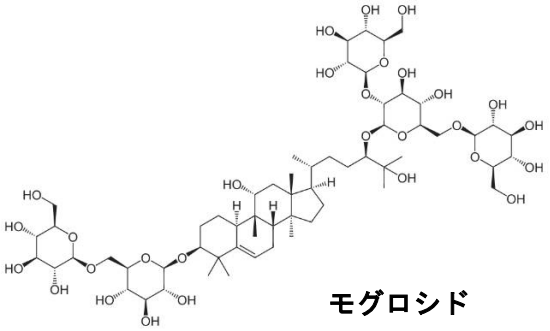
**エリスリトール**（炭素 4 個）

### 3. 配糖体

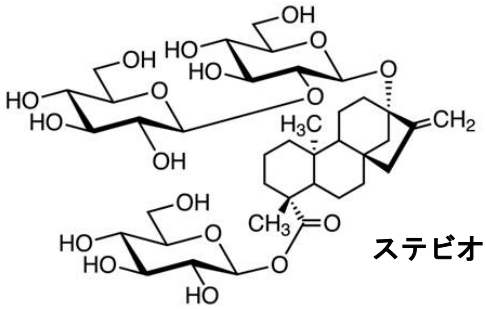


グリチルリチン
（甘草）

グリチルリチンは消化管で糖が外れ、グリチルレチンとなって吸収されて偽アルドステロン症の原因になる。



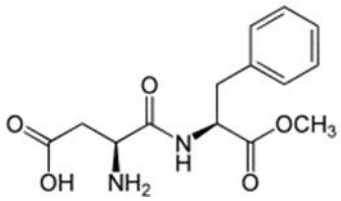
モグロシド
（羅漢果）



ステビオシド（ステビア）

WHOはステビアとその誘導体を人工合成甘味料と同等の扱いにしている。

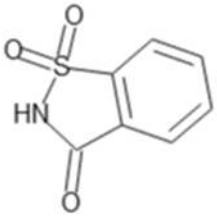
### ②人工合成甘味料



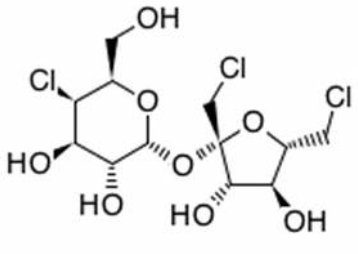
アスパルテーム

アセスルファムK

アスパルテームは消化管内で代謝されアスパラギン酸、フェニルアラニン、メタノールになる。アスパラギン酸とフェニルアラニンは吸収されるとアミノ酸として代謝されるため熱量 4Kcal/g をもつ。メタノールは人体に有害だがごく微量なので実質問題はないとされているが…。



サッカリン



スクラロース

(終わり)

## 467）腎排泄型薬ではないが腎障害患者に注意のある薬とは　（2023 年 5 月 17 日）

今月の薬剤師向け学習会のテーマは久しぶりに関節リウマチを取り上げ、その対象薬はイグラチモド(ケアラム®錠)でした。本剤の添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」を見ますと「9.2.1 腎障害のある患者（副作用の発現が増加するおそれがある）」との記載があります。最近の私は「腎障害のある患者」への注意がある薬はすべて「腎排泄型薬」だと思い込む傾向があったため血中濃度が上って副作用が増加するのだと思っていたのですが…今回はこのあたりのお話になります。

### 1.イグラチモド(ケアラム®錠)の薬理活性体の腎排泄性

ケアラム錠のインタビューフォームの体内動態の項目からイグラチモドの薬理活性を持つ成分は未変化体と代謝物Ｍ１とＭ２になります。

☛添付文書を見ても未変化体自体に薬理作用があるとは明確に記載されていませんが、*in vitro* 試験では未変化体を利用して評価をしているため未変化体には薬理活性があると判断しました。

非高齢者の単回投与のＡＵＣ値から各成分の血中における存在比率は未変化体：代謝物Ｍ１：代謝物Ｍ２＝１：０．４：２．７になります。そして「16.5 排泄」の項目から未変化体、Ｍ１、Ｍ２の薬理活性をもった成分の尿中排泄率は１％未満とあるのでイグラチモドの活性成分は「肝消失型薬」と言えるでしょう。つまりイグラチモドは腎機能低下(糸球体ろ過量低下)があったとしても血中濃度がさほど増加しないタイプの薬になります。また「腎機能別薬剤投与量 POCKTBOOK 第 3 版(2020 年)」の中でも腎機能低下時は腎機能正常者と同様の投与量になっています。従ってイグラチモドの「腎障害のある患者への注意」は腎排泄型薬の特徴によって起こるものではないことが分かります。とすればイグラチモドは腎臓へ直接的な傷害を起こす薬になり腎障害者への投与は腎障害をさらに悪化させると考えられます。

### 2.イグラチモドの腎傷害性

薬自体が直接、腎臓を傷つけやすい副作用を持っているならば元々腎臓に障害があればますます腎臓へのダメージが悪化するわけですから添付文書では「9.2.1 腎障害のある患者(副作用の発現が増加するおそれがある)」という表現になるのかもしれません。イグラチモドには「11.1 重大な副作用」こそありませんが「11.2 その他の副作用」で糸球体や尿細管損傷を思わせる NAG 増加、尿中β2 ミクログロブリン増加、尿中赤血球陽性や他にも腎臓がらみの様々な副作用記載があります。そして投与の早期に腎機能検査値異常が認められる傾向があるために最初の２カ月は２週に１回、以降は１カ月に１回など定期的な腎機能検査を求めています。これらの記載からもイグラチモドは肝消失型薬で腎機能低下(糸球体ろ過量低下)による血中濃度増加による薬理作用型副作用の心配は無いですが、腎傷害という薬物毒性型副作用があるため腎障害患者には注意が必要な薬だと言えます。ではイグラチモドのように肝消失型薬であっても腎障害患者に注意の必要な薬が他にもあるのでしょうか？

### 3.肝消失型薬で腎障害患者に注意が必要な薬とは

ここでは肝消失型薬を「腎機能別薬剤投与量 POCKTBOOK 第 3 版(2020 年)」の中で腎機能低下時も正常時と投与量が変わらない薬とします。その対象薬は多いのですが９０種類の成分を任意に選択し、その添付文書の中で「①特定の背景を有する患者に関する注意(新添付文書)」もしくは「②慎重投与(旧添付文書)」の中に腎障害のある患者の記載がある薬を選択すると２５成分ありました(次頁表)。肝消失型薬であるにも関わらず、実に約３割の薬が腎障害患者への投与には注意を要する薬になります(任意に選択した９０種なので選択にしかたによって比率は当然変わります)。

| 群 | 一般名 | 先発名 | ①特別背景/②慎重投与の理由 | 推定機序 |
|---|---|---|---|---|
| A | ｻﾗｿﾞｽﾙﾌｧﾋﾟﾘｼﾞﾝ | ｱｻﾞﾙﾌｨｼﾞﾝ錠 | ①急性腎障害等(重大な副作用) | 毒性 |
| | ｲｸﾞﾗﾁﾓﾄﾞ | ｹｱﾗﾑ錠 | ①副作用増加(本文２)参照) | 毒性 |
| | ﾐﾉｻｲｸﾘﾝ | ﾐﾉﾏｲｼﾝ Cap | ①急性腎障害(重大な副作用) | 毒性 |
| | ﾌﾙｵﾛｳﾗｼﾙ | 5FU 注射 | ①重篤な腎障害(重大な副作用) | 毒性 |
| | ﾊﾟｸﾘﾀｷｾﾙ | ﾀｷｿｰﾙ注射 | ①急性腎障害(重大な副作用) | 毒性 |
| | ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝ | ｱﾝｶﾛﾝ錠 | ①腎機能悪化(重篤例) | 毒性？ |
| B | ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ/ｶﾙﾋﾞﾄﾞﾊﾟ | ﾈｵﾄﾞﾊﾟｽﾄﾝ錠 | ②副作用増加(重副に腎関連無し) | 薬理 |
| | ﾄﾞﾝﾍﾟﾘﾄﾞﾝ | ﾅｳｾﾞﾘﾝ錠 | ①副作用増加(腎関連副作用無し) | 薬理 |
| | ﾆﾄﾗｾﾞﾊﾟﾑ | ﾍﾞﾝｻﾞﾘﾝ錠 | ②排泄遅延 | 薬理 |
| | ﾌﾞﾛﾁｿﾞﾗﾑ | ﾚﾝﾄﾞﾙﾐﾝ錠 | ①排泄遅延 | 薬理 |
| | ｱﾙﾌﾟﾗｿﾞﾗﾑ | ｺﾝｽﾀﾝ錠 | ①排泄遅延 | 薬理 |
| | ｶﾙﾊﾞﾏｾﾞﾋﾟﾝ | ﾃｸﾞﾚﾄｰﾙ錠 | ②排泄遅延 | 薬理 |
| | ﾛﾗﾀｼﾞﾝ | ｸﾗﾘﾁﾝ錠 | ①排泄遅延 | 薬理 |
| | ﾃﾙﾋﾞﾅﾌｨﾝ | ﾗﾐｼｰﾙ錠 | ②排泄遅延(高血中濃度持続) | 薬理 |
| | ﾒﾄﾌﾟﾛﾛｰﾙ | ｾﾛｹﾝ錠 | ②排泄遅延(重篤例) | 薬理 |
| | ｱｿﾞｾﾐﾄﾞ | ﾀﾞｲｱｰﾄ錠 | ①排泄遅延(重篤例) | 薬理 |
| | ﾌﾟﾛﾊﾟﾌｪﾉﾝ | ﾌﾟﾛﾉﾝ錠 | ①排泄遅延(重篤例) | 薬理 |
| | ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ | ﾌﾟﾚﾄﾞﾆﾝ錠 | ①排泄遅延(腎不全例) | 薬理 |
| C | ｱﾑﾛｼﾞﾋﾟﾝ | ﾉﾙﾊﾞｽｸ錠 | ①腎機能低下(重篤例)急速な降圧 | 薬理 |
| | ﾆﾌｪｼﾞﾋﾟﾝ | ｱﾀﾞﾗｰﾄ CR 錠 | ①腎機能低下(重篤例)急速な降圧 | 薬理 |
| | ｲﾝﾀﾞﾊﾟﾐﾄﾞ | ﾅﾄﾘｯｸｽ錠 | ①腎機能低下(重篤例)急速な降圧 | 薬理 |
| | ｱﾌﾟﾘﾝｼﾞﾝ | ｱｽﾍﾟﾉﾝ cap | ①腎障害悪化(重篤例)排尿障害 | 薬理 |
| D | ﾛﾋﾟﾆﾛｰﾙ | ﾚｷｯﾌﾟ錠 | ①重度腎障害(<CC ｒ 30)血中濃度上昇？ | 臨床試験未実施 |
| | ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ | ﾘﾋﾟﾄｰﾙ錠 | ①横紋筋融解発症でさらに悪化 | 毒性 |
| | ｴﾙﾃﾞｶﾙｼﾄｰﾙ | ｴﾃﾞｨﾛｰﾙ Cap | ①血清 Ca 値をさらに上昇 | 薬理 |

少ない例数ですが表から読みとれる傾向についての私的な分析は以下になります。

**Ａ群：**イグラチモドを含め腎障害時に血中濃度は上がらないが腎臓への傷害が問題となるタイプ。

**Ｂ群：**血中濃度は上がらないはずなのにその上昇リスクがあり薬理作用型副作用が増加するタイプ。

**Ｃ群：**血中濃度は上がらないが腎臓血管拡張などにより腎排泄能自体をより下げるタイプ。

**Ｄ群：**以上では説明のつかない他の機序によるタイプ。

「腎機能別薬剤投与量 POCKTBOOK 第 3 版(2020 年)」では腎機能低下時でも正常時と同量を使えるとしている薬でも添付文書上ではＢ群のように血中濃度上昇を推測させる理由で注意喚起をしている薬が約半数(12/25)も占めていることが分かります。今回の分類外ですが腎機能低下により十分な薬効を出せなくなる SGLT2 阻害薬などもあります。さらに腎排泄型薬ばかりではないですが直接的な腎臓傷害の中にはアレルギー性と非アレルギー性の２種類があるので区別が必要です。この区別は副作用が起きた時の対応が異なるため重要になります。「腎障害患者に注意がある薬」にも色々な機序が含まれており改めて薬の複雑性というか薬は体にとって異物なのだという認識を深めさせてくれます。

（終わり）

## 466)アシクロビル軟膏の第一類医薬品　（2023 年 5 月 7 日）

今回の登録販売者学習会テーマは第一類医薬品なので薬剤師しか販売できないのですがアクチビア®軟膏(成分アシクロビル)にしました。医療用ゾビラックス®軟膏と全く同一成分、同一濃度なのですが添付文書上でどのような取扱い上の違いがあり、その違いが薬剤師によるセルフメディケーションの指導に役立つのではないかと思い、いくつかの項目で比較してみました。

### 1.効能・効果の違い

**医療用**：単純疱疹。
**一般用**：口唇ヘルペスの再発(過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)。

単純疱疹(単にヘルペスとも言われる)は１型および２型単純ヘルペスウイルス感染によってひき起こされる病名で小水疱が群がるようにできる皮膚病変です。１型由来は上半身に２型由来は下半身に多いとされます。医療用は全ての単純ヘルペスウイルスによる皮膚病変に対応できますが、一般用は口唇部分にできるヘルペスに限定され、かつ一度は医師の診断治療を受けた人で再発時に限られますから初回はいくらヘルペスの症状に似ているからといっても利用は禁じられています。ヘルペスは一旦症状が治まってもヘルペスウイルスＤＮＡ自体が神経細胞内に潜んで免疫が低下する時期を見計らったように再活動・増殖できるウイルスといえますので再発時をセルフメディケーション対象としています。

### 2.用法及び用量の違い

**医療用**：通常、適量を１日数回塗布する。
**一般用**：１日３～５回、適量を患部に塗布する。使用時期は毎食後、就寝前などが目安。

表現こそ異なっていますが内容は同じになります。一般用が一般の利用者への指示になるためより具体的な数字や時間を示していますから、医療用を利用する際の指導にも応用ができるでしょう。

ただ両者とも「適量」を塗ることになっていますが、その適量の具体的な量は記載されていません。製造販売元のグラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパンのホームページのＱ＆Ａを見ると適量とは「患部の表面が覆いつくされる程度の量」とありますから決してたっぷりではなく薄くても患部全体に塗るというイメージができます。

### 3.薬を塗布するタイミング

**医療用**：発病初期に近いほど効果が期待できるので、 早期に使用を開始することが望ましい。
**一般用**：唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感を覚えたら直ぐに塗布する。

これも内容的には同じになっているのですが、医療用が発病初期となっているところを一般用では具体的な初期症状が書かれています。これも医療用薬の説明の際に利用できそうです。

### 4.症状が良くならない時の対応

**医療用**：７日間使用し改善の兆しがみられない、又は悪化する場合は他の治療に切替えること。
**一般用**：５日間位使用しても症状が良くならない、又はひどくなる場合は使用を中止して説明文書をもって医師又は薬剤師に相談すること。

医療用は７日間ですが、一般用には５日間と早めの対応を求めています。より安全を期するための対応だと思われます。逆に言うと医療用の場合も５日間使用して改善の徴候が見られない場合は次にどのような対応をするかを考える２日間が与えられているとも言えます。添付文書には書かれていませんが先のＱ＆Ａによると「(改善傾向が見られる際の)塗布期間は１０日間程度が目安ですが、かさぶたができ患部が乾燥すれば塗るのを止めてよい」の記載があるので、これも医療用、一般用問わず患者さん指導に役立てられそうです。

### 5.禁忌関連(抜粋)

**①乳幼児関連**

**医療用**：低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。
**一般用**：６歳未満の乳幼児には使用しない(初めて感染した可能性が高いため)。

医療用は乳幼児には医師の判断により利用しても良いと判断できる表現ですが、一般用の場合は上記()内の理由での禁忌扱いなので６歳未満でも以前に口唇ヘルペスで医師の治療を受けていれば使用は可能だとも解釈できます。

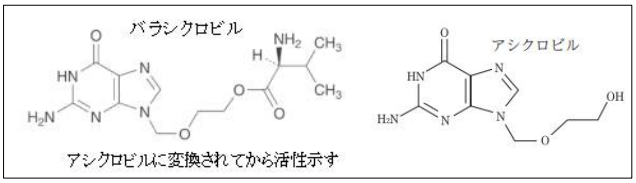
**②塗布範囲**

**医療用**：該当する記載はない。
**一般用**：患部が広範囲の人は使用しない。

患部が広範囲に及ぶ場合は重症例と考えられるので一般用では使用禁止として医師の治療を受けるように指示されています。医療用では当然事前に医師の診断がありますので重症例と診断されると内服薬などへの治療が優先選択されるでしょう。外用薬は原則的に軽症例への利用になります。

**③アレルギー関連**

**医療用**：本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者。
**一般用**：本剤、本剤の成分又はバラシクロビル塩酸塩製剤によりアレルギー症状を起こした人。




バラシクロビル(バルトレックス®)はアシクロビルの L-バリルエステルであり肝臓の初回通過効果でアシクロビルとなって効果を発揮します。最終的に同じ構造体(右図)になるのでアシクロビルで過敏症があれば当然バラシクロビルでも過敏症になる可能性があります。ここで面白いと思ったのは一般用では「本剤、本剤の成分」という記載になっており、過敏症の対象がアシクロビルだけでなく添加物であるマクロゴールも含めた表現になっていることです。医療用では「本剤の成分」としか書かれていませんので「この表現は添加物まで含みます」と私は大学の講義で話をしていますが、この点は一般用の方が具体的で分かりやすいと思いました。

## 6. 相談すること(抜粋)

**①妊婦又は妊娠していると思われる人**

**医療用**：治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用(動物実験の皮下投与で異常)。
**一般用**：慎重を期し、専門医に相談して指示を受ける必要があります。

さすがに一般用では慎重を期した対応になっていますし、相談対象に薬剤師はなく直接専門医(産婦人科医)への相談になっていますから薬剤師が相談を受けた場合は受診勧奨になります。

**②授乳中の人**

**医療用**：軟膏薬では該当記載無し(内服薬ではヒト母乳移行が確認され有益性判断となっている)。
**一般用**：医療用の内服薬で乳汁中への移行が確認されているので医師または薬剤師に相談すること。

相談されたらどう答えるかの問題になりますが軟膏薬の血中濃度は検出限界以下なので授乳中の方にはほぼ問題なく利用できると考えられます。なお「妊娠と授乳(2020 年);南山堂」によるとアシクロビルは妊婦や授乳婦に対して内服、外用を問わず総合評価で「安全」とされています。

(終わり)

## 465）intactとwholeＰＴＨの違い　（2023年4月27日）

今回は検査値ＰＴＨの話題になります。ＰＴＨは「副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone)」の略で、血中のカルシウム(Ｃａ)の濃度調節に関わる８４個のアミノ酸(1-84ＰＴＨ)からなるポリペプチドホルモンです。今回の薬剤師の学習会の中で出てきたメインテーマではなかったのですがちょっと気になった検査値だったので取り上げてみます。

### 1.ＰＴＨの合成と分泌

ＰＴＨは血中のカルシウムイオン($Ca^{2+}$)の濃度が低くなった時に副甲状腺内で合成され血中に分泌されます。この時、血中$Ca^{2+}$濃度を感知するのは副甲状腺細胞表面にある「Ｃａ受容体」になります。

☛この受容体にアロステリックに結合して「血中$Ca^{2+}$濃度が高い」と受容体に誤った情報を伝えてＰＴＨ分泌を抑制する薬剤には二次性副甲状腺機能亢進症治療薬のシナカルセト(ﾚｸﾞﾊﾟﾗ®錠)やエポカルセト(ｵﾙｹﾃﾞｨｱ®錠)があります。

### 2.ＰＴＨの作用(血中のＣａ濃度を上昇する方向に作用する一方、リン酸塩濃度を減少させる)

①ＰＴＨが骨芽細胞を刺激し、骨芽細胞はＲＡＮＫリガンド(ＲＡＮＫＬ)を誘導・分泌し、そのＲＡＮＣＬが破骨細胞のＲＡＮＣＬ受容体を刺激して破骨細胞を活性化、その細胞数を増加させて骨吸収を促進し血中のＣａ濃度を増加させます。

☛関連する治療薬としてＰＴＨのＮ末端側の３４個のアミノ酸で構成されるテリパラチド(テリボン®皮下注等)があり間欠投与により骨芽細胞への分化を促進させバランスの良い骨形成が期待できるとされています(継続投与は骨吸収を促進させてしまう)。

②腎尿細管のヘンレループ上行脚および遠位尿細管のＣａチャネルを活性化して尿中Ｃａの再吸収を促進して血中Ｃａ濃度を増加させます。

③腎臓におけるビタミン$D_3$の活性化(肝臓で25-ＯＨ化されたビタミン$D_3$の1αＯＨ化)を促進し、その活性型ビタミン$D_3$が小腸からのＣａ吸収を促進させ血中Ｃａ濃度を増加させます。

### 2.ＰＴＨの代謝

ＰＴＨは血中に放出されるとプロテアーゼによって分解されＮ末端側ペプチド、Ｃ末端側ペプチド、中間部分ペプチドなどに分解されます。後述しますが7-84ＰＴＨというポリペプチドもあります。

☛前述したテリパラチドのようにＮ末端側に生理活性がありますが、Ｎ末端側の最初のアミノ酸２つが失われると生理活性の大部分が失われます(カッツング薬理学9版より)。

### 4.血中でのカルシウムの存在形式（ガイトン生理学13版より）

血中のカルシウムは$Ca^{2+}$としてのイオン化型が５０％、アルブミン等蛋白質と結合したＣａが４１％、陰イオンと結合したＣａが９％の比率で存在しています(本ﾆｭｰｽ432号では50%：40%：10%と紹介)。このうちイオン化$Ca^{2+}$のみが種々の薬理活性をもっています。つまり「Ｃａ受容体」と結合できるのはイオン化$Ca^{2+}$のみです。

### 5.検査値としてのＰＴＨ（intactPTHとwholePTH)

以上までが前知識的な部分になりますが、今回の学習会でででてきた検査値の中に「intactＰＴＨ」がありました。普段あまり目にしない検査値で検査値付き処方箋でも見たことはありません。今回の症例では血清Ｃａ値が少し高めの**１０．６**mg/dL(基準値8.4～10.4)でした。また理由は不明ですが少し血清アルブミン値も低めの**３．７**g/dL(基準値3.8～5.2)でしたので「補正Ｃａ値」(本ﾆｭｰｽ432号参照)を求

めると**１０．９**mg/dL と高Ｃａ血症気味でした。本例では活性型ビタミンＤ$_3$製剤エルデカルシトールが投与されていたので、薬による副作用なのか副甲状腺機能亢進症によるかを鑑別するために血中のＰＴＨ量が測定されたのですがその際の検査値が intactＰＴＨでした。結果は**４０**pg/mL(基準値 10～65)と基準値内だったので副甲状腺機能亢進症が否定され、エルデカルシトールによって高Ｃａ血症気味になったのであろうという結論となりエルデカルシトールの減量が提案されました(日経ﾄﾞﾗｯｸﾞﾌｫｰﾒｰｼｮﾝ 4 月号より引用)。

☛一般的かどうかは分かりませんが本例のような若干の血清Ｃａ値上昇程度では顕著なＰＴＨの低下は無いのだろうか？とは思いましたが、低ＰＴＨ値になりうる薬剤として活性型ビタミンＤ$_3$製剤が挙げられています(臨床検査ハンドブック第３版)。

今回の症例では intactＰＴＨが用いられましたが、wholeＰＴＨという検査値もあります。英和辞典を調べると、intact は「損なわれていない」、「完全な」という意味になっていますから「分解されていないＰＴＨ」本体そのものと解釈できます。一方の whole は「全体の」、「完全な」という意味で「全体の」で解釈すると「分解されたＰＴＨの断片も含んだＰＴＨ類全体」と解釈でき、「完全な」と解釈すると intactＰＴＨと全く同じく「分解されていないＰＴＨ」本体そのものとも解釈できます。しかし、各基準値は intactＰＴＨが 10～65pg/mL、wholeＰＴＨが 8.3～38.7pg/mL となって異なっています。

結論からいうと当初はＰＴＨ本体そのものを測定していたはずの intactＰＴＨでしたが、後に 7-84 ＰＴＨなどの分解物を含む値だったことが分かり、よりターゲットを絞ったつまりＰＴＨ本体を正確に測定できるようになり新たに wholeＰＴＨという検査値が登場したのでした。

ＰＴＨが分解されはじめるとＰＴＨ本体の他に分解物も血中に存在してきます。極端にたとえると１個のＰＴＨと１個のＰＴＨが二分裂したようなものまでも intactＰＴＨの測定法に引っかかってくると本来２個であったものが３個となって測定されてしまいます。実際に wholeＰＴＨ×１．７≒intact ＰＴＨという換算式もありますが、本来のＰＴＨを知る上で最近では wholeＰＴＨを測定する場合も多くなっているようです(どちらの検査料が高いのかまでは調べていません)。

## 6. 補足：副甲状腺ホルモン関連タンパク（ＰＴＨｒＰ）

悪性腫瘍によって高カルシウム血症になる場合があります。これはがん細胞自身が副甲状腺ホルモン関連タンパク(ＰＴＨｒＰ)を分泌して骨吸収を亢進するからですが、固形癌の中で最も多いのが肺がん、血液がんの中では成人Ｔ細胞白血病(ＡＬＴ)が高頻度となっているようです。

☛ＰＴＨｒＰはＰＴＨより大きく１４１個のアミノ酸から構成されています。検査値にはＰＴＨｒＰ-intact があり基準値は 1.1pmol/L 未満となっています。

悪性腫瘍による高カルシウム血症の適応になるのがビスホスホネート製剤のゾレドロン酸(ゾメタ®点滴静注)になります。ＲＡＮＫＬへのモノクローナル抗体製剤のデノスマブ(ランマーク®皮下注)は破骨細胞を抑制するため強力な血清カルシウム低下作用はありますが、「固形癌骨転移による骨病変」などに対して適応を持っているものの今のところ悪性腫瘍による高カルシウム血症には保険適応がありません。

（終わり）

## 464）ＯＴＣ薬の八味地黄丸料エキス　（2023 年 4 月 19 日）

### 副題：あなたな～らどうする？

一般用医薬品（ＯＴＣ薬）の漢方薬の中には商品名からは漢方薬とは分からない商品が多くあります。たとえばハルンケア（八味地黄丸）、ボーコレン（五淋散）、ユリナール（猪苓湯）、ナイシトール（防風通聖散）などがあります。今回の登録販売者用学習会ではハルンケア内服液を取り上げました。

### 1. ハルンケア内服液（指定第２類医薬品）

ハルンケアの添付文書を見ても八味地黄丸の記載はなく８種類の生薬を使った製剤としか書いてありません。生薬の構成や１日量からみても**日本薬局方**に記載された八味地黄丸エキス（右表）の処方１）に該当するのは明らかで、かつ量的にも**満量処方**でした。

八味地黄丸エキス

| | 1) | 2) | 3) | 4) |
|---|---|---|---|---|
| ジオウ | 5 g | 5 g | 5 g | 6 g |
| サンシュユ | 3 g | 3 g | 3 g | 3 g |
| サンヤク | 3 g | 3 g | 3 g | 3 g |
| タクシャ | 3 g | 3 g | 3 g | 3 g |
| ブクリョウ | 3 g | 3 g | 3 g | 3 g |
| ボタンピ | 3 g | 3 g | 3 g | 2.5 g |
| ケイヒ | 1 g | 1 g | 1 g | 1 g |
| ブシ(ブシ1) | 1 g | — | — | — |
| ブシ末(ブシ末1) | — | 1 g | — | 0.5 g |
| ブシ末(ブシ末2) | — | — | 1 g | — |

ＯＴＣ薬の八味地黄丸エキス剤は様々ありますが例えば「クラシエの漢方八味地黄丸料エキス錠」の適応症には「体力中等度以下で、疲れやすくて、四肢が冷えやすく、尿量減少又は多尿で、ときに口渇があるものの次の諸症：下肢痛、腰痛、しびれ、高齢者のかすみ目、かゆみ、排尿困難、残尿感、夜間尿、頻尿、むくみ、高血圧に伴う随伴症状の改善（肩こり、頭重、耳鳴り）、軽い尿漏れ」とほぼ医療用八味地黄丸に準じた表現になっています。しかもエキス含有量は**日本薬局方の半量**（＝医療用の半量）にも関わらずです。一方、**満量処方**の**ハルンケア**は「体力の低下、下半身の衰え、手足の冷えを伴う次の症状の緩和：軽い尿もれ、頻尿（小便の回数が多い）、残尿感、尿が出渋る」と八味地黄丸の**泌尿器領域に特化**した適応症をもっていることが分かります。適応症を特化させたために八味地黄丸という名前をあえて出さなかったのかもしれませんが、満量処方であるなら下肢痛や腰痛にも効果がありそうです。しかしそれらを目的として使って副作用が出た場合は適応外の利用となるため**医薬品副作用被害救済制度**の利用対象にはならなくなる可能性があります。

### 2. 相談することの内容から

添付文書の相談することの３．には「**１４日間位**服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、この説明文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください」とあります。

かなり昔ですが富山医科薬科大学和漢診療部長だった寺澤教授が「慢性疾患の場合の漢方薬は１カ月位様子をみて変更か継続かを判断するが概ね２週間くらいで徴候が分かる」と話されていました。ですから添付文書の１４日間の日数は妥当な日数だろうと思われます。次に費用負担を考えてみましょう。

１４日分のハルンケア内服液のメーカー希望小売価格は１日分（３０ｍＬ×２本入り）で９６８円（税込み価格）です。つまり１４日分を飲んでみて効果を試した時にかかる費用は１３，５５２円になります。ドラッグストアや薬局で実際に購入する場合はこの金額より安くはなりますが１万円は超えてしまいます。症状がよくならないなあと思いつつも１４日間飲んだ分の１万円分は誰も補償してくれません。現在、**セルフメディケーション税制**という制度があり年間１万２千円を超えた分は上限が８８，０００円という限度はありますが所得から控除されます。確定申告する際にお得になるのですが普段から健康に気をつけて一般的な健康診断やがん検診などを受けている実績が必要なのと医療機関の受診に関わる医療費控除との併用はできないなど様々な制限があります。おまけにセルフメディケーション税制対象の一般用医薬品は原則**スイッチＯＴＣ薬**が対象になります。例外はありますが多くの漢方薬のＯＴＣ薬はこの税制の対象外になります。例外というのは**麻黄（マオウ）を**構成生薬として含む漢方薬になります（葛根湯や麻黄湯など）。しかし八味地黄丸は麻黄を含まないのでセルフメディケーション税制の対象

外になりますから１４日分服用して効果を感じられなかったとしても所得税の減税対象にはならないので何となく損をした気分になります。

## 3.相談されたらどうする？

頻尿症状のある利用者さんが自己判断で１万円以上も支払って１４日分のハルンケア内服液を服用したものの今１つ効果を感じられませんでした。その利用者さんがハルンケアの説明文書をもって薬剤師又は登録販売者のあなたに相談しに来ました。この時、あなたならどうしますか？

**①受診勧奨をする。**

販売する側は何も考えなくても良い手段になります。「一般用医薬品では対応できない症状になるので１度泌尿器科に受診されることをお奨めします」というアドバイスになるでしょうか。

**②他の漢方薬を奨める。**

漢方に詳しい薬剤師なら当然考える手段だと思います。八味地黄丸がその利用者さんの体質や症状に合致していない、つまり**証**に合わなかったと考えられますので利用者さんの体質や病状を改めて聴き、証にあった漢方薬を奨めるというものです。とは言え一般用医薬品では対象となる漢方薬の製品は限定されますから、その中で選択する必要があります。また所定の手続きをした上での話になりますが薬局製剤の漢方薬(煎じ薬)の中から適切な薬を選択するという方法もあります。しかし、ここでは「頻尿」に適応をもつ「一般用薬の漢方薬」を選択してみましょう。

アルフレッサ SAFE-DI の中の一般用薬の検索システムを利用し効能欄に「頻尿」と入力して検索してみます。八味地黄丸以外に牛車腎気丸、小建中湯、猪苓湯、六味地黄丸、竜胆瀉肝湯、知柏地黄丸、杞菊地黄丸、五淋散、猪苓湯合四物湯、清心蓮子飲、味麦地黄丸がありましたが八味地黄丸の商品が多数ありました。以上の漢方薬を寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学」に記載のある証の４分類に分けてみると以下のようになります。知柏地黄丸と杞菊地黄丸と味麦地黄丸は同著書では分類分けされていなかったのですが山本巌ら監修「中医処方解説」によると六味地黄丸に２種類の生薬を加えた処方で前２薬は肝腎陰虚で火旺とあり、ほてりやのぼせ等の部分的な症状が強いので陰証・実証に分類してみましたが？マークです。残りの１つは陰証・虚証に分類しましたがこれも？です。

**1.陽証・実証**

五淋散(但し虚実間証)、猪苓湯(但し虚実間証)、竜胆瀉肝湯

**2.陽証・虚証**

清心蓮子飲、猪苓湯合四物湯

**3.陰証・実証**

(杞菊地黄丸？、知柏地黄丸？)

**4.陰証・虚証**

牛車腎気丸、小建中湯、八味地黄丸、六味地黄丸、(味麦地黄丸？)

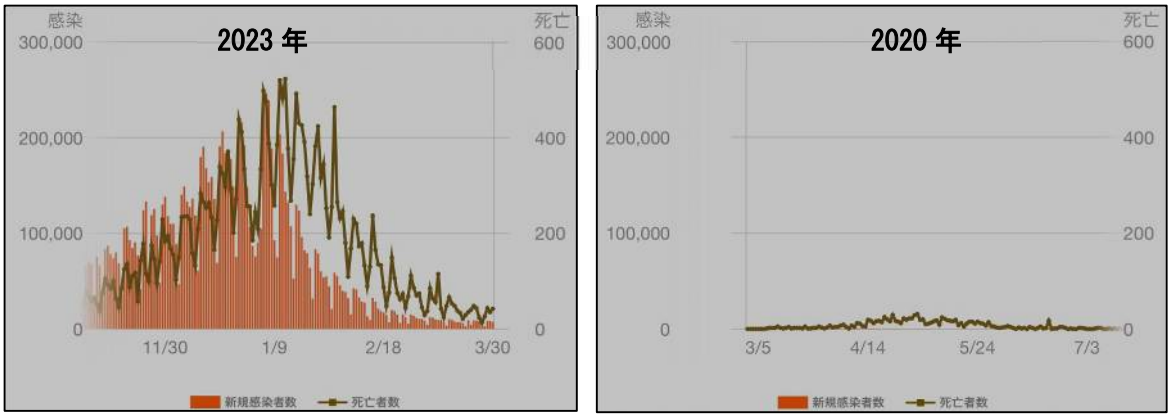
**陰陽**：病状を示す。体全体の症状が寒性か熱性で区別。
**虚実**：体質を示す。個人の気血の量を反映し病気に対する反応の強弱も示す。

証を確認して該当する漢方薬を奨めることになりますが一般用漢方薬には八味地黄丸を含めて医療用の生薬量の半量製品もかなりありますから満量処方のハルンケアから切替えたとしても半量処方では効果が期待できるのか問題が発生してきます。一般用漢方薬利用の場合は切替えを奨めても１回だけにしておいて、それでも効果なければ受診勧奨が妥当なところではないでしょうか？　　(終わり)

## 463）新型コロナウイルス感染症用内服薬　　（2023 年 4 月 9 日）

コロナウイルス感染症も下火になってきた社会風潮がありますが、それでも感染する人は存在していますので医療・介護関係者はまだまだ気が抜けない状況だと思います。

直近の感染者数(赤)と死亡者数(黒っぽい)が下左図です。現在は感染者数の実数を反映していないとは言え３月末ではかなり減少しています。しかし下右図の３年前の３月からの第１波の感染者数と死亡者数のグラフと較べると当時より感染者数と死亡者数共に現在がはるかに多い事が分かります。当時は治療薬も予防ワクチンも無くかつ感染した時の症状が強いコロナ株でしたから大騒動でした。




今さらという話題になった感はありますが今のような楽観的な気分にさせてくれた抗コロナウイルス内服薬について振り返って見ましょう。２０２３年３月末時点で PMDA の医療用医薬品情報検索を利用して「効能効果」に「Cov-2」を入力して検索すると２１品目が表示されます(旧型除く)。

その内の１２種類がワクチン製剤で感染予防に利用されます。治療薬としての抗ウイルス薬は注射薬が５種類、内服薬が４種類(モヌルピラビル「**ラゲブリオ**®」、ニルマトレビル/リトナビル「**パキロビッド**®」、エンシトレルビル「**ゾコーバ**®」、パリシチニブ「**オルミエント**®」)になります。今回は４種類の内服薬に絞ったまとめ(３頁以降に比較表)になります。

### 1. 適応症（表中①）

ラゲブリオ、パキロビッド、ゾコーバは重症度の高い感染者への有効性が確立されていない。これらは作用機序からウイルス増殖を抑える薬なので感染ウイルス数が多くなりすぎると効果が見られなくなる。オルミエントは感染に伴う肺炎への適応であり作用機序からも抗炎症作用を期待して投与される薬で適応症からみても保険薬局でのコロナ対応の調剤はないはずの薬になる。

### 2. 作用機序（表中④）

従来型ともいえる核酸類似体として抗ウイルス作用を示すのはラゲブリオのみで、最近抗ウイルス剤機序でよく見る前駆体タンパク質を機能別に切断するプロテアーゼの阻害薬がパキロビッドとゾコーバの２製品になる。オルミエントは炎症に関係するリン酸化酵素の阻害薬になる。

### 3. 用法・用量（表中②）

抗ウイルス作用が期待できる３剤はいずれも５日間投与であり、ラゲブリオとパキロビッドは感染６日以降の有効性は確認されておらず、ゾコーバも感染３日以内の投与で有効との記載があり、いずれも感染初期のなるべく早い投与が求められている。肺炎に対する抗炎症効果を期待するオルミエントは総投与期間が１４日間と長めに設定されている。

用法ではラゲブリオとパキロビッドが１日２回、ゾコーバとオルミエントが１日１回となっている。投与間隔(τ)と半減期($t_{1/2}$)の関連からラゲブリオ(12/1.8=6.7→定常状態無し)、パキロビッド(12/6=2→定常状態有り)、ゾコーバ(24/51.4=0.5→定常状態有り)、オルミエント(24/6.39=3.8→微妙)

(定常状態有無の目安　$\tau / t_{1/2} \geqq 4$：定常状態無し、$\tau / t_{1/2} \leqq 3$：定常状態有り)

**4. 腎機能低下者への投与（表中③）**

排泄動態からみてラゲブリオとゾコーバは肝消失型薬で腎機能低下者でも利用可能と考えられるが、ゾコーバは腎・肝障害者での臨床試験を実施されていないとして明言は避けられている。パキロビッドは抗コロナウイルス作用のあるニルマトレビルが腎排泄型のため投与量制限がある。オルミエントも腎排泄型のため投与量制限あり。

**5. 臨床試験結果（表中⑤、⑥）**

各インタビューフォームの記載のみでの判断。抗インフルエンザ薬の代表的な薬剤オセルタミビル(タミフル®)でもプラセボとの罹患期間の差は約１日短縮なので、パキロビッドの短縮データはないが、他の３剤はいずれもプラセボより症状回復では約１日短縮しているので抗インフルエンザ薬レベル程度の回復期間の短縮は見込めそうだが、後遺症残存期間の情報は添付文書等からは読みとれない。

**6. 相互作用（表中⑧）**

代謝酵素関連からみるとラゲブリオとオルミエントは併用薬をあまり気にせずに利用できそうだが、パキロビッドとゾコーバは併用禁忌や併用注意が多数あり併用薬には注意が必要になる。

**7. 妊婦授乳婦（表中⑩）**

パキロビッド以外はいずれも妊婦には禁忌となっている。パキロビッドも有益性が危険性を上回る時のみとされているので慎重さが求められるが、もし妊婦に投与するならばパキロビッドが選択肢になるのであろう。

**8. １日薬価（表中⑪）**

４月から新薬価になるが４種類の薬価とも旧薬価と同じ価格になった。薬局で取扱いのありそうな前３薬でみると５日間薬価ではラゲブリオとパキロビッドが９万円台、ゾコーバが約半分の５万円となっている。作用機序はパキロビッドとゾコーバが同じだがパキロビッドには２成分入っているのでゾコーバが半額となったのか等の詳細は不明。政府は５月８日からコロナ外来診察代を自己負担とし治療薬代は９月までは公費負担を続けるとしている。もし１０月以降薬代も自己負担となり**３割負担**となると５日分しかないものの**１万５千円から３万円近く**の自己負担となる。コロナウイルス感染症は感染法上の第５類に引き下げられる予定だが同じ第５類の季節性インフルエンザ治療薬の単回投与のイナビル吸入の薬価は成人で４３５９円、経口薬のタミフルの５日間投与は２３０２円なので比較対象によるが１１倍から４３倍も高い値段になる。

**9. 使用量**

２０２３年１月末迄での報告で**ラゲブリオ**(2021 年 12 月承認)が約３７万５千人分、**パキロビッド**(2022 年 2 月承認)が約３万５千人分、**ゾコーバ**(2022 年 11 月承認)が約１万７千人分処方されたそうだが、これは明らかに承認順で、そのため利用数も多いと考えられる。

**10. まとめ**

以上、もっともらしく比較してきたものの今回のニュースで最も言いたいことは８）の治療薬の値段が**高過ぎ！！**です。

| 商品名 | ラゲブリオｶﾌﾟｾﾙ200mg | パキロビッド・ﾊﾟｯｸ | ゾコーバ錠125mg | オルミエント錠 |
|---|---|---|---|---|
| 一般名 | モヌルピラビル | ニルマトレビル/リトナビル | エンシトレルビル | パリシチニブ |
| ①適応症 | **SARS-CoV-2による感染症**<br>注意に「重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない」 | **SARS-CoV-2による感染症**<br>注意に「重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない」 | **SARS-CoV-2による感染症**<br>注意に「重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は検討されていない」 | **SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）**<br>他に関節ﾘｳﾏﾁ、ｱﾄﾋﾟｰ性皮膚炎、円形脱毛症に適応あり |
| ②用法・用量 | １８歳以上。１回800mgを**１日２回、５日間**投与。 | 成人、１２歳以上(体重 40kg 以上)。1回ﾆﾙﾏﾄﾚﾙﾋﾞﾙ300mg(2錠)とﾘﾄﾅﾋﾞﾙ100mg(1錠)、**１日２回、５日間**投与。eGFR30～60mL/分にはﾆﾙﾏﾄﾚﾋﾞﾙ1回150mgとﾘﾄﾅﾋﾞﾙ100mg。eGFR30mL/分未満は推奨せず。 | １２歳以上の小児及び成人。<br>1日目375mg、2～**5日目**125mgを**1日１回**。 | 成人1回4mg、**１日１回**。総投与期間は**14日迄**。 |
| ③腎機能 | 特段の注意無し（但し標準化eGFR30未満への評価はない）。 | 標準化 eGFR30～60：ﾆﾙﾏﾄﾚﾙﾋﾞﾙを150mgに減量、30未満未推奨 | 腎・肝障害者への臨床試験は実施されていない。 | 腎機能別投与量設定あり（標準化eGFR15未満には投与しない） |
| ④作用機序 | 活性代謝物(NHC)がリン酸化されウイルスRNAに取り込まれ複製エラーが生じて**ｳｲﾙｽ増殖が阻害**される(核酸類似体)。 | ﾆﾙﾏﾄﾚﾋﾞﾙがｳｲﾙｽ複製に必要なﾀﾝﾊﾟｸ質を切り出す**ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞを阻害**し**ｳｲﾙｽ増殖抑制**。ﾘﾄﾅﾋﾞﾙはCYP3A4阻害しﾆﾙﾏﾄﾚﾋﾞﾙ濃度増加する。ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ自体は抗HIV薬であるが抗ｺﾛﾅｳｲﾙｽ作用はない。 | ｳｲﾙｽ遺伝子翻訳ﾎﾟﾘﾀﾝﾊﾟｸ質から増殖に必要なﾀﾝﾊﾟｸ質を 3CL ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞが切り出しｳｲﾙｽ複製に関与する。ｴﾝｼﾄﾚﾙﾋﾞﾙが**3CL ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞを阻害**して**ｳｲﾙｽ複製を阻害**する。 | ｻｲﾄｶｲﾝがその受容体に結合すると介在するﾔﾇｽｷﾅｰｾﾞ(JAK)が活性化され細胞内ﾘﾝ酸化が進み炎症性遺伝子転写が活性化され炎症が進行する。ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞは**JAKを阻害**してCOVID-19による**炎症を抑える**。 |
| ⑤陰性化期間 | 800mg14.0日(95%CI;13.0-14.0)、プラセボ 15.0 日(95％CI;15.0-27.0)、中央値として**１日短縮**(P値;0.0128)海外前期第Ⅱ相試験より | 短縮日に関する記載はインタビューフォームに無し | COVID-19 の 12 症状快復時間：実薬中央値 179.2 時間(95％CI;152.1-212.1)、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ中央値213.2時間(95%CI;185.8-253.8)、中央値として**１．５日短縮** | ﾚﾑﾃﾞｼﾋﾞﾙ併用下におけるﾌﾟﾗｾﾎﾞとの二重盲検試験回復期間:軽症例:ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ群 7 日(95%CI;6-8)、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 8 日(95%CI;7-9)でﾊｻﾞｰﾄﾞ比で有意差あり。中央値として**1日短縮**。より重症例は有意差有り |

| 商品名 | ラゲブリオｶﾌﾟｾﾙ200mg | パキロビッド・ﾊﾟｯｸ | ゾコーバ錠125mg | オルミエント錠 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | だが中間例に有意差は無い。 |
| **⑥入院死亡割合** | 800mg7.3%、プラセボ14.1%、群間差**-6.8%**(95%CI;-11.3～-2.4)、入院・死亡率を6.8%下げる(P値;0.0012);第Ⅱ/Ⅲ相試験 | 実薬0.8%、プラセボ7.0%、群間差**-6.3%**(95%CI;-9.0～-3.6)で入院・死亡を6.3%下げる(P値<0.0001);国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 | | |
| **⑦半減期** | 記載なし。グラフから活性代謝物の半減期は約1.8時間前後か | ﾆﾙﾏﾄﾚﾙﾋﾞﾙ：6.05時間、ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ：6.15時間 | 5日目：51.4時間 | 6.39時間(4mg) |
| **⑧代謝** | 体内ｴｽﾃﾗｰｾﾞにより活性代謝物となった後、ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ系(ｼﾁｼﾞﾝ、ｳﾘｼﾞﾝ)に代謝され消失するため､CYPは関与せず相互作用禁忌・注意の記載がない。 | 両成分ともCYP3A4で代謝。<br>ﾘﾄﾅﾋﾞﾙはCYP3A4の強力な阻害薬でもある。併用禁忌薬多数あり。 | CYP3Aの基質かつ強い阻害剤。P-gp、BCRP、OATP1B1,OATP1B3阻害作用あり。併用禁忌、注意薬多数あり。 | CYP3A4で代謝も関与は少ない。OAT3、P-gp等の基質。OAT3阻害薬ﾌﾟﾛﾍﾞﾈｼﾄﾞのみ併用注意。 |
| **⑨排泄** | 代謝活性物の尿中排泄率3%であることから腎排泄型ではなく腎機能低下者に投与しても問題なし。体内広範に存在する酵素による代謝のため肝機能低下者への影響は低いと想定されている。 | ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ併用時ﾆﾙﾏﾄﾚﾋﾞﾙは主に腎排泄される(尿排泄率49.6%)、ﾘﾄﾅﾋﾞﾙの尿中未変化体排泄率は3.5%でこちらは肝消失型薬。 | 尿中排泄率16.0～21.8%(主に未変化体が検出)。ﾊﾞｲｵｱﾍﾞｲﾗﾋﾞﾘﾃｨ85.5%(ﾗｯﾄ)。腎排泄寄与率=0.19～0.25で肝消失型薬とみなせる。<br>☛腎障害、肝障害対象の試験は実施されていない。 | 未変化体尿中排泄率69%。ﾊﾞｲｵｱﾍﾞｲﾗﾋﾞﾘﾃｨ80%⇒腎排泄寄与率=0.86で腎排泄型薬と見なせる。 |
| **⑩妊婦・授乳婦** | 禁忌(動物実験で胎児毒性あり) | 妊婦：治療上の有益性が危険を上回る時のみ。授乳：乳汁移行あり治療上の有益性と母乳栄養の有益性を考慮して判断。 | 妊婦：禁忌(動物で催奇形性等)<br>授乳：授乳しないことが望ましい(動物で移行確認、出生児の生存率低下等) | 妊婦：禁忌(動物で催奇形性)。授乳:授乳しないことが望ましい(動物で移行確認)。 |
| **⑪薬価期間分** | 1ｶﾌﾟｾﾙ：２３５７．８円<br>5日分：**９４３１２．０円** | ﾊﾟｯｸ600：１９８０５．５円<br>5日分：**９９０２７．５円** | １錠：７４０７．４円<br>5日分：**５１８５１．８円** | 4mg錠：５２７４．９円<br>14日分：**７３８４８．６円** |

## 462)注射薬拒否患者の疼痛緩和療法　（2023 年 4 月 1 日）

本ニュース 460 号のメサドンの後日談になります。経口オピオイドによる疼痛緩和療法を自宅療養で受けていた患者さんが経口困難になりかけ、皮下点滴注射療法に切替える(オピオイドスイッチング)ことになったので、内服定期薬の「メサドン(メサペイン®錠)とヒドロモルフォン(ナルサス®錠)」の２種類のオピオイド併用から「ヒドロモルフォン注射(ナルベイン®注射)」に切替えるという計画が立てられました。しかし患者さんは注射を嫌がり自分が経口できるかぎり経口で乗り切りたいと主張したため患者さんの意思を尊重して注射への切替えを断念し、経口困難時でも利用可能なフェンタニル貼付薬への切替えを視野にいれて検討することになった顛末のお話です。

### 1.メサドン(メサペイン®錠)の等価換算

メサペイン錠の添付文書には経口モルヒネからメサペイン錠への等価換算の目安が記載されていますが、他のオピオイドからメサペインへの等価換算やメサペイン錠から他のオピオイドへの等価換算のエビデンスのある数値は示されていません。これは本ニュース 460 号でも紹介したメサドンの CYP 酵素での代謝かつその酵素誘導や血中濃度の個人差の大きさが要因でもあります。それでも経口メサドンから経口モルヒネへの換算比率に関する報告がいくつかあり、今回もその１つを参考にして用量が決められました。Palliat Care Res2015;10(4):245-50 で紹介されている比率は次になります。

| | 平均値 | 範囲(RANGE) | 平均値の 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|
| 日本人７例、モルヒネ/メサドン比＝ | **６．１** | (0.5～12.6) | [95%CI：2.3-9.9] |

例数も少なく、かつ範囲や 95%信頼区間も広範囲でどの値を使うにしてもリスクを伴いそうですが、処方医は換算比の平均値**６．１**を選択しました。

実際には２種類のオピオイド併用の定期薬でしたが、ここでは話を単純化して**メサドンのみが利用**されたとして続けてみます。

**メサドン錠**の１日量が**８０ｍｇ**でしたので**モルヒネ錠**への換算量は 80mg×6．1＝**４８８ｍｇ**です。一般にオピオイドスイッチングすると効果が強くでる傾向があるため等価換算量の７０～８０％が安全とされますが、今回は**７０%量**を目標にして用量が設定されましたので**モルヒネ錠**(488×0.7=)**３４２ｍｇ**になります。まずこのモルヒネ量を当初の計画とおり**ヒドロモルフォン注射(ナルベイン注射)に切替え**るとした場合の換算値は「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版」などに掲載されている換算表を利用すると２５分の１量になりますから下記の計算で投与量が決まります。

**モルヒネ錠**１日量**３４２ｍｇ**×(１/２５)＝**ナルベイン注射**１日量**１３．７ｍｇ**

この量を参考にして皮下注量を調製することになりますが、実際には皮下点滴に利用する装置(CADD)へ充てんする量は注射薬の規格・包装単位などを考慮しながら生食で希釈して、レスキュー用も含めて１時間あたり点滴速度が１mL 以下になるように設定します(今回はこの付近の詳細は略します)。

しかし、ここまで計画が立てられたものの患者さんご自身が注射薬を拒否されたわけです。承諾してもらうためのコミュニケーション技術や説得技術も必要でしょうが、もちろん無理強いはできません。そこで非経口でも利用できるフェンタニル貼付薬が次の候補薬として挙げられました。

### 2.メサドン(メサペイン®錠)からフェンタニル貼付薬(フェントス®テープ)への切替え

メサドンからフェンタニルへの等価換算表も存在しませんから「経口モルヒネ量からフェンタニル貼付薬への等価換算表」を利用するしかありませんので以下のようになります。

換算表から経口モルヒネ３０ｍｇ≒経皮フェンタニル０．３ｍｇ(フェントス１ｍｇ規格品)です。

経口**メサドン８０ｍｇ**＝経口**モルヒネ４８８ｍｇ**で安全性考慮し経口モルヒネ**３４２ｍｇ**としたので

経口**モルヒネ３４２ｍｇ**＝経皮フェンタニル(342÷30×0.3=)**３．４ｍｇ⇒フェントス１１．３ｍｇ**つまりフェントステープ**６ｍｇ**を**２枚**貼付となります。次にこの量が適切なのかが問題になります。

フェントステープの添付文書によると「**他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えて使用する場合、本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法及び用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択する**」となっていますから、**最大でも６ｍｇ**から切替えていくのが安全と読み取れます。

フェンタニルは脂溶性に富むためモルヒネやオキシコドンより脳内移行性が高く、用量反応曲線が急勾配でわずかな用量変更で強い作用が出現する場合があるとされています。またフェンタニルの呼吸抑制の安全域は狭いとされており急な増量は呼吸抑制をひき起こす可能性があり危険だと思われ、特にオピオイド拮抗薬のナロキソン注射が使えない在宅治療ではなおさら危険になります。。

また鎮痛作用と共に眠気、呼吸抑制などの副作用も耐性が起こりやすいとされ、オピオイドスイッチングによってこれまで耐性化されていた呼吸抑制が再発現、または顕在化する可能性も否定できません。鉄則(添付文書の用法用量)を守るのであればフェントス**６ｍｇ**で開始して、痛みに応じて随時**レスキュー薬の補給**をする。そしてレスキューの回数に応じてフェントスの用量を漸増していくのが妥当になります。しかし、このレスキューも内服困難、注射拒否の場合は選択が限定されますからモルヒネ坐薬かフェンタニルの舌下錠かバッカル錠をうまく使うしかないのでしょうか?

実際の事例では経口ヒドロモルフォン(ナルサス錠)分も換算されてフェントス量はさらに増やされ**２４ｍｇ/日(８mg 規格３枚分)**の処方となったため患者さんに大きなリスクを与え兼ねないと薬剤師と処方医との間でかなりやりとりがあったようです。最終的には患者さんが注射を受け入れてフェントステープ最大規格の８ｍｇ/日とヒドロモルフォンの皮下点滴でなんとか疼痛管理された後に最期を迎えられたそうです。フェンタニル問題も患者さんが最初から医師らの説得に応じて注射薬に変更していれば全く起こらなかったのですが、経口困難かつ注射薬拒否の患者さんへの対応の難しさを感じます。

フェントステープの場合、他オピオイドからのスイッチングの最大用量は６ｍｇ製品でこれは内服モルヒネ１８０ｍｇ相当になります。またタイトレーション過程での選択肢になるであろう８ｍｇ製品は内服モルヒネ２４０ｍｇ相当になります。それらを考慮すると前オピオイド投与量の**経口モルヒネ換算量が２５０ｍｇ前後**になるようならフェントステープへのスイッチングは諦めて注射薬への切替えをまず考慮すべきなのでしょう……か?それでも貼付薬を希望される患者さんには「**レスキュー対応がしっかりできる**」体制を整えて「**できるだけ少量からの切り替え**」にするのでしょうが、タイトレーションが確立するまでの間はどうしても患者さん自身の痛みとの戦いは避けられないような気がするので、この当りの問題も患者さんの注射移行への説得材料になるかもしれないと思われました。

疼痛緩和医療の分野は進んでおり私も現場薬剤師の話についていくのがやっとの状況ですが、鎮痛作用と同様に副作用の耐性発生問題(スイッチングによる復活問題)、不完全な耐性の存在があるからこそのオピオイドスイッチングによる投与量設定と切り替え時期への対応など、一般的な(?)生活習慣病治療薬と較べると疼痛緩和治療薬の選択や投与量設定は、患者さん個々の特性(体内動態や意思)や薬剤の特性を踏まえてより**慎重**に、かつ**スピーディー**に実施しないといけないのだなあと改めて感じた症例でした。

(終わり)

## 461)フェソフェナジンの昇圧作用　（2023年3月24日）

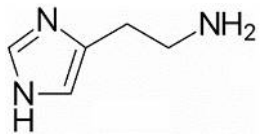
先日、花粉症の方の話を聞いていた際に、花粉症がひどくなってきたのでアレグラ錠(ﾌｪｷｿﾌｪﾅｼﾞﾝ)を服用したところ、午前３時頃に違和感を感じて起き上がると心臓の動悸も激しく、家族が使用していた血圧計で血圧を測定すると普段は１００前後の収縮期血圧が１７０まで上昇していたと言います。これまでに無い経験だったこともあり救急車を呼んだところ、救急車が着いた頃には症状が治まっており、とりあえず救急病院に搬送されたものの担当医から正常との診断がくだり形だけの点滴をして帰宅したそうです。ただそれ以来、怖くてアレグラ錠の服用ができず、点鼻薬で花粉症をしのいでいるようです。ということで今回は抗ヒスタミン薬と昇圧作用に関するお話です。

### 1.フェキソフェナジンによる血圧上昇について

作用機序的にはありうるかなと思えましたが私自身の経験からはアレグラ飲んで血圧が異常に上昇した事例を知らなかったので早速添付文書を見たところ、「０．１%未満の頻度で血圧上昇と動悸」の記載がありました。インタビューフォームの臨床試験・使用成績調査の結果表では動悸の記載はあったものの血圧上昇はなかったので、その後の副作用報告などが反映されたものと考えられました。という状況からみても血圧上昇は極めてまれな副作用だと解釈できます。ちなみに今回話を聞いた人はアレグラ以外に薬を一切服用していなかったので少なくとも他の薬の影響は考えられませんでした。

### 2.ヒスタミンとは

ここで改めてヒスタミンとは何かを復習してみます。ヒスタミンの構造は右図のとおりでアミノ酸の１種ヒスチジンが体内で脱炭酸して合成されます。




**①存在部位**

体内のどの組織にも存在しており、外界にさらされる組織である肺、皮膚、消化管に特に多いとされています。細胞別にいうとアレルギーとの関係が深い肥満細胞(誤解されがちですが脂肪細胞ではない)と好塩基球に特に多く存在し、その他では胃酸分泌に関係する腸クロム親和性細胞様細胞(ECL 細胞)や脳内神経伝達物質の働きも持つため脳内のヒスタミン性ニューロン(神経細胞)に存在しています。

**②代謝関連**

ヒスタミンはヒスタミナーゼやメチル化酵素により代謝されていきます。肥満細胞や好塩基球から一旦ヒスタミンが分泌されるとそれらの細胞に十分な補充(つまり合成)されるには数日～数週間かかるとされています。一方でそれら以外の部位でのヒスタミンの合成は早く、持続的なヒスタミン分泌が可能になっています。

**③受容体の種類**

「ラング・デール薬理学８版」によると現在Ｈ１～Ｈ４の４種類の受容体が知られていますが、いずれも本ニュース 459 号で紹介したＧタンパク質共役受容体(GPCR)です。治療薬ではＨ１ブロッカー(抗アレルギー作用)とＨ２ブロッカー(胃酸分泌抑制作用)の薬が関係してきます。

**④薬理作用**

**(1)平滑筋への作用**：Ｈ１受容体が関与。

回腸、気管支、細気管支、子宮等に対して収縮作用を示します。気管支や細気管支の収縮は喘息の一因になります。

**(2)心血管系への作用**：Ｈ１受容体とＨ２受容体が関与。

**a.Ｈ１受容体への作用**：血管拡張、細静脈血管透過性亢進する。

☛特に皮膚血管での作用は「ルイスの三重反応」として有名です(発赤、腫脹、紅斑)。

**b.Ｈ２受容体への作用**：心臓での拍動や拍出量を増加する。

**(3) 胃液分泌への作用**：Ｈ２受容体が関与。

腸クロム親和性細胞様細胞からヒスタミンが分泌され胃壁細胞に存在するＨ２受容体に結合して胃酸分泌が亢進する。

☛この反応はアデニルシクラーゼ活性化と関連しており細胞内ｃＡＭＰが増加して胃酸分泌を亢進します(ニュース 459 号参照)

**(4) 中枢神経での作用**：Ｈ１～Ｈ３受容体が関与。Ｈ４受容体は限定的な関与。

脳内のヒスタミンニューロンは視床下部後部の狭い領域に細胞体を持ち、その軸索は脳内のほぼすべての部位につながり神経終末からヒスタミンを放出します。

**a. 脳内Ｈ１受容体**：Ｇタンパク質共役受容体でホスホリパーゼＣを活性化するタイプ。その影響で食欲抑制、覚醒に作用するため、Ｈ１ブロッカーは食欲増進や眠気の誘発につながります。一般用医薬品では催眠鎮静薬の成分として利用されています。

**b. 脳内Ｈ２受容体**：Ｇタンパク質共役受容体でアデニルシクラーゼを活性化して細胞内ｃＡＭＰを増加するタイプ。参考にした薬理学書では特定の機能にまで言及していませんがＨ２ブロッカーがせん妄や認知機能低下の副作用をもつことから認知機能の維持に関連していると思われます。

**c. 脳内Ｈ３受容体**：Ｇタンパク質共役受容体でアデニルシクラーゼを抑制して細胞内ｃＡＭＰ量を減少するタイプ。脳内神経伝達物質放出抑制的に作用します。Ｈ３ブロッカーはありませんが認知症改善、パーキンソン病治療などへの応用が期待されているという話があります。

## 3. フェキソフェナジンの昇圧作用例について

ここで最初の話にもどります。恐らくアレグラを飲んで血圧が上がるのは非常にまれなケースと思われ、これまでアレグラを服用して何とも無かったことを考えても、一時的な何か血圧をあげる要因がたまたま多く重なったとしか思えないように思います。他の疾患が潜んでいる可能性は否定できませんが薬理作用という観点で考えると

①アレグラがＨ１ブロッカーであるかぎり、2.-④-(2)の血管拡張作用のブロック、つまり逆に血管収縮作用による昇圧作用が想定できないか。

②明け方近い午前３時頃に発症していることから、いわゆるモーニングサージのような交感神経系の嵐といわれている自律神経系の乱れが生じ、そのような血圧上昇背景があるところにＨ１ブロッカーによる血管収縮作用が重複したとは考えられないか。

③アレグラは選択性の高いＨ１ブロッカーですが、口渇、便秘、排尿困難の副作用も報告されているので少なからず抗コリン作用も持っていると考えられます。アセチルコリンは血管拡張方向に作用しますからアレグラの併せもつ抗コリン作用によって血管収縮に作用して血圧上昇に作用したか。

④当日、普段は食さないような血圧を上昇させやすい食事をしてしまった。たとえば昇圧作用のあるチラミンを多く含む食材(ワイン、チーズ、チョコレート、柑橘類など)や甘草成分を甘味料とする食品をたまたま多く食べてしまったのではないか。

などなど色々な可能性はありそうですが、本人が内服拒否しているのでそれ以上は探求できそうになさそうです。

（終わり）

## 460)メサドンの鎮痛作用持続時間　（2023年3月13日）

メサドンは強オピオイドに分類されるがん性疼痛緩和薬の一つで、日本では経口薬しかありません。ある薬局さんでの話題ですがそのメサドン錠を内服できなくなりそうな在宅患者さんがいてヒドロモルフォン注射薬にオピオイドスイッチングするという主治医からの連絡がありました。主治医からはあるスイッチング計画が示されたのですが、その内容が妥当なのかを検討しようというものでした。

メサドンは添付文書に経口モルヒネからの等価換算がでていますが、交叉耐性が不完全すぎるため他のオピオイドとの等価換算ができないのが現状です。したがって今回のようにメサドン内服からヒドロモルフォン注射に変更しようと思っても等価変換表がないのでどのような用量設定をすればよいのかが不明確になるわけです。メサドン内服からモルヒネ内服への等価換算に関する報告がいくつか出されているので、それに基づいて一旦内服モルヒネ換算して、さらに内服モルヒネと注射ヒドロモルフォンへの等価換算をする荒技(？)があり、それを基準にしてレスキュー薬などを駆使して微調整しながらスイッチングが行われているようです。スイッチングするにしてもメサドンの内服ができなくなってから何時間後にヒドロモルフォンの注射を開始すればよいのか・・・これもまた難しいところですが、今回の事例では服用できなくなった翌日から注射を開始することになったようです。今回はオピオイドスイッチングの話題からメサドンを改めて見直してみて感じた私の疑問提起になります。

### 1.メサドン(メサペイン®錠)について

**①作用機序**

μ受容体刺激作用による鎮痛効果の他に興奮性神経伝達物質グルタミン酸のＮＭＤＡ受容体拮抗作用や中枢系セロトニン受容体(おそらくノルアドレナリン受容体も)への拮抗作用などにより鎮痛効果を増強させる。また中枢系Ｋチャネル拮抗作用もあり様々な副作用をひき起こし、メサドンの薬理作用は個人差が大きいと考えられている。

**②薬物動態**

バイオアベラビリティーは約８５％で、最高血中濃度到達時間(Tmax)は３．３～４．９時間、半減期(実際にはα相とβ相有り)は報告によりバラツキが見られるが添付文書では３７．２～３８．３時間と長く、定常状態に達する時間は約１週間を要するとある(計算上も３７．８時間×４．５半減期＝１７０時間＝７．１日と一致する)。代謝は肝臓のＣＹＰ３Ａ４と２Ｂ６により活性の無い代謝物になるものの約２１％が未変化体として尿中から排泄される(腎排泄寄与率=21％÷85%=0.25 でほぼ肝消失型薬)。またＣＹＰ３Ａ４と２Ｂ６の酵素誘導をするため代謝が促進される可能性もあり血中濃度推移に個人差が大きい原因となる。

**③用法用量**

１回５～１５ｍｇを１日３回経口投与する(添付文書)となっているので半減期($t_{1/2}$)を３８時間、投与間隔(τ)を８時間とすると投与間隔の中に半減期が０．２個しか存在せず次回投与には体内にまだメサドンがかなり残っていることになる。これは定常状態が存在することを示しており($\tau / t_{1/2} \leqq 3$)、定常状態の最高血中濃度は初回投与最高血中濃度(Ｃｍａｘ)の７．７倍にもなる(拙書「知って納得！薬のおはなし」の 30 ページ参照)。α相の半減期は短時間なので実際にはより低い定常状態の最高血中濃度になると思われ、添付文書の数値からは５．１倍と計算できた。

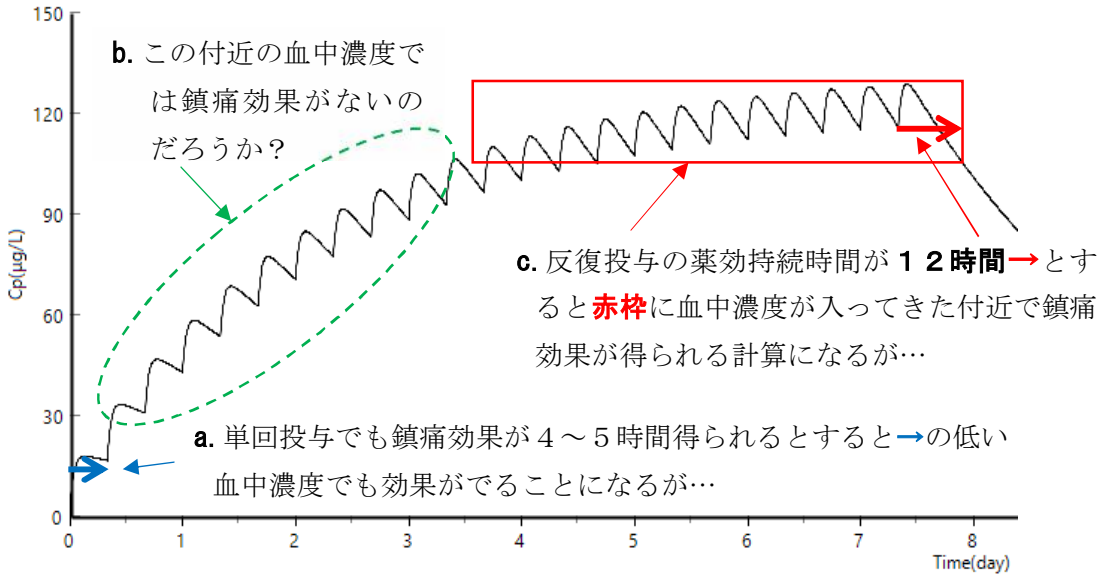
### 2.メサドンの鎮痛作用持続時間について　（ここからが私の疑問点）

“がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版”によれば「**薬効発現時間は約３０分と比較的早い**」、「**作用持続時間は単回投与で４～５時間、反復投与で８～１２時間**」と記されていますが何となく違和感がありませんか？一般に定常状態がある薬は定常状態付近で安定した薬理効果を発揮し

ますが、ここでは１回目投与でも効果があると言っているわけで矛盾しています。３種類の薬理学の本からメサドンの記事を抜き出すと“グッドマンギルマン薬理学第 11 版”は「経口投与では３０～６０分後に鎮痛効果が得られる」とありガイドラインと矛盾していません。一方“ラング・デール薬理学 8 版”では「作用発現は遅い」の記載があります。さらに“カッツング薬理学 9 版”では「鎮痛薬として使用される場合は最短８時間の投与間隔が必要」とあり血中濃度を一気に上げていかないと効果が出ない印象を与えます。薬理学の本でも微妙に鎮痛効果発現の表現が違っている感じがします。

## 3. メサドンの血中濃度シミュレーション

そこで Qflex の血中濃度シミュレーションを利用してみます。メサドンはα相とβ相が存在する血中濃度パターンを示しますが、ここでは単純に消失速度が一次式に従うと考えてシミュレーションしてみます。１０mg 内服時の AUC が 1027ng・hr/mL、Tmax が 3.3h、$t_{1/2}$ が 38h、バイオアベラビリティーが 85%として、１日３回８時間毎に内服した時のシミュレーションは下図の様になりました。




半減期が長い上に１日３回も服用するので定常状態では単回最高血中濃度よりかなり高い濃度で上下動を繰り返すパターンになっています。「**作用持続時間は反復投与で１２時間**」の記載は定常状態でも薬を追加しないと１２時間で鎮痛効果が消えると解釈できますから、血中濃度が図の赤枠で囲んだ定常状態付近にある時に鎮痛効果があると考えるべきでしょう。この図では４日目後半から鎮痛効果が得られそうです。２）で示した「**薬効発現時間３０分**」や「**単回投与時で４～５時間の作用持続時間**」は左下の→の部分になり、とても鎮痛効果が出るような血中濃度とは思えません。それでも単回投与で鎮痛効果があるのですから、その後は定常状態になるまで鎮痛効果が出てこないという何とも不思議な結論になってしまいます。私の解釈のどこが違っているのでしょうか？

ここでメサドンは低濃度ではμ受容体刺激以外の弱い鎮痛機序(NMDA 受容体拮抗作用等)が働き(図 **a**)、その後いくら増量してもその鎮痛効果の増強がない飽和状態や天井効果状態(したがって一見効果が無いように感じられる状態)が続く(図 **b**)が、定常状態付近からμ受容体刺激による強い鎮痛効果が現れだす(図 **c**)と考えると何となく説明できそうですが、果たして真相は？？？

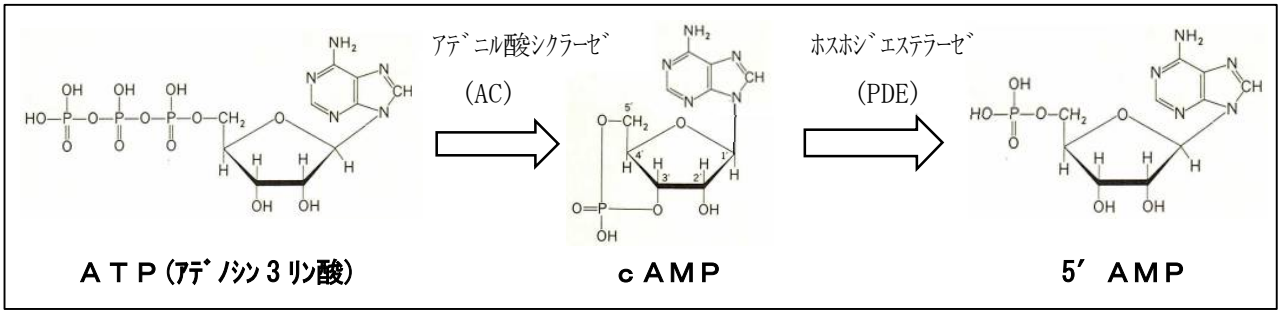
(終わり)

## 459） ｃＡＭＰの働き　　（2023 年 3 月 5 日）

ｃＡＭＰ（サイクリックＡＭＰ）は受容体や酵素の作用機序や薬の作用機序でもよく見かける物質ですが、改めてｃＡＭＰについてまとめてみたいと思います。薬理学系雑誌の特集号にでも掲載されていそうな話ですが私なりのまとめになります（なお今回ｃＧＭＰには触れていません）。

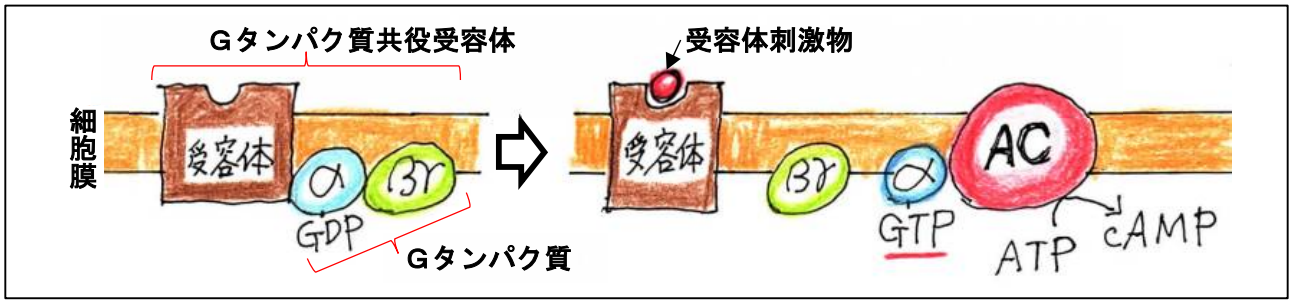
### 1. ｃＡＭＰの構造式と合成・分解

ｃＡＭＰ（通称キャンプ）はアデニル酸シクラーゼ（AC）というＡＴＰから環状エステルとして合成され、ホスホジエステラーゼ（PDE）によって分解され 5′ ＡＭＰとなり不活性型となります。




### 2. ｃＡＭＰの合成システム（著作権の関係があるかもしれないので図は手書きにしました）

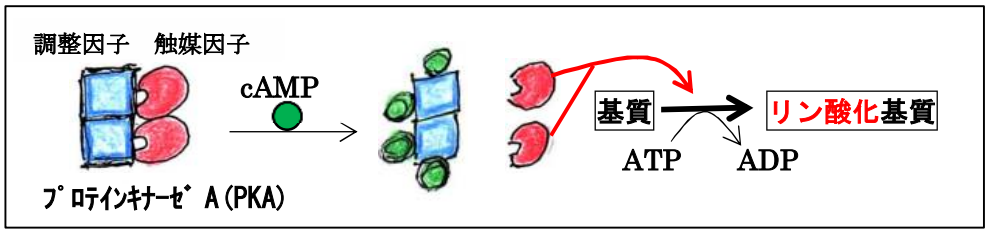
いくつかに分類される受容体の１つの分類である**Ｇタンパク質共役受容体**（ＧＰＣＲ）に連動して合成されます。下図の左側に受容体と隣接したα、β、γ因子からなる不活性状態のＧタンパク質共役受容体を示します。受容体に刺激物が結合するとα因子に結合していた GDP が GTP に置き換わり受容体から離れ細胞膜内にある不活性型アデニル酸シクラーゼ（AC）と結合しＡＣを活性型にします。活性型ＡＣはＡＴＰからｃＡＭＰを合成させます。なお GTP 等のＧが関与するためＧタンパク質と呼ばれます。




※α因子にはいくつかのサブタイプがあり**αs** はＡＣを活性化させｃＡＭＰを増加させますが、**αi** は活性型ＡＣを抑制してｃＡＭＰを減少させます。上の図は**αs** タイプの図になります。

### 3. ｃＡＭＰの作用先

ｃＡＭＰの主な作用先はプロテインキナーゼＡ（**ＰＫＡ**）というリン酸化酵素です。ＰＫＡは２個の調整因子と２個の触媒因子からなりｃＡＭＰが調整因子に結合すると触媒因子が離れてＡＴＰを利用して基質をリン酸化させます。このリン酸化された基質が細胞内で様々な役割を担っていきます。




### 4. β受容体の場合

前項までは一般論でしたのでβ受容体を具体例としてあげてみます。アドレナリンβ受容体はＧＰＣ

Ｒの１つで前項の**αs** タイプで**ｃＡＭＰを増加**する受容体になります。ｃＡＭＰの増加によってＰＫＡが活性化され細胞内にある基質のリン酸化を促進しますが、そのリン酸化によってその後の生体反応が促進される場合もあれば抑制される場合もあります。

**①生体反応が促進されるケース**

1. **脂肪細胞におけるβ3 受容体刺激**

脂肪細胞内のリパーゼ(ホルモン感受性リパーゼ：HSL)は活性型ＰＫＡによってリン酸化されると活性型リパーゼとなって中性脂肪の分解を促進し脂肪酸とグリセリン量を増やします。

2. **心筋細胞におけるβ1 受容体刺激**

心筋細胞内の活性型ＰＫＡによってＣａチャネルがリン酸化されＣａ$^{2+}$の細胞外から細胞内への流入を促進させ心筋収縮につながります。

**②生体反応が抑制されるケース**

1. **肝細胞におけるβ2 受容体刺激**

肝細胞内の活性型グリコーゲン合成酵素が活性型ＰＫＡによりリン酸化されることで不活性型グリコーゲン合成酵素となりブドウ糖がグリコーゲンへ変換されなくなるために血糖値が上昇します。☛β2 受容体刺激薬プロカテロールで血糖上昇の副作用記載があります。

2. **平滑筋におけるβ2 受容体刺激**

平滑筋収縮に関与する活性型ミオシン軽鎖キナーゼが活性型ＰＫＡによりリン酸化されると不活性型ミオシン軽鎖キナーゼになるため平滑筋の弛緩がおこります。☛プロカテロール等のβ２受容体刺激薬の気管支拡張機序になります。またβ3 受容体刺激でも上記の平滑筋弛緩は起こると考えられます。なぜなら膀胱平滑筋弛緩薬のミラベグロン(ﾍﾞﾀﾆｽ®)やビベグロン(ﾍﾞｵｰﾊﾞ®)の添付文書の作用機序に細胞内ｃＡＭＰ上昇の記載があることから類推できるからです。

## 5. α受容体の場合(ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝやﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝの受容体ですがβ受容体とは少し異なります)

**①α1 受容体**：Ｇタンパク質共役受容体の１つですがα因子は**αｑ**サブユニットで連携する酵素はＡＣではなく**ホスホリパーゼＣ(PLC)**で、合成される物質はｃＡＭＰではなく**イノシトール三リン酸(ＩＰ3)**になります。これは平滑筋を収縮させる物質になります。☛α1 遮断薬のプラゾシン(ﾐﾆﾌﾟﾚｽ®)やタムスロシン(ﾊﾙﾅｰﾙ®)は血管弛緩、前立腺弛緩作用があります。

**②α2 受容体**：これもＧタンパク質共役受容体の１つですがα因子は**αｉ**サブユニットで連携する酵素はＡＣなのですがＡＣを**抑制**して細胞内**ｃＡＭＰ量を減少**する方向に働くのでβ受容体とは真逆の作用を示します。☛α2 刺激薬にはアイファガン®点眼(房水産生減少)、アルドメット®錠(中枢性降圧作用)、テルネリン®錠(中枢性筋弛緩作用)、α2 遮断薬にはテトラミド®(抗うつ作用)などがありますが添付文書、インタビューフォームともにｃＡＭＰ減少に関する記載はありませんでした。

## 6. まとめ

ｃＡＭＰは受容体への刺激に応じて細胞内で増加する成分で、さらにその先にあるリン酸化酵素を活性化します。そのリン酸化酵素はさらにその基質をリン酸化してその基質がもつ作用を増強もしくは減弱させます(逆にｃＡＭＰを減少させる受容体もありました)。従ってｃＡＭＰは生体内反応の強弱の鍵を握る最初の物質と言えるでしょう。薬の作用機序を理解する際も一律にｃＡＭＰが増加するから作用が増強するとは考えずに個別に対応して理解する必要がありそうです。　　(終わり)

※本内容はラング・デール薬理学原著８版をメインにして構成しました。

## 458）トリプルワーミー　（2023 年 2 月 24 日）

時の移ろいと共に新しい用語もでてきますが先日薬剤師用の学習会資料を作っている際に参考にした月刊誌に「トリプルワーミー」という聴き慣れない用語が出てきました。レニンアンジオテンシン系（ＲＡＳ)阻害薬とループ系利尿薬とＮＳＡＩＤｓの３剤を併用すると「急性腎障害(ＡＫＩ)」をひき起こすリスクが高くなることは従来から言われていましたが、この３剤併用を「トリプルワーミー(Triple Whammy)」と呼ぶそうです。将来的にずっと使い続けられる用語かは分かりませんが、出現してきた以上、早速取り入れて使っていきましょう。ちなみに Whammy を私の手持ちの英和辞典で調べましたが掲載されておらずネット検索すると「不運、不幸、魔力」などとでてきて、Double whammy とは「二重苦」とありましたからトリプルワーミーは「三重苦」と訳せて三剤併用した際にそれぞれの副作用が重複してでるという意味になるのでしょう。以下、教科書的な話題になります。

### 1.ＲＡＳ阻害薬のワーミー

繁用される薬としては「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)とアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)」になります。これらの薬は腎臓の「輸出細動脈」に多く分布しているアンジオテンシンⅡ受容体(AT1 受容体)へのアンジオテンシンⅡの作用を弱めてアンジオテンシンⅡによる血管収縮を抑制し血管拡張することで糸球体内圧を減らして特徴的な腎保護作用を示します。しかし過剰に糸球体内圧が減少すると尿が作られにくくなり乏尿から無尿になりえます。つまり状況によっては「急性腎障害」になりかねません。「急性腎障害」は数時間～数日の間に急激に腎機能が低下する状態で、尿量減少、浮腫、食欲低下、全身倦怠感、意識障害などの症状がでて高 K 血症になると致命的にもなります。

### 2.ＮＳＡＩＤｓのワーミー

ＮＳＡＩＤｓは「シクロオキシゲナーゼ」を阻害してプロスタグランジンの合成を抑制する薬になります。腎臓の糸球体を出入りする細動脈には血管拡張性プロスタグランジンＥ$_2$やＩ$_2$に反応する受容体がありＮＳＡＩＤｓによってプロスタグランジン類が減少すると血管収縮に転じて特に「輸入細動脈」の収縮は糸球体への血流量の低下を招き「急性腎障害」を引き起こしかねません。

### 3.ループ系利尿薬のワーミー

前述のＲＡＳ阻害薬やＮＳＡＩＤｓが腎血管の収縮に関与して「急性腎障害」のリスクを高めるのは機序的には理解しやすいですが利尿薬の場合はどうなのでしょうか？ループ系利尿薬はヘンレ係蹄の上行脚部分にある「$Na^+/K^+/2Cl^-$共輸送体」を阻害し、これらのイオンの再吸収を阻害します。特に Na イオンの再吸収抑制作用がその先にある集合管での Na イオンの高濃度につながり浸透圧バランスによりそこでの水の再吸収が抑制されて尿量を増やすとされています。利尿薬ですから尿量を増やすのは当たり前の話ですが、では利尿薬なのに何故、乏尿や無尿になって「急性腎障害」になりうるのでしょうか？これまで参考にした資料によると「過度な」利尿効果によって体液量つまり血液量が減り「腎糸球体へ行くべき血液量が減る」ために急性腎障害が起こるとあります。つまりループ系利尿薬の効き過ぎによって起こるわけです。当たり前の話になってきましたが代表的なループ系利尿薬であるフロセミド、アゾセミド、トラセミドの添付文書の副作用の欄をみても乏尿や無尿の副作用の記載はないものの「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の中で「9.1.1 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者で急激な利尿があらわれた場合、血漿量の減少と血液の濃縮を来たし血栓塞栓症を誘発する恐れあり」とし、また「9.8 高齢者で特に心疾患等で浮腫のある患者では急激な利尿は血漿量の減少と血液濃縮を来し…」とあります。さらにフロセミドとトラセミドでは「13.過量投与では体液喪失により…**急性腎障害**…等を起こす」と明確に「急性腎障害」が記載されていました。心不全患者さんの場合は慢性心不全

に適応のあるＲＡＳ阻害薬とループ系薬剤の併用はよくあります。利尿効果が効き過ぎていない限りはダブルワーミーの可能性は低そうですが、そこへ腰痛や関節痛などで継続してＮＳＡＩＤｓが投与されるとどうなるでしょうか？急性腎不全のリスクが一気に高まりそうです。

## 4. ループ系利尿薬は腎輸入細動脈を収縮するのか？

以上当たり前の話を書いてきただけなので少し別の可能性も探ってみましょう。尿細管のヘンレ係蹄の上行脚部から遠位尿細管までの間の遠位尿細管の入口付近に**緻密斑**(マクラデンサ細胞)という部分があります。この組織の外側付近に糸球体があり輸入細動脈と輸出細動脈が接しています。「ガイトン生理学第 13 版」と「グッドマンギルマン薬理学第 11 版」によると①「糸球体ろ過量(GFR)」が何らかの原因で「減少」してくるとヘンレ係蹄上行脚部の流速が遅くなり $Na^+$、$K^+$、$Cl^-$の再吸収が増加して、遠位尿細管入口にある緻密斑に着くころには$Na^+$と$Cl^-$の尿中濃度が減少しています。緻密斑の細胞はこの NaCl 濃度の減少を感知してプロスタグランジンを分泌し「輸入細動脈を拡張」させます。さらに輸入細動脈と輸出細動脈にも作用しレニン分泌を促進し最終的にできたアンジオテンシンⅡが特に「輸出細動脈に作用し収縮」させます。これら２つの作用により糸球体内圧が上昇して「糸球体ろ過量を増加」させて正常に戻します。②何らかの原因で「糸球体ろ過量が増加」した時にはヘンレ係蹄上行脚での NaCl の再吸収が量的に追いつかなくなり緻密斑での NaCl 濃度が増加し、今度はアデノシンが分泌されてレニン分泌を抑制し、かつプロスタグランジンは分泌しないので「糸球体ろ過量を減少」させます。要するに健常時は「糸球体ろ過量を一定にするための調節機構」が働いているわけです。

ここで「ループ系利尿薬」を登場させます。ループ系利尿薬によってヘンレ係蹄上行脚の再吸収用の共輸送体が阻害されると尿細管内の$Na^+$、$K^+$、$Cl^-$濃度は上昇します。すると緻密斑部分で$Na^+$と$Cl^-$の高濃度を感知して輸入細動脈を収縮させ輸出細動脈を拡張させる方向に働き「糸球体ろ過量を減少」させます。つまりループ系利尿薬を**過剰に**投与すると乏尿や無尿につながり急性腎障害の引金になりかねないという話になります。ここにＲＡＳ阻害薬やＮＳＡＩＤｓを併用すると「急性腎障害」のリスクを一段と高めることになるでしょう…という「**ループ系利尿薬は間接的に腎輸入動脈を収縮する**」という展開に持って行きたかったのですが、実は前述のグッドマンギルマン薬理学第 11 版で「**ループ系利尿薬は緻密斑での NaCl の再吸収を阻害するため緻密斑は NaCl 濃度を感知しなくなる**」という一文を見つけてしまいました。つまりループ系利尿薬は上行脚の「$Na^+/K^+/2Cl^-$共輸送体」ばかりでなく、濃度差を感知するための**緻密斑細胞内への$Na^+$や$Cl^-$の輸送も阻害する**というのです。その結果ループ系利尿薬の投与時に緻密斑は増加した NaCl 濃度を感知できず前述①の「糸球体ろ過減少時」として対応することになり常に尿量を増加する方向(利尿)に働くことになります。ということで結局この４)項の記載は何だったのかという話になってしまいました。ここまで読まれた方がたにはお詫び申し上げます。

それでもしつこく言うならばループ系利尿薬は遠位尿細管にある NaCl 共輸送体も本当に阻害しないのかとか、その NaCl 共輸送体を阻害するサイアザイド系利尿薬は緻密斑の NaCl の輸送体も阻害しないのかという疑問も生じてきますが残念ながら私には分かりませんでした。

**最後に問題です。**私が以前経験したケースで１５種類の薬を内服していた在宅患者さんが風邪にかかり葛根湯エキスが追加処方されたことがありました。しかし最初の１、２包を飲んだ時点で尿閉になったのです。トリプルワーミー以外にも急性腎障害には注意が必要な例でしたが、葛根湯エキスの追加がなぜ尿閉につながったのでしょうか？　　…簡単な問題でしたね。

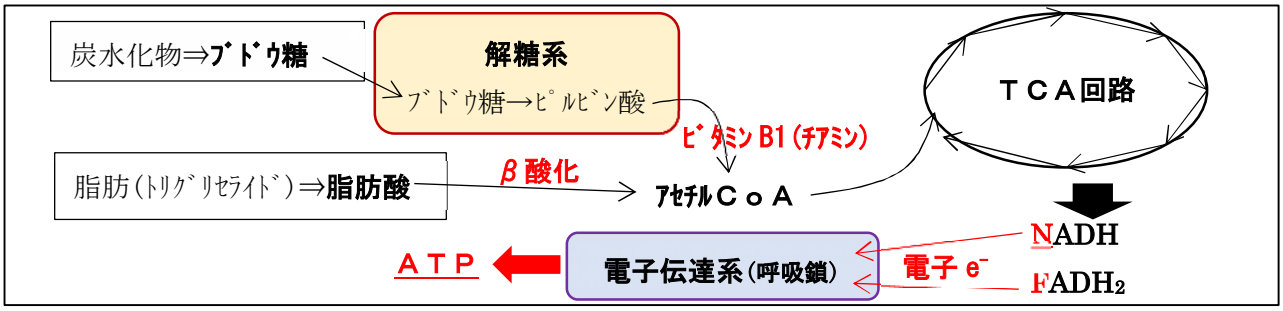
(終わり)

## 457)ＡＴＰの内服一般用医薬品　（2023 年 2 月 14 日）

ＡＴＰ(アデノシン三リン酸)は医療用先発医薬品としてはアデホス®錠・顆粒と注射薬があります。昔からＡＴＰを内服しても効果が期待できないのではないかという疑惑がありましたが、今月の登録販売者向け学習会では一般用医薬品のＡＴＰ配合の滋養強壮保健薬を取り上げました。今回はそれに関連した問題提起型のお話になります(ＡＴＰ関連ニュースは本 451 号でも触れました)。

### 1. ＡＴＰ（アデノシン三リン酸）とは

体内で合成される高エネルギー物質で様々な体内反応のエネルギー源となり特に筋肉を動かす際には大量に消費されます。体の中では非常に重要な働きをする物質なのは確たる事実です。合成される場所は細胞内のミトコンドリアになりますがざっくりとした合成過程は以下のようになると思います。




### 2. アデホス®のインタビューフォームからＡＴＰの体内動態をみると

**①アデホス®腸溶錠のインタビューフォーム「(2)臨床試験で確認された血中濃度」から**

「120mg を単回投与した時、投与後 60 分で上昇の傾向を認めたが統計的には非投与時との有意差を示さなかった」とあります。

☛ほぼ吸収されていないと考えて良い表記だと思います。一般用医薬品の ATP の 1 回投与量は 20mg なので 120mg でさえ吸収の証拠がないのに 1/6 量ではなおさら意味のある吸収はされていない？

**②アデホス®注射薬のインタビューフォーム「6. 代謝(1)代謝部位及び代謝経路」から**

「ATP は静注されると急速にアデノシンに分解される」とあります。

☛体の各部位に ATP として届けられるとはほぼ考えられない表記だと思われます。アデノシン自体にも薬理作用がありますが、カッツング薬理学(9 版)を見るとアデノシンの項目がありその作用機序には「血中の半減期は１０秒以下である」とあります。

以上から「**ＡＴＰを内服してもほとんど吸収されない。たとえ吸収されたとしても直ぐにアデノシンに変化してしまい本来のＡＴＰの作用は示せない。薬理作用を示すアデノシンでも急速に血中から消えていきその効果は超短時間に限定される**」という結論が導きだせそうです。

☛適応外になりますが発作性上室性頻拍に対して一過性の効果を期待して急速静注されることがあるようです。副作用として一過性の房室ブロックが生じる場合があるもののその発現期間が極めて短いので安全性が高いとされていますから副作用からも作用時間の短さが分かります。一方内服薬では１日 300mg の大量投与でメニエール病に伴うめまいへの適応を持っていますが臨床試験も 1980 年代と古いもので現在の評価法ではどのような結果になるのか疑問です。

### 3. 一般用医薬品のＡＴＰ配合製品

現在一般用医薬品として販売されている商品は「アデホス®」を販売している興和株式会社の製品「キューピーｺｰﾜｺシテクター(以下、ＱＫ)」と「パニオンｺｰﾜ錠(以下、ＰＫ)」の**２種類に限定**されます。2006 年にＡＴＰはスイッチＯＴＣ薬の成分として認可され、その配合薬は「第１類医薬品」として販

売されました。さらに 2011 年には「第２類医薬品」となり登録販売者も販売が可能になりました。これらの薬は「滋養強壮保健薬」の分類となっており、その中でＱＫは「ビタミンＢ１主薬」、ＰＫは「その他」の位置付けになっています。ＡＴＰの配合意義に私は懐疑的なことやそれぞれの適応症がビタミンＢ１主薬のＯＴＣ医薬品に似ているため典型的なビタミンＢ１主薬製品である「アリナミンＡ(以下、ＡＡ)」も併記した成分表を以下に示します(数値は１日量でＡＡは１回３錠として)。

| 分類・成分 | ＱＫ | ＰＫ | ＡＡ | 主薬時１日量※ |
|---|---|---|---|---|
| 医薬品分類 | ２類 | ２類 | ３類 | |
| ＡＴＰ | 60mg | 60mg | － | |
| ベンフォチアミン(Ｂ１) | 100mg | | － | 5～100mg |
| チアミンｼﾞｽﾙﾌｨﾄﾞ(Ｂ１) | － | 24mg | － | 1～30mg |
| フルスルチアミン(Ｂ１) | － | － | 100mg | 5～100mg |
| オキソアミヂン末 | 60mg | － | － | |
| シアノコバラミン(Ｂ１２) | 60μg | 60μg | 60μg | 補佐 1～60μg |
| リボフラビン(Ｂ２) | | 1.5mg | 12mg | 補佐 2～12mg |
| パントテン酸カルシウム | 30mg | － | 15mg | 補佐 5～30mg |
| トコフェロール(E) | 50mg | － | － | 補佐 10～100mg |
| ガンマオリザノール | 10mg | － | － | 補佐 5～10mg |
| ピリドキシン塩酸塩(Ｂ６) | － | 24mg | 20mg | 補佐 5～50mg |
| １日当り価格※ | 149 円 | 92.3 円 | 66 円 | |

※滋養強壮保健薬のビタミン含量はあるビタミンが主薬か補佐薬になるかで厚労省により決められています。なお１日当りの価格は私の近所の薬局やドラッグストアで調査算出したものです。

## 4. 今回の結論のようなもの

１）項からＡＴＰ合成を増やすための必要な成分はまず最初の炭水化物と脂肪になりますが、これらを増やすと肥満になりかねないので適切ではないでしょう。ＡＴＰ合成途中に登場するビタミンとしてはビタミンＢ１(チアミン)があります。さらにＮＡＤＨを構成する**Ｎ**は**ニコチン酸**を意味しこれもビタミンＢの１種です。また$FADH_2$を構成する**Ｆ**はフラビンを意味し**リボフラビン(ビタミンＢ２)**が含まれています。ＡＴＰが不足気味の人にＡＴＰそのものを補給するのは２）項の考察から意味がないと考えるとＡＴＰ合成反応を補佐するビタミンＢ群の補給が有用ではないかと考えられます(とは言え食餌摂取量が非常に不足しているような人限定でしょう)。となると３薬共通にビタミンＢ１成分は入っているもののＱＫとＡＡが満量なのに対してＰＫは上限量の８０％量になります。ニコチン酸はいずれの製品にも含まれていませんからリボフラビン(ビタミンＢ２)を見るとＱＫには含まれておらず、ＰＫは補佐薬としての規定量下限(２ｍｇ)以下、規定量上限(１２ｍｇ)の満量はＡＡのみになります。

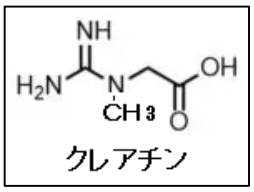
他の成分をどう考えるのだという問題は残されていますがＡＴＰを増やす視点に立つと**ＡＴＰそのものの投与が懐疑的と判断するならば**「アリナミンＡで十分じゃないか」という話になります。恐らくですがＡＴＰというスイッチＯＴＣ成分を入れたためにＡＴＰ配合製品の１日価格は高くなっています。利用者負担を考慮しても安いアリナミンＡで十分じゃないかという話になります。

(終わり)

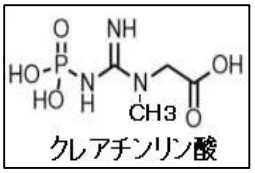
## 456）ＢＵＮとＣＲＥの比　（2023 年 2 月 5 日）

ＢＵＮ/ＣＲＥ比は拙書「知って納得！薬のおはなし」238p でも取り上げた話題ですが、今年１月の薬剤師向け学習会の症例検討の中でも出てくる話題となったので改めての登場になります。

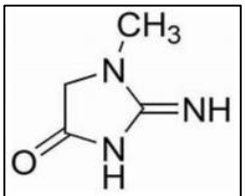
### 1. 血清クレアチニン値（ＣＲＥ）とは



クレアチン



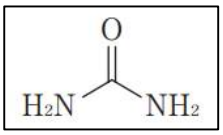
クレアチンリン酸



クレアチニン（CRE）

クレアチニンが血中に出てくるまでの過程は次のようになります。アミノ酸のアルギニンとグリシンの反応が起こる腎臓をその合成の出発点として最終的に肝臓で合成されたクレア**チン**(右図上)が筋肉に運ばれ筋肉内のＡＴＰを利用してクレアチンリン酸(右図中)に変化して筋肉細胞内に蓄えられます。筋肉が動く際にはエネルギー源のＡＴＰを消費しますがＡＴＰ不足となった時にクレアチンリン酸とＡＤＰが反応してクレアチンとＡＴＰが生じてＡＴＰを補給します。この時に筋肉細胞内でできたクレアチンは再度リン酸化されクレアチンリン酸として蓄えられるか非可逆的な反応によりクレア**チニン**(ＣＲＥ：右図下)となり老廃物として血中へと放出されます。このクレアチニンは腎臓の糸球体からろ過され、途中尿細管から再吸収されずに尿中にとどまり体外へ排泄されます。一部は血中から尿細管内へ排泄されますが再吸収されないため血中のＣＲＥの上昇は腎機能低下の良い指標となります。次に述べるようにＢＵＮが様々な要因のため必ずしも腎障害を反映しない可能性があるのに対してＣＲＥは筋肉量に左右されるものの腎障害の早期から上昇するので腎機能評価という意味ではＢＵＮより優れていると言えます。

### 2. 血中尿素窒素（ＢＵＮ）とは




ＢＵＮはBlood Urea Nitrogenの略で、血中の尿素濃度を反映する検査値ですが実際には尿素の中に含まれる窒素量を意味しているため尿素量そのものではありません。尿素は分子量が６０の分子で窒素原子を２個含んでいます(右図)。窒素(N)の原子量が１４ですからＢＵＮの値から実際の尿素量を計算するには２．１４倍すれば良いとなります。尿素はタンパク質が分解されたアミノ酸を原料として肝臓の尿素回路を介して合成されます。尿素に含まれる二つの窒素(N)原子は尿素回路を含む種々の反応を経た後、最終的にアンモニアとアスパラギン酸の窒素に由来しています。ともかく**アミノ酸の窒素**の最終代謝物が**尿素**になり、そのほとんどが腎臓を介して尿中に排泄されます。従って腎機能が低下するほど尿素は排泄されにくくなり血中濃度が高くなるため腎機能評価の指標の一つとして利用されるわけです。なお尿素は糸球体ろ過後、尿細管から４０～６０％が再吸収され血中へ戻りますが尿素自体は生体内ではもはや再利用されないとされています(血中から消化液に移行した尿素が腸管内に出て腸内細菌の働きでアンモニアとなり吸収された一部がアミノ酸に変換されるルートがあるにはありますが)。尿素は主な由来がタンパク質になるのでＢＵＮは腎機能が低下する以外にも上昇する場合があります。たとえば高タンパク食の摂取、何らかの原因による筋肉の損傷に伴う筋タンパク質分解、火傷や悪性腫瘍による組織タンパク質の分解などがあります。また消化管出血でその血液中に含まれるタンパク質が腸内細菌によりアンモニアにまで代謝され、そのアンモニアが吸収されて尿素回路を経て血中尿素量を増やすケースもあります。また下痢や大量の嘔吐、その他の要因による脱水によって血液が濃縮されてＢＵＮ値が上昇する場合もあります。以上のことからＢＵＮのみをもって腎機能低下の指標として利用するには判断の過ちをもたらす可能性が高くなります。ところで一般に腎機能が低下する時、ＢＵＮ上昇はＣＲＥ上昇より遅れてくると言われていますがどういう理由からなのでしょうか？尿素が尿細管から再吸収されることを考えるとＢＵＮの値はアミノ酸代謝由来の尿素と血中に再吸収された尿素を合算した値と考えられます。腎機能が

低下してくると排泄される尿素量は減り血中濃度を上げる方向になりますが、再吸収される尿素量は減るためこちらは血中濃度を減らす方向に働きます。これらの強弱関係は定かではありませんがある程度の相殺期間が存在する分、ＢＵＮの上昇はＣＲＥより遅れてくるのではないでしょうか。

ちなみに尿素は構造上水素結合しやすい性質を持っているため、アミノ酸同士の水素結合で高次構造を保っているタンパク質に作用すると水素結合部分で置換してタンパク質の高次構造を緩めてタンパク質を変性させたり、水とも結合しやすく保湿作用を示したりします。

## 3. ＢＵＮとＣＲＥの比から何を読み取るか

腎機能が低下すると二つの検査値は上昇してきますが、前述したようにＢＵＮは腎機能低下以外でも上昇する要因があります。腎機能が正常であればＢＵＮとＣＲＥの比(BUN/CRE)は基準値から考えて１０～２０になると思われます。腎機能のみが低下すると比は前述した理由で１０を切るケースがでてきますが、この比が逆に２０を超え出すと腎機能低下以外のＢＵＮに関連する何か異変があると考えられそうです。拙書「知って納得！薬のおはなし」でも紹介しましたが私の知る患者さんの場合ではＢＵＮが３２．１㎎/dL に対してＣＲＥは１．０７㎎/dL で比としては３０とかなり高い患者さんでした。後日その患者さんは脆弱化した胃壁から血液が徐々に胃にしみ出すような状況だったことが分かりました。吐血の血の色も黒っぽく新鮮血というより長時間胃内に貯留していた酸化型の血液だったようです。

今回の学習会は「日経ＤＩプレミアム版(2023 年１月号)の“検査値の生かし方”」の症例を検証する目的で実施したのですが、その症例のＢＵＮが２５．１㎎/dL に対してＣＲＥは１．１５㎎/dL で比率は２１．８でした。ＤＯＡＣのアピキサバンを服用しているので消化管出血の可能性を疑う薬剤師の意見も掲載されていましたが、もう一人の薬剤師は「ＭＣＶ(平均赤血球容積)」の値が経時的に下がり基準値の下限に近づいていることから「脱水」傾向があるという指摘をしていました。ＭＣＶは私にとっては自分の検査結果を見る際の項目でしかなく前号で紹介した検査値付き処方箋には記載はなく、患者さんから見せてもらった検査結果票をくまなくチェックした時にしか注目しないような項目ではないでしょうか？と思うとこの意見を述べた薬剤師の観察力と知識には驚かされたというのが個人的な感想になります。ＭＣＶとは mean corpuscular volume(平均赤血球容積)の略で次式で計算されます。

ＭＣＶ(fL)=ヘマトクリット値(%)×10/赤血球数($10^6$/μL)　　(基準値：85～102fL)

今回の症例では約５カ月の間に９４．２から８７．０に徐々に下がっていました。この数値変化は基準値内とは言え徐々に下降していくところに目を付けたようです。赤血球の容積が徐々に小さくなっているのは脱水によって血液が濃縮されたためだろうというわけです。さらに放置すると小球性貧血になる恐れがあるとも指摘しています。ただ本例ではＳＧＬＴ２阻害薬ジャディアンス®が処方されていましたがその副作用の脱水に関する記載はありませんでした。ちなみにＭＣＶは赤血球恒数と呼ばれるものの一つでヘモグロビン値やヘマトクリット値以外で貧血の診断や貧血の病態分類に用いられる指標となり他にＭＣＨ(平均赤血球ヘモグロビン量)とＭＣＨＣ(平均赤血球ヘモグロビン濃度)があります。

私なら「アピキサバンによる消化管出血の副作用」や「ジャディアンスによる脱水の副作用」の観点からアプローチしそうなＢＵＮ/ＣＲＥ比高値の症例でしたが、小球性貧血の心配にまで言及するのはまさに診断学を身につけようとする薬剤師のミニ医者化と言える気がします。今、何が薬剤師に求められているのかを改めて考えさせられるのが臨床検査値への理解と応用です。　　(終わり)

## 455) 検査値付き処方箋の取り扱い　（2023 年 1 月 31 日）

私が契約している１月の薬局グループの薬剤師向け学習会のテーマは「検査値の生かしかた」でしたが近年は検査値付き処方箋を見る機会も多くなってきました。その検査値を薬局薬剤師が見た以上、薬に関する検査値異常を見逃して患者さんに副作用等の不利益を与えた場合に薬剤師にもその責任が附随してくることは言うまでもないでしょう。現に見逃したことによるインシデント例やアクシデント例も耳に入ってきています。検査値付き処方箋を受け取った薬剤師は「**多忙な薬局業務の中でどのように効率的に検査値を見ていくべき**」なのでしょうか？一定規模のグループ薬局ではその薬局方針の基に系統的に適切に判断されていると思いますが、言い方は悪いですが場当たり的に対応しているような薬局さんや薬剤師さんへ個人的な提案をしてみたいと思います。要するにずぼらな私がもしも現場の薬剤師だったらやりそうな方法という意味でとらえてください。

### 1. 私が住む富山県内における検査値付き処方箋の検査値項目一覧

| 分類 | | 検査項目 | ＳＴ病院 | ＫＴ病院 | ＫＣ病院 | ＴＤ病院 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 腎臓 | | ＣＲＥ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | ＢＵＮ | ○ | － | － | － |
| | | ｅＧＦＲ | － | ○ | ○ | ○ |
| 尿酸 | | ＵＡ | ○ | ○ | ○ | － |
| 肝臓 | 肝実質細胞障害 | ＡＳＴ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | ＡＬＴ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | ＬＤＨ | ○ | － | － | － |
| | 胆道系障害 | ＡＬＰ | ○ | － | － | － |
| | | γＧＴＰ | ○ | － | － | － |
| | | Ｔ－Ｂｉｌ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 肝機能障害 | ＡＬＢ | ○ | － | － | － |
| 血球・血液 | | ＲＢＣ | ○ | － | － | － |
| | | ＷＢＣ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | 好中球数 | － | ○ | － | － |
| | | ＰＬＴ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | Ｈｂ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 電解質 | | Ｎａ | ○ | － | － | － |
| | | Ｋ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | Ｍｇ | － | ○ | － | － |
| | | Ｃａ | ○ | － | － | － |
| | | Ｃｌ | ○ | － | － | － |
| | | Ｐ | ○ | － | － | － |
| 血液凝固 | | ＰＴ－ＩＮＲ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 筋崩壊 | | ＣＫ(ＣＰＫ) | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 炎症 | | ＣＰＲ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 脂質異常 | | ＬＤＬ－Ｃ | ○ | ○ | ○ | － |
| 甲状腺 | | ＴＳＨ | ○ | ○ | ○ | － |
| 糖尿病 | | ＨｂＡ１ｃ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | ＧＬｕ | ○ | － | － | － |
| 検査項目の数 | | | ２６ | １８ | １６ | １３ |
| 身長 | | ｃｍ | － | ○ | ○ | ○ |
| 体重 | | Ｋｇ | － | ○ | － | ○ |
| 体表面積 | | ｍ² | － | ○ | ○ | ○ |

この表の分類は私なりの分類で検査項目によっては他の臓器障害を反映していることは言うまでもありません。今回は効率性を求めてこれらの検査値項目の中で「**薬を交付する前に見逃せない検査値**」をチョイスしていく試みになりますから賛否両論あるのは承知のうえでの話になります。

### 2. 検査値を見る視点を考えてみる

薬剤師である以上、「薬に関連する」検査値を見るのが妥当だと思います。薬に関連するみかたには次の二つがあるはずです。

**1.「薬の効果」を判定するために見る**

**2.「薬の副作用」をチェックするために見る**

個人的な感想になりますが薬剤師は薬物療法における「**安全管理者の立場**」であるべきだと思っています。そう考えるならば「**薬の副作用**」の視点で検査値をみることに比重をかけてもよいのではないでしょうか。もちろん患者さんとの話を膨らませたり服薬指導を充実させたりするためには効果判定のために検査値を見る必要もあるでしょうが、二者択一の選択をするならば患者さんへの薬の危険回避を意識した副作用のための検査値チェックが優先されると思います。

さらに副作用をチェックすると言ってもここにも次の二つの視点が考えられると思います。

**1.副作用が起こる前に見る検査値**

特に重篤な副作用を発生させない「副作用防止のため」にチェックするもので「薬を渡す際の重要な位置付けとなる」検査値になります。

**2.副作用が起こった後に見る検査値**

必ず起こるとは限らない副作用が起こった際に、その原因究明のためにチェックするもので「薬を渡す際にはそれほど重要な位置付けとはならない」検査値になります。

ここではあえて明確に概念分けをして優先性をつけて日常業務の中で見るべき検査値を選択していくことにします。つまり「**1.副作用が起こる前にみる検査値**」に着目して副作用の発症を防止するために「**薬を交付する前に見逃せない検査値**」を選択していく作業になります。

## 3.ＳＴ病院の検査値付き処方箋にみる検査値項目から選択してみる

ＳＴ病院の検査項目は４病院の中で最も多い２６項目がありますので、その中で副作用発生防止のために必要な「**薬を交付する前に見逃せない検査値**」を選択していきたいと思います。下記の考察の中で**重要**としている検査値になります。重要としなかった検査値は(と考えました)と言い訳をしています。

**1.腎機能(CRE,BUN)**

腎排泄型薬の副作用発現予防のためには重要な項目であり、減量の提案もできます。中でも特に **CRE** は**重要**です。**eGFR** はむしろ CRE より**重要**ですがＳＴ病院の場合は項目がなく、また身長、体重などの記載もないため患者さんからそれらを聞き出して標準 eGFR や個別化 eGFR を計算する必要があります。

**2.尿酸値(UA)**

主に治療薬の効果確認に利用されます。利尿薬やＡＲＢの副作用チェックにも利用できますが薬交付前に見逃せない検査値という位置付けではない(と考えました)。

**3.肝機能(AST～ALB)**

抗がん剤やロミタピド(ｼﾞｬｯｸｽﾀﾋﾟｯﾄﾞ®)など事前に肝機能検査を必要とする特殊な薬効群や薬剤に限定されるので、それらの処方がなければ薬交付前に見逃せない検査値という位置付けではない(と考えました)。肝消失型薬が肝検査値の悪化と副作用発現に必ずしも相関しないことも理由の一つです。

**4.血球・血液(RBC～Hb)**

これも抗がん剤などで事前の血球数が投与量に関連する場合などを除けば、血球・血液に関する予期できない重篤な副作用が起きた時にチェックしても良いと思われ薬交付前に見逃せない検査値という位置付けではない(と考えました)。

**5.電解質(Na～P)**

これら電解質の中でも高Ｋ血症には注意が必要で、その初期には特に自覚症状がないものの高値になるほど心臓機能を抑制するため心臓疾患に問題ある人は注意が必要になります。処方頻度の高いＡＲＢ、ＡＣＥＩ、抗アルドステロン薬の副作用でも起こりうるため継続的な血清Ｋ値の観察が必要という意味で電解質の中でも特に **K 値**は重要としました。

**6.血液凝固(PT-INR)**

対象薬はワルファリンに限定されてしまいますが高値は重大な出血の副作用の予測、低値は血栓形成の薬効不足に反映されるので**PT-INR**は重要な位置付けと考えました。

**7.筋崩壊(CK もしくは CPK)**

筋肉や心筋の崩壊で数値が上昇しますがスタチン単独又は原則併用禁忌から併用注意となったスタチンとフィブラート併用による横紋筋融解症を含む筋障害のチェックで**CK(CPK)**は重要と考えました。

**8.炎症(CRP)**

関節リウマチ、感染症、外傷、がんなどの炎症性疾患における薬剤の効果チェックに有用ですが薬交付前に見逃せない検査値という位置付けではない(と考えました)。

**9.脂質(LDL-C)**

脂質異常症治療薬の効果チェックに有用で薬歴記載には必須とも言える検査値ですが、薬交付前に見逃せない検査値という位置付けではない(と考えました)。

**10.甲状腺(TSH)**

甲状腺ホルモン剤や抗甲状腺ホルモン剤の効果チェックには有用ですが薬交付前に見逃せない検査値という位置付けではない(と考えました)。

**11.糖尿病(HbA1c、GLu)**

糖尿病治療薬の効果判定にも利用されますが、治療薬による低血糖の存在もしくは低血糖をひき起こしうるかを推測する際にも有用なため血糖値管理の指標となる**HbA1c**、さらに平均血糖値の HbA1c だけでは判断のつかない低血糖の存在予測が可能かもしれない**GLu**(血糖値)も重要と考えました。

以上のように「**薬を交付する前に見逃せない検査値**」として５分野**７項目(CRE、eGFR、K、PT-INR、CK、HbA1c、GLu)**を選択してみました。これは私が勝手に決めた最低限度の７項目なのでもちろん異議のある方もおられると思いますが、現段階における個人的見解と受け止めてください。

## 4.富山県内四つの病院が処方箋に添付した検査値の検証

**①ＳＴ病院の検査項目**

・４病院の中で最も多い２６項目あり最も少ないＴＤ病院の２倍の数があります。
・私が勝手に決めた「**薬を交付する前に見逃せない７検査値**」で eGFR を除く６項目を含んでいます。標準ならびに個別化 eGFR を計算するための身長・体重の公開がない点が残念です。
・処方された薬剤の効果のチェックや薬剤の副作用が起こった際の原因究明になりそうな検査値が多数あるのは「**薬の交付後の患者フォローに役立つ検査値**」としてはありがたいと思います。

**②ＫＴ病院の検査項目**

・私が勝手に決めた「**薬を交付する前に見逃せない７検査値**」で GLu を除く６項目を含んでいます。血糖コントロールは HbA1c で管理可能ですが低血糖存在の予測は採血した時間帯にもよりますが、できればあった方が良かったかなと思います(患者さんから聞き出すしかありません)。
・特徴的なのは他３病院には無い「好中球数」と「Ｍｇ」の項目です。好中球は白血球の一つですがその数によって抗がん剤用量決定の目安になったり重大な副作用の目安にもなります。Ｍｇ値を取り上げたのは高齢者への漫然としたカマ投与で高Ｍｇ血症になるのを警鐘するためでしょうか？
・患者さんの身体情報の記載はＳＴ病院と較べ個別化 eGFR 算出や抗がん剤用量の評価につながります。

**③ＴＣ病院の検査項目**

・ＳＴ病院より１０項目少ない検査項目数なので外部公開に際しかなり精査された様子が感じとれます。
・ＳＴ病院よりも少ない項目ながらも処方された薬の効果判断に利用できる UA(尿酸値)、LDL-C(悪玉コレステロール値)、TSH(高齢者で多くなる甲状腺機能異常評価)などもＫＴ病院同様に残されています。
・患者さんの身体情報が身長と体表面積で体重が無いのがやや難点なところでしょうか。

**④ＴＤ病院の検査項目**

・ＳＴ病院の半分の１３項目と４病院の中で最も少ない項目になっています。

・私が勝手に決めた「**薬を交付する前に見逃せない７検査値**」ではGLuを除く６項目を含んでいます(表中の赤丸)。GLuはＫＴ病院やＴＣ病院と同様にあっても良かったかなと思う検査値です。

・患者さんの身体情報の身長、体表面積の他に体重も記載されておりＴＣ病院が体重を体表面積から逆算しなければならない手間があるのと較べると有用な情報源だと思います。さらに「体重測定の年月日」が記載されているのも身長がさほど経年的な変化が見られない代わりに体重は変動が大きいことを考えると目の前にした患者さんの体型に違和感を覚えた際 eGFR が正確な値なのかという疑問を与えてくれるので有り難い情報だと思われます(ＫＴ病院にも同様の記載があります)。

・ただ「**交付した後の薬の治療効果を見る**」という視点から検査項目をみた場合は処方頻度の多い薬の対象となる「尿酸値(UA)」や「脂質異常症(LDL-C)」の項目がないのは他の病院情報と較べると残念な点だと思います。しかし今回の私の目的が「**多忙な日常業務の中で薬の交付時に最低限確認しておきたい検査値の抽出**」にあったのでＴＤ病院の項目はほぼ条件を満たしており、かつ全体の項目数が少ないため見やすくて良いのではないかと思いました(ＴＤ病院が私のかつての職場だったというひいき目があるのは認めますが…)。

## 5.７検査値以外の取扱いは

せっかくの医療機関からの情報を活かさない手はありませんから薬を交付した後での薬歴入力時のアセスメント(A)や次回確認する事項(ＰもしくはＯｐ)に利用していきます。患者さん個々の病状に応じてどの検査値を利用するかは個別の判断になります。Ｏｐに記載された「○○検査値確認」は次回に該当検査値を確認するという「**継続的な薬学的管理**」につながっていきます。

## 6.まとめ

・現段階の調剤報酬では薬局薬剤師業務の主眼が「**物(薬)から人(患者)へ**」の流れになっているのは明らかです。この調剤報酬改定の流れは今後もしばらく続くでしょう。

・そのため薬局薬剤師に課せられた業務数はかなり多くなっているのは事実だと思います。そして検査値の公開は薬剤師業務のさらなる増加を意味しています。しかし求められる全ての業務項目をこなそうとすると目の前にいる患者さんの待ち時間を確実に増やすでしょう。

・患者さんはツライ症状を軽減するべく本来自分がやるべき仕事などを犠牲にして病院や薬局に来ているわけですから待ち時間を減らすためにできる限り業務効率を良くする必要があり、その対策の一つとして今回提案したような検査値を効率良くチェックしていくという手段があると思います。ただ予め検査値ごと処方箋ファックスが送られてくる場合は患者さんが来られる前にゆっくりと考えることができるので臨機応変に対応して頂きたいと思います。

・今回の私のニュースを国が今薬局薬剤師に求めている様々な業務(ある意味では理想論)に真面目に取り込んでいる薬剤師が業務過多となり疲弊しないための「抜け道的な方法」と思われる方もおられるとは思いますが、理想と現実の乖離は確実に有りそのハザマで頑張っている薬剤師達への少しでも実利的、理論的な根拠になればとの思いでの提案になります。

(終わり)

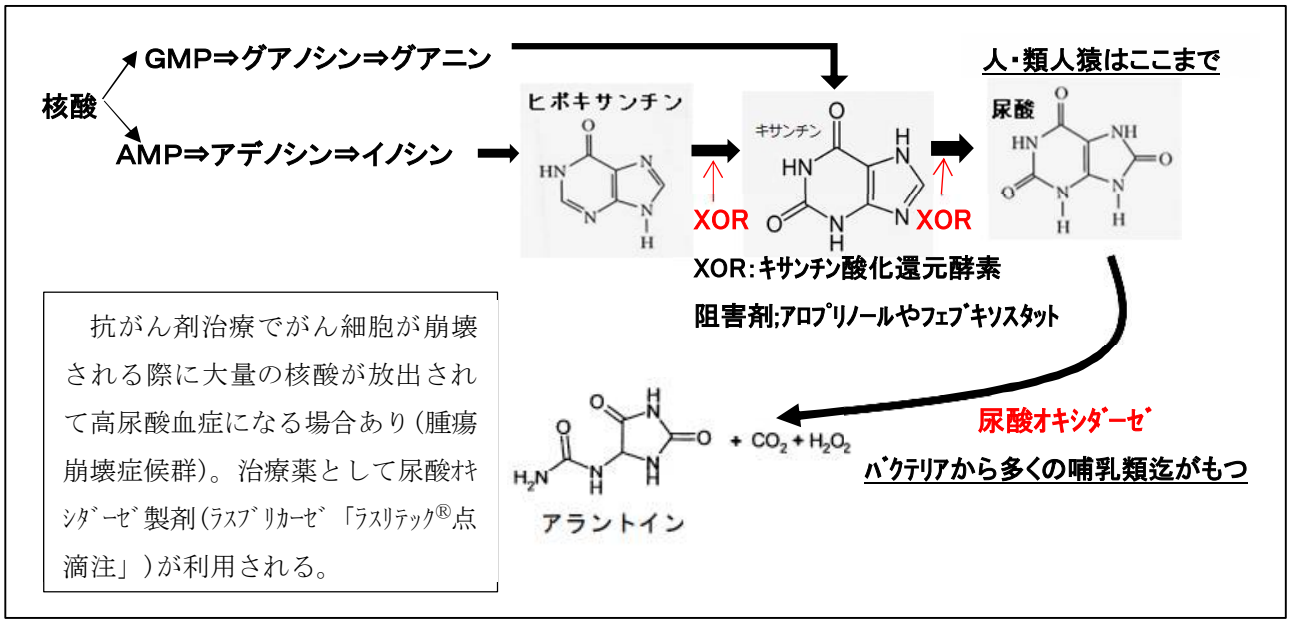
## 454) アラントインについて　（2023 年 1 月 20 日）

前回号からの派生記事になります。知っている方はもちろん当たり前という話になるのでしょうが、私は今になって初めて知った！と思ったのが、実は知っていたハズだったというお話。

### 1. アラントインとは

登録販売者学習会で消毒薬マキロン®Ｓを取り上げたのですが配合成分の中にアラントインがありました。登録販売者用テキストでは「組織修復成分」の１つで傷を受けた組織の修復を助けるとあります。

アラントインは以前、薬剤師の学習会の際にも出てきた名前だと思い、かつて作った高尿酸血症の資料を見直してみると次のような代謝図がでてきました。




抗がん剤治療でがん細胞が崩壊される際に大量の核酸が放出されて高尿酸血症になる場合あり（腫瘍崩壊症候群）。治療薬として尿酸ｵｷｼﾀﾞｰｾﾞ製剤（ﾗｽﾌﾞﾘｶｰｾﾞ「ﾗｽﾘﾃｯｸ®点滴注」）が利用される。

上図の上側は核酸の中のプリン体が代謝されて尿酸になって体外に排出されるまでの図ですが、最後にキサンチン酸化還元酵素(XOR)が関与するため、高尿酸血症の治療薬アロプリノールやフェブキソスタット等はこの XOR を阻害して尿酸産生量を抑える機序は皆さんもご存知のところです。

しかし多くの生物(バクテリアから哺乳類まで)は尿酸オキシダーゼを生合成することができ、尿酸からさらに水溶性の高いアラントインに変化させ体外へ排出します。魚類ではさらに水溶性の高いアンモニアにまで代謝して水中に排泄すると言われています。尿酸オキシダーゼを体内で合成できないのは人とオランウータンやゴリラ、チンパンジーなどの霊長類のみと言われています。大昔、進化の過程で猿の一部で尿酸オキシダーゼが作られない突然変異が起こり、その突然変異した猿の種が霊長類や人へと進化したという説があります。

水に溶けにくい尿酸の段階で代謝をストップさせたことが要因で、一部の猿達がさらに高度な知能を持つように進化したかどうかは分かりませんが、尿酸は抗酸化作用をもち体に有用だとする説もあるので意外と進化の１つの要因になった可能性もあるかもしれません。またアラントインになる際に過酸化水素を発生させているのも体に悪影響を与えそうで、その影響が無くなったために一般の猿から霊長類や人の進化に役だったのかもしれません。

一方で食料供給が安定できるような技術開発に成功するほどに進化した人類は、一部の人たちに過食気味の食料の取り方をさせる結果をうみ高尿酸血症や痛風発作という有り難くない負の影響も受けることになったという訳でしょうか。

ちなみに尿酸オキシダーゼを使った治療は次のようになります。抗がん剤治療でがん細胞が崩壊して中味が漏出してでてくる悪影響を腫瘍崩壊症候群と呼びますが、その中でも核酸成分が大量に放出され

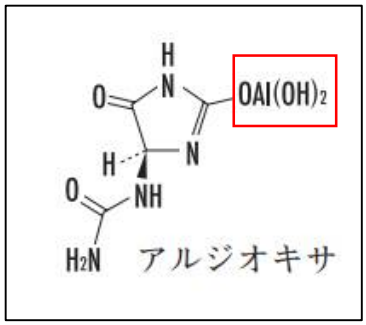
代謝され高尿酸血症になるケースがあります。その際に遺伝子組み替えにより精製した尿酸オキシダーゼ製剤(ラスブリカーゼ「ラスリテック®点滴注」)を利用することで尿酸をアラントインまで代謝させて体外放出させやすいようにして症状を緩和させます。

この最終的と言って良いような代謝産物のアラントインに傷ついた組織を修復させる作用(肉芽形成促進作用)があるというわけですから驚いたわけです。

## 2. アルジオキサ

ここからが私がこの年になって初めて知ったのが勘違いだった話になります。

右図を見て下さい。これは胃炎・消化性潰瘍治療薬のアルジオキサの構造式ですが、よく見るとアラントインと水酸化アルミニウム(赤枠)を結合させた形になっています。消化管内で両者に加水分解されてアラントインは粘膜損傷の修復作用を示し、水酸化アルミニウムは制酸作用や抗ペプシン作用を示すわけです。確かにアルジオキサの医療用添付文書を見るとそのように記載されています。だからアラントインが一般用薬の中で組織修復成分として利用されているのだと納得し、アラントインが単なる尿酸の代謝物ではないのだと自分にとっては初認識させられたのでした。




ところが昔の私の愛読書だった「優秀処方とその解説」(1980 年版)をみるとアルジオキサはアラントインの誘導体と確かに記載されておりアラントインが抗潰瘍作用を示すと書いてありました。愛読書だったので、かつて私もその部分を読んでいたはずですが全く記憶にも残っておらず実は物忘れと尿酸との関連付けがされていなかっただけと分かりました。一方で当時の記憶が今も残っている方が不思議だろうという気分にもなっていますが、反復作業は記憶の固定に大切だということにしましょう。

かつて処方箋上を賑わしていたアルジオキサを含んだアランタ®、イサロン®、アスコンプ®と言った医療用医薬品はすでに世の中には無く、今はジェネリック薬のアルジオキサ製品が残るのみです。

一般用薬では第２類医薬品の胃腸薬の中にアルジオキサが一成分として配合されている製品が多くみられます。また指定医薬部外品の健胃薬の一成分としてアルジオキサが配合されている製品すらありました。なお、アラントイン自体は私が調べた限りでは一般用医薬品の中では組織修復成分として外用薬(坐薬、点眼薬、塗布薬等)に利用されており内服薬にはありませんでした。

(終わり)

**【余話**(スペースが余ったので、言語学者が聞くと怒られそうな内容をひとつ)**】**

最近テレビのニュース番組を見ているとインタビューに回答する人の言葉が「ら」抜き言葉の場合に字幕で「ら」入り言葉でわざわざ直して表示しているのを多くみます。「見れた⇒見られた」、「来れた⇒来られた」などなど。しかし多くの人が普段使っている言葉が定着するのは、それはそれで言語文化の流れとして良いのではないかと思うのですが。少しニュアンスは違いますが、英語でｋとｎが続く文字はｋを何故か発音しません。Knee、Knife、Knight などなど、これらも言葉ができた時はクニー、クナイフ、クナイトと読んでいたので文字にもＫを付けていたのが言いにくいので発音だけＫを外して文字だけが残ったのではないかと勝手に想像しています。

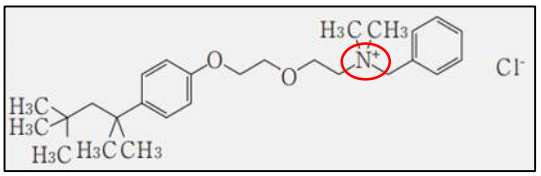
(終わり)

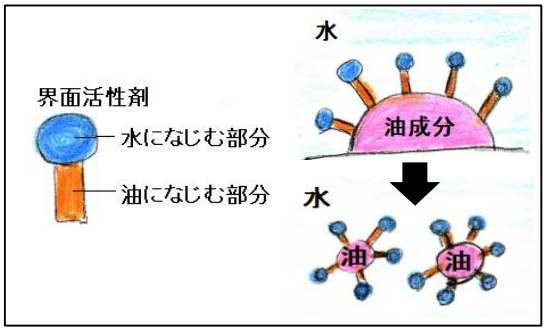
## 453) 界面活性剤の殺菌作用　（2023 年 1 月 10 日）

登録販売者学習会では殺菌消毒薬マキロン®S（第３類医薬品）を取り上げたのですが、その主成分は殺菌消毒成分ベンゼトニウム塩化物です。ここではその機序について掘り下げてみようと思います。

### 1. ベンゼトニウム塩化物とは

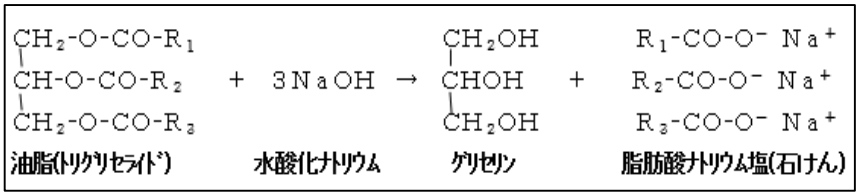
登録販売者用テキストではざっくりと「結核菌をのぞく一般細菌や真菌に殺菌作用を示す」とありウイルスには効果がない消毒薬です。構造式は右図で４級アミンのプラス電荷（赤丸部）を持っていますが他の部分は脂溶性に富んでいます。つまり水になじみやすい部分（親水基）と油になじみやすい部分（疎水基）をもつ両親媒性分子の「界面活性剤」です。界面活性剤は水の中にある油の塊に疎水基がとりついて小さな油の塊（ミセル）を作るように取り囲み水の中に油を分散（乳化）させます（右図）。一般には油汚れなどをきれいにする洗浄剤として利用されますが殺菌作用をもつベンゼトニウムのような界面活性剤もあり、親水基がプラス電荷をもつタイプ（他にはﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ等）を「陽性界面活性剤」と呼んでいます。



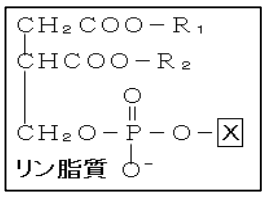

### 2. 石けんとの違い

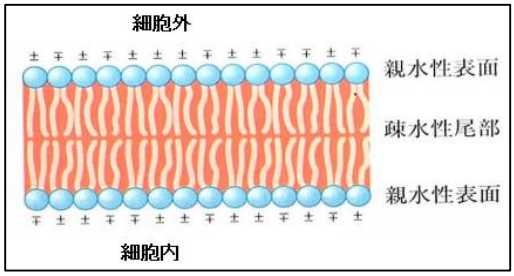
石けん（石鹸）も油分を取り除いてくれる界面活性剤ですが、石けんは油脂（トリグリセライド）を水酸化ナトリウム（又はカリウム）で加水分解して出来上がったものになります。できた物質はグリセリンと高級脂肪酸のナトリウム塩になります（右図）。この反応が「鹸化」になりますが実験等で手作りの石けんを作った方も多いのではないでしょうか。最終的にできた高級脂肪酸のナトリウム塩のＲ部分は炭素の数が多く脂溶性を持つ疎水基になります。一方ナトリウムとイオン結合しているＣＯＯ⁻基はマイナス荷電をしているので親水基になり、親水基がマイナス荷電をもつタイプなので「陰性界面活性剤」と呼ばれています。「石けん」がＣＯＯ⁻という陰イオンなのに対しベンゼトニウムは四級アンモニウム（Ｎ⁺）という陽イオンで電気的な性質が逆なためベンゼトニウムの仲間達は「逆性石けん」とも呼ばれています。




### 3. 脂質二重層と界面活性剤の殺菌作用

界面活性剤の洗浄作用は水と油が混ぜ合わさる乳化で理解できますが、殺菌作用も乳化で説明がつくのでしょうか？カッツング薬理学原書９版（926p）では「（ベンゼトニウムのような）４級アミンは細菌のエネルギー産生酵素の不活性化、タンパク質の変性、細胞膜破壊を示す」とあります。細菌に限らず細胞を覆う細胞膜はリン脂質（右図）で構成される脂質二重層でできています。リン脂質のＲ₁とＲ₂が疎水性の強い部分で二重層の内側に、リン酸部分がマイナス荷電の親水性の強い部分になり、さらにXというアルコール基とエステル結合します。Xは種類によってプラス荷電や無荷電になってリン酸部分と共に親水性部分を構成し外側に配置された細



胞膜を形成します(右図)。細菌ではこの細胞膜にエネルギー産生系の酵素つまり電子伝達系(呼吸鎖)の一連のタンパク質群が埋め込まれています。洗浄作用の乳化では油に対して界面活性剤の疎水基が結合してミセルを形成しましたが、細胞膜の場合はどうでしょうか？細胞膜の疎水部分は内側に入り込んでいるため細菌表面には親水部分しかありません。界面活性剤の疎水基は細菌表面に接近できないため「乳化」という作用での細胞膜破壊は困難ではないでしょうか？界面活性剤の親水基部分が細胞膜表面の荷電部に電気的に結合するのをきっかけにして膜構造が変化して疎水基部分を細胞膜内に挿入させ膜を不安定化し膜破壊につながるのでしょうか？詳しく調べると本当は分かっている機序かもしれませんが、私ではこの辺りから想像の世界に入ってしまいます。細胞膜の外側にはペプチドグリカンやグラム陰性菌では外膜の存在もあり反応はかなり複雑なのではないかと思われます。一方で細胞膜に埋め込まれた呼吸鎖酵素の細胞膜外に飛び出した一部が疎水性であればそこに界面活性剤の疎水基が結合してタンパク質の変性を起こし殺菌につながるというのは考えやすい気がします。

様々な種類の界面活性剤があるのであくまで一般論ですがベンゼトニウムのような陽性界面活性剤は抗菌力が強い一方で洗浄力が弱いとされます。石けんのような陰性界面活性剤は洗浄作用が優れているものの抗菌作用は弱く、グラム陰性菌に対する効果はほぼ無いとも言われています。細胞膜表面はプラスやマイナスで荷電されているもののリン脂質のリン酸基のマイナス荷電は膜全体にあるのでプラス荷電の陽性界面活性剤の方がより細菌の細胞膜表面にアタックしやすいと考えると抗菌力の強弱に関しては説明できるのかもしれません。

結局、「界面活性剤の乳化作用では殺菌の機序を説明できないのではないか」という問題提起のまま終わり、機序の掘り下げはここまでということでご容赦願います。

## 4. おまけの話：石けんつながりで「薬用石けん」とは

洗浄作用のある身体用の石けんは薬機法では「化粧品」に該当しますが、「薬用」と名付けられた石けんは薬機法では「医薬部外品」に分類され「殺菌」(菌を死滅させる)や「消毒」(菌の病原性を無くす。必ずしも菌は死滅しない)という表現が使える石けんになります。前項までに紹介した洗浄用の界面活性剤に殺菌作用のある成分を混ぜた石けんという意味になります。本来石けんは高級脂肪酸のナトリウム塩もしくはカリウム塩ですが、それに代りうる合成された成分も利用されているようです。ちなみに殺菌に似た用語で「滅菌」がありますが、これは病原性の有無を問わずウイルス、プリオンを含むすべての感染性物質などを死滅除去することで人・動物対象ではなく器具を対象とするものになります。さらに洗剤などで表記される「除菌」や「抗菌」は細菌に対する効果がさらに弱めの表現になります。「除菌」は対象物から細菌を減少させること、「抗菌」は対象物にある細菌の増殖を抑える意味になります。

薬用石けんが販売される際には世の中に存在するすべての細菌に対する殺菌作用をチェックすることはできませんから代表的な２種類の細菌(黄色ブドウ球菌「グラム陽性菌」と大腸菌「グラム陰性菌」)の生菌数をプラセボ成分に対して１００分の１以下に減少させることが求められています。

したがって薬用石けんは少なくとも黄色ブドウ球菌と大腸菌には一定の効果がある石けんになりますが、菌によっては効果がなく、ましてや真菌やウイルスには効果が期待できない石けんになります。ただ洗浄効果自体は細菌やウイルスの除去に有用なので石けんを利用した手洗いは各種感染予防に有効とされているのはご存知のとおりです。最後に問題を１つ「手作りの石けんを業として販売した時、薬機法違反になるでしょうか、ならないでしょうか？」

(終わり)

## 452）院内製剤と薬局製剤　（2023 年 1 月 4 日）

昨年私が講義の一部を担当している大学病院の薬剤部長と話をしていた際に最近の院内製剤は県外の病院で医療事故が発生したのを機に管理が厳しくなって大幅に院内製剤の件数が減っているという話を聞きました。院内製剤とは病院内で製剤される薬品を言いますが、一方で保険薬局には薬局製剤(正式名は薬局製造医薬品)があります。今回は私が知る限りですが両者の違いを見てみます。

### 1. 院内製剤とは

該当する市販医薬品がなく、治療上どうしても必要な医薬品を市販の医薬品や試薬を組み合わせて製剤する医薬品を言います。私も大学病院に在籍していた時に製剤室を担当していた時期があり内服薬、外用薬、注射薬、検査薬など様々な院内製剤を作り、また無菌的に調製する場合は薬剤部内に設置された無菌製剤室で無菌作業用服に着替えて作業をしていました。

院内製剤の中には医療で重要なものもありましたので製薬会社が目を付けて製品化した医薬品も数多くあります。たとえば心臓手術の際に必要な心停止液カルジオプレジア液はミオテクター®冠血管注となり、食道静脈瘤破裂の予防のための硬化薬エトキシスクレロール注とエタノールアミンオレエイト注はそれぞれエトキシスクレロール®注とオルダミン®注になり、褥瘡治療薬のイソジンシュガーゲルはソアナース®軟膏を代表としていくつかの製品が販売されています。

今にして思えば製品管理という点ではあいまいな部分が多かったように思います。院内製剤の有効期限は日本病院薬剤師会が監修した院内製剤に関する製本の中に記載された有効期限をそのまま流用していました。また製本に掲載されていないものはそれほど多くなかったと記憶していますが、特にリスクの高い注射薬は用時調製しすぐに利用という形にしていました。しかし出来上がった製剤の成分の含有量の測定などは実施しておらず、せいぜいで注射薬では目視による異物のチェック、ｐＨチェック、浸透圧チェックでした。調剤における計量混合調剤で含有量チェックをしないのと同様に院内製剤はあくまでも調剤の延長線上という考え方だったと思います。

当時の製剤業務を安全対策面からみると注射薬の無菌製剤もそれ以外の製剤と同様に担当者が一人で行う自己監査型業務でしたが、かつて重大な事故につながりかねないインシデント事例が発生したのをきっかけに二人で無菌室に入り相互チェックをしながら製剤する体制になった経緯があります。また薬剤部で製剤した注射薬を派遣先の病院に持って行き使用する医師さえいました。もしその製剤関連で派遣先の病院で医療事故を起こしていたら誰の責任になったでしょう。

今では製剤したものと同ロットのものを保管しておいて何かあった際に調査できるようにすることが求められているそうです。ともかく当時は院内製剤の製本に記載されている有効期間も何を根拠にして書かれていたのか特に疑問に感じずに製剤していた時代でした。

関連する話として私が製剤を担当した頃には無菌製剤は既に二人チェック体制になっていましたが、生薬の霊芝を煎じた液を腹水のある末期がん患者さんに腹腔内投与すると腹水が減少したという症例報告をもってきた医師からとにかく試してみたいから作ってくれという依頼がありました。作り方の詳細が書かれていなかったため医師は煎じたものを直接アンプルかバイアルに詰めてもらえれば良いからと言ってきましたが、いくら死を目前にした患者さんとは言え安全面で問題ありと思い当時の薬剤部長と相談した結果、除菌フィルターを通して無菌状態を確保する条件を医師に納得してもらい製剤を提供しました(煎じた直後は色つきの液体ですがフィルターを通すと無色透明の液体となり果たしてどれだけ効果が出るのかは疑問という点への納得)。当時は病院の倫理委員会などもありませんでしたが、そのレベルの事案ではないかという院内製剤もいくつかあったように思います。

ジェネリック薬メーカーさんの不祥事問題の影響はまだ続いていますが、安全性や品質管理が重視されている現在においては院内製剤へのとらえ方も変わってきて当然のような気分になりました。

## 2. 薬局製剤とは

薬局製剤とは前述しましたが正式には「薬局製造医薬品」と言い薬剤師しか販売できない医療保険の効かない医薬品で配合成分は一般用医薬品に近い内容になります。保険薬局が自分の薬局で製造する医薬品になりますから薬局がいわば一般用医薬品を製造する小さな製薬会社になるわけですが、それを作った薬局でしか販売できないという制限がありＰＬ法で知られる製造物責任法の対象になります(処方箋に基づき調剤されたものはＰＬ法の対象になりません)。院内製剤とは異なり必ずしも市販の一般用医薬品には無いとは言えないような医薬品も多くありますが、製剤に含まれる成分、分量、作製方法、用法用量などが厚生労働省によって細かく定められている点も院内製剤とは大きく異なる点です。また製造したものの品質保証をする上で確認試験なども定められており必要によっては薬剤師会の機器などを利用できることになっています。製剤の範囲は西洋薬の内服薬と外用薬さらに漢方薬までありますが、すべて国によって定められた規定の中でしか作ってはいけない製剤になります。

私の知る周辺薬局では薬局製剤まで手を出している薬局さんはみかけませんが、実施している薬局さんの話を聞くと「そこの薬局が作ったかぜ薬」というので利用者さんからは好評だという話も聞きます。また薬学生の実務実習を受け入れている薬局では実務実習の一環で薬局製剤を最低でも内服薬１種、外用薬１種を作らないといけませんから、通常の業務として取り入れていなくても薬局製剤に興味を持った薬局薬剤師の方もおられることでしょう。

ところで保険薬局対象の調剤報酬の中に「自家製剤加算」という用語があります。これはある剤型の薬を別の異なる剤型に変えた際に薬剤調製料に加算される調剤の延長線上にある行為を評価したものになります。日常業務でよく出逢うのは市販品にその規格品が無い時に錠剤を半切する行為ですが、その他には散剤を打錠機によって錠剤にしたり、カプセルに詰めてカプセル剤にしたりする行為や漢方薬で言えば粉にした複数の生薬を混ぜ加熱したハチミツを加えて桂枝茯苓丸などの丸剤にする行為に相当します。また外用薬でも生理食塩液を無菌的に分注して点眼薬にしたり注射薬を混ぜて点鼻薬にしたりする行為もこれにあたります。

調剤報酬の中の自家製剤は調剤行為の延長線上にあるので、薬価のついた医薬品の組み合わせであれば医師が処方箋さえ発行すれば調剤行為として成立し薬局製剤と異なりＰＬ法の対象にはならないと解釈できます。

薬局で作る自家製剤加算対象の製剤は病院で作る院内製剤と何ら変わりが無いと言って良いでしょう。違うところは試薬が使えないこと(薬価が無いので保険医療外となる)や注射薬の自家製剤は無いこと(別途、麻薬、高カロリー輸液、抗がん薬の注射薬では無菌製剤処理加算が薬剤調製料の加算にあります)が上げられるでしょう。いずれにせよ薬局で取り扱う自家製剤も院内製剤と同様に、取り扱う医薬品の種類によっては安全性や品質保証という点で問題があるかもしれません。配合変化などのある組み合わせや他剤型に変えた時の変質が明らかな場合は事前にチェック対象として疑義照会すべき内容となりますが、ここで問題とするのは配合変化に問題はなく変質問題も無いとした時の自家製剤品の成分含有量の保証やその有効期間の問題になります。

（終わり）

## 451）不可逆的・競合的と可逆的・非競合的　（2022 年 12 月 27 日）

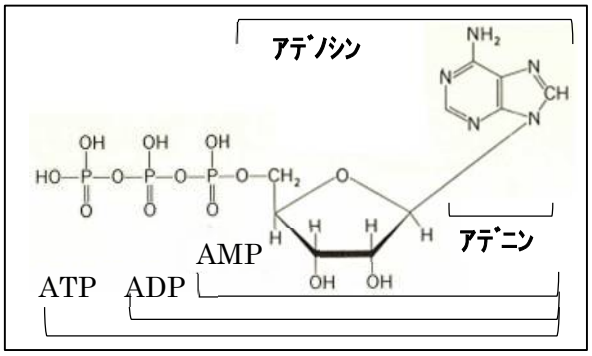
１２月の薬剤師学習会の話題は抗血栓薬に関するものでしたが、参考資料として利用した「2020 年 JCS ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝﾌｫｰｶｽｱｯﾌﾟﾃﾞｰﾄ版冠動脈疾患患者における抗血栓療法」の中に下記のようなＰ２Ｙ$_{12}$受容体拮抗薬の薬理作用比較表(一部筆者による改変あり)がありました。

| 一般名 | クロピドグレル | プラスグレル | チカグレロル |
|---|---|---|---|
| 先発薬名 | プラビックス | エフィエント | ブリリンタ |
| **受容体の阻害** | **不可逆的** | **不可逆的** | **可逆的** |
| **結合様式** | **競合的** | **競合的** | **非競合的** |
| 半減期(時間)[1)] | 6.9(75mg)＊ | 0.9(3.75mg)＊、4.9(20mg)＊ | 8.7(90mg)＊＊ |
| 1 日投与回数 | 1 回 | 1 回 | 2 回 |
| 効果発現時間 | 2～8 時間 | 30 分～4 時間 | 30 分～4 時間 |
| 効果消失時間 | 5～7 日 | 7～10 日 | 3～5 日 |

1)半減期は添付文書より引用＊；活性代謝物として、＊＊；未変化体として(但し代謝物にも活性あり)

今回の話題は表の中に出てくる「不可逆的・競合的と可逆的・非競合的の意味とは？」になります。

### 1. その前にＰ２Ｙ$_{12}$受容体とは




ＡＤＰ(アデノシン二リン酸)の受容体の１つになり、血小板上にあるＰ２Ｙ$_{12}$受容体にＡＤＰが結合すると血小板凝集が開始されますので、この受容体拮抗薬は血小板凝集による血栓形成予防に利用されています。ＡＤＰの構造は右図でアデノシンに２つのリン酸が結合した形です。体内にはＡＤＰの他にもアデノシンとＡＴＰの受容体も存在しており神経伝達物質の役割をもっています。ＡＭＰはサイクリックＡＭＰとなって体内のリン酸化反応と深く関わりをもっています。体内に多く存在するＤＮＡやＲＮＡの構成成分の中で何故アデニンをもつこれらの一群の物質が他の塩基の化合物よりも重要な役割を担うことになったのでしょうか？という問題はさておいて、ＡＴＰ受容体はＰ２Ｘ受容体、**ＡＤＰ受容体はＰ２Ｙ受容体**、アデノシン受容体はA受容体と呼ばれそれぞれに亜種があります。今回とりあげたＡＤＰ受容体拮抗薬の他で治療薬との関係が明確になっている受容体にアデノシン受容体があります。喘息治療薬のテオフィリンはホスホジエステラーゼ阻害作用の他に気管支のアデノシンＡ$_1$受容体を阻害して気管支拡張作用を示すとされ、またパーキンソン病の治療薬イストラデフィリン(ﾉｳﾘｱｽﾄ®)は中枢神経内のアデノシンＡ$_{2A}$受容体を阻害します。またカフェインやテオフィリンもアデノシンＡ$_{2A}$受容体を阻害し興奮作用を示すとされています(ﾗﾝｸﾞﾃﾞｰﾙ薬理学８版 246p)。

### 2. 受容体の阻害様式「可逆的と不可逆的」

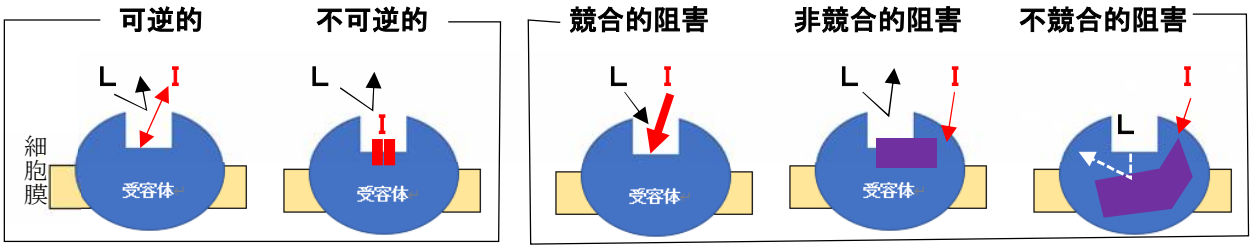
阻害様式で使われる可逆的阻害や不可逆的阻害という用語は酵素阻害の際にも同様に使われていますが、受容体の活性を示す部分に入り込んで本来の刺激物質(リガンド)が活性部分に入り込めないよう邪魔をする形式のことで、可逆的というのは受容体に入り込み水素結合やイオン結合など弱めの結合をしているけれども時間が経つと抜け出して機能が回復できるタイプになります(結合したり離れたりしてやがてどこかへ去って行くというイメージ)。不可逆的というのはいったん受容体の活性を示す部分に入り込むとがっつりと共有結合してもはやほぼ永久に離れずリガンドが入り込む余地もないという

阻害の仕方になります。不可逆的な阻害にあった受容体や酵素はその受容体や酵素が新しく新生されて新旧交代しないかぎり、その機能が回復されない状態が続きます。血小板は内部に核が存在していないためタンパク質である受容体や酵素は新生されることはなく、機能が回復するには血小板自体が新生されてくるのを待つしかないわけです。

☛「非可逆的」阻害という用語もありますが、細かなニュアンスはさておき「不可逆的」と同じと考えてよいでしょう。次項にモデル図を描いてみましたがお分かり頂けるでしょうか？

## 3. 受容体の結合様式「競合的(＝拮抗的)と非競合的(＝非拮抗的)」

阻害様式は途中で阻害から回復できるか永久的に阻害が続くかの区別でした。結合様式は阻害様式が結合の仕方にもよるので似たような印象を与えますが、こちらは受容体への結合場所が同じか違うかになります。受容体の活性部分へリガンド(Ｌ)と同様に阻害薬(Ｉ)が接近しリガンドと席取りゲームを繰り返すのが競合的阻害になります。席取りゲームをしないタイプの阻害が非競合的になります。受容体にしろ酵素にしろ巨大なタンパク質でできているため反応活性部分の他にそのタンパク質を形作り反応活性に関与しない部分もあるわけですが、阻害薬の中には受容体の構成部分に結合することで受容体の形を変化させてリガンドが反応活性部分に近づけないようにしたり、リガンドが反応活性部分に結合してもその後の反応をストップさせてしまうタイプがあります。このように作用部分が異なるためリガンドと競合せずに受容体や酵素の活性を阻害するタイプを非競合的と呼びます。従って可逆的であり競合的、不可逆的であり非競合的な阻害もありえます。さらに「不競合的阻害」があります。こちらはリガンドが結合していない時は受容体とも結合しない阻害薬で、リガンドと受容体が結合して受容体全体の構造が変化した時に阻害薬が受容体の別部位に結合し受容体の活性を抑制する様式をいいます。




## 4. 改めてＰ２Ｙ$_{12}$受容体の特徴についてのまとめ

・クロピドグレルとプラスグレルは血小板のＡＤＰ受容体に対してＡＤＰと同じ部位に競合的に近づこうとしますが、これら２剤は受容体と不可逆的に結合するため一旦結合が起こるとＡＤＰはもはやその機能を発揮できなくなります。この影響は血小板の寿命(約７日)が尽きるまで続くため手術前に抗血小板薬を休薬する場合は血小板の新生がある程度進むまでの期間が必要で７日が基本ですが、表によると５～７日と７～１０日に分けられています。この相違の詳細は不明です。

・一方のチカグレロルは血小板のＡＤＰ受容体に対してＡＤＰとは異なる部位に作用するため非競合と表現されます。チカグレロルは異なる位置に付いたり離れたりする可逆的な結合をして受容体の働きを阻害するのでその作用は血中濃度半減期と相関すると考えられ他の２剤と違う１日２回投与が必要で、また休薬時間は血小板の寿命ではなく血中濃度依存と考えられるので３～５日休薬すると十分に出血リスクは無くなると考えられます。　(終わり)

## 450）神経伝達物質と受容体（第３版）　（2022 年 12 月 19 日）

本テーマは当初アドレナリン受容体とアセチルコリン受容体の臓器別分布表の作成から始まり更に他の受容体も加えて PASkaraNews の No.3(2007 年)で初めて紹介し 2013 年の No.123 で改訂版を紹介しました。その後はニュースでは紹介はしていませんが個人的にマイナーチェンジしながら今に至ります。受容体と生体内リガンドの関係を知ると関連する治療薬への作用や薬理作用型副作用の理解に役立つのではないかと思い、あくまでも自分の理解のために作成したものです。最新とは言えませんが現段階での更新版を紹介します。おそらく今ではその考えは通用していない部分もあろうかと思いますが、もし利用される場合は批判的視点で随時修正して頂ければと思います。

**―記号の意味―**

**【臓器】**

参考資料を基にどの臓器に受容体が多く存在しているかを示すが、特に中枢神経系の細かい部位については知見が曖昧な部分も多いと思われる。

**【受容体の蘭】**　⇒受容体の添え数字は受容体のサブタイプを示す。

**α、β**：アドレナリン受容体、**Ｍ**：アセチルコリン受容体(ムスカリン受容体)、**Ｎ**：アセチルコリン受容体(ニコチン受容体)、**Ｄ**：ドパミン受容体、**５−ＨＴ**：セロトニン受容体、**Ｈ**：ヒスタミン受容体、**μ、κ**：オピオイド受容体、**ＥＰ、ＦＰ、ＩＰ**等：プロスタグランジン類受容体(プロスタグランジン亜種により異なる受容体の名称あり)

**【刺激物の蘭】**　⇒生体内にある刺激物質を示す。

**ＮＡ**：ノルアドレナリン(交感神経終末から放出される。一部は副腎髄質で合成される。α刺激≒β1刺激>>β2 刺激(弱い)。表中ではアドレナリン受容体刺激物を NA で示すことが多いが左記の性質があることを念頭におく)、**Ａ**：アドレナリン(副腎髄質で合成され放出される。α刺激≒β刺激)、**Ａｃｈ**：アセチルコリン(副交感神経終末から放出される)、**ＤＡ**：ドパミン、**５−ＨＴ**：セロトニン、**Ｈ**：ヒスタミン、**βｅｎｄ**：βエンドルフィン、**ｄｙｎｏ**：ダイノルフィン、**ＰＧ**：プロスタグランジン、**ＰＭ**：プロスタマイド

**【刺激薬、遮断薬】**

各受容体に作用する治療薬(一般名表示では長くなるので先発薬名にした)の作用を示し、副作用になる場合は青字波下線で示してみた。

**【その他の記号】**

＞、≧　：受容体の選択性の強さや受容体の多さを表現。

+、++　：作用の強度が+が多いほど強い。

↓　：作用が減弱する意味。

↑　：作用が増強する意味。

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 眼 | 虹彩:<br>散大筋 | α１ | NA, A | 収縮（散瞳） | ﾋﾟﾊﾞﾚﾌﾘﾝ点眼(狭隅角禁) | | ｶﾙﾃﾞﾅﾘﾝ眼のかすみ SE(縮瞳によるか不明)<br>ﾐﾆﾌﾟﾚｽ眼痛、かすみ SE(同上) |
| | 虹彩:<br>括約筋 | M3、M2 | Ach | 収縮（縮瞳） | ｻﾝﾋﾟﾛ点眼(眼圧下降) | 抗ﾋｽﾀﾐﾝ薬、ﾘｽﾓﾀﾞﾝ等(眼圧亢進 SE) | 遮断薬には抗ｺﾘﾝ作用を併せもつ薬をあげた |
| | 毛様体筋 | M3、M2 | Ach | 収縮（水晶体調整、線維柱体への張力） | ｻﾝﾋﾟﾛ点眼 | 抗ﾋｽﾀﾐﾝ薬、ﾘｽﾓﾀﾞﾝ等(視調節障害 SE) | ・収縮により近位物が見られるような調節<br>・線維柱体への張力により房水流出(眼圧低下) |
| | 毛様体筋 | β２ | A>NA | 拡張(作用は弱い) | | | 弛緩により遠方物が見られるような調節 |
| | 毛様体上皮 | α１ | NA, A | 房水産生増加 | | | 刺激で眼圧は上昇 |
| | | α２ | NA, A | 房水産生減少 | ｱｲﾌｧｶﾞﾝ点眼、ﾋﾟﾊﾞﾚﾌﾘﾝ | | 刺激で眼圧は下降 |
| | | β２>β１ | A>NA | 房水産生増加 | | ﾐｹﾗﾝ点眼 | |
| | 線維柱体 | β | NA, A | 房水流出増加 | ﾋﾟﾊﾞﾚﾌﾘﾝ点眼 | | 刺激で眼圧低下 |
| | ぶどう膜強膜 | α１ | NA, A | 房水流出減少 | | ﾃﾞﾀﾝﾄｰﾙ点眼 | 遮断で眼圧低下 |
| | | α２ | NA, A | 房水流出増加 | ｱｲﾌｧｶﾞﾝ点眼 | | 刺激で眼圧低下 |
| | | FP | PGF2 | 房水流出増加 | ｷｻﾗﾀﾝ点眼等 | | PGF2α受容体刺激で眼圧低下 |
| | | PM | PMF2 | 房水流出増加 | ﾙﾐｶﾞﾝ点眼 | | 刺激で眼圧低下。ﾌﾟﾛｽﾀﾏｲﾄﾞ F2α;PG 類似体 |
| | 線維柱体/<br>ぶどう膜強膜 | EP2 | PGE2 | 房水流出増加 | ｴｲﾍﾞﾘｽ点眼 | | 非 PG 骨格だがｴｲﾍﾞﾘｽは刺激で眼圧低下 |
| | 涙腺 | α | NA, A | 分泌(+) | | | |
| | | M3、M2 | Ach | 分泌(+++) | ｳﾌﾞﾚﾁﾄﾞ(流涙 SE) | | |
| 心臓 | 洞房結節 | β１＞β２ | NA, A | 促進(頻脈) | ﾍﾞﾛﾃｯｸ(頻脈 SE) | ﾐｹﾗﾝ、ﾃﾉｰﾐﾝ | 遮断で抗不整脈作用 |
| | | M2>>M3 | Ach | 抑制（徐脈） | ｳﾌﾞﾚﾁﾄﾞ(徐脈 SE) | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ(頻脈 SE) | 刺激は拍動数を減少 |
| | 房室結節 | β１＞β２ | NA, A | 伝達速度増加(++) | | | |
| | | M2>>M3 | Ach | 伝達速度減少(+++) | ｳﾌﾞﾚﾁﾄﾞ(房室ﾌﾞﾛｯｸ SE) | | 刺激は房室ブロックとなる |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 異所性調律 | β1、β2 | NA, A | 促進(頻脈) | ﾍﾞﾛﾃｯｸ(頻脈 SE) | ﾐｹﾗﾝ、テノーミン | 遮断は抗不整脈作用 |
| | 収縮力 | β1＞β2 | NA, A | 収縮増強 | ﾄﾞﾌﾞﾄﾚｯｸｽ注(β1)、ｶﾙｸﾞｰﾄ、ﾒﾌﾟﾁﾝ(高血圧:慎) | | |
| | | β1 | DA | 収縮増強 | ｲﾉﾊﾞﾝ注(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ)<br>5-10μg/kg/分　β1 優位 | | ドパミンはβ1も刺激する(中用量) |
| | | M2>>M3 | Ach | 心房抑制 | ｱﾘｾﾌﾟﾄ(徐脈 SE) | | |
| | | H2 | H | 収縮増強 | | ｶﾞｽﾀｰ(徐脈 SE) | ｶﾞｽﾀｰに高血圧 SE あり |
| 血管 | 皮膚･粘膜･脾臓 | α1 | NA, A | 収縮(血圧上昇) | ﾒﾄﾘｼﾞﾝ(昇圧) | ｶﾙﾃﾞﾅﾘﾝ(降圧) | |
| | 骨格筋 | β2 | A>NA | 弛緩(血圧下降) | ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ(血圧↓の反転作用) | ﾐｹﾗﾝ(手足のしびれ、下肢冷感;末梢循環障害 SE) | ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝは α1 と β2 に作用するが α1 優位で昇圧(α ﾌﾞﾛｯｶｰ先行投与なら β2 優位で降圧に逆転。これを反転作用という) |
| | | α1 | NA, A | 収縮(血圧上昇) | ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ(血圧↑)<br>ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ(血圧↑) | ｶﾙﾃﾞﾅﾘﾝ(降圧)<br>αﾌﾞﾛｯｶｰ作用薬剤(併用で A 作用逆転) | ・血管では α1 が β2 より優位のため NA は血管収縮に作用し昇圧する。<br>・ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ、ﾛﾄﾞﾋﾟﾝ、セレネースにも α 遮断作用有り低血圧 SE 有り |
| | | α1 | DA | 収縮(血圧上昇) | ｲﾉﾊﾞﾝ注(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ)高用量 | | 高用量で心不全治療に用いる。 |
| | 血管内皮 | M3 | Ach | 弛緩(血圧下降) | ｱﾘｾﾌﾟﾄ(血圧↓SE) | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ(高血圧:慎) | NO 合成の活性化による血管拡張反応 |
| | 内皮傷害の血管 | α1 | NA, A | 収縮(冠血管の攣縮) | | | ・上記 Ach による NO 合成が消失。<br>・異型狭心症の攣縮の原因説 |
| | 腎臓 | D1 | DA | 弛緩(腎血流量増加) | ｲﾉﾊﾞﾝ注(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ)低用量:<br>1-3μg/kg/分 | | 乏尿、無尿に対する利尿効果 |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 毛細血管 | H1 | H | 血管透過性増加(浮腫) | | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ | ｱｸﾁﾝ収縮し間隙拡げる |
| | 細血管 | H1、H2 | H | 弛緩（血圧下降） | | ｶﾞｽﾀｰ(血圧↑SE) | 内皮細胞に作用。その他顔面紅潮、頭痛等 |
| 血小板 | 凝集能 | 5HT-2A | 5HT | 凝集促進 | | ｱﾝﾌﾟﾗｰｸﾞ | 動脈閉塞による虚血性諸症状の改善 |
| | | PI | PGI2 | 凝集抑制 | ﾄﾞﾙﾅｰ | | 動脈閉塞による虚血性諸症状の改善 |
| 気管支 | 平滑筋 | β2 | A>NA | 弛緩 | ﾒﾌﾟﾁﾝ、サルタノール(喘息に) | ﾐｹﾗﾝ(呼吸困難 SE) | 気管支に交感神経支配無し |
| | | M2=M3 | Ach | 収縮 | ﾍﾞｻｺﾘﾝ(喘息：禁忌) | ｽﾋﾟﾘｰﾊﾞ(COPD) | 気管支では副交感神経支配優位・ |
| | | H1 | H | 収縮 | ﾋｽﾀｸﾞﾛﾋﾞﾝ注(呼吸困難) | | 抗ﾋｽﾀﾐﾝ剤で気管支拡張剤は存在しない。 |
| 筋 | 骨格筋 | β2 | A>NA | 手指振戦 | ﾒﾌﾟﾁﾝ(手指痙縮) | ｱﾛﾁﾉﾛｰﾙ（甲状腺機能亢進等振戦治療） | 低血糖時の症状(交感神経亢進による) |
| | | β2 | A>NA | 筋収縮力増大 | | | |
| | | β2 | A>NA | グリコーゲン分解 | ﾒﾌﾟﾁﾝ(血糖上昇) | | 低血糖時の血糖値上昇 |
| | | β2 | A>NA | $K^+$の細胞内取り込み | ﾒﾌﾟﾁﾝ(重篤低Ｋ血症) | | |
| | 運動神経支配下骨格筋 | N | Ach | 筋運動興奮 | ｳﾌﾞﾚﾁﾄﾞ(重症筋無力症)<br>ｳﾌﾞﾚﾁﾄﾞ(筋痙攣) | | 運動神経筋接合部の骨格筋終板の Ach 受容体はﾆｺﾁﾝ受容体 |
| 消化管 | 平滑筋:壁 | α2, β2 | NA、A | 弛緩 | ﾍﾞﾛﾃｯｸ(胃部不快感,便秘 SE) | ｲﾝﾃﾞﾗﾙ(腹部痙攣、下痢 SE) | 消化管への作用は一般に副交感神経系が優位となる。 |
| | | M2、M3 | Ach | 収縮 | ﾍﾞｻｺﾘﾝ(消化管機能低下) | ﾌﾞｽｺﾊﾟﾝ、ｺﾗﾝﾁﾙ（消化管機能亢進に） | 消化管への作用は副交感神経系が優位。 |
| | | H1 | H | 腸管の収縮 | | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ、ｱﾚﾛｯｸ(便秘) | しかし抗ﾋｽﾀﾐﾝ剤の抗ｺﾘﾝ作用が主作用か。 |
| | | α1 | NA, A | 収縮 | | | |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平滑筋:括約筋（食道下部など） | M2, M3 | Ach | 弛緩 | ﾍﾞｻｺﾘﾝ（消化管機能低下） | ﾌﾞｽｺﾊﾟﾝ、ｺﾗﾝﾁﾙ（消化管機能亢進） | |
| | 胃酸分泌 | α２ | NA, A | 抑制 | | | 副交感神経作用の促進作用より弱い。 |
| | | M3（壁細胞上） | Ach | 促進(++) | ﾍﾞｻｺﾘﾝ（消化管機能低下）<br>ｱﾘｾﾌﾟﾄ(SE 消化性潰瘍) | ﾌﾞｽｺﾊﾟﾝ、ｺﾗﾝﾁﾙ（消化管機能亢進） | |
| | | M1（ECL 細胞上） | Ach | 促進（ECL 細胞からのﾋｽﾀﾐﾝ遊離促進） | | ｶﾞｽﾄﾛｾﾞﾋﾟﾝ | ECL 細胞にはｶﾞｽﾄﾘﾝ受容体も存在 |
| | | H2 | H | 促進 | ﾋｽﾀｸﾞﾛﾋﾞﾝ注(腹痛) | ガスター、ザンタック | ﾋｽﾀｸﾞﾛﾋﾞﾝは胃酸過多によるかどうか不明 |
| | 腸管筋層神経叢 | 5HT-4 | 5HT | 消化管運動亢進（Ach遊離促進） | ｶﾞｽﾓﾁﾝ（消化管機能不全状態の改善） | | |
| | | 5HT-3 | 5HT | ①嘔吐悪化（求心性嘔吐中枢刺激）<br>②腸管運動亢進（下痢） | ①ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ注 SE | ①ﾅｾﾞｱ,ｶｲﾄﾘﾙ（制吐）<br>②ｲﾘﾎﾞｰ（止痢） | |
| | | μ２＞μ１ | βend | 腸運動抑制 | ﾛﾍﾟﾐﾝ（下痢止め）<br>ﾓﾙﾋﾈ(便秘) | | ﾌｪﾝﾀﾆﾙはμ１への選択性が高くﾓﾙﾋﾈより便秘が少ない |
| | | μ＆κ | βend<br>dyno | ①交感神経興奮<br>腸運動減弱<br>②副交感神経興奮<br>腸運動亢進 | ①の時、ｾﾚｷﾉﾝ（交感神経終末 NA 分泌減）<br>②の時、ｾﾚｷﾉﾝ(副交感神経終末 Ach分泌減） | | ｾﾚｷﾉﾝは腸管運動亢進時、抑制に、運動抑制時に亢進に作用する腸管運動調整 |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平滑筋 | D2 | DA | 消化管運動低下(Ach分泌抑制作用) | | ﾅｳｾﾞﾘﾝ、ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ、恐らくﾄﾞｸﾞﾏﾁｰﾙ(胃腸運動亢進作用あり) | |
| | 腸管分泌液 | α２ | NA, A | 分泌抑制 | | | |
| | | M3、M2 | Ach | 分泌促進(++) | | | 腸管分泌液は副交感神経作用が強い。 |
| | 胆嚢･胆道 | β２ | A>NA | 弛緩(+) | ｺｽﾊﾟﾝ(COMT 阻害;胆管炎等への鎮痙効果) | | |
| | | M | Ach | 収縮(+) | | ﾌﾞｽｺﾊﾟﾝ(胆道ｼﾞｽｷﾈｼﾞなどへ鎮痙効果) | |
| 膵臓 | β細胞(ｲﾝｽﾘﾝ) | α２ | NA, A | 分泌減少(+++) | | | ･低血糖時交感神経活発になるとα２優位のためインスリン分泌抑制され血糖高くする |
| | | β２ | A>NA | 分泌増加(+) | | | |
| | | M3 | Ach | 分泌増加 | | ｵﾗﾝｻﾞﾋﾟﾝ等 SGA(高血糖･耐糖能異常) | |
| | 腺房 | α | NA | 消化液分泌減少(+) | | | |
| | | M3、M2 | Ach | 消化液分泌増加(++) | ｱﾘｾﾌﾟﾄ(消化器症状 SE) | | |
| 腎臓 | レニン分泌 | α１ | NA | 減少(+) | | | 交感神経亢進時はβ優位のためレニン分泌は増加する(血圧上昇方向へ)。 |
| | | β１ | NA | 増加(++) | ｶﾙｸﾞｰﾄ(血圧上昇) | | |
| 肝臓 | 糖代謝 | β２、α１ | A, NA | 糖新生促進 | ﾍﾞﾛﾃｯｸ(DM 症状悪化;慎重) | βﾌﾞﾛｯｶｰ(SE:低血糖。NA による典型的低血糖症状のマスク) | 典型的低血糖症状:低血糖時、血糖を上げるため NA 分泌され振戦、発汗、動悸が起こる |
| | | β２、α１ | A, NA | グリコーゲン分解促進 | | | 血糖値を上がる方向に作用する |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 脂肪細胞 | 脂肪分解 | β3>>α1、β1、β2 | NA, A | 分解促進(+++)<br>TG→脂肪酸+ｸﾞﾘｾﾘﾝ | | βﾌﾞﾛｯｶｰ(高 TG 血症) | 主として **β3** とされるが α2 以外の受容体も関与とｸﾞｯﾄﾞﾏﾝｷﾞﾙﾏﾝにあり。 |
| | | α2 | NA, A | 分解抑制 | | | 交感神経亢進は差し引き脂肪分解に作用 |
| 泌尿器 | 膀胱壁(排尿筋) | β3 | NA, A | 弛緩(+) | ﾍﾞﾀﾆｽ(過活動膀胱) | | 従来 β2 と言われたが、ほとんど β3 とされる |
| | | M3＞M2 | Ach | 収縮(+++) | ﾍﾞｻｺﾘﾝ、ｳﾌﾞﾚﾁﾄﾞ(尿閉) | ﾎﾞﾗｷｽ、ﾍﾞｼｹｱ(頻尿) | |
| | 膀胱神経終末 | M1 | Ach | Ach 放出遊離促進⇒膀胱収縮 | | ｽﾃｰﾌﾞﾗ等 | |
| | 内尿道括約筋 | α1 | NA, A | 収縮 | | ﾕﾘｰﾌ、ﾊﾙﾅｰﾙ | 遮断で前立腺肥大による排尿困難改善 |
| | | M3 | Ach | 弛緩 | | | |
| | 前立腺 | α1A | NA, A | 収縮 | | ﾕﾘｰﾌ、ﾊﾙﾅｰﾙ | 遮断で前立腺肥大による排尿困難改善 |
| | 外尿道括約筋 | β2、β3 | A, NA | 収縮 | ｽﾋﾟﾛﾍﾟﾝﾄ | | 腹圧性尿失禁に効果。 |
| | 陰茎･精嚢 | α1 | NA, A | 射精(++) | | | |
| | | M3 | Ach | 勃起(+++) | | | |
| 子宮 | 妊娠子宮 | β2 | A>NA | 弛緩 | ｳﾃﾒﾘﾝ(切迫早産) | | |
| | | α1 | NA, A | 収縮 | | | |
| | | M3 | Ach | 収縮 | | ﾀﾞｸﾁﾙ(切迫早産) | 反応は様々とも(ｸﾞｯﾄﾞﾏﾝｷﾞﾙﾏﾝ) |
| 皮膚 | 立毛筋 | α1 | NA, A | 収縮(++) | | | |
| | 汗腺:<br>感熱性 | M | Ach | 促進(発汗) | ｻﾘｸﾞﾚﾝ、ｱﾘｾﾌﾟﾄ(発汗 SE) | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ(発汗異常 SE) | 汗腺は交感神経系だが神経終末は Ach 分泌 |
| | 汗腺:<br>ｱﾎﾟｸﾘﾝ | α | NA, A | 促進 | | | |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 腺 | 唾液腺･涙腺 | M3、M2 | Ach | 分泌促進(+++) | ｻﾘｸﾞﾚﾝ(ｼｪｰｸﾞﾚﾝ症候群) | 抗ｺﾘﾝ剤(SE:口渇等) | |
| | | α 1 | NA, A | 分泌促進(+) | | | |
| | 鼻咽頭腺 | M3、M2 | Ach | 分泌促進(++) | | ヨウ化イソプロパミド | 一般用薬に多い鼻汁分泌止め |
| 神経終末 | 交感神経 | α 2A＞<br>α 2C | NA, A | NA 放出抑制 | | | 自己受容体による抑制 |
| | | M2、M4 | Ach | NA 放出抑制 | | | ヘテロ受容体による抑制 |
| | 副交感神経 | M2、M4 | Ach | Ach 放出抑制 | | | 自己受容体による抑制 |
| | | α 2A＞<br>α 2C | NA, A | Ach 放出抑制 | | | ヘテロ受容体による抑制 |
| | 求心性･遠心性神経 | H1 | H | 疼痛･掻痒増強 | | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ | |
| 中枢神経 | 黒質･線条体系 | D2 | DA | 運動行動亢進 | ﾈｵﾄﾞﾊﾟｽﾄﾝ、ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ、ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ(抗ﾊﾟ薬) | ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ、ｾﾚﾈｰｽ、(錐体外路症状、悪性症候群 SE) | |
| | 中脳･辺縁系 | D2 | DA | 幻覚･妄想悪化(陽性症状発現) | | ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ、ｾﾚﾈｰｽ、ﾄﾞｸﾞﾏﾁｰﾙ(精神病;陽性症状) | ･第1世代、第2世代抗精神病薬ともに対応 |
| | 中脳･皮質系 | 5HT-2A | 5HT | ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ系の抑制を増強⇒意欲低下、感情鈍麻亢進(陰性症状発現) | | ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ、ｼﾞﾌﾟﾚｷｻ等(統合失調症の陰性症状改善) | ･第2世代抗精神病薬が対応 |
| | 化学受容器引金帯 | D2 | DA | 悪心･嘔吐増強 | ﾄﾞﾊﾟﾐﾝの副作用 | ﾅｳｾﾞﾘﾝ、ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ | ･制吐作用<br>･ﾄﾞﾊﾟﾐﾝは血液脳関門関与せず |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 脳下垂体 | D2 | DA | 血中プロラクチン低下 | ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ（高ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ血症）、ﾋﾞ･ｼﾌﾛｰﾙ(ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ低下 SE) | ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ、ｾﾚﾈｰｽ(高ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ血症 SE) | |
| | | M3 | Ach | 血糖維持作用 | | ｵﾗﾝｻﾞﾋﾟﾝ等 SGA(高血糖･耐糖能異常) | |
| | 脳内コリン作動性神経 | M | Ach | 学習能力･記憶増強 | ｱﾘｾﾌﾟﾄ(AchE阻害) | ｼﾞﾌﾟﾚｷｻ等(記憶障害) | |
| | 脳幹部等 | α 1 | NA, A | 注意力･覚醒増強 | ﾄﾚﾄﾞﾐﾝ（SNRI:抗うつ） | ｾﾛｸｴﾙ等(過鎮静) | |
| | | α 2 | NA, A | ①末梢血管拡張<br>②筋硬直抑制<br>③NA 放出ﾈｶﾞﾃｨﾌﾞﾌｨｰﾄﾞﾊﾞｯｸ | ｱﾙﾄﾞﾒｯﾄ(①降圧,②脱力感,③抑うつ SE)<br>ﾃﾙﾈﾘﾝ(②筋弛緩、①低血圧 SE) | ③ﾃﾄﾗﾐﾄﾞ（抗うつ） | シナプス前の自己受容体 |
| | | M3 | Ach | 血糖維持作用 | | ｵﾗﾝｻﾞﾋﾟﾝ等 SGA(高血糖･耐糖能異常) | |
| | 海馬、縫線核、大脳皮質等 | 5HT-1A | 5HT | 静穏効果増加<br>抗うつ増強 | ｾﾃﾞｨｰﾙ(抗不安)<br>ﾙﾎﾞｯｸｽ(SSRI：抗うつ)<br>ﾄﾚﾄﾞﾐﾝ(SNRI) | | |
| | 黒質、基底核等 | 5HT-1B | 5HT | 脳血管収縮 | ｿﾞｰﾐｯｸﾞ（片頭痛） | | |
| | 中枢神経 | 5HT-1D | 5HT | 血管作動性ペプチド放出抑制 | ｿﾞｰﾐｯｸﾞ（片頭痛） | | |
| | 大脳皮質、中枢神経 | 5HT-2A | 5HT | ･陰性症状発現<br>･幻覚妄想悪化<br>･血管収縮作用 | | ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ(精神病)<br>ﾚｽﾘﾝ(SARI:抗うつ)<br>ﾃﾄﾗﾐﾄﾞ（抗うつ） | |

| 臓器 | 部位･機能 | 受容体 | 刺激物 | 受容体刺激作用 | 刺激薬<br>（波下線は副作用） | 遮断薬<br>（波下線は副作用） | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 最後野、知覚･腸壁神経 | 5HT-3 | 5HT | 嘔吐･摂食作用増強 | | ﾅｾﾞｱ、ｶｲﾄﾘﾙ（制吐剤） | |
| | 大脳皮質、視床 | μ1 | βend | ･疼痛の減少<br>･痒み誘発の増強 | ﾓﾙﾋﾈ、ﾌｪﾝﾀﾆﾙ、ｵｷｼｺﾄﾞﾝ | | ･鎮痛は薬効<br>･掻痒は副作用 |
| | 脊髄 | μ2 | βend | ･呼吸･腸蠕動運動減<br>･縮瞳･依存性･痒み増 | ﾓﾙﾋﾈ＞ﾌｪﾝﾀﾆﾙ | | ･ｵﾋﾟｵｲﾄﾞによる便秘はほぼ必発(耐性も無し)<br>･ﾌｪﾝﾀﾆﾙ便秘少ない |
| | 脊髄、視床下部 | κ | dyno | ･疼痛･呼吸･痒み減少<br>･縮瞳･罪悪感増強 | ﾓﾙﾋﾈ（μ刺激より弱い）<br>ﾚﾐｯﾁ(ﾅﾙﾌﾗﾌｨﾝ：透析掻痒) | | κでは依存形成無し。疼痛時κ系亢進しﾓﾙﾋﾈによるμ系亢進でも調和とれﾓﾙﾋﾈ増量でも依存性ほとんど無し |
| | 中枢神経 | 5HT-2C | 5HT | 食欲抑制の増強 | | ｼﾞﾌﾟﾚｷｻ(体重増加SE) | |
| | | H1 | H | 覚醒状態の増強 | | 抗ﾋｽﾀﾐﾝ薬(眠気 SE) | 一般用薬の睡眠改善薬として利用 |
| | | H1 | H | 食欲抑制の増強 | | ｼﾞﾌﾟﾚｷｻ(体重増加 SE) | 昔、ﾍﾟﾘｱｸﾁﾝに食欲増進の適応あり。 |
| | | H2 | H | 精神状態安定性？ | | H2 遮断(せん妄、認知障害) | |
| | 前庭核 | H1 | H | 嘔吐中枢活性化 | | | |

終わり

## 449)医薬部外品はトワイライトゾーンか？　（2022年12月11日）

先日のある薬局さんの一般用医薬品学習会では第３類医薬品の「チオビタ®ドリンク 1000」を取り上げ、いわゆる栄養ドリンク剤と言われている商品には第２類医薬品から指定医薬部外品、さらに一般食品まであるという話をしていたのですが、ある薬剤師の方から患者さんから「コンビニでも売っているチオビタ®ドリンクと薬局で売っているチオビタ®ドリンクは何が違うのか？」という質問を受けたという話題がでました。学習会ではテレビでもお馴染みのリポビタン®D（ﾃﾞｰ）を指定医薬部外品として紹介していたのですが、今回は銘柄をチオビタ®ドリンクシリーズに絞っての考察になります。

### 1. そもそも医薬部外品や指定医薬部外品とは

医薬部外品は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（旧薬事法で、名称が長いので以下、「薬機法」と表記）」第２条第２項に「人体に対する作用が穏和なもの」と定義されていますが大きな３つの区分があります。その**１つ目**が次の３種で**ｲ.** 吐き気その他の不快感又は口臭/体臭の防止、**ﾛ.** あせも、ただれ等の防止、**ﾊ.** 脱毛の防止、育毛/除毛を目的とするものとしています。**２つ目**は人や動物の保健のため鼠、蝿、蚊、蚤その他の生物の防除の目的とするもので「防除用医薬部外品」と表示されているものになります。さらに**３つ目**は医薬品の使用目的のために使用されるもののうち厚生労働大臣が指定するものとされています。

１つ目と２つ目の定義から医薬部外品とは医薬品と言うには人へ悪影響は極めて少ないけれども何らかの良い作用があるものになり、３つ目の定義からは医薬品だったものを厚生労働大臣が「これは安全性が高いから医薬部外品の分類に入れて、一般の人が入手しやすいように薬剤師や登録販売者がいないスーパーやコンビニ店でも売れるようにした医薬品」と言えます。医薬品と食品の中間にあるトワイライトゾーン（タソガレドキの夕暮れの時間帯やアニメ映画「君の名は。」にでてきたカワタレドキの夜明け前の時間帯のような曖昧な存在）の位置付けだと思われます。医薬品か食品かどちらに入れても良いようなものを、とりあえず薬機法で管理するために作られた分類の印象すらあります。

もともと医薬品だったものを厚生労働大臣が指定して医薬部外品になったものを「指定医薬部外品」と呼びますから、１つ目や２つ目の分類だけでは恐らく品目数が少なかった医薬部外品もビオフェルミンなどの整腸薬を含め、消化薬、ビタミン含有保健薬などかなり数多くの種類が指定医薬部外品として販売されています。

### 2. チオビタ®ドリンクシリーズからみるトワイライトゾーン

次頁に販売元メーカーの大鵬薬品さんのホームページデータを一部改変した一覧表を掲載しますが、話が混乱するので今回話題に上った**青ラベル**の指定医薬部外品の「チオビタドリンク」と**赤ラベル**の第３類医薬品の「チオビタドリンク１０００」の２製品に絞って考察してみます。

・構成する成分は全く同じです。
・１本あたりに含まれる含有量で異なるのはチアミン硝化物（5mg と 10mg）とピリドキシン塩酸塩（5mg と 10mg）の２つのビタミン成分のみで第３類医薬品のチオビタドリンク 1000 で多くなっています。
・ビタミンを主薬とする１日量の基準が「薬生発 0530 第４号令和元年５月 30 日：ビタミン主薬製剤製造販売承認基準の一部改正について」で示されており上記２製品ともその基準はクリアしています。

**【チオビタ®ドリンクシリーズの１本あたりの成分含有量】**（大鵬薬品ホームページより一部改変）

| 商　品 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 分類 | **指定医薬部外品** | | | **第３類医薬品** | | | **第２類医薬品** | |
| タウリン | 1000mg | **2000mg** | - | 1000mg | 1000mg | 1000mg | - | **2000mg** |
| イノシトール | **50mg** | | - | **50mg** | | | - | |
| ニコチン酸ｱﾐﾄﾞ | 20mg | | 25mg | 20mg | | | **30mg** | **30mg** |
| チアミン硝化物 | **5mg** | | **10mg** | | | | 5mg | |
| リボフラビンﾘﾝ酸ｴｽﾃﾙ Na | 5mg | | | **15mg** | | 5mg | | |
| ﾋﾟﾘﾄﾞｷｼﾝ塩酸塩 | **5mg** | | **10mg** | | | | 5mg | |
| ｶﾙﾆﾁﾝ塩化物 | 100mg | | - | **120mg** | | 100mg | - | |
| 無水カフェイン | **50mg** | | | | - | **50mg** | | |
| ローヤルｾﾞﾘｰ | - | | | | | | 100mg | - |
| ﾛｰﾔﾙｾﾞﾘｰｴｷｽ | - | | | | | | | 100mg 相当 |
| ﾆﾝｼﾞﾝ流エキス | - | | | | | | 600mg 相当 | - |
| ｲﾝﾖｳｶｸ流エキス | - | | | | | | 100mg 相当 | 100mg 相当 |
| クコシエキス | - | | 1000mg 相当 | - | | | | |
| ｼﾞｮﾃｲｼｴｷｽ | - | | 201mg 相当 | - | | | | |

青ラベル製品が医薬品としての基準をクリアしているのは「指定医薬部外品」がもともと医薬品だったので当然と言えます。では何故青ラベルは医薬品であることを辞めたのでしょうか？詳細はメーカーさんと厚労省とのやりとりを調べるしかなさそうですが、メーカーさんの次のような**販売戦略**が見えてきます。

**『チアミンとピリドキシンの量を少し増やしたものを医薬品として存続させ、従来品を一般販売化して売り上げを増やす』**　（終わり）

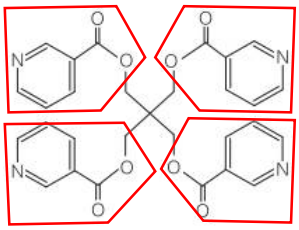
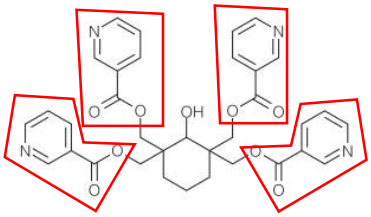
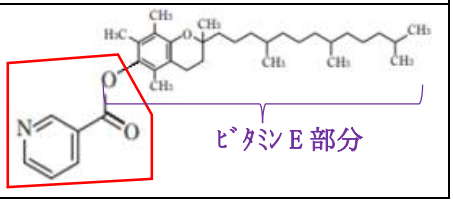
【

## 448) ニコチン酸放出マシーン　（2022 年 12 月 1 日）

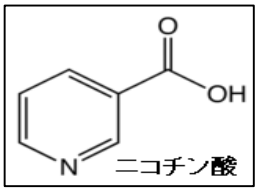
本ニュース 446 号関連の話題になります。血清中性脂肪の低下薬としてはフィブラート系薬が第１選択薬でニコチン酸誘導体の脂質異常症への処方例はあまり目にしなくなった印象もありますが…

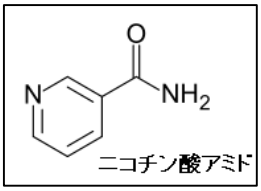
### 1. ニコチン酸誘導体の種類

現在、医療用で利用されているニコチン酸誘導体は次の３種類があります。

| 一般名 | 先発薬名 | 適応症 | 構造式 |
|---|---|---|---|
| **ニセリトロール** | ペリシット錠 | ・高脂血症改善<br>・末梢循環障害の改善 |  |
| **ニコモール** | コレキサミン錠 | ・高脂血症<br>・末梢血行障害の改善 |  |
| **トコフェロールニコチン酸エステル** | ユベラNｶﾌﾟｾﾙ | ・高脂血症<br>・高血圧の随伴症状<br>・末梢循環障害 |  |

構造式からニセリトロールとニコモールはニコチン酸（右図）を４つも抱え込んだエステル結合（赤枠部分）をした形になっており、まるでニコチン酸放出マシーンのようです。トコフェロールニコチン酸エステルは文字どおりニコチン酸とトコフェロール（ビタミンＥ）がエステル結合をした形です。各薬剤とも代謝されニコチン酸およびさらにニコチン酸アミド、その他の構造体に変化していきますが、どうも各構造自体が血中の中性脂肪減少に役立つのではなく、加水分解されて出てきたニコチン酸およびその代謝物のニコチン酸アミド（右図）が脂質代謝改善に作用しているようです。ペリシット®錠のインタビューフォーム概要欄では「ニコチン酸に抗高脂血症作用が 1955 年には報告されていた」との記載があり、ニコチン酸自体に高脂血症（現、脂質異常症）を改善する作用があったことが分かりますし、ニセリトロール自体が「ニコチン酸へ徐々に変化するプロドラッグ」との記載もあります。




### 2. ナイアシンとしての適応と薬理作用

ニコチン酸およびニコチン酸アミドは総称してナイアシンと呼ばれるビタミンＢ群の１つになります。登録販売者用テキストでは「皮膚や粘膜の機能を維持することを助ける」とあり、また医療用のニコチン酸アミドには散剤があり「ニコチン酸欠乏症として口内炎、舌炎、皮膚炎、失神、メニエル症候群、末梢循環障害、耳鳴、難聴」などに適応を持っています。しかし脂質異常に関する適応が無い点が前述した「ニコチン酸に抗高脂質血症作用あり」の記述が本当だろうか？という疑いを誘います。

生化学的な観点からはナイアシンはＮＡＤＨ（ﾆｺﾁﾝｱﾐﾄﾞｱﾃﾞﾆﾝｼﾞﾇｸﾚｵﾁﾄﾞ）やＮＡＤＰＨ（ﾆｺﾁﾝｱﾐﾄﾞｱﾃﾞﾆ

ﾝｼﾞﾇｸﾚｵﾁﾄﾞﾘﾝ酸)の構造の一部に含まれており、体内でのいくつもの酸化還元に関与する酵素の補酵素として作用します。前述した適応症に対する作用機序の中にはニコチン酸欠乏で抑制されていた酸化還元反応の復活が関与しているかもしれません。糖質代謝への関与が多いですが、その他に「脂肪酸のβ酸化の反応の一部にも利用」されていますので、脂質異常症に対して何らかの酸化還元反応の改善が関与するのではないかとも考えられます。ニコチン酸**誘導体**の薬理作用は「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」では「①脂肪細胞のホルモン感受性リパーゼ(ＨＳＬ)の活性化を抑制し脂肪細胞内での中性脂肪分解を抑制し遊離脂肪酸の肝臓への流入を減少させることで肝臓でのＶＬＤＬ(中性脂肪含有率が高い)合成・放出を抑制させ、結果として血中の中性脂肪(ＴＧ)値を下げる、②ＨＤＬ合成に必要な蛋白質の異化を抑制して血中のＨＤＬを上げる」という機序で説明されています。

ちなみに①でいうホルモン感受性リパーゼとは脂肪細胞にあるβ３受容体にアドレナリンやノルアドレナリンが作用して活性化されるリパーゼという意味になります。

## 2.ナイアシン受容体の存在

前記のような作用機序が想定されていますが、まだまだ詳細は不明だというのでナイアシンの脂質異常への作用を研究しているグループが結構あるようです。その中で「**ナイアシン受容体**(GPR109A)」という用語を見つけました。脂肪細胞にはアドレナリンのβ３受容体以外にも多くの受容体が存在していますが、その中にナイアシン専用の受容体も存在しているというのです。そしてＧ蛋白共役型受容体であるナイアシン受容体をナイアシンが刺激すると中性脂肪の分解抑制が起こり、まさにニコチン酸誘導体の作用機序①のような現象が起こるとされています(PMID;33550969 等)。これだけでは説明がつかないので他の機構も考える余地ありとする他論文がある一方でナイアシン受容体を刺激する薬を開発する動きもあるようです。ここではこれ以上深入りせずに今後の動向を見守りたいと思いますが、フィブラート系薬を超える血清中性脂肪値の減少は期待できないような予感だけはします。

## 4.３製剤のうち、どれが最も効果が出るのか

ニコチン酸誘導体製剤の効果が単純に薬剤自体に含まれる「**ニコチン酸の数**」だけで決まるとしたら前述の３剤はどれが最もニコチン酸の数が多くて効果が期待できるのでしょうか？１日最大用量を投与した時のニコチン酸の mol 数を計算してみます(下表；参考値としてﾆｺﾁﾝ酸ｱﾐﾄﾞ製剤も併記)。

| 一般名 | 分子量 | 含有ﾆｺﾁﾝ酸数 | １日最大用量 | ﾆｺﾁﾝ酸１日最大 mol 数 |
|---|---|---|---|---|
| ニセリトロール | 556.52 | 4 個 | **750mg** | **5.4mmol** |
| ニコモール | 640.64 | 4 個 | 600～**1200mg** | **7.5mmol** |
| トコフェロールニコチン酸エステル | 535.8 | 1 個 | 300～**600mg** | **1.1mmol** |
| ニコチン酸アミド | 122.12 | 1 個 | 25～**200mg** | **1.6mmol** |

以上のようにニコモールの最大投与量の時が最もニコチン酸投与数が多くなり、ニコモールに軍配が上がりそうですが、1 日 600mg にするとニセリトロールを下回り、トコフェロールニコチン酸エステルもトコフェロールがどこまで効果に関与するかが未知のため、臨床効果をニコチン酸数だけで予測するのは難しいという結論になりそうです。ただニコチン酸アミド製品はニコチン酸数がニコモールの２割程度なので恐らく脂質代謝異常対応濃度には達しないためその適応が無いのかもしれません。(終わり)

## 447）〇〇主義について　（2022 年 11 月 25 日）

**注意：今回は薬と無関係で、私の独断的な話にしましたので無理に読まないで下さい。**

我々ホモサピエンスが２０万年前にアフリカで誕生してから全世界を移動し、最終的に南極を除く全地上を支配してから１万５千年が経過したと言われています。この間様々な国家が誕生しては消滅しました。そして現在、１９６カ国あるといわれる世界の国家統治形式を大胆に「民主主義国家」と「専制主義国家」の２つに分けると、程度の差はあるにしろ民主主義国家は４４．３％、専制主義国家は５５．７％という報告があり、世界は専制主義国家の国で半数以上を占めると言われています。現在３つの超大国があるとすると、そのうち民主主義国家は１つだけというのを見ても分かります。

### 1. 民主主義国家の特徴

・民主主義国家は、選挙制度や言論の自由などの手段により、国民の様々な意見を受け入れようとするが、一方で国の代表者がそれらをまとめ１つの方向を出すのは結構に大変で難しい。
・国の代表者は比較的短期間に替わりやすい傾向があるので、代表者を含めて利権を得ようとする周辺スタッフの腐敗が起こりにくい(専制主義と較べてという意味で短期間であろうと実際には起こる)。
　☛それでも特権階級と言われる人々が生まれるのは民主主義が資本主義社会になりやすく、かつ資本主義社会は貧富の格差を拡大する方向に作用するため、富む集団が特権階級となり貧しい集団を支配しがちになり民主主義の一部にほころびを産み出す要因となりうる。
　☛したがって資本主義による貧富の格差の拡大は特権階級による専制主義国家に移行しかねないリスクを持っている。
・貧富の格差を否定する共産主義は民主主義の１つの結果となりうるが国民の間には浸透しにくい欠点を抱えている。現前たる事実として日本の共産党支持率が 4%前後を推移していることでも分かる。
　☛何らかの結果でいったん共産主義に移行したとしても代表者に権限が集中しすぎると専制主義国家に移行しかねない(現在のロシアや中華人民共和国はまさにその移行中とみる)。
・動物社会から類推しても、人類誕生早期は強き者が弱き者を従わせる専制主義社会だったと考えられる。最初の民主主義の発祥は紀元前５００年前頃の古代ギリシャ時代とされるので、ホモサピエンス２０万年の歴史の中で１．３％程度の歴史しかないのが民主主義である。それだけ民主主義は生まれにくい主義と言え、かつその維持には人類の継続的な努力が必要でその努力を怠ると専制主義国家に移行しやすい危うさを持っている。

### 2. 専制主義国家の特徴

・専制主義国家は国の代表者が自分の考えを武力を含む公的権力を使い強制的に国民に押しつけ従わせるので国をまとめやすい。基本的に民主的な選挙制度は存在せず、言論の自由も制限されるため国民の様々な意見が封じ込められたままになる。その国をまとめやすい手法が世界中をみた時に専制主義国家が多い理由かもしれない。ちなみに専制主義国家と独裁主義国家は同じ意味である。
・専制主義国家では国の代表者がいったん権力を持つと長期に渡り支配を続けることが可能な傾向があり代表者から利権を得ようとする周辺スタッフによる利権がらみの長期的な腐敗が起こりやすい。
　☛専制主義自体が代表者やそれを取り巻くスタッフが元々特権階級になりやすい傾向があるため、その特権は強大なものになりやすく、その保持のためあらゆる手段を取りがちになる。
・特権階級の存在は特権階級の集団と一般国民の間に貧富の格差を産み出しやすい。
　☛特権階級との不公平感、それに対する不満が増大し破裂して特権階級を排除しえたのが革命で、革命により一旦は民主主義が生まれるがその維持には相当の努力が必要で結局一部の力を持っ

た者が支配者となり別の専制主義国家に戻る場合が往々にしてある。

・これまでの人類史の中で様々な専制主義国家が生まれ国王や帝王や女王も存在してきたが、先進国の現状をみると多くが民主主義国家に移行して、国王や皇室は国民の象徴的な存在となることで民主主義国家と共存を果たしている。

☞子供や孫に読み聞かせるおとぎ話の王子様やお姫様も専制主義国家の代表者らの子供である。多くの物語はそれら国王の下で国民は平和に暮らしたとするが実際は搾取する側と搾取される側の関係があるので厳しい現実があったことだろう。おとぎ話は国民への懐柔策かもしれない。

## 3. これからの世界は

・繰り返しのような話になるが、民主主義国家は国民の権利が守られ「公共の福祉に反しない限り」国民は自由な意志を表現でき実行できる。一定枠内とは言え国民は自由が尊重されるため生活しやすい国と言えるだろう。一方で国の代表者はまとめるのが大変で、お金の分配を考えても全てが公平になるようにするには無理があり、それなりに配慮しても受ける側の国民にとっては公平ではないと主張することができるので国の代表者は緊張のしっぱなしになる。

・専制主義国家では国の方針が強制的に国民に押しつけられるため、方針に不満を抱いた国民には罰が下る。場合によっては懲役刑になったり、死刑になったり、人知れず葬られるケースもあるだろう。そのような中でも国の方針に従っていれば生きられると満足する人や渋々従っている国民も多いと思われ、文句を言いさえしなければそれなりにの生活ができるので考え方次第では人にとっては生きやすい国かもしれない。国の代表者も自分の思うがままにできるのでまとめやすいという利点がある。

・国の統治形式を２種類に限定してしまったが、どちらが人間にとって幸せなのだろうか？どちらも国を治める代表者たちが**国民の生活に目を向けてくれている限り**、どの統治形式であっても人間は幸せに感じるのかもしれない。日本は現在、民主主義国家を選択しているので、言論の自由が奪われる専制主義国家なんてありえないという考えが浸透していると思われるが、専制主義国家で暮らしている人達の中には現状に十分に満足している一般庶民がいるだろうという認識で付き合っていく必要があると思われる。

・現在、超大国と言われているロシアのプーチン大統領、中華人民共和国の習国家主席、アメリカ合衆国のトランプ前大統領、小国ながら絶えずミサイル発射を繰り返し国防は軍備とばかりに軍事に金をかけている朝鮮民主主義人民共和国の金総書記などなど皆さんが○○帝国の帝王になりたがっているように見えてくる。これまで世界史など過去の出来事としてとらえてきた出来事が、今も起きているととらえるべきなのだろう。近年グローバルな関係を築き上げてきたはずの世界だが、今般のロシアのウクライナ侵攻を機にいつの間にか世界的な経済の不安定が巻き起こっている。超大国の元首の考え方１つでこうも世界が変わってしまうことを当該元首には理解してほしいものだと思う。日本の円安も物価高も侵略的戦争を放棄している日本では、ウクライナ支援の１つの方法として享受するしかないのかもしれないが、いつまでも続けられても日本が疲弊してしまう。国家を仕切る人には地域征服、地球征服、宇宙征服などを夢見ずに、できるだけ格差のない平和な環境を人民に与えて欲しいと思うのだが、これまでの人類史をみても、それが実現されるまでにはホモサピエンスが絶滅するまでの相当の時間がかかりそうな予感がする。

（終わり）

## 446)脂質異常症治療薬とＤＮＡ　（2022年11月25日）

今年「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」が改訂になったのを機に変更点の学習会をすることになりました。DNAに作用してmRNAへの転写を促す薬剤は例えば糖質コルチコイド薬や性ステロイドホルモン薬などのステロイド骨格を有する薬剤全般や甲状腺ホルモンのトリヨードサイロニンや活性型ビタミン$D_3$製剤などが典型例ですが、脂質異常症治療薬の中にも直接的、間接的にDNAに関連する薬剤が意外にあるなあと思いまとめてみました(上記QRｺｰﾄﾞは学習会内容のﾀﾞｲｼﾞｪｽﾄです)。

### 1.スタチン系薬

今さら説明するまでもなくHMG-CoA還元酵素阻害薬で肝臓でのコレステロール合成を抑制する薬です。スタチンの直接的な作用はここで終わりですが、さらに血中LDL-コレステロール(LDL-C)値を下げるためには肝臓内で減少したコレステロールを補給するためにLDL受容体合成を促進させ、かつそれらのLDL受容体が細胞表面に移動して血中のLDLを取り込むまでの機序が必要になる、というわけですが､LDL受容体は蛋白質なので合成が始まるためにはDNAからmRNAへの転写､さらにmRNAから蛋白質合成へとつながるわけで、コレステロール量の減少が何らかの仲介役を通じてDNAのLDL受容体タンパク質情報領域に作用して転写が開始されます。この働きを担うのが「ステロール調節エレメント結合蛋白2(SREBP2)」になります。詳細までは把握しきれていないので概略を示すと、細胞内コレステロール量が減少すると膜(おそらくゴルジ装置)に結合していたSREBP2の一部が開裂し膜を離れ他の因子と共に核内に移動して脂質代謝に関連する数あるDNAのどこかに結合してLDL受容体ｍＲＮＡを転写し、さらにLDL受容体蛋白を合成します。ちなみにSREBP2はLDL受容体増加ばかりでなく、コレステロール合成の活発化(スタチンで合成を抑制されているので作用しきれないはず)やPCSK9(LDL受容体を分解する酵素)合成も増すことが知られています。

スタチンの直接作用はHMG-CoA還元酵素阻害でしたが、間接的にDNAレベルまで影響が及んでいるわけです。またスタチンの多面的効果で内皮機能改善、血小板凝集抑制、虚血血管における血管新生などいくつもの作用があると言われており、臨床意義は不明ですがまだまだ謎の多い薬と言えます。

### 2.小腸コレステロールトランスポーター阻害薬：エゼチミブ

小腸粘膜に存在する小腸コレステロールトランスポーター(NPC1L1)を阻害して、食事由来や胆汁由来のコレステロールの消化管吸収を妨げて、肝臓へのコレステロール補給を減らします。これ以降はスタチン系薬と同じ機序をたどるわけですが、肝内でのコレステロール合成自体は抑えていないのでスタチンより効果は落ちます。したがって通常量スタチンと併用すると最大量スタチン単独で投与した時と同等の効果があるとされています。併用意義があるのでスタチンとエゼチミブの配合薬も２製品が発売されています。エゼチミブも単独ではDNAには関与しませんが、肝内コレステロール量減少によってSREBP2に影響を与えるので間接的にDNAに関与すると言えるでしょう。

### 3.陰イオン交換樹脂(レジン)：コレスチミドなど

腸管内で食事由来と胆汁由来のコレステロールの吸着と胆汁由来の胆汁酸を吸着し、これらの消化管吸収を妨げることで肝臓内コレステロールと胆汁酸の量を減らします。胆汁酸の減少はコレステロールから胆汁酸への合成を促進しますのでコレステロールはさらに減少して、その後はスタチンと同様の機序を経て血中LDL-Cを減少させます。一方でエゼチミブと同様に肝臓内でコレステロール合成自体は抑制しませんから、レジンもスタチン系薬との併用に意義がある薬になります。レジンもDNAにはスタチンやエゼチミブと同様に間接的に作用する薬と言えるでしょう。

ところで、胆汁酸は肝臓内の核内にある受容体FXRのリガンドとして作用しSREBP1c発現抑制やリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性亢進に作用するため中性脂肪(TG)を分解する方向に作用します。レジンによって胆汁酸の肝臓への戻りが少なくなるとLPLの作用が弱まり肝臓での中性脂肪が増加する方向に

作用するため肝臓からの VLDL(TG 含量高い)の血中への放出が増加し、結果として高 TG 血症を誘発します。ここでもレジンは間接的に DNA に関与している薬と言えるでしょう。

## 4. プロブコール

主に LDL-C 低下目的に利用されますが、機序は肝内での LDL からコレステロールの引き抜き(異化亢進)と胆汁へのコレステロール排泄促進が想定されており DNA との関係は無さそうです。プロブコールの良くない作用としては善玉とされる HDL-C の低下が知られています。これには肝臓から HDL が合成される際に必要なトランスポーターABC-A1 の阻害や HDL を肝内に取り込む受容体の活性亢進が想定されています。活性亢進といえば DNA の転写活性化の機序が思い浮かびますが不明で現在のところプロブコールの DNA への関与は無いかもしくは不明といったところでしょうか。なお、プロブコールは抗酸化作用があり LDL の酸化 LDL への変化抑制が黄色腫退縮機序のひとつとされています。

## 5. フィブラート系薬および選択的ＰＰＡＲαモジュレーター

中性脂肪を下げるための第 1 選択薬ですが、機序は核内受容体 PPAR(ペルオキシダーゼ増殖剤応答性受容体)αのリガンドとなり PPARαが関与する脂質代謝系 DNA のいくつかの部分の転写活性を促進し、特に肝臓での TG 産生減少、LPL 産生増加など中性脂肪減少に作用する遺伝子の転写活性を促進するとされます。選択的 PPARαモジュレーターのペマフィブラートの化学構造はフィブラート系になりますが TG 代謝関連 DNA や HDL 代謝関連 DNA をより選択的に調節する薬剤として知られています。フィブラート系薬はまさに DNA に直接関与する薬と言って良いでしょう。

## 6. ｎ－３系多価不飽和脂肪酸：イコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル

肝臓での TG を多く含む VLDL 合成の抑制や LPL 活性を高めて TG の分解を促して、血中 TG 値を下げる目的で使用されています。脂肪酸には多価不飽和脂肪酸(n3 系、n6 系)、一価不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸がありますが、フィブラート系で紹介した核内受容体 PPARαへのリガンドとしての作用も報告されています(但し、培養細胞の実験系：PMID:25255786)。各脂肪酸が示す脂質代謝系に及ぼす効果の違いは PPARαが関与する脂質関連 DNA の種類の違いになると考えられますから、n-3 系多価不飽和脂肪酸製剤は直接的に DNA に関与する薬と言って良いのかもしれません。

## 7. ニコチン酸誘導体：ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロール

いずれもニコチン酸のエステル化合物でありニコチン酸とその他物質に加水分解されます。脂肪細胞のホルモン感受性リパーゼ(ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ、ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝで活性化するﾘﾊﾟｰｾﾞ)の活性化抑制作用があり、リパーゼ活性不足により脂肪細胞内の中性脂肪分解で出てくる脂肪酸の放出が減少するため肝臓への脂肪酸補給も少なくなります。肝臓内での脂肪酸の減少は肝臓でのリポ蛋白合成を抑制すると共に TG 含有量の高い VLDL 合成も減少させるため血中 TG 値を減少させます。また動脈硬化の危険因子であるリポ蛋白 a (Lp(a))の低下効果もあるとされています。資料からは DNA への直接関与の記事はありませんが、脂肪酸減少とリポ蛋白合成抑制あたりに DNA との間接的な関与を匂わせています。

## 8. 最近の薬

比較的新しい治療薬に PCSK9 阻害薬と MTP 阻害薬がありますが、いずれも酵素阻害薬であり DNA との直接的関与はないと思われます。

(終わり)

## 445）生薬の薬効表　（2022 年 11 月 17 日）

この一覧表は私が富山医科薬科大学(現、富山大学)附属病院時代とサンウッド薬局古沢(現、アイン薬局大学病院前店)時代の１７年間にわたり和漢薬(煎じ薬)調剤に従事していた頃に、当時私達が調剤に使用していた生薬(保険適応外の生薬も含む)についてメモしていたものを後年独立した時にまとめたものになります。様々な資料や当時の和漢診療部長の寺澤教授から直接聞いた話なども含まれており、どの記載がどの資料によるかは今となっては全くもって不明です。

過去にいくつかの薬局さんには配布済みですが、内容は作成した当時のままであえて修正などを加えずに公開しますので内容の誤記や不十分な部分があるかと思います。従って利用されるとしたら他資料などで十分確認された方が良いと思いますが生薬に興味のある方は参考にして頂ければと思います。

生薬は読みの五十音順で記載し、**読み→生薬名→起源**(学名表記は長いので途中まで)→**科名→部位→薬効**(漢方独特の表現は別途調べてください)→**性質**(味、性、補、潤、降、収)の順で記載しています。また性質の不明な部分は「？」や「―」で表記しています。

なお生薬の**性質**については以下のようになります。

**味**：生薬の味を示し、その味は対応する臓器を強化すると言われる。必ずしも現実の味とは同じではない場合もある。**酸**(ｻﾝ)：酸っぱさ。**肝**と対応する。**苦**(ｸ)：苦さ。心と対応する。**甘**(ｶﾝ)：甘さ。脾と対応する。**辛**(ｼﾝ)：辛さ。肺と対応する。**鹹**(ｶﾝ)：塩辛さ。腎と対応する。

**性**：生薬のもつ体を暖めたり冷やしたりする作用の程度を示す。程度の著しいものには**大**を附記する場合もある。**寒**：冷やす作用強い。**涼**：冷やす作用が温和。**熱**：暖める作用強い。**温**：暖める作用が温和。**平**：作用がどちらでもないもの。

**補／瀉**：体を補う作用の程度を示す(表の項目では補の欄)。
**補**：体を補い強化する作用。栄養をつける作用。**瀉**：体に入ってきた、又は蓄積した余分なものを体外に追い出す作用。

**燥／潤**：体への水分調整作用(表の項目では潤の欄)。
**燥**：体内の水分を排泄する作用。乾燥の燥の意味。**潤**：体内の水分を保持する作用。潤いをもたらす作用。

**升／降**：体に対する作用の方向性（上下方向）を示す(表の項目では降の欄)。
**升**：興奮、発汗、止瀉、下部出血防止など作用が上に向いて働く。**降**：止汗、鎮吐、鎮咳、鎮静、上部出血防止、瀉下、利尿など作用が下に向いて働く。

**散／収**：体に対する作用の方向性（内外方向）を示す。升／降に作用的に似る(表の項目では収の欄)。
**散**：発散、発汗作用があり、作用が体外に向かって動く。**収**：収斂、止汗作用、止瀉作用など作用が体内に向かって動く。

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｱｷｮｳ | 阿膠 | ﾛﾊﾞ、ﾗﾊﾞの類 | ｳﾏ | 膠 | 血を補い血虚を治す。止血作用。陰液を増して不眠、煩躁、咽喉乾燥による咳を治す。 | 甘 | 平 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
| ｱｾﾝﾔｸ | 阿仙薬 | Uncaria・・ | ｱｶﾈ | 若枝ｴｷｽ | 水滞を除き、滲出液の多い湿疹や化膿性皮膚炎を治す。止血作用。 | 苦渋 | 平 | — | — | — | — |
| ｱﾜ | 粟 | ｱﾜ | ｲﾈ | 種子 | 陰液を益して脾胃の機能を高める。陰液不足による不眠、不安を治す。 | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｲｹｲ | 葦茎 | ｱｼ | ｲﾈ | 茎 | 肺熱を冷まし肺の化膿性のできものを治す。根茎は芦根(ろこん)という | 甘 | 寒 | — | — | — | — |
| ｲﾚｲｾﾝ | 威霊仙 | ｻｷｼﾏﾎﾞﾀﾝﾂﾞﾙ | ｷﾝﾎﾟｳｹﾞ | 根・根茎 | 風湿を除き、気の巡りを良くして除痛。痰水を除去し咳を鎮める。 | 辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｲﾝﾁﾝｺｳ | 茵蔯蒿 | ｶﾜﾗﾖﾓｷﾞ | ｷｸ | 花穂 | 熱を冷まし、湿を去り、黄疸を除く | 苦 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｳｲｷｮｳ | 茴香 | ｳｲｷｮｳ | ｾﾘ | 果実 | 気の停滞を巡らして胃の寒を除き胃痛、嘔吐、食欲不振を治す。 | 辛 | 温 | 補 | 燥 | 平 | 散 |
| ｳｽﾞ | 烏頭 | ｶﾗﾄﾘｶﾌﾞﾄ | ｷﾝﾎﾟｳｹﾞ | 塊根 | 裏の寒湿を去り除痛。脾や腎を暖め代謝機能改善。鎮痛効果強い。 | 大辛 | 大温 | 補 | 燥 | 升 | 散 |
| ｳﾊﾞｲ | 烏梅 | ｳﾒ（未熟） | ﾊﾞﾗ | 果実 | 肺や腸の機能を整え、慢性咳嗽、慢性下痢を治す。水を益し止渇。回虫を駆除。 | 酸渋 | 温 | — | — | — | — |
| ｳﾔｸ | 烏薬 | ﾃﾝﾀﾞｲｳﾔｸ | ｸｽﾉｷ | 根 | 肝の気滞により生じた痛みを気を巡らし去る。腎を暖め寒を去り頻尿等を治す。 | 辛 | 温 | 補 | 燥 | 升 | 散 |
| ｳﾗｼﾞﾛｶﾞｼ | ｳﾗｼﾞﾛｶﾞｼ | ｳﾗｼﾞﾛｶﾞｼ | ﾌﾞﾅ | 葉 | (胆石症、腎石症) | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｴﾝｺﾞｻｸ | 延胡索 | Corydalis・・ | ｹｼ | 塊茎 | 血を活性化する。気を巡らし気滞を治し、止痛、鎮痙。 | 辛苦 | 温 | 平 | 燥 | 平 | 散 |
| ｵｳｷﾞ | 黄耆 | ｷﾊﾞﾅｵｳｷﾞ | ﾏﾒ | 根 | 気益す。体表の防衛力高め止汗。利水により腫れを去る。気血不足による化膿性できものを治す。 | 甘 | 微温 | 補 | 平 | 升 | 平 |
| ｵｳｺﾞﾝ | 黄芩 | ｺｶﾞﾈﾊﾞﾅ | ｼｿ | 根 | 湿(水滞)と熱による熱性症状を冷まし治す。心・肺・大小腸の熱を冷ます。肝の陽気過剰を除く。内熱亢進による出血を止める。妊娠を安定化する(女性) | 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 収 |
| ｵｳﾊﾞｸ | 黄柏 | ｷﾊﾀﾞ | ﾐｶﾝ | 樹皮 | 湿(水滞)を除き、熱による熱性症状を冷まし治す。腎・膀胱の熱を冷ます。 | 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 収 |
| ｵｳﾋ | 桜皮 | ﾔﾏｻﾞｸﾗ | ﾊﾞﾗ | 樹皮 | (鎮咳作用。湿疹・蕁麻疹を治す) | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｵｳﾚﾝ | 黄連 | ｵｳﾚﾝ | ｷﾝﾎﾟｳｹﾞ | 根 | 心・脾胃・肝胆の熱を去る。気逆を治す。肝気過剰を除く。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｵﾝｼﾞ | 遠志 | ｲﾄﾋﾒﾊｷﾞ | ヒメハギ | 根 | 気持ちを安らげる。痰を去る。できものを治す。 | 苦辛 | 温 | 補 | 燥 | 降 | 収 |
| ｶﾞｲﾊｸ | 薤白 | ﾗｯｷｮｳ | ユリ | 鱗茎 | 胸部の気滞や水滞を巡らし胸痛や呼吸困難を治す。胃の気滞を巡らし下痢を治す。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｶﾞｲﾖｳ | 艾葉 | ﾖﾓｷﾞ | キク | 葉・枝先 | 体を温め気虚に伴う寒性の出血を止める。寒や湿を除き鎮痛。 | 苦辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 平 | 平 |
| ｶｺﾞｿｳ | 夏枯草 | ｳﾂﾎﾞｸﾞｻ | シソ | 花穂 | 肝の陽気過剰による目の発赤、腫脹、頭痛、めまいを治す。熱を冷ましリンパ節結節を散らす。降圧作用。 | 辛苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ｶｼ | 訶子 | ﾐﾛﾊﾞﾗﾝ | シクンシ | 果実 | 過敏な腸動きを調整し下痢を止める。肺虚による咳嗽を治す。喉の通りを良くする。 | 苦酸渋 | 温 | — | — | — | — |
| ｶｼｭｳ | 何首烏 | ﾂﾙﾄﾞｸﾀﾞﾐ | タデ | 塊根 | 陰液を増し血を補い、腎の気を益して、目のかすみ、腰のだるさ、下肢の無力、を治す。腸を潤し便通を良くする。腫脹を治す。 | 苦甘渋 | 温 | 補 | 平 | 升 | 収 |
| ｶﾞｼﾞｭﾂ | 莪朮 | ｶﾞｼﾞｭﾂ | ショウガ | 根茎 | 気滞血瘀による腫瘤を解消する(女性:無月経等)。腹部の気滞を改善し腹部膨満感、腹痛を治す。 | 苦辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｶｯｺｳ | 霍香 | ﾊﾟﾁｮﾘ | シソ | 全草 | 暑を冷まし暑気あたりを治す。水滞を巡らし鎮嘔。気を巡らし腹部膨満、食欲不振を治す。 | 辛甘 | 微温 | — | — | — | — |
| ｶｯｺﾝ | 葛根 | ｸｽﾞ | マメ | 根 | 表の仮の寒を除き、悪寒・頭痛・発熱を治す。発疹を治す。水を産生し滋潤し鎮痙し項背こわばり・痙攣を治す | 甘辛 | 平 | 補 | 潤 | 升 | 散 |
| ｶｯｾｷ | 滑石 | 珪酸ｱﾙﾐﾆｳﾑ | — | 鉱物 | 水を巡らし、排尿困難、尿量減少を治す。熱を冷まし、暑熱による口渇、胸苦、口渇を治す。 | 甘 | 寒 | 平 | 燥 | 降 | 散 |
| ｶﾛｺﾝ | 瓜呂根 | ｷｶﾗｽｳﾘ | ウリ | 根 | 水を産生して熱を冷まし、燥を潤し口渇、多飲を治す。肺熱性の咳を治す。腫れを去る。 | 甘酸 | 寒 | 瀉 | 潤 | 降 | 収 |
| ｶﾛﾆﾝ | 瓜呂仁 | ｷｶﾗｽｳﾘ | ウリ | 種子 | 肺を潤し痰を除く。腹部の気滞を巡らし便通を良くする。 | 苦 | 寒 | 平 | 潤 | 降 | 散 |
| ｶﾝｷｮｳ | 乾姜 | ｼｮｳｶﾞ(蒸乾燥) | ショウガ | 根茎 | 脾胃を温め陽気を高め、腹部冷痛、下痢等を治す。肺を温め咳、背部冷感を治す。(健胃・発表は生姜が優る) | 大辛 | 大熱 | 平 | 潤 | 降 | 散 |
| ｶﾝｼﾂ | 乾漆 | ｳﾙｼ | ウルシ | 樹液 | 血の滞りを巡らす。通経により月経不順の改善。寄生虫を駆除する。 | 辛苦 | 温 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｶﾝﾂｲ | 甘遂 | Euphorbia… | ﾄｳﾀﾞｲｸｻ | 根 | 強力な利水により浮腫、腹水、胸水を去る。腫れものを治す。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ｶﾝｿﾞｳ | 甘草 | ｶﾝｿﾞｳ | ﾏﾒ | 根 | 脾胃を補い気を益し消化能改善。肺潤し鎮咳。脾胃寒に伴う四肢痙攣を治す。解毒作用。諸薬の薬効の調整作用。 | 甘 | 平 | 平 | 潤 | 平 | 収 |
| ｶﾝﾄｳｶ | 款冬花 | ﾌｷﾀﾝﾎﾟﾎﾟ | ｷｸ | 花蕾 | 肺を潤し気逆を治し鎮咳、去痰する。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｷｷｮｳ | 桔梗 | ｷｷｮｳ | ｷｷｮｳ | 根 | 肺の熱を冷まし、気の働きを上げて、痰の多い咳、痰を出しにくい咳、声が出にくい状態を治す。黄色痰などの排出に効果あり。 | 苦辛 | 平 | 瀉 | 平 | 升 | 散 |
| ｷｸｶ | 菊花 | ｷｸ | ｷｸ | 頭状花 | 風熱を除き、発熱、頭痛を治す。肝の陽気過剰の気を巡らし、めまい、目赤腫痛等を治す。 | 甘苦 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｷｺｸ | 枳穀 | ﾀﾞｲﾀﾞｲ（成熟） | ﾐｶﾝ | 果実 | 胸脇部・胃部の気滞を巡らし蠕動運動を促す。水滞による胸部の痞えを取る。薬性温和(母の説教;寺澤教授曰く)。 | 苦酸 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｷｼﾞﾂ | 枳実 | ﾀﾞｲﾀﾞｲ（未熟） | ﾐｶﾝ | 果実 | 胸脇部・胃部の気滞を巡らし蠕動運動を促す。水滞による胸部の痞えを取る。薬性烈で急(父の説教;寺澤教授曰く)。 | 苦酸 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｷｾｲﾀｹ | 寄生竹 | ｶﾜﾗﾀｹ | ｻﾙﾉｺｼｶｹ | 全茸 | 制ガン、新陳代謝の促進、健胃、強壮 | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｷｯﾋﾟ | 橘皮 | ﾀﾁﾊﾞﾅ | ﾐｶﾝ | 果皮 | 脾胃の気滞を巡らし、上腹部の膨満、悪心、嘔吐を治す。水滞による食欲不振の改善、鎮咳・去痰作用あり。 | 苦辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｷﾄｳ（ｷｽﾞ） | 帰頭 | ｶﾗﾄｳｷ | ｾﾘ | 根頭 | 当帰頭ともいう。寒を散らし止痛、腹部温め止血(吐血、鼻出血、血尿、血便、不正性器出血、腹部の冷え) | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｷﾊﾞﾝ | 亀板 | ｸｻｶﾞﾒ | ｲｼｶﾞﾒ | 腹甲 | 肝の陰液不足、陽気過剰状態を改善しめまい、目のかすみ、けいれんを治す。腎を補い腰・足の無力を治す。心血虚を補い動悸、不眠を治す | 甘鹹 | 寒 | — | — | — | — |
| ｷｮｳｶﾂ | 羌活 | Notopterygium.. | ｾﾘ | 根・根茎 | 風湿を去り、表証（悪寒、発熱、関節痛、頭痛等）を治す。風寒湿による関節痛、筋肉痛を治す。 | 辛苦 | 温 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |
| ｷｮｳｻﾝ | 橿蚕 | ｶｲｺ（ﾑｽｶﾙｼﾞﾝ寄生） | ｶｲｺ | 虫体 | 肝の陽気の過剰状態にある興奮・痙攣を治す。風熱と肝熱による頭痛、目の充血、咽頭痛等を治す。去痰作用。 | 鹹辛 | 平 | — | — | — | — |
| ｷｮｳﾆﾝ | 杏仁 | ﾎﾝｱﾝｽﾞ | ﾊﾞﾗ | 種子 | 肺を潤し鎮咳・去痰。腸を潤し便通をよ | 苦 | 温 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | くする。 | | | | | | |
| ｷﾝｷﾞﾝｶ | 金銀花 | ｽｲｶｽﾞﾗ | ｽｲｶｽﾞﾗ | 花蕾 | 風熱による熱を冷まし発熱、悪寒を治す。化膿性のできものを治す。 | 甘 | 寒 | — | — | — | — |
| ｸｺｼ | 枸杞子 | ｸｺ | ﾅｽ | 果実 | 肝と腎の機能を補い、視力減退、足腰無力に用いる。血水の生成し陰液不足の咳に用いる。根皮は地骨皮。 | 甘 | 平 | — | — | — | — |
| ｸｼﾞﾝ | 苦参 | ｸﾗﾗ | ﾏﾒ | 根 | 熱を帯びた水滞による下痢、黄疸に用いる。風を去り皮膚掻痒、化膿性皮膚炎に用いる。利尿作用。 | 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 平 | 平 |
| ｹｲｶﾞｲ | 荊芥 | ｹｲｶﾞｲ | ｼｿ | 花穂 | 風寒を去り表証（頭痛、発熱、悪寒、無汗、咽頭痛等）を治す。発疹、掻痒を治す。止血作用。 | 辛 | 微温 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｹｲｹｯﾄｳ | 鶏血藤 | 昆明鶏血藤 | ﾏﾒ | 茎 | 補血、活血により関節のだるさ・痛み、手足の痺れ、四肢まひ、女性では無月経に用いる。気の巡りを良くして筋肉の麻痺を改善する。 | 苦微甘微渋 | 温 | — | — | — | — |
| ｹｲｼｵｳ | 鶏子黄 | 鶏の卵 | — | 卵黄 | 血を益し陰液で潤す。肝の過剰な陽気を巡らす。 | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｹｲﾋ | 桂皮 | Cinnamomum cassia Blume | ｸｽﾉｷ | 樹皮 | 気血の巡り良くし気逆を治す。風寒による表証（頭痛、発熱、悪寒）を治す。心脾の陽気不足による証を改善する。 | 辛甘 | 温 | 補 | 燥 | 平 | 散 |
| ｹﾂﾒｲｼ | 決明子 | ｴﾋﾞｽｸﾞｻ | ﾏﾒ | 種子 | 風熱もしくは肝陽気を冷まし目の充血、腫痛などを治す。腸を潤し、腸燥の便秘を通ず。 | 苦甘鹹 | 微寒 | — | — | — | — |
| ｹﾞﾝｶ | 芫花 | ｼﾞﾝﾁｮｳｹﾞ | ﾌｼﾞﾓﾄﾞｷ | 花蕾 | 余剰な水を除き浮腫、胸水、腹水を治し、鎮咳・去痰する。感染性皮膚疾患にも利用。 | 辛苦 | 温 | — | — | — | — |
| ｹﾞﾝｼﾞﾝ | 玄参 | Scrophularia… | ｺﾞﾏﾉﾊｸﾞｻ | 根 | 陰液補い、熱を冷まし血行改善し、口渇、身熱、咽喉腫痛、鼻炎、便秘等を治す。 | 苦鹹 | 微寒 | — | — | — | — |
| ｺｳｲ | 膠飴 | 米を蒸し麦芽で糖化 | ｲﾈ | 種子 | 滋潤栄養し、脾胃を補い腹痛を緩める。肺を潤し鎮咳。 | 甘 | 微温 | 補 | 潤 | 升 | 散 |
| ｺｳｶ | 紅花 | ﾍﾞﾆﾊﾞﾅ | ｷｸ | 花 | 瘀血を改善し血行を良くし、打撲、関節疼痛、生理痛(女性)、血栓閉塞等を治す。 | 辛微苦 | 温 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ｺｳｼ | 香豉 | ﾀﾞｲｽﾞ(発 | ﾏﾒ | 種子 | 風熱による発熱、悪寒、頭痛を治す。熱 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 酵、納豆） | | | 証による胸内苦悶、不眠等を治す。 | | | | | | |
| ｺｳｼﾞﾝ | 紅参 | ｵﾀﾈﾆﾝｼﾞﾝ（蒸→乾燥） | ｳｺｷﾞ | 根 | 脾を補い気を益す。津液増加。気持ちを安める。人参より血流増加。 | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｺｳﾌﾞｼ | 香附子 | ﾊﾏｽｹﾞ | ｶﾔﾂﾘｸﾞｻ | 根茎 | 肝の気滞を巡らし腹部腫痛、季肋部痛を治す。婦人病に伴う疼痛を治す。 | 辛微苦 | 平 | 補 | 燥 | 降 | 散 |
| ｺｳﾍﾞｲ | 粳米 | ｲﾈ | ｲﾈ | 玄米 | 脾胃を補い気を益す。津液益し強い口渇を除く。下痢止め。 | 甘 | 平 | 補 | 潤 | 降 | 散 |
| ｺｳﾎﾞｸ | 厚朴 | ﾎｵﾉｷ | ﾓｸﾚﾝ | 樹皮 | 気を巡らし気滞による腹部膨満、消化器症状を治す。湿を除き痰の多い咳、呼吸困難を治す。 | 苦辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｺｳﾎﾝ | 蒿本 | ｶｻﾓﾁ | ｾﾘ | 根 | 風寒による表証（頭痛、頭頂痛、歯痛等）を治す。風寒湿によるしびれ、関節痛を治す。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｺﾞｼﾂ | 牛膝 | ﾋﾅﾀｲﾉｺﾞﾁ | ﾋﾕ | 根 | 瘀血を除き血行改善し打撲痛、婦人病の痛みを治す。肝腎を補い腰痛、下肢無力を治す。利水により排尿困難等を治す。 | 甘微苦 | 平 | 平 | 燥 | 降 | 散 |
| ｺﾞｼｭﾕ | 呉茱萸 | ｺﾞｼｭﾕ | ﾐｶﾝ | 果実 | 脾胃を暖め寒を去り腹部の痛み、下痢を治す。肝の陽気亢進を抑え頭痛、嘔吐を治す。寒湿による疼痛を抑える。 | 辛苦 | 大熱 | 平 | 燥 | 降 | 散 |
| ｺﾞﾎﾞｳｼ | 牛蒡子 | ｺﾞﾎﾞｳ | ｷｸ | 果実 | 風熱を除き、咳・喉の腫脹を治す。熱を冷まし化膿性疾患、皮疹を治す。 | 辛苦 | 寒 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ｺﾞﾏ | 胡麻 | ｺﾞﾏ | ｺﾞﾏ | 種子 | 血虚・津液不足による腸を潤し便通する。肝腎を滋養し、めまい、目のかすみを治す。 | 甘 | 平 | 補 | 潤 | 降 | 散 |
| ｺﾞﾐｼ | 五味子 | ﾁｮｳｾﾝｺﾞﾐｼ | ﾏﾂﾌﾞｻ | 果実 | 肺機能不足からの気逆による咳、呼吸困難を治す。津液不足による口渇、寝汗を治す。腎虚を治し、止瀉作用。 | 酸 | 温 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
| ｻｲｺ | 柴胡 | ﾐｼﾏｻｲｺ | ｾﾘ | 根 | 肝の気滞を去り頭痛、胸肋痛等を治す。少陽証（往来寒熱、口苦、口渇、めまい）を治す。表証（発熱）を治す。気虚を改善。 | 苦 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |
| ｻｲｼﾝ | 細辛 | ｳｽﾊﾞｻｲｼﾝ | ｳﾏﾉｽｽﾞｸｻ | 根・根茎 | 風寒による頭痛、歯痛、関節痛を治す。肺を温め咳、希薄な痰、鼻閉を治す。 | 辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｻｲﾁｬ | 細茶 | ﾁｬ | ﾂﾊﾞｷ | 葉 | 興奮作用、水を調整し口渇を治し、利尿作用、去痰作用。咽頭炎や口内炎を治 | 苦甘 | 涼 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | す。 | | | | | | |
| ｻﾌﾗﾝ | サフラン | ｻﾌﾗﾝ | ｱﾔﾒ | 柱頭 | 血の巡りを良くする。鎮静・鎮痛作用、通経 | 甘 | 平 | — | — | — | — |
| ｻﾝｻﾞｼ | 山査子 | ｻﾝｻﾞｼ | ﾊﾞﾗ | 偽果 | 血の滞りを改善、消化不良の改善、止瀉作用 | 酸甘 | 微温 | 瀉 | 潤 | 平 | 平 |
| ｻﾝｼｼ | 山梔子 | ｸﾁﾅｼ | ｱｶﾈ | 果実 | 熱を冷まし胸内の苦悶感を除く。血熱を冷まし吐血、血尿などを治す。心・肝・肺・腎の熱を冷ます。 | 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 収 |
| ｻﾝｼｭﾕ | 山茱萸 | ｻﾝｼｭﾕ | ﾐｽﾞｷ | 偽 果果肉 | 肝と腎の作用を高め腰膝疼痛・だるさ、尿失禁などを治す。 | 酸渋 | 微温 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
| ｻﾝｼｮｳ | 山椒 | ｻﾝｼｮｳ | ﾐｶﾝ | 果皮 | 腹部を温め脾胃の寒を去り、腹部冷え、嘔吐、下痢を治す。湿を去り利尿。回虫による腹痛を治す。 | 辛 | 大熱 | 補 | 燥 | 降 | 散 |
| ｻﾝｿｳﾆﾝ | 酸棗仁 | ｻﾈﾌﾞﾄﾅﾂﾒ | ｸﾛｳﾒﾓﾄﾞｷ | 種子 | 陰液補い心肝の気の亢進を抑え不眠、動悸、気持の高ぶりを抑える。寝汗、自汗を治す。 | 苦酸 | 平 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
| ｻﾝﾔｸ | 山薬 | ﾅｶﾞｲﾓ | ﾔﾏﾉｲﾓ | 根茎 | 脾胃の働きを補い気を高め、食欲不振、下痢などを治す。肺の気液を益し鎮咳。腎虚を補い頻尿、滞下(女性)を治す。 | 甘 | 微温 | 補 | 潤 | 升 | 収 |
| ｻﾝﾘｮｳ | 三稜 | ﾐｸﾘ | ﾐｸﾘ | 根茎 | 血の滞りを巡らし、婦人病に伴う腹痛を治す。腹部の気の滞りを巡らし腹痛、腹部膨満を治す。 | 苦 | 平 | — | — | — | — |
| ｼﾞｵｳ | 地黄 | ｱｶﾔｼﾞｵｳ | ｺﾞﾏﾉﾊｸﾞｻ | 根 | 血を補い、血の熱を冷ます。陰液を益す作用。乾地黄ともいう。 | 甘苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ｼｵﾝ | 紫苑 | ｼｵﾝ | ｷｸ | 根 | 肺虚による慢性の咳、血痰などを治す。 | 辛苦 | 温 | — | — | — | — |
| ｼﾞｺｯﾋﾟ | 地骨皮 | ｸｺ | ﾅｽ | 根皮 | 血熱を冷まし、熱性疾患、寝汗、吐血等を治す。肺熱を冷まし鎮咳する。 | 苦鹹 | 寒 | 平 | 潤 | 平 | 収 |
| ｼｺﾝ | 紫根 | ﾑﾗｻｷ | ﾑﾗｻｷ | 根 | 血熱を冷まし、血の作用を高め、毒を去り、麻疹、湿疹、火傷等を治す | 0 | 0 | — | — | — | — |
| ｼｿｼ | 紫蘇子 | ﾁﾘﾒﾝｼﾞｿ | ｼｿ | 種子 | 気逆を改善し、余剰水を除き、咳、痰を治す。腸を潤し便通を良くする。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｼﾂﾘｼ | 蒺藜子 | ﾊﾏﾋﾞｼ | ﾊﾏﾋﾞｼ | 果実 | 肝の陽気の過剰を改善し、頭痛、めまい、胸脇部の張り等を治す。血の滞りを巡らし風熱による目の充血を治す。かゆみを止める。 | 辛苦 | 微温 | 平 | 平 | 平 | 散 |
| ｼﾃｲ | 柿蒂 | ｶｷ | ｶｷ | 花萼 | 気逆によるしゃっくりを治す。 | 苦渋 | 温 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｼｬｶﾝｿﾞｳ | 炙甘草 | ｶﾝｿﾞｳ(炙ったもの) | ﾏﾒ | 根 | 甘草より中を温める作用強い。脾胃を補い気を益し消化能改善。肺潤し鎮咳。脾胃寒に伴う四肢痙攣を治す。解毒作用。諸薬の薬効の調整作用。偽アルドステロン症発現が甘草より低い。 | 甘 | 平 | — | — | — | — |
| ｼｬｸｼｮｳｽﾞ | 赤小豆 | ｱｽﾞｷ | ﾏﾒ | 種子 | 熱を冷まし化膿性炎症を治す。利水し浮腫を去る | 甘酸 | 平 | — | — | — | — |
| ｼｬｸｾｷｼ | 赤石脂 | 酸化鉄等含む粘土 | — | 鉱物 | 腸への収斂作用で下痢を止める。止血作用による不正性器出血(女性) | 甘酸 | 温 | — | — | — | — |
| ｼｬｸﾔｸ | 芍薬 | ｼｬｸﾔｸ | ﾎﾞﾀﾝ | 根 | 血熱を冷まし、血の滞りを巡らし、寝汗、自汗、女性では生理不順などを治す。肝の陽気亢進を抑え、脇肋部痛、平滑筋・骨格筋の筋肉痙攣、めまい、頭痛を治す。 | 苦 | 微寒 | 補 | 潤 | 平 | 収 |
| ｼｬｺｻｲ | 庶鵠菜 | ﾏｸﾘ(紅藻の一種) | ﾌｼﾞﾏﾂﾓ | 全藻 | 駆虫、解毒。止瀉。別名;海人草 | ? | ? | — | — | — | — |
| ｼｬｾﾞﾝｼ | 車前子 | ｵｵﾊﾞｺ | ｵｵﾊﾞｺ | 種子 | 利水し排尿障害を治し下痢を止める。肝熱を冷まし目の充血等を治す。肺熱を冷まし鎮咳・去痰(多い)する。 | 甘 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ｼｬﾁｭｳ | しゃ虫 | ｼﾅｺﾞｷﾌﾞﾘ | ｺﾞｷﾌﾞﾘ | 雌 | 血栓を解消し瘀血を除く | 鹹 | 寒 | — | — | — | — |
| ｼﾞｭｳﾔｸ | 十薬 | ﾄﾞｸﾀﾞﾐ | ﾄﾞｸﾀﾞﾐ | 全草 | 熱を冷まし感染性の肺炎の咳、吐血、粘稠痰等を治す。熱性炎症(尿路感染等)の利尿。 | 辛 | 微寒 | — | — | — | — |
| ｼﾞｭｸｼﾞｵｳ | 熟地黄 | ｱｶﾔｼﾞｵｳ(蒸乾燥).. | ｺﾞﾏﾉﾊｸﾞｻ | 根 | 血を補い、陰液を増し、血虚の証を治す。腎陰液不足による寝汗、熱症、口渇などを治す。(乾地黄より補血作用強い) | 甘 | 微温 | 補 | 潤 | 升 | 収 |
| ｼｭｸｼｬ | 縮砂 | Amomum… | ｼｮｳｶﾞ | 種子 | 気の巡りを良くし胸内・腹部の気滞を除き、食欲不振、嘔吐、下痢を治す。脾胃を温め脾寒による下痢を治す。女性では妊娠悪阻にも利用。 | 辛 | 温 | 補 | 潤 | 升 | 収 |
| ｼｮｳｷｮｳ | 生姜 | ｼｮｳｶﾞ | ｼｮｳｶﾞ | 根茎 | 脾胃作用を増し気生成。発汗し表証(悪寒・発熱・頭痛等)を治す。脾胃を温め嘔吐を治す。風寒による咳を治す。(温中効果は乾姜が強い) | 辛 | 微温 | 補 | 燥 | 升 | 散 |
| ｼﾞｮｳｻﾞﾝ | 常山 | ｼﾞｮｳｻﾞﾝ | ﾕｷﾉｼ | 根 | 催吐作用により胸中の水滞を取り除く。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ｱｼﾞｻｲ | ﾀ | | マラリアの治療に用いる。 | | | | | | |
| ｼｮｳｼﾞｵｳ | 生地黄 | ｱｶﾔｼﾞｵｳ(生) | ｺﾞﾏﾉﾊｸﾞｻ | 根 | 熱を冷まし、血熱を冷まして、身体熱、口渇などを治す。陰液を益す。(乾地黄より清熱作用が強い)。 | 甘 | 大寒 | 平 | 潤 | 升 | 収 |
| ｼｮｳﾊﾞｸ | 小麦 | ｺﾑｷﾞ | ｲﾈ | 種子 | 気血補い、寒・気滞による上腹部痛、嘔吐等を治す。止瀉作用、止汗作用、気持を落ち着かせる作用などあり。 | 甘 | 涼 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
| ｼｮｳﾏ | 升麻 | ｻﾗｼﾅｼｮｳﾏ | ｷﾝﾎﾟｳｹﾞ | 根茎 | 風熱による表証(頭痛や皮膚疾患)を治す。熱による頭痛、歯痛、口内炎を治す。気を益し気虚(内蔵下垂等)を改善。 | 甘苦 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |
| ｼｮｳﾘｸ | 商陸 | ﾔﾏｺﾞﾎﾞｳ | ﾔﾏｺﾞﾎﾞｳ | 根 | 利水により水腫、排尿困難、便秘を治す。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ｼﾗｶﾜﾌﾞｼ | 白河附子 | ｵｸﾄﾘｶﾌﾞﾄ | ｷﾝﾎﾟｳｹﾞ | 塊根 | 脾、腎に限らず諸臓器の陽気衰え冷えに対する温効果強い。寒湿に伴う疼痛の緩和(本剤は鎮痛効果が強い) | 大辛 | 大熱 | 補 | 燥 | 升 | 散 |
| ｼﾝｲ | 辛夷 | ﾀﾑｼﾊﾞ | ﾓｸﾚﾝ | 花蕾 | 風寒を去り、頭痛、鼻づまり、膿性鼻汁を治す。 | 辛 | 平 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |
| ｼﾝｷﾞ | 晋耆 | hedysarum polybtrys.. | ﾏﾒ | 根 | 皮膚への作用は黄耆より優る？ | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ｼﾞﾝｷﾞｮｳ | 秦艽 | ﾘﾝﾄﾞｳの類 | ﾘﾝﾄﾞｳ | 根 | 風湿による全身・関節の痛み、しびれによる運動障害を治す。虚が進み過ぎて発生した熱を冷ます。 | 苦辛 | 微寒 | — | — | — | — |
| ｼﾝｷﾞｸ | 神麹 | 酵母発酵製品 | 複合物 | — | 消化を助け滋養、止瀉作用 | 甘辛 | 温 | 平 | 燥 | 平 | 散 |
| ｼﾞﾝｺｳ | 沈香 | Aguilaria… | ｼﾞﾝﾁｮｳｹﾞ | 材 | 気を巡らし胸腹部の痞え、痛みを治す。気逆を治し、嘔吐、しゃっくりを治す。腎を温め気を調整し咳を治す。 | 辛苦 | 温 | — | — | — | — |
| ｼﾝﾋﾟ | 秦皮 | ﾄﾈﾘｺ | ﾓｸｾｲ | 樹皮 | 熱を冷まし、細菌性の下痢の症状を治す。肝熱を冷まし目赤腫痛、視力障害を治す。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ｽｲﾃﾂ | 水蛭 | ｳﾏﾋﾞﾙ | ﾋﾙﾄﾞ | 全虫体 | 血栓を解消し瘀血を除き、打撲によるうっ血状態、女性では無月経等を治す。 | 鹹苦 | 平 | — | — | — | — |
| ｾｲｿｳ | 蟒蟲 | ｺｶﾞﾈﾑｼ,ｶﾌﾞﾄﾑｼ | — | 幼虫 | 駆瘀血作用。堅満痛、月閉、目中淫膚青翳白膜を主る | 鹹 | 微温 | — | — | — | — |
| ｾｲﾋ | 青皮 | ｳﾝｼｭｳﾐｶﾝ(未 | ﾐｶﾝ | 果皮 | 肝の気のうっ滞を巡らし、胸脇部、乳房腫脹痛等を治す。不消化で上腹部の痞 | 苦辛 | 温 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 熟) | | | え、膨満感での痛みを治す。 | | | | | | |
| ｾｷｹﾂﾒｲ | 石決明 | ｱﾜﾋﾞ | ﾐﾐｶﾞｲ | 殻 | 肝の陽気の高ぶりを鎮めめまい、目の充血や目のかすみを治す。 | 鹹 | 平 | — | — | — | — |
| ｾｯｺｳ | 石膏 | 含水硫酸カルシウム | — | 鉱物 | 熱を冷まし、口渇・熱症・うわ言、肺熱による咳嗽・咳、胃熱による頭痛・歯ぐき腫痛を治す。 | 辛甘 | 大寒 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ｾﾝｷｭｳ | 川芎 | ｾﾝｷｭｳ | ｾﾘ | 根茎 | 瘀血を去り気を巡らし打撲腫痛、四肢麻痺、女性では生理痛等を治す。風湿除き頭痛、しびれ等の鎮痛。肝気過剰を抑制、気逆を治す | 辛 | 温 | 補 | 潤 | 升 | 散 |
| ｾﾞﾝｺ | 前胡 | Peucedanum… | ｾﾘ | 根 | 肺熱時の去痰、風熱を去り発熱、痛み、鼻水、咳を治す | 苦辛 | 微寒 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ｾﾝｺﾂ | 川骨 | ｺｳﾎﾈ | ｽｲﾚﾝ | 根茎 | 血を巡らし打撲腫を治し、利水作用により浮腫を治す。健胃作用。 | 甘 | 寒 | 補 | — | — | 収 |
| ｾﾝﾀｲ | 蝉退 | ｽﾐｱｶｸﾏｾﾞﾐ | ｾﾐ | 脱皮殻 | 風熱を去り、発熱、頭痛などの熱証を鎮める。麻疹の初期・皮膚病。肝陽気亢進による目赤、小児の痙攣・夜泣きを治す | 甘鹹 | 寒 | 瀉 | 平 | 平 | 散 |
| ｾﾝﾌﾟｸｶ | 旋覆花 | ｵｸﾞﾙﾏ | ｷｸ | 花 | 水の滞りを改善し、去痰、鎮咳、利尿する。気逆を改善して鎮嘔。 | 苦辛鹹 | 微温 | — | — | — | — |
| ｾﾝﾚﾝｼ | 川蓮子 | ﾄｳｾﾝﾀﾞﾝ | ｾﾝﾀﾞﾝ | 熟果実 | 肝の気滞を巡らし、熱証の胸肋部の痛みを治す。駆虫作用・抗真菌作用 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ｿｳｷｾｲ | 桑寄生 | ﾔﾄﾞﾘｷﾞ | ﾔﾄﾞﾘｷﾞ | 茎 | 肝腎の機能を補い、風湿を去り、腰膝の痛みや痺れを改善する。妊婦の下腹部痛にも応用。 | 苦 | 平 | — | — | — | — |
| ｿｳｼﾞｭﾂ | 蒼朮 | ﾎｿﾊﾞｵｹﾗ | ｷｸ | 根茎 | 健脾燥湿(白朮と比べ燥湿＞健脾)。過剰な津液(水腫)を去る。風寒湿による下肢の痛みを治す。よって祛風除湿がメイン。発汗。脾補い、気益す作用は弱い。 | 苦辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |
| ｿｳｽﾞｸ | 草豆寇 | ｱﾙﾋﾟﾆｱ・ｶﾂﾏﾀﾞｲ | ｼｮｳｶﾞ | 成熟果実 | 水滞を除き、気滞を巡らし、脾胃を温めることで、寒湿が脾胃に留まった状態を治し、腹痛、嘔吐、下痢等を治す。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｿｳﾊｸ | 葱白 | ﾈｷﾞ属 | ﾈｷﾞ | 葉鞘の白い部 | 発汗して表証(感冒初期症状)を治す。内部の寒を去り気の巡りを良くし腹痛、排尿困難を治す。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ｿｳﾊｸﾋ | 桑白皮 | ｸﾜ | ｸﾜ | 根皮 | 肺の熱を冷まし、咳を和らげる。水の巡りを良くして浮腫を去る(解熱、鎮咳、利尿) | 甘辛 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｿﾎﾞｸ | 蘇木 | ｽﾎｳ | ﾏﾒ | 材 | 血の巡りを良くして、痛みを止め、出血を止める。炎症を抑える。 | 甘鹹 | 平 | 瀉 | 平 | 降 | 平 |
| ｿﾖｳ | 蘇葉 | ｼｿ | ｼｿ | 葉 | 気を巡らし胃腸調整。気逆を治す。発汗し表証を和らげる。魚毒を治す。 | 辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾀﾞｲｵｳ | 大黄 | Rheum 属. | ﾀﾃﾞ | 根茎 | 瘀血を除き血行改善。熱をさます。宿便を除く。気を巡らす | 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 収 |
| ﾀﾞｲｹﾞｷ | 大戟 | Knoxia… | ｱｶﾈ | 根 | 峻下作用により浮腫や腹水を去る。熱毒による化膿性の腫れものを去る。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾀｲｼｬｾｷ | 代赭石 | 赤鉄鉱 | — | 鉱物 | 肝の気の亢進を抑え頭痛やめまいを治す。気逆を治し、嘔吐、げっぷ、喘息を治す。止血作用。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾀｲｿｳ | 大棗 | ﾅﾂﾒ | ｸﾛｳﾒﾓﾄﾞｷ | 果実 | 脾の作用を助ける。気持ちを落ち着かせる。諸薬の作用を調整する。 | 甘 | 温 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
| ﾀﾞｲﾌｸﾋ | 大腹皮 | ﾋﾞﾝﾛｳｼﾞｭ | ﾔｼ | 果皮 | 気の巡りを良くし消化機能を改善。水の巡りを良くし浮腫みを去り、下痢を止める | 辛 | 微温 | — | — | — | — |
| ﾀｸｼｬ | 沢瀉 | ｻｼﾞｵﾓﾀﾞｶ | ｵﾓﾀﾞｶ | 塊茎 | 水の巡りを良くし利尿、止渇、抗めまい。熱を冷ます作用。 | 甘 | 寒 | 平 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾀﾝｼﾞﾝ | 丹参 | Salviamiltiorhiza | ｼｿ | 根 | 血を巡らす。血を冷まし炎症性腫脹を去る。気持ちを和らげる。 | 苦 | 微寒 | — | — | — | — |
| ﾁｸｼﾞｮ | 竹茹 | ﾊﾁｸ | ﾀｹ | 稈 内層 | 肺熱の熱を冷まし痰を去る。胃熱を去り煩悶や嘔吐を止める。 | 甘 | 微寒 | 瀉 | 潤 | 降 | 平 |
| ﾁｸｾﾂﾆﾝｼﾞﾝ | 竹節人参 | ﾄﾁﾊﾞﾆﾝｼﾞﾝ | ｳｺｷﾞ | 根 | 血を巡らし、腫脹を去る。止血、止痛。 | 甘微苦 | 温 | — | — | — | — |
| ﾁｸﾖｳ | 竹葉 | ｻｻｸｻ | ｲﾈ | 葉 | 熱による煩悶・口渇を冷まし和らげる。水を生じ、利尿をはかる。 | 甘 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾁﾓ | 知母 | ﾊﾅｽｹﾞ | ﾕﾘ | 根茎 | 熱を冷まし炎症・興奮状態を治す。肺熱の津液を益して燥を潤し、鎮咳。 | 苦 | 寒 | 補 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾁｭｳﾏｵｳ | 中麻黄 | E.intermedia… | ﾏｵｳ | 地 上茎 | 麻黄よりも抗炎症作用強い(ﾌﾟｿｲﾄﾞｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ含量高) | 辛微苦 | 温 | — | — | — | — |
| ﾁｮｳｼﾞ | 丁字 | Syzygium … | ﾌﾄﾓﾓ | 花蕾 | 腹部を温め、寒による気逆を治す(嘔吐、しゃっくり)。腎を温め腎の機能回復。 | 辛 | 温 | 補 | 燥 | 升 | 散 |
| ﾁｮｳﾄｳｺｳ | 釣藤鉤 | ｶｷﾞｶｽﾞﾗ | ｱｶﾈ | 鉤棘 | 肝の陽気の過剰を抑制し、痙攣、頭痛、頭重、めまいを治す | 甘 | 微寒 | 瀉 | 平 | 降 | 平 |
| ﾁｮﾀﾝｼﾞｭｳ | 猪胆汁 | ｲﾉｼｼ | ﾌﾞﾀ | 胆汁 | 肺熱を除き去痰・鎮咳。炎症を押さえ解毒(腫痛、黄疸、赤痢、瘡瘍、腫毒)。起 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 死回生薬(土佐 Dr 曰く) | | | | | | |
| ﾁｮﾚｲ | 猪苓 | ﾁｮﾚｲﾏｲﾀｹ | ｻﾙﾉｺｼｶｹ | 菌核 | 余剰水を除き、熱を冷ます。利水作用は茯苓より強。 | 甘淡 | 平 | 平 | 燥 | 平 | 散 |
| ﾁﾝﾋﾟ | 陳皮 | ｳﾝｼｭｳﾐｶﾝ | ﾐｶﾝ | 成 熟果皮 | 気を巡らせ脾の作用(消化機能)高める。湿を除き、痰をのぞく。 | 苦辛 | 温 | 平 | 燥 | 平 | 散 |
| ﾃｲﾚｷｼ | 蒂瀝子 | ﾏﾒｸﾞﾝﾊﾞｲﾅｽﾞﾅ | ｱﾌﾞﾗﾅ | 種子 | 肺熱を冷まし咳を抑える。利水作用により浮腫を除く。(緩下、利尿、解熱、鎮静) | 辛苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾃﾞﾝｼﾁﾏﾂ | 田七末 | ｻﾝｼﾁﾆﾝｼﾞﾝ | ｳｺﾞｷﾞ | 根 | 血を巡らし止血、打撲など腫れの鎮痛。 | 甘苦 | 微温 | — | — | — | — |
| ﾃﾝﾅﾝｼｮｳ | 天南星 | ﾏｲﾂﾞﾙﾃﾝﾅﾝｼｮｳ | ｻﾄｲﾓ | 塊茎 | 風を去り鎮痙。湿(水滞)を去り、去痰。 | 辛苦 | 温 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾃﾝﾏ | 天麻 | ｵﾆﾉﾔｶﾞﾗ | ﾗﾝ | 塊茎 | 肝の陽気の過剰を抑制し、痙攣、頭痛、頭重、めまいを治す | 甘 | 微温 | 補 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾃﾝﾓﾝﾄﾞｳ | 天門冬 | ｸｻﾉｽｷﾞｶｽﾞﾗ | ﾕﾘ | 根 | 陰液を益し口渇などを消渇する。肺熱を去り去痰・鎮咳作用。 | 甘苦 | 大寒 | 補 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾄｳｶﾞｼ | 冬瓜子 | ﾄｳｶﾞ | ｳﾘ | 種子 | 肺熱を去り去痰・鎮咳。体内のできものを去る。熱を冷まし水を巡らす(利尿)。 | 甘 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾄｳｷ | 当帰 | ﾄｳｷ | ｾﾘ | 根 | 血を補い血を巡らし、鎮静・鎮痛。月経を整える。血虚による腸燥を潤す(緩下作用)。 | 甘辛 | 温 | 補 | 潤 | 升 | 散 |
| ﾄｳｼﾝｿｳ | 燈心草 | ｲ | ｲｸﾞｻ | 茎髄 | 利水により熱証による尿量減少、排尿痛を治す。心の陽気過剰を抑え不眠を治す。 | 甘淡 | 微寒 | — | — | — | — |
| ﾄｳﾆﾝ | 桃仁 | ﾓﾓ | ﾊﾞﾗ | 種子 | 血の滞りを巡らし、血の作用を高める。腸燥を潤し便通を良くする | 苦甘 | 平 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾄｼｼ | 菟糸子 | ﾏﾒﾀﾞｵｼ | ﾋﾙｶﾞｵ | 種子 | 腎の陽気、陰液ともに補い、腎機能を回復する(頻尿、ED、腰膝痛等)、肝腎不足による視力障害を治す。脾虚による下痢を治す。 | 辛甘 | 平 | — | — | — | — |
| ﾄﾁｭｳ | 杜仲 | ﾄﾁｭｳ | ﾄﾁｭｳ | 樹皮 | 肝と腎の機能を補い、筋骨を強める(腰膝の疼痛、足膝軟弱、腎虚、流産) | 甘微辛 | 温 | 補 | 平 | 降 | 散 |
| ﾄﾞｯｶﾂ | 独活 | ｼｼｳﾄﾞ | ｾﾘ | 根茎 | 風湿を去り、筋肉や関節の痛みとる。 | 辛苦 | 微温 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |
| ﾆｯｹｲ | 肉桂 | Cinnamomum okinawense | ｸｽﾉｷ | 樹皮 | 気血の巡り良くし気逆を治す。風寒による表証(頭痛、発熱、悪寒)を治す。心脾の陽気不足による証を改善する。(桂皮とほぼ同じ) | 辛甘 | 温 | — | — | — | — |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾆｭｳｺｳ | 乳香 | Boswellia .. | ｶﾝﾗﾝ | 樹脂 | 血の滞りを巡らし血の作用を高め、胃痛、風湿による痛み、打撲腫、女性では生理痛を治す。化膿性皮膚疾患を治す。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ﾆﾝｼﾞﾝ | 人参 | ｵﾀﾈﾆﾝｼﾞﾝ | ｳｺｷﾞ | 根 | 脾の作用を高め気を産生する力が強い。水を生じ渇を潤す。気持ちを落ち着かせる作用。 | 甘微苦 | 微温 | 補 | 潤 | 升 | 収 |
| ﾆﾝﾄﾞｳ | 忍冬 | ｽｲｶｽﾞﾗ | ｽｲｶｽﾞﾗ | 葉・茎 | 熱を冷まし、腫れ物、喉や関節の腫痛を治す。 | 甘 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾊｲｼｮｳｺﾝ | 敗醤根 | ｵﾄｺｴｼ | ｵﾐﾅｴｼ | 根 | 血の滞りを巡らして、止痛効果。熱を冷まし内臓のできものを治す。 | 苦 | 平寒 | — | — | — | — |
| ﾊﾞｲﾓ | 貝母 | ｱﾐｶﾞｻﾕﾘ | ﾕﾘ | 鱗茎 | 痰熱（粘稠痰）、口渇のある咳を治す。熱を冷ましできものを治す。 | 苦甘 | 涼 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾊﾞｸｶﾞ | 麦芽 | ｵｵﾑｷﾞ | ｲﾈ | 発芽中種子 | 脾の機能低下が肝の気滞に原因がある時に消化を助け食欲を改善する。乳汁うっ滞(女性)。 | 甘 | 平 | 補 | 平 | 平 | 散 |
| ﾊｸｼｭ | 白酒 | — | — | 酒 | 気を巡らし寒を防ぎ、臓器を温め、他薬の効果を行き渡らせる。発酵酒なので日本酒で代用可。 | — | — | — | — | — | — |
| ﾊｸﾄｳｵｳ | 白頭翁 | ﾋﾛﾊｵｷﾅｸﾞｻ | ｷﾝﾎﾟｳｹﾞ | 根 | 湿熱・熱毒を冷まし、発熱、腹痛、膿血便、痔出血、鼻血などを治す。 | 苦 | 微寒 | — | — | — | — |
| ﾊﾞｸﾓﾝﾄﾞｳ | 麦門冬 | ｼﾞｬﾉﾋｹﾞ | ﾕﾘ | 根 | 水を産生し燥熱による咳、痰の粘り、口渇などを治す。陽気過剰による不眠・煩躁を和らげる | 甘微苦 | 微寒 | 補 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾊｽﾞ | 巴豆 | ﾊｽﾞ | ﾄｳﾀﾞｲｸﾞｻ | 種子 | 峻下、(頑固な便秘)。妊婦禁 | 辛 | 熱 | — | — | — | — |
| ﾊﾁﾐﾂ | 蜂蜜 | ﾐﾂﾊﾞﾁ | ﾐﾂﾊﾞﾁ | 花蜜 | 脾胃を補う。肺燥を潤し鎮咳。腸を潤し便を通じる。 | 甘 | 平 | — | — | — | — |
| ﾊｯｶ | 薄荷 | ﾊｯｶ | ｼｿ | 地上部 | 肝陽気亢進治す。風熱による発熱・頭痛・悪寒、喉の炎症、眼の炎症を去る。表の邪を発散させ皮膚症状を改善 | 辛 | 涼 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾊﾏﾎﾞｳﾌｳ | 浜防風 | ﾊﾏﾎﾞｳﾌｳ | ｾﾘ | 根・根茎 | 肺陰液不足を補い熱を冷まし痰の少ない咳を治す。消化機能を益し水を増やす。 | 甘苦 | 微寒 | — | — | — | — |
| ﾊﾞﾝｶ | 蕃果 | ｸﾞｱﾊﾞ | ﾌﾄﾓﾓ | 果実 | 血糖低下、抗酸化、血管透過性の抑制作用など | ？ | ？ | — | — | — | — |
| ﾊﾝｹﾞ | 半夏 | ｶﾗｽﾋﾞｼｬｸ | ｻﾄｲﾓ | 根茎 | 心下の水滞除く。気逆を治し気巡らす。胃調整し鎮嘔。湿性の痰（多痰）を除き去痰、鎮咳。 | 辛 | 温 | 補 | 燥 | 降 | 散 |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾊﾝﾋﾞ | 反鼻 | ﾏﾑｼ | ｸｻﾘﾍﾋﾞ | 皮 はぎ | 強壮、興奮、(冷え性) | 甘 | 温 | — | — | — | — |
| ﾋﾞｬｸｶﾞｲｼ | 白芥子 | ｼﾛｶﾞﾗｼ | ｱﾌﾞﾗﾅ | 種子 | 肺を温め去痰し鎮咳。気のうっ滞を巡らし胸腹部の膨満感を去る。湿を去り、関節の疼痛、痺れを治す。 | 辛 | 温 | — | — | — | — |
| ﾋﾞｬｸｺﾞｳ | 百合 | ﾊｶﾀﾕﾘなど | ﾕﾘ | 鱗茎 | 肺熱または肺陰液不足を水で潤し、鎮咳、止渇。気持ちを和らげる。 | 甘 苦 | 微寒 | 補 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾋﾞｬｸｼ | 白芷 | ﾖﾛｲｸﾞｻ | ｾﾘ | 根 | 風湿を去り表証(頭痛、疼痛、鼻閉など)を治す。化膿性のできものを治す。 | 辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |
| ﾋﾞｬｸｼﾞｭﾂ | 白朮 | ｵｹﾗ | ｷｸ | 根茎 | 健脾燥湿(蒼朮と比べ健脾＞燥湿)。脾補い、気益す作用強い。過剰な津液(水腫)を去る作用は弱い。止汗。妊娠の安定作用。 | 甘 微 苦 | 温 | 補 | 燥 | 平 | 収 |
| ﾋﾞﾜﾖｳ | 枇杷葉 | ﾋﾞﾜ | ﾊﾞﾗ | 葉 | 風熱による肺熱を冷まし去痰、鎮咳。胃熱による口渇や気逆に伴う嘔吐を治す。 | 苦 | 平 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾋﾞﾝﾛｳｼﾞ | 檳榔子 | ﾋﾞﾝﾛｳ | ﾔｼ | 種子 | 気血を巡らし、尿量を増し水腫を去る。気を巡らし腹部膨満、便秘、下痢を治す。寄生虫にも効果。 | 苦 辛 | 温 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾌﾞｸﾘｮｳ | 茯苓 | ﾏﾂﾎﾄﾞ | ｻﾙﾉｺｼｶｹ | 菌核 | 水を巡らし水腫を去る(筋肉痙攣、めまい)、脾の作用を助け気を益す。気持ちを和らげる。 | 甘 | 平 | 補 | 燥 | 降 | 収 |
| ﾌﾝﾎﾞｳｲ | 粉防已 | ｼﾏﾊｽﾉｶｽﾞﾗ | ﾂﾂﾞﾗﾌｼﾞ | 根 | テトランドラ。防已参照。 | ? | ? | — | — | — | — |
| ﾍﾞｯｺｳ | 別甲 | ｼﾅｽｯﾎﾟﾝ | ｽｯﾎﾟﾝ | 甲羅 | 陽気が過剰で陰液不足になった発熱、口渇、痙攣などを治す。亀板より滋陰は劣るが清熱は強い。腫塊を散ずる作用。 | 鹹 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾍﾝｽﾞ | 扁豆 | ｲﾝｹﾞﾝﾏﾒ | ﾏﾒ | 種子 | 脾の気を補い利水により、脾虚有湿の食欲不振、慢性下痢、婦人での帯下を治す。暑湿による嘔吐、下痢を治す。 | 甘 | 微温 | — | — | — | — |
| ﾎﾞｳｲ | 防已 | ｵｵﾂﾂﾞﾗﾌｼﾞ | ﾂﾂﾞﾗﾌｼﾞ | 茎・根茎 | 熱証を示す風湿を去る。熱を冷まし鎮痛。利水作用により水腫、浮腫を去る | 辛 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾎﾞｳｺﾝ | 茅根 | ﾁｶﾞﾔ | ｲﾈ | 根茎 | 血熱による各種出血を治す。熱性の水滞を冷まし利尿する。 | 甘 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾎﾞｳｼｮｳ | 芒硝 | 含水硫酸ﾅﾄﾘｳﾑ | — | 鉱物 | 熱証による便を下す。燥を潤し熱を冷まし腫を消し、痛みを除く。利尿 | 鹹 苦 | 寒 | 瀉 | 潤 | 降 | 散 |
| ﾎﾞｳﾁｭｳ | 虻虫 | ｱﾌﾞ | ｱﾌﾞ | 雄虫体 | 血の滞りを巡らし、打撲のうっ血、女性では無月経などを治す。 | 苦 | 微寒 | — | — | — | — |
| ﾎﾞｳﾌｳ | 防風 | ﾎﾞｳﾌｳ | ｾﾘ | 根・ | 風を去り表証(頭痛、悪寒など)を治す。 | 辛 | 微 | 瀉 | 燥 | 升 | 散 |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 根茎 | 湿を去り関節痛、筋肉痛を治す。 | 甘 | 温 | | | | |
| ﾎｳﾌﾞｼ | 炮附子 | ｶﾗﾄﾘｶﾌﾞﾄ | ｷﾝﾎﾟｳｹﾞ | 塊根 | 脾、腎に限らず諸臓器の陽気衰え冷えに対する温効果強い。寒湿に伴う疼痛の緩和(本剤は温効果が強い) | 大辛 | 大熱 | 補 | 燥 | 升 | 散 |
| ﾎﾞｸｿｸ | 樸樕 | ｸﾇｷﾞ、ナラの類 | ﾌﾞﾅ | 樹皮 | 駆瘀血、収斂、解熱、(各種皮膚病) | 苦 | 0 | — | — | — | — |
| ﾎｺｳｴｲｺﾝ | 蒲公英根 | ｶﾝｻｲﾀﾝﾎﾟﾎﾟ | ｷｸ | 帯根 | 熱を冷ます作用で熱性できものを治す。熱性の水毒を冷まし利水する。 | 甘苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾎﾞﾀﾝﾋﾟ | 牡丹皮 | ﾎﾞﾀﾝ | ﾎﾞﾀﾝ | 根皮 | 血熱を冷まし熱証を治す。血の滞りを巡らし瘀血状態を改善する。 | 辛苦 | 微寒 | 平 | 平 | 平 | 散 |
| ﾎﾞﾚｲ | 牡蠣 | ｶｷ | ｲﾀﾎﾞｶﾞｷ | 左殻 | 肝の陽気の亢進を抑え気持ちを落ち着ける、不眠、めまいなどを改善。制酸 | 鹹渋 | 微寒 | 補 | 燥 | 降 | 収 |
| ﾏｵｳ | 麻黄 | Ephedra sinika | ﾏｵｳ | 地上茎 | 風寒による悪寒・発熱、頭痛、身体疼痛、鼻閉を去る。肺気滞による咳を治す。発汗し利水し、浮腫を除く。 | 辛微苦 | 温 | 瀉 | 燥 | 平 | 散 |
| ﾏｼﾆﾝ | 麻子仁 | ｱｻ | ｸﾜ | 果実 | 腸を潤滑にし通便。滋養し虚を補う。 | 甘 | 平 | 平 | 潤 | 降 | 平 |
| ﾏﾝｹｲｼ | 蔓荊子 | ﾊﾏｺﾞｳ | ｸﾏﾂﾂﾞﾗ | 果実 | 風熱による頭痛・眼痛を除く。風湿による痺れを除く(鎮静、消炎、頭痛、関節痛) | 辛苦 | 微寒 | — | — | — | — |
| ﾐﾂｼｬｶﾝｿﾞｳ | 蜜炙甘草 | ｶﾝｿﾞｳ(蜂蜜と炙ったもの) | ﾏﾒ | 根 | 脾胃の不足を補う。炙甘草より中を暖める作用強い。偽アルドステロン症発現が炙甘草より軽減。 | 甘 | 平 | — | — | — | — |
| ﾓｸﾂｳ | 木通 | ｱｹﾋﾞ | ｱｹﾋﾞ | 材 | 気逆を抑え口内炎症、煩躁を治す。水を巡らし利尿。(女性)産後の乳汁分泌促進。 | 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 平 | 散 |
| ﾓｯｶ | 木瓜 | ﾎﾞｹ | ﾊﾞﾗ | 果実 | 風湿を去り関節痛やしびれを去る。肝陽気過剰の筋痙攣を治す。気を巡らせ消化器症状の改善、止瀉。利水作用。 | 酸 | 温 | — | — | — | — |
| ﾓｯｺｳ | 木香 | Saussurea… | ｷｸ | 根 | 脾胃の気を巡らし腹痛、腹部膨満、下痢、嘔吐を治す。 | 辛苦 | 温 | 補 | 燥 | 平 | 散 |
| ﾔｶﾝ | 射干 | ﾋｵｳｷﾞ | ｱﾔﾒ | 根茎 | 肺熱を去り、咽喉閉塞感を治し、余剰水を除き去痰。 | 苦 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾔｸﾓｿｳ | 益母草 | ﾒﾊｼﾞｷ | ｼｿ | 地上部 | 血を巡らし打撲、月経不順などの瘀血症状を治す。利尿作用で浮腫・排尿困難を治す。 | 辛微苦 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 平 | 散 |
| ﾖｸｲﾆﾝ | 薏苡仁 | ﾊﾄﾑｷﾞ | ｲﾈ | 種子 | 利水し浮腫・下痢を治す。熱を冷ます。体内に出来た化膿部を治す。風湿による痺れ・疼痛を治す。脾の作用高め健胃。 | 甘淡 | 微寒 | 平 | 燥 | 降 | 散 |

| 読み | 生薬名 | 起源 | 科名 | 部位 | 薬効 | 味 | 性 | 補 | 潤 | 降 | 収 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾗﾝｿｳ | 蘭草 | ﾌｼﾞﾊﾞｶﾏ | ｷｸ | 全草 | 水を巡らし、利尿、浮腫、唾液過多などを治す。暑湿による発熱、頭痛、嘔吐などを治す。 | 辛 | 平 | — | — | — | — |
| ﾘｭｳｶﾞﾝﾆｸ | 竜眼肉 | ﾘｭｳｶﾞﾝ | ﾑｸﾛｼﾞ | 仮種皮 | 心を補い気分を落ち着かせ、脾を補い気を益す。気血を益す。 | 甘 | 温 | 補 | 平 | 降 | 収 |
| ﾘｭｳｺﾂ | 龍骨 | 大型哺乳動物 | — | 化石 | 肝の陽気過剰を抑え、めまい、イライラ感を抑え、気持を和らげる。腎虚を治す。 | 甘渋 | 平 | 補 | 燥 | 降 | 収 |
| ﾘｭｳﾀﾝ | 龍胆 | ﾄｳﾘﾝﾄﾞｳ | ﾘﾝﾄﾞｳ | 根・根茎 | 熱性の水滞を冷まし消化管の充血、炎症、尿道炎、リウマチを治す。肝の熱性亢進による痙攣・興奮を治す。 | 苦 | 寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 収 |
| ﾘｮｳｷｮｳ | 良姜 | ﾘｮｳｷｮｳ | ｼｮｳｶﾞ | 根茎 | 腹部の寒を散らし温め、腹痛、嘔吐、水様便などを治す | 辛 | 熱 | 補 | 燥 | 升 | 散 |
| ﾚｲｼ | 霊芝 | ﾏﾝﾈﾝﾀｹ | ｻﾙﾉｺｼｶｹ | 子実体 | 神経衰弱、不眠、咳、慢性病への広い応用 | 甘 | 平 | — | — | — | — |
| ﾚｲﾖｳｶｸ | 羚羊角 | カモシカの類 | ｳｼ | 角 | 肝の陽気の亢進による手足痙攣、めまい、頭痛、目の充血を治す。熱を冷まし高熱時のうわごとを治す | 鹹 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾚﾝｷﾞｮｳ | 連翹 | ﾚﾝｷﾞｮｳ | ﾓｸｾｲ | 果実 | 風熱を冷まし発熱・頭痛・口渇を治す。熱性の化膿性疾患を治す（皮膚炎など）。 | 苦 | 微寒 | 瀉 | 燥 | 降 | 散 |
| ﾚﾝｾﾝｿｳ | 連銭草 | ｶｷｵﾄﾞｼ | ｼｿ | 全草 | 利水により急性尿道炎、尿路結石を治す。湿熱による黄疸を治す。化膿症への応用あり。 | 微甘 | 寒 | — | — | — | — |
| ﾚﾝﾆｸ | 蓮肉 | ﾊｽ | ｽｲﾚﾝ | 種子 | 脾虚による下痢、食欲不振を治す。腎虚を治し、遺精、不正性器出血を治す。心の異常による動悸・不眠を治す。 | 甘渋 | 平 | 補 | 燥 | 降 | 収 |

（終わり）

## 444) point of no return （2022 年 11 月 15 日）

「引き返せない点」とでも訳せるでしょうか、病気ではこれ以上症状が進むと回復は見込めず、症状の進行速度を緩やかにするか症状自体の緩和目的に治療を移行する時期と言えます。この言葉を私が初めて耳にしたのは２００１年の第２期富山県糖尿病療養指導薬剤師養成研修会の講義でした。この研修会は１年４カ月ほどの研修期間があり毎月１回日曜日を使って実施されていましたが、３期ほど実施されたあと中心になって活動していた糖尿病専門の医学部教授が不祥事を起こしてしまい頓挫してしまった会でもあります。今回は point of no return 関連のいくつかの症例のお話です。

### 1. 糖尿病性腎障害

図１は糖尿病罹患年数を横軸にして積極的な治療を実施しかなった場合の各合併症のおよその発症年と腎症の進行度を現しています。引き返せない点は図中の赤矢印部分になります。この点を過ぎないように血糖値を維持管理する必要があり、この点を過ぎてしまったら人工透析まで行ってしまうわけです。微量アルブミン尿の段階で血糖コントロールが厳密に実施されていれば顕性腎症への移行を抑制できるとも言われています。

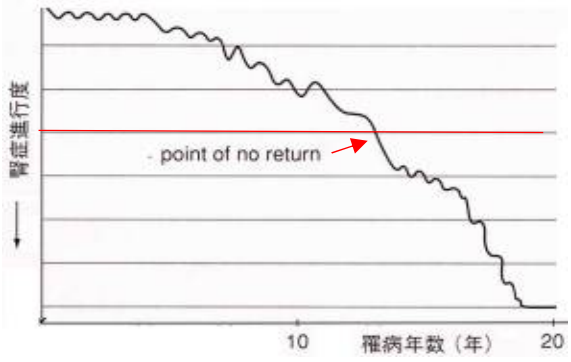



**図 4 ﾅｰｽのための糖尿病療養指導ﾃｷｽﾄ(2001 年)南江堂**

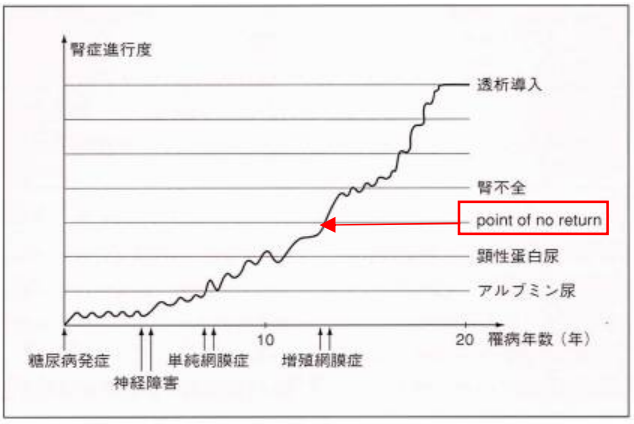


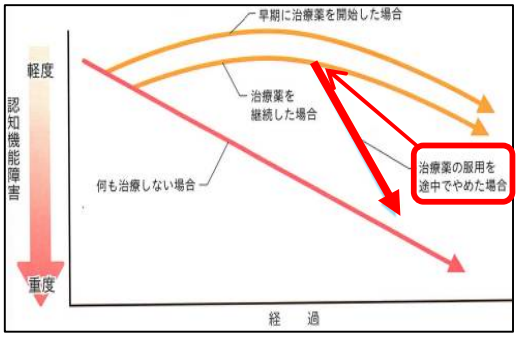

図9-2　腎症を中心とした糖尿病性合併症の自然経過

病状進行のモデル図では下に行くに従い症状が悪化する形式が多いように思いますので、図１を試しに上下反転させて見ると左図のようになりました。Point of no return を超えると急速に腎機能が悪化する様子がうかがえます。この形式は他の疾患でもよく目にする気がします。似たような例をこれまで私が実施していた学習会の資料から拾ってみましょう。

### 2. 認知症

図２はアルツハイマー病治療薬を説明する際によく利用される図になりますが、早期に薬を開始すると認知症の進行が抑制されるというものです。現在のところ認知症を治療できる薬はないので症状進行抑制薬の位置付けですが、薬を飲んでいてもいつかは認知機能の低下が進みやがて認知症になってしまうという図です。さらに治療薬を途中で止めると症状の悪化が早くなるという図(赤枠)でもあります。認知症の場合は point of no return がどこになるかは不明です。むしろ、治療薬の中断では症状が急に変化するポイント(point of **sudden change**)があるのかもしれません。サルコペニアやフレイルの概念も同様の図が用いられますが筋力の回復や維持によりサルコペニアに至らないケースもあると考えると、その場合にはどこかに point of no return がありそうです。

**図 5 認知症治療薬と認知機能低下**

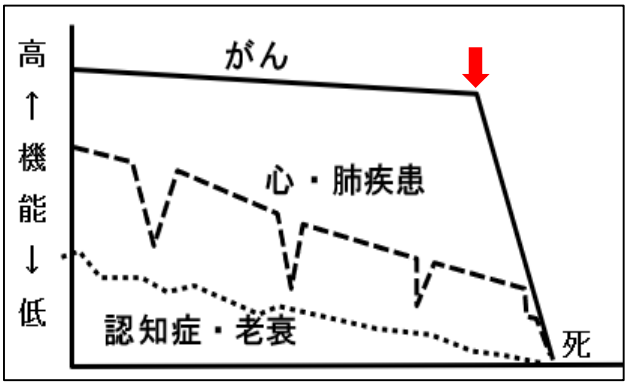


## 3. 終末期におけるがん患者の機能

図３は４年程前にある薬局で実施した終末期医療の症例検討の際に私が提供した図ですが、出典元がどこであったかは忘れましたが何かの本か講演会資料の図を写し取ったものです。

心・肺疾患患者や認知症患者・老衰者の場合は増悪を繰り返しながら直線的に身体機能が低下していく経過と比べるとがん患者さんでは機能が比較的長い間保たれるものの最期の２カ月前くらいから急速に低下していくという図(赤矢印)です。

**図 6** がん終末期における身体機能

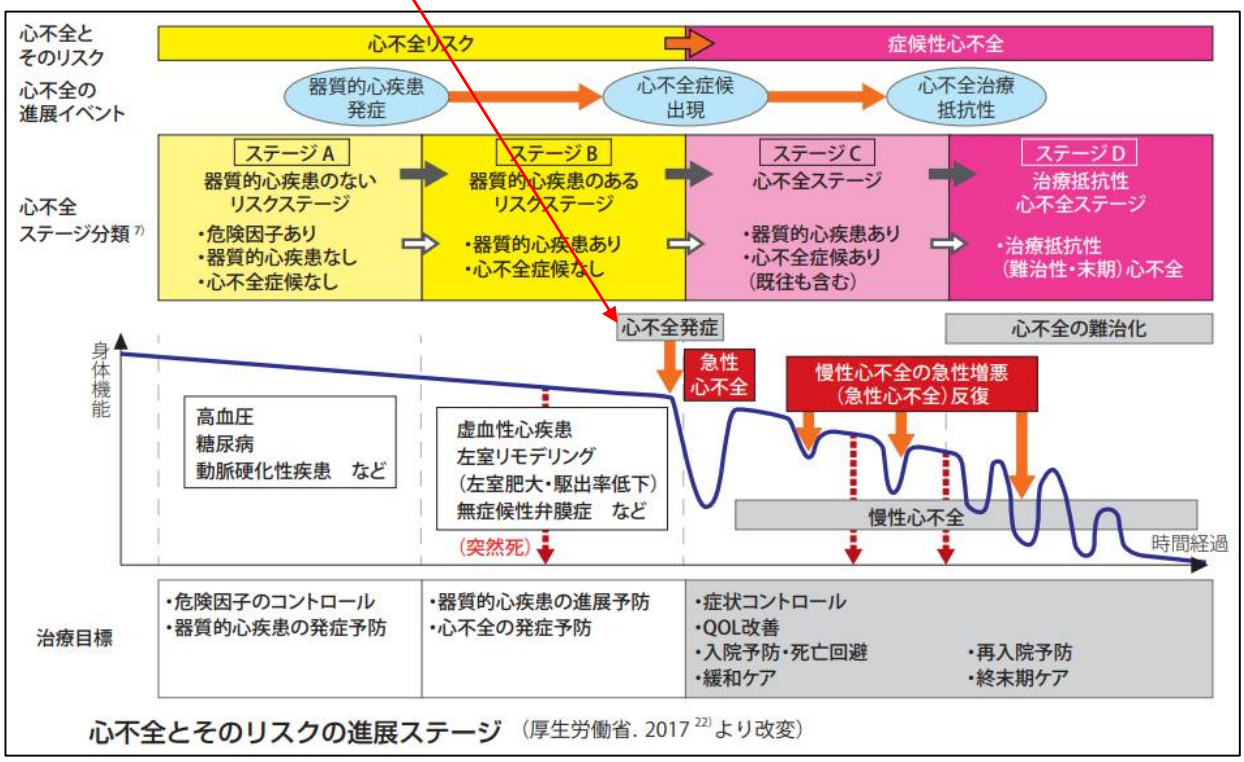



つい２週間前にスーパーで普通に買い物をしていたがん患者さんの症状が急変して亡くなったという話題が当時の学習会に出席していた薬剤師からでていた記憶があります。終末期におけるがん患者さんの身体機能の低下(赤矢印)は point of no return というよりも前項と同様に症状が急速に悪化する point of **sudden change** と言ったほうがよいのかもしれません。

## 4. 慢性心不全の進行

図４は１年半前の症例検討会で利用したもので、心不全のリスク状態から症状のある心不全(症候性心不全)への時間経過を現していますが、明らかな心不全症候がでる前での早期治療が有用であるとされています。急性心不全を契機としてそれが改善したとしても進行性の慢性不全に移行して、その後は急性増悪を繰り返しながら徐々に心機能が悪化して衰弱していく様子が描かれています。最初に急性心不全を起こす時に point of no return がありそうです。初発の急性心不全をいかに予防するかが重要になりそうです。　　(終わり)

**図 7** 急性・慢性心不全診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ(2017 年)より



## 443）漢方風味の総合かぜ薬　（2022 年 11 月 7 日）

今回の登録販売者用学習会ではコフト®顆粒を取り上げました。漢方薬の葛根湯と総合かぜ薬を組み合わせた、いわば漢方薬と西洋薬の融合という何気に相乗効果を期待できそうな薬の印象をもってしまいますが果たしてそうなのか？というお話になりました。

### 1. 葛根湯と総合かぜ薬の組み合わせ

今回取り上げたコフト顆粒の他にも２１品目が販売されていますが、１日用量ではコフト顆粒の葛根湯エキス量が最も多く２．２ｇでした。日本薬局方では葛根湯エキスの処方が４つ決められており（右図）、各メーカーさんはどれかの処方を選択して製造しています。今回はコフト顆粒を葛根湯成分を医療用クラシエ葛根湯エキスで、総合かぜ薬成分をパブロンゴールドＡで比較してみました（下表の数字は１日用量(1 日 3 回分)を示す）。

日本薬局方(葛根湯エキス)

| 製法 | 1) | 2) | 3) | 4) |
|---|---|---|---|---|
| カッコン | 8 g | 4 g | 4 g | 4 g |
| マオウ | 4 g | 4 g | 3 g | 3 g |
| タイソウ | 4 g | 3 g | 3 g | 3 g |
| ケイヒ | 3 g | 2 g | 2 g | 2 g |
| シャクヤク | 3 g | 2 g | 2 g | 2 g |
| カンゾウ | 2 g | 2 g | 2 g | 2 g |
| ショウキョウ | 1 g | 1 g | 1 g | 2 g |

1) ～ 4)の処方に従い生薬をとり，エキス剤の製法により乾燥エキス又は軟エキスとする．

・医療用クラシエ葛根湯は処方 1)で構成されコフト顆粒の葛根湯成分は処方 1)の**４７．９％**量でしたが、総エキス量では**４２％**量になっています。

・コフト顆粒の解熱鎮痛成分であるアセトアミノフェンは一般的な総合かぜ薬に含まれるアセトアミノフェン用の**５０％**量でした。アセトアミノフェンの１回量は一般用、医療用共に通常３００ｍｇなのでコフト顆粒の１回１５０ｍｇで果たして十分な解熱効果がでるのだろうかと疑問がでます。

・甘草を含有する葛根湯エキス剤では重篤な副作用として薬理作用型副作用の**偽アルドステロン症**と**ミ**

| 葛根湯成分 | コフト顆粒 | 医療用ｸﾗｼｴ | 総合かぜ薬成分 | コフト顆粒 | ﾊﾟﾌﾞﾛﾝｺﾞｰﾙﾄﾞ A |
|---|---|---|---|---|---|
| 葛根 | 3.83g | 8.0g | ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ | 450mg | 900mg |
| 麻黄 | 1.91g | 4.0g | ｸﾛﾙﾌｪﾆﾗﾐﾝ | 7.5mg | 7.5mg |
| 大棗 | 1.91g | 4.0g | ｼﾞﾋﾄﾞﾛｺﾃﾞｲﾝ | 24mg | 24mg |
| 桂皮 | 1.43g | 3.0g | ｸﾞｱｲﾌｪﾈｼﾝ | 250mg | 180mg |
| 芍薬 | 1.43g | 3.0g | 無水ｶﾌｪｲﾝ | 90mg | 75mg |
| 甘草 | 0.96g | 2.0g | ﾋﾞﾀﾐﾝ C | 500mg | － |
| 生姜 | 0.48g | 1.0g | ﾋﾞﾀﾐﾝ $B_2$ | 4mg | 12mg |
| 総ｴｷｽ量 | ２．２ｇ | ５．２ｇ | ﾒﾁﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ | （麻黄で代用） | 60mg |

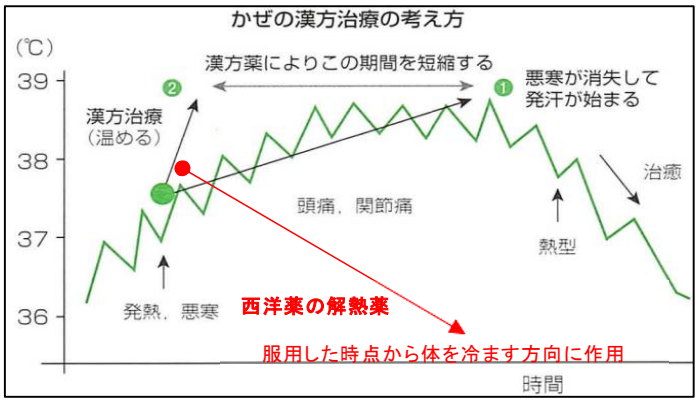
**オパシー**の記載があるのですが、コフト顆粒の説明書にはその記載がありません。エキス量が半量未満と少ないためでしょうか？逆に副作用の心配がない漢方薬が効くのか？という疑問もでてきます。

### 【アセトアミノフェンと葛根湯の解熱作用の違いとまとめ】

アセトアミノフェンは古くからある薬ですが機序の詳細は未だによく解明されていないとする資料はよく見ますが、感染症などで増加したプロスタグランジンが脳の温熱中枢に作用して体温の設定温度を高くすることで発熱が起こるとされ、アセトアミノフェンは脳内特異的にプロスタグランジン合成を抑制して体温設定温度を下げ早期に発汗などをさせ、それが解熱につながるというのが一般的な解釈ではないでしょうか。つまりアセトアミノフェンを飲むと体温を直接下げる方向に働くと言えます。一方の葛根湯などのかぜ初期に利用される漢方薬(他には桂枝湯や麻黄湯)はウイルスに相当する風邪(ﾌｳｼﾞｬ)が体表面にやってきた時に発汗作用で表から風邪を追い払い解熱するとされていますが、発汗するために葛根湯などでは体温を発汗するポイントまで早めに上げる作用があります(上図：丁宗鐵ら編集「ｽ

ｷﾙｱｯﾌﾟ漢方相談ｶﾞｲﾄﾞ；南山堂、2007 年 39p」より改変)。

つまりアセトアミノフェンは飲んだらすぐに体温を下げる方向に働き、葛根湯は飲んだらいったん体温を上げる方向に働きますから、作用が相反することになります。おまけに両者とも通常量の半量になっていますから、和漢薬と西洋薬を融合したメリットが見えてこないような気がしてきませんか？




## 2. 柴胡桂枝湯と総合かぜ薬の配合薬

柴胡桂枝湯のかぜへの利用は傷寒論という漢方医学書によると傷寒(感染性疾患≒かぜ)にかかってから６、７日経過して病邪が体表から体のより内部(半表半裏)に入りこみ、発熱や関節痛などの表証も残っているが体の内部からくる悪寒や吐き気などの消化器症状を伴う場合に利用されます。私が調べた範囲内ですが柴胡桂枝湯と総合かぜ薬の配合薬は１６品目がありました。中でも新タウロ感冒ブルーα®が最も柴胡桂枝湯エキス含有量(１．２ｇ)が多そうだったのでそのリストを下表(１日量で１日３回分)に示します。柴胡桂枝湯の処方は必ずしも全ての生薬量比率は合致していませんが日本薬局方の処方 2)(上表)と思われます。かつ正規量の**３４％量**しか利用されていません。医療用三和の柴胡桂枝湯エキスも処方 2)に準拠していますが１日分の総エキス量は４．３ｇなので総エキス量では新タウロ感冒ブルーαは**２８％量**とさらに少なくなっています。ただアセトアミノフェン量は通常用量の１回３００ｍｇ(１日９００ｍｇ)になるので解熱鎮痛作用は期待できそうです。参考のため構成成分が似たペラック総合かぜ薬顆粒の成分含有表も右端に記しました。

日本薬局方(柴胡桂枝湯エキス)

| 製法 | 1) | 2) | 3) | 4) |
|---|---|---|---|---|
| サイコ | 5ｇ | 5ｇ | 5ｇ | 5ｇ |
| ハンゲ | 4ｇ | 4ｇ | 4ｇ | 4ｇ |
| オウゴン | 2ｇ | 2ｇ | 2ｇ | 2ｇ |
| シャクヤク | 2ｇ | 2.5ｇ | 2ｇ | 2ｇ |
| タイソウ | 2ｇ | 2ｇ | 2ｇ | 2ｇ |
| ニンジン | 2ｇ | 2ｇ | 2ｇ | 2ｇ |
| ケイヒ | 2.5ｇ | 2.5ｇ | 2.5ｇ | 2ｇ |
| カンゾウ | 1.5ｇ | 1.5ｇ | 1.5ｇ | 2ｇ |
| ショウキョウ | 0.5ｇ | 1ｇ | 1ｇ | 1ｇ |

| 柴胡桂枝湯成分 | 新タウロ | 医療用三和 | 総合かぜ薬成分 | 新タウロ | ペラック総合かぜ薬 |
|---|---|---|---|---|---|
| 柴胡 | 1.7g | 5.0g | ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ | 900mg | 900mg |
| 半夏 | 1.4g | 4.0g | ｸﾛﾙﾌｪﾆﾗﾐﾝ | 6mg | 7.5mg |
| 黄芩 | 0.7g | 2.0g | ﾃﾞｷｽﾄﾛﾒﾄﾙﾌｧﾝ | 36mg | 48mg |
| 芍薬 | 1.0g | 2.5g | ｸﾞｱﾔｺｰﾙ | 240mg | 240mg |
| 大棗 | 0.7g | 2.0g | 無水ｶﾌｪｲﾝ | 90mg | 75mg |
| 人参 | 0.7g | 2.0g | ﾋﾞﾀﾐﾝ $B_1$ | 24mg | — |
| 桂皮 | 1.0g | 2.5g | ﾋﾞﾀﾐﾝ $B_2$ | 12mg | — |
| 甘草 | 0.7g | 1.5g | ﾒﾁﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ | 45mg | 60mg |
| 生姜 | 0.3g | 1.0g | | | |
| 総ｴｷｽ量 | １．２ｇ | ４．３ｇ | | | |

添付文書では「こじれたかぜに古来から用いられてきた柴胡桂枝湯」という説明はありますが、適応症をみる限りかぜの初期症状に使ってもよい印象があります。またコフト顆粒と同様に甘草による偽アルドステロン症とミオパシーへの注意喚起はありませんでした。医療用の**３４％**のエキス量では漢方薬の**風味付け**の意味しかないような気がします。

## 3. 小柴胡湯と総合かぜ薬の配合薬

小柴胡湯のかぜへの利用は傷寒論によると傷寒にかかってから５、６日して寒熱が繰り返すようになり胸苦しくたびたび吐くようになった場合に使うとあり、柴胡桂枝湯よりも病邪が表から半表半裏の体の内部に早く侵入してしまい消化管症状もでてきた長引いたかぜに適する漢方薬になります。小柴胡湯エキス成分を含む総合かぜ薬を検索すると５製品が検出でき、その中の１つアスミンC®の比較成分表を下表に示します。小柴胡湯の処方は日本薬局方では２処方(右表)しかありませんが、アスミンCは構成比から処方 1)であることが分かります。また医療用小柴胡湯ではツムラの製品が処方 2)に対応しますのでその成分量を下表に示しました。

日本薬局方(小柴胡湯エキス)

| 製法 | 1) | 2) |
|---|---|---|
| サイコ | 7 g | 6 g |
| ハンゲ | 5 g | 5 g |
| ショウキョウ | 1 g | 1 g |
| オウゴン | 3 g | 3 g |
| タイソウ | 3 g | 3 g |
| ニンジン | 3 g | 3 g |
| カンゾウ | 2 g | 2 g |

アスミンCは局方の基準量やツムラ小柴胡湯の**２０%**量しかありません。さらに総エキス量もツムラの**１８．７**%量でしかありません。また本薬にも甘草の重大な副作用である偽アルドステロン症やミオパシーの記載はありませんでした。

| 小柴胡湯成分 | アスミンC | 医療用ﾂﾑﾗ | 総合かぜ薬成分 | アスミンC | DHC 総合かぜ薬 |
|---|---|---|---|---|---|
| **柴胡** | 1.4g | 7.0g | **ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ** | **900mg** | **900mg** |
| **半夏** | 1.0g | 5.0g | **ｸﾛﾙﾌｪﾆﾗﾐﾝ** | 7.5mg | 7.5mg |
| **生姜** | 0.2g | 1.0g | **ﾁﾍﾟﾋﾟｼﾞﾝ** | 75mg | 75mg |
| **黄芩** | 0.6g | 3.0g | **ﾒﾁﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ** | 45mg | 60mg |
| **大棗** | 0.6g | 3.0g | **無水ｶﾌｪｲﾝ** | 100mg | 75mg |
| **人参** | 0.6g | 3.0g | **ｸﾞｱﾔｺｰﾙ** | — | 240mg |
| **甘草** | 0.4g | 2.0g | **ﾋﾞﾀﾐﾝ B1／B2** | — | 24mg/12mg |
| **総ｴｷｽ量** | **０．８４２ｇ** | **４．５ｇ** | **ﾍｽﾍﾟﾘｼﾞﾝ** | — | 60mg |

総合かぜ薬成分はよく似た製品として DHC 総合かぜ薬を記載しましたが、解熱成分であるアセトアミノフェンは一般的な用量の１回３００ｍｇとなっていますから、一般のかぜ症状にはよく対応できると思われますが、生薬量が医療用の２０%程度では果たして漢方薬の特性が活かされているか疑問が生じます。ここでも総合かぜ薬のプラセボ的な効果アップ用として風味付けのために漢方薬が利用されている印象があります。

## 4. まとめ

かぜ症状に利用される漢方薬はその他にもありますが、それらと総合かぜ薬を組み合わせた製品もいくつかあります。各漢方薬含有総合かぜ薬を私の判断で選んだのが次の通りで、桂枝湯(カゼゴールドK顆粒)、小青竜湯(ペアコールS錠)、麦門冬湯(ダイヤルかぜ７顆粒)、半夏厚朴湯(JPS かぜ５号錠)、麻黄湯(アスミンMゴールド顆粒)などがありました。生薬の配分が明示されていない薬もありますので上記一般用薬の１日分の総エキス量のみで示し、医療用で対応する漢方薬の１日分の総エキス量(ツムラ製品のみで表示)との比較とアセトアミノフェンの１回量を示すと次表のようになります。いずれの製品も医療用の３０%以下の和漢薬エキス量しか含まれていませんでしたので、今回学習会で取り上げたコフト顆粒の葛根湯の総エキス量が**４２%**量だったのは多い方になります。

| 漢方薬成分 | 一般用薬１日量 | 医療用薬ツムラ１日量 | 対医療用比率 | ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ１回量 |
|---|---|---|---|---|
| **桂枝湯** | ６００ｍｇ | ３，０００ｍｇ | **２０%**量 | ３００ｍｇ |
| **小青竜湯** | ９００ｍｇ | ５，０００ｍｇ | **１８%**量 | ３００ｍｇ |
| **麦門冬湯** | １，８００ｍｇ | ６，０００ｍｇ | **３０%**量 | ３００ｍｇ |
| **半夏厚朴湯** | ７２５ｍｇ | ２，５００ｍｇ | **２９%**量 | ３００ｍｇ |
| **麻黄湯** | ５２０ｍｇ | １，７５０ｍｇ | **３０%**量 | **１８０ｍｇ** |

この表で紹介した配合薬に含まれるアセトアミノフェン量は麻黄湯以外は通常量の１回３００ｍｇなので漢方薬成分が３０％以下と少なくてもかぜ症状には十分に解熱鎮痛効果がでるはずです。コフト顆粒の場合はアセトアミノフェン量が半量な点で解熱鎮痛効果が十分にでるかが疑問でしたが、他のかぜ症状を抑える成分量はまともなので全体としては効果ありとの印象になるかもしれません(アセトアミノフェン量の少ない麻黄湯配合薬も同様かもしれません)。

それにしても和漢薬のエキス量は総じて医療用の半量未満には違いはなく、西洋薬の総合かぜ薬のイメージアップのために漢方薬の名前を利用して風味付け薬(役)のような役割を持たせているだけの印象を持ちます。また甘草を含む桂枝湯、小青竜湯、麦門冬湯、麻黄湯を配合した上記表の総合かぜ薬の添付文書には甘草を含む漢方製剤には必ず書かれているはずの薬理作用型副作用「偽アルドステロン症」や「ミオパシー」の記載がありません。それだけ甘草の量が少ないという意味になるでしょう。薬理作用型副作用の心配のない薬は目的とする薬理作用も期待できないかもしれないと考えると漢方薬配合総合かぜ薬の漢方薬が風味付けの意味合いしか持たなさそうな印象をさらに強くします。

さらに言えば今回とりあげた全ての漢方薬含有総合かぜ薬の用法は食後服用になっており、漢方薬の一般的な用法である食前または食間になっていません。まるで西洋薬の効果を十分に出させるために西洋薬の作用の邪魔をするかもしれない漢方薬の作用を出させないために漢方薬エキス含量を少なく抑えているかのようです。

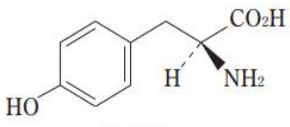
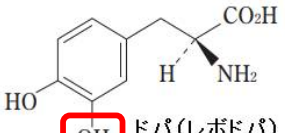
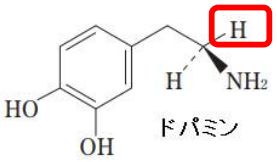
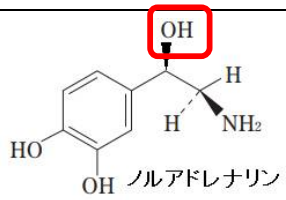
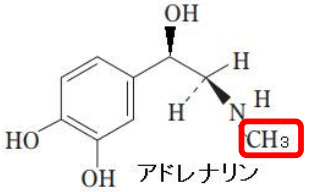
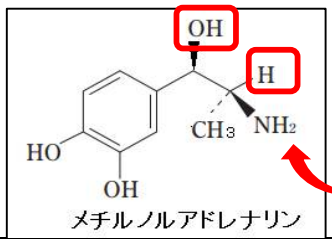
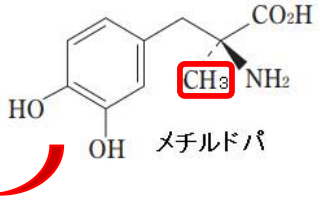
漢方薬が軽んじられているようで少し腹立たしい気持ちになりましたが、以上の考察が机上の空論なのかどうかを証明するのは、かぜ症状を改善する総合かぜ薬を構成する成分がまともな量が入っているだけに効くか効かないかで論じるのは漢方薬の作用の区別がつかず難しいでしょう。しかし、証明できないからと言っても、これは明らかに無駄な配合ではないのか？というのが私の個人的な感想です。

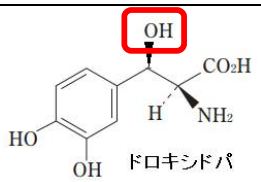
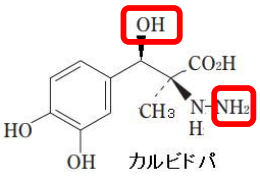
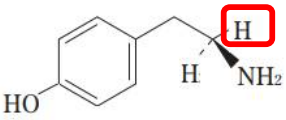
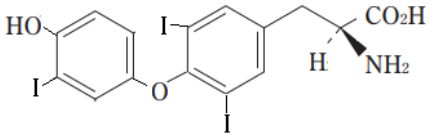
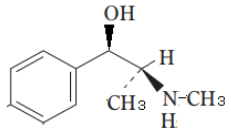
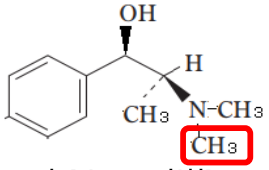
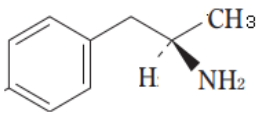
皆さんの中にはこれらの配合薬を使ったり、販売したりされた方もおられるかもしれませんが、利用者さんからの反応はいかがだったでしょうか？

（終わり）

## 442）チロシンとその仲間たち　（2022 年 11 月 1 日）

アミノ酸の１つであるチロシンはドパミン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質、メラニン色素や自然界ではチラミン合成の出発物質です。また甲状腺内タンパク質チログロブリンはチロシン含有率が高くヨウ素化されたのち縮合反応を起こした後で分解され甲状腺ホルモンのテトラヨードサイロニン等として分泌されます。今回はチロシンとその仲間の成分や類縁成分をまとめてみました。

| 名称「代表的薬品名」 | 特徴など | 構造式 |
|---|---|---|
| **チロシン**<br>「各種栄養輸液の一成分に含まれるが単品薬はない」 | 芳香族アミノ酸の１つ、自然界では必須アミノ酸のフェニルアラニンから合成される。タンパク質中のチロシンはリン酸化を受けやすく酵素の活性化に関与する場合も多い。 |  <br>チロシン |
| **ドパ（レボドパ）**<br>「ドパストン®内服、注射」 | 水酸化酵素によりチロシンのフェノール基にもう１個の水酸基が結合した形。血液脳関門通過性のパーキンソン病の治療薬だが直ぐに脱炭酸化され脳内移行が不十分となる。 |  <br>ドパ（レボドパ） |
| **ドパミン**<br>「イノバン®注射」 | 脱炭酸酵素によりドパから$CO_2H$基が外れた形。ドパミン受容体やβ１受容体を介した急性循環不全用薬として利用。脳内ドパミン不足はパーキンソン病の原因だが、脳内移行は期待できず消化器症状の副作用がでやすい。 |  <br>ドパミン |
| **ノルアドレナリン**<br>「ノルアドレナリン注射液」 | 水酸化酵素によりドパミンの一部が水酸化（OH）された形。神経細胞と副腎髄質で合成される。β２受容体刺激作用は弱く、α受容体刺激作用による昇圧薬として利用される。 |  <br>ノルアドレナリン |
| **アドレナリン**<br>「ボスミン®注射、エピペン®注射等」 | メチル基転移酵素によりノルアドレナリンの一部がメチル化された形。副腎髄質で合成されノルアドレナリンとの分泌比は８：２でアドレナリンが圧倒的に多い。α受容体、β受容体の双方を刺激する。昇圧作用、気管支拡張作用、抗アナフィラキシー作用で利用される。 |  <br>アドレナリン |
| **メチロシン**<br>「デムサー®内服」 | メチル化されたチロシンでチロシンの水酸化酵素を阻害し、その後のノルアドレナリン合成を抑制するため褐色細胞腫による高血圧等の症状を改善。2019 年 2 月発売で今回紹介薬の中では最も新しい。 | <br>メチロシン |
| **メチルドパ**<br>「アルドメット®内服」 | メチル化されたドパで、さらにメチルノルアドレナリンへと変化して作用する。脳内シナプス後α２受容体刺激→末梢交感神経抑制で<br>  <br>メチルノルアドレナリン |  <br>メチルドパ |

| **名称**「代表的薬品名」 | **特徴など** | **構造式** |
|---|---|---|
| | 降圧作用。 | |
| **ドロキシドパ**<br>「ドプス®内服」 | ヒドロキシ(ＯＨ)化されたドパだが、名称は何故かドロキシとなっている。血液脳関門を通り脳内で脱炭酸酵素によりノルアドレナリンに変換されパーキンソン病すくみ足などに応用。 |  <br>ドロキシドパ |
| **カルビドパ**<br>「メネシット®配合錠等の配合成分の１つ」 | メチルドパに水酸基とアミノ基をつけた形で脱炭酸酵素を阻害しドパからドパミンへの変換を抑制しドパを脳内へ移行しやすくするパーキンソン病治療薬の１つ。 |  <br>カルビドパ |
| **チラミン**<br>「医薬品には無い」 | 熟成チーズ、赤ワイン等に多く含まれるチロシンのＣＯ₂Ｈ基が外れて合成される物質。ノルアドレナリンを神経終末小胞から追い出し結果として交感神経刺激作用を示す。 |  <br>チラミン |
| **トリヨードサイロニン**<br>**(リオチロニン)**<br>「チロナミン®内服」 |  <br>トリヨードサイロニン(リオチロニン) | 単独チロシン由来ではなくチロシンを多く含む甲状腺内タンパク質チログロブリンのチロシン由来。甲状腺機能低下症に利用。 |
| **エフェドリン**<br>「エフェドリン®錠と注射」<br>☛10%超製剤は覚醒剤原料 | チロシン由来ではないがチラミンと同様ノルアドレナリン放出作用あり。アドレナリン受容体への直接刺激作用は弱い。鎮咳作用、鼻粘膜腫脹(鼻閉)改善、昇圧作用で利用。 |  <br>エフェドリン |
| **メチルエフェドリン**<br>「メチエフ®内服と注射など」<br>☛10%超製剤は覚醒剤原料 | チロシン由来ではないエフェドリンをメチル化した形。エフェドリンと作用は似る。β２受容体刺激作用や抗ヒスタミン作用はエフェドリンより強いとされるが中枢興奮作用は弱い。咳止め、蕁麻疹などに適応。 |  <br>メチルエフェドリン |
| **アンフェタミン**<br>「日本では医薬品はなく、覚醒剤の対象」 | チロシン由来ではないが、チラミンと同様にノルアドレナリンの放出作用。ノルアドレナリンの作用として考える。中枢に作用し強い興奮作用を示す。フェニルアミノプロパンの名で覚醒剤に指定。 |  <br>アンフェタミン |

以上、まとめてはみたものの昔からある成分ばかりでなにかの参考になりましたでしょうか？

（終わり）

## 441）「服薬指導」の法的根拠　（2022 年 10 月 22 日）

今年も私の旧職場の大学病院薬剤部長の講義の一端を引き受けることになりましたが、私の担当は保険薬局ベースの話になるため、二年に一度の診療報酬(調剤報酬)改定のたびにどこをどう修正すれば６年制と４年制が混在する薬学部３年生の授業に適したものになるかと頭を悩ませます。おまけに令和の大改正とも言われる通称「薬機法(旧薬事法)」の改定があった後なのでなおさらこれまでの講義用スライドの見直しが必要になってきます。その内容の中で保険薬局の薬剤師が普段業務としている「服薬指導には法的な根拠がありますよ」という話をいつもしています。今回は根拠になる法が１つ増えたことを踏まえた復習的なお話になります(以下、法的な条項は漢数字で表記されますが洋数字で表記します)。

### 1. 薬剤師法では

**薬剤師法**は我々薬剤師の役割を法的に明記するものでもあり、**第１条**には「**薬剤師の任務**」として「**薬剤師は、調剤、医薬品の供給その他薬事衛生をつかさどることによつて、公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もつて国民の健康な生活を確保するものとする**」とあります。

この薬剤師法の第１条に関しては私の講義では「日本国憲法の**第２５条**(生存権)」と対比させています。憲法第２５条では「**第１項**：すべて**国民**は、**健康**で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する。**第２項**：**国**は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障及び**公衆衛生の向上及び増進**に努めなければ**ならない**」とありますが、薬剤師法第１条との共通用語をからめると第１項は「**国民**は健康な生活をする**権利**を持っている」と解釈でき、第２項は「**国**は公衆衛生の向上及び増進に努めるべき**義務**を負う」と解釈できるので薬剤師の任務は憲法第２５条に関連していることが分かります。さらに言い換えれば薬剤師は**国**が果たすべき「**公衆衛生の向上及び増進**」という義務を「**調剤、医薬品の供給その他薬事衛生**」という手段を使って**国に代行**して果す職種と言え、それだからこそ薬剤師は**国家試験に合格した者**にしか与えられない**国家資格**だと言えます。

話が飛びましたが、服薬指導の薬剤師法上の根拠は次のように**第２５条の２**に示されています。

**第２５条の２(情報の提供及び指導)**

**第１項**：薬剤師は、**調剤した薬剤**の適正な使用のため、販売又は授与の目的で調剤したときは、患者又は現にその看護に当たつている者に対し、必要な**情報を提供**し、及び必要な**薬学的知見に基づく指導**を行わなければ**ならない**。

**第２項**：薬剤師は、前項に定める場合のほか、**調剤した薬剤**の適正な使用のため必要があると認める場合には、患者の当該薬剤の使用の状況を継続的かつ的確に把握するとともに、患者又は現にその看護に当たつている者に対し、必要な**情報を提供**し、及び必要な**薬学的知見に基づく指導**を行わなければ**ならない**。

☛「**～ならない**」とは**義務**を意味しており、第１項では調剤した薬を渡す時の情報提供と指導の義務、第２項では薬を渡した後も継続的に情報提供と指導する義務が明記されています。つまり**服薬指導は薬剤師にとって法的な義務**になります。法的義務である以上、違反した場合は当然罰則規定があるはずです。薬剤師法第３０条２項に「第２５条の規定に違反した者は１年以下の懲役もしくは５０万円以下の罰金、又は併科」となっています。しかし、第２５条自体は「調剤された薬剤の表示」に関するものであり、「第２５条の２」はこの罰則規定には該当しないと考えられます。

### 2. 健康保険法では

健康保険法の関連省令の「**保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則**」の**第８条**には３項ありますが、

**第１項**：保険薬局において健康保険の調剤に従事する保険薬剤師(以下「保険薬剤師」という。)は、保険医等の交付した処方箋に基いて、患者の療養上妥当適切に調剤並びに**薬学的管理及び指導**を行わなければ**ならない**。

**第２項**：保険薬剤師は調剤を行う場合は患者の**服薬状況**及び**薬剤服用歴**を**確認**しなければ**ならない**。

☛これらの項目から調剤した薬に関して薬学的管理と指導、さらに薬歴の確認、言い換えれば薬歴の記載をしなければならないと解釈できます。つまり健康保険法でも**服薬指導は薬剤師にとって法的な義務**になります。しかし、この項目違反に対する罰則規定も私には見つけられませんでした。

## 3. 薬機法では

正式名称は「**医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律**」ですが、名称が長すぎるので「薬機法」と略されて呼ばれることが多いようです。現に薬事日報社から「よくわかる薬機法令和改正編」といった書籍も販売されているほどです。２０１４年にそれまでの「薬事法」がより内容を具体的に表現した「薬機法」に名称変更されました。令和元年(２０１９年)に大幅な改正が実施され、段階的に改正部分が施行され２０２２年１２月施行をもって完全施行されるようです。今回の改正「薬機法」の**第２条第１２項**には以下の記載があります。

**第２条第１２項**：この法律で「薬局」とは、薬剤師が販売又は授与の目的で調剤の業務並びに薬剤及び医薬品の適正な使用に必要な**情報の提供**及び**薬学的知見に基づく指導の業務を行う場所**(その開設者が併せ行う医薬品の販売業に必要な場所を含む。)をいう。ただし、病院若しくは診療所又は飼育動物診療施設の調剤所を除く。

☛改正前の薬局は単に「調剤業務や医薬品販売の場所」という定義でしたが、改正後は「情報提供や指導を行う場所」という文章が追加されています。これは薬機法でも**服薬指導は薬剤師にとって法的な義務**になったと解釈できる文章と言えます。ただ薬機法第８３条の６以降に罰則規定がありますが本条項違反に対する罰則はここでも私には見つけられませんでした。

## 4. 現実的な話

私の調査不足もありますが「服薬指導をしなかった」としても上記の法的な罰則には触れることはどうも無さそうです。しかし現実には服薬指導をしないと「服薬管理指導料」を算定できないため薬局の収入は減ります。かと言って服薬指導をせずに「服薬管理指導料」を算定すると地方厚生局から指導を受け返戻させられたり、さらに悪質な行為の場合は薬局営業停止処分や薬剤師資格の剥奪さえ実施されたりします。これらは該当する行為が無いにもかかわらず保険請求をしたという健康保険法上の違法行為と見なされた行政処分と言えるでしょう。さらに現実的な話となると、服薬指導をしようとしても患者さんが「医者から色々と聞いているから余計な話は止めて薬だけだせよ」とか、患者さんが薬剤師と対面した途端にこちらの行動の機先を制するかのように「会計はいくら？」と聞いてくるケースは今でも少なからずあるのではないでしょうか？そのような人たちに「薬の説明するのは薬剤師の法的義務ですから」など杓子定規にと言うと「それは君らの勝手な理屈だろう」と言われてしまうでしょう。

そのような人たちもいつか薬剤師を必要として相談してくれる日が来ると信じて対応するしかないのかもしれませんが、薬局の上層部からのノルマがのしかかる現場薬剤師がいるのも現状でしょう。しかし病院も含め保険薬局は診療(調剤)報酬内で経営を維持しなければならないという宿命があります。そのようなジレンマを享受しながら薬剤師業務を遂行していくのが現状なのでしょう。　　(終わり)

## 440）ＳＧＬＴ２阻害薬と体重減少　（2022 年 10 月 15 日）

私が関わっている薬局の１つに「腎臓プロジェクト会議」という腎機能が低下した患者さんと処方されている薬の関係性について考える会議があり、２カ月に１回の割合で開催され私もオブザーバー参加させてもらっています。直近の会議ではＳＧＬＴ２阻害薬エンパグリフロジン(先発薬名ジャディアンス)服用の３症例が話題にあがり疑義照会すべきか情報提供すべきかの議論がありました。今回はその内容の詳細ではなく、紹介された３症例中２例で「体重減少」が見られたことになります。

### 1. エンパグリフロジン(ジャディアンス)投与量と腎機能障害の関係

ＳＧＬＴ２阻害薬は血中のブドウ糖を尿中に流しだすことで血糖値を下げる薬なので腎機能低下(=尿量減少)になると効果は下がってきます。ジャディアンスの添付文書の腎機能低下関連では「8.10 継続的に eGFR**４５**mL/分/1.73㎡未満では投与の中止を検討すること」となっており、「9.2.3 **慢性心不全**患者の eGFR**２０**mL/分/1.73㎡未満では投与の必要性を慎重に判断すること」となっています。

これらを言い換えれば「エンパグリフロジンは高度な腎機能障害では糖尿病患者の血糖値を下げるほどの尿糖の排出は期待できないが、慢性心不全の浮腫改善に役立つような利尿効果ならば少しは期待できるかも知れない」と解釈できます。

### 2. 症例の紹介

**症例１）９２歳女性、体重：３７．６Ｋｇ、身長：１３６．２ｃｍ(2022 年 9 月時点)**

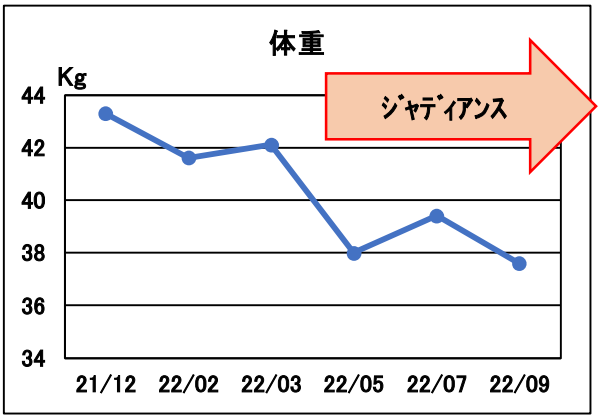
**処方内容**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| １） | シルニジピン１０ｍｇ | ２錠 | (Ca 拮抗薬) | |
| | ジャヌビア２５ｍｇ | １錠 | (DPP-4 阻害薬) | |
| | エルデカルシトール０．７５μｇ | １カプセル | (活性化ﾋﾞﾀﾐﾝ D3 薬) | |
| | バイアスピリン１００ｍｇ | １錠 | (抗血小板薬) | |
| | バルサルタン４０ｍｇ | １錠 | (ｱﾝｼﾞｵﾃﾝｼﾝ受容体拮抗薬) | |
| | **ジャディアンス**１０ｍｇ | １錠 | (SGLT2 阻害薬) | １日１回朝食後 |
| ２） | アロチノロール１０ｍｇ | ２錠 | (β遮断薬) | １日２回朝夕食後 |
| ３） | リボトリール錠０．５ｍｇ | ３錠 | (BZ 系抗てんかん薬) | |
| | メコバラミン５００μｇ | ３錠 | (活性化ﾋﾞﾀﾐﾝB12 薬) | １日３回朝昼夕食後 |

どのような病状にあるかは薬剤師の皆さんならおおよその推測はできると思いますが、腎機能の目安となる血清クレアチニン値は 0.78mg/dL でした。女性の場合の血清クレアチニン値の基準値は 0.47～0.79mg/dL ですから基準値内にはなっていますが、高齢であることや体格的に小柄であることから腎機能の指標である推算クレアチニンクリアランス(Ccr)と推算糸球体ろ過値(eGFR)を求めると

Ｃｃｒ＝２７．３mL/分　　標準化ｅＧＦＲ＝**５２**ｍＬ/分/1.73㎡　でした。

本例の場合は身長の情報も得られましたので個別化ｅＧＦＲ＝**３５．２**ｍＬ/分となりました。標準化ｅＧＦＲは中止検討レベルには至っていませんが、個別化ｅＧＦＲが低いため疑義照会レベルではないけれども情報提供レベルの扱いで良いのではないかという結論になりました。また今回のテーマの体重減少の経緯は次の通りでした。




これまでスルホニルウレア薬やボグリボースなどが投与されてきた患者さんですが、2022 年 3 月にジ

ャディアンスが開始されて以来、**半年**程度で体重が**４．５ｋｇ**も減少しています。身長が分かりますからＢＭＩを計算すると２０になります。半年前のＢＭＩが２３でしたので痩せ(ＢＭＩ＜１８．５)迄にはなっていませんが、確実に体重は減少傾向になっています。担当薬剤師は今年の夏場は暑かったのと高齢者は脱水しやすいので脱水が体重減少の主原因ではないかという意見でしたが、脱水であればそれなりの症状(急性腎障害：AKI)が出てきても不思議ではないのですがそのような徴候はなかったようです。今回の体重減少傾向は本検討会のためにデータを集約して初めて分かったということで、普段の業務の中ではこの体重変化を見つけるのは難しいという率直な感想もでました。

**症例２）８０歳男性、体重：５６．６ｋｇ、身長：不明(2022 年 9 月時点)**

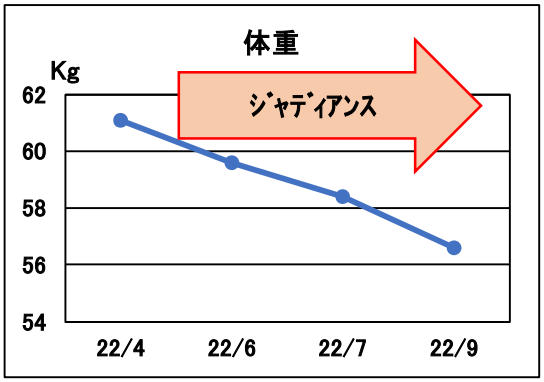
**処方内容**

| | | | |
|---|---|---|---|
| １）ジャヌビア５０ｍｇ | １錠 | (DPP-4 阻害薬) | |
| グリメピリド３ｍｇ | １錠 | (SU 系血糖降下薬) | |
| クロピドグレル７５ｍｇ | １錠 | (抗血小板薬) | |
| アムロジピン５ｍｇ | １錠 | (Ca 拮抗薬) | |
| アテノロール２５ｍｇ | １錠 | (β遮断薬) | |
| **ジャディアンス**１０ｍｇ | １錠 | (SGLT2 阻害薬) | １日１回朝食後 |
| ２）ドキサゾシン１ｍｇ | ２錠 | (α遮断薬) | １日２回朝夕食後 |
| ３）ファモチジン２０ｍｇ | １錠 | (H2 遮断薬) | １日１回夕食後 |

腎機能の目安となる血清クレアチニン値は 1.28mg/dL で、男性の場合の基準値は 0.61～1.04mg/dL ですから高めの数値となっています。この男性の腎機能の評価は各計算式から次のようになります。

Ｃｃｒ＝３６．８mL/分　　標準化ｅＧＦＲ＝**４２．１**ｍＬ/分/1.73㎡

身長が不明でしたから個別化ｅＧＦＲも不明ですが、ジャディアンスの中止検討項目の**４５**ｍＬ/分/1.73㎡ はわずかですが下回っているので次回来局時に処方が変わっていなければ疑義照会の対象にしようという結論でした。この男性の体重減少の経過は次図のようになっています。本例では５月からジャディアンスが開始されていますから４カ月ほどで**４．５ｋｇ**の体重減少になっています。この例も夏場だったというので脱水の可能性も指摘されましたが、明確な脱水症状も確認されていないようなのでその影響もあるかもしれませんが夏場の食欲不足も重なりジャディアンスの効果でブドウ糖が体外に出て、代わりに脂肪燃焼によるエネルギー補給が起こり体脂肪が減少したための体重減少ではないかという考察もされました。




## 3. まとめ

今回の体重減少は丁度、夏場と重なり脱水の関与や食欲不振による食事摂取量不足、そしてＳＧＬＴ２阻害薬の影響から来ている可能性が考えられます。食事量減少に伴う高齢者の痩せは筋肉量の減少につながり、さらに「サルコペニア」や「フレイル」につながりかねません。ＳＧＬＴ２阻害薬の高齢者への漫然とした使用は「フレイル」の温床になりかねないという印象をもった次第です。（終わり）

## 439)防風通聖散エキス剤　（2022 年 9 月 28 日）

今回はテレビＣＭでお馴染み(?)の「ナイシトール®(防風通聖散エキス)」の話です。実はこの商品には「ナイシトール８５a、ナイシトールGa、ナイシトールＺa」の３種類のラインナップがあります。

### 1. ナイシトール®の防風通聖散エキスの１日分の含有量

漢方薬は複数の生薬から構成されておりエキス剤の場合は１日分の生薬量を煎じた液から得た乾燥粉末(エキス)に添加物を混ぜて主に顆粒剤や散剤として販売されています。医療用防風通聖散エキス剤の１日分のエキス含有量を５ｇとした時の一般用の漢方薬を「満量処方」と呼んでいますが、ナイシトールの場合はＺa が満量処方(１００％量)、Ｇａが３．１ｇで６２％量、８５a が２．５ｇで５０％量(半量処方)となっています。本ニュース 184 号では一般用薬の「半量処方の桂枝茯苓丸」で効果を実感できる人は服用した人の３％程度になるという結論を怪しげな統計学を使って導き出しました。多く見積もったとしても２割に満たない人にしか効果を実感できないのではないかというのがその時の感想でしたが、今回は別の視点で考えてみます。別の視点と言っても大それたことではないのですが、昔から小児薬用量で利用されている「**Harnack 式**」です。成人の１日薬用量を１とした時に７歳半で１/２量、１２歳で２/３量になるというものです。この式を当てはめるとナイシトールＺａが大人用、同８５ａは半量なので７歳半用、同Ga はほぼ１２歳用となります。しかし添付文書の用法・用量を見ると５０％エキス量の８５a でさえも「１５歳未満は服用しないこと」となっています。単純に考えると大人でも７歳半(小学２年生くらい)の体重の人が８５a を服用すると効果が実感できるのではないかという話になりますが、そのような人は滅多にいなさそうです。おまけに「１カ月位服用しても症状がよくならない場合は服用を中止して医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること」になっています。８５a から開始した人で効果が無かった人から相談を受けた薬剤師や登録販売者たちは「含有量が少なくて効果が出にくかったのかもしれませんから少し多めのGa にしてみませんか？」とアドバイスするのでしょうか？それでも効かないならＺa を奨めるのでしょうか？いくら安全性を重視する一般用薬だからと言っても商売っけが丸見え状態で医療とは別の経済(ギリギリ詐欺行為？)の世界に入っていきそうです。

### 2. 防風通聖散の適応症

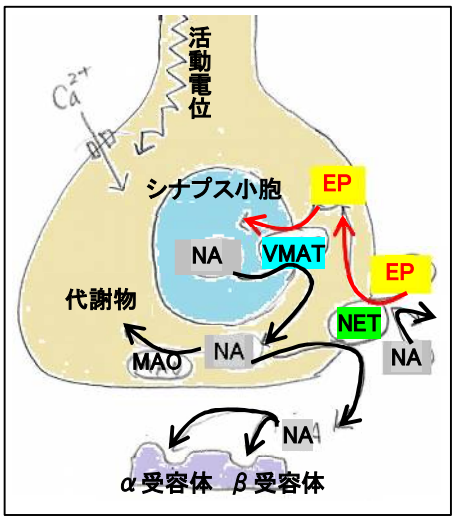
肥満は生活習慣病をひき起こす第一要因と言って良いと思いますが、特に内臓脂肪の蓄積が良くないと言われています。ナイシトール®はＣＭでも分かるように内臓脂肪を減らして「肥満解消に特化」した印象があります。「**内**臓の**脂**肪を**取る**」から商品名がきているのは製薬会社に尋ねるまでもなく明らかでしょう。ただ添付文書の効能・効果を見ると「**体力充実して、腹部に皮下脂肪が多く、便秘がちなものの次の諸症：高血圧や肥満に伴う動悸・肩こり・のぼせ・むくみ・便秘，蓄膿症(副鼻腔炎)、湿疹・皮膚炎，ふきでもの(にきび)、肥満症**」となっており肥満解消のためだけの漢方薬ではないことは明白です(下線部分が漢方で言う「証」に相当する表現になります)。

寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学」によると、防風通聖散は「陽明病期、実証」とあり陽明病の特徴である「裏熱」だけでなく「半表半裏」にも「表」にも熱証(≒炎症性の病態)がある病態とされています。なかなか癖の強い病態と言えるでしょう。**１８種類**もの生薬で構成されているのもその病態の複雑さをうかがえさせます。これを煎じ薬用に生薬で調剤すると結構な時間を要します。大学病院時代に防風通聖散の処方箋が来ると調剤する際に気合いを入れ直した記憶があります。

### 3. 防風通聖散はどのような機序で内臓脂肪を減らすのか？

多成分製剤の漢方薬の作用機序を調べるのは格好の研究課題になります。防風通聖散でも数多くの基礎研究や臨床研究がされています。基礎研究は動物実験などで比較的容易にできますが、臨床研究は匂

いや味に特徴のある漢方薬独特の性格がプラセボとの比較を困難にしているため明解なエビデンスが中々出せないのが現状でしょう。それでもエビデンスレベルは低いものの臨床試験で防風通聖散が「内臓脂肪を減らす」、「体重を減少する」、「インスリン抵抗性を減らす」などの報告がされています。ここでは少々古い報告ですが「医療薬学 34(6), 513-521, 2008」と「ラング・デール薬理学」に書かれた内容を合わせた形で紹介します(右図はノルアドレナリンの再取り込み部分だけの強調図)。



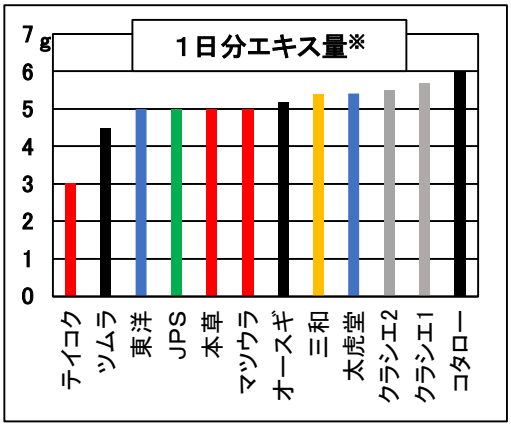

**①麻黄**に含まれる**エフェドリン(EP)**は弱いながらアドレナリン受容体(α、β)への直接作用を持っていますが主たる作用はアドレナリン神経終末にある**ノルアドレナリン輸送体(NET)**で**ノルアドレナリン(NA)**と競合して、**再取り込み**されるはずのノルアドレナリンの代わりに終末内に入り、さらにノルアドレナリンを含んだ小胞の**小胞型モノアミン輸送体(VMAT)**でもノルアドレナリンと競合し小胞内に入り、代わりに小胞内のノルアドレナリンを外に出し、さらにノルアドレナリンを神経間隙に放出させることにあります。放出されたノルアドレナリンは脂肪細胞のβ3受容体に結合して細胞内のリパーゼを活性化させ中性脂肪(トリグリセライド)を脂肪酸とグリセリンへの加水分解を促進します。脂肪酸はβ酸化を受けた後ＴＣＡ回路へと運ばれエネルギー消費に使われ、最終的に脂肪が減少して体重が減ります。

**②甘草、荊芥、連翹**がもつ**ホスホジエステラーゼ阻害作用**(化学物質名は不明)が脂肪細胞内のｃＡＭＰを分解させないため細胞内のリン酸化が維持されてリパーゼの活性化の維持に役立ちます。

☛①が主作用だとすると麻黄を含むすべての漢方薬は体重を減らしても不思議ではありませんが、どうもそうでは無いようで、この辺りが漢方薬の不思議なところなのでしょう。だからこそ研究のやりがいもあるのかもしれませんし漢方薬の効果の曖昧さに疑問を感じる人がいる理由かもしれません。

## 4. 医療用の防風通聖散エキスについて

医療用の防風通聖散エキス剤は 2022 年 10 月現在で１１社１２製品が発売されています。成分構成や生薬量は「日本薬局方」で６処方が選択可能となっており、各社はどれかの処方を基にしてエキス剤を製造しています。各製品の１日エキス量を右図に示し色分けで処方別(※参照)にしてみました。




１日量のエキス含有量は**３．０４ｇ～６．０ｇ**と結構な幅がありました。基準を５ｇとすると６１%～１２０%と２倍違います。各処方内容は極端には違いませんが同じ処方４(赤棒)同士を比べてもテイコクは本草、マツウラの６１%量になりますからナイシトールＧa(６２%処方)と同様のエキス量しか入っていないことになります。ちなみにナイシトールＺa(満量処方５ｇ)は処方５(青棒)に相当し、他の製品とも遜色ない量になっています。生薬の原産地や収穫年などで中に含まれる基準成分含有量も違ってくるとは言え、エキス量の少なさは一般用、医療用を問わずこれで良いのか？という気持ちになります。　　(終わり)

※グラフの色⇒処方 1:黒、処方 2:緑、処方 3:灰色、処方 4:赤、処方 5:青、処方 6:黄

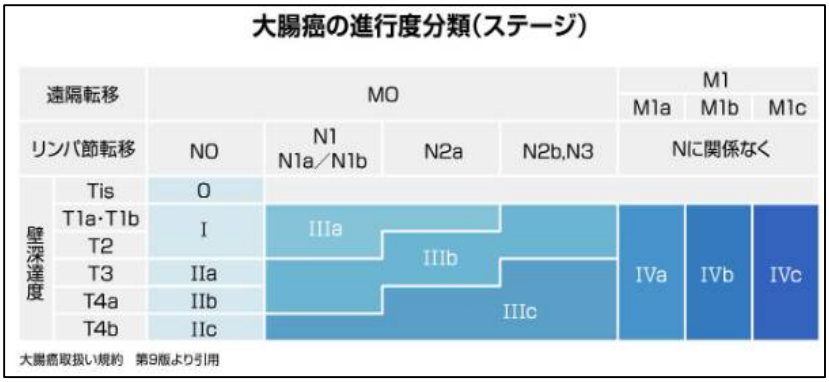
## 438) がん（癌）のステージ分類と転移　（2022 年 9 月 28 日）

今回は薬とは直接関係のない話になりますが、抗がん薬の症例検討をしている際にでてくる用語にがんの進行度分類を現す「ステージ」があります。多くの固形がんの場合はステージ０～Ⅳに分類され大腸がんでのステージ０は「臓器の粘膜内にとどまるもの」、ステージⅠは「がんの浸潤が進みその臓器の固有筋層にとどまるもの」、ステージⅡは「漿膜下層を超えて浸潤するもの」、ステージⅢは「がんの深さに関わらず近傍のリンパ節に転移をするもの」、ステージⅣは「がんの深さやリンパ節転移に関わらず他の臓器への転移を認めるもの」とされ、ステージ０～Ⅲは内視鏡治療、外科的手術、放射線療法に随時薬物療法が併用され、ステージⅣになると手術の適応は転移部位が明確な場合など限定的になるため主に薬物療法になるのが一般的だと思われます。今回は「**リンパ節転移は遠隔転移に先行して起こるかどうか**」の空想論？を含めた転移の仕組みに思いをはせてみます。

### 1. ステージ分類する際の指標

指標としてＴＮＭ分類が利用されており、Ｔ因子はがんの深さの程度、Ｎ因子はがん周辺のリンパ節への転移の有無や個数、Ｍ因子は他臓器へのがんの遠隔転移の有無を示します。この組み合わせでステージ分類されるので、がんの種類によっては各ステージに亜型が存在する場合があります。今回症例検討対象とした大腸がんにもステージⅡ～Ⅳにはそれぞれ３つの亜型(a～c)が存在しています(下図)。

ステージの順番からみるとリンパ節転移(ステージⅢ)が先に発生して、さらに他の臓器への遠隔転移(ステージⅣ)が起こるようなイメージがあります。しかし必ずしもその順番をたどるわけではないようです。そこで転移の種類について見てみます。




### 2. がんの転移の種類

全身に転移する可能性のある転移はリンパ管の中を通って全身的にがん細胞が運ばれていく**①リンパ行性転移**と血管の中に入り込んだがん細胞が血流にのって運ばれていく**②血行性転移**があります。さらにがんの原発臓器から遊離したがん細胞が細胞間の組織液を介して腹膜周辺にちらばって転移する**③播種性転移**も知られています。また**④浸潤**もがんの原発臓器とは別の臓器にがんができるという意味で転移の一種とも考えられています。

がん細胞が転移するには原発臓器で増殖したがん細胞の塊から細胞が１つ１つ分離して臓器の外側の組織液に放出される必要があります。がん細胞も含めて細胞はコラーゲンやフィブロネクチンなどの高分子タンパク質で構成される支持体(マトリックス)で塊を作っていますからがん細胞は自らその支持体のタンパク質を分解するマトリックスメタロプロテアーゼという酵素を合成分泌し、がん細胞が組織液(間質液)へと遊離しやすいようにするようです。組織液に遊離したがん細胞は運動性を発揮し臓器に隣接するリンパ管や毛細血管に近づいて行きます。ここでリンパ管に入り込みやすいのか、毛細血管に入り込みやすいかによってリンパ節転移(ステージⅢ)が遠隔転移(ステージⅣ)より早く起こるかどうか決まってくるのだと思われます。どちらの管に入り込むにせよ、組織液には血管をすり抜けてきた生体の防衛隊である好中球やマクロファージがうようよと存在しているので、がん細胞は彼らの攻撃をすり抜けて、もしくは生き残ってリンパ管か血管に取り付き侵入していくものと考えられます。

**①リンパ行性転移**

臓器周辺には毛細血管やリンパ管が絡まるように存在しており、毛細血管は各臓器に水を含む栄養分や酸素を供給し、また各臓器からの水を含む老廃物や二酸化炭素を受け取りながら体を巡ります。リンパ管は毛細血管が回収しきれなかった組織液に含まれる余分な水分や大きめのタンパク質などを回収し最終的には静脈につながるため血管内に回収させる働きをもっています。毛細血管が回収しきれない物質も回収するので、一般にリンパ管は毛細血管より物質を通過させやすい構造体になっています。したがって、いったん組織液に遊離したがん細胞は入り込みにくい毛細血管よりリンパ管の中に入り込む確率が高くなると思われます。ただリンパ管の途中には要所要所にリンパ節という組織があり、そこにはリンパ球が集合しておりリンパ管内を流れてきた異物と免疫応答により駆除する役割をもっています。リンパ管内を流れてきたがん細胞も駆除対象になるためがん細胞も中々生き残れないと思われますが、それでも原発臓器で次々と増殖をして援軍のような形でリンパ管内に送り込まれてきたがん細胞がやがて近接するリンパ節で免疫系を凌駕してがん細胞が増殖しリンパ節転移が成立すると考えられます。そして、さらに先にあるリンパ節で同様の攻防が続いていき、リンパ節で増殖したがん細胞がその近辺にある遠隔臓器への転移を成立させることになります。最終的にリンパ管内の流れは静脈へつながるので、最後は血行性転移と同じ経路をたどるがん細胞もいることでしょう。

少し話は飛びますが長鎖脂肪酸で構成される中性脂肪(トリグリセリド)はカイロミクロンに取り込まれて体内に吸収される際は分子量が大き過ぎて小腸の毛細血管では吸収されずリンパ管で吸収され体循環系に入ってきます。つまりリンパ管内のリンパ液は脂質に富む脂溶性に傾いた液体になっているため水溶性が多い抗がん薬はリンパ行性転移のがんには効きにくいという話もあります。

**②血行性転移**

毛細血管の細胞間の密着度は臓器により異なるとは言われていますが、リンパ管のそれよりはタイトとされていますから、がん細胞が血管の中に潜り込むのは容易ではないと考えられます。しかしリンパ管より堅固な構造体だとしてもがん細胞が分泌する酵素による絶え間の無い攻撃を長期間受け続けているうちに血管構造にもすき間ができてやがてがん細胞が血管の中に侵入し、リンパ管内と同様に免疫系に関与する白血球などの攻撃を受けながらも全身性に転移するようになるのでしょう。

遠隔の臓器の血管に到達してもまずは臓器の血管内皮細胞と接着しなければなりません。がん細胞と血管内皮細胞の接着因子同士が接着し、さらにがん細胞のタンパク質分解酵素などの働きで血管内皮細胞が壊れ、そこの血管外へとがん細胞は飛び出し、その先にある臓器に接着し増殖することで最終的な遠隔臓器転移が完了します。ちなみに今回の症例検討会で取り上げた大腸がん(結腸がん)は肝臓と肺へ転移しやすいと言われています。要するに結腸から門脈を通じて肝臓にがん細胞が運ばれやすい点とさらに大静脈に入り心臓へ、さらに肺動脈を通じて肺へと流れる点を考慮すると理解できるところです(大腸がんの１つの直腸がんの場合は門脈を経由しないので肝臓より肺への転移が多くなります)。

## 3. まとめ

管の中への入りやすさだけで見るとどうやら原発臓器近隣のリンパ節転移の方が先に起こると考えて良さそうですが、がん細胞の増殖部位や増殖スピードなどによってリンパ節転移がなくても血流を介した遠隔臓器への転移もあるそうですから「がんの深さやリンパ節転移に関わらず他の臓器への転移を認めるものをステージⅣとする」という定義は妥当なものと言えます。　　(終わり)

## 437）「頻度不明」と「端数」　（2022 年 9 月 19 日）

今回は２つの話題でまとめてみます。

### 1.頻度不明

今月の薬局薬剤師の症例検討で取り上げるのがカペシタビン(ゼローダ®など)による**「手足症候群」**です。手足症候群はカペシタビンなどのフッ化ピリミジン製剤やキナーゼ阻害薬でよく発現する副作用の１つになります。特徴的な症状としては**手や足の感覚異常**(しびれ、痛みなど)、**手や足の皮膚変化**(発赤・紅斑、腫脹、角質化、ひび割れ、水疱、落屑など)、**爪の変形**(変形、薄くなる、割れるなど)が知られています。機序はまだよく分かっていないようですが、皮膚の基底細胞の増殖阻害などが関与しているようです。

カペシタビンの添付文書の「11.副作用」の項目を見ると「**手足症候群**」は「重大な副作用」として記載されているものの「**頻度不明**」として扱われています。これまでの臨床報告などからカペシタビンの手足症候群の発症頻度は多い印象があるにも関わらず、添付文書を見ると「頻度不明」となっているため経験値の低い？医療関係者からみるとカペシタビンによる**手足症候群の頻度は意外と低いのかも知れない**という誤解を招きかねない印象があります。

一方、同じ添付文書の「17.臨床成績」の項目を見ると、いくつかの臨床試験結果の中で「手足症候群」の副作用頻度は 66%や 60%などとなっています。さらにゼローダのインタビューフォームの「安全性に関する報告」を見ると単剤療法で 59.1%(61 頁)、他剤併用療法でも手掌・足底発赤知覚不全症候群として 59.1%(66 頁)と頻度がしっかりと書かれています。つまりカペシタビンによる手足症候群の発症頻度は 60%前後とかなり頻度の高い副作用と解釈できます。

添付文書で副作用を調べる際に直ぐに見る「副作用」の項目では「頻度不明」と、何故あいまいな表現をしているのでしょうか？カペシタビンの先発薬「ゼローダ」のメーカの中外薬品に質問したところ次のように解釈できる回答がありました(実は PMDA の審査報告書への回答でもあり、示唆する内容は添付文書にも記載されています)。

**『副作用の項目は１つの臨床試験結果を反映したものではなく、国内国外の自発報告での件数も含ませている。自発報告の場合は単に手足症候群の発現例が何例あったという報告の場合が多いため、母数が不明である。従って臨床試験結果の件数と自発報告の件数を加えた手足症候群の副作用数は母数が不明になるため頻度の計算ができない』**というものでした。

頻度の計算が確かにできないにしても、臨床の現場では多いとされている手足症候群の頻度が添付文書の副作用の欄で「頻度不明」というのでは個人的にはどうにも納得がいきません。但し書き付きでも臨床試験での頻度表示をした方が良いと思います。

ということで、重大な副作用で「頻度不明」となっている薬は「臨床成績」の項目や「インタビューフォーム」などで確認するとより明確な頻度が分かる薬がまだまだありそうです。

### 2.端数(はすう)

今年の調剤報酬改定は薬局薬剤師業務の対物業務から対人業務への移行が顕著に反映された内容になりました。その詳細は別途参照して頂くとして調剤報酬算定の用語の中で「端数」があります。

たとえば薬剤料計算のルールでは「使用薬剤の薬価が薬剤調製料の所定単位につき１５円以下の場合は１点、使用薬剤の薬価が薬剤調製料の所定単位につき１５円を超える場合の加算は、１０円又はその**端数**を増すごとに１点」となっており、また錠剤などの一包化は今年から「調剤料の加算」ではなく「外来服薬支援料２」の扱いとなりましたが「４２日以下の場合、投与日数が７又はその**端数**を増すごとに３４点を加算して得た点数」というように「端数」という用語が使われています。

普段何気なく使っている言葉を改めて考えてみると意味が判然としなくなることがあります。この「端数」もどういう意味かという思いにとらわれ改めて考えてみた次第です。

「端数」とは新明解国語辞典を調べると「計算の都合上(概数を知るために)五、十、百、千などの切のいい単位までにとどめた場合に出る、残りの数」となっています。つまり数字Ｘを切のよい整数Ａで割った時の小数点以下の部分になるわけです。

**①薬剤料の計算**

薬価が５．５円とか８円であれば、すべて１５円以下なので１点となるルール通りで理解できるところです。また薬価が２５円であれば１５円を超えており丁度１５円の１０円増しなので２点になります。１０円で区切れない２７円の場合は「１５円＋１２円」と分解し、さらに点数換算すると「１点＋(１２円÷１０円)＝１点＋１．２点(１点＋０．２点)」となって、０．２点の端数がでます。ここでの端数の範囲は０＜端数＜１の間のあらゆる数ですから、それら端数がでた場合をすべて１点としてカウントするルールなので全体としては３点になります。以上の解釈方法ではややこしいので、通常は「小数点以下を**五捨五超入**する」としています。つまり１０円で割った際に出る数値が１．４９なら１点、１．５でも１点、１．５１なら２点となります。

**②服薬支援料２(一包化)の計算**

今回引用した文章「４２日以下の場合、投与日数が７又はその**端数**を増すごとに３４点を加算して得た点数」は「日本薬剤会編保険薬局業務指針２０２２年版」からになりますが、投与日数が７日分の一包化は何点になるでしょうか？

・投与日数が７を増すごとに３４点を加算ですから、７日分では３４点と解釈できます。

　☛しかし下線部の加算という表現は何への加算なのでしょうか？基準が０点とはどこにも記載がないので３４点でよいのか戸惑ってしまいます。

・投与日数が３日分の場合は何点になるのでしょうか？７日の端数は「０＜端数＜７」ですから３日は端数になります。ただ元々の表現が「７又はその端数を増すごと」とありますから端数は「７＜端数＜１４」の間の日数ではないのか？という考えもふと湧いてきます。つまり６日以下の場合一包化しても点数にはならないという解釈です。実際には２日であろうと３日であろうと７日の端数になりますから３４点とカウントしてよく７日以下は３４点、７日超え１４日以下は６８点という解釈なのですが、なんとも分かりにくい表現ではないでしょうか？

　☛そもそも元の表現の「７又はその端数を増すごと」がすっきりしていない気がします。前述した薬剤料の定義と比べると表現があいまいです。薬剤料の表現のように「７日以下の場合は３４点、７日を超える場合の加算は７日又はその端数を増すごとに３４点」として「４３日分以上の場合は２４０点」と締めた方がすっきりとした表現だと思うのですが…。

・この表現は自家製剤加算の部分でも同様に見られ「１調剤につき(内服薬の場合で、投与日数が７又はその端数を増すごとに)…」となっています。

以上、長年すっきりしない気分だった表現の紹介になりました。

(終わり)

## 436）スピール膏（サリチル酸）の禁忌　（2022 年 9 月 8 日）

本ニュース 430 号ではサリチル酸系の薬を取り上げましたが、サリチル酸製剤のスピール膏は医療用薬にも一般用薬にもあります。今回は登録販売者用学習会で一般用薬のスピール膏を取り上げた際の話題になります。

### 1. スピール膏の成分サリチル酸について

本ニュース 430 号でも取り上げましたが、サリチル酸系の薬剤には強弱はありつつも COX 阻害作用があり、中でも COX 阻害作用は弱いものの角質溶解作用が強いサリチル酸は「うおの目」などの硬化した角質の除去剤として外用薬だけでしか利用されていません。代表的な製品としては「スピール膏」が医療用薬と一般用薬として販売されています。医療用薬は１種類しか発売されていませんが、一般用薬は部位別、効能別、サイズ別など様々な商品が用意されています。効能効果は両者とも意味は同じで一般用薬では「うおの目、たこ、いぼ」の表現で、医療用薬は難解な医学用語を使って「疣贅(ﾕｳｾﾞｲ＝いぼ)、鶏眼(ｹｲｶﾞﾝ＝うおの目)、胼胝腫(ﾍﾞﾝﾁｼｭ＝たこ)の角質剥離」の表現で示されています。

医療用薬のスピール膏は医療関係者が取り扱うためか、その添付文書の内容は一般用薬のそれと比べると非常に簡潔な記載になっています。今回私が注目したのは「禁忌」の項目になります。

医療用薬の禁忌の項目は「本剤に対し過敏症の既往のある患者」のただ１つだけになっていますが、一般用薬では禁忌に相当する「してはいけないこと」の項目の中には８項目も記載されています。医療関係者(ここでは薬剤師)は知っていて当然という項目とも言えますが、医療用スピール膏しか扱っていない薬剤師がどれだけこの項目を知っているのか、また意識しているのか疑念が生じます(よ～く考えれば当然の内容ではあるのですが)。

### 2. スピール膏の「禁忌」もしくは「してはいけないこと」

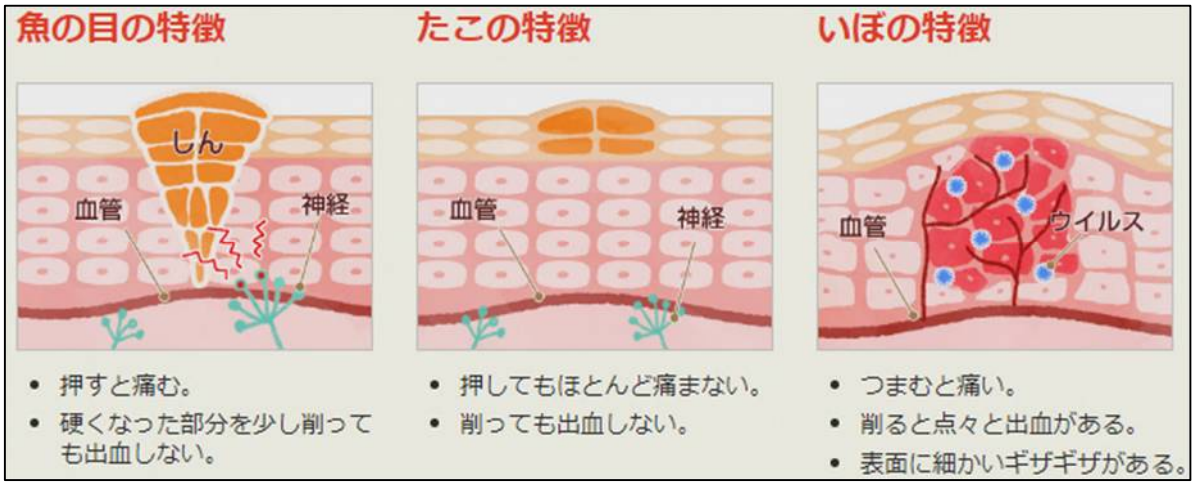
| 医療用スピール膏の「禁忌」 | 一般用スピール膏の「してはいけないこと」 |
|---|---|
| 本剤に対し過敏症の既往のある患者 | 次の部位には使用しないでください。<br>1)目の周囲、粘膜、やわらかい皮ふ面（首の周り等）、顔面等（角質溶解作用の強い薬剤ですからこのような部位には使用しないこと）<br>2)炎症又はキズ、化膿のある患部等(炎症やキズ、化膿のある患部等に使用すると刺激が強く、症状を悪化させることがあります)<br>3)群生した**いぼ**、身体に多発した**いぼ**<br>4)みず**いぼ**<br>5)湿った**いぼ**<br>6)外陰部や肛門周囲にできたぶよぶよした**いぼ**<br>7)褐色か淡黒色の扁平に隆起した老人性**いぼ**<br>8)かきキズにそって一列にできた若年性扁平**いぼ** |

スピール膏の適応症は「うおの目、たこ、いぼ」の３つでした(一般用薬の中にはうおの目とたこの２つに特化した商品もあり)。サリチル酸は角質溶解剤として利用されるため 1)皮膚のやわらかそうな部位に使ってはいけないことや 2)傷などがある部位に使ってはいけないことは医療用薬を交付する際にも想像がつく内容だと思いますが、3)以降はすべて「いぼ」に関する内容になっています。なぜこのように「いぼ」に関する禁忌が多く記載されているのでしょうか？さらに医療用の添付文書には記載されていないので医療用を交付する際にこれらの禁忌事項にまで薬剤師は思いをはせられるでしょうか？

## 3. うおの目、たこ、いぼの違い

一般用の添付文書では「相談すること」の中に「**本品が有効ないぼは、角質化された表面のざらざらした硬いいぼです**」との記載があります。うおの目やたこは慢性的な圧迫によって角質細胞が異常に増殖した結果おこる皮膚の肥厚や硬化による疾患ですが、いぼは多くの場合がウイルスによる炎症がきっかけでおこる良性の腫瘍とされています。つまり必ずしも角質が異常に増殖したものではなく角質の下の表皮細胞の異常増殖で皮膚が隆起したものになります。

下図はスピール膏の製造販売会社ニチバンさんのホームページから引用した図になりますが「うおの目」と「たこ」と「いぼ」の違いが分かりやすく示されています。




いぼの場合は必ずしも角質が硬化・肥厚しているわけではないので、角質を溶解するサリチル酸を貼付することで皮膚に損傷を与え、ウイルスで感染した炎症部位を更に悪化させると考えられます。

ウイルス感染性のいぼは医学用語ではウイルス性疣贅(ﾕｳｾﾞｲ)と呼ばれパピローマウイルス感染によるものを尋常性疣贅(ウイルスの亜種により名称が異なる)、ポックスウイルスによるものを伝染性軟属腫(通称みずいぼ)と分類しています。治療法は切除術や液体窒素塗布による除去、内服ではヨクイニンが用いられます。またウイルス性ではなく老化が主な原因と考えられているいぼには老人性疣贅があります。この治療にも切除術や液体窒素などが利用されます(老人性に対しては保険適用外のようですが)。

要するにサリチル酸で角質を溶解除去する方法は多くのいぼでは不適切ということになります。一般用薬のスピール膏を使用してはいけない「いぼ」が多く書かれていたのはこのような背景があるからだと思われます。あくまでも主観的な感想ですが、スピール膏の利用頻度は「うおの目>>たこ>>いぼ」の順になっているのではないかと思われます。

一方、医療用スピール膏の添付文書の効能効果では「疣贅(ｲﾎﾞ)、鶏眼(ｳｵﾉﾒ)、胼胝腫(ﾀｺ)の角質剥離」と疣贅が一番最初に表記されています。まるで「いぼ」が一番の適応であるかのような印象を与えています。そして同添付文書にはスピール膏が利用できるいぼや利用できないいぼについての記載はありません。処方する医師の皆さんは各種いぼへのスピール膏の適用の是非の知識があるという前提のような書き方です。皮膚科の専門医ならば納得できますが、それ以外の医師の場合はどうなのでしょう？ましてや薬剤師は医療用スピール膏の添付文書をみて、利用できない「いぼ」の存在をすぐに理解できるのでしょうか？

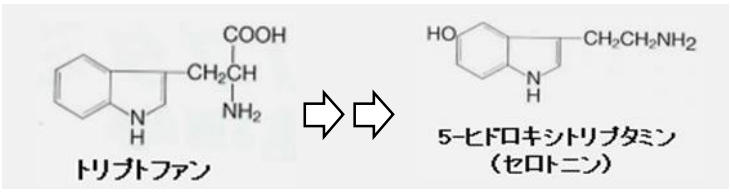
(終わり)

## 435）セロトニン受容体と薬　（2022 年 8 月 24 日）

セロトニンはご存知のように神経伝達物質や局所ホルモンとして知られる生体内物質で、対応するセロトニン受容体の種類も多く体の至るところで生理作用を発揮します。また各受容体に作用する様々な刺激薬と阻害薬も利用されています。薬理学の成書(たとえばラング・デール薬理学原著 8 版)では詳細が記されていますが、ここでは私が分かりやすいようにまとめてみました。

### 1. セロトニンの合成

セロトニンは必須アミノ酸の１つトリプトファンから合成されます。合成される場所は小腸の「**腸クロム親和性細胞；EC 細胞**(胃壁付近には別にヒスタミンを合成する腸クロム親和性細胞様細胞；ECL 細胞がある)」と「**神経細胞**」になります。食事由来のセロトニンは血流に入る前にほとんどが代謝されてしまいます(セロトニン補給用にトリプトファンのサプリが販売されていますが、どれだけセロトニンに変化するのかは不明です)。セロトニンは EC 細胞に体内の９０％以上が存在し、中枢神経系の神経細胞や腸管神経叢、血小板(セロトニン合成はできないが取り込む機構あり)にも存在しています。セロトニンは化学構造上 **5**-**h**ydroxy**t**ryptamine と呼ばれるため略号には 5-HT が用いられ、その受容体の名称は「5-$HT_X$受容体」(X は受容体のサブタイプ)となっています。




### 2. セロトニン受容体の種類

セロトニン受容体は大きな分類で７つのタイプがあり数字で区別されています(5-$HT_1$～5-$HT_7$ 受容体)。そのうち人での役割が明確になっており、かつ関連薬もあるのは 5-$HT_1$～5-$HT_4$受容体の４つになります。さらにサブタイプが知られている受容体にはアルファベットが付与されています。

### 3. セロトニン受容体の機能と薬(刺激薬と阻害薬)

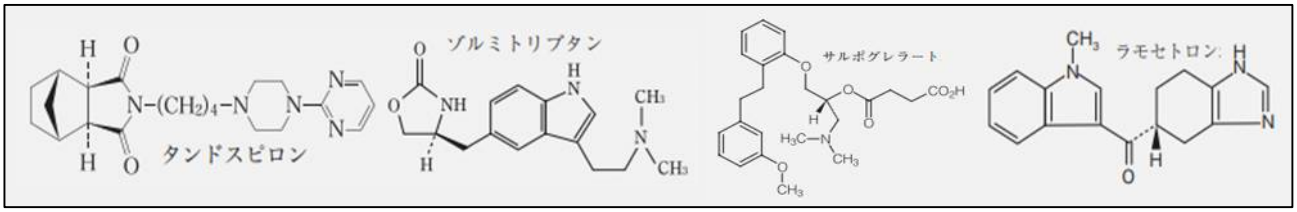
薬理学の成書の内容や薬の適応症から各受容体の機能と薬の関係をまとめてみました。

| 受容体 | | 受容体の機能 | 代表薬 | 備考 |
|---|---|---|---|---|
| 5-$HT_1$<br>(覚え方)<br>←🏠<br>1A(イエ)<br>家に籠もる<br>と暇になる<br>ので家を出<br>て抗うつ | A | **抗不安、静穏作用** | **刺激薬**：ﾀﾝﾄﾞｽﾋﾟﾛﾝ(ｾﾃﾞｨｰﾙ) | 受容体への直接刺激 |
| | | **抗うつ作用** | **刺激薬**：SSRI(ﾊﾟﾛｷｾﾁﾝ等)、SNRI(ﾃﾞｭﾛｷｾﾁﾝ等)、NaSSA(ﾐﾙﾀｻﾞﾋﾟﾝ)、三環系抗うつ薬(ｱﾐﾄﾘﾌﾟﾁﾘﾝ等)、SARI(ﾄﾗｿﾞﾄﾞﾝ)<br>**部分刺激薬**：統合失調症薬(MARTA;ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ、ｱｾﾅﾋﾟﾝ、DPA;ｱﾘﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ) | ｾﾛﾄﾆﾝ再取り込み抑制によるｼﾅﾌﾟｽ間隙ｾﾛﾄﾆﾝ濃度上昇に伴う間接的なｾﾛﾄﾆﾝ受容体刺激。<br>部分的な受容体刺激による静穏、抗うつ効果も期待される。 |
| | | **下行性痛覚抑制系の活性化(鎮痛)** | **刺激薬**：三環系抗うつ薬、SNRI、SSRI、ﾄﾗﾏﾄﾞｰﾙなど | 中脳におけるｾﾛﾄﾆﾝ再取り込み抑制によるｼﾅﾌﾟｽ間隙ｾﾛﾄﾆﾝ濃度上昇の間接的作用。 |
| BloD<br>血液から<br>血管連想 | B | **脳血管収縮**<br>**(片頭痛治療)** | **刺激薬**：ﾄﾘﾌﾟﾀﾝ系(ｿﾞﾙﾐﾄﾘﾌﾟﾀﾝ等)、ｼﾞﾋﾄﾞﾛｴﾙｺﾞﾀﾐﾝ | 受容体への直接刺激。心臓や消化管等の他血管にも受容体あり血管収縮による副作用誘発も。 |
| | D | **神経ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ放出** | **刺激薬**：ﾄﾘﾌﾟﾀﾝ系(ｿﾞﾐﾄﾘﾌﾟﾀﾝ | 片頭痛治療。受容体への直接刺 |

| 受容体 | | 受容体の機能 | 代表薬 | 備考 |
|---|---|---|---|---|
| | | **抑制、脳血管収縮** | 等)、ｼﾞﾋﾄﾞﾛｴﾙｺﾞﾀﾐﾝ | 激。 |
| | **F** | **中枢疼痛シグナル伝達抑制、神経ペプチド分泌抑制** | **刺激薬**：ｼﾞﾀﾝ系(ﾗｽﾐｼﾞﾀﾝ)、ﾄﾘﾌﾟﾀﾝ系(ﾘｻﾞﾄﾘﾌﾟﾀﾝを除く) | 片頭痛治療。受容体への直接刺激。ﾗｽﾐｼﾞﾀﾝはﾄﾘﾌﾟﾀﾝ系の血管収縮系副作用が軽減されている。 |
| **5-HT$_2$**<br>2A<br>ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ D**A2**<br>受容体連想<br>⇒陽性症状<br>の対比<br>AAAAAA<br>2個Aが<br>凝集状態<br>×2C<br>ｺｸ:肉と<br>ｺｺ:笑い<br>が×で<br>食欲抑制<br>と不安 | **A** | **陰性症状(感情平板化､意欲低下)の出現** | **阻害薬**：第2世代統合失調症薬(ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ、ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ、ｸﾛｻﾞﾋﾟﾝ等) | 受容体への直接阻害作用。統合失調症の陰性症状改善。 |
| | | **血小板凝集作用<br>血管収縮作用** | **阻害薬**：ｻﾙﾎﾟｸﾞﾚﾗｰﾄ(ｱﾝﾌﾟﾗｰｸﾞ) | 受容体への直接阻害で抗血小板と血管収縮抑制作用を示す。 |
| | | **下行性痛覚抑制系の活性化(鎮痛)** | **刺激薬**：三環系抗うつ薬、SNRI、SSRI、ﾄﾗﾏﾄﾞｰﾙなど | 脊髄後角におけるｾﾛﾄﾆﾝ再取り込み抑制によるｼﾅﾌﾟｽ間隙ｾﾛﾄﾆﾝ濃度上昇の間接的作用。 |
| | **B** | **胃底部収縮作用** | 直接関与する薬は無い | 副作用理解の上で考慮。 |
| | **C** | **食欲抑制作用<br>不安惹起作用** | **阻害薬**：第2世代統合失調症薬の阻害作用による食欲増進、抗不安作用 | 阻害薬による食欲増進は副作用として、抗不安作用は良い作用として理解する。 |
| **5-HT$_3$**<br>3<br>上からも<br>下からも<br>出てしまう | **－** | **求心性嘔吐中枢刺激作用** | **阻害薬**：ｸﾞﾗﾆｾﾄﾛﾝ(ｶｲﾄﾘﾙ)、ﾗﾓｾﾄﾛﾝ(ﾅｾﾞｱ)等 | 抗癌剤治療における制吐薬。 |
| | | **腸管運動亢進作用** | **阻害薬**：ﾗﾓｾﾄﾛﾝ(ｲﾘﾎﾞｰ) | 受容体への直接阻害、下痢型過敏性腸症候群へ利用。 |
| | | **下行性痛覚抑制系の活性化(鎮痛)** | **刺激薬**：三環系抗うつ薬、SNRI、SSRI、ﾄﾗﾏﾄﾞｰﾙなど | 脊髄後角におけるｾﾛﾄﾆﾝ再取り込み抑制によるｼﾅﾌﾟｽ間隙ｾﾛﾄﾆﾝ濃度上昇の間接的作用。 |
| | | **感覚神経終末刺激(痛みの誘発等)** | 直接関与する薬は無い | 上記鎮痛作用と相反するが感覚神経終末に作用すると痛みに。 |
| | | **不安の誘発** | **阻害薬**：ｸﾞﾗﾆｾﾄﾛﾝ等 | 抗不安作用の副次的効果。 |
| **5-HT$_4$**<br>4(ｼｬｰ)<br>↓<br>下から出る | **－** | **腸管運動亢進作用** | **刺激薬**：ﾓｻﾌﾟﾘﾄﾞ(主に 5-HT$_4$ 刺激)、ﾒﾄｸﾛﾌﾟﾗﾐﾄﾞ(抗ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ作用が主ですが) | 腸管神経叢受容体を刺激しｱｾﾁﾙｺﾘﾝ分泌亢進からの腸管運動亢進。悪心・嘔吐・便秘に利用。 |

## 4. セロトニンと薬の構造上の共通性は？

各クラスから１成分ずつ構造式を示しますがセロトニンと共通する部分はあるでしょうか？




（終わり）

## 434）蚊とり線香　（2022 年 8 月 13 日）

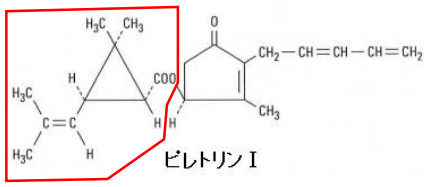
「蚊とり線香」といえば、大日本除虫菊株式会社(金鳥)やアース製薬などから販売されていますが、薬機法では医薬部外品(防除用)に分類されています。したがって一般の小売店でも販売が可能なのですが、登録販売者用の学習会で取り上げてみました。個人的には家では液体状のアースノーマットを使い、低山歩きではアース渦巻香プロプレミアムを携行容器に入れリュックにぶら下げて歩いています。

### 1. 蚊とり線香の始まり

「除虫菊」という植物の成分を利用して蚊とり用の線香にしたのは明治時代からと言われています。それまでは「蚊遣り」と称してヨモギなどの葉を燃やしたりカヤの木をいぶしたりして虫除けにしていたそうです。殺虫原料として利用される除虫菊はキク科シロバナムシヨケギクという種類で、殺虫成分のほとんどが花の「子房」に含まれています。

### 2. 除虫菊の殺虫成分

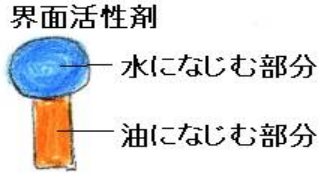
**菊酸**とある種のアルコール化合物とのエステル化合物で**ピレスロイド**と呼ばれ、ピレトリンⅠ(右図)とピレトリンⅡを主成分としてシネトリンⅠ、シネトリンⅡ、ジャスモリンⅠ、ジャスモリンⅡの６成分の混合物になります。これらを練り込んだ線香に熱を加えて成分を微細な粒子にして蒸散させて利用しますが、これら天然型ピレスロイドは光、酸素、アルカリに不安定で蒸散した後はすぐに分解して効果が無くなるため短時間しか効果がありませんでした。



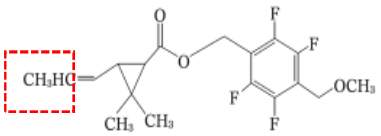
赤枠部分が**菊酸**

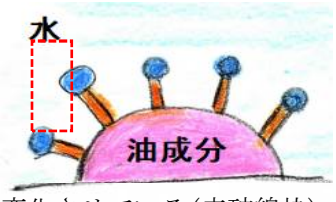
そこで安定した効果を発揮できるように菊酸のエステル化合物を人工的に加工合成したものが利用されるようになりました。現在、天然型製品は１種類程度しかなく、ほとんどの製品には合成ピレスロイドが使われています。ちなみに身近にありそうな製品のピレスロイド成分は以下のようになります。

・**dl・d-T80-アレスリン**：アース渦巻香、金鳥の渦巻きかとりせんこう
　☛熱に対する安定性が高く、殺虫効果が高い。
・**メトフルトリン**：アースノーマット、アース渦巻香プロプレミアム
　☛常温でも自然蒸散する。蚊により高い致死効果。屋外利用が可能。
・**トランスフルトリン**：金鳥の渦太巻、金鳥の蚊がいなくなるスプレー、おすだけベープスプレー
　☛常温でも自然蒸散する。ハエにも効果あり。屋外利用が可能。



dl・d-T80 はこの光学異性体。


メトフルトリン



ﾒﾄﾌﾙﾄﾘﾝとﾄﾗﾝｽﾌﾙﾄﾘﾝは菊酸部分も変化させている(赤破線枠)。

### 3. ピレスロイドの作用機序

昆虫の神経細胞にあるナトリウム(Ｎａ)チャネルを持続的に開口し、神経の伝達を撹乱し筋肉の動きを麻痺させ、蚊を死に至らしめるとされています。

Ｎａチャネルの開口作用とありますから抗不整脈薬のⅠ群の薬やリドカイン等の局所麻酔薬のＮａチャネル抑制薬とは真逆の作用になります。昆虫の神経系がどのようになっているかは私には分かりませんが、羽を動かし空を飛ぶ筋肉や酸素を取り入れる気門を動かす筋肉もあるはずで、それらに神経細

胞がつながっているはずですから、運動神経のような神経系が存在し、上位からの電気信号でＮａチャネルが開口しＮａ$^{+}$イオンが流入して脱分極(神経細胞内のマイナス荷電からプラス荷電化)を起こし、活動電位を発生させ、より神経終末側のＮａチャネルを開口させる一方、元のＮａチャネルは閉じ、神経細胞内Ｎａ$^{+}$イオンは交換体により細胞外へくみ出される。という一連の流れが神経終末に向かって起こり、神経終末も人と同様とするならばカルシウム(Ｃａ)チャネルが活動電位の到着と共に開き、細胞外からＣａ$^{2+}$イオンが流入しアセチルコリンを内包する小胞に作用しアセチルコリンを神経終末から放出し、対応する筋肉のアセチルコリン受容体に結合して筋収縮を起こす。このコントロールされた筋収縮が羽を動かし蚊を空に飛ばし、気門を動かし酸素を取り入れる…と思われます。

ここでピレスロイドがＮａチャネルを開口させ、かつその効果を持続させるとどうなるでしょうか？神経細胞表面のすべてのＮａチャネルから常にＮａ$^{+}$イオンが流入する状況になり神経細胞内電位はマイナス状態からプラス状態を維持します。この影響は神経終末では絶え間ないＣａ$^{2+}$イオン流入につながりアセチルコリンが無制限に放出されるでしょう。すると相手側の筋肉は運動過剰状態、つまり痙攣をひき起こして実質運動が停止状態となり蚊が飛んでいれば落下し、気門から酸素の取り入れもできなくなり死んでしまうでしょう。また内包するアセチルコリン量にも限りがあるので枯渇する可能性があり、すると筋肉運動は麻痺状態となり、やはり蚊の死につながります。…と想像してみました。

## 4. 選択毒性

いくつかの資料(各製造会社のホームページなど)を見ていますと、ピレスロイドは昆虫類、魚類、両生類、爬虫類には毒になるものの、鳥類と哺乳類には神経系にたどり着く前に体内の酵素によって分解されるため毒性が低いとあります。つまり選択毒性があるので人はピレスロイドを殺虫剤として利用できるというわけです。

しかし、商品の注意書きを見ていますと「体に異常が起きた場合は、直ちにピレスロイド系薬剤を含む商品であることを医師に告げて診療を受けること」とあります。いくら安全性が高いと言っても、高い濃度の薬剤に曝露されると皮膚炎や掻痒などの皮膚症状がでることがあるようです。また喘息をもっている方ですと気管支に刺激を与えて喘息が悪化する場合もあるようです。また神経系の異常で興奮状態や痙攣も起こしうるとも言われています。

さらに容易に想像がつきますが、注意書きには「鑑賞魚、鑑賞エビなどの水槽付近、昆虫の飼育カゴがある部屋では使用しない」ともあります。鳥類と哺乳類以外の生物にとっては毒になるので当然なのですが、金魚や熱帯魚、昆虫類を大事なペットとして飼っている方は注意が必要になります。両生類や爬虫類に関する注意記載はありませんでしたが、作用機序的には気を付けた方がよいでしょう。

## 5. 個人的な感想

夏の時期は低山の山歩きではヤブ蚊の襲来がまれではなく、これまではディートやイカリジン含有のスプレーをしながら歩いていましたが、今年から「アース渦巻香プロプレミアム」を専用容器に入れてリュックにぶら下げて煙を出しながら歩くようになりました。直径６ｍ空間の忌避効果があると書かれているのですが、風の具合にも依るのか容器をぶら下げている反対側の顔に蚊が近づく傾向があります。手で払うとすぐにいなくなりますし、歩いていても、今の所あからさまに蚊に刺されたという実感が無いので虫除けスプレーと同等以上に効果は期待できそうな感想をもっています。ただ帰る際に車のドアを開けたと同時に車の中に蚊が入ってきて運転中に刺されたことはありましたが…　　(終わり)

## 433) イメグリミンとメトホルミン　（2022 年 8 月 4 日）

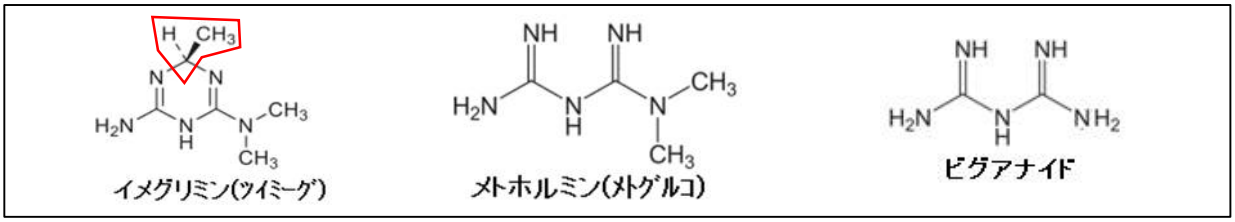
イメグリミン(ツイミーグ®錠)は昨年 2021 年 9 月に発売された新しい機序の糖尿病治療薬で、今年 9 月から長期投与が可能になるため処方箋が増えるかもしれないというので話題にしてみました。

### 1. 糖尿病治療薬としての位置付け

『糖尿病治療ガイド 2022-2023』では「血糖依存性インスリン分泌促進系」として DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬と同系統薬としての位置付けになっています。血糖降下作用は主に「**血糖値依存性インスリン分泌促進作用**」と「**インスリン抵抗性改善作用**」に依るとされていますので、DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体刺激薬とビグアナイド系メトホルミンの作用を併せもった印象があります。しかし、その作用は肝臓や筋肉に存在する「**ミトコンドリアの機能を改善する**」ことにあるとされ、これまでに無かった新しい作用機序をもつ糖尿病治療薬の位置付けになるようです。

### 2. イメグリミンの分子構造を見てみましょう

イメグリミンの構造式は下図左でやたらと窒素原子が多くありますが、下図中央のメトホルミンと比べると赤枠部分が違うだけで、下図右にビグアナイド構造も示しましたがイメグリミンはビグアナイド系薬と言っても過言ではないという印象を持ってしまいます。




メトホルミンはインスリンを介さずに血糖値を下げる薬ですから、血糖依存性とは言えインスリン分泌するイメグリミンは薬理作用的にはビグアナイド系とは言えないようです。しかし、これだけ構造が似ているとイメグリミンにもメトホルミンと似た作用があるのではないでしょうか？

### 3. ミトコンドリアと糖尿病の関係

イメグリミンは「ミトコンドリア機能を改善することで血糖値を下げる」とありますから、ミトコンドリアの機能不全と糖尿病には深い関係がありそうです。「ミトコンドリア糖尿病」というミトコンドリア DNA の異常で起こるごく稀な糖尿病(約 1%)も存在しているのでミトコンドリアと糖尿病は**密な**関係があるようです。詳細は不明ですが高血糖に伴う糖化がミトコンドリアの酵素系に悪影響を与えると考えられます。ミトコンドリアの大きな役割はブドウ糖や脂肪酸の代謝物(アセチル CoA)を利用したエネルギー物質である **ATP の合成**になります。ミトコンドリアに存在する電子伝達系は NADH やコハク酸を出発物質として還元反応が進む反応で最終的には酸素を水に変換しますが、その過程で ATP が合成されます。還元が進むと一方で酸化も起こるため活性酸素種(ROS)も出てきます。糖尿病時には ROS が過剰となり電子伝達系にダメージを与え**ATP 合成不足**となり最終的に**インスリン分泌が減少**してしまいます。またミトコンドリアでは脂肪酸のβ酸化による代謝も起こりますがミトコンドリア機能不全では代謝されない脂肪酸が過剰となり**インスリン抵抗性増大**につながります。かくしてミトコンドリアが糖化の影響で障害を受けると糖尿病がさらに進行するという悪循環の構図が浮かび上がってきます。

## 4.イメグリミンとメトホルミンの作用機序等の比較(ｲﾝﾀﾋﾞｭｰﾌｫｰﾑと審査報告書から)

| | 項目 | イメグリミン | メトホルミン |
|---|---|---|---|
| 薬理作用 | **①血糖依存性インスリン分泌**<br>⇒膵臓への直接作用 | **有り**：$NAD^+$増加作用に伴う ATP 増によりインスリン分泌 | **無し**：インスリンを介さず血糖値を下げる |
| | **②肝臓の糖新生抑制** | **有り**：動物実験で確認、詳細不明 | **有り**：糖新生関連酵素 G6pc の遺伝子発現抑制 |
| | **③筋肉細胞の糖取り込み促進** | **有り**：動物実験で確認、詳細不明 | **有り**：AMP キナーゼを活性化し GLUT4 発現を促す |
| | **④脂肪細胞の糖取り込み促進** | **？**(該当記載無し) | **有り**：GLUT4 発現を促す |
| | **⑤小腸の糖吸収抑制** | **？**(該当記載なし) | **有り** |
| | **⑥胆汁酸輸送体阻害作用による GLP-1 産生促進** | **？**(該当記載なし) | **有り** |
| | **⑦膵臓β細胞増加** | **有り**(この作用でｲﾝｽﾘﾝ分泌か？) | **？**(該当記載なし) |
| 重大な副作用 | **⑧低血糖** | **有り** | **有り** |
| | **⑨乳酸アシドーシス** | **無し** | **有り** |
| | **⑩肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症** | **無し** | **有り** |
| その他 | **⑪電子伝達系複合体Ⅰ阻害** | **競合的阻害** | **非競合的阻害** |
| | **⑫腎排泄性**<br>⇒ｲﾒｸﾞﾘﾐﾝはﾒﾄﾎﾙﾐﾝに変化しない | CYP 関与なく未変化体で**腎排泄**<br>eGFR45mL/分/1.73$m^2$未満は未推奨 | CYP 関与なく未変化体で**腎排泄**<br>eGFR30mL/分/1.73$m^2$未満は禁忌 |

・膵臓以外の作用(インスリン抵抗性改善作用)は共通した作用のように見えますから詳細は明らかではありませんが、イメグリミンとメトホルミンは同じ機序を持っているのでは？と思わせます。

・**①血糖依存性インスリン分泌**はイメグリミンの特徴の一つですが、その機序として電子伝達系に必要な NAD 合成酵素の誘導があります。NAD が増えれば還元型 NADH も増えて糖化でダメージを受けた電子伝達系の流れを回復させて本来の ATP 合成が回復し最終的にオーソドックスな血糖依存性インスリン分泌をさせるようです。従って SU 受容体や GLP-1 受容体との関連は無い薬と言えます。

・**⑪電子伝達系複合体Ⅰ**をイメグリミンは競合的に、メトホルミンは非競合的阻害します。審査報告書には糖尿病時には複合体Ⅰが活性化、複合体Ⅲが抑制され活性酸素種(ROS)が出やすくなり電子伝達系に障害を与えるような表現があり、イメグリミンは複合体Ⅰの阻害作用と複合体Ⅲの回復作用をもち ROS 量を減らしミトコンドリアへのダメージを軽減しその機能を回復させます。イメグリミンの複合体Ⅰ阻害作用は一見電子伝達系にダメージを与えそうですが基質 NADH 量が多いとイメグリミンの阻害作用は弱くなりほどよい ATP 合成を維持できると考えられそうです。一方のメトホルミンは非競合的に複合体Ⅰを阻害するためインスリン分泌を起こしづらい薬と言えるでしょう。

・メトホルミンは非競合的に複合体Ⅰを阻害するため基質 NADH が消費されず増加します。また NADH のシャトル機構も阻害するため細胞質内で NADH が過剰になり、これがピルビン酸から乳酸への変化を促進します。イメグリミンは競合的阻害薬のため**⑨乳酸アシドーシス**を起こしにくいと考えられます。しかし競合的とは言え電子伝達系の一部を阻害するのにミトコンドリア機能改善薬と言えるのでしょうか(本当にインスリン分泌できるのでしょうか)？逆にメトホルミンはインスリン非依存の血糖降下薬の位置付けですが、実はインスリンを分泌できなかった**残念な薬**と言えそうです。

☛今後の臨床評価に注目ですが、個人的にはイメグリミンは乳酸アシドーシス発生の可能性を極めて低くしたビグアナイド系薬ではないかと思った次第です。　(終わり)

## 432)アルブミン関連の話題を二つ　（2022年7月27日）

前431号に引き続き、アルブミンに関する話題を二つ紹介します。ご存知の方も多いと思いますが復習という意味でごらんください。

### 1. 微量アルブミン尿の単位「ｍｇ/ｇクレアチニン」とは

糖尿病性腎症における「早期腎症期(第２期)」の診断はｅＧＦＲと微量アルブミン尿の二つで決められます。この時の尿中のアルブミン量は尿アルブミン/クレアチニン比が３０～２９９mg/gCr とされていますが、なぜ１日のアルブミン排泄量(mg/日)で表現されないのでしょうか？なぜクレアチニン(Ｃｒ)との比で表現されるのでしょうか？

大きな理由として１日蓄尿という作業が必要になるため日常の診療ではなかなか困難な点があげられます。糸球体ろ過量(ＧＦＲ)も正式に測定するには時間がかかるため推測値であるｅＧＦＲが用いられているように、尿中のアルブミン量も随時に採尿した時のアルブミン濃度を利用した簡便な推測値で評価したくなるわけで、これがクレアチニンとの比として表現される理由になります。

微量にアルブミンが尿中に出始めるのはまだ腎障害が軽度な段階でＧＦＲもほぼ低下していない時期になります。その時のクレアチニンの１日排泄量は成人では約１ｇとなります。そこで随時に採尿した尿中のアルブミン濃度Ａとクレアチニン濃度Ｃを測定します。この時のＡとＣの比は、それぞれの１日排泄量の比とほぼ一致するとします。アルブミンの１日排泄量をＸｍｇとすると

**アルブミン濃度の絶対値Ａ/クレアチニン濃度の絶対値Ｂ＝Ｘｍｇ/クレアチニン１ｇ**

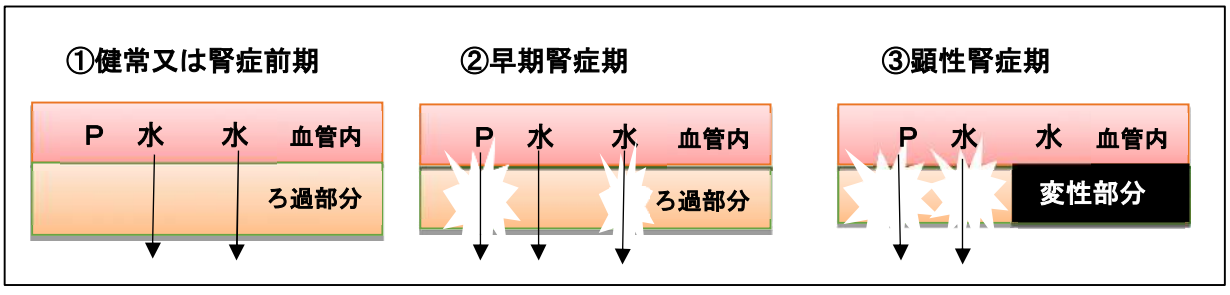
が成立します。知りたいのはＸですからＸはＡ÷Ｂで、単位は１ｇクレアチニンあたりのアルブミンｍｇとなり「ｍｇ/ｇＣｒ」と表現されます。クレアチニンの１日排泄量が１ｇであれば、アルブミンＸｍｇも当然１日排泄量に相当しますから、比とは言えアルブミンの１日排泄量を表わすことになります。

しかし、クレアチニンの１日排泄量が全ての人で１ｇなのか？またＧＦＲが低下すれば当然１ｇより小さくなるではないか？という疑問もでてきますが、あくまでも腎機能低下初期段階の腎症早期発見の手段なので、早期腎症時期であれば、この推測値が簡便な手法で、わりと正確であると解釈できます。

ちなみに**尿アルブミン定量検査の保険適用**の範囲は腎症第１期又は第２期という**早期の段階**に限定されています。

**【腎症の進行モデル図】**☞詳細はYoutube版で解説しています。

試みに腎症の進行状況のモデル図を作ってみました。Ｐはタンパク質、水は水やクレアチニンです。①の健常状態ではろ過部分のフィルター機能が発揮され水しかろ過しません。②の早期腎症ではろ過部分が一部破綻し負電荷効果(本ﾆｭｰｽ431号参照)も弱まり低分子量のアルブミンでさえ通過可能となり尿




中へ混入し始めます。③の顕性腎症ではろ過部分の破綻が進み、また破綻したろ過部分が変に修復されて水も通さない変性部分ができてＧＦＲが急速に低下しはじめます。さらに腎不全期になると変性部分が増えて、ますますＧＦＲが低下し、最終的には尿もタンパク質もでない透析療法期に入ります。

## 2.低アルブミン血症の時の血清カルシウム値には、なぜ補正が必要なのか

前号では重篤な肝障害で低アルブミン血症になった時の血清カルシウム(Ca)値は補正が必要で、その際には『**Payne の式：補正 Ca 値(mg/dL)＝実測 Ca 値(mg/dL)＋(4－アルブミン値(g/dL))**』で求めるのが一般的であると紹介しました。血中のカルシウムの存在比率は、$Ca^{2+}$単独つまり遊離型が５０％、アルブミンとの結合型が４０％、他のイオンとの結合型が１０％とされています。一般的な血清 Ca の検査法では血中に存在する遊離型、結合型を問わず Ca を合計した値でしか算出できず、基準値を 8.4～10.4mg/dL としています。また薬理活性をもつ Ca は遊離型なので薬理活性型が 4.2～5.2mg/dL 相当含まれている計算になり、これが真の基準値であるという言い方もできるのではないでしょうか？

いくつかの Payne の式の解説をみていますと、低アルブミン血症になると「アルブミンと結合する Ca が少なくなる」と説明しています。そして血清 Ca 測定は血中のすべての Ca を測定するため「血清 Ca 値はアルブミンと結合する Ca が少なくなる分だけ低値になる」としています。

薬理活性を持つ Ca は遊離型なので、本当は遊離型 $Ca^{2+}$がどの程度存在しているかを知りたいわけですが、全体の Ca 値が低下していると遊離型 $Ca^{2+}$も低下していると見なしがちです。ところが遊離型 $Ca^{2+}$は基準内を保つ場合も多いようで、誤って低 Ca 血症と判断してしまうリスクがでてきます。

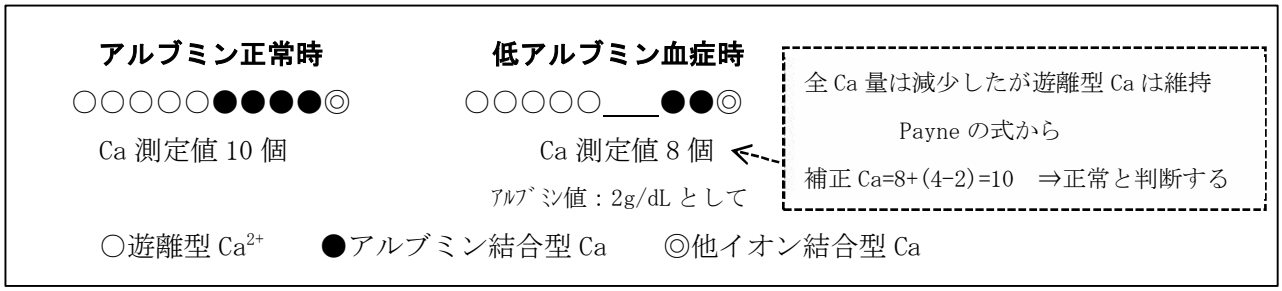
そこで見かけ上の低 Ca 血症を補正するために血清アルブミン値に応じた補正をかけてやることで「本当は低 Ca 血症ではないですよ」と理解させるわけです(下モデル図参照)。

たとえばアルブミン値が 3.0ｇ/dL の低アルブミン血症の人の血清 Ca 値が 7.7mg/dL だった場合

補正 Ca 値＝7.7+(4-3)=8.7 となり基準値内に入り、本当は低 Ca 血症ではないと判断します。

ところでアルブミン量が血中から減ったとしても、それに結合していた Ca は単純に遊離型の $Ca^{2+}$となって血中に存在するのではないかという疑問が出てきませんか？つまり血中の全 Ca 値は変化しないのではないか？この疑問を解く鍵は薬理作用をもつ$Ca^{2+}$の濃度だと思われます。血中の Ca 濃度は 8.4～10.4mg/dL という狭い範囲に厳格に保たれます。実際は薬理活性をもつ遊離型 $Ca^{2+}$の濃度が 4.2～5.2mg/dL の間に厳格に保たれていると考えるべきでしょう。この調整役の一つとして血中の$Ca^{2+}$を感知する副甲状腺の Ca 受容体があります(Ca 受容体の作動薬にはｼﾅｶﾙｾﾄ、ｴﾎﾞｶﾙｾﾄ、ｳﾊﾟｼｶﾙｾﾄがあります)。血中 $Ca^{2+}$が増えれば PTH 分泌を抑制し血中 Ca 値を減らし、血中 $Ca^{2+}$が減れば PTH 分泌を増やして血中 Ca 値を増やします。つまりアルブミンに結合していた Ca が血中アルブミン量が減って $Ca^{2+}$として遊離型になったとしても既に遊離型が基準値内になっていたら、この新たに遊離してきた $Ca^{2+}$は過剰分にしかならず PTH 分泌低下につながり骨に回収されるか体外へ排泄されてしまうと考えられます。

つまりアルブミンが減少すればそれに伴ってアルブミン結合型 Ca も血中からなくなるものの、必要な遊離型 $Ca^{2+}$はしっかり維持されているという話になります。ですから見かけ上の低 Ca 値にだまされないように Payne の式が有用であるという話にもなりますが、この式もあくまでも推測するための概算式なので真の低 Ca 血症を見逃さない対応も必要だとされています。　　(終わり)



## 431)アルブミンの身上書　（2022年7月20日）

糖尿病の学習会で糖尿病性腎症を取り上げると「微量アルブミン尿」という用語が出てきます。今回は、そのアルブミンに焦点を当てた話になります。

### （1）出生地

・肝臓

☛肝臓の機能が大きく損なわれる疾患(肝硬変、肝癌など)では低アルブミン血症となる。

### （2）体型および性格

・アミノ酸585個から構成される一本鎖の小さめのタンパク質で、体重は66,500ダルトン(66,000とする資料が多いが、ここでは「赤十字アルブミン25%静注」のインタビューフォームを参考とした)。

・高次構造をとり、その1分子の直径は約6nm。中性条件下では全体として「負」に荷電している。

### （3）居住場所

・肝臓で1日6～12ｇが合成され、総量の40%が血管内、60%が血管外の組織間液や細胞内に存在するが細胞内に入ったアルブミンは分解されアミノ酸になるので血管外では組織間液での存在比率が大きいと思われる。

☛アルブミンの毛細血管外への移動は毛細血管に存在するすき間の大きさに依存するが、そのすき間は臓器や組織により異なる。肝細胞では水と同様の移動が可能だが腎臓の糸球体毛細血管※での移動はほぼ困難である。

**※糸球体毛細血管**：多くの毛細血管は2層構造をとるが糸球体毛細血管は3層構造をとる。そこには8nm程度の多数の孔が存在しており負に荷電したアルブミンの直径が6nmなので通過は可能であるが、実際には血管壁にある負に荷電した多くの構成タンパク質が静電的な反発をして通過(糸球体ろ過)ができない。たとえ通過できたとしても近位尿細管で再吸収されて健常時尿にアルブミンやタンパク質は検出されない。高血糖で糸球体の毛細血管が障害されると負の電荷機能が消失しはじめ微量のアルブミンがろ過され始める。これを「微量アルブミン尿」と呼び早期腎症期にあたる。高血糖による障害がさらに進むと糸球体ろ過量も急速に減少するので早期腎症期段階での十分な血糖コントロールが腎症の進行を食い止められるとされている。

・血漿中のアルブミン濃度は3.8～5.2g/dL(%)。

☛血漿中には100種類以上の血漿タンパク質が存在するがアルブミンの存在比率は50～65%で圧倒的に大きな存在になっている。グロブリン系タンパク質の30～35%、α1酸性糖タンパク質※の3%と続くが、残りの血液凝固系タンパク質などの存在比率は極わずかと言える。

**※α1酸性糖タンパク質(AGP)**：外傷、炎症性疾患、腎障害時などの炎症で増加する誘導性タンパク質で塩基性薬物(ｼﾛﾄﾞｼﾝ「ﾕﾘｰﾌ®」が有名である)と血中で強く結合する。

### （4）定められたその後の運命

・肝臓で生まれたアルブミン達はすぐに血液中に移動し、さらに血流にのり全身の血管を訪問して(5)項の職歴の業務を血管の内外を問わず遂行する。

・アルブミン達は14～18時間(半減期)で分解されて半分に減少する。

☛鉄欠乏や溶血などで血糖値の指標であるHbA1c値が正しく評価されない場合にアルブミンに結合したブドウ糖の比率(グリコアルブミン;GA)で平均血糖値(過去約2週間)を評価できる。

・アルブミンの人生終焉の地は筋肉や皮膚である。そこで分解され天寿を全うする。しかし肝臓や腎臓でも分解されるという報告もあり特定の臓器で分解されるわけではないらしい。

☛アルブミンは死してなおアミノ酸となって種々のタンパク質合成の原料となって活躍する。

**（５）職歴**

**①メンテナンス業**

**1)血管内浸透圧調整作業**

アルブミンは血漿蛋白質の多数派であり細胞内へは移行しにくいのでアルブミンの存在量は血管内の浸透圧形成に重要な役割を果たす。

☛肝硬変などで肝臓でのアルブミン合成が著しく減少すると血管内浸透圧が下がるため血管内水分を血管外へ放出して浸透圧を維持しようとする。組織内液でも同様の現象が起こり臓器組織内へ水の移動が起こり浮腫となる(肝性浮腫)。

**2)血液 pH 調整作業**

アルブミンは塩基性アミノ酸や酸性アミノ酸で構成された両極性タンパク質のため緩衝作用を発揮し血液の pH を調整する。なお血液中の酸塩基平衡の調整の約 65%は重炭酸緩衝系、約 30%はヘモグロビン緩衝系、約 5%が血漿蛋白質系、約 5%がリン酸緩衝系と言われている。

☛アシドーシス治療では重炭酸イオン系薬(ﾒｲﾛﾝ®注等)がよく利用されている。

**②配送業**

**対象商品：**酸性薬物、脂肪酸、アミノ酸、カルシウム、ビリルビン、ホルモンなど多数あり。

・アルブミンの塊りの表面は様々なアミノ酸残基が露出しており電気的、疎水的な結合が可能であるが構造上から酸性薬物に対しては 3 つの特定の結合サイト(ワルファリンサイト、ジアゼパムサイト、ジギトキシンサイト)が知られている。

・脂肪酸はアルブミンと 100%結合するため糸球体ろ過されない。

・アミノ酸を臓器へ配送できるがアルブミン自身も細胞に取り込まれ分解されアミノ酸の供給源となる。

・血中のカルシウムイオンは 50%が遊離型、40%がアルブミンとの結合型、10%が他のイオンとの結合型として存在する。遊離型のみが薬理活性があり、かつ糸球体ろ過される。なお低アルブミン血症状態の時の血清 Ca 測定値は Payne の式(補正 Ca 値=実測 Ca 値＋(4－アルブミン値))による補正が必要となる。

・老化した赤血球(寿命は約 120 日)は脾臓で分解され、赤血球内にあったヘモグロビンはそこでビリルビンに変化してからアルブミンと結合して血中を移動して肝臓に運ばれてアルブミンから離れた後にグルクロン酸抱合(直接ビリルビン)される。さらに胆汁に混ざり消化管へと排泄される。

・糖質コルチコイドホルモン(コルチゾール)の場合、血漿中では 90%以上が血漿タンパク質と結合する。結合する血漿タンパク質にはコルチコステロイド結合グロブリン(CBG)とアルブミンの 2 つがある。CBG の方がコルチゾールとの親和性が高いが結合総数はアルブミンの方が多いとされる。

**③ガードマン業**

アルブミンには抗酸化作用があるとされ体内の成分を過剰な酸化からガードしている。活性酸素による酸化をアルブミンが代わりに受けて他の物質が酸化されるのを防ぐという説もあるが、アルブミンが配送する尿酸やビリルビンが活性酸素やラジカルを実際に捕捉するため、アルブミンは補佐的な役割をするという説の方が有力なようである。

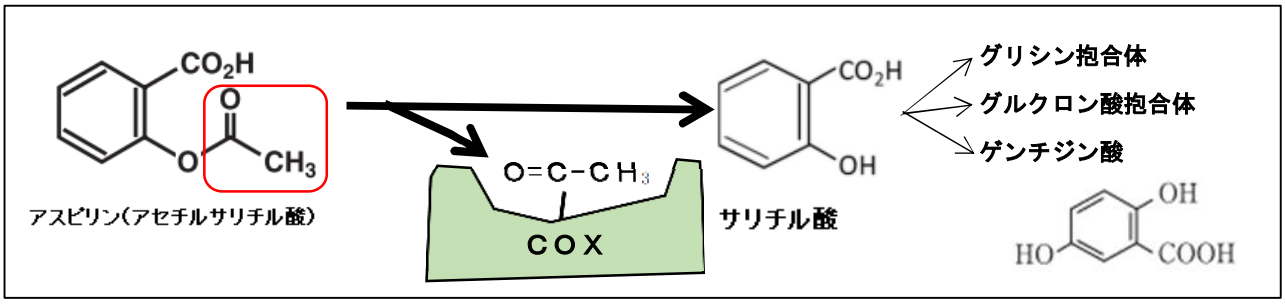
☛尿酸と構造が似るアロプリノールも活性酸素除去作用(抗炎症に)が知られている。　　(つづく)

## 430）サリチル酸系の薬　（2022 年 7 月 13 日）

アスピリン(アセチルサリチル酸)の代謝物がサリチル酸で、アスピリンはシクロオキシゲナーゼ(ＣＯＸ)を阻害する解熱鎮痛消炎薬としても利用されていますが今では抗血小板薬としての利用が多いと思います。一般用医薬品ではアスピリンの関連化合物であるエテンザミドがアセトアミノフェンとカフェインを組み合わせた「ＡＣＥ処方」としてよく利用されている印象があります。今回は登録販売者テキストでは「サリチル酸系解熱鎮痛成分」に分類される成分についてのまとめになります。

### 1. アスピリンの作用と代謝

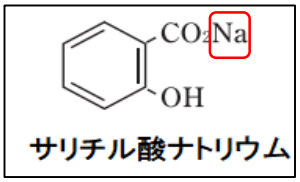
アスピリン(下図左)はサリチル酸(下図右)にアセチル基が結合した構造をしています。




アスピリンの作用はＣＯＸの活性部位があるポケット部分に入り、自らのアセチル基を外してＣＯＸのセリンの水酸基をアセチル化することでＣＯＸを不可逆的に阻害します。残ったサリチル酸はグリシン抱合体、グルクロン酸抱合体、さらに水酸化されたゲンチジン酸などへと変化し排泄されます。サリチル酸とゲンチジン酸にも解熱鎮痛作用があるとされますが、サリチル酸のＣＯＸ阻害作用はかなり弱いとされています(ポケット部には入れるもののアラキドン酸との競合性が弱いと思われます)。

### 2. サリチル酸の作用と応用

サリチル酸は前述のように弱いＣＯＸ阻害作用をもってはいますが、皮膚や粘膜に対する刺激が強く上皮細胞を破壊するため外用薬としてしか利用されません。代表例が医療用や一般用薬で販売されているスピール®膏でサリチル酸の皮膚軟化溶解作用を利用した製剤になります。主に角質を溶解するとされています。一般用薬ではイボコロリ(第２類医薬品)も有名ではないでしょうか。さらに外用薬としては抗菌作用、抗真菌作用、本来の抗炎症作用も期待されニキビ用薬などに配合されている場合があります。また活性酸素を消去する作用があるとされています。アスピリンの分解物として体内でサリチル酸ができますが、すぐに他の物質に変換されるのでサリチル酸の持つ刺激性はあまり問題にならないのかもしれません。しかし、これがアスピリンの胃腸障害の強さにも関係しているのかもしれません。一方、サリチル酸のナトリウム塩(右図)はＣＯＸ阻害による鎮痛消炎作用を利用した静脈注射(ｶｼﾜﾄﾞｰﾙ®注等)があります。Ｎａ塩にするかしないかで治療目的が全く異なってくるので不思議です。




### 3. サリチル酸と構造が似た医薬品群

フェノールにカルボキシル基(ＣＯＯＨ基)が付いた形を基本にした構造体になりますが、登録販売者用テキストでは①解熱鎮痛作用を期待する内服薬と②鎮痛作用を期待する外用薬の二つに分かれます。

**①解熱鎮痛作用を期待する内服薬**

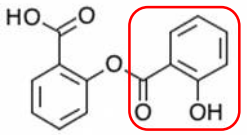
アスピリンの他にはサザピリン、エテンザミド、サリチルアミドがあります(下図)が機序はＣＯＸに対するアラキドン酸との拮抗作用になります(アスピリンと違い不可逆的な阻害作用ではありません)。

**1. サザピリン**：二つのサリチル酸がエステル結合をした形になっています。医療用薬にはありませんが、

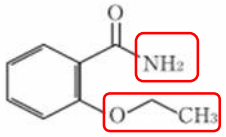
一般用薬でも一般配置兼用薬のフロリン®の１製品だけで、おまけに同系薬であるエテンザミドまでが配合されています。サザピリンはアスピリンと同様にライ症候群の発症との関連性が示唆されているので１５歳未満の小児には禁忌になっています。

2. **エテンザミド**：サリチル酸のカルボキシル基部分がアミド結合に、水酸基部分がエタノールとのエーテル結合になっています。エテンザミドは体内でサリチルアミドへも変化しエテンザミドとサリチルアミドが解熱鎮痛消炎作用を示します。またエテンザミドは痛みの伝わり(神経伝達)を抑える作用が強いとされ筋弛緩薬メトカルバモールと配合され筋肉の異常緊張を伴う痛み止め薬などに利用されています。医療用薬は製剤原料用しかなく薬局製剤で広く利用されているかと思います。一般用薬ではアスピリン配合薬の４倍近くも多い２６４種類の配合薬の製品があります。

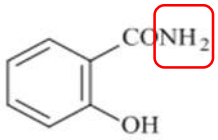
3. **サリチルアミド**：サリチル酸のカルボキシル基部分がアミド結合になっています。医療用ではＰＬ配合顆粒などに配合されていますが、一般用薬では８製品しかありません。



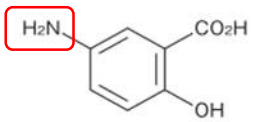
サザピリン



エテンザミド



サリチルアミド



メサラジン

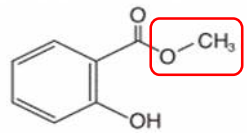
**※メサラジン**：ペンタサ®錠で知られる潰瘍性大腸炎やクローン病の治療薬です。構造を見ると明らかにサリチル酸の仲間で、5-アミノサリチル酸です。機序は炎症細胞から放出される活性酸素を消去し炎症を抑制することなどによるとあります(サリチル酸の項参照)。

**②鎮痛作用を期待する外用薬**

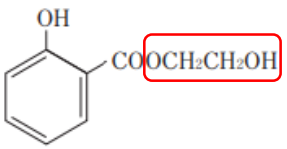
登録販売者用テキストではサリチル酸メチルとサリチル酸グリコールが紹介されています。鎮痛作用を期待されるので、作用機序はＣＯＸ阻害作用だと思ってしまいますが、サリチル酸が持っている局所刺激作用を利用したもので、登録販売者用テキストによると「主として局所刺激により患部の血行を促し、また末梢の知覚神経に軽い麻痺を起こすことにより鎮痛作用をもたらす」とあります。ここでの知覚神経の麻痺の記述はエテンザミドの神経伝達抑制作用を想起させます。

1. **サリチル酸メチル**：サリチル酸のカルボキシル基がメタノールとエステル結合した構造で、医療用薬ではＭＳ温シップやＭＳ冷シップ、スチックゼノールＡなどの製品に配合されています。一般用薬では多数の製品があります。

2. **サリチル酸グリコール**：サリチル酸のカルボキシル基とエチレングリコールの一方の水酸基がエステル結合した構造で、医療用薬では発売中止になったＧＳプラスターＣに配合されていました。一般用薬では多数の製品があります。



サリチル酸メチル



サリチル酸グリコール

以上、サリチル酸系の薬にはＣＯＸ阻害作用以外の作用もあり、その誘導体のわずかな違いにより臨床効果に差が生まれるのだと知り、個人的に改めて驚いたという話でした。

（終わり）

## 429）ワルファリンと抗菌薬　（2022 年 7 月 2 日）

先日、抗菌薬の症例検討をしていた際に、別件としてワルファリン投与中の患者さんに抗菌薬を投与する際には何がベスト(ベター？)かという歯科医からの質問を受けた薬剤師がいました。抗菌薬の添付文書には抗菌薬がビタミンＫを産生する腸内細菌を死滅もしくは減少させるためビタミンＫ不足になる可能性があるとの注意書きにとどめている抗菌薬もあればワルファリンとは併用注意との相互作用を掲載している抗菌薬も少なくありません。今回はこの周辺の話題になります。

### 1.ワルファリンとビタミンＫの関係(復習)

今さら言うまでもない常識ですが、体内には血液凝固系が存在しており、様々な凝固因子と呼ばれる蛋白質がその反応系に関与しています。その凝固因子のうち第Ⅱ因子(プロトロンビン)、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子が肝臓でビタミンＫを利用して生合成されます。血栓症など血液の凝固が関連する疾患では凝固因子の活性を阻害する薬が利用されていますが、代表的な薬がワルファリンでビタミンＫと拮抗することで前述した４つの凝固因子の肝臓での生合成を阻害します。

ビタミンＫには$K_1$と$K_2$の２種類がありますが生理活性は同等とされています。$K_1$は主に植物の葉緑体で合成され、$K_2$は微生物により合成されますから、$K_1$は青物野菜(パセリ、春菊、モロヘイヤ、ホウレンソウ、ブロッコリーなど)に多く含まれており、$K_2$は納豆菌が関わる納豆製品に多いという具合になります。これらの食材の量やビタミンＫを産生する腸内細菌の数が多ければ、ワルファリンの抗凝固作用が阻害され治療効果を減じてしまう結果となります。ビタミンＫの産生量は個人で大きく差が出そうです。それがワルファリンの PT-INR 依存の投与量設定にもつながっているのかもしれません。

また経口摂取の不良な患者さんや非経口栄養(ビタミンＫ配合されていない注射や経管栄養)の患者さんや全身状態の悪い患者さん、さらに高齢患者さんではビタミンＫ欠乏になりがちと言われ多くの抗生剤添付文書でも注意喚起されています。

### 2.ワルファリンの作用を増強する抗菌薬と想定される相互作用の機序

ワルファリン(ワーファリン®：エーザイ)の添付文書をみていますと、ワルファリンの出血傾向を助長するため併用注意となっている抗菌薬は作用機序別に次の①～⑥に分けられます。

**①ビタミンＫを産生する腸内細菌を抑制する**

＊ビタミンＫ産生を抑制することで血液凝固因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)の生成量が減じるためワルファリンの出血傾向が助長される。

**対象抗菌薬**：**ペニシリン系、セフェム系、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、クロラムフェニコール系**。

**②肝臓でワルファリンを代謝する酵素(ＣＹＰ２Ｃ９、１Ａ２、３Ａ４)の抑制**

＊ワルファリンのＳ異性体はほぼ CYP2C9 で、Ｒ異性体は主に CYP1A2 で代謝された後 CYP3A4 で代謝が進みます。またＳ異性体はＲ異性体の約５倍の抗凝固作用を持っているため、CYP2C9 の阻害薬が特に注目されることになります。肝臓における CYP の存在量比は 3A4 が 28%、2C9 が 20%、1A2 が 12%と報告されており、Ｓ異性体を代謝する CYP2C9 の量が比較的多いため、この酵素を阻害する薬剤の影響をワルファリンは受けやすいと考えられます。ただし CYP2C9 の阻害薬としてはフルオロウラシル系抗がん薬、ミコナゾール等のアゾール系抗真菌薬が有名で今回対象とする抗菌薬は主として CYP3A4 や CYP1A2 の阻害薬になります。

**対象抗菌薬**

・**マクロライド系**：主として CYP3A4 阻害：エリスロマイシン(ｴﾘｽﾛﾏｲｼﾝ)、クラリスロマイシン(ｸﾗﾘｼｯﾄﾞ)、ロキシスロマイシン(ﾙﾘｯﾄﾞ)

☛ロキシスロマイシンの CYP3A4 阻害作用は他の 2 成分より弱い。またアジスロマイシン(ｼﾞｽﾛﾏｯｸ)はワルファリンとは併用注意だが機序は不明⑥となっている。

**・キノロン系**：シプロフロキサシン(ｼﾌﾟﾛｷｻﾝ;添付文書では 1A2 阻害)、レボフロキサシン(ｸﾗﾋﾞｯﾄ)、モキシフロキサシン(ｱﾍﾞﾛｯｸｽ)

☛ワルファリンの添付文書では言及されていないが各キノロン系薬の相互作用に記載されている。ただシプロフロキサシン以外いずれのキノロン系薬もＣＹＰへの関与はほとんどないと考えられている(併用注意になっていないがプルリフロキサシンとシタフロキサシンには軽度の CYP1A 阻害があるとインタビューフォームでは紹介されている)。

**<u>③血漿蛋白質からの遊離促進</u>**

＊ワルファリンの血漿蛋白質アルブミンとの結合率は 90～99％と高いため、他のアルブミンとの結合率の高い薬品との併用はワルファリンの遊離を促しワルファリンの出血傾向を助長する。

**対象抗菌薬**

**・キノロン系**：レボフロキサシン(ｸﾗﾋﾞｯﾄ)、モキシフロキサシン(ｱﾍﾞﾛｯｸｽ)

☛ワルファリン添付文書での記載はないが各キノロン系薬には記載されている。代謝阻害と血漿蛋白質からの遊離促進の二つの機序があるとされている。②項で示したようにこれらのキノロン系の CYP 阻害作用はほぼ無いので代謝阻害は CYP 以外で起きているかもしれない。

☛レボフロキサシンの血漿蛋白質結合率は 26～36％、モキシフロキサシンは 50％と決して高くはないためワルファリンの血漿蛋白質からの遊離促進への寄与は少ないのではないかと考えられる。

**<u>④Ｃａイオンとキレート形成</u>**

＊ミノサイクリンとテトラサイクリンの添付文書での記載から血液凝固に必要なＣａイオンがこれらの抗菌薬とキレートを形成するため血液凝固系のプロトロンビンなどのＣａイオン依存性の反応が抑制され凝固が遅れ、ワルファリンの出血傾向を増強する。

**対象抗菌薬**

**・テトラサイクリン系**：ミノサイクリン(ﾐﾉﾏｲｼﾝ)、テトラサイクリン(ｱｸﾛﾏｲｼﾝ V)

☛ドキシサイクリン(ﾋﾞﾌﾞﾗﾏｲｼﾝ)には該当する記載はない。

**<u>⑤血小板機能の抑制</u>**

＊**ユナシン**®の添付文書では「ペニシリンが血小板凝集抑制作用を持つ」としている。ワルファリンの抗凝固作用を別の機序から増強するという意味になる。その一方でビタミンＫ欠乏症状の副作用も記載されているのでビタミンＫ産生細菌の抑制①もあると考えられる。

☛ペニシリンの血小板凝集抑制作用は血小板受容体への凝集素の結合阻害説(ｸﾞｯﾄﾞﾏﾝ・ｷﾞﾙﾏﾝ薬理書)があるようですがあまり一般的ではなく、骨髄毒性に伴う血小板減少が重大な副作用として添付文書に掲載されています。従ってワルファリンとの相互作用を考える上では特殊すぎる印象がありますので、ビタミンＫ産生細菌の抑制①で考えるべきでしょう。

**<u>⑥機序不明</u>**

＊添付文書では「ワルファリンと併用注意」になっているが機序不明となっている抗菌薬。

**対象抗菌薬**

**・マクロライド系**：アジスロマイシン(ｼﾞｽﾛﾏｯｸ)

☛アジスロマイシンは血漿蛋白質との結合率が 12.2～20.3％と低いため蛋白質遊離促進は考えにくいが、CYP3A4 での代謝が一部で推測されておりワルファリンの代謝と競合している可能性を否定できない。

・**キノロン系**：ノルフロキサシン(ﾊﾞｸｼﾀﾞｰﾙ)、ガレノキサシン(ｼﾞｪﾆﾅｯｸ)

☛血漿蛋白質結合率ではノルフロキサシンは 2.2～6.4%、ガレノキサシンは 79～80%とあったことから、少なくともガレノキサシンは蛋白質遊離促進の機序が関与している可能性が考えられたが、ノルフロキサシンの機序は蛋白結合率も低く CYP の関与もないため不明である。

**⑦ワルファリンとの相互作用記載無し**

＊今回調べた抗菌薬３４成分中、１７成分でワルファリンとの相互作用の記載はなかった。

**対象抗菌薬**

・**βラクタム系薬**：アンピシリン、アンピシリン/クロキサシリン、セファレキシン、セファクロル、セフカペンﾋﾟﾎﾞｷｼﾙ、セフテラムﾋﾟﾎﾞｷｼﾙ、セフポドキシムﾌﾟﾛｷｾﾁﾙ、セフロキサジン、セフロキシムｱｷｾﾁﾙ、ファロペネム、テビペネムﾋﾟﾎﾞｷｼﾙ

・**マクロライド系薬**：ジョサマイシン

・**リンコマイシン系薬**：クリンダマイシン

・**キノロン系薬**：ロメフロキサシン、プルリフロキサシン、シタフロキサシン、トスフロキサシン

## 3. まとめ

ざっと内服抗菌薬の添付文書をながめていても様々な機序でワルファリンの出血傾向を増強する抗菌薬があるのだと分かります。以下、調査した３４成分(別表)についてのまとめになります。

①ワルファリンと相互作用で「禁忌」の抗菌薬はなく、「併用注意」が３４成分中１７成分(５０%)で、相互作用の記載がない抗菌薬も５０%だった。

☛併用注意扱いなので、患者さんの状況にもよりますがワルファリンと併用されていたとしても疑義照会までする必要は無いと思われます。患者さんへの注意喚起と経過観察扱いでしょうか。

②βラクタム系薬(ペニシリン系、セフェム系、ペネム系、カルバペネム系)でワルファリンとの相互作用記載があったのは１６成分中５成分(約３０%)程度だったが、ビタミンK欠乏に関する注意喚起があった成分は１００%だったのでβラクタム系薬は潜在的に腸内細菌に影響を与えやすい抗菌薬だと思われた。

③マクロライド系薬はワルファリンとの相互作用記載があったのは５成分中４成分(８０%)と多かったが、ビタミンK欠乏に関する記載はすべてにおいて無かった。これは出血傾向に関わる機序が主にワルファリンの代謝遅延によるためと思われた。

④テトラサイクリン系薬は調査した３成分中すべてにワルファリンとの相互作用が記載されており、かつビタミンK欠乏に関する注意が記載されていたので、テトラサイクリン系薬もβラクタム系薬と同様に腸内細菌に影響を与えやすい抗菌薬と思われた。

⑤キノロン系薬はワルファリンとの相互作用記載は９成分中５成分(５６%)であったが、いずれもビタミンK欠乏に関する注意喚起記載はなく腸内細菌への影響が少ないのではないかと思われた。

☛下痢、軟便などの副作用があるのであくまでもビタミンK産生腸内細菌への影響が少ないと解釈すべきでしょう。

そこで、冒頭で紹介したワルファリン治療中への歯科診療での抗生剤投与には何がベターかという問いかけへの回答になりますが、担当薬剤師が調べた範囲内ではセフェム系ならばフロモックス®、マクロライド系ならばジスロマック®だったそうです。それらを検証してみましょう。

1. **フロモックス**：ビタミンK欠乏への注意はあるもののワルファリンの相互作用の記載はない。血漿蛋白質結合率は４５%でワルファリンの９０%以上と比べても少なくワルファリ

ン遊離促進も少なそうだというので、選択肢になりそうです。後は歯科領域への適応症の問題になりますが、歯周組織炎、歯冠周囲炎などがありますから大丈夫のような気がします(歯科報酬については知識がないのですが)。

**2. ジスロマック**：ワルファリンとの相互作用記載はあるものの、他のマクロライドと比べてＣＹＰとの関係性が明確でないこと、また他のマクロライドと比べて血漿蛋白質結合率が２０％未満と低いことから、選択肢になりそうです。適応症には歯周組織炎、歯冠周囲炎があるので歯科領域でも十分利用できそうです。

（終わり）

次頁以降に保険薬局で処方を受けそうな抗菌薬とワルファリンとの相互作用を調べた結果を表にして示しておきます。実際に応用される場合はその時の添付文書を十分に調べてから応用してください(転記ミスもあると思われます)。

各項目の意味は以下のとおりです。

**系統：**PC 系；ペニシリン系、Cephem 系；セフェム系もしくはセファロスポリン系、Penem 系；ペネム系、CP 系；カルバペネム系、MC 系；マクロライド系、LCM 系；リンコマイシン系、TC 系；テトラサイクリン系、NQ 系；ニューキノロン系もしくはキノロン系

**相互作用：**相互作用の項目で併用注意にワルファリンが掲載されている分について記載。ユナシンの抗凝血薬は抗血小板薬を含む表現とみた。

**慎重投与：**ビタミンＫ欠乏になりやすい人とは「経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者」をいう。

**高齢者：**添付文書の高齢者の項目で「高齢者ではビタミンＫ欠乏による出血傾向があらわれることがある」の記載があった抗菌薬を意味する。

**副作用：**添付文書のその他の副作用で「ビタミンＫ欠乏症(低プロトロンビン血症、出血傾向等)」の記載のある抗菌薬を意味する。なおアジスロマイシンはプロトロンビン時間(ＰＴ)延長の記載のみだった。

**血漿蛋白質結合率：**各抗菌薬のインタビューフォームや添付文書より引用した。ワルファリンの血漿蛋白質結合率は９０％以上と高いので、その値に近い抗菌薬ほど併用した場合にワルファリンの遊離が促進されると考えられる。

**相互作用機序：**本文の①～⑦を引用したが概略は以下のとおり。

①ビタミンＫ産生腸内細菌の抑制
②ワルファリンを代謝する酵素の阻害
③ワルファリンが結合している血漿蛋白質からの遊離促進
④Ｃａと抗菌薬がキレートを形成するため、Ｃａ不足からの血液凝固抑制
⑤血小板機能を抑制することでワルファリン効果を増強する(ユナシンのみの記載)
⑥ワルファリンとの併用注意記載があるものの、その機序が不明のもの
⑦ワルファリンとの相互作用記載が無いもの

| 一般名 | 先発薬名 | 系統 | 相互作用<br>併用注意 | 慎重投与 | 高齢者注意 | 副作用 | 血漿蛋白結合率 | 相互作用機序 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **アンピシリン** | ビクシリン | PC 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 8～20% | ⑦ |
| **アンピシリン/クロキサシリン** | ビクシリンS | PC 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | ｸﾛｷｻｼﾘﾝ 94% | ⑦ |
| **スルタミシリン（ｱﾝﾋﾟｼﾘﾝ/ｽﾙﾊﾞｸﾀﾑ）** | ユナシン | PC 系 | **抗凝血薬** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | ｱﾝﾋﾟｼﾘﾝ：31.8%<br>ｽﾙﾊﾞｸﾀﾑ：28.8% | ⑤ |
| **アモキシシリン** | サワシリン | PC 系 | **ワルファリン** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 13.9～30.3% | ① |
| **アモキシシリン/クラブラン酸** | オーグメンチン | PC 系 | **ワルファリン** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | ｸﾗﾌﾞﾗﾝ酸 12.1～17.0% | ① |
| **セファレキシン** | ケフレックス | Cephem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 15% | ⑦ |
| **セファクロル** | ケフラール | Cephem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 23.1% | ⑦ |
| **セフジニル** | セフゾン | Cephem 系 | **ワルファリン** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 73.1% | ① |
| **セフィキシム** | セフスパン | Cephem 系 | **ワルファリン** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 70.2～72.0% | ① |
| **セフカペンﾋﾟﾎﾞｷｼﾙ** | フロモックス | Cephem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 45% | ⑦ |
| **セフテラムﾋﾟﾎﾞｷｼﾙ** | トミロン | Cephem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 74.6% | ⑦ |
| **セフポドキシムﾌﾟﾛｷｾﾁﾙ** | バナン | Cephem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 30% | ⑦ |

| 一般名 | 先発薬名 | 系統 | 相互作用<br>併用注意 | 慎重投与 | 高齢者注意 | 副作用 | 血漿蛋白結合率 | 相互作用機序 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **セフロキサジン** | オラスポア | Cephem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 8.5% | ⑦ |
| **セフロキシムｰｱｷｾﾁﾙ** | オラセフ | Cephem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 35.0% | ⑦ |
| **ファロペネム** | ファロム | Penem 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 86.4～90.7% | ⑦ |
| **テビペネムｰﾋﾟﾎﾞｷｼﾙ** | オラペネム | CP 系 | 無し | ビタミンK欠乏になりやすい人 | 無し(適応外？) | 無し | 67.0% | ⑦ |
| **アジスロマイシン** | ジスロマック | 15 員環 MC 系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | ＰＴ延長 | 12.2～20.3% | ⑥ |
| **クラリスロマイシン** | クラリシッド | 14 員環 MC 系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 42～50% | ② |
| **エリスロマイシン** | エリスロシン | 14 員環 MC 系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 64.5% | ② |
| **ロキシスロマイシン** | ルリッド | 14 員環 MC 系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 94.3～98.4% | ② |
| **ジョサマイシン** | ジョサマイシン | 16 員環 MC 系 | 無し | 無し | 無し | 無し | 15% | ⑦ |
| **クリンダマイシン** | ダラシン | LCM 系 | 無し | 無し | 無し | 無し | 60% | ⑦ |
| **ドキシサイクリン** | ビブラマイシン | TC 系 | **ワルファリン** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | 無し | ビタミンK欠乏 | 93.3～94.4% | ① |
| **ミノサイクリン** | ミノマイシン | TC 系 | **ワルファリン** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 76%(沢井の GE) | ①④ |
| **テトラサイクリン** | アクロマイシン | TC 系 | **ワルファリン** | ビタミンK欠乏になりやすい人 | ビタミンK欠乏 | ビタミンK欠乏 | 資料無し | ①④ |
| **シプロフロキサシン** | シプロキサン | NQ 系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 20～40% | ②<br>(1A2) |
| **ガレノキサシン** | ジェニナック | NQ 系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 79～80% | ⑤ |
| **ロメフロキサシン** | バレオン | NQ 系 | 無し | 無し | 無し | 無し | 資料無し | ⑦ |

| 一般名 | 先発薬名 | 系統 | 相互作用<br>併用注意 | 慎重投与 | 高齢者注意 | 副作用 | 血漿蛋白結合率 | 相互作用機序 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **レボフロキサシン** | クラビット | NQ系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 26～36% | ②③ |
| **モキシフロキサシン** | アベロックス | NQ系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 50% | ②③ |
| **ノルフロキサシン** | バクシダール | NQ系 | **ワルファリン** | 無し | 無し | 無し | 2.2～6.4% | ⑥ |
| **プリルフロキサシン** | スオード | NQ系 | 無し | 無し | 無し | 無し | 50.9～52.1% | ⑦ |
| **シタフロキサシン** | グレースビット | NQ系 | 無し | 無し | 無し | 無し | 46～55% | ⑦ |
| **トスフロキサシン** | オゼックス | NQ系 | 無し | 無し | 無し | 無し | 15.5～37.4% | ⑦ |

**【追加】**

なお、本表で掲載しなかった内服薬の**アミノグリコシド系**(カナマイシン)と**グリコペプチド系**(バンコマイシン)では

カナマイシン：ワルファリンとの相互作用記載は無いが、ビタミンK欠乏に関する慎重投与、高齢者注意、副作用の記載はある。

バンコマイシン：ワルファリンとの相互作用記載、ビタミンK欠乏に関する諸注意のいずれの記載もない。

## 428)人以外に利用される抗菌薬　（2022 年 6 月 28 日）

前回 427 号でも紹介しましたが「抗微生物薬耐性菌（ＡＭＲ）対策アクションプラン 2016-2020」での成果や考察が令和４年３月３１日付け報告として厚労省のＨＰ（以下、報告）で見られます。今回はその結果についての話題や「人以外に利用される抗菌薬」が意外に多いという話になります。

### 1. ＡＭＲ対策アクションプラン実施後の結果について

詳細は報告本文を見て頂くとして、主な菌種の結果を 2013 年時と 2020 年時のみ抜粋してみます。

| 耐性菌種 | 2013 年 | 2020 年（目標値） | 2020 年（実際値） | 目標達成／減少傾向 |
|---|---|---|---|---|
| 肺炎球菌ペニシリン非感受性率 | 47.4% | **15%以下** | 33.3% | ×／↓ |
| 大腸菌フルオロキノロン耐性率 | 35.5% | **25%以下** | 41.5% | ×／↑ |
| 黄色ブドウ球菌メチシリン耐性率 | 51.1% | **20%以下** | 47.5% | ×／↓ |
| 緑膿菌イミペネム耐性率 | 17.1% | **10%以下** | 15.9% | ×／↓ |
| 緑膿菌メロペネム耐性率 | 10.7% | **10%以下** | 10.5% | ×／↓ |

対象となった細菌の耐性化率は４種で減少しているものの、すべて当初の目標値を上回っており、その減少率も決して大きくはなく、大腸菌フルオロキノロン耐性率はむしろ上昇しています。

・目標値の設定があまりに厳しかったのではないかと思わせる結果になっていますが、いったん耐性菌が発生してしまうとそれを押さえ込むのはかなり困難なのだと思わせます。

　☛耐性菌が分離された患者さんがなんとか完治したとしても、その耐性菌は他の多くの常在菌と共にその患者さんの体内の少数派として密かに潜んでいる可能性がありますし、他の健常者に無症状の形で感染し、やはり体内の少数派の常在菌として潜んでいるのかもしれません。

・厚労省の報告でも言及していますが、国際的な動きと協調しつつ、今後も継続的に抗菌薬の適正かつ慎重な使用を推進する旨の記載があります。

・表には示していませんが、大腸菌と肺炎桿菌におけるカルバペネム耐性率は 0.2%前後で 2013 年と同程度もしくは減少傾向があり、現在βラクタム系の中でカルバペネムが最後の砦的な位置付けであることに変わりはなさそうです。

　☛数少ない抗菌薬資源を、耐性菌をこれ以上増やさないよう大切に使っていきたいものです。

・本プランは全体の抗菌薬の使用量自体も減らそうと言う計画でした。2013 年で販売量が 14.5DID（人口 1000 人当たりの 1 日使用量）でしたが、2020 年は 10.2DID と薬 30%減少しています。目標値が 33%減でしたからかなり近い数字まで減少してはいるものの、2020 年は丁度、新型コロナ禍で受診抑制などもあった可能性があり額面とおりに評価してよいかは疑問が残るとされています。

### 2. 人以外に利用される抗菌性物質

本報告に掲載されていたのですが、人以外に利用される抗菌性物質はどれくらいあるでしょうか？２０１９年のデータになりますが、原末換算量（トン）では次表のようになっています。

| 種別 | 原末換算量（ｔ） | 率 | 種別 | 原末換算量（ｔ） | 率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 人用抗菌薬 | 600.2 | 33.3% | 愛玩動物用抗菌薬 | 8.0 | 0.4% |
| 畜産動物用抗菌薬 | 611.4 | 33.9% | 飼料添加物 | 225.5 | 12.5% |
| 水産用抗菌薬 | 222.1 | 12.3% | 農薬 | 136.2 | 7.6% |

年間合計：1803.4t

日本全体で利用されている抗菌性物質のうち、人に利用されている抗菌剤は全体の**３分の１**に過ぎな

い事が分かります。当然ですが、動物用に利用されている抗菌薬に対する耐性菌も存在しており、これらも含めてアクションプランの目標値が設定されています。人用よりも使用量が多い動物抗菌薬(畜産、水産、愛玩の合算値)の抗菌成分別の 2013 年と 2019 年での使用量は次のようになっています。

| 抗菌薬 | 2013 年 | 2019 年 |
|---|---|---|
| テトラサイクリン系 | 340.5t | 313.0t |
| スルホンアミド系 | 103.9t | 84.7t |
| ペニシリン系 | 78.2t | 97.4t |
| マクロライド系 | 77.7t | **180.7 t** |
| アミノグリコシド系 | 39.5t | 35.2t |
| リンコマイシン系 | 39.0t | 21.3t |
| セファロスポリン系 | 5.6t | 8.0t |
| その他 | | |
| **合計** | **779.7 t** | **841.4t** |

テトラサイクリン系の使用が経年を通じて最も多いことが分ります。それを反映してか、畜産動物における大腸菌のテトラサイクリン系に対する耐性率は 44．3%と高いまま維持しているとされます。使用量は少ないですが愛玩動物では大腸菌の第3世代セファロスポリン系とフルオロキノロン系に対する耐性率が畜産動物よりも増加傾向にあるとの報告があります。つまり動物界においても第 3 世代セファロスポリン系やフルオロキノロン系は第 2 選択薬として慎重に投与する必要があるわけです。

畜産業や水産業においても耐性菌の出現は感染症による畜産動物や魚類の死を招きかねず、ひいてはそれらを食材にする我々人間にとっても脅威になる可能性を秘めていると言えます。抗菌薬の使い方については獣医師の皆さんや生産者さんにとっても重要な問題なのだと改めて知った思いです。

ところで、本報告では人の生活圏内にいる動物ばかりでなく**野生動物での耐性菌**報告もされています。捕獲されたシカ、イノシシ、野生ネズミ類、アナグマなどからのデータで、分離された大腸菌ではシカで耐性菌が 5.9%に認められ、テトラサイクリン耐性が最も多かったそうです。イノシシでは 8%に耐性菌が認められたそうです。野生ネズミ類ではさらに高く 18%が耐性株で、そのうちアンピシリン(ﾍﾟﾆｼﾘﾝ系)とテトラサイクリン系が共に 12．6%と高かったようです。生息環境から薬剤耐性菌汚染の影響を受けにくい山間部に暮らす野生動物ほど耐性化率は少ないと推定されていますが、野生動物でも耐性株の存在があるとは驚きです(この分野の研究者がいる事にも驚き)。人との接触がほぼ無いと思われる野生動物の分野でさえ何らかの形で抗菌剤の影響が現われているという証拠でしょうか？

ちなみに本ニュース 62 号では下水処理場で発見される薬剤について言及し、その中にはフルオロキノロン系を筆頭としてマクロライド系などの抗菌性物質も検出されていました。つまり大量の抗菌性物質が人や動物に投与され糞尿に混ざって、またはそのままの形で地球上にばらまかれていると言ってよいでしょう。どこまで抗菌作用を保ったままで自然界の中で存在するかまでは分かりませんが、周辺にいる微生物に何らかの変化を与えていることは十分に考えられそうです。　　(終わり)

## 427）細菌の分類と抗菌薬　（2022 年 6 月 20 日）

次回の薬局学習会では久しぶりに抗菌薬について取り上げる予定なのですが、対象となる細菌の種類についてもある程度の知識が必要だと思われます。染方史郎（本名；金子幸弘）著「感じる細菌学×抗菌薬、じほう、2020 年、6P」の２次元図を少しアレンジして私が注目した細菌のみですがグラム染色陽性・陰性と細菌形状の球菌・桿菌の２次元分布図を作ってみました（真菌は除く）。

### 1. グラム染色される細菌の分類（表中の［多い］、［少ない］は日常診療での検出頻度を示す）

＊グラム染色で陽性は青色、陰性は赤色を呈するので、その色にあわせた表現にした。

＊表中の＜嫌気性菌＞以外は偏性好気性菌または通性嫌気性菌である。細菌はエネルギー獲得のため酸素を利用した**呼吸**もしくは酸素を利用しない**発酵**を用いるが、呼吸のみ利用の細菌は**偏性好気性菌**、発酵のみ利用の細菌は**偏性嫌気性菌**（表中は嫌気性菌とした）、呼吸と発酵の双方を利用できる細菌は**通性嫌気性菌**という。

## 2. グラム染色されない細菌(検出頻度はグラム染色可能な菌より少ない)

この系統は二次元化ができないので菌分類別に羅列します。

＊**マイコバクテリウム属(抗酸菌)**：厚い脂質に囲まれグラム染色されにくい。

・**結核菌**(乾燥に強く空気感染しやすい。マクロファージ内で増殖でき慢性化しやすい)

・**非結核菌**(通称ＭＡＣ、*M. avium* と *M. intracellulare* の混合)

・**らい菌**(ハンセン病、歴史的に差別が問題となった)

＊**非定型菌**：細胞内で増殖するためグラム染色されない。

・**マイコプラズマ属**(最も小さな細菌、光学顕微鏡で見えない、細胞壁はない、非定型肺炎)

・**レジオネラ属**(細胞壁あるがマクロファージ内増殖のためβﾗｸﾀﾑ剤無効、非定型肺炎)

・**クラミドフィラ属**(細胞質内で増殖、肺炎)。同系統に**クラミジア属**もあり(結膜炎のﾄﾗｺｰﾏ)

・**リケッチア属**(ダニ媒介のツツガムシ病など)

## 3. 抗菌剤の最近の動向

私の若い頃は次々とβラクタム系薬の新薬が登場していたものですが、近年はすっかりと新薬を見なくなりました。2010 年 1 月以降の新薬の動向を SAFE-DI で検索すると抗真菌薬を含め特殊な効能に限定されておりほとんどが注射薬です。そして今回対象とした細菌群に対する新薬は次の４種のみでした。

・リファマイシン系経口薬：リフキシマ®錠(**リファミキシン**、肝性脳症用：2016 年)

・１８員環系経口薬：ダフクリア®錠(**フィダキソマイシン**、*C. difficile* 対応のみ：2018 年)

・新規セフェム系：ザバクサ®注射(βラクタマーゼ配合**セフトロザン**：2019 年)

・ニューキノロン系経口薬：ラスビック®錠(**ラスクフロキサシン**：2020 年)

急に新薬が出てこなくなった背景には、新薬の登場は薬剤耐性菌の出現を助長しかねず、いわゆるイタチごっこを繰り返していた現状を見つめ直し、耐性菌を生み出さない抗菌薬の適正使用を重視する方向に国がシフトしてきた。新薬を開発するわりに薬価はよほどの画期的な新薬でないかぎり安く抑えられるため製薬会社も手をださなくなってきた。などが考えられます。

2016 年 4 月に「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016～2020」が国から発出され、耐性菌対策への具体的な目標プランが出されているのも、その現われだと思われます。６項目の目標プランの中に「⑤研究開発・創薬」もありますが、「④抗微生物薬の適正使用」に特に力が注がれていたようですから、創薬も薬剤耐性問題を抜きにしては考えられず安易な新薬登場とはならなかったのでしょう。既に 2020 年は過ぎて今後どのような対策が取られるのか注目されるところです。

地球に細菌の先祖が誕生したのが３８億年前と言われています。以来、多種類に発展しましたが、生存競争に打ち勝つためにある時から抗菌物質を作り出すようになったのでしょう。そして生き残るために抗菌物質に対する耐性菌も突然変異の結果として出現しました(これを自然耐性や一次耐性と呼ぶ)。現に耐性菌は数百万年前の地層から発見されているそうです。自然界の中で細菌はゆっくりとした耐性化を進ませていたのかもしれませんが、人類が新しい抗菌薬を次々と作り出していた２０世紀後半から急速に細菌の様々な耐性化が進んだのかもしれません。コロナウイルスの新規変異に対して日本のワクチン体制や抗ウイルス薬対策の脆弱さが露呈されましたが、近年の新規抗菌薬の少なさは新たな耐性菌出現に対して対策の遅れとしてでるのか、すぐに対応できる体制になっているのかが心配されるところです。

(終わり)

## 426）ソマトスタチンとは　（2022 年 6 月 11 日）

話の発端は、数年前の「がんの終末期医療では輸液量を減量するのは何故か？」という学習会の話題を調べていた時まで遡りますが、今回の話はその話題そのものではありません。がん終末期における痛み以外の症状で消化器症状の悪心があった時の緩和療法には原因によりいくつかの選択肢がありますが、その一つで消化管閉塞に伴う治療に「オクトレオチド(サンドスタチン®皮下注)」による薬物治療があります。余宮きのみ著「ここが知りたかった緩和ケア 2016 年版 191p」によると、オクトレオチドは上部腸閉塞には効果は少ないが、下部腸閉塞には効果が得られやすいとあります。その作用機序として「オクトレオチドは腸液の分泌を抑制し、吸収を促進することにより、腸内容の貯留を減少させ、腸閉塞の病態と症状を改善させる」とあります。従って腸内容物の貯留の少ない上部腸閉塞ほど効果は得られにくいとされています。また加藤明彦著「いまさら訊けないがん支持療法 2018 年版 77ｐ」ではがん化学療法中の Grade3 以上の下痢にはオクトレオチドが推奨されるとされており、いずれの場合もオクトレオチドによる腸管内の水分減少作用が効果を示していることが分かります。

### 1. オクトレオチド(サンドスタチン®皮下注)とは

オクトレオチドは８個のアミノ酸からなるペプチド製剤で、視床下部から分泌されるペプチドホルモン「ソマトスタチン」のアナログ製品になります。ソマトスタチン自体も１４個のアミノ酸からなるペプチドで種々の活性を示しますが、血中半減期が２～３分と短すぎて、その活性を利用した薬としては利用できませんでした。そこでソマトスタチンの生理活性を示す４つのアミノ酸配列部分(Phe-Trp-Lys-Thr)を残した環状ペプチドのオクトレオチドが作られました。この血中半減期は１００分と長くなったため、臨床応用が可能となったという訳です。

### 2. そもそも「ソマトスタチン」とは何者なのか？

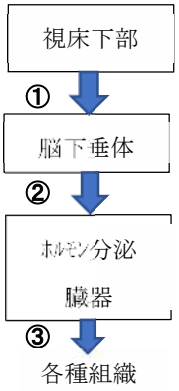
**視床下部-脳下垂体-ホルモン分泌臓器系**の１系統に存在するホルモンで次のような流れを持ちます。

①**視床下部から分泌されるホルモンで、別名は<u>ソマトトロピン放出抑制ホルモン</u>(SRIH)です(右図参照)。**

②ソマトスタチンは下垂体前葉の受容体に作用して放出抑制の名前のとおりに成長ホルモン(GH)である**ソマトトロピン**の下垂体前葉からの分泌を抑制します。

③本来であればソマトトロピンは肝臓に作用して**ソマトメジンＣ**というインスリン様の増殖因子の合成と分泌を促進させるのですが、ソマトスタチンはソマトトロピン分泌を抑制するためソマトメジンＣの作用を抑制します。

☛ソマトメジンＣは体の全ての細胞に働きかけて成長促進効果を発揮します。特に骨格筋、軟骨、骨、肝臓、腎臓、神経、皮膚、造血系、肺が顕著な効果を示すとされています。




一方で下垂体前葉に刺激的に働きかける視床下部からのホルモンもあります。それを「**成長ホルモン放出ホルモン**(GHRH)」と呼びます。従ってＧＨＲＨはソマトメジンＣの働きを促進します。

☛他の視床下部-脳下垂体-ホルモン分泌臓器系には①ゴナドトロピン放出ホルモン(ＧｎＲＨ)→②ＦＳＨとＬＨ→③エストロゲン/プロゲステロン、テストステロンの性ホルモンや①ＣＲＨ→ＡＣＴＨ→コルチゾール/アルドステロン/アンドロステンジオンの副腎皮質ホルモン等があります。

### 3. ソマトスタチンの体内での合成部位

ソマトスタチンの最初の発見は視床下部でしたが、その後他の臓器に広く分布していることが分かりました。つまり合成部位が視床下部だけではなく、膵臓、消化管などでも合成され、基本的には様々な

ホルモン分泌の抑制作用を示しているホルモンと言ってよいでしょう(ﾆｭｰｽ 425 号でも紹介)。

胃幽門部にあるＤ細胞は胃内ｐＨ低下によって、ソマトスタチンの分泌を促進させ、それがＧ細胞に作用してガストリン分泌を抑制し胃酸の出過ぎを防ぎます。また膵臓にあるＤ細胞(別名δ細胞)からソマトスタチンが分泌されると膵臓のα細胞とβ細胞に作用し、グルカゴンとインスリンの分泌を共に抑制します。ふたつの作用を同時に抑制することが臨床的にどのような影響を及ぼすかは分かりませんが、いずれも分泌過剰状況では治療薬として役に立ちそうです。このような作用の多様性をもった類似薬がオクトレオチド(ｻﾝﾄﾞｽﾀﾁﾝ®皮下注)になります。

## 4. オクトレオチド(ｻﾝﾄﾞｽﾀﾁﾝ®皮下注)の適応症からみた作用の多様性

オクトレオチドの「効能又は効果」には現在次の４つがあります。本来のソマトスタチンの作用との関連性をチェックしてみましょう(詳細については本剤インタビューフォームも参照ください)。

**①下記疾患に伴う諸症状の改善：消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）**

＊ＶＩＰ産生腫瘍：過剰な血管作動性腸管ペプチド(VIP)を産生する腫瘍で、腸内への水過剰分泌、平滑筋弛緩作用を示し、激しい下痢を伴う。

＊カルチノイド腫瘍：消化管のセロトニン産生細胞であるエンテロクロマフィン細胞(EC 細胞)の腫瘍で、下痢や腹部痙攣を引き起こす。

☞名前が酷似する細胞のエンテロクロマフィン様細胞(ECL 細胞)はヒスタミンを分泌するので胃酸分泌促進に関与する(ﾆｭｰｽ 425 号で紹介)。

＊ガストリン産生腫瘍：膵臓や十二指腸に発生するガストリンを産生する腫瘍。胃酸分泌を亢進し難治性の消化性潰瘍を起こす。一般にガストリンは胃～十二指腸に存在するＧ細胞から分泌される。

**②下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善：先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）**

成長ホルモン、ソマトメジン-C は各種組織の成長促進に作用するため先端巨大症や巨人症を誘発しますから、それらのホルモン分泌を抑制するオクトレオチドは正に本来の作用を発揮しているといえるでしょう。

**③進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善**

今回の話の発端となったオクトレオチドの作用で「腸液の分泌を抑制し、吸収を促進することにより、腸内容の貯留を減少させ、腸閉塞の病態と症状を改善させる」となります。消化管閉塞自体を改善する薬ではなさそうで、附随する臨床症状の改善薬と位置付けられそうです。終末期医療の一つの治療法といえるでしょう。

**④先天性高インスリン血症に伴う低血糖(他剤による治療で効果が不十分な場合)**

膵臓のＤ細胞で産生されるソマトスタチンは同じく膵臓にあるα細胞やβ細胞のホルモン分泌の抑制に作用する前述しましたが、類似薬であるオクトレオチドがβ細胞に作用してインスリン分泌を抑制すると考えられます。

以上①～④の作用を見てもソマトスタチンやオクトレオチドは各種分泌細胞の分泌能を抑制するという性質をもったホルモンや薬剤と言えるようです。　　(終わり)

## 425）消化管の細胞と薬　（2022 年 6 月 2 日）

ここ数回のニュースで消化管の上皮細胞と呼ばれている細胞群の中には個別の機能をもつ細胞が散在しており、さらに各種トランスポーターやチャネルの存在があると示してきました。今回はこれまで学習会で取り扱ってきた主な消化管細胞と薬の関係性について自分なりにまとめてみました。

| 細胞種 | 存在部位 | 機能 | 関連薬について |
|---|---|---|---|
| **壁細胞** | 胃腺部 | ①プロトンポンプが存在し塩酸を分泌する。<br>②ビタミン$B_{12}$の小腸での吸収を助ける内因子(キャッスル因子)を分泌する。 | ①プロトンポンプの阻害薬には４種類のＰＰＩ(**ｵﾒﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ、ﾗﾝｿﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ、ﾗﾍﾞﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ、ｴｿﾒﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ**)と１種類のＰ-ＣＡＢ(**ﾎﾞﾉﾌﾟﾗｻﾞﾝ**)がある。<br>②かつてはキャッスル因子を含む**ガストロピロール®**という散剤があったが現在は無い。 |
| **主細胞** | 胃腺部 | ペプシノーゲンを分泌する。胃酸によってペプシンに変化し蛋白質分解酵素として作用する。 | **制酸剤**(ｶﾏ等)や**胃酸分泌抑制剤**(上記①薬等)は胃内ｐＨを上昇させるため抗ペプシン作用を示す。 |
| **副細胞** | 胃腺部 | 粘液(ムチン)を分泌する。ムチンは糖を多量に含む分子量 100 万～1000 万の糖蛋白質の粘性混合物で、胃上皮細胞の表面保護に役立っている。 | ・**テプレノン、レバピミド**等の防御因子増強薬は胃の粘液の分泌を促進する。<br>・痰の主成分となるムチンは気道の杯細胞から分泌され、**フドステイン、カルボシステイン**はその作用を抑制し去痰作用をしめす。 |
| **ＥＣＬ細胞** | 胃の壁細胞に隣接(上皮細胞より管腔側から遠い位置) | 副交感神経由来のアセチルコリンとガストリン分泌細胞から分泌されたガストリンの作用を受けヒスタミンを分泌して胃酸分泌を促進する。 | ・細胞上のＭ１受容体で**ピレンゼピン**がアセチルコリンと拮抗する。<br>・本細胞上のガストリン受容体拮抗薬の**プログルミド**(ﾌﾟﾛﾐﾄﾞ®)があったが今は無くなった(OTC 薬にもない)。 |
| **Ｇ細胞** | 胃幽門部～十二指腸 | ガストリンを分泌する。ガストリンは壁細胞に作用し胃酸分泌促進し、さらに主細胞に作用しペプシノーゲン分泌を促進する。 | 視床下部から分泌されるソマトスタチン(成長ホルモン抑制ホルモン)の類似薬**オクトレオチド**(ｻﾝﾄﾞｽﾀﾁﾝ®皮下注)はガストリン産生腫瘍に作用しガストリン分泌を抑制する。 |
| **Ｄ細胞** | 胃幽門部、膵臓 | 胃のＤ細胞は胃内ｐＨ低下に伴いソマトスタチン分泌を促進させ、ガストリンの分泌を抑制する。また膵臓のＤ(δとも)細胞から分泌されるソマトスタチンは膵臓のインスリンとグルカゴン分泌を共に抑制する。<br>☛ソマトスタチンの一般的な作用は分泌抑制と考えてよさそ | ソマトスタチンは下垂体前葉から分泌される成長ホルモンの分泌を抑制するホルモンとして知られるが、視床下部以外の細胞からも分泌される。Ｇ細胞で紹介した**オクトレオチド**は「(ガストリン産生腫瘍を含む)消化管ホルモン産生腫瘍の症状改善、成長ホルモン分泌過剰状態改善、癌緩和治療時消化管閉塞の改善(機序：腸液分泌抑制、吸収促進によ |

| 細胞種 | 存在部位 | 機能 | 関連薬について |
|---|---|---|---|
| | | うである。 | る)、先天性高インスリン血症に伴う低血糖」と多様な効能をもつ。 |
| **K細胞** | 十二指腸、空腸 | ＧＩＰを分泌する。膵臓β細胞のＧＩＰ受容体を刺激し血糖値依存性にインスリンを分泌する。ＤＰＰ-４により速やかに分解される。 | 従来糖尿病患者では十分量のGIPが分泌されておりGIP関連薬の意義は無いとされていたが、近年膵臓β細胞のＧＩＰ受容体とＧＬＰ-１受容体の双方を刺激する**チルゼパチド**(ｲｰﾗｲﾘﾘｰ社)が臨床試験中である。 |
| **M細胞** | 小腸 | 腸内に侵入してきた非自己抗原を取り込み、細胞直下にあるリンパ組織(パイエル板)に抗原を提示した結果、抗体産生細胞(B細胞)からＩｇＡ抗体が腸管内に分泌される。 | ・直接関係する訳では無いが消化管吸収されない**クロモグリク酸**ﾅﾄﾘｳﾑ内服薬は腸管粘膜に存在する食物抗原に対応するＩｇＥ抗体を受容体にもつ肥満細胞に作用するとされる。<br>・整腸剤などの**プロバイオティクス**も腸管免疫系に有用に作用するとされる。 |
| **Ｌ細胞** | 回腸、大腸 | ＧＬＰ-1 を分泌。膵臓β細胞ＧＬＰ-1 受容体を刺激し血糖値依存性にインスリン分泌。ＤＰＰ-４により速やかに分解される。 | Ｌ細胞を直接刺激する薬はなく、**ＤＰＰ-４阻害薬**もしくは膵臓β細胞の**ＧＬＰ-１受容体刺激薬**が糖尿病治療薬として利用されている。 |
| **杯細胞** | 小腸、大腸の他に気道、結膜 | ・ムチンを主成分とする粘液を分泌する。気道での粘液分泌の過剰は痰の原因となる。<br>・大腸の杯細胞からはグアニリンというポリペプチドが分泌され同じく大腸上皮細胞にあるグアニル酸シクラーゼＣ受容体と結合しＣｌチャネルを活性化し水分を腸管腔内に引き込み下痢方向に作用する。 | 便秘型過敏性腸症候群の治療薬**リナクロチド**(ﾘﾝｾﾞｽ®)はポリペプチド製剤で大腸のグアニル酸シクラーゼＣ(ＧＣ-Ｃ)受容体を刺激して便秘症状を改善する。 |

以上の他にアルファベット表示される細胞や他の細胞もありますが、私が実施した学習会で取り扱った細胞のみまとめてみました。加えて一般の消化管上皮細胞なのか部位特異的な消化管上皮細胞上にあるのかは不明ですが、様々なトランスポーター、チャネル、受容体(SGLT1, ClC-2, CFTR, IBAT, GC-C 受容体)などに関するまとめは紙面の都合上割愛しました。　　(終わり)

## 424）エネルギー摂取量と体重　（2022 年 5 月 25 日）

今回は糖尿病の食事療法で利用されるカロリー計算法に関連したお話になります。ここでは「日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2020-2021(以下、ガイド)」を参考にして話を進めます。

### 1.エネルギー摂取量の決め方

ガイドでは次の式が用いられています。　**エネルギー摂取量①＝目標体重②×エネルギー係数③**

**①エネルギー摂取量**：小児・思春期や妊婦は別途に基準が定められるので、ここでは一般成人の 1 日に必要とされる kcal を示します。

**②目標体重**：一般に標準体重と呼ばれる BMI＝22 で設定します。65 歳以上の高齢者の場合は 22～25 と配慮されます。　**標準体重(kg)＝[身長(m)]²×２２**

**③エネルギー係数**：普段の身体活動量によって目標体重 1 kg 当たりの必要 kcal 数を示し、活動量別に次にように決められています。

- 軽い労作(大部分が座位の静的活動)　25～30kcal/kg 目標体重
- 普通の労作(座位中心だが通勤・家事、軽い運動を含む)　30～35cal/kg 目標体重
- 重い労作(力仕事、活発な運動週間がある)　35～kcal/kg 目標体重

### 2.現在、軽い労作中心の身体活動量で身長が 175㎝で、体重が 85kg の人の場合

標準体重は[1.75]²×22＝67．4kg　ですから現在の 85kg は明らかに肥満状態になります。血圧も高く治療中で、各種生活習慣関連の検査値も高めを推移しています。そこで医師から体重を減らしましょうと注意され、体重をとりあえず肥満ぎりぎりの BMI25 まで落とすことになりました。

BMI25 は[1.75]²×25＝76.6kg です。とりあえずとは言え、8.4kg もの減量が必要になります。

**①現在、毎日平均どれだけのカロリーを摂取しているのか**

体重 85kg を維持している食事状態ですから、身体活動量を 25 とした時、エネルギー摂取量=85×25=2,125kal/日の栄養を毎日とっていることになります。

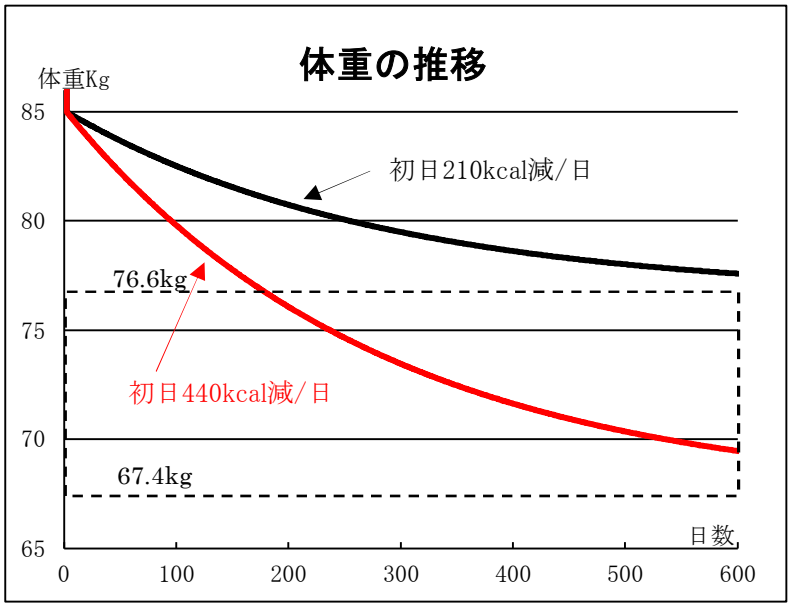
**②とりあえずの目標体重 76.6kg を維持するための 1 日のエネルギー摂取量は**

エネルギー摂取量=76.6×25＝1,915kcal/日になりますから、初回は 210kcal 分の減量になります。210kcal は、ごはん 131g に相当しますからちょっと大きめのおにぎり 1 個分程度でしょうか。初回はそれだけ我慢すれば良いので楽そうに思えます。

**③210kcal の減量で何日後に体重は目標体重 76.6kg になるのか？**

脂肪の燃焼カロリーは脂肪 1g あたり 9kcal ですが、脂肪には約 20%の水分が含まれるため、実際には脂肪 1g を燃焼させるためには 7kcal が必要とされています（本ﾆｭｰｽ 198 号）。初日は 210kcal の減量なので 85kg の体重を維持しようとして体脂肪 210kcal 分が消費されるとすると体重は初日 1 日 30g 減る計算(210÷7=30)になります。その時の体重を維持する必要な食事カロリーは日々の体重減少と共に減少するため目標値 1,915kcal との差は次第に小さくなります。それに従って体重減少率も徐々に減少していきます。それをグラフで示したのが次図になります。黒線が初日 210kcal 減量での体重の減少曲線ですが、594 日経過でようやく目標より 1kg 重い 77.6kg になります。ざっと１年７カ月かかります。なんだか気が遠くなります。しかし体重が 2kg 減少すると減量した実感がでてきますから 83kg になるのは 76 日後(2 ヶ月半)です。これでも長いと思われるかもしれませんが小刻みな目標達成感を味わいながら減量を続けるしかなさそうです。もう少し早めに目標値を達成したい場合は

食事カロリーを減らすしかなく今度はBMI22の食事カロリーでBMI25を目指すとどのような期間で目標達成できるかの計算です。標準体重67.4kg時の摂取カロリー数は1,685kcal/日になります。現在の食事カロリーから初日は440kcalを減らすことになります。その減少グラフが赤線になります。計算上では181日目(半年後)で76.6kgを達成でき、2kg体重減のプチ快感は33日後(83.04kg)の約1ヶ月で味わえます。それでも標準体重の67.4kgに達するには2年後の730日後でも68.7kgですから途中で摂取カロリーをさらに低く設定しないと短期間での体重減少は望みうすと言えます。




**④運動を加えるとどれだけ目標達成を早めるか**

例えば、これまでしていた運動に1日30分間のウォーキングを追加します。ガイドではMETs(メッツ)の概念が紹介されています。体重1kgの1分当たりの酸素摂取量を目安にした単位ですが、ウォーキングは3メッツの運動になります。運動によるカロリー消費量は次のように計算できます。

**運動によるカロリー消費量(kcal)＝メッツ×体重(kg)×運動時間(hr)**

体重85kgの人が30分間ウォーキングを追加した時は、3×85×0.5=128kcalのエネルギーを消費したことになります。先ほどの脂肪燃焼からいうと128÷7=18.3gの脂肪減になります。この計算法でもその時の体重を基に計算されるため体重が減るほど消費エネルギー量も減少してきます。85kgの時に1685kcal/日の食事にした際の初日の体重減は62.9gでウォーキングが18.3g減ですから、感激するほどの体重減少効果は無いようです。一般的な登山は7メッツと言われていますから、体重85kgの人が2時間の山登りをすると170gの体重減となり効果はありそうです。そこで体重85kgの人が1日1685kcal/日の食事と毎日2時間の山登りをすると30日後で83.04kgになり2kg減のプチ快感が得られます。ただ食事制限だけの時と比べても3日しか短縮できません。運動だけで体重を減らすのは現実的ではないことが分りますが、少しの運動でも血液循環が良くなり体調維持管理にはとても良いので取り入れるべきでしょう。また食事を減らす方が効果的だからと言って筋肉量を減らすほどになると反って体に良くないので、その意味でも筋力維持のための運動は必要でしょう。日帰り登山や激しい運動で汗をかき体重が1～2kg以上も減ったと喜んでいる人がいたら、それは単なる脱水症状であり体にとっては逆に危険信号だと思うべきでしょう。いずれにしても現体重を維持しようと脳が働き食欲を出すでしょうから、その飢餓感に堪えるのを快感とするのも食事制限の醍醐味？の1つです。

## 4. 結局、今回は何が言いたかったのか

コロナ禍の中、私も家での仕事が増え、それに付随して体重も増えたため減量作戦を開始しました。従来なら勘頼りの大雑把な節食で体重も減っていたのですが、加齢で基礎代謝量が減った影響か中々体重が減りません。そこでざっくりとですが飲食をするたびに具体的なカロリー数を手帳に記録して意識すると顕著？に体重が減ってきました。毎日「**記録を取る**」ことの大切さを実感しました。とは言え、これまで何度も減量してはリバウンドを繰り返してきた人生なので、どうなるやら…　　(終わり)

## 423)「相談すること」で相談されたら・・・　（2022 年 5 月 16 日）

登録販売者の学習会をする際には該当する一般用医薬品の添付文書を参考にして解説をするのですが、その中に下記のような相談することの欄があります。

ここではグラクソ・スミスクラインの第２類医薬品「新コンタック®せき止めダブル持続性」を取りあげますが(これを選択したのは契約薬局さんに置いてあっただけで他意はありません)、相談することの中に下記のような４項目が設定されています。

**1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください**
**2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください**
**3. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この説明文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください**
**4. 5～6 回服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、この説明文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください**

多くの一般用医薬品の添付文書で書かれているいわば王道の記載方法と言えますが、この中で下線部分に注目してみます。実際には本内容に関して相談されるケースは少ないとは思われますが、実際に相談されたらどう回答するかの問いかけになります。なお「新コンタック®せき止めダブル持続性」に含まれている成分は「デキストロメトルファン臭化水素塩水和物(非麻薬性の中枢性鎮咳成分)」と「ジプロフィリン(キサンチン系気管支拡張成分)」の２成分で１日２回服用する薬になります。

### 1. 服用前に相談への対応

Ａさんは「てんかん」の治療で、Ｂ病院の神経内科に通院し発作予防薬として「デパケンＲ錠(ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑ)」が投与されています。そんなＡさんは風邪の初期症状なのか「せきとたん」の症状が出始めました。わざわざＢ病院を受診するのも面倒なので、Ａさんは女優の広瀬すずさんのファンだったこともあり彼女がＣＭで紹介している「新コンタック®せき止めダブル持続性」を迷わずドラッグストアで購入しました。そして薬の箱を開封して同封されていた薬の説明文書(添付文書)を読みました。そして相談することの中のさらに「服用前に相談してください」の中に次の項目があることを発見しました。

(5)次の診断を受けた人。
　　甲状腺機能障害、てんかん

Ａさんは「相談してください」と書いてある以上、この薬はてんかんの発作を起こすかもしれない薬だと解釈しました。過去にてんかん発作を起こし、とてもつらい思いをしたものの、この十年以上はデパケンＲ錠のおかげで発作も起こさず過ごしてきたＡさんは、この薬は絶対飲みたくないと思いました。そして添付文書をもって購入先のドラッグストアに行き「開封してしまったけど、この薬返品できませんか？開封しない限り知り得なかった情報が説明書に書いてあったんですよ。私は二度とてんかん発作起こしたくないのです」と言って返品と返金をドラッグストアに要求しました。

ドラッグストアでこの薬を販売した登録販売者のあなたはどのように対応しますか？

☛開封しなくても同様の注意が外箱側面に小さく記載されていますが、服用後に起きた症状や状況への対応ではなく、服用する前に開封してしまった商品と情報提供不足？への対応法になります。

### 2. 服用後の相談への対応

**ケース１：Ｃさん**

Ｃさんはせき、たんが止まらなかったためドラッグストアの登録販売者に相談していくつか薬を紹介されましたが、広瀬すずさんが好きだったので彼女がＣＭ担当をしている「新コンタック®せき止めダブル持続性」を購入しました。ところが、飲んだその日から眠くなり仕事がはかどりません。相談した登録販売者からは眠気がでるかもしれないとは言われ、説明文書にも次のように書かれていました。

> 3.服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この説明文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください
> 眠気

そこでＣさんはドラッグストアに行き「眠気が強くでてしまって、仕事に影響がでているから眠気のでない咳止め薬はないか？」と登録販売者に相談しました。この時、相談を受けたあなたは、眠気のでない咳止めの一般用薬を紹介できますか？またその薬をどうやって調べますか？

**ケース２：Ｄさん**

Ｄさんはせきとたんでドラッグストアで購入した「新コンタック®せき止めダブル持続性」を飲んでいましたが、直ぐには症状が改善しませんでした。説明文書をみると次のように書いてありました。

> 4.5～6回服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、この説明文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください

Ｄさんは１日２回服用し３日を経過していたので「６回服用したな」と思い、ドラッグストアに行ってどうすれば良いかを登録販売者に相談しました。「新コンタック®せき止めダブル持続性」の１箱には１２カプセル入っており、合計６日分になるのでＤさんは現在残り３日分の薬を持っています。

さてこの時、登録販売者のあなたはどのようなアドバイスをしますか？

## 3. 一般用医薬品に関する相談への対応

私の個人的な感想になりますが、薬学部の実務実習の一般用医薬品販売に関する内容を見ていると、使う前の利用者の背景、状況などの聞き取りから、適切な一般用医薬品はどれが良いかという選択する内容であったり、症候学的な判断を求める内容であったりする印象があり、実際に添付文書にかかれている相談すること に対する対応法については触れられていない印象があります。登録販売者の受験テキストや問題作成の手引き書などを見ても書かれていませんから、その後の応用力に任せられていると言えます。薬剤師の場合は医療用医薬品に触れる機会も多く、それに付随して病態への知識も増えてくるでしょうから上記のような「服用後」の相談を受けてもある程度対応が可能でしょうが、登録販売者の場合は資格を取ったあとのフォロー(研修内容)がどの程度のレベルかは分かりませんが、対応はなかなか難しいような印象があります。登録販売者の実務研修実績は薬剤師の指導の下で行われるので、分からないことはまずは薬剤師に相談するのが妥当な判断だと思えます。

とは言え、医療用医薬品に接する機会の多い薬剤師は、一般用医薬品で利用されている薬成分については、現在では医療用に使われていない薬も多く直ぐには理解できないかもしれません。同系統の医療用医薬品の特徴を押さえて応用力を効かせたいものです。

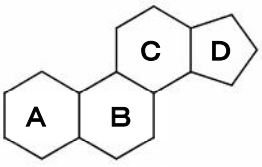
今回はスペースも無くなったので問いかけだけにしておきます。ちなみに**「服用前」の１）**のケースでは皆さんならばどのように対応されるのでしょうか？

（終わり）

## 422）ステロイド骨格の体内成分　（2022 年 5 月 10 日）

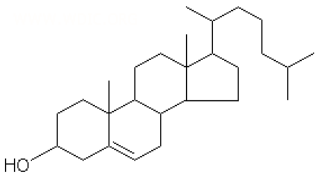
本ニュース 421 号の中で胆汁酸について触れましたが、胆汁酸を含めて体の中にはステロイド骨格を持った成分がやたらとあります。今回はその構造式などを見ながらの復習になります。

### 1. ステロイド骨格とは




炭素からなる３つの六角形構造と１つの五角形構造がつながった４つの環状構造のものを言います(右図)。環を区別するためにＡ環、Ｂ環、Ｃ環、Ｄ環と区別され、この基本構造に二重結合が入ったり、種々の側鎖がつくことで様々な生理活性を示します。炭素と水素から形成されるため、このままでは非常に脂溶性の高い物質になります。ここからは代表的なステロイド骨格誘導体の話になります。

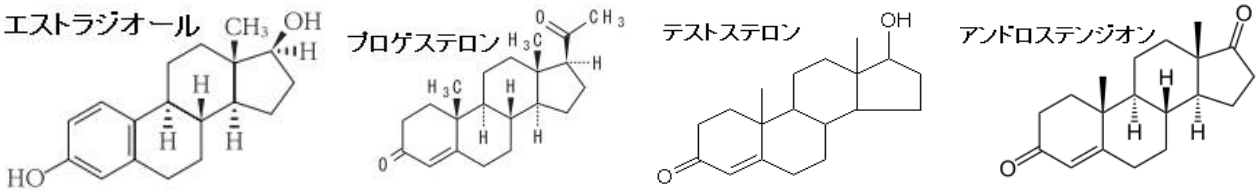
### 2. コレステロール(以下の構造式は参考資料により表現が異なっていますのでご注意ください)



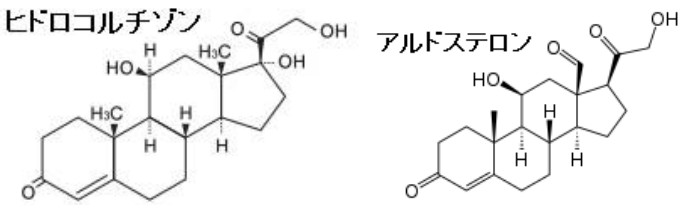

コレステロールは体内で合成されるステロイド成分の出発点といえる物質になります。本ニュース 189 号でも紹介しましたが、コレステロールはブドウ糖や脂肪酸が代謝される際の中間物質である複数のアセチルＣｏＡから合成されます。さらに細胞の脂質二重膜に混じり込んで細胞の形状維持にも役立っています。通常ステロイドホルモンは細胞質内の専用の受容体と結合してから核内に入りＤＮＡの特定の部位に結合してｍＲＮＡへの転写制御(通常は促進、時に抑制)を行いますが、コレステロール自体にはそこまでの作用は無いようです。

### 3. 性ホルモン

性ホルモンには女性ホルモン(エストラジオール、プロゲステロン)、男性ホルモン(テストステロン)、副腎アンドロゲン(アンドロステンジオン)などがあります(下図)。これらは生殖系組織のみならず、他の組織の細胞質内受容体に結合し様々な作用を示します(血液凝固、骨形成、蛋白同化、脂質制御等)。これらの中でアンドロステンジオンだけが副腎皮質由来の男性ホルモンですが、末梢組織のアロマターゼでエストラジオールに変換されて、閉経後の女性の主な女性ホルモンの供給源になります。わずかな側鎖の違いなどで生理活性が全く違うものになるのには、今さらながらですが驚きです。

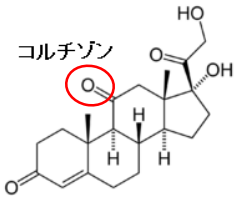


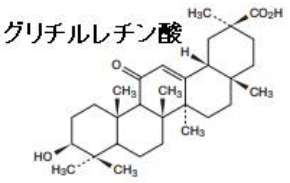

### 4. 糖質コルチコイドと鉱質コルチコイド(関連ﾆｭｰｽ 403 号)




いずれも副腎皮質由来のステロイドホルモンになります。糖質コルチコイドとしてヒドロコルチゾン(コルチゾール)、鉱質コルチコイドとしてアルドステロンの構造を右に示します。ヒドロコルチゾンは鉱質コルチコイドの性質も持っており通常は水酸化ステロイド脱水素酵素(11β-HSD)によってコルチゾン(次図)に変換されます。コルチゾンになると糖質コルチコイド作用だけになります。この 11β-HSD の活性を阻

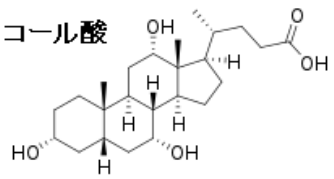
害するのが甘草に含まれるグリチルリチンの代謝物グリチルレチン酸(右図)です。甘草を含む漢方薬の投与でヒドロコルチゾンが溜まりその鉱質コルチコイド作用が相対的に高まるため偽アルドステロン症の副作用へつながります。またグリチルレチン酸はステロイド骨格に似ているため登録販売者の解説書では弱い抗炎症効果が期待できるとされています。一方鉱質コルチコイドの拮抗薬にスピロノラクトンがありますがイオウ(S)を含むステロイド骨格を持っています(右図)。



## 5. 胆汁酸

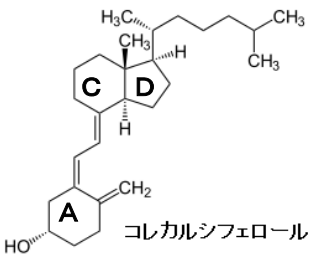
胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成されるステロイドになります。疎水性が強く細胞障害性の強い胆汁酸が４種類、疎水性が弱く細胞障害性がほとんどない胆汁酸(ウルソデオキシコール酸)が１種類と合計５種類が知られています。最も存在量が多いのがコール酸の 49%で、ウルソデオキシコール酸は 1%程度です。ウルソデオキシコール酸は肝障害時などで細胞障害性の強い他の胆汁酸と置換させるための治療薬としても利用されます。本来は脂肪の分解酵素リパーゼの補佐的役割(油滴の微細化)をし、小腸内で再吸収され腸肝循環をします。421 号で紹介したエロビキシバット(ｸﾞｰﾌｨｽ錠)は胆汁酸トランスポーターを阻害して胆汁酸の再吸収を抑制し、腸管内にたまった胆汁酸が大腸上皮細胞上にある TGF5 受容体を刺激することを契機にして便秘改善に作用しました。

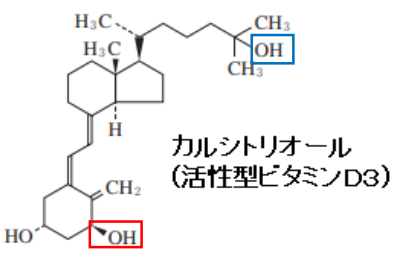



ステロイド骨格をもつ成分は通常は細胞質内受容体と結合して核内のＤＮＡ転写を調節するのですが、胆汁酸は細胞膜上の受容体に結合して作用するという点で他のステロイドの作用とは異なっています。ＤＮＡの転写を介する反応はステロイドによって異なるものの、十分な効果が出るまでに数時間～数日間かかるとされています。ところが細胞膜受容体を介する反応は数秒から数分で効果が出始めると言われています。したがってエロビキシバットの効果は比較的早くでてきそうです。他のステロイド成分でも早めに出る反応は細胞膜上の特定の受容体を介した機序によるとの報告もあります。

## 6. ビタミンＤ$_3$ (ステロイド骨格ではないが)

生合成の出発点がコレステロールのため、ついでに載せておきます。皮膚でコレステロールから７-デヒドロコレステロールになり、さらに日光(紫外線照射)によりＢ環が開裂してビタミンＤ$_3$(コレカルシフェロール)になります(右図上)。さらに肝臓で２５位が水酸化され、腎臓で１α位が水酸化されて完全活性型ビタミンＤ$_3$(右図下)になり骨代謝系に十分な作用を発揮します。この作用機序は従来のステロイドと同様に細胞質内受容体と結合し核内へ移動してＤＮＡの転写活性を促すタイプになります。




以上、体内で合成されるステロイド中心に話を進めましたが、治療薬にも様々なステロイド骨格をもつ薬があります。たとえば強心配糖体で知られるジゴキシンもジギトキソースと呼ばれるオリゴ糖が結合したステロイド骨格を形成しています(本ﾆｭｰｽ 10 号)。　(終わり)

## 421)エロビキシバットとビグアナイド系薬　　(2022年4月28日)

前回 420 号の継続版になりますが、過敏性腸症候群治療薬関連を調べていた際にエロビキシバット(グーフィス®錠)の作用機序とビグアナイド系薬の複数ある作用機序の一部が同じなのではないかと思い、ちょっと調べてみた結果になります。

### 1.エロビキシバット(グーフィス®錠)の作用機序

本剤の適応症は「慢性便秘症」であって、便秘型過敏性腸症候群への適応はもっていませんが、有効であるとの報告もありエビデンスを集積中であるとの表現が日本消化器病学会「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020(過敏性腸症候群)」にあります。

エロビキシバットの作用機序は本剤が回腸(小腸)の端末部の腸管上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター(IBAT)を阻害することにあるとされています。このトランスポーターは小腸から胆汁酸を再吸収して門脈経由で肝臓に戻す役割を果たします。いわゆる腸肝循環に寄与しています。

このトランスポーターが阻害されると、胆汁酸は再吸収されずに大腸へと流入していきます。大腸の腸管上皮細胞には TGF5 と呼ばれる胆汁酸の受容体が存在しており、胆汁酸がその TGF5 受容体と結合します。すると上皮細胞内でアデニルシクラーゼが活性化され cAMP が増加し、それに伴って起こるリン酸化反応が $Cl^-$チャネルの１つ CFTR を活性化して $Cl^-$イオンを大腸管腔内に分泌します。それに伴って $Na^+$と水も大腸管腔内に分泌されて、水分不足状態になった便を軟らかくして便秘状態を改善します。

さらに胆汁酸が結合した TGF5 受容体は細胞内に働きかけてセロトニンを分泌します。そのセロトニンは腸内神経系に作用してアセチルコリンや一酸化窒素(NO)を遊離させます。アセチルコリンは大腸内にある糞便の口側の腸管を収縮し、一酸化窒素は肛門側の腸管を弛緩するので、全体として蠕動運動が活発になり便秘状態を改善します(略号はインタビューフォームなどを随時参照してください)。

以上のようにエロビキシバットの作用機序は本剤そのものが作用すると言うよりも胆汁酸による作用が薬効につながる間接的な作用と言えます。

**【ふと湧いてきた疑問：胆汁酸が大腸へ流入すると他に何が起こるか】**

人では５種類の胆汁酸が知られており、中でも４種類の疎水性の強い胆汁酸は細胞障害性が強いとされています。小腸では胆汁酸の影響が強くでるため腸内細菌が少なくなっています。一方、小腸の上皮細胞には M 細胞が存在し免疫応答に関与し IgA 抗体の分泌などを通して、外からの有害な物質や微生物に対して小腸内の防御反応を整えます。大腸では胆汁酸の影響が少なくなるため多量の腸内細菌が棲息しています。１００種１００兆個以上とも言われる多種多量の腸内細菌の存在は、後から侵入してきた有害微生物に対しては駆逐作用を示し大腸内の防御反応を整えます。ところがエロビキシバットにより胆汁酸が大腸内に流入してくると大腸に棲息していた腸内細菌の一部は死ぬ可能性があります。つまり菌交代症が起こり下痢などの症状を起こしやすくなることが予想されます。元々便秘なのですから、これも良い作用として考えてよいかもしれませんが、腸内細菌叢を撹乱しているので、決して良くはない状況だと思われます。従って、プロバイオティクスと呼ばれるビフィズス菌製剤などの整腸剤やヨーグルト食品などを一緒に併用した方が良いのではないかと思いました。ただグーフィス錠の添付文書を見ても菌交代症関連と思われる副作用の記載はないため、再び疑問符がついてしまいました。

### 2.ビグアナイド系薬の作用機序

ビグアナイド系薬(メトホルミン)は周知のように糖尿病治療薬の第１選択的な位置付けとなっている薬剤ですが、その治療効果は複数の作用機序の総合的な作用によるとも言われています。私が知る限りの作用機序は下記のようになります。

①肝臓での糖新生を抑制する(☛これが**主作用**とされています)。

②筋肉や脂肪組織でのブドウ糖取込を促進。

③消化管からの糖吸収を抑制。

④筋肉におけるインスリン抵抗性の改善。

**⑤胆汁酸輸送体(ASBT)を阻害して胆汁酸再吸収を抑制しL細胞のGLP-1の産生促進。**

⑥膵臓細胞におけるPPARα作用を介したGLP-1およびGIP受容体の発現増加作用の報告あり。

この中で注目するのは**⑤の胆汁酸輸送体を阻害する**という項目になります。胆汁酸が小腸内に取り残されるため､小腸下部の上皮細胞にまぎれて存在しているL細胞のTGR5受容体に結合してL細胞のGLP-1の血中への分泌を促し、血糖依存的に血糖値をコントロールするというものです。

エロビキシバットの説明でてきた胆汁酸トランスポーター(IBAT)と今回でてきた胆汁酸輸送体(ASBT)は同じものだと考えられますが、別物だとしても両者とも小腸における胆汁酸量を増加させ大腸への流入量を増すことには違いありません。またL細胞は大腸にも存在していることが知られており、エロビキシバットによる胆汁酸貯留効果が小腸ではなく大腸のみであったとしてもL細胞からのGLP-1分泌は起こり得ることになります。

## 3.エロビキシバットには血糖降下作用があるのか

メトホルミンの作用機序の一部と同じということはエロビキシバットにも血糖降下作用があるという意味にもなります。そこでグーフィス®錠の添付文書やインタビューフォームを再度確認してみました。しかしながら低血糖に関する副作用症状や検査値異常は見つかりませんでした。また相互作用欄を見ても糖尿病治療薬との併用注意も見られません。もちろん特別な背景を有する患者に糖尿病患者の記載はありません。グーフィス錠が発売されてから４年が経過し、もし出やすい「薬理作用型」の副作用であれば既に低血糖がらみの報告が出ていてもおかしくない時期なので、低血糖の報告が無いという事は、やはり無いと考えるべきなのでしょう。

逆にいうとビグアナイド系薬の作用機序の「⑤胆汁酸再吸収抑制によるGLP-1の産生促進効果」の寄与率はかなり低いと言えそうです。L細胞に刺激を与えるのはブドウ糖、アミノ酸、不飽和脂肪酸などが知られています。それらが胆汁酸の受容体であるTGR5とは別の部位に刺激を与えるかどうかは残念ながらわかりませんでしたが、食事等に含まれる不飽和脂肪酸などと比べて胆汁酸によるTGR5受容体刺激由来のGLP-1分泌量は少ない可能性も示唆されます。ただGLP-1分泌量が少ないとしてもエロビキシバットにDPP-4阻害薬が併用されるとどうなるでしょうか？さらにその人がインスリンやスルホニルウレア系薬も併用しているとしたらどうなるのでしょうか？もし低血糖を起こしたとしてもインスリンやスルホニルウレア系薬の影響が大きくて、エロビキシバットの低血糖の副作用はかき消されてしまうかもしれません。つまりエロビキシバットの血糖降下作用は非常に弱いため、副作用としてみなせないレベルと言えるかもしれません。どうやらグーフィス®錠が潜在的に低血糖を起こすのではないかという私の危惧は空振りに終わったようです。一方でメトホルミン(メトグルコ®)の副作用の下痢の頻度の多さ(40.5%)はグーフィス®錠と同様の「⑤胆汁酸輸送体の阻害」の機序で説明ができそうです。

消化管の粘膜上皮細胞には様々な機能を持った細胞が入り交じり、また各種受容体やチャネル、膜結合性酵素なども存在しており、昔映画であった「ミクロの決死圏」は血管内と脳内の探検だった記憶がありますが消化管内の見学ツアーも色々な風景が見られて面白そうだと思いました。

（終わり）

## 420)腸内神経系と薬　（2022 年 4 月 22 日）

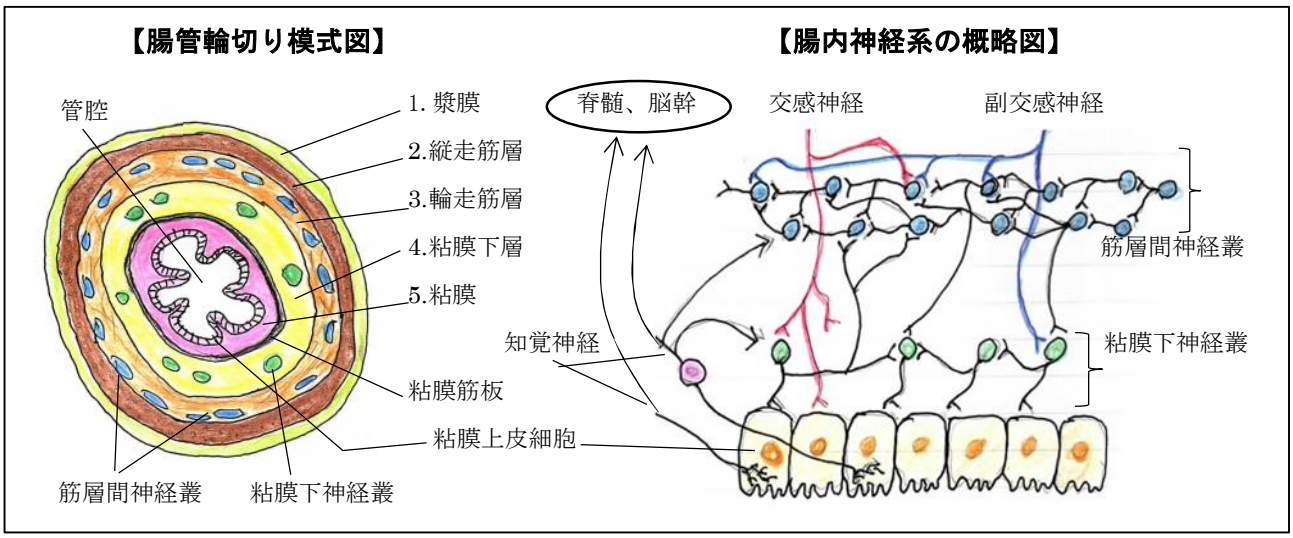
本ニュース 417 号では抗ヒスタミン薬の副作用「下痢」は腸で吸収される際に起こる物理的な通過刺激によるもので、副作用の機序別分類では「薬物毒性型」になるのではないかと記述しました。

物理的な刺激とは一体どういうものなのか？を少し掘り下げてみたところ、腸内神経系が関与していそうだと想像できました。そこで今回はその腸内神経系についての復習になります(以下はガイトン生理学 2018 年を基に話を進めます)。

### 1. 腸内神経系はどこにあるのか

腸という言葉が使われていますが、食道から肛門にいたる消化管壁内に存在しています。２種類の神経叢(筋層間神経叢と粘膜下神経叢)があり、分布密度は消化管の部位により異なっているようです。

下図左に腸管を輪切りにした時の模式図を示しましたが、大きく５層に分類されます。管腔に対して最も外側にあるのが漿膜になります。その内側にある縦走筋層は消化管の長く伸びた方向の動きを調整する平滑筋になります。その内側に輪走筋層がありますが、これが消化管の直径の収縮拡張の動きを調整する平滑筋でこの外側付近に筋層間神経叢があります。さらに内側に粘膜下層があり、その中に粘膜下神経叢があります。さらに粘膜筋板を介して粘膜層があり管腔側には粘膜上皮細胞が存在しています。この粘膜上皮細胞が食物や薬と接触する部位になります。




### 2. 腸内神経系と他の神経系との関わり

２種類の腸内神経系のうち、筋層管神経叢はアウエルバッハ神経叢とも呼ばれ、主に消化管運動を調節しています。一方のより内側にある粘膜下神経叢はマイスナー神経叢とも呼ばれ、主に消化管液分泌と局所の血流を調整しています。これらの腸内神経系は独立した機能をもっていますが、上図右の腸内神経系の概略図に示したように中枢からの交感神経や副交感神経からの情報も受け入れています。また２種類の腸内神経系間でも情報提供があります。さらに粘膜上皮細胞から知覚神経が中枢系に延びていますが、途中２つの腸内神経系に情報提供する経路も存在しています。腸の管腔に存在する物質が粘膜上皮細胞に何らかの刺激を与えると知覚神経の終末からその情報が上位の神経系に伝わり、腸内神経系が反応したり、情報が脊髄に伝わりさらに中枢神経に到達して何らかの自律神経系や運動神経系が動いたり、脊髄反射が起こったりする可能性があります。

内服された薬は体内では最も多い量が小腸の粘膜上皮細胞付近に存在し、そこから吸収されていきますから知覚神経終末に何らかの影響を及ぼすことは十分に考えられます。図には示していませんが、粘膜上皮細胞や腸管壁内には毛細血管やリンパ管が存在しています。薬物が毛細血管やリンパ管に吸収される前にも腸内神経系に直接作用する可能性もあります。さらに粘膜上皮細胞には薬物代謝酵素 CYP も

肝臓ほどではないですが存在しており、消化管だけでも様々な物理的、化学的な反応を起こしそうなことは容易に想像がつきます。つまり粘膜上皮細胞への薬剤による損傷が知覚神経終末に刺激を与え、腸内神経系に反射的な反応を起こさせて下痢になるのではという本ニュース 417 号につながります。

## 3. 腸内神経系から分泌される神経伝達物質

参考にした書籍によるとアセチルコリン、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンなど少なくとも１２種類の物質が紹介されています。それらを分泌する神経細胞(ニューロン)が存在し、かつそれらに対応する受容体が他のニューロンの細胞体や平滑筋細胞等に存在していることになります。

それぞれの物質が勝手気ままに分泌されると我々のお腹はとんでもない動きをするはずですが、健常時はうまく調整されています。しかし、この調整を乱すような疾患、外傷、薬物を含む化学物質、微生物などがあると我々は下痢や便秘や腹痛を起こすと考えられます。今回のテーマは実は症例検討会で過敏性腸症候群(IBS)を取り上げる際に注目した点を基にしています。そこで以下の余白を利用して腸内神経系と関係がありそうな過敏性腸症候群の治療薬をまとめてみます。

## 4. 腸内神経系と関係がありそうな治療薬のまとめ

**①抗コリン薬**(ブチルスコポラミン、チキジウム、チメピジウムなど)：アセチルコリンが腸管運動亢進に作用するため、抗コリン薬は平滑筋弛緩作用により IBS による腹痛に有効とされています。

**②末梢性オピオイド受容体作動薬**(トリメブチン)：腸内神経系で交感神経が優位となりアドレナリンが腸管運動を抑制する時には交感神経終末付近に存在するオピオイド受容体(μ と κ 受容体)を刺激しアドレナリン分泌を抑制し腸管運動を活発化し、副交感神経が優位となりアセチルコリンが腸管運動を亢進する時には副交感神経終末付近に存在するオピオイド受容体を刺激しアセチルコリン分泌を抑制し腸管運動を抑制するとされています。

**③セロトニン 5-$HT_3$ 受容体拮抗薬**(ラモセトロン)：腸内神経系で分泌されるセロトニンは腸内神経系の 5-$HT_3$ 受容体に作用しアセチルコリンを分泌し腸管運動を亢進したり、求心性神経の 5-$HT_3$ 受容体に作用し大腸痛覚を亢進するため、その拮抗薬は IBS による下痢症状を改善します。なお抗悪性腫瘍剤による制吐剤としてのラモセトロンは本剤の 20～40 倍量が投与されます。

**④セロトニン 5-$HT_4$ 受容体刺激薬**(モサプリド)：腸内神経系に存在する受容体を刺激しアセチルコリン遊離を促進し消化管運動を亢進する。慢性胃炎に伴う悪心・嘔吐に利用されるが IBS にも有効との報告があります。

**⑤抗ドパミン薬**(ドンペリドン、メトクロプラミド)：ドパミンが腸内神経系内の D2 受容体を刺激するとアセチルコリン遊離を抑制し腸管運動が抑制され悪心・嘔吐を起こすため、抗ドパミン薬はその症状を改善します。メトクロプラミドはさらに 5-$HT_4$ 受容体刺激作用と 5-$HT_3$ 受容体拮抗作用ももつとされていますが、これら抗ドパミン薬の IBS 治療効果に関するエビデンスは少ないようです。

**⑥腸管粘膜上皮細胞関連薬**:上皮細胞に存在する CIC-2 クロライドチャネル活性化剤(ルビプロストン)、グアニル酸シクラーゼ C 受容体刺激薬(リナクロチド)、胆汁酸トランスポーター阻害薬(エロビキシバット)などの便秘改善薬など腸管の上皮細胞の特定の機能に作用する薬があります。

以上、腸内神経系の複雑性を反映するように治療薬も種々存在していることが分かります。

(終わり)

## 419）磁石とは　（2022 年 4 月 16 日）

**～注意：今回は薬とは関係のない話になります～**

磁石を利用した品物は様々あります。子供用の磁石を利用したおもちゃや理科の実験などにも使われ、日常生活でも文具や台所用品として広く利用され、そして医療の世界でも応用(MRI)されています。

### 1.磁石のＮ極とＳ極

一般に磁石は鉄を引き寄せる性質をもった物質と解釈されますが、具体的には一体何が鉄を引きつけるのでしょうか？磁石にはＮ極とＳ極があり、Ｎ極とＳ極は引きつけあい、同じ極同士は反発しあいます。このような性質を磁気(磁性)と呼び、２極間の磁気の強さは磁力と呼ばれ、磁力が及ぶ範囲を磁場、磁力の方向性や密度は磁力線で表現されます。そして磁力線はＮ極から出発してＳ極に到達します。この磁力線は目には見えませんが、磁石の周辺に鉄粉などをまくと可視化できます。しかし実際には磁力線に沿って何が動いているのでしょうか？それとも具体的な物質は存在しないのでしょうか？

電気の場合も＋極とー極の２極が存在しています。電気の場合は原子を構成する原子核を＋、電子をーと表現して、電子は条件によって自由に動けることや＋方向に流れる性質があるので電子の流れの逆方向を電流と定義しています(この定義も当初分かりにくかったですが)。実際にはーが流れているのですが、どうも電気は＋からーへ流れた方が解釈上、都合が良かったのかもしれません。いずれにしても電気の場合は電子という具体的な物質が流れています。ただ電気の場合は＋とーをつなぐ電線が必要ですが、磁気の場合は２つの極がありますが空間があれば良いという点で違いがあります。

結局、私には磁気の物質としての本体が分かりませんでした。

### 2.磁気と電気の関係

フレミングの右手の法則などで有名ですが、電気が発生すると磁気が発生し、磁気が発生すると電気が発生するという密接な関係が磁気と電気にはあります。電子が動くと磁気が発生し、磁気が発生すると電子が動くとも言えます。そして磁場と電場の相互作用で電磁波(電波)という空間を伝わる波が発生します。この電磁波の基は光子という素粒子で物質と波の両方の性質をもつとされています。ここまで来ると量子力学の世界に入っていきます。大学時代に量子力学の講義がありましたが、今思い返すとその試験でなぜ不可にならなかったのか不思議な気さえする位なので、電磁波の話はここで終わります(普段から薬を物質としてとらえる薬剤師(化学者？)には理解しづらい物理学の世界なのでしょう)。

### 3.地球は大きな磁石

コンパスと呼ばれる方位磁針では、そのＮ極が北を示し、Ｓ極が南を示します。つまり地球の北極付近にはＳ極があり、南極付近にＮ極があることになります。これは地球自体が大きな磁石になっているからです…というのは常識なのですが、なぜ地球が磁石になっているのかに話は移ります。

地球は地表から地殻(～30km)、マントル(上部：～670km、下部：～2900km)、核(外核：～5100km、内核：～6400km)の大きく３つの部分から構成されています。このうち最も地球内部にある核の外核部分は主に鉄を主体とした金属で構成され液体になっているとされています。そこの温度は 5000～6000℃もあり地球の自転や地殻やマントルからの熱放射により外核表面は内核に接する所より温度が低くなっているため絶えず対流が起こります。鉄はイオン化し電子も放出しているため対流が起こると電気の流れができます。電気が流れると２）項で言及したように磁気も発生します。

外核の液体状の金属の対流によって生じた磁気が地球全体に磁石としての性質を持たせると言われています。そしてその磁力線は現在、南極の N 極から北極の S 極に向かって地球全体を覆っています。地球の磁力が効かなくなる限界面までを磁気圏と呼びます。

太陽は内部で核融合を起こして絶えず巨大なエネルギーを生み出しているのですが、そのエネルギーは水素原子が原子核と電子に分離したプラズマ状態で地球に降り注いでいます(いわゆる太陽風)。プラズマが直接地球上の生物に降り注ぐと細胞はただちに壊れ死に至るとされています。我々が無事に生きていられるのは、プラズマ状態の太陽風を宇宙空間で磁気圏が散らしてくれているからなのです。従って、地球を取り巻く磁気圏の太陽側は太陽の風当たりが強いので圧縮された形となり太陽の反対側は引き延ばされたような形で存在しています。なおオーロラ現象が北極や南極で見られるのはこの磁気圏の空白スポットのようになっているからで、太陽風が少し入ってきて大気中の粒子と衝突する影響で出現する発光現象になります。太陽からのエネルギーは生物にとって生きて行く上で不可欠なものですが、その一方で生物の存在を許容しない存在でもあるわけで、私達は丁度よい条件の時期に地球上で生かされていると言っても良いかもしれません。

## 4. 地磁気の逆転現象

現在は磁石のＮ極が北を示し、Ｓ極が南を示すのは当たり前ですが、実は外核が液体化した２７億年前から金属液体の対流は一定を保っていたわけではなく変動をしていたようで、数十万年の単位で地球のＮ極とＳ極が入れ替わっていると地球物理学では解説しています。時代によって入れ替わる間隔は異なっていますが、直近の７６００万年の間では１７０回ほどの入れ替わりがあったそうです。そして今から７８万年前に現在のような地磁気状態になって今も続いているというわけです。

地磁気が逆転するとどうなるかですが、完全に逆転するまでには外核では複数の電気の対流が起こり、それに伴って磁力線も方向性の異なるものができて全体としては磁場が不安定になり弱まります。その間、太陽からの放射線が地球にダイレクトに届くことが多くなりますから、生物にとっては危機的な状態になりかねません。また放射線が大気にある分子に電気を帯びさせ、それを核として水滴が形成され、さらに雲へと発達していくため、多くの雲が地球全体を覆い始めて今度は太陽の熱を遮断して地球が寒冷化してしまい、これまた生物が生きにくくなる現象が起きてしまいます。

６５００万年前に起きた地球への小惑星の衝突で恐竜たちや多くの生物が絶滅しましたが、それ以外の要因でも生物たちは絶滅しかけながらも生き抜いてきた訳です。

最初の人類が出現したのは諸説ありますが７００万年前としましょう。直近の地磁気逆転が７８万年前ですから、何種類かの人類たちは何度かの地磁気逆転現象に遭遇してきたわけです。それが原因で絶滅した人類もいるかもしれません。ホモ・エレクトスは１８０万年前から３万年前まで生存した人類ですから、７８万年前の地磁気逆転の環境を生き抜いた人類になります。地磁気逆転前の彼らが、もし方位磁針をもっていたらＮ極が南極を示し、Ｓ極が北極を示したことになり、何万年続いたかは分かりませんが過渡期には方位磁針は全く役に立たなかったでしょう。我々ホモ・サピエンスは２０万年前に発生しましたから、地磁気逆転を知らずに生き延びてきた人類になります。

今度の地磁気逆転が起こり始めるのは何年後なのかは分かりません。おそらく万年単位後の出来事になるでしょうから、今の我々にとっては関係の無い話です。

これまで人類は様々な苦難に遭遇する中で自身が生き抜くために邪魔になる他者を様々な工夫を用いて殺戮して来たのは事実でしょう。一方で様々な工夫を科学として発展させ他者を殺戮しなくても良い生活環境を整えてきたのも人類だと思います。それなのに、何故、人類は科学を戦争の道具として未だに利用して戦争を続けるのでしょうか？　(No War)

## 418）ＧｎＲＨ受容体阻害薬　（2022 年 4 月 11 日）

昨年から今年にかけ契約薬局向けの学習会で「前立腺がん治療薬の話題の中でデガリレクス(ゴナックス®皮下注)」と「子宮筋腫治療薬の話題の中でレルゴリクス(レルミナ®錠)」を取り上げました。

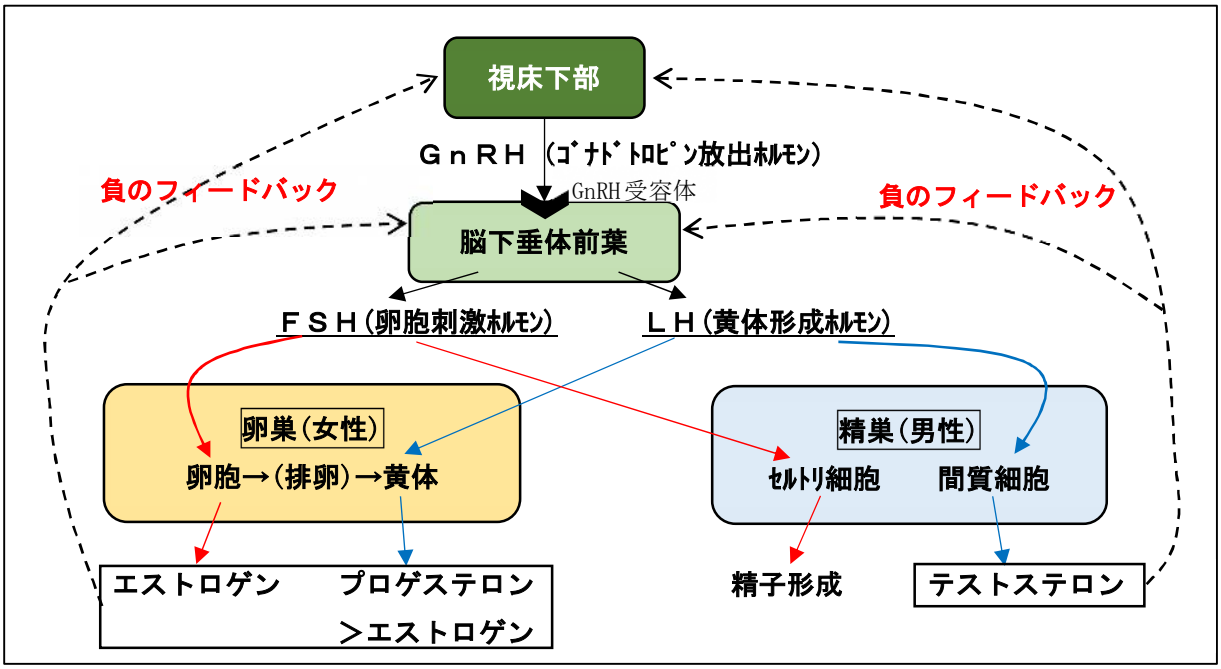
両者とも脳下垂体前葉にあるゴナドトロピン放出ホルモン受容体(**GnRH 受容体**)のアンタゴニスト(**阻害薬**)になります。同じ作用機序なのですが、一方は男性用の注射薬、もう一方は女性用の内服薬になります。その違いは何故なのかという話題はさておいて、性ホルモンに関する話題は何度か本ニュースでも取り上げてきましたが、今回は GnRH 受容体阻害薬からの性ホルモンの私なりのまとめになります。

### 1. ステムの違い

医薬品の一般名には作用機序による分類法があり、一般には語尾にその機序を意味する独特の語尾(ステム；stem)がつけられます。世界保健機構(WHO)の「StemBook2018」での「GnRH 阻害薬」の stem は「-relix」となっています。ゴナックス皮下注の一般名は Degarelix で、「-relix」の stem が使われています。一方レルミナ®の一般名は Relugolix で、その stem は「-relix」ではありません。そのインタビューフォームでは「-golix」が GnRH 阻害薬の stem としています。ゴナドトロピン(**Go**nadotropin)の名称からは後者の方がより作用を推測しやすそうですが、2022 年段階における stem 命名法については残念ながら知識がありません。要するに両者とも GnRH 受容体阻害薬という点では一致しています。

### 2. 視床下部-脳下垂体-卵巣/精巣系

性ホルモンに依存する疾患は女性も男性も同じ性ホルモン分泌系が関与しています。その大元になるシステムが「視床下部→脳下垂体→卵巣/精巣」のホルモン分泌の流れになります(下図)。




・GnRH は視床下部から分泌され、脳下垂体前葉にある GnRH 受容体を刺激すると性腺刺激ホルモンの FSH と LH を分泌します。

☛GnRH はかつて LHRH とも呼ばれていました。また男性の LH は間質細胞刺激ホルモン(ICSH)とも呼ばれます。同じ物質でも異なる名前が混在している分野と言えます。

・GnRH は通常は約 1 時間に 1 回放出される周期性があります。しかし下流の性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン)が増加すると視床下部や脳下垂体前葉に作用して、それぞれの放出ホルモンや刺激ホルモンの分泌を抑制します(負のフィードバック)。

☛脳下垂体前葉への作用は GnRH 受容体を減少させるダウンレギュレーションとして説明されます。

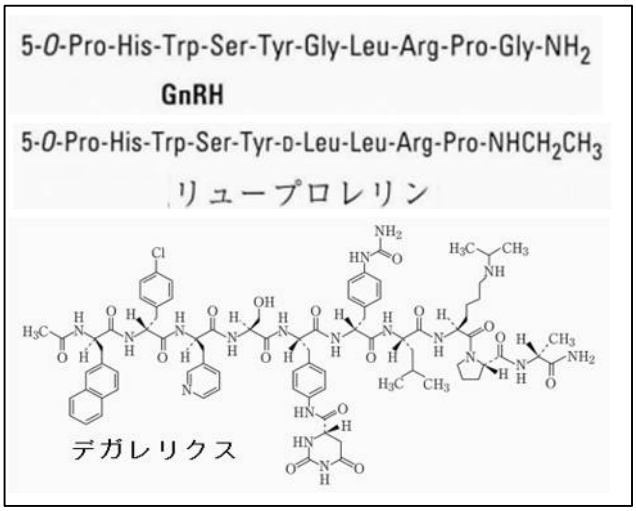
・女性には卵子を含む卵胞の成熟→排卵→黄体への変化に応じた性ホルモン分泌の変化があり、およそ２８日間の月経周期という男性にはないリズムが存在します。

## 3. ＧｎＲＨ受容体阻害薬の機序のおさらい

### ①前立腺がん治療薬：ゴナックス®皮下注(デガレリクス)

・GnRH 受容体への GnRH の結合を阻害するアンタゴニストで脳下垂体からの FSH や LH の放出を抑制してテストステロンの合成・放出を抑制します。その結果、テストステロン依存性の前立腺がんの増殖を抑え縮小も期待できます。

・従来はリュープロレリン等の GnRH **類似物質**(アゴニスト)が利用され GnRH 受容体を一端刺激しテストステロン量を一時的に増加させ、上位組織に負のフィードバックをかけて最終的にテストステロン量を減少させるいわば２度手間的な療法が使われていました。一時的にテストステロン量が増えるために起こる症状の悪化(フレアアップ現象)が問題となっていましたが、直接 GnRH 受容体を阻害するためフレアアップ現象は回避できます。



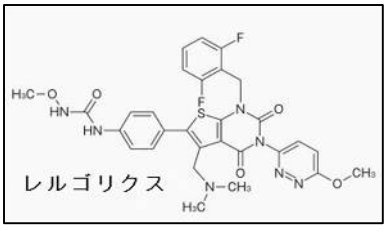

・GnRH(右図上)はアミノ酸 10 個からなるペプチドですが、アゴニストのリュープロレリン(右図中)は中間にある Gly を D 体の Leu、その他一部を変化させた合成ペプチド製剤で GnRH 受容体を刺激します。他のアゴニスト製品も同様のペプチド製剤です。

・アンタゴニストのデガレリクス(右図下)は一見すると分かりにくいですが 10 個のアミノ酸やアミノ酸もどきのペプチドに芳香族環や複素環が伸びた構造体になっています。この特徴的な構造が GnRH 受容体に可逆的に結合して受容体を刺激することなく GnRH の結合を抑制しているようです。

・適応症は前立腺がんしかありませんが、薬理作用からみると子宮内膜症などにも効果がありそうです。

### ②子宮内膜症/子宮筋腫治療薬：レルミナ®錠(レルゴリクス)

・作用機序はデガレリクスと同じでアンタゴニストとして働き、GnRH 受容体に結合して GnRH の結合を阻害し FSH や LH の放出を抑え、女性に投与しますから、エストロゲンとプロゲステロンの分泌を阻害して、女性ホルモン依存性の子宮内膜症や子宮筋腫の治療に利用されます。




こちらも従来はリュープロレリン等の GnRH アゴニストが利用されていましたが、エストロゲンの一時的増加による症状の悪化(フレアアップ現象)が問題となっていました。

・構造は右図に示したように<u>ペプチドではなく</u>分子量が約 624 のほどよい大きさの化合物で<u>経口投与を可能</u>にしています。GnRH とは別構造の化学物質の内服薬という観点からは何か特別な副作用が今後出るかも知れないという視点を持つことを忘れてはいけないでしょう。

☛①のペプチド製剤は分子量が 1,200～1,600 程度ものが多く、ペプチド製剤ゆえに消化酵素による分解があり経口投与ができません。ただナファレリン(ﾅｻﾆｰﾙ点鼻液)やブセレリン(ｽﾌﾟﾚｷｭｱ点鼻液)は分子量的になんとか鼻腔粘膜吸収される製剤のようです(本ニュース 414 号参照)。　(終わり)

## 417）抗ヒスタミン薬の口渇、排尿困難、便秘　（2022 年 4 月 1 日）

登録販売者用学習会で取り上げる睡眠改善薬「ドリエル®」を調べていた時の話になります。ドリエルの本体は抗ヒスタミン薬のジフェンヒドラミンで、抗ヒスタミン薬の副作用の「眠気」を逆手にとって主作用に転換した医薬品になります。抗ヒスタミン薬は、一般に抗コリン作用も合わせもっていますから、その副作用が出る場合があります。抗コリン薬の典型的で身近な副作用としては「**口渇、排尿困難、便秘**」が挙げられるでしょう。また散瞳効果もあるため閉塞隅角緑内障には禁忌となっています。典型的な抗コリン薬と比べると抗ヒスタミン薬の抗コリン作用は強くはないとは思われますが、いくつかは副作用として上がってきています。

### 1. ドリエルの添付文書からみる副作用

「相談すること」の３番目に「次の症状が持続、悪化が見られた場合は医師、薬剤師、登録販売者に相談。**口のかわき、下痢**」の記載があります。よく見られる副作用を反映した項目と解釈できるのですが、ジフェンヒドラミンが併せもつ抗コリン作用が副作用に反映しているとすれば、「口の渇き」は理解できますが、「下痢」がすぐに理解できない部分になります。前述のように抗コリン作用では「便秘」を引き起こすからです。そこで医療用医薬品のジフェンヒドラミン「レスタミンｺｰﾜ錠」の添付文書を見てみます。頻度は不明ですが消化器の項目に「下痢」はありますが、「便秘」はありませんでした。一般用薬の注意はおそらく医療用薬の記載を参考にしているようです。相互作用の項目を見ると「抗コリン作用のある薬剤との併用で抗コリン作用が増強する」として併用注意扱いになっていますので、記載こそありませんが抗コリン作用による「便秘」は潜在的に起こりうると考えた方が良さそうです。

では何故、今回「下痢」が前面に出されているか？薬理作用だけでは説明ができないようです。内服薬の場合、吸収される消化管部位での薬物量は吸収された後のどの臓器での存在量よりも多いはずですから、吸収時に消化管を通過する際の物理的な刺激はかなり大きいと考えられます。その物理的な通過刺激に消化管が過敏に反応して下痢を起こすと考えても間違いはないと思えます。腸管の周囲には第二の脳とも呼ばれる腸神経系の存在があるのですから何らかの反応をしても不思議ではありません。

抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミンの場合は消化管に対する抗コリン作用(薬理作用型副作用)は元々弱く、消化管に対する物理的な刺激(薬物毒性型副作用)が大きく影響していると考えるのが妥当ではないでしょうか？医薬品集を無作為に開いてみても多くの内服薬で「食欲不振、悪心・嘔吐、下痢」等の消化器症状の副作用が記載されているのは物理的刺激の存在を示唆していると思われます。

### 2. 抗ヒスタミン薬のもつ抗コリン作用の副作用はどれだけ添付文書に反映しているか

現在、様々な抗ヒスタミン薬(Ｈ１受容体拮抗薬)が利用されていますが、それらの中で抗コリン作用の典型的な副作用**「口渇」、「排尿困難/尿閉」、「便秘」**はどれだけの頻度で起こりうるものなのでしょうか？代表的な２０種類の抗ヒスタミン薬の先発医薬品の添付文書から上記の副作用に限定して調べてみました(次頁表参照)。該当する副作用記載の無い場合は“無し”とし**塗りつぶし**ていますが、その時でも「禁忌」や「注意記載」のあるものは項目内に記載しました。排尿困難は尿閉と同じ項目に含ませ、頻尿の欄も設定しましたが、排尿困難があるからこそ頻尿もあると考え、この２列は同義として考察しています。「目への注意」欄は緑内障に対する注意や禁忌の記載があるかを示します。

| 一般名 | 代表商品名 | 口渇 | 排尿困難/尿閉 | 頻尿 | 便秘 | 下痢 | 目への注意 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **アゼラスチン** | ｱｾﾞﾌﾟﾁﾝ | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 無し |
| **エバスチン** | ｴﾊﾞｽﾃﾙ | 1%以上 | 頻度不明 | 頻度不明 | 無し | 無し | 無し |
| **エピナスタチン** | ｱﾚｼﾞｵﾝ | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 無し |
| **エメダスチン** | ﾚﾐｶｯﾄ | 0.1～5%未満 | 無し | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 無し |
| **オロパタジン** | ｱﾚﾛｯｸ | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1～5%未満 | 無し |
| **クレマスチン** | ﾀﾍﾞｼﾞｰﾙ | 0.1～5%未満 | 排尿障害禁忌 | 無し | 消化器運動抑制禁忌 | 0.1%未満 | 閉塞隅角緑内障禁忌 |
| **クロルフェニラミン** | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ | 5%以上/不明 | 5%以上/不明 | 5%以上/不明 | 5%以上/不明 | 5%以上/不明 | 閉塞隅角緑内障禁忌 |
| **ケトチフェン** | ｻﾞｼﾞﾃﾝ | 0.1～5%未満 | 無し | 頻度不明 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 無し |
| **ジフェンヒドラミン** | ﾚｽﾀﾐﾝ | 頻度不明 | 排尿障害禁忌 | 無し | 無し | 頻度不明 | 閉塞隅角緑内障禁忌 |
| **シプロヘプタジン** | ﾍﾟﾘｱｸﾁﾝ | 0.1～5%未満 | 排尿障害禁忌 | 0.1～5%未満 | 消化管運動抑制禁忌 | 0.1～5%未満 | 閉塞隅角緑内障禁忌 |
| **セチリジン** | ｼﾞﾙﾃｯｸ | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 無し |
| **デスロタラジン** | ﾃﾞｻﾞﾚｯｸｽ | 頻度不明 | 無し | 無し | 無し | 無し | 無し |
| **ヒドロキシジン** | ｱﾀﾗｯｸｽ | 1%未満 | 頻度不明 | 無し | 頻度不明 | 無し | 緑内障注意 |
| **ビラスチン** | ﾋﾞﾗﾉｱ | 1%未満 | 無し | 無し | 無し | 1%未満 | 無し |
| **フェキソフェナジン** | ｱﾚｸﾞﾗ | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1～5%未満 | 無し |
| **ベポスタチン** | ﾀﾘｵﾝ | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | 無し | 頻度不明 | 0.1～5%未満 | 無し |
| **メキタジン** | ﾆﾎﾟﾗｼﾞﾝ | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 無し | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 閉塞隅角緑内障禁忌 |
| **ルパタジン** | ﾙﾊﾟﾌｨﾝ | 0.1～5%未満 | 無し | 無し | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 無し |
| **レボセチリジン** | ｻﾞｲｻﾞﾙ | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 0.1%未満 | 無し |
| **ロラタジン** | ｸﾗﾘﾁﾝ | 0.1～1%未満 | 頻度不明 | 無し | 0.1～1%未満 | 0.1～1%未満 | 無し |

- **口渇**：すべての薬剤(100%)で見られていますから、抗ヒスタミン薬の抗コリン作用は「口渇」(唾液腺への作用)として出やすいようです。
- **排尿困難**：頻尿と合わせて考えると、排尿困難系に関する副作用は 20 成分中 15 成分(75%)に出ています。
- **便秘**：20 成分中 14 成分(70%)にあるものの、**下痢**は 20 成分中 17 成分(85%)と下痢の報告が多い結果となりました。口渇は全ての抗ヒスタミン成分でみられたことから抗ヒスタミン薬には抗コリン作用があるのは確実で便秘の記載がない抗ヒスタミン薬も便秘を起こしうると考えて対応すべきでしょう。
- **緑内障への注意**：いわゆる第一世代と呼ばれる古い時代の抗ヒスタミン薬に特徴的に見られるようです。

## 416)２０２２年調剤報酬改定から　（2022年3月25日）

今年の調剤報酬改定(診療報酬改定の薬科部分)では、かなり特徴的な改定が行われました。従来から保険薬局業務は**対物業務**(調剤中心)から**対人業務**(薬学的管理中心)にシフトすべきとの国の方針があり、そのような流れで調剤報酬も改定されてきましたが、今回の改定はその流れがかなり顕著になったのは皆さんご存知の通りだと思います。改定内容の詳細や解釈については様々な情報が満ちあふれていますので、ここでは個人的な２つの感想になります。

### 1.特別調剤基本料

調剤報酬は大きく分類すると「**調剤技術料**」＋「**薬学管理料**」＋「**薬剤料(+医療材料料)**」の３つに分けられます。調剤技術料が対物業務、薬学管理料が対人業務に相当する位置付けになります。「**調剤技術料**」はさらに「**調剤基本料**」と「**調剤料(今回の改定で薬剤調製料に変更)**」に分けられますが、「調剤基本料」とは、その薬局単体がもつ機能や規模などを個別に評価したもので、調剤受付回数ごとに算定できる料金で、その薬局に処方箋を持参した患者さん全員一律にかかる料金になります。

この調剤基本料は、私が保険薬局に勤務替えした時から複数の料金設定がされている分野で、病院や診療所近くで開局している薬局(いわゆる**門前薬局**)は業務効率や収益率が良いので安く、町なかで開局している薬局(いわゆる**面薬局**)は収益率が悪いので高く設定されています。さらに受付回数の多さや特定の医療機関からくる処方箋の多さ、どれだけの規模のチェーン薬局の薬局かによって細かく分類されています。今回の調剤報酬改定では大きく基本調剤料１～３に３分類され、基本調剤料３はさらに３つに細分化され調剤基本料全体では１６点、２１点、２６点、３２点、４２点と５分類化されました。この部分が同じ処方箋を色々な薬局に持って行った時に料金が異なる大きな理由の１つになっています。これらの調剤基本料とは別枠で、特別な調剤基本料が設定されており、それが「**特別調剤基本料**」になります。何が特別かというと「医療機関との間で不動産取引などがある」ような特別な関係を言います。たとえば病院の敷地内で病院に地代を支払いながら薬局を経営するような関係をいいます。

薬局業務運用ガイドライン(1993年)では「薬局は医療機関とは経済的、機能的、構造的に独立していなければならない」とありますので、本来はありえない形態なのですが、近年、大型チェーン薬局を中心にしてあえて敷地内で運営する薬局が増えているのも事実です。病院側のメリットとしては病院敷地内にある隣接した薬局なので患者さんの利便性がよく病院の患者受けが期待でき、かつその薬局からは地代家賃がもらえるので、病院経営的にも潤う点が挙げられます。しかし、保険薬局は競争世界の中にある営利企業の性格ももち、その病院が公的病院であればあるほど特定の業者との癒着ととらえかねられず、必ずしも諸手を挙げて病院が賛成するとはならない要素をもっています。

一方保険薬局側からみると、今回の改定で特別調剤基本料は９点から７点に引き下げられ、調剤基本料の最低点数１６点の半分以下となりました。そのため一般の門前薬局と比べても苦しい経営を強いられます。逆にその病院のほとんどの院外処方箋を独占的に受けられることや他の医療機関の処方箋を持ち込む頻度が少ないと考えられ、その病院が採用する医薬品のみを在庫すればよくデッドストックが少なくて済むなどの運営上の収益率の高さなどから点数が極端に抑えられていると言ってよいでしょう。おそらく本来の医薬分業の趣旨やガイドラインにも抵触することから低く抑えられている一面もあるでしょう。これだけ調剤基本料が低いと個人薬局では経営が相当に苦しくなりますから、院外処方箋枚数にもよりますが経営的に余力のある大型チェーン薬局が赤字覚悟でしか運営できないでしょう。赤字覚悟でやる以上、見返りが必要になります。おそらくはより「**専門性の高い**」薬局に特化して地域に名をとどろかせてグループ薬局自体の価値を上げるための存在にしていくしかないような気がします。

１９７０年代半ばから１９８０年代前半にかけて戦後２回目の医薬分業推進時期がありました。その時は医療機関が薬局を経営してもよい制度でしたので、医療機関が収入を増やそうと病院内にあった調

剤所を敷地内に出して、いわゆる**第二薬局**を作っていた時代がありました。それは本来の医薬分業の趣旨と反するため第二薬局制度も消滅しましたが、同時に院外処方箋発行自体も消滅し医薬分業は頓挫しました。現在の敷地内薬局は経営母体が異なるものの第二薬局とほぼ同じ形式ですから、かなり際どい存在と言えますので(入院患者の調剤はできませんが)、今後の動向が注目されます。

**余談：**大学病院勤務時代の話ですが、特徴的な和漢診療部があったので海外からの見学者も来ており、その中の１人が「日本の医療は病院内で診療と薬交付が完結する素晴らしい制度だ」と感心していました。大学病院が院外処方箋を出そうとしていた当初、私は病院の薬剤部は実質医薬分業をしており、薬手帳を充実させ病院薬剤師にも外来患者服薬指導料があり、薬剤師定員を増やせれば患者に体力的、金銭的負担を強いる院外処方箋発行による医薬分業制度は必要ないと思っていました。

## 2. 外来服薬支援料２

従来から薬学管理料の中に「**外来服薬支援料**」はあり、服薬管理が困難な患者さんに対して複数医療機関からの薬を整理したり一包化したりする業務を評価して算定されていたのですが、今回の改定で従来の支援料は**外来服薬支援料１**となり、新たに**外来服薬支援料２**が設定されました。これは従来の「調剤料」の加算の１つ「一包化加算」に相当しますが、今回は対物業務の「薬剤調製料」から外されて、対人業務の「薬学管理料」の一部に組み込まれた形になりました。評価点数は従来とおりで投与日数に応じた一包化の点数自体は変わりありませんが、薬学管理料に含まれたということは薬学管理に必要な「**服薬指導**」や「**薬歴への記載**」の項目が付けられたという意味になります。

一般の外来調剤の場合は当然のように服薬指導し、薬歴も記載しますから特に問題が無いように思えますが、老人施設の処方箋に一包化調剤をして調剤された薬を配達していた薬局さんの場合はどうでしょうか？これまでも老人施設に居住している患者さんや服薬管理者に対して服薬指導して薬歴も個々に記録している場合は別ですが、薬歴を記載せずに単に老人施設に薬を配達していただけの場合はどうなるでしょうか？一包化調剤という対物業務が対人業務の外来服薬支援料２に組み替えられたため、服薬指導や薬歴記載をしていないと新設された調剤管理料も算定できず、単なる**薬剤調製料**しか算定できないことになります。たとえば、３剤分の１４日分を一包化していたケースを想定すると

**改定前**：３剤分１４日分の調剤料(５５点×３)＋一包化加算(３４点×２)＝**２３３点**

**改定後**：３剤分の薬剤調製料(２４点×３)＋外来服薬支援料２(算定不可)＝　**７２点**

となり今年の４月以降は７０％減の算定になります。これまで経営補填のために老人施設の調剤を請負っていた薬局さんも多いかと思いますが、逆に労力ばかりが増えて実質赤字経営になりかねない結果になりそうです。これが**対物業務から対人業務への移行**という典型例になります。従来の発想では老人施設患者にも何らかの薬学管理的アプローチを実施しようと模索するのでしょうが、人的に困難そうな気がします。一方、調剤の外部委託などが取り沙汰されている昨今、また先日富山県であった後発医薬品に関連した「くすりの品質とＧＥ政策に関する研修講演会(ＷＥＢ講演会)」で浜松医科大病院の川上薬剤部長が提示していたBeyond５Ｇの高速情報社会での医療のあり方という将来計画の中で、私の個人的な意見ですが「**調剤という対物業務**」は病院薬剤師、薬局薬剤師が共同して取り組む効率性を追求したなんらかの新しい事業形態があっても良いのではないかと思ってしまいました。　　(終わり)

## 415）ポリファーマシーと飲酒　（2022 年 3 月 20 日）

**一般用医薬品**の解熱鎮痛剤(たとえば**ロキソニン S**)の添付文書を見ると「**服用前後には飲酒しないでください**」との記載があります。一方、**医療用**の**ロキソニン錠**の添付文書には**飲酒に関する注意記載はありません**。エタノールは消化管(特にその多くを吸収する胃)にダメージを与えやすく、さらに解熱鎮痛剤による消化管へのダメージが重複するため一般の利用者が使うにはリスクが高いので「飲酒に関する禁止」事項が設定されています。また一般用薬のアセトアミノフェンはエタノールによって肝毒性が増強されるという理由で「服用前後には飲酒しない」の指示が書かれています。医療用のアセトアミノフェンでは同様の理由から「アルコール多量常飲者」に対して「慎重に投与」することになっており、かつ相互作用でも「併用注意」とありますから飲酒との関係は医師の判断に委ねられる表現になっていると考えてよいでしょう。このように多くの場合は飲酒(エタノール)によって薬の副作用が増強されてしまうために禁止や慎重扱いになっています。ここでお酒に含まれるエタノールとポリファーマシーについて空想的に考察してみます(空想話が嫌いな方はここで読むのをストップしてください)。

### 1. エタノールの代謝

**エタノール**は肝臓のアルコール脱水素酵素により**アセトアルデヒド**(二日酔い状態や肝障害を引き起こす物質)になり、さらにアセトアルデヒド脱水素酵素により**酢酸**へと代謝されます(第１ルート)。また第２ルートも知られており薬物代謝酵素の一つ CYP2E1 によりアセトアルデヒドに変化し同様に酢酸にまで代謝されます。代謝産物の酢酸は肝臓外の組織でアセチル CoA 合成酵素(肝臓にはこの酵素がないらしい)によってアセチル CoA に変換されエネルギー源として利用されます。

第１ルート：アルコール脱水素酵素は人によって存在量が遺伝子レベル(生まれつき)で決まっており、酒に弱い人から強い人が存在する理由になっています。

☛この反応過程で $NAD^+$ という補酵素が還元されて NADH になります。

第２ルート：CYP2E1 は元々存在量が少ない酵素ですが、エタノールを常用するとその酵素誘導が起こり増えてきます。つまり最初酒に弱かった人が日常的に飲酒を続けていると CYP2E1 が増加してきてエタノールをある程度代謝してくれるようになり、酒に強くなっていく場合があります。ただ酵素誘導も個人差があるようで、ずっと酒に弱い人も存在するのも確かです(私の亡父はビールをコップ半分も飲むと酔って寝ていた)。

☛この反応過程で $NADP^+$ という補酵素が還元されて NADPH になります。

### 2. ポリファーマシーの患者さんが飲酒を続けると

肝臓に薬物代謝で負荷をかける薬は、いわゆる肝消失型薬と呼ばれている一群の薬になります。門脈から肝臓に運ばれてきた肝消失型薬は肝細胞の中に入り、そこで薬物代謝酵素 CYP による代謝反応が起こります。薬を飲まない人と比べると肝臓は余計に働く必要があるわけです。その反応は酸化還元反応であり、肝消失型薬は酸化されます。時には活性酸素型の中間物質ができる場合もあるでしょう。すると肝細胞のダメージを引き起こす可能性がありますが、おそらく多くの場合は修復機構が働いて肝臓は正常に機能していると思われます。ポリファーマシーで多くの肝消失型薬を飲んでいる人は少ない数を飲んでいるより、肝臓は余計に働いているはずで、それなりに肝臓がダメージを受ける機会は増えるでしょう。そのポリファーマシー患者さんが飲酒、それもかなり多い量を連日飲み続けていると、中間代謝物アセトアルデヒドによる肝障害や脂肪が肝臓にたまりやすくなり(脂肪肝※)、肝炎を起こす背景をもちはじめます。ただでさえ多くの薬の代謝反応で働かされているのに、エタノールの代謝作業まで追加されるわけですから、肝臓はなかなか大変な状況に追い込まれるのではないでしょうか？

**※脂肪肝**：エタノールによる肝臓への脂肪蓄積作用機序は単純ではなく、脂肪組織からの脂肪酸放

出増強、肝臓における脂肪酸β酸化の抑制などが主に関与しているようです(ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学 2018 年)。さらにエタノールの肝代謝で産生した酢酸が肝外組織でアセチル CoA に変化したものが何らかの寄与をしているのかもしれません。

肝臓は大きな臓器なので、薬物代謝やエタノール代謝#の反応自体は十分な余力をもって作業をしているかもしれませんが、途中で出てくる活性酸素型の物質は多くなり、それによるダメージは条件によっては修復されず蓄積されていく可能性があります。

**#エタノール代謝**：アルコール度数 5%の缶ビール 350mL を飲んだ時のエタノール量は 17.5g になります。エタノールの分子量は 46g/mol ですから、1 回に 0.38mol を飲むことになります。最初にでてきたロキソニン錠(分子量 304)の 1 回量が 60mg ですから、1 回量は 0.2mmol となり分子数としては 1,900 倍もの数のエタノール分子を飲んでいることになり、肝臓への負荷は結構大きい印象があります。なお飲んだエタノールの 90%が肝臓で代謝され、残りや呼気や尿中にそのまま排泄されるので飲酒運転の呼気チェックに利用されます。

ましてや肝臓は薬物代謝の他にも糖新生やグリコーゲン合成などの糖代謝、アルブミンなど血中蛋白質合成、コレステロールや脂肪酸の代謝、胆汁酸合成、ビリルビン合成、ホルモンの代謝などなど数え切れないほどの重要な役割をかけ持ちしている臓器ですから、いくら大きな臓器だからと言っても、ポリファーマシーによる薬物代謝やエタノール代謝による負荷で肝細胞が何らかの破綻を来したとき、様々な方面に影響を及ぼす可能性を否定できません(エビデンスはなく想像でしかありませんが)。

肝消失型薬が多く、かつお酒好きのポリファーマシー患者さんは肝臓機能を休ませる意味でもお酒を飲まない期間を適宜設けて、飲み過ぎない工夫をした方がよいでしょう。とは言えエタノールは身体依存、精神依存の強い成分なので節酒、休酒も難しい患者さんも中にはいることでしょう。

## 3. 腎排泄型薬が多いポリファーマシー患者さんの飲酒

前項までは、代謝で肝臓に負荷をかける肝消失型薬のポリファーマシー患者さんの飲酒について空想を巡らせましたが、逆に腎排泄型薬の多いポリファーマシー患者さんの場合はどうなのでしょうか？

肝臓での代謝は薬効を失わせる反応ばかりではなく、肝代謝により薬理活性をもった後で主に腎排泄されるタイプの薬もあります(いわゆるプロドラッグ)。これらの薬も腎排泄型薬に属しますが、肝臓で代謝されることには違いはありません。このタイプの腎排泄薬を多くのんでいるポリファーマシー患者さんの場合の飲酒も肝消失型薬と同様に肝臓に負荷をかけすぎて良くないと思われます。やはりポリファーマシー患者さんの飲酒は肝機能保護のためにも「ほどほどに」となるのだと思います。

☛ポリファーマシー患者さんの肝機能検査値と飲酒量の相関性を調査すると何らかの傾向がつかめるかもしれませんが、今回は文献検索もしていません。

## 4. おまけのコーナー

認知症予防策もしくは脳の活性化のために、まれにですが新しいことに挑戦したくなります。今回は初めて YouTube というものにお遊び的に挑戦してみました。下記にリンク先を貼りましたが、時節柄リンクされたくない方は YouTube の検索で「パスカラ君」と入れてもらうと出てくるかもしれません。

https://youtu.be/vWhg0JOcmgM

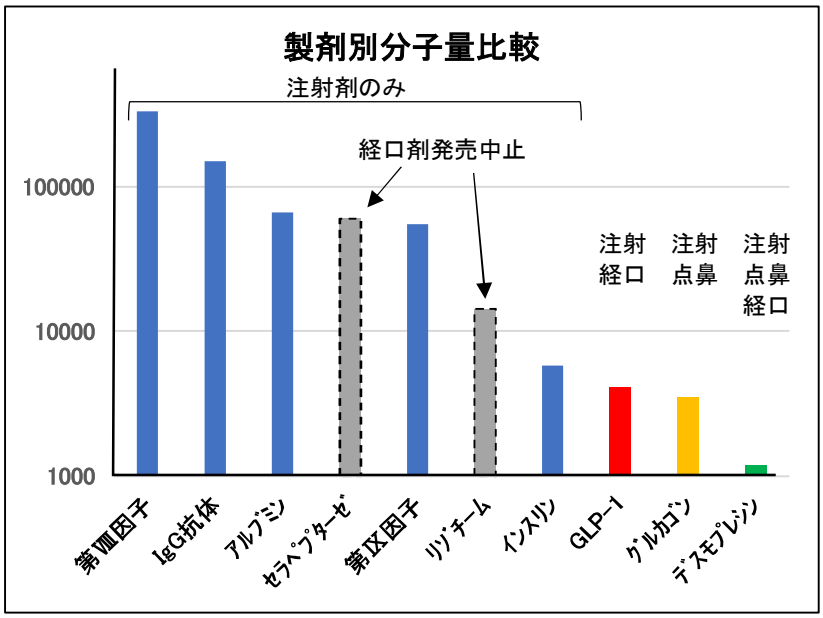
ただこのタイプのツールは私が継続できないタイプの挑戦だと認識しました。　　(終わり)

## 414）ペプチド製剤の消化管吸収　（2022 年 3 月 11 日）

蛋白質を内服して体内に吸収させてから効果を発揮させようという試みはことごとく失敗していると言ってよいでしょう。一番の障壁は消化酵素の１つ蛋白質分解酵素による分解があります。さらに分解を免れても高分子化合物は一般に消化管吸収されないという障壁もあります。消化酵素剤や外用薬で利用されている蛋白質製剤は体内に吸収させる必要がないため、相応の役割を果たしています。ただ一部のペプチド製剤には経口薬があるのも事実です。今回はこの付近のお話になります。

### 1. 蛋白質・ペプチド製剤と分子量の関係について

注射薬や点鼻薬も含めて体内で作用する蛋白質やペプチド製剤と分子量にはどのような関係性があるかを代表的な製剤を例にあげて分子量別に並べてみました(縦軸は分子量で対数目盛表示)。

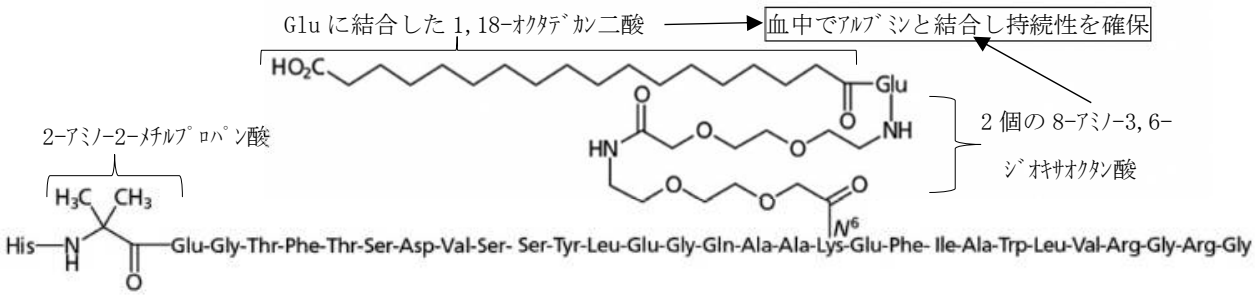



| 製剤名 | 分子量 |
|---|---|
| 第Ⅷ因子製剤 | 330, 000 |
| ＩｇＧ抗体製剤 | 150, 000 |
| アルブミン | 66, 000 |
| セラペプターゼ | 60, 000 |
| 第Ⅸ因子製剤 | 55, 000 |
| リゾチーム | 14, 307 |
| インスリン | 5, 808 |
| ＧＬＰ-1 製剤(ｾﾏｸﾞﾙﾁﾄﾞ) | 4, 114 |
| グルカゴン | 3, 483 |
| デスモプレシン | 1, 183 |

セラペプターゼやリゾチーム等、かつて消炎酵素剤と呼ばれていた内服薬は結局エビデンスが証明できずに数年前に消えてしまいました。つまり分子量１万以上の蛋白質の経口投与は無理だろうという話になります。デスモプレシンには注射薬の他に経口薬(ミニリンメルト®)と点鼻薬があり、グルカゴンには注射薬と点鼻薬(バクスミー®)があるところから、私は消化管吸収可能な経口の蛋白質やペプチド製剤の分子量はせいぜいで２，０００までが限界ではないかと数年前までは思っていました。

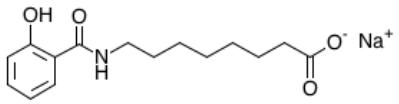
ところが丁度１年前(2021 年 2 月)にＧＬＰ－１受容体作動薬のポリペプチド製剤セマグルチド(リベルサス®)が発売されました。分子量はグルカゴンより大きく４，０００超えになります。これまで注射薬しかなかった薬効群の中に経口薬が加わった形ですが、消化酵素で分解されずに体内にどれだけが吸収されるのでしょうか？分子量がさらに１，５００ほど大きいインスリンは製品こそありませんが鼻粘膜や肺胞から吸収されることは知られていますが、経口投与は分解されるため無理とされています。

### 2. セマグルチドの消化管吸収とは



セマグルチドは2020年６月にオゼンピック®皮下注として発売された持続型ＧＬＰ－１受容体作動薬で週１回の皮下注射の２型糖尿病治療薬です。リベルサス®錠はセマグルチドそのものを利用した経口薬の位置付けになります。構造式は以下のようなヒトＧＬＰ－１の７～３７番目のアミノ酸に相当する部分の一部を修飾した３１個のアミノ酸から形成される完全なポリペプチド製剤になります。リジン(Lys)に付加された脂肪酸は血中でアルブミンと結合して持続性を保つ役割があります。

**①添加物サルカプロザートナトリウムの存在(300mg/錠)**




ペプチドの消化管吸収を可能にさせたのは添加物サルカプロザートナトリウム(SNAC;右上図)の存在で、これは弱酸性の界面活性剤の一種で緩衝作用も示すためセマグルチドを胃内で単量体にし、かつ薬の周辺の pH を上げてペプシンからの分解を抑制し、動物実験ですが SNAC の界面活性作用によりセマグルチドの胃壁細胞内への直接吸収を可能にしています。またリラグルチド(ﾋﾞｸﾄｰｻﾞ注)の経口では SNAC との併用効果はなくセマグルチド特有の作用ともされています。

**②バイオアベラビリティー**

| 商品名(投与量) | Cmax(nmol/L) | AUC(nmol・h/L) |
|---|---|---|
| リベルサス錠(10mg) | 19 | 374(24h) |
| オゼンピック皮下注(0.5mg) | 25 | 3583(168h) |

胃から吸収される薬剤は私自身アルコールしか知らなかったのでペプチド製剤も胃吸収されると知り驚いたのですが、実際の吸収率はかなり悪くバイオアベラビリティーは約１％(添付文書)とされています。セマグルチドの内服薬(1 日 1 回)と皮下注射薬(1 週 1 回)の各定常状態における Cmax と AUC は上表のようになります。内服薬の AUC が 24 時間計算、皮下注の AUC が 168 時間計算なので、168 時間に統一すると内服薬 AUC は 7 倍の 2618 となり皮下注の 73%(2618/3583)に相当し皮下注より優れはしないだろうがある程度の効果が期待できそうな値となっています。リベルサス錠の臨床比較試験ではリラグリチド(ﾋﾞｸﾄｰｻﾞ®皮下注)と比較しており 26 週投与後の HbA1c の低下に有意な差が無く、プラセボより有意に HbA1c を低下させていますので臨床効果がでる量が体内に吸収されている証拠と言えるでしょう。

**③リベルサス錠を内服する際の条件**

1%程度のバイオアベラビリティーしかありませんので胃内容物によっては直ぐに吸収阻害を受ける可能性があります。服用する水の量が多くても吸収が悪くなるため、空腹時(起床時)に 120mL 以下の水と共に単独で服用します(50mL、120mL、240mL 比較試験有り)。さらに同じ錠剤でも 2 錠飲むことは不適とされ、湿気や光の影響も受けやすいため一包化もできないなど様々な服用制限が課せられていますから、糖尿病薬に詳しい友人の言葉を借りれば「リベルサスを利用できる患者は『注射薬を嫌がる患者で、一包化をしない、服用方法をしっかり守れる患者に限定』される」となります。

## 3.まとめ

分子量が 1,000 台のデスモプレシン内服薬は吸収促進剤の利用無しでバイオアベラビリティーが 0.25%(外国人)でした。さらに分子量が 4,000 付近のセマグルチドは吸収促進剤 SNAC を利用しても 1%程度でしたから、ポリペプチド製剤の消化管吸収可能な分子量は吸収促進剤を利用しても 4,000 前後が限界ではないだろうかという感想をもちました。また、分子量が 8,000 以上から異種蛋白質や多糖類は単独で抗原性を持ち始めるとされますから、やたらと異種蛋白質を吸収させるのはアレルギー発現の基になるので注意が必要です。　（終わり）

## 413) クロルフェニラミンの用法の話題　（2022 年 3 月 1 日）

今回は本ニュース 412 号の spin-off 版になります。登録販売者学習会の中で総合感冒薬を取り上げると鼻水やくしゃみの治療に抗ヒスタミン成分の d-クロルフェニラミンマレイン酸塩が配合されている製品が多いことを知ります。一般用医薬品の総合感冒薬は１日３回がほとんどで、必然的に d-クロルフェニラミンも１日３回の服用になります。

一方で、d-クロルフェニラミンの医療用の先発薬にはポララミン®錠がありますが、添付文書をみると用法は１日「１回から４回」と幅広い用法になっています。

ここでちょっとした違和感を覚えます。一般的にも言われ、私の著書「知って納得！薬のおはなし」でも紹介していますが、１日１回の薬は一般に半減期が長く、定常状態になってから安定した薬効が期待できる。一方、１日３～４回の薬は半減期が短く、定常状態が存在せず、１回投与しただけでしっかりと薬効が発揮できるという原則です。この原則から言うとポララミン錠は１回投与した時から効果があり、さらに定常状態に達してからも安定した効果が持続するタイプの薬になります。昔から知っていた薬にもかかわらず、本ニュース 412 号での検討した時に初めて知った私には衝撃の事実(?)になります。今回はクロルフェニラミンの血中濃度シミュレーションを利用しての考察になります。

### 1. d-クロルフェニラミンの血中濃度パラメーター

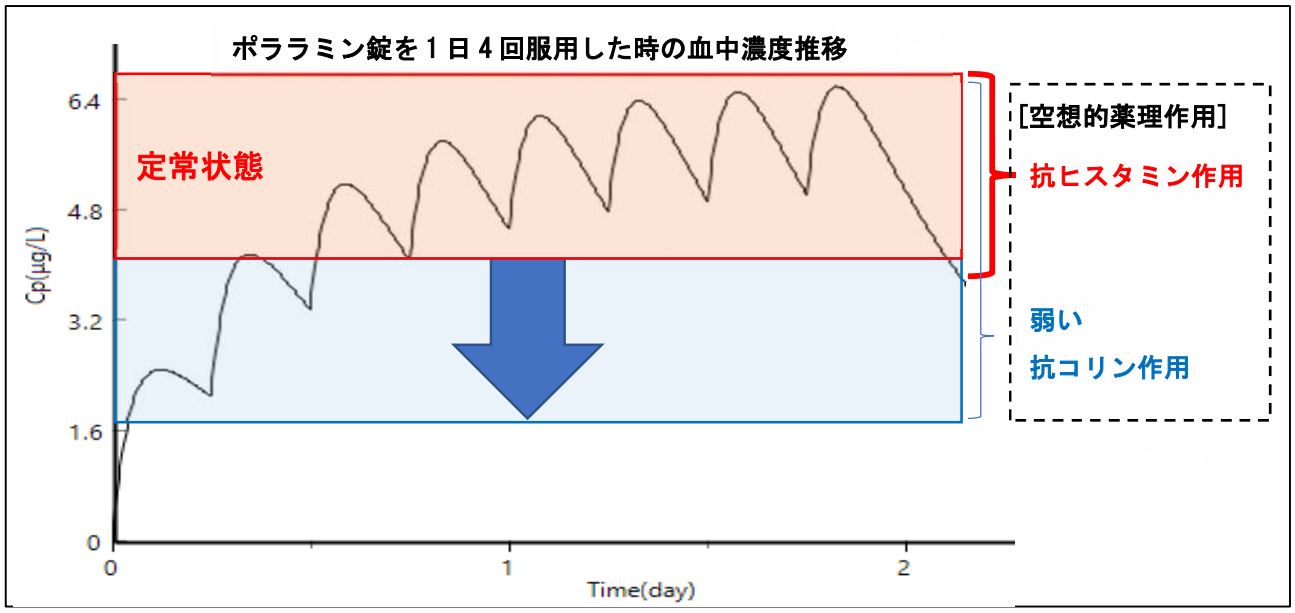
最初から話は本題から離れますが、クロルフェニラミンの医薬品には実は鏡像異性体の d 体と dl 体(d 体と l 体の混合物)の２種類があります。d 体が薬理活性をもち、l 体は活性が無いもしくは弱いとされています。従って dl 体の医薬品の１回量は d 体の倍量以上の設定になっています。たとえば

> d 体：ポララミン®錠の１回量は２mg
> dl 体：アストーマ®配合カプセルのクロルフェニラミン(鏡像異性体として)は１回４～６mg

話を元に戻します。クロルフェニラミンの最高血中濃度到達時間(Tmax)と血中濃度半減期($t_{1/2}$)は「ポララミンのインタビューホーム」と「武田テバのジェネリック薬の生物学的同等試験の対象となった標準薬(おそらくポララミン錠)」から以下のようになります。

| | Tmax | $t_{1/2}$ |
|---|---|---|
| ポララミン | ３．０時間 | ７．９時間 |
| ジェネリック薬の標準薬 | ３．５時間 | １８．１時間 |

これらの時間要素のパラメーターは個人差(ばらつき)がかなり多いとされていますが、それにしても意外なほど Tmax と t1/2 が長いことが分かります。この半減期の長い薬を１日１回でも良ければ１日４



回でも良いとは一体どういうことなのでしょうか？

Qflex という血中濃度シミュレーションソフトを使って、先発薬ポララミン錠を１日４回(６時間間隔)、２日間服用した時の血中濃度推移は前図のようになります(血中濃度は設定条件の違いから添付文書の値とは違っています)。

定常状態の有無でいうと、投与間隔が６時間で半減期が７．９時間では投与間隔の中に半減期が０．７６個あり、３個以下の時が定常状態ありですから、典型的な定常状態がある薬になります。定常状態の最高血中濃度(Cmax)は初回投与時の Cmax の約２．６倍になっています。

①通常は定常状態付近の血中濃度領域で安定した薬効が期待できる薬になりますから、血中濃度が図中の赤枠領域(定常状態域)に入ったあたりから安定した薬効が期待できるはずです。

②ポララミンの用法は１日１回～４回となっていますから、１日１回でも薬効が期待できると言えます。つまり図中の第１回目のピーク付近(一番左の低いピーク)でも効果があることになります。

③第１回目のピークでも効果があるならば、薬の有効域を図の定常状態領域からぐっと青線付近まで引き下げて考えないと用法設定の説明がつかなくなります。

④以上からクロルフェニラミンは有効域が広い薬だということが確認できます。逆に言うと安全域が広くて、問題となる副作用が少なさそうな薬になります。

まとめると軽い鼻水症状には１日１回頓用的に使っても良いし、しつこい痒みには１日３～４回と持続性を持たせるような使い方をしてもよい薬と考えるのが妥当だと思われます。知らないだけでこのように有効域がかなり広い薬は結構あるのかもしれません。

## 2. 抗ヒスタミン薬には抗コリン作用もあるので…

ここからは私のちょっとひねった薬学的空想論になりますので、ご注意ください。

クロルフェニラミンを始めとする抗ヒスタミン薬は抗コリン作用も併せもっていますが、あくまでも抗ヒスタミン作用が主体の薬なので抗コリン作用は純粋な抗コリン薬よりは弱いはずです。そして抗ヒスタミン作用と抗コリン作用を示す血中濃度は果たして同じでしょうか？多分、違うはずだと考えてみます。また抗コリン作用には腺分泌抑制作用や気管支収縮抑制作用があるため、鼻水止めや咳止めにも応用が効きそうです。

そのような前提から空想するとクロルフェニラミンの薬理作用は、低い血中濃度レベルでは**弱い**抗コリン作用が最初に発揮されはじめ、ある程度高い血中濃度レベルになってから(つまり定常状態付近になってから)抗ヒスタミン作用が十分に効き始めるのではないでしょうか？

まとめると**『風邪の初期症状の鼻水や咳には弱いながらも抗コリン作用が抑制的に働き１日１回の血中濃度でも効果がでる**(図中の青のくくり：もちろん重い症状には効果がない)**。そして１日３回などの定常状態を生じるような投与法で高い血中濃度をキープして、やっと十分な抗ヒスタミン作用**(図中の赤のくくり)**が出てきて、蕁麻疹や皮膚炎に伴う掻痒やアレルギー性鼻炎に対応できるようになる』**となります。

以上、クロルフェニラミンの１日１回～４回という用法の幅広さは、抗ヒスタミン作用と弱い抗コリン作用の効果発現血中濃度の違いで説明できるのではないかという薬学的空想話でした。　（終わり）

## 412)抗コリン薬と一般用かぜ薬の併用　（2022年2月22日）

先日、夜尿症治療でミニリンメルト®錠とプロ・バンサイン®錠を併用している７歳の子供さんの母親から質問を受けました。鼻かぜがひどいので一般用のこども用風邪薬を飲ませてよいか？という内容です。直近の登録販売者用学習会では「新ルルＡゴールド®」を取り上げたばかりだったので、それを例にとって考えようとしましたが、新ルルＡゴールドは１２歳以上が対象の一般用医薬品だったので、子ども用の風邪薬の成分について、かつて自分の孫にも利用したことのあるアンパンマンのイラスト入り製品「ムヒのこどもかぜシロップ」で考えてみようとしました。しかし、２０２０年１０月に試験の一部を実施していないことが発覚し自主回収となり現在も発売されていないようでした。そこで今回は「ムヒのこどもかぜ顆粒a」で検討します(ジェネリック薬に限らずＯＴＣ医薬品にまで不誠実な作業が実施されていたことには改めて驚かされ、腹立たしい限りの状況です)。

### 1.「ムヒのこどもかぜ顆粒a」の成分とは

次の４つの成分が配合されています。年齢に応じて１回量は変わりますが、**１日３回(食後)**の用法です。また１歳未満には使用しないことになっています。

①熱を下げ、痛みをしずめる成分：**アセトアミノフェン**
②くしゃみ、鼻みず、鼻づまりの症状をおさえる成分：**d-クロルフェニラミンﾏﾚｲﾝ酸塩**
③咳をしずめ、痰を出しやすくする成分：**チペピジンﾋﾍﾞﾝｽﾞ酸塩**
④気管支を広げて呼吸を楽にして咳をしずめる成分：**dl-メチルエフェドリン塩酸塩**

ムヒ以外の会社のこども用製品をいくつか調べてみましたが、生後３カ月以上から利用できる製品もありました。成分をみると大体似たような製品が多いと思いましたが、咳止めとして咳中枢に作用する成分としてチペピジンの代りにジヒドロコデインやノスカピンなどが散見されました。

一般用医薬品で総合感冒薬といえば複数ある風邪症状を全て抑えてやろうという雰囲気がありありで、全ての症状に対応できる複数の成分が配合されているのが一般的です。特にその症状がなくても余分な成分を飲ませる方法になります。特定の症状に対して対応する成分配合薬も発売されていますが、概して値段はお高いようです。

### 2.今回の例で風邪薬との併用で問題となるのはどの医薬品か

今回相談のあった７歳の小児が服用しているプロ・バンサイン錠になります。一般名はプロパンテリンで、典型的な抗コリン薬になり日本では１９５３年から発売されている非常に歴史のある薬です(同インタビューフォームから)。今も小児の夜尿症に利用されているとは思っていなかったので最初話を聞いた時にはビックリでしたが、改めて効能効果や用法用量を見てみると次のようでした。

**【効能・効果】**下記疾患における分泌・運動亢進並びに疼痛：胃・十二指腸潰瘍、胃酸過多症、幽門痙攣、胃炎、腸炎、過敏大腸症（イリタブルコロン）、膵炎、胆道ジスキネジー、**夜尿症または遺尿症**、多汗症

**【用法・用量】**成人に１回１錠を**１日３～４回**投与する(適宜増減)

☛排泄半減期は１．５７時間とあるので１日３～４回投与は薬が血中から無くなりかけた時に追加する形になるので妥当な用法と考えられます。

☛ちなみに相談のあった小児にはミニリンメルト錠と共にプロ・バンサイン２錠(30㎎)が**寝る前**に投与されています。１回２錠は小児とっては過量ではないかと思いましたが歴史の長い薬でもあり当該小児科の常套手段らしく、今のところ目立った副作用もないようです。

この抗コリン薬と先の子ども用かぜ薬のどの成分が問題になるかというと、ご存知のように抗ヒスタミン薬クロルフェニラミンが併せもつ抗コリン作用になります。プロ・バンサイン錠と併用すると**口渇、**

**便秘、排尿困難**など代表的な抗コリン作用の副作用が出かねません。

口渇は水分補給につながり夜尿症治療には逆効果になるでしょうし、便秘も大人もですが子供にとっても苦痛でしょう。排尿困難は夜尿症治療にはこの作用を応用しているので良い方向に働くかもしれませんが、効き過ぎて尿閉にまでなってもらっては困ります。

今回の小児は「鼻かぜがひどい」、つまり「鼻水がひどい」のでその症状を改善する成分は「ムヒのこどもかぜ顆粒」の４つの成分のうち「**クロルフェニラミン**」になります。鼻水をきっかけに風邪症状も悪化しやすいので総合感冒薬を飲ませたいという母親の希望もあります。今回のような例では薬剤師もしくは登録販売者のあなたなら、どのようなアドバイスをその母親にしますか？

☛ちなみに前回登録販売者用学習会で取り上げた「新ルルＡゴールド」には痰をきる成分として「ベラドンナ総アルカロイド」という抗コリン成分そのものが抗ヒスタミン薬と共に配合されていましたが、子ども用にはそれは含まれていないようです。

## 3. アドバイスの一例

薬剤師としては不適切で大胆な発言かもしれませんが「１日３～４回服用する薬は次の服用する時間までに薬の効果がほぼ無くなってしまう薬なので、次回からは同じ作用をする別の薬を投与しても構わない」と考えると分かりやすいと思います。例えば、朝食後にクロルフェニラミンを含むかぜ薬を飲ませたら、その代りに昼食後はプロ・バンサインを飲ませても構わない、そして夕食後にはその代りにクロルフェニラミンを含むかぜ薬を飲ませても構わないという流れになります。

今回の例でいうならば**『鼻水対応に「朝と昼」には「ムヒのこどもかぜ顆粒」を飲ませ、小児の場合は夕食後と寝る前が近いと思われるので「寝る前」に「プロ・バンサイン錠」を飲んでもらう』**。プロ・バンサインの抗コリン作用が鼻水の抑制にも鎮咳にも効果があるかもしれないので妥当な方法ではないかと思われます。本来なら症状に合わせた成分を飲ませるのが最適でしょうが、総合感冒薬の利用ではこれが妥当ではないかと私はアドバイスをしました。皆さんなら、どのようなアドバイスをされますか？ただ次項で紹介しますが d-クロルフェニラミン(ポララミン®錠)の半減期は１日複数回飲む薬にしては半減期が意外と長いので判断に多少迷いがでてきます。

## 4. 体内動態パラメーターから見た検証

今回の事例では重複する作用を抗コリン作用にしぼったので、対象成分はプロ・バンサインのプロパンテリンと抗ヒスタミン成分の d-クロルフェニラミンになります。それぞれに対応する医療用医薬品の添付文書から血中濃度半減期を見てみますと次のようになります。

d-クロルフェニラミン(ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ®錠)：７．９時間、プロパンテリン(ﾌﾟﾛ・ﾊﾞﾝｻｲﾝ®錠)：１．５７時間

正午にかぜ顆粒を飲ませるとその中にあるクロルフェニラミンは寝る前の午後９時頃には半分程度の血中濃度になります。本来１日３回服用する薬ですから投与間隔÷半減期＝8÷7.9≒1 で定常状態のある薬(≦３)になるので定常状態の付近の血中濃度で十分な効果を発揮すると考えると血中濃度が半分程度になる寝る前ではあまり効果を期待できないと考えるのが妥当でしょう。ましてや主作用ではない副次的な作用の抗コリン作用です。その時間にプロ・バンサインを投与しても抗コリン作用の重複による悪影響はほぼ無いと考えられ、３）のアドバイスは妥当という結論になります…。さて、クロルフェニラミンの半減期が意外に長かったのですが、この考察は果たして正しいでしょうか？　（終わり）

## 411）免疫抑制剤とワクチン接種　（2022 年 2 月 14 日）

関節リウマチ患者さんを始めとする膠原病関連疾患で免疫抑制剤を服用している患者さんや癌治療のために同様の作用を示す抗癌剤を服用している患者さんがワクチンを接種しても目的とする抗体量が健常人より少なくなるのは以前より指摘されているところですが、一般には抗体産生量は少ないかもしれないものの少しでも感染リスクを小さくするためワクチンを接種した方が良いとされています。

今回は関節リウマチ治療でメトトレキサート製剤を服用している患者さんから「これまでコロナワクチンを２回接種したが健常人の抗体量の１/１３量だった。主治医はそれでも３回目を接種した方が良いと言っている。抗体量をより増やすにはワクチン接種とメトトレキサート服用の間隔はどれくらい空けるのが適切か？薬剤師の意見を聞きたい」という質問がありました。

### 1. 一般論は

コロナワクチン接種の抗体産生に抑制効果を与える関節リウマチ治療薬の服用調整に関してはアメリカリウマチ学会からガイダンス(2021/4)が出されており、メトトレキサート、ＪＡＫ阻害薬、アバタセプトなど８分野の薬は投薬日調整(休薬期間の延長)を推奨していますが、あくまでも患者さん個々の状況によるので休薬の延長がリウマチ症状の悪化につながらないようにするため主治医と相談の上の決定を原則としています。ちなみに前述したガイダンスでは２回目のコロナワクチン接種後１週間はメトトレキサートを服用しないという見解を出しています(十分なエビデンスは無いようです)。

薬剤師の立場としては患者個々の詳細を知りようがなく、また診断能力もないので「主治医と十分ご相談ください」というのが正解になるでしょう。その上で、改めて薬剤師としての意見を求められると、やはり薬の体内動態との関連付けからの考察になると思われました。

### 2. メトトレキサートの血中濃度シミュレーション

まずQflexという血中濃度シミュレーションソフトを利用して今回相談を受けた患者さんの血中濃度を推測してみましょう。

**(1)服薬状況**

１日目：朝４ｍｇ、夕４ｍｇ、２日目：朝２ｍｇ。中５日間空けてこれを繰り返す。

**(2)メトトレキサートのシミュレーション条件**

Ｔmax(最高血中濃度到達時間)：０．９７時間、ｔ1/2(血中濃度半減期)：２．１時間を基にして、バイオアベラビリティー：１００％、Ｋａ(吸収速度定数)：２．３５、Ｖｄ(分布容積)：０．５６Ｌ/ｋｇ、体重６０ｋｇの患者として条件設定した。そのためグラフの血中濃度は添付文書とは異なっている。また血中濃度の推移は図中の黒線で表示している。

**(3)ワクチン接種時期の設定**

ここではメトトレキサートの服用間隔(中５日間休薬)を維持するとして考察する。

①ワクチン接種翌日にメトトレキサートを服用(図中矢印内①表示)

②ワクチン接種Ｘ日後にメトトレキサートを服用(図中矢印内②表示)

図中の赤線はメトトレキサートの標的となる免疫細胞が産生する炎症性蛋白質量や抗体量を概念的に表現する。赤点線はメトトレキサート休薬後すぐに免疫細胞能が回復するパターン、赤実線は次のメトトレキサート投与迄に免疫細胞能が直線的に回復するパターン、赤一点鎖線はしばらく免疫細胞能は抑えられ急に回復するパターンだが、実際にはどのパターンをたどるかは不明。

**(4)シミュレーション図の説明**

メトトレキサートは１２時間ごと３回服用するが半減期が短いため２日目の夕方頃には血中濃度は０と見なせる位に下がっている。この間は免疫系細胞のチミジル酸合成が抑制され新規の免疫細胞

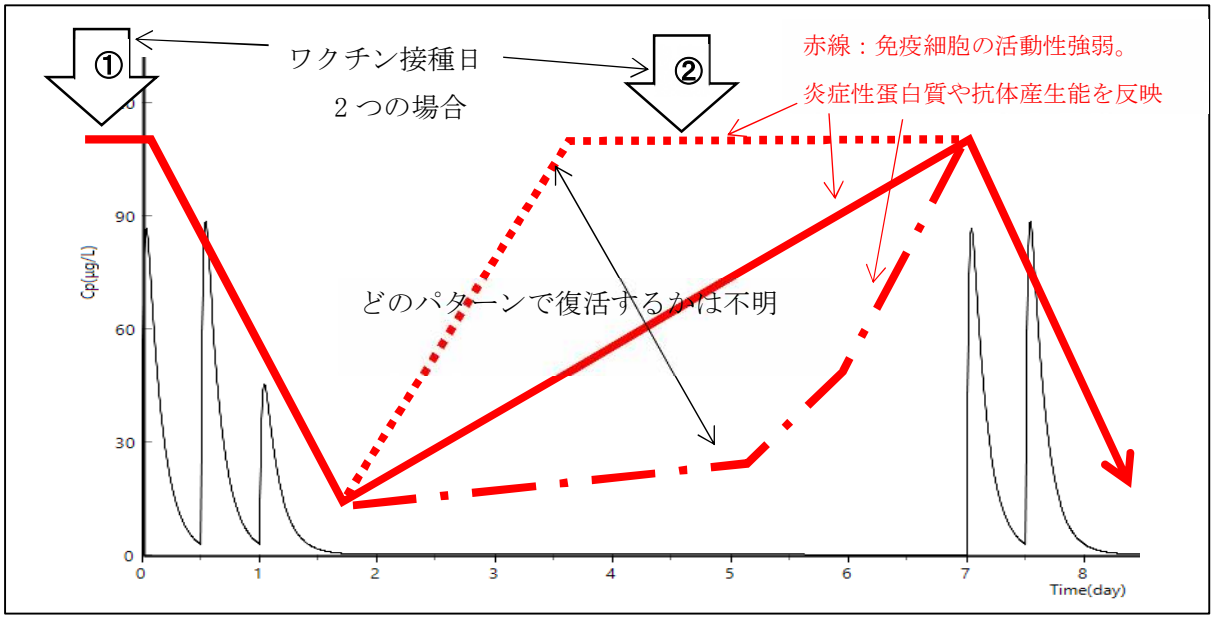
産生は抑制されるので、その分の炎症性蛋白質や抗体産生は急激に落ち、さらにコロナウイルススパイク蛋白質に対応できる抗体を産生するＢリンパ球の増殖も抑制されると仮定する。

そしてメトトレキサート休薬後は免疫系細胞の細胞分裂は復活し炎症性蛋白質や抗体産生はどのようなパターンになるか分からないが次のメトトレキサート服用時までに回復するという図にした。

**①ワクチン接種翌日にメトトレキサート服用**

ワクチンを接種した翌日には抗体産生能は下降の一途をたどる真っ最中なので、コロナウイルス対応の抗体産生は多くを期待できない最悪な時期と考えられます。

**②ワクチン接種Ｘ日後にメトトレキサート服用**




図中の赤線の回復パターンにもよるが、メトトレキサート服用間隔の中で抗体産生能がほどほどに回復している付近で、ワクチンを接種すると、次のメトトレキサート投与前の間にある程度の抗体産生が期待できると思わせられます。

## 3. メトトレキサート服用間隔のいつがコロナワクチン接種に最適なのか

今回の考察はメトトレキサート服用間隔を変えない前提でどの時点でワクチン接種するのが最適かを検証しているので、中５日のいつになるか？を求める問題になります。中５日でも服用前日の①は明らかに不適当のようです。３回目のコロナワクチン接種はブースター接種とも言われていますが、接種した翌日から抗体価が上がってくるという報告(免疫抑制剤利用者の場合は不明です)もあるので、少なくとも１週間という休薬期間は必要なさそうです。という流れを考えると、休薬開始と服薬開始の中間地点付近が最適なワクチン接種日ではないかと推測できます。つまり次回メトトレキサート服用日の２～３日前が最適のような気がします。患者さんによっては休薬期間を延ばせる人がいるかもしれませんので、その場合はその休薬期間の中間地点より次のメトトレキサート服用予定日寄りのワクチン接種が適切かもしれません。これらはあくまでも血中濃度の予測推移から考えた概念論なので、実際には「主治医と十分な話し合いの上で接種時期を決める」のが最良手段になります。　　（終わり）

## 410) 新型コロナウイルスオミクロン株と柴葛解肌湯　（2022 年 2 月 6 日）

先日、日経メディカルオンライン(2022/1/21)に「新型コロナウイルスのオミクロン株に**柴葛解肌湯**(葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏の代替エキス剤併用)が有用かもしれない」という記事が載っていました。今年 1 月の 1 週間での 1 クリニックからの報告なのでエビデンスの質は低いですが、コロナ陽性者 37 名(デルタ株陰性 24 人、不明 13 人)に対して 4 種類の漢方薬を使ったところ、投与 24 時間以内に解熱、症状軽快した人が 32 人(有効率 86. 5%)だったとしています。特に「柴葛解肌湯」は 29 人(処方率 78%)に投与されており、大半の症例で著効したとあります。またデルタ株時代にも柴葛解肌湯を投与していた際の症状軽快までは 3 日程度を要していたのが非デルタ株(現状ではおそらくオミクロン株としています)には症状軽快まで 1 日程度が大半であったとしています。肝心な部分での具体的な数値が所々で明記されておらず慌てて報告した感が満載の報告ですが、今回は柴葛解肌湯について。

### 1. 中医学処方と新型コロナウイルス

2 年前の本ﾆｭｰｽ 302 号で紹介しましたが、当時中国では武漢株が猛威を振るっており「新型コロナウイルス肺炎診療ガイドライン第 7 版 2020 年 3 月」が出され、その煎じ薬を日本のエキス剤で代替する際の併用事例を報告した金沢大学病院漢方医学科の小川恵子教授の Medical Tribune 2020/3/31 の記事を載せました。中医学処方では日本では使用されていない生薬も用いられ、また煎じ薬なので患者個々の特徴に応じた生薬の分量調整が可能ですが、代替エキス剤併用ではそれらをカバーできない欠点があります。当時のエキス剤の併用例を証別に列記すると以下になります。

①寒湿鬱肺証(ｶﾝｼｯｳｯﾊｲ)：「麻杏甘石湯+参蘇飲+平胃散」又は「越婢加朮湯＋麻黄湯」

②湿熱蘊肺証(ｼｯﾈｯｳﾝﾊｲ)：「荊芥連翹湯＋半夏厚朴湯」、消化器症状強い時は「柴苓湯＋平胃散」

③湿毒鬱肺証(ｼｯﾄﾞｸｳｯﾊｲ)：「麻杏甘石湯＋竹茹温胆湯＋薏苡仁」(便秘時；左記＋大黄甘草湯)

④寒湿阻肺症(ｶﾝｼｯｿﾊｲ)：「麻杏甘石湯＋五積散＋大承気湯」(呼吸困難時；「竹茹温胆湯＋柴陥湯」)

⑤気営両燔証(ｷｴｲﾘｮｳﾊﾝ)：「荊芥連翹湯＋滋陰降火湯＋桔梗石膏」

⑥内閉外脱証(ﾅｲﾍｲｹﾞﾀﾞｯ)：「竹茹温胆湯＋柴陥湯」(腹満、便秘、煩躁を伴う時；大承気湯)

証により配合される生薬は異なりますが、「麻黄」と「石膏」が散見される印象があります。今回のテーマである柴葛解肌湯にも「麻黄と石膏」が入っています。

日本では麻黄湯がコロナウイルスと同じＲＮＡを遺伝子としてもつインフルエンザウイルスに有効だとして抗インフルエンザウイルス薬と共に併用される場合があります。様々な報告がありますが、寺澤捷年著「和漢診療学新しい漢方 2015 年」では麻黄湯に含まれる「麻黄の成分のエピカテキン」がウイルスを膜でつつみ込みＲＮＡ遺伝子複製を抑える、「桂皮の成分のシンナムアルデヒド」がウイルス蛋白質の合成を抑えるとの記載があります。本ニュース 408 号でも触れたようにコロナウイルスとインフルエンザウイルスではＲＮＡの蛋白質情報の有無が正反対になっていますから、エピカテキンやシンナムアルデヒドがコロナウイルスにも効果があるかどうかは不明ですが、麻黄は何らかの抗コロナウイルス効果もしくはコロナウイルス感染症状の緩和効果があるのかもしれません。

### 2. 柴葛解肌湯(ｻｲｶｯｹﾞｷﾄｳ)とは

#### ①生薬の構成

大塚道明著「漢方処方解説 1974 年」によると傷寒論の解説版にあたる傷寒六書に出てくる処方ですが日本では浅田家の改良処方が一般に用いられるとあります。生薬構成は以下になります。

柴胡、黄芩、桂枝(桂皮)、半夏、葛根、芍薬、麻黄、石膏、乾生姜(生姜)、甘草

柴葛解肌湯のエキス剤はありませんから、今回の報告では葛根湯エキス(下線)と小柴胡湯加桔梗石膏エキス(波線)が代替併用されています。二重下線が両エキス剤で重複する生薬で、柴葛解肌湯に含まれ

ていない生薬が、大棗、人参、桔梗の３生薬になります。

**②応用例**

感染症で特殊の病態を呈し、麻黄湯や葛根湯の２つの証が解消せず、しかも少陽の部位(半表半裏)に邪が進み、嘔吐や口渇が甚だしく、四肢煩疼(手足の痛み)するものによいとし、流行性感冒、肺炎の一証、諸熱性病の一証として現われるとしています。また肝の気の高ぶりから発狂するものに用いることがあるとしています。太陽病と少陽病と陽明病の３つの陽病が合併した複雑な病態になります。

目標は、頭痛、口渇、不眠、鼻乾き、鼻血、悪寒して汗なく、四肢痛み、脈洪数のものになります。

☛今回の報告ではコロナウイルスに著効を示したとしていますが、インフルエンザウイルス感染症にも応用できそうな処方です。

**③生薬の役割**

太陽病対策：葛根、桂皮、麻黄、芍薬により太陽病による熱を冷ます。

少陽病対策：柴胡、半夏、芍薬、甘草により心下部、肝部、胸脇部を和らげ、少陽病の熱を冷ます。

陽明病対策：石膏が裏に及ぶ熱を冷ます。

## 3. 柴葛解肌湯とエキス剤併用による生薬量の違い

柴葛解肌湯の各生薬の１日量は前述した漢方処方解説と富山医科薬科大学時代の和漢マニュアル1991年に掲載されている約束処方量の２つを示し、葛根湯エキスと小柴胡湯加桔梗石膏エキスはツムラの製品の抽出前の１日量相当の生薬ｇ数で示す。ゴシック体はエキス併用時の重複生薬、１日量を示す。

| | 葛根 | 麻黄 | 桂皮 | 芍薬 | **甘草** | **生姜** | 柴胡 | 半夏 | 黄芩 | 石膏 | **大棗** | 人参 | 桔梗 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 柴葛解肌湯(処方解説) | 3.0 | 2.0 | 3.0 | 3.0 | 1.0 | 1.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 | 5.0 | － | － | － |
| 柴葛解肌湯(富山医薬大) | 4.0 | 2.5 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 1.0 | 4.0 | 3.0 | 2.0 | 6.0 | － | － | － |
| ツムラのエキス併用 | 4.0 | 3.0 | 2.0 | 2.0 | **4.0** | **3.0** | 7.0 | 5.0 | 3.0 | 10.0 | **6.0** | 3.0 | 3.0 |

・処方解説と富山医薬大の１日用量は多少の違いはありますが、ほぼ同じと考えてよいでしょう。

・エキス併用では小柴胡湯加桔梗石膏エキス由来の柴胡と半夏と石膏の量が多くなっています。ツムラ小柴胡湯エキスの柴胡、半夏の同量なので量的には問題はないと思われます。石膏は倍量になりますが石膏の熱を冷ます作用がより効果を増すので決してマイナス方向には働かないと思われます。生姜は併用により多めの３倍量となっていますが、胃腸を温めて気を増す作用や発汗作用もあるので短期間の増量ならばあまり気にする必要はないと思われます。本来入っていない大棗も倍量になりますが消化機能を助け、気持ちを落ち着ける穏やかな生薬なのでこれも問題はないでしょう。人参は気を高める作用や水を生じて喝を潤す作用があり、桔梗は傷寒六書の原典に元々入っており鎮咳去痰作用があるので、それぞれ証にあった追加生薬と考えれば納得できる範囲内と思われます。

・エキス併用で明らかに問題になるのは「甘草の量が柴葛解肌湯の４倍量」になっている点です。よく知られた副作用ですが「偽アルドステロン症」の発症に注意が必要になります。コロナウイルス感染対応であれば恐らく短期間の利用にとどまるはずですが、元々高血圧のある患者さんや心不全のある患者さんでは血圧上昇、浮腫の悪化や体液貯留には注意が必要になる可能性があります。（終わり）

## 409）抗悪性腫瘍剤ベネトクラクスとＣＹＰ阻害薬　（2022 年 1 月 30 日）

先日私が関わっている薬局の薬剤師さんと立ち話をしていた時に白血病患者さんの処方箋で質問をいくつか受けたのですが、その中にＰＩＳＣＳと関連しそうな話題があったのでまとめてみました。

### 1. ベネトクラクスとは　→商品名も含めて読みづらく覚えづらい！

商品名はベネクレクスタ®錠で白血病用の抗悪性腫瘍剤になります。本薬はＢＣＬ-２という蛋白質を選択的に阻害する薬で白血病細胞のアポトーシスを誘導させて抗腫瘍作用を示す薬になります(機序の詳細はインタビューフォームなど参照)。急性骨髄性白血病に使用する際は漸増して維持量を１日１回４００ｍｇにするのですが、ベネトクラクスはＣＹＰ３Ａで代謝されるため、中程度以上のＣＹＰ３Ａ阻害剤と併用する場合は、その血中濃度上昇を防ぐために本剤を半量以下に減量することになっています。製造販売元アッヴィ合同会社からの資料にも維持量を２００ｍｇ以下にするような解説と共にＣＹＰ３Ａ阻害薬の強中弱作用別の一覧表が用意されています。その中で今回問題となったのはＣＹＰ３Ａの中程度阻害剤アプレピタント(イメンド®ｶﾌﾟｾﾙ)になります。

### 2. アプレピタントとは

癌化学療法ではよく処方される薬ですが、通常、抗癌剤注射を受けた当日を含め３日間にわたって内服する抗嘔吐剤になります。中等度のＣＹＰ３Ａ阻害剤にもなりますが、中等度とは相手の薬のＡＵＣを２倍以上５倍未満に上昇させる薬になります(アッヴィ資料から)。イメンド®の添付文書では「本剤は、主としてＣＹＰ３Ａ４で代謝され、かつＣＹＰ３Ａ４を阻害し、かつ誘導もし、おまけにＣＹＰ２Ｃ９を誘導する」とありますので、相互作用の面からみるとなかなかの“くせ薬”になります。

今回の患者さんは病院外来でアザシチジン(ビダーザ®)の注射を５日間受け、初日にアプレピタントを院内処方で、残り２日分は院外処方されるパターンでした。同時に投与されるベネトクラクスは本来４００ｍｇ/日ですが、ＣＹＰ３Ａ４中等度阻害薬でもあるアプレピタントの併用があるためか２００ｍｇ/日で連日投与の指示が出ています。

アプレピタントの血中濃度半減期はおよそ１０時間とありますから、３日目の投与終了後から５半減期経過後の２日後には血中濃度はほぼ０と考えてよいでしょう。ＣＹＰ３Ａ４阻害作用は「用量依存的」との記載があるので可逆的な阻害作用と考えると阻害作用も２日後にはほぼ無くなっていると考えられます。という背景からの質問が**「アプレピタント終了後３日目以降からはベネトクラクスの１日量を２００ｍｇから４００ｍｇに増量してもよいのではないか？」**です。連日投与薬ならまだしも、３日間投与だけなのですからベネトクラクスを増量した方が効果は上がりそうな印象をもちます。

### 3. アプレピタントの相互作用について

ここからは本ﾆｭｰｽ 404 号、405 号で紹介した「これからの薬物相互作用マネジメント第 2 版 2021 年(以下、資料)」からの引用になります。資料にはアプレピタントに関するＣＹＰ３Ａ４寄与率(ＣＲ)やＣＹＰ３Ａ４阻害率(ＩＲ)の記載はありませんが、資料 180p～185p にアプレピタントに関する記事が掲載されています(添付文書にも一部記載あり)。その中でＣＹＰ３Ａ４の基質ミダゾラム(ＣＲ＝０．９２：「極めて高度」な寄与率)とアプレピタントの併用結果が次のように紹介されています(①はミダゾラム経口のＡＵＣ変化、②はミダゾラム注射のＡＵＣ変化)。

**①アプレピタントを５日間連続投与での併用(アプレピタント投与前日のＡＵＣを１．０とする)**

前日：１．０　　１日目：２．２７　　５日目：３．３０

**②アプレピタントを３日間連続投与での併用(同上)**

前日：１．０　　４日目：１．２５　　８日目：０．８１　　１５日目：０．９６

①からアプレピタント投与中にミダゾラムを投与するとＣＹＰ３Ａ４阻害作用によりミダゾラムのＡＵＣは上昇していますが、②からアプレピタントを中止すると４日目(中止後１日目)はＣＹＰ３Ａ４の阻害作用の影響が残りミダゾラムのＡＵＣは高い状態ですが、８日目では逆に低いＡＵＣを示しています。これはアプレピタント投与中に起きたＣＹＰ３Ａ４誘導作用で合成されたＣＹＰ３Ａ４が分解されずに残存している結果で、さらに②の結果は誘導分の効果は２週間近くで無くなることを示しています。おそらく追加合成されたＣＹＰ３Ａ４は２週間までに分解されたとも考えられます。

## 4. 併用によるＡＵＣ変動率の予測

ベネトクラクスのアプレピタント併用時と併用後の血中濃度(AUC)の推移を予測するためにＰＩＳＣＳの式から算出したパラメーター値を右表に示します(ゴシック体は資料の既知数値)。計算式は本ﾆｭｰｽ 404，405 号を参考にしてもらい計算の基になったデータを列記します。

| 成分名 | ＣＲ | ＩＲ | ＩＣ |
|---|---|---|---|
| ミダゾラム | **0.92** | － | － |
| アプレピタント | － | 0.76 | 0.25 |
| ベネトクラクス | 0.84 | － | － |
| ケトコナゾール | － | **1.0** | － |

添付文書より：ベネトクラクスとＣＹＰ３Ａ４阻害薬ケトコナゾール併用のＡＵＣ変動率　６．４
３)項-①より：ミダゾラムとＣＹＰ３Ａ４阻害薬アプレピタント併用のＡＵＣ変動率　３．３
３)項-②より：ミダゾラムとＣＹＰ３Ａ４誘導薬アプレピタント併用のＡＵＣ変動率　０．８１

計算例として：ベネトクラクスのＣＲはケトコナゾール(ＩＲ=１．０)と併用時ＡＵＣ変動率６．４を利用すると、ＣＲ＝(1-1/Ｒinh)/ＩＲ＝(1-1/6.4)/1＝０．８４となります。ミダゾラムほどではないですが「高度」な寄与率に分類される基質になります。その他の値も同様にして求めますが略します。

**①ベネトクラクスとアプレピタントの併用時のＡＵＣ変動率(アプレピタントの酵素阻害効果)**

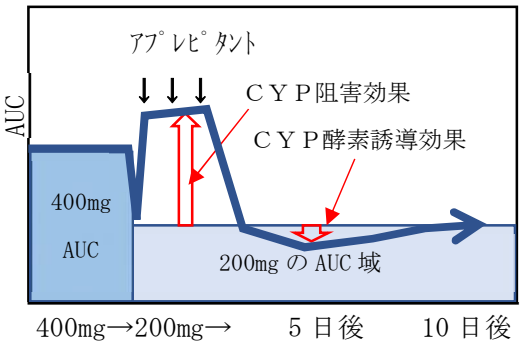
ＡＵＣinh＝１/(１－ＣＲ×ＩＲ)＝1/(1-0.84×0.76)＝**２．７７**

**②ベネトクラクスとアプレピタントの併用終了後のＡＵＣ変動率(アプレピタントの酵素誘導効果)**

ＡＵＣind＝１/(１＋ＣＲ×ＩＣ)＝1/(1+0.84×0.25)＝**０．８３**

## 5. ベネトクラクスとアプレピタント併用の血中濃度的理解

ベネトクラクスとアプレピタントを３日間併用している間のベネトクラクスのＡＵＣは２．８倍前後まで上昇するので、５０％以下に減量する推奨は理にかなっています。さらにアプレピタント投与終了して５日目前後のＡＵＣは減量した用量で示すＡＵＣの０．８倍まで減少しますが、アプレピタント投与終了後１０日前後で減量した用量が本来示すＡＵＣレベルに復活するというイメージが浮かび上がります(右図)。




このイメージ図からアプレピタント投与終了後は投与量を 200mg から 400mg に戻しても良さそうですが、実は今回の患者さんはアプレピタント投与以前から 200mg 維持量だったので、以前疑義照会をした際には骨髄抑制発症予防のため 200mg を維持継続するという回答を得ていました。であるならば、この患者さんの場合はアプレピタント投与中はベネトクラクスの血中濃度が２倍以上になるかもしれないので併用期間は血中濃度が高くなることで起こりうる副作用発現に注意を喚起するような服薬指導、副作用確認のケースになるのではないかという話になりました。　(終わり)

## 408）ウイルスのＲＮＡ遺伝子　（2022 年 1 月 23 日）

本ニュース 407 号ではモルヌピラビルを紹介しましたが、今回はそこで私が個人的に感じたＲＮＡ遺伝子の疑問話になります。ウイルス学の専門家なら常識レベルの解決済みの話になるのでしょうが。

### 1.（＋）ＲＮＡ遺伝子のゆくえ

前号でコロナウイルスは１本鎖のＲＮＡを遺伝子としてもつウイルスであり、そのＲＮＡは蛋白質情報をもつＲＮＡで、(+)ＲＮＡと表記しました。このＲＮＡはウイルス遺伝子の本体ですから、増殖の際には、この遺伝子がたくさん複製されていく必要があります。前回と重複する説明になりますが、(+)ＲＮＡはそのまま感染した細胞の蛋白質合成場であるリボソームに移動して人の細胞内にあるｔＲＮＡを利用してウイルス特有の蛋白質を合成します。その中にはカプシドを構成する蛋白質やＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼという人の細胞にはない酵素もあります。また遺伝子(+)ＲＮＡが複製される際は、インフルエンザウイルスと同様の動態を示すならば、(+)ＲＮＡとウイルス由来のＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが感染細胞の核内に移動して、(+)ＲＮＡを鋳型として蛋白質情報を持たない(-)ＲＮＡを複製します。さらに、それを鋳型として先ほどのＲＮＡポリメラーゼを利用して(+)ＲＮＡが次々と複製されていきます。そして核外へ出た(+)ＲＮＡは他の合成されたウイルス蛋白質と細胞質内で集合体を形成し、人の細胞膜の一部を巻き込みながら感染細胞外へと飛び出して、人の免疫系が活発になり彼らを駆逐するまでの間、次々と隣接する健康な細胞に感染していきます。

ここで問題です。大量に複製された(+)ＲＮＡはウイルス粒子の中に入り、感染細胞から飛び出していきますが、細胞内に残された(-)ＲＮＡはどうなるのでしょうか？それなりの量が合成されているはずですが、(+)ＲＮＡと同様にウイルス粒子の中に包まれて外に出て行かないのでしょうか？

コロナウイルスはウイルス分類上(+)ＲＮＡとされていますので(-)ＲＮＡとしては存在しないと考えられますから、どこかで(-)ＲＮＡは分解されていることになります。細胞内にはＲＮＡ分解酵素(RNase)もあるので、構造上、(-)ＲＮＡは(+)ＲＮＡより優先的に分解を受けるのかもしれません。

### 2.（-）ＲＮＡ遺伝子のゆくえ

前項はコロナウイルスの話でしたが、次はインフルエンザウイルスの遺伝子になります。こちらの遺伝子も一本鎖ＲＮＡなのですが、蛋白質情報を持たない(-)ＲＮＡが遺伝子本体になります。細胞に感染してもいったん核内に移動して(+)ＲＮＡを複製してやらないとウイルス蛋白質への翻訳や遺伝子本体の(-)ＲＮＡの複製もできません。インフルエンザウイルスの場合は最初からウイルス粒子の中にＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが残存しており、それを利用して(+)ＲＮＡが合成されて、ウイルスが増殖していきます。しかし、コロナウイルスとは逆に(+)ＲＮＡを含むウイルス粒子が細胞外へ出ていかないようです。つまりインフルエンザウイルスの場合は最初に複製された(+)ＲＮＡは感染細胞内にあるＲＮＡ分解酵素によって分解されやすいと言えそうです。

以上のようにコロナウイルスとインフルエンザウイルスは同じ１本鎖のＲＮＡ遺伝子ですが(+)と(-)が逆転しています。この違いは各ウイルスの存続に有利だからでしょうが、遺伝子本体ＲＮＡにＲＮＡ分解酵素に抵抗性を示す塩基配列領域があるのでしょうか？それとも逆にそれぞれの相補的なＲＮＡの方がＲＮＡ分解酵素に見つかりやすい特殊な塩基配列でも持っているのでしょうか？

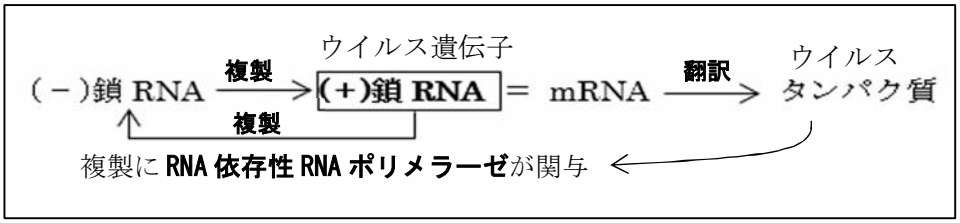
（終わり）

## 407）ＣＯＶＩＤ−１９治療薬モルヌピラビル　（2022 年 1 月 23 日）

新型コロナウイルス(以下、COVID-19))対応の待望の飲み薬第一号で、商品名はラゲブリオ®ｶﾌﾟｾﾙです。すでに様々な情報があふれていると思いますので、ここではこれまで本ニュースで取り上げてきた視点で本剤の添付文書(インタビューフォームは現在、未公開)を見てみましょう。

### 1. ＣＯＶＩＤ－１９とは

ＣＯＶＩＤ-１９が流行する前は、風邪(上気道炎)の原因は９０％がウイルス性で原因ウイルスとしてライノウイルスやコロナウイルスが上位を占めていましたが、当時コロナウイルスは普通の風邪ウイルスとして扱われていました。約２年前からコロナウイルスはなぜか突然変異を繰り返し始め今に至ります。とは言え、過去にもコロナウイルスは変異をしてＳＡＲＳやＭＥＲＳとして日本以外の国々で大流行した突然変異の実績をもっています。コロナウイルスの遺伝子は蛋白質情報をもつ一本鎖ＲＮＡで、カプシドと呼ばれるウイルス由来蛋白質と結合し、さらにエンベロープと呼ばれるスパイク蛋白質を含む脂質二重膜で覆われています。エンベロープ上のスパイク蛋白質が人の細胞膜上の受容体蛋白質と結合するとウイルスは人細胞内に取り込まれます。人細胞内で放出された遺伝子ＲＮＡはｍＲＮＡと同じ働きをするので人細胞の蛋白質合成場のリボソームに向かい、人の道具を使って何種類かのウイルス蛋白質を合成し始めます。その中の１つに**ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ**(人細胞内には無い)があり、これが遺伝子ＲＮＡを複製します。つまりウイルスの増殖が開始されます。ただ第一段階での複製は遺伝子ＲＮＡと相補的な塩基をもつＲＮＡの合成になり、これは蛋白質情報を持たない(−)鎖ＲＮＡになります。そこで(−)鎖ＲＮＡを鋳型として先ほどのＲＮＡポリメラーゼを利用して蛋白質情報をもった(＋)鎖ＲＮＡ(遺伝子本体)を複製します。この(＋)鎖ＲＮＡがたくさん作られるとウイルスの増殖が進みます。



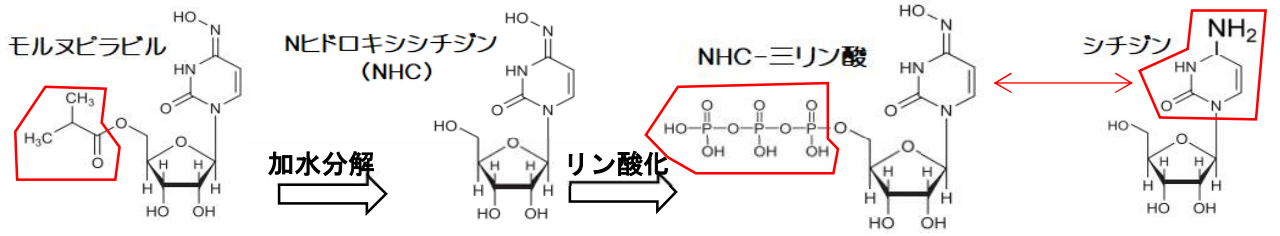

### 2. モルヌピラビル(ラゲブリオ®)の添付文書から考える～(　)内は添付文書割り振り番号～

#### ①一般名のステム(19)

一般名の Molnupiravir のステムは「-vir」で抗ウイルス薬を意味します。アビガン®(Favipiravir)と同じような機序で共通する語尾の「-piravir」が RNA 依存 RNA ポリメラーゼ阻害薬のステムとも思われますが、WHO の一般名ステム表 2018 年にはその記載はありませんでした。

#### ②作用機序(18.1、19)

モルヌピラビルはプロドラッグで、吸収後加水分解され N-ヒドロキシシチジン(NHC)となり、さらに細胞内でリン酸化され N-ヒドロキシシチジン 5’-三リン酸(NHC-TP)となります。この NHC-TP が COVID-19 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの基質となり、ウイルス複製の際に取り込まれ、ウイルス遺伝子の変異割合を増加させてウイルスの複製を阻害します。ＲＮＡはアデニン(A)、グアニン(G)、ウラシル(U)、シトシン(C)の 4 つの塩基の組み合わせになりますから、おそらくシトシンのリボース体のシチジンの代わりに N-ヒドロキシシチジン(NHC)が組み込まれ合成阻害が起こるのでしょう。



**③血中濃度半減期(16.1)**

添付文書にはNHCとしてのTmax、Cmax、AUCの記載はあるものの$t_{1/2}$の記載はありません。しかし、1日2回の反復投与で得られたNHCのAUCの累積係数が1.09だったので有効半減期は3.3時間とあります。本ニュース245号でも取り上げましたが、累積係数は蓄積率のことで定常状態のCmaxが初回Cmaxの何倍になるかを示しており**蓄積率**$=\frac{1}{1-e^{-Kel\cdot\tau}}$で現わせました。ここで蓄積率=1.09、Kel(消失速度係数)=0.693/$t_{1/2}$、τ(投与間隔)=12時間として半減期を求めるために式を変形すると$t_{1/2}$=-(8.316)/ln(1-1/1.09)=3.33時間となり添付文書の半減期もこの計算式を利用したのだと分かります。

ところで投与間隔(12h)の中に半減期(3.3h)が3.6個あります。3個以下が定常状態有りの目安になりますが、モルヌピラビルは蓄積率も1割未満の増加でしたから、定常状態はほぼ無いと考えてよく、服用した日から何らかの効果がでるタイプの薬になります。従って「感染症状が発現したら速やかに服用することで何らかの効果が期待できるはず」と理論上はなります。

※本薬の添付文書のCmaxやAUCの平均値は「幾何平均値」で表現されています。例数は6例や5例と少ないのですが、数値の分布が小さな値の人が大勢いて、かなり大きな値の人が少なからずいるような分布をしている可能性があります。よく見かける正規分布ではなさそうです。

**④代謝(16.4)**

モルヌピラビルは消化管付近で加水分解、感染細胞内でリン酸化の変化を受けるので薬物代謝酵素CYPの関与はなさそうです。またNHCは内因性ピリミジン(ウリジンやシチジンなど)と同じ経路で代謝され消失するとありますので、ここでもCYPは関係なさそうです。そのため肝機能障害者に影響する可能性は低いとしています(16.6.2)。つまり肝消失型薬ではないように見えます。ただピリミジンはβアラニンを経てアセチルCoAへと代謝されますが、この反応は主に肝臓で起こるとする文献もあり、重篤な肝障害時には影響が出てくるかもしれない広い意味での肝消失型薬と言えるかもしれません。

**⑤排泄(16.5)**

モルヌピラビル投与後のNHC尿中排泄率は3%であったとの記載がありますが、おそらく尿中NHC量のモルヌピラビル投与量に対する比だと思われます。インタビューフォームがまだ公開されていませんのでバイオアベラビリティーは不明ですが、腎排泄型薬ではなさそうです。添付文書は腎機能障害者には腎排泄ではないため本剤が影響を及ぼす可能性は低いとしています(16.6.1)。

**⑥妊婦(9.5)**

RNA依存性RNAポリメラーゼ自体は人を含む真核細胞内にはないので、その酵素に特異性のある阻害薬(基質)であれば人への影響は無さそうですが、動物実験では奇形、致死を含む胎児毒性が報告されています。真核細胞にはDNA依存性RNAポリメラーゼが存在しmRNAを合成します。このポリメラーゼは基本的にNHCを基質としないようですが、NHCが大量になると誤ってシチジンの代わりにNHCも取り込んでしまい、生体に必須の蛋白質量が減り胎児毒性につながるのかもしれません。妊娠・妊娠の可能性のある女性には禁忌となっています(2.2)。

以上、スペースの関係で一部の紹介ですが、新しい薬なのでしっかり見守りたいものです。(終わり)

## 406）スイッチＯＴＣ医薬品の使い方　（2022 年 1 月 16 日）

### 1.最近の要指導医薬品

要指導医薬品は薬剤師しか取り扱えないとか特定販売ができないなどの条件がありますが、劇薬・毒薬以外の医薬品は一般用医薬品としての安全性が確認されると第一類医薬品、さらに薬によっては指定第二類医薬品へと順次リスクランクが引き下げられ登録販売者でも取り扱えるようになっていきます。

６年半前、富山県薬剤師会で症候学の講演会があった際に、講師の医師が「セルフメディケーションを充実させるためには**スイッチＯＴＣ医薬品**の種類を増やさないといけない」という主旨の発言をしていました(本ニュース 144 号参照)。より医療用に近い薬がないと症候学を活かした薬剤師の能力が発揮できないという主旨だと理解しました。そこでスイッチＯＴＣ医薬品がまずたどる要指導医薬品の最近薬を調べたところ(2021 年 12 月調査)、１０製品あり、そのうち劇薬を除くと以下の８製品でした。

| 製品名 | 成分名・規格 | 剤型 | 薬効 | 用法用量 | 対応医療用先発薬 |
|---|---|---|---|---|---|
| **タリオン AR** | ﾍﾞﾎﾟﾀｽﾁﾝ 10mg | 錠 | 鼻炎 | 1 回 10mg1 日 2 回 | タリオン錠<br>用法用量同じ |
| **ナシビンメディ** | ｵｷｼﾒﾀｿﾞﾘﾝ 0.05%<br>ｸﾛﾙﾌｪﾆﾗﾐﾝ 0.5% | ｽﾌﾟﾚｰ | 鼻炎 | 1 回 2～3 度ずつ<br>1 日 1～2 回 | 対応薬無し① |
| **バップフォーレディ** | ﾌﾟﾛﾋﾟﾍﾞﾘﾝ 10mg | 錠 | 過活動膀胱 | 1 回 10mg1 日 1 回 | バップフォー錠<br>用量半量⇒**2)項**へ |
| **ヒアレイン S** | ﾋｱﾙﾛﾝ酸 Na0.1% | 点眼 | 乾き目 | 1 回 1 滴 1 日 5～6 回 | ヒアレイン点眼<br>用法用量同じ |
| **フルナーゼ点鼻** | ﾌﾙﾁｶｿﾞﾝﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸ｴｽﾃﾙ 0.051% | 点鼻 | 鼻炎 | 1 回 1 噴霧 1 日 2 回 | フルナーゼ点鼻液<br>用法用量同じ |
| **プレフェミン** | ﾁｪｽﾄﾍﾞﾘｰｴｷｽ 40mg | 錠 | 月経前症候群 | 1 回 1 錠 1 日 1 回 | 対応薬無し② |
| **ﾒﾝｿﾚｰﾀﾑ フレディ CC1** | ｲｿｺﾅｿﾞｰﾙ 600mg<br>ｱﾌﾟﾘｹｰﾀｰ付あり | 膣錠 | 膣ｶﾝｼﾞﾀﾞ | 1 回 1 錠(600mg) | アデスタン膣錠③<br>用法用量同じ |
| **ﾛｰﾄｱﾙｶﾞｰﾄﾞ クリアノーズ** | フルニソリド 0.025% | 点鼻 | 鼻炎 | 1 回 1 噴霧 1 日 2 回 | 対応薬無し④ |

**①オキシメタゾリン**はα１受容体刺激薬で鼻粘膜血管を収縮。かつて医療用でナシビン点鼻液(中外)があったが現在は発売されていない。オキシメタゾリン単剤ではナシビン M ｽﾌﾟﾚｰが第２類医薬品にある。クロルフェニラミンの吸入薬も医療用にはないが、初の配合薬として要指導医薬品となった。

**②チェストベリー**は地中海沿岸地域に自生するチェストツリーの果実。古来より婦人科疾患に利用されてきた西洋ハーブ。月経前症候群(乳房の張り、頭痛、いらいら、気分変調)に利用されるが、決定的な科学的根拠は得られていない。医療用にはなかったのでダイレクト OTC 薬と言えそうです。

**③医療用アデスタン膣錠**は 1 錠 300mg なので 1 回 2 錠を使用するがフレディ CC1 は 1 錠で 600mg 含有。

**④フルニソリド**は糖質コルチコイドでいわゆるステロイドの抗炎症・抗アレルギーの点鼻薬。かつて医療用でシナクリン点鼻液(大塚)があったが現在は発売されていない。用法用量は医療用と同じ。

### 1.ロピベリンでスイッチＯＴＣ薬の意義を考える

先日の登録販売者用学習会でとりあげたバップフォーレディは 2021 年 11 月に発売になった一般用医薬品では初の女性用「過活動膀胱」治療薬です。まず医療用との違いを添付文書上で比較します。

| 項　目 | | 一般用：バップフォーレディ | 医療用：バップフォー錠 |
|---|---|---|---|
| ① | **用法・用量** | **1回10mg**を1日1回食後 | **1回20mg**を1日1回食後<br>不十分時1回20mgを1日2回まで増量 |
| ② | **効能・効果** | 尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）、尿意切迫感を伴う頻尿(尿の回数が多い)・尿もれ<br>☛2週間服用しても症状がよくならない場合は中止し相談する。<br>☛長期連用はしない。 | ○下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁<br>神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)<br>○**過活動膀胱**における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 |
| ③ | **男女の別** | 女性のみ。 | 男女とも利用可能。 |
| ④ | **年齢の別** | 15歳以上～70歳未満の使用。 | 小児対象の臨床試験は未実施。<br>高齢者は1日10mgからを考慮。 |

PMDAが公開しているバップフォーレディーの「審議結果報告書」には上記の設定理由が掲載されているので詳細はそれを見て頂くとして、②効能・効果にある「長期連用はしない」の「長期」とはどれだけの期間かが気になります。審議結果報告書を見ますと「効果があっても**最長1カ月**を限度とし**受診勧奨**を」との記載が見られます。さらに価格を一般用と医療用で比較してみます。バップフォーレディーのメーカー希望小売価格は7錠包装で2750円です(1錠393円)、一方の医療用は先発薬で1錠45.2円、後発薬で16.4円です。診察料、調剤料さらに投薬日数を考慮しても保険が効く医療用薬の方が安いでしょう。すると「高くて、効果があっても1カ月程度しか使えない」バップフォーレディーの存在意義はどこにあるのでしょう？と思ってしまいます。学習会では「定期受診での一時的不足時の補充分とか泌尿器受診をためらう人への決断を促す期間提供用ではないか」と説明しました。

保険医療費抑制政策の一環として国はセルフメディケーションを推進し、前出の先生はスイッチOTC薬の種類を増やすことがセルフメディケーション推進につながると言っています。プロピベリンのような本来慢性疾患用に利用される薬をスイッチＯＴＣ薬にしても１カ月で受診勧奨になるならば、その１カ月間のセルフメディケーションがどれだけ医療費抑制に寄与するのでしょうか？プロピベリン以外にも様々な慢性疾患用薬がスイッチＯＴＣ薬になれば、同様に1カ月の診療延期効果がでて、その積み重ねが莫大な金額となれば医療費抑制に貢献してくれるのかもしれませんが…。さらにバップフォーレディーの外箱には「突然のがまんできない尿意に」と書かれていますから一般利用者は「外出中の突然尿意が起きた時に飲めば、直ぐに効いてくれる」という頓服薬的な感覚に陥るかも知れません。本剤の作用機序の基本は抗コリン作用ですが代謝物のCa拮抗作用も薬効に関与してきます。いずれの成分も血中濃度半減期は10時間前後です。投与間隔(24h)÷半減期(10h)=2.4(<3)となり定常状態がある薬でその到達時間は4.5半減期後として45時間、つまり2日後くらいに安定した効果が得られる計算になります。頓服しても効果がないと思われるので、この辺りにも注意が必要そうです。少なくとも**慢性疾患用**薬のスイッチＯＴＣ薬は利用者にどれだけメリットがあるのでしょうか。今後、どのようなスイッチ化が行われるか分かりませんが、リスクとベネフィットをしっかり見極めたいものです。

（終わり）

## 405)ＰＩＳＣＳと腎機能低下患者　（2022年1月11日）

前回(404号)はPISCSの使い方について書きましたが、ことの発端は腎機能低下患者さんの学習会の一環でPISCSがでてきた話からでした。前回は薬が肝代謝によってのみ体から活性を失って無くなっていくという前提での話でしたので、腎機能低下の入る余地がありませんでした。今回はPISCSに腎機能低下の話を織り込んでみたつもりですが限定的な資料から勝手に想像しただけの話かもしれません。

### 1.薬理活性をもった薬が血中からなくなるシステム

教科書的にどこにでも書いてある話になりますが、薬理活性をもった薬が血中からなくなる指標をクリアランス(CL)と言っています。単位時間あたり薬を含んだ血液が何Ｌクリア(薬が無くなる)かで示され通常L/hrなどの単位が用いられます(関連ﾆｭｰｽNo131)。薬理活性をもつ薬が消失する臓器は主に排泄に関連する**腎臓**と薬物代謝に関連する**肝臓**になりますから、全身のクリアランス(ＣＬ$_{全身}$)は

$$ＣＬ_{全身}＝ＣＬ_{肝臓}＋ＣＬ_{腎臓}\quad（式１）$$

という式で表現されています。

腎排泄に関しては血液中にある薬理活性をもった薬がどれだけ腎臓から排泄されるかの指標として腎排泄寄与率(Ｒｒ)があります。これを利用するとＣＬ$_{全身}$を１とした時、次のようになります。

$$ＣＬ_{全身}＝ＣＬ_{肝臓}＋ＣＬ_{腎臓}＝（１－Ｒｒ）＋Ｒｒ\quad（式２）$$

ここでＲｒは腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス(Ｃｃｒ)と関連してきますので、Ｃｃｒの基準値を１００mL/分とした時、腎機能低下(この時のＣｃｒをＣｃｒ$_{R}$とする)に応じてＲｒは(Ｃｃｒ$_{R}$/１００)倍ずつ減少していきます。つまり腎機能低下を考慮にいれると

$$ＣＬ_{全身}＝（１－Ｒｒ）＋Ｒｒ×（Ｃｃｒ_{R}/１００）\quad（式３）$$

となります。

また(１－Ｒｒ)の項は残りのクリアランスですから肝臓クリアランスになります。肝臓のクリアランスをＣＹＰによる薬物代謝で薬効を失うだけと考えるとPISCSで利用した式が利用できます。

PISCSでは全ＣＹＰによる代謝全体を１として、ＣＹＰ３Ａ４で代謝される部分を寄与率としてＣＲ、阻害薬による阻害率をＩＲとして表現しました(１－ＣＲ×ＩＲ)。今回は(１－Ｒｒ)がＣＹＰでの代謝全体となりますので、肝臓のクリアランスをPISCSの式で表現すると

$$ＣＬ_{肝臓}＝（１－Ｒｒ）×（１－ＣＲ×ＩＲ）\quad（式４）$$

になります。

### 2.腎機能低下を反映したＰＩＳＣＳの式

式３と式４から全身クリアランス(ＣＬ全身)は次のように変換できるはずです。

$$ＣＬ_{全身}＝（１－Ｒｒ）×（１－ＣＲ×ＩＲ）＋Ｒｒ×（Ｃｃｒ_{R}/１００）\quad（式５）$$

この式は腎機能低下やＣＹＰ３Ａ４阻害薬などを反映した式なので、それらを反映したＡＵＣをＡＵＣ$_{R\cdot inh}$とし、それらを全く反映しない元々のＡＵＣをＡＵＣ$_{C}$(＝１)すると、ＡＵＣはＣＬと反比例の関係があったので(前回ニュース)、次のようなＡＵＣの変動率(Ｒ$_{inh}$)が求められます。

$$R_{inh}=\frac{AUCR\cdot inh}{AUCc}=\frac{1}{1-CR\times IR-Rr\times\left(1-CR\times IR-\frac{CcrR}{100}\right)}\quad（式６）$$

かなり、とっつきにくい式になってしまいましたが、完璧な肝消失型薬(Ｒｒ＝０)であれば、式６は、１／(１－ＣＲ×ＩＲ)となって、PICSISの式と同じになりますし、完璧な腎排泄型薬(Ｒｒ＝１)であれば、式６は、１／(Ｃｃｒ$_{R}$／１００)となってＡＵＣ変動率は腎機能Ｃｃｒの変化のみで決まってしまいますから、式６もあながち間違いではなさそうです。

そこで式６で**ＣＲ**(CYP3A4 依存率)が**０．８**の基質薬と**ＩＲ**(CYP3A4 阻害率)が**１．０**の阻害薬を併用したとして、基質薬の腎排泄寄与率Ｒｒと患者のＣｃｒを変化させてみた時のＡＵＣの変動率(阻害薬があるとどれだけＡＵＣが阻害薬が無い時より増加するかの倍数)を Excel の表計算を利用して一覧表

にしてみたのが下表になります。

| Rr / Ccr(mL/分) | 0.0 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.8 | 0.9 | 1.0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ← 肝消失型 | | | | | | | 腎排泄型 → | |
| 100 | 5.00 | 3.57 | 2.78 | 2.27 | 1.92 | 1.67 | 1.19 | 1.09 | 1.00 |
| 60 | 5.00 | 4.17 | 3.57 | 3.13 | 2.78 | 2.50 | 1.92 | 1.79 | 1.67 |
| 45 | 5.00 | 4.44 | 4.00 | 3.64 | 3.33 | 3.08 | 2.50 | 2.35 | 2.22 |
| 30 | 5.00 | 4.76 | 4.55 | 4.35 | 4.17 | 4.00 | 3.57 | 3.45 | 3.33 |
| 15 | 5.00 | 5.13 | 5.26 | 5.41 | 5.56 | 5.71 | 6.25 | 6.45 | 6.67 |

①Ccr100 と腎機能が正常の時で腎排泄寄与率が 1 の時(完全な腎排泄型)がＡＵＣの基準の 1 となります。この時、Rr が 0 に近づくほど(薬が肝消失型になるほど)、ＡＵＣの変動率が大きくなっているのが分かり、CYP3A4 への依存度が増すごとに CYP3A4 阻害剤の影響をもろに受けるという形になります。今回のＣＲとＩＲの条件では完全な肝消失型の場合のＡＵＣ変動率の最大値は５倍になります。

②完全な腎排泄型薬(Rr=1)の時は患者の腎機能が低下するに従い(Ccr 値が下がるに従い)、Ccr15 ではＡＵＣの変動率が大きくなっており、６．７倍とこの表の中では最大の倍数となっています。

③代表的な肝消失型(Rr=0.2)ではＣＹＰ３Ａ４で代謝される率が８割あるので阻害薬があるとＣｃｒが正常(100)でも２．８倍のＡＵＣの増加をみますが、高度腎機能低下を示すＣｃｒ30 の時では４．６倍のＡＵＣ増加をみせ、肝消失型薬であっても腎機能低下の影響をうけることが分かります。しかし、その倍率は腎正常時と比べると 4.6÷2.8＝１．６倍程度に収まります。

## 3. あれやこれやでのまとめ

いろいろなファクターが入り交じり頭が混乱してしまいますが、患者の腎機能や基質薬の腎排泄寄与率によって阻害薬併用のＡＵＣ変動率は変わりうるとは言えそうです。ここでざっくりとまとめます。

**①ＰＩＳＣＳの予測式は基質薬が完全な肝消失型薬の時に成り立つ。**

**②未知のＣＲ値は既知のＡＵＣ変動率(Ｒ$_{inh}$)と既知のＩＲ値から導きだせる(本ニュース 404 号)。**

ただし、ＣＲ値を求めようとする薬が腎排泄型に傾いているほどＣＲ値は不正確になるので、式６を腎機能正常の時に変形して、その薬のＲｒ値(=尿中未変化体排泄率 fu÷バイオアベラビリティーF)も組み込んで計算する(いずれの値も別試験結果なのでバラツキは大きくなるはず)。

式６の変形型　　$CR = \left(1 - \frac{1}{Rinh}\right) \times \frac{1}{(1 - Rr) \times IR}$　　（式７）

**③ＰＩＳＣＳの予測式から単純に未知のＣＲ値を求めると最小値になる。**

☛式７の分母の(１－Ｒｒ)のＲｒが大きくなるにつれ、ＣＲ値はより大きくなるので、Ｒｒを０とする PICSIS の予測式をそのまま用いたＣＲ値は最小値となり過少評価となる。　（終わり）

**※一般の現場で利用するには難しい式のような印象を持ちましたが？**

## 404）ＰＩＳＣＳの使い方　（2022 年 1 月 3 日）

昨年末、ある薬局の薬の読み合わせ会でＰＩＳＣＳが目に止まり、そこに出てくるパラメーターはどうすれば分かるのかという疑問がでたそうです。そして、それが私の正月休みの宿題になりました。

### 1.ＰＩＳＣＳの直訳的な意味

通称ピスクスと呼ばれ**P**harmacokinetic **I**nteraction **S**ignificance **C**lassification **S**ystem の略になります。直訳的に意訳すると「薬物動態学の立場からみた薬物相互作用の有意義な分類方法」といったところでしょうか。東京大学薬剤部の鈴木洋次監修「これからの薬物相互作用マネジメント」(以下、「資料」)からの引用ですが添付文書の相互作用では併用禁忌や併用注意は分かるが、ＡＵＣをどれだけ上昇させるかの具体的な数値に乏しく、体内では様々な要因が関与するため試験管内実験結果をそのまま当てはめる訳にもいかないので、実際に人に併用投与した際のＡＵＣの変動率を予測する方法がＰＩＳＣＳになります。また主にＣＹＰが関与する相互作用に特化した考え方のようです。

### 2.ＰＩＳＣＳを構成する２つの式(ＣＹＰ阻害薬やＣＹＰ誘導薬との併用)

２つの式は以下で表現されますが、以降のＣＹＰは**３Ａ４**として考えていきます。

**式１：阻害薬併用時のＡＵＣの変動率Ｒinh**

$$Rinh=\frac{AUCinh}{AUCc}=\frac{1}{1-CR\times IR}$$

**式２：誘導薬併用時のＡＵＣの変動率Ｒind**

$$Rind=\frac{AUCind}{AUCc}=\frac{1}{1+CR\times IC}$$

ＡＵＣinh：阻害薬併用時の基質ＡＵＣ、ＡＵＣc：基質単独ＡＵＣ、ＣＲ：ＣＹＰの基質への寄与率、

ＩＲ：阻害薬のＣＹＰへの阻害率、ＡＵＣind：誘導薬併用時の基質ＡＵＣ、ＩＣ：誘導薬のＣＹＰ増加率

**例１：基質トリアゾラム(CR=0.93)と阻害薬イトラコナゾール(IR=0.95)を併用した時**

式１からＲinh＝８．６となりイトラコナゾールとの併用でトリアゾラムのＡＵＣは約９倍に跳ね上がります。添付文書ではこの２剤の組合わせは「併用禁忌」となっています。禁忌になる根拠がＰＩＳＣＳで算出されたＡＵＣの具体的に数値化された増加率を見れば分かります。

**例２：基質シンバスタチン(CR=1)と誘導薬リファンピシン(IC=7.7)を併用した時**

式２からＲind＝０．１１となりリファンピシンの存在でシンバスタチンのＡＵＣが１１％まで低下します。リファンピシンの添付文書ではこの組合わせは「併用注意」となっていますが、シンバスタチンの相互作用欄には、この組合わせはありません。一方の添付文書に記載のない組合わせでもシンバスタチンの薬効低下が十分に考えられるＡＵＣの変化だというのがＰＩＳＣＳから予測できます。

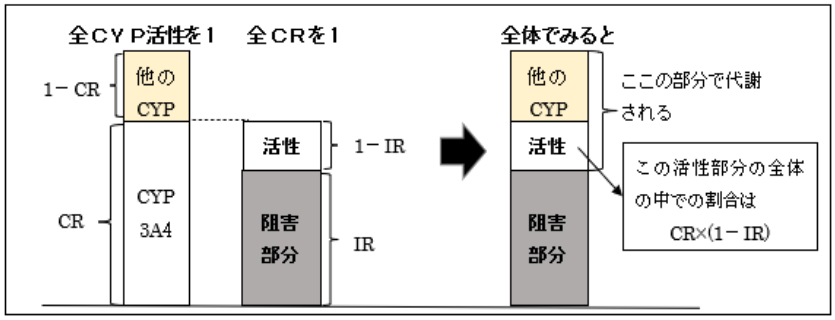
以上のようなＡＵＣの変動率は予めＣＲ、ＩＲ、ＩＣなどのパラメーター値が分かっているから算出できるわけですが、これらの値は添付文書やインタビューフォームに記載はなく、「資料」に代表例が記載されているだけです。しかし、式１や式２は３つの変数から成り立ちますから、２つの変数が分かれば残りの１つも分かります。「新記載要領」の添付文書の薬物動態ではＩＲ既知の典型的な阻害薬とのＡＵＣ変動率(Ｒinh)が書かれている場合も多そうなので、それらを利用するとＣＲが分かりますから、そのあたりに今回の宿題の答えがありそうです。

ここでは、まず先の２つの式そのものの意味について考えてみたいと思います。

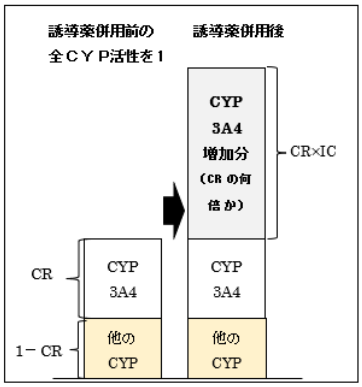
### 3.ＰＩＳＣＳで算出するＡＵＣの変動率は、何故あの２つの式になるのか

数式より図を使って説明するほうが遙かに理解しやすいかと思い次の図を作ってみました。

右上図が阻害薬併用の全体の模式図でその左図は、基質に対する全ＣＹＰ活性を１とした時の３Ａ４に依存する率がＣＲ部分になります。中図は基質に阻害薬を加えた時、全ＣＲが１の場合に３Ａ４が阻害される割合のＩＲを示しています。右図は阻害薬を併用した時の全体のＣＹＰ活性をみると他のＣＹＰは阻害されないと考えた時の「１－ＣＲ」と３Ａ４が阻害されなかった率「ＣＲ×(１－ＩＲ)」を合計したＣＹＰで代謝される割合を示します(合計すると 1-CR+CR-CR×IR＝**1-CR×IR**)。スペースの関係で詳細は省きますが、単位時間あたりの薬物消失量が減った分(クリアランスの低下分)だけ、薬物が体内に残るのでＡＵＣは増加します。よってＡＵＣc：ＡＵＣinh＝(１－ＣＲ×ＩＲ)：１の比が成立することになり、これを整理すると式１となります。




同様に誘導薬を併用した図が右下図になります。ＩＣは３Ａ４の増加分に相当しＣＲの何倍かの倍率を示します。全体のＣＹＰ活性は基質単独時が１だったので誘導薬併用でＣＹＰ活性は合計で(1+CR×IC)になります。酵素活性が増えた分だけクリアランスも増加し、それに反比例してＡＵＣが減少しますからＡＵＣc：ＡＵＣind＝(１＋ＣＲ×ＩＣ)：１の比が成立し、これを整理すると式２となります。




## 4. ＣＲやＩＲが不明な場合のＰＩＳＣＳの利用法とは

２）項の例１と例２はいずれも「資料」に載っているＣＲ、ＩＲ、ＩＣが既知の例でしたが、ここでは「資料」に掲載されていない基質薬とＩＲが既知の阻害薬の併用を考えてみます。

**例３：基質リバーロキサバン(CR 不明)と阻害薬イトラコナゾール(IR=0.95)を併用した時**

イグザレルト®(ﾘﾊﾞｰﾛｷｻﾊﾞﾝ)の添付文書ではこの組合わせは併用禁忌になっていますが、ＣＲが不明なのでどれだけのＡＵＣ変動率があるか分かりません。しかし薬物相互作用の項目の中にケトコナゾールと併用した場合にリバーロキサバンのＡＵＣが２．６倍(外国人)上昇したとあります。つまりＡＵＣの変動率がゲットできたわけです。ケトコナゾールのＩＲは 1.0 と既知でありイトラコナゾールと同レベルのＣＹＰ３Ａ４阻害薬です。ここで式１を変形するとリバーロキサバンのＣＲが求められそうです。

式１よりＣＲ＝(１－１/Rinh)/ＩＲ＝(1-1/2.6)/1＝０．６２となります。この数値はＣＹＰ３Ａ４の基質の中では中等レベル(0.5～0.65)の寄与率になります(資料の第２版では CR≒0.6 と紹介)。

**例４：基質ロミタピド(CR 不明)と阻害薬イトラコナゾール(IR=0.95)を併用した時**

ジャクスタピッド®(ﾛﾐﾀﾋﾟﾄﾞ)の添付文書ではこの組合わせは併用禁忌です。ロミタピドのＣＲはやはり不明ですが、添付文書の薬物相互作用の項目を見ますとケトコナゾールと併用した時にＡＵＣが２７．２５倍(外国人)になったとあります。例３と同様に計算するとＣＲ=０．９６となります。ロミタピドのＣＹＰ３Ａ４への代謝依存度はかなり大きいことが分かります。

以上のように例３や例４ではＣＲが不明の基質でしたが、外国人データですが「新記載要領」の添付文書の典型的な阻害薬と併用した時のＡＵＣ変動率から不明の基質のＣＲが分かりました。この基質とさらに別のＩＲ未知の阻害薬と併用した時のＡＵＣ変動率が分かれば、逆に阻害薬のＩＲが算出できます。このような連鎖的な利用もＰＩＳＣＳ利用法の一つになるかと思います。　　(終わり)

## 403）ＣＹＰ１７阻害薬　（2021 年 12 月 25 日）

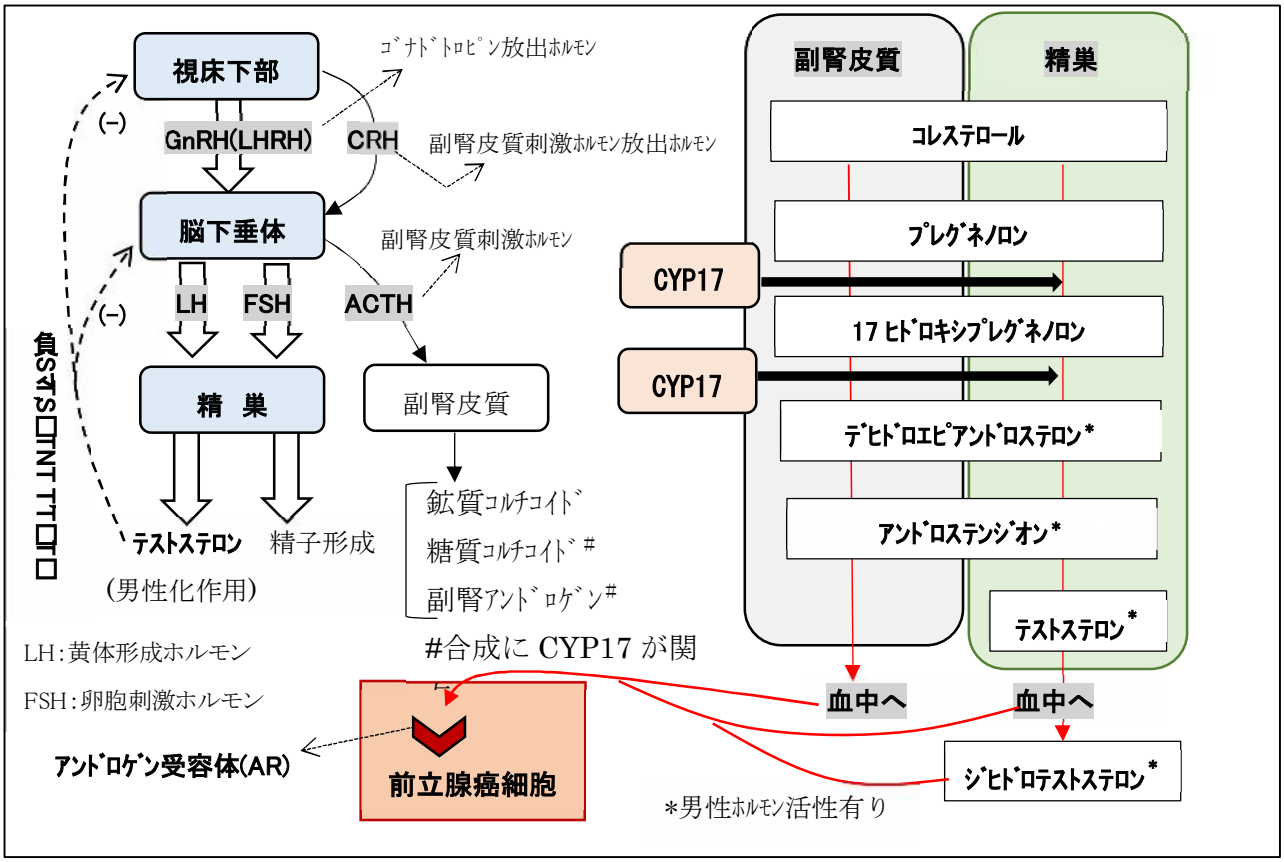
本ニュース 402 号に引き続き前立腺癌治療薬の話題になります。症例検討をしていると同様の疾患症例が数年単位で巡ってきますが、そのたびに新しい薬が出てくるため準備する側としては大慌てになります。とは言え、今回取り上げるのは 2014 年に発売されたホルモン療法の薬（アビラテロン酢酸エステル；ザイティガ®錠）で、その後も前立腺癌の薬は出てきていますので特に新しい薬とは言えないのですが作用機序が CYP17 を阻害するという今のところ唯一無二の機序なので取り上げてみました。

### 1. ホルモン療法の位置付け

前立腺癌は男性ホルモンによって分化・増殖する癌のため、男性ホルモンの作用を抑えることが治療法の一つになります。アンドロゲンとは副腎由来のアンドロステンジオンなどや精巣由来のテストステロン、さらに活性化されたジヒドロテストステロンといった男性ホルモンの総称になります。

これらの男性ホルモンは前立腺癌細胞の細胞質に存在するアンドロゲン受容体（AR）に結合し複合体を形成することで核内に取り込まれ、DNA 転写が促進され最終的に癌細胞の増殖に関与していきます。この男性ホルモンの働きを阻止するのがホルモン療法であり、それに利用される薬が今回取り上げる薬になりますが、二つの大きな系統に分かれます。一つは視床下部-脳下垂体-精巣というホルモン機構の大きな流れを阻害（内科的去勢）する方法と、今一つは末梢の男性ホルモンの作用自体を阻害する方法（前号の抗アンドロゲン薬も含む）です。

以下は視床下部-脳下垂体-精巣経路（左）とアンドロゲンの合成過程（右）の概略図になります。




### 2. ＣＹＰについて

今さらですが CYP とはチトクローム P450 という薬物代謝酵素を現わす略号です。様々な分子種が存在しており体内存在量が最も多いのが CYP3A4 ですが、本ニュース 394 号で真菌の細胞膜成分エルゴステロールはチトクローム $P450_{14DM}$ を介して合成されると紹介したようにチトクローム P450 自体は体内で薬物代謝以外にも様々な反応を示していることが分かります。定義としては活性中心に鉄を含むヘム

構造をもち、450nm の波長付近で最大吸収をもつ主に物質の酸化に関係する様々な酵素の総称と言えるでしょう。要するに CYP17 も有名な CYP3A4 や 2C9、2C19 などの親戚筋にあたる酵素になります。

## 3. ＣＹＰ１７の存在場所と副腎皮質生まれのステロイド３種

代表的な男性ホルモンのテストステロンは精巣で合成されますが、前立腺癌細胞でも合成されます。またテストステロンの前駆体で、男性ホルモン活性をもつアンドロステンジオンは副腎皮質でも合成されます(いわゆる副腎アンドロゲン)。前図右に示したように CYP17 は精巣、副腎皮質、前立腺癌細胞のに存在し、副腎アンドロゲン合成や精巣などでのテストステロン合成に関わっています。

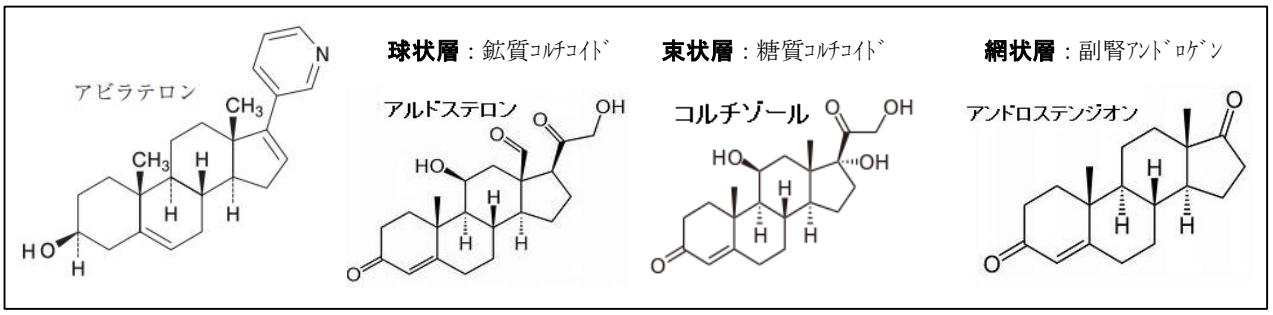
副腎皮質は三層構造になっており外側から内部に向かうそれぞれの層(**球状層⇒束状層⇒網状層**)で鉱質コルチコイド(アルドステロン)、主に糖質コルチコイド(コルチゾール)、主に副腎アンドロゲン(アンドロステンジオン)が合成されます。この中で CYP17 は副腎アンドロゲンの合成だけでなく、糖質コルチコイドの合成にも利用される一方、鉱質コルチコイドの合成には関与していません。

☛副腎皮質では実は中間体も含め 30 種類以上のステロイドが合成されています。

## 4. アビラテロン酢酸エステル(ザイティガ®)の作用

アビラテロン酢酸エステルは体内ですぐに活性体アビラテロンに変化して CYP17 を不可逆的(CYP17 のヘム鉄と結合)に阻害しますが、前述したように副腎皮質では副腎アンドロゲンの合成抑制ばかりでなく糖質コルチコイドのコルチゾール合成も抑制します。血中のコルチゾール量が減少すると上流組織である脳下垂体に対して正のフィードバック機構が働き、脳下垂体から ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)の分泌が促進され副腎皮質に作用して、３種類のステロイドを増やす方向に働きます。ところがアビラテロンによって CYP17 は抑制されているため、その影響を受けない鉱質コルチコイド(アルドステロン)が相対的に増えてきます。そして、その重大な副作用である「低カリウム血症」がでてきます。さらに高血圧や浮腫などもでてくるようになります。そのため正のフィードバックが起こらないように糖質コルチコイドのプレドニゾロン併用が推奨されています。ただ「ガイトン生理学 2018 年」によれば「アルドステロンを合成する球状層は主にアンジオテンシンⅡや細胞外 $K^+$濃度で制御される」と記されていますが、ザイティガ®の添付文書を見る限り、実際には ACTH でもある程度は制御されるようです。

アビラテロノンと副腎皮質で合成される三大ホルモンの構造式を下記に示しますが良く似た構造をしています。いずれも最終産物なので CYP17 が直接関与するのはコルチゾールとアンドロステンジオンの中間物質になりますが、最終産物を見る限りアビラテロノンで合成が阻害されないアルドステロンと合成が阻害されるコルチゾールの構造が酷似しています。CYP は構造に対してはゆるい特異性とは言われますが、わずかな違いも見逃さないこだわりのある性格もあるようです。　　(終わり)



## 402）非ステロイド性抗アンドロゲン薬　（2021 年 12 月 18 日）

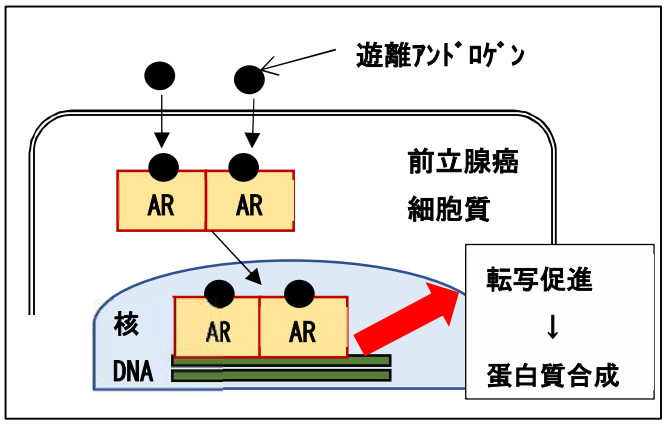
今月の症例検討会でとりあげる前立腺癌治療薬の非ステロイド性抗アンドロゲン薬についてです。

### 1. 非ステロイド性抗アンドロゲン薬のステムと製品

ＷＨＯが公開しているステムに関する一覧表から「-lutamide(-ルタミド)」が非ステロイド性抗アンドロゲン薬のステムになります。さらにアルフレッサ社 SAFE-DI で「先発」指定で、全文検索「lutamide」として医療用医薬品を検索すると次の５成分がヒットしてきました。現在、日本で利用されている非ステロイド性抗アンドロゲン薬の全部と考えてよさそうです。

アパルタミド(アーリーダ錠®)、エンザルタミド(イクスタンジ錠®)、ダロルタミド(ニュベクオ錠®)、ビカルタミド(カソデックス錠®)、フルタミド(オダイン錠®)

### 2. 男性ホルモンの作用機序のおさらい

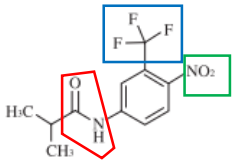
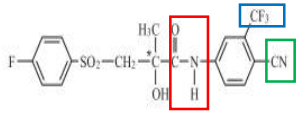
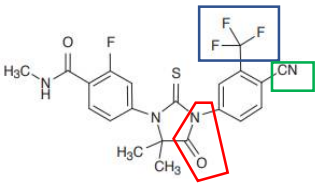
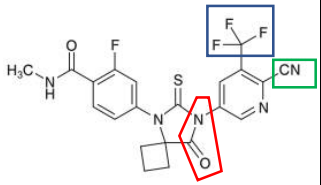
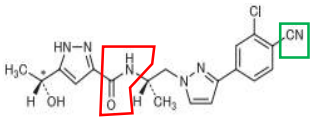



男性ホルモンには精巣由来のテストステロンと副腎由来のアンドロステンジオンなど数種類があり、総称してアンドロゲンと言われています。体内のアンドロゲンのうち５％は副腎由来で、大部分が精巣由来のアンドロゲンとされています。精巣から分泌されたテストステロンの約９７％がアルブミンと緩く結合するか、性ホルモン結合タンパク質(βグロブリンの１種)と強く結合します。ここでは前立腺細胞に話をしぼりますが、遊離したテストステロンが前立腺細胞に取り込まれると、多くのテストステロンが５α-レダクターゼにより最強の男性ホルモン作用をもつジヒドロテストステロンに変換されます。ジヒドロテストステロンと少量のテストステロンは前立腺細胞内にあるアンドロゲン受容体(AR)と結合し２量体の複合体となり核内へと移動します。その複合体はＤＮＡ上の特定の領域に結合して転写を開始しｍＲＮＡを合成、さらに特定の蛋白質が合成され、その蛋白質が前立腺細胞の肥大や増殖に作用します。前立腺癌の場合では癌細胞の増殖につながります。ＧｎＲＨ関連薬投与で精巣からのテストステロン合成が抑制されたとしても副腎アンドロゲン合成は抑制されませんので、血中への分泌量は少ないものの前立腺癌には増殖の活性化因子となります。非ステロイド性抗アンドロゲン薬はアンドロゲン受容体とアンドロゲンの結合を阻害して核内での転写活性を抑制するため、精巣由来と副腎由来の両方のアンドロゲンの作用をブロックできる薬剤と言えます。

テストステロンは生殖関連細胞以外の細胞にも働きかけ次のような生理作用を示します。体毛の成長・濃さ、頭頂部の発毛抑制、咽頭粘膜肥大(声の男性化)、皮膚の厚みを増す、蛋白質・筋肉合成増加、骨基質増加、赤血球の増加など多様です。抗アンドロゲン薬はこれらの作用を抑制するため、テストステロンの作用の多様性を知っておくと抗アンドロゲン薬の副作用機序を理解するのに役立ちそうです。

第一世代は CYP の影響を受けにくく、第二世代は CYP の影響を受けて相互作用が多いと言われていますが、その他の性質もいくつか含めてまとめたものが次表になります。

## 3. 非ステロイド性抗アンドロゲン薬の自己流の比較(簡単なまとめは次頁に記載)

| 一般名 | フルタミド | ビカルタミド | エンザルタミド | アパルタミド | ダロルタミド |
|---|---|---|---|---|---|
| 先発薬名 | オダイン錠 | カソデックス錠 | イクスタンジ錠 | アーリーダ錠 | ニュベクオ錠 |
| 発売年(世代) | 1994 年(第一) | 1999 年(第一) | 2018 年(第二) | 2019 年(第二) | 2020 年(第？) |
| 用法 | １日３回食後 | １日１回 | １日１回 | １日１回 | １日２回食後 |
| 血中濃度半減期 | 13.9h(活性体;OH 体) | 4.9～5.2 日 | 113～202h(4.7～8.4 日) | 130h(5.4 日) | 14.1h |
| 警告の有無 | **有り(劇症肝炎)**<br>月１回肝機能検査 | 無し | 無し | 無し | 無し |
| 腎障害への注意 | 注意項目無し | 注意項目無し | 注意項目無し | 注意項目なし | 重度で AUC 増加<br>注意項目は無し |
| 肝障害への注意 | 肝機能障害：投与中止 | 肝障害：慎重投与 | 注意項目無し。$t_{1/2}$長め | 重度：注意 | 重度：注意 |
| CYP 酵素による代謝 | 特記無し | 特記無し | CYP2C8 | CYP2C8、3A | CYP3A4 |
| CYP 酵素の**誘導** | 特記無し | 特記無し | CYP3A4、2C9、2C19、2D6 | CYP2C9、2C19、3A | 特記無し |
| CYP 酵素の**阻害** | 特記無し | CYP3A4 | 特記無し | 特記無し | 特記無し |
| UDP ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸酵素 | 特記無し | 特記無し | **誘導** | 特記無し | 特記無し |
| ﾄﾗﾝｽﾎﾟｰﾀｰ**誘導** | 特記無し | 特記無し | P-gp | BCRP、OATP1B1 | 特記無し |
| ﾄﾗﾝｽﾎﾟｰﾀｰ**阻害** | 特記無し | 特記無し | P-gp、BCRP、OCT1、OAT3 | 特記無し | BCRP、OATP1B1/1B3 |
| 相互作用の<br>注意項目数 | ﾜﾙﾌｧﾘﾝ増強(不明)。<br>1 項目あり。 | ﾜﾙﾌｧﾘﾝ増強(蛋白結合部位での置換)。4 項目あり | 6 項目あり | 8 項目あり | 2 項目あり |
| 重大な副作用 | 重篤な肝障害、間質性肺炎、**心不全・心筋梗塞** | 劇症肝炎、白血球・血小板減少、間質性肺炎、**心不全・心筋梗塞** | 痙攣発作、血小板減少、間質性肺炎 | 痙攣発作、**心臓障害**、重度皮膚障害、間質性肺炎 | **心臓障害** |
| 構造式 |  |  |  |  |  |

## 4. 簡単にまとめると

**①世代と構造式**

発売年が１９９０年代の２剤が第一世代と呼ばれ、ベンゼン環に「３つのフッ素Ｆが付いたメチル基」と隣りに「窒素Ｎを含む小さな基」の存在、そしてそのパラ位に「アミド結合(-ＣＯ-ＮＲ-)」の存在が必須のようです。構造で一番単純なものはフルタミドになります。その後２０年近く経って発売された２剤が第二世代と呼ばれています。ビカルタミドと同様に「-$CF_3$と-ＣＮ基とアミド結合」がありつつ、窒素を含む５員環の形成とさらにベンゼン環が続く構造をしています。２０２０年に発売されたダロルタミドは他の４剤と比べると特徴的な「**-$CF_3$と-ＣＮ基(または$NO_2$基)とアミド結合の配置**」がなく異なる構造をもっていることが分かります。近年相次いで発売された３剤ですが、ダロルタミドを第二世代と位置付けて良いかは記載もなく、まだ不詳といったところでしょうか。

**②血中濃度半減期と服用回数**

フルタミドとダルロタミドを除き、半減期が５日と長い薬剤が多く、それらはいずれも１日１回投与で定常状態に達するには計算上、３週間程度かかることになります。他の２剤も半減期は１４時間前後と決して短くはないのですが、それぞれ１日３回、１日２回服用としており定常状態では高めの血中濃度の維持を必要としているのがこれら抗アンドロゲン薬の特徴と言えそうです。

**③腎障害時と肝障害時での利用**

いずれの薬剤も腎障害時の注意は明記されていません。一方、肝臓で代謝されるための負荷によるのか、直接的な毒性があるのか、程度は様々ですが肝障害の程度によっては使用注意の喚起がされています。フルタミドでは劇症肝炎があるため、月１回の肝機能検査が必要との警告があります。

**④肝代謝酵素ＣＹＰやトランスポーターへの影響**

第一世代ではビカルタミドでＣＹＰ３Ａ４の阻害作用がある以外は他への影響は少ない傾向があるようですが、ワルファリンに関しては血清蛋白質上での置換があり、ワルファリンの出血傾向を助長するので注意が必要です。第二世代はＣＹＰの酵素誘導を起こしたりトランスポーターへの影響もあり相互作用の項目数も多くなっています。ワルファリンは主にＣＹＰ２Ｃ９で代謝されるため第二世代との併用ではワルファリンの効果を減弱する方向に作用するため、ワルファリン併用中に第一世代から第二世代に変更する際には(もしくはその逆も)注意が必要になります。ダロルタミドはＣＹＰ３Ａ４で代謝を受け、トランスポーターへの影響があるものの第二世代と比べると大人しい印象があり、この点でも第二世代とは呼びにくい抗アンドロゲン薬のようです。

**⑤重大な副作用**

エンザルタミドを除く他の４剤には重大な副作用に「**心臓への影響**」が見られるのが特徴的です。テストステロンの蛋白質・筋肉合成促進作用が抑制され心筋が影響を受けている可能性もありそうです。エンザルタミドも心臓への影響が全くないわけではなくその他の副作用で「心電図ＱＴ延長」の記載はあります。一方でエンザルタミドとアパルタミドでは「**痙攣発作**」が特徴的です。この副作用は、どのような薬理作用に基づくかは手がかりがありませんでした。

**⑥その他の副作用とテストステロンの作用抑制との関係**

すべての抗アンドロゲン薬に共通しているわけではありませんが、2）で示したテストステロンの生理作用が減弱するために起こりそうな「その他の副作用」で性機能以外のものを列記してみます。**体毛の成長・濃さ**：脱毛症。**頭頂部の発毛抑制**：多毛。**咽頭粘膜肥大(声の男性化)**：特に記載なし。**皮膚の厚みを増す**：皮膚乾燥、多汗症。**蛋白質・筋肉合成増加**：筋肉痛、四肢痛、筋力低下、筋骨格痛、転倒、体重減少。**骨基質増加**：骨折、脊椎圧迫骨折。**赤血球の増加**：貧血、ヘモグロビン減少。

（終わり）

## 401）入れ歯洗浄剤ポリデント　（2021 年 12 月 11 日）

一般用医薬品ではありませんが、１２月の登録販売者用学習会では対象薬局で取扱いのあるポリデント®をとりあげることにしました。そこで得た若干の知識の紹介になります。

### 1. ポリデント®の種類と対象

実際にはいくつかの銘柄がありますが、私が関与する薬局では「酵素入りポリデント®」と「部分入れ歯用ポリデント®」の２種類しか取扱いがないので、この２製品に絞った話題になります。これらの違いは対象が金属部分のない総入れ歯か金属部分のある部分入れ歯かになり目的は以下のとおりです。

**酵素入りポリデント**：総入れ歯用　　**部分入れ歯用ポリデント**：部分入れ歯と歯列矯正金具用

説明では「酵素入りポリデント」で部分入れ歯を洗浄すると金属部分が変色しやいためとされています。酵素が入っていると金属部分が変色しやすくなるのだなと商品名だけを見ると思ってしまいますが、成分表を見ると２製品ともに「酵素」が入っています。つまり酵素が金属部分を変色させるわけではないことが推測できます。では**どの成分が金属部分を変色**させるのでしょうか？

### 2. ポリデント®の成分の役割表とメーカーさんからの回答からのまとめ

ここでは各役割に利用される細かな成分名は略しますが、含まれている役割成分の有無を○×で下表に示します。両製品間で若干の成分の違いはありますが、効果はほぼ同じと考えてよいでしょう。ここでは右側の後半の網掛け部分の①～④の成分の有無に注目してください。

| 成分の役割 | 酵素入り | 部分入れ歯 | 成分の役割 | 酵素入り | 部分入れ歯 |
|---|---|---|---|---|---|
| 発泡剤 | ○ | ○ | 香料 | ○ | ○ |
| 漂白剤 | ○ | ○ | 色素 | ○ | ○ |
| 安定化剤 | ○ | ○ | **①酵素** | **○** | **○** |
| 滑沢剤 | ○ | ○ | **②防錆剤** | **×** | **○** |
| 漂白活性化剤 | ○ | ○ | **③被膜形成剤** | **×** | **○** |
| 界面活性剤 | ○ | ○ | **④歯石防止剤** | **×** | **○** |
| 結合剤 | ○ | ○ | | | |

①酵素は両製品とも同じ蛋白質分解酵素で、かつ同じ量が配合されています。
②と③は部分入れ歯の金属部分が変色しないように加えられた成分で金属部分の保護に働きます。
④歯石防止剤は部分入れ歯の金属部分と義歯の接合部分に汚れが付きやすいため、そこが歯石になるのを防止するために配合されています。

つまり、部分入れ歯を「酵素入りポリデント®」で洗浄すると、金属を保護する**成分がないので変色しやすく**なるというわけです。他の成分は同じなので洗浄効果は同じになります。おそらく販売過程で最初に「酵素無し洗浄剤」ができ、次に効果増強を狙い「酵素入り洗浄剤」ができた。そして金属付きの部分入れ歯に特化した「酵素入りの部分入れ歯用洗浄剤」ができたのでしょう。「部分入れ歯用」を強調するために「酵素入り」を略したのかもしれませんが、消費者に「酵素入りではないから洗浄力が弱いのではないか」と誤解を与えかねないネーミングだなと思ったわけです。

（終わり）

## 400) Long, long ago, ・・・　　(2021 年 12 月 11 日)

今回は４００回の記念号(？)ですが、正確な記憶もあやふやな老人性の昔話にしました。

### 1. あれから４０年。

綾小路きみまろの漫談ではないですが、今を去ること 41 年前の 1980 年 4 月に私は長年住み慣れた石川県金沢市から富山県富山市へ移り住み、半年前に開院したばかりの富山医科薬科大学附属病院薬剤部(現、富山大学)に就職しました。開院当初は薬剤部長(教授兼務)、副薬剤部長(実務担当)の他に 7 名の薬剤師がおり、さらに病院薬剤部は研究室の側面もあったので研究担当副薬剤部長の助教授 1 名がいました。私は開院半年後に入職した 5 人の一人でしたが、それまでは副薬剤部長を含めた 8 名の薬剤師で日直と当直をこなしていたので、私達は彼らの日当直負担を軽減するためにも期待？された新人だったようです。入職してから 2 カ月で日当直をさせられたほど促成栽培的に仕込まれた記憶があります。

1980 年 4 月当初は総勢 15 名(男性 13 名、女性 2 名)の薬剤部でしたが部長と 2 人の副部長はともかく、他の薬剤師は私より数年上(それでも 6 年以内)の先輩が 4 名のみで私と±1 歳違いという 20 歳代半ばの薬剤師が 8 名(男性が 7 名、女性が 1 名)でしたので、縦長社会というより横一線の仲間意識の強い若い集団でした。そして、それが開院間もない大学附属病院薬剤部の創成期を作り上げるエネルギーになっていたと思います。初代薬剤部長の前職は富山大学薬学部の製剤学系の教授でした。初代副薬剤部長は関東の病院で活動していた薬剤師で開院数年前から富山市内の高校に設置された準備室で開院に備え薬剤部の設計に奮闘されていました。開院当初のメンバーは若いながらも実務にたけた人材が揃えられ、私が入職した時、1 歳上もしくは同年の人でも何故にこんなに薬に詳しい！漢方に詳しい！とうならせられる人達ばかりでした。当時の薬剤部長には「大学病院の薬剤師は実務、教育、研究の 3 つができて当たり前、かつ優れていなければならない」という理念がありましたので、開院後半年経って雇用された私達 5 人全員が修士課程修了者でした(当時、修士出の病院薬剤師は珍しい存在でした)。

薬剤部で研究実績を上げて薬剤部にいる薬剤師を全員薬学博士にして医師と対等に話しあえる存在にしようというのが当時の薬剤部長の構想だったのです。そのような背景があったせいか私の同期入職者は薬物動態学系の修士卒が 1 名、製剤学系の修士卒が 2 名、薬理学系修士卒で製薬企業の研究所にいた少し年上の人が 1 名と薬と関係のある研究をしてきた人たちばかりでした。私は分子生物学系の研究室で薬とは一切関係の無い生活を送ってきた割には現場の医療に入りたいという思いだけで参加した形になりました。その後、実務面では漢方生薬系修士卒の男性と研究面では後に二代目薬剤部長になる免疫学系博士課程を終えた男性が助手として加わり薬剤部の創成期のメンバーが揃いました。

詳細は忘れてしまいましたが、それから数年も経たないうちにメンバーの何人かが入れ替わり横一線状態の職場関係から緩やかに年齢差がでてくる縦長社会の職場へと移行していきました。

### 2. 実務、教育、研究、そして医薬分業へ。

現実の出来事は三次元の世界で起こり、それに時間経過が加わり、記憶に奥深さをだしていくのですが、年を取るにしたがい時間軸も含めて二次元化して記憶が平面化してしまう傾向があるようです。数十年前の記憶が、その前後の記憶と一体化してしまい、かつその間の経緯が消滅しているような記憶になってしまっています。これからの話は時間の前後関係が極めてあやしくなっていきます。

病院での実務は当然毎日の調剤業務が基本路線になりますが、さらに注射薬の払出し、院内製剤、ＤＩ業務、血中濃度測定(私は担当せず)、病棟業務のほか、研究活動、薬学生と医学生の調剤実習担当、薬剤部長担当の薬学生や医学生への講義分担、薬剤部内の自主学習会担当などを通じて教育への比重も多くなり、また私が密かに仕事磁石人間と呼んでいた二代目副薬剤部長の指導のもとで 30 歳代は富山県病院薬剤師会のいくつかの小委員会の委員長として県内病院薬剤師の皆さんに向けた研修活動やD

Ⅰ活動などを経験してきました。それらの体験が私を三つの方針の中の教育という分野へ進ませようとしていた感覚があります。従って研究への情熱は薄い方だったと言えます。病院が開院して数年経過後も中々、薬剤部内で薬学博士(論文博士)は生まれませんでしたが、いつしか博士課程を終えた人達が薬剤部の実務部門に入ってくるようになりました。薬剤部の研究実績をあげる目的と修士出職員の博士化促進を狙った方針だったようです。彼らはもとより研究がしたい人達でしたから多くの人は実務に身が入るわけはなく結局大学や製薬会社の研究施設へと巣立っていきました。それでも彼らの中の一人が私の研究をバックアップしてくれて40歳を前にして薬学論文博士を取得できました。

当時、薬剤部と関係の深かった和漢診療病棟では薬剤師が病棟業務を実施していましたが、他病棟では実施していなかったため私の博士号取得後の最初の仕事は第三内科病棟(当時は肝疾患、消化器疾患、白血病の専門病棟)への薬剤師業務拡大とナースと共同の混注業務体制づくりでした。やがて初代薬剤部長の定年退官が近づき、初期薬剤部メンバーの存在は二代目薬剤部長のためにはならないという方針のもとで、私と同期周辺の連中は県内外の病院薬剤部長や大学研究室などへ移っていきました。残されたのは二代目副薬剤部長と私の二人だけになりました。その当時(1990年代初頭)は全国的に医薬分業が政策誘導的に推進され始めた頃で富山県も医薬分業を推進する方向で動き始めました。富山県内では県立中央病院が最初に院外処方箋を発行しました。当時の富山県薬剤師会は門前薬局の存在を徹底的に排除するために自ら会営薬局を県立中央病院の門前に開設して近くにできた他の門前薬局の動向を逐一監視したり、県薬剤師会会長が薬局は株式会社であるべきではないと発言したりと私には全く理解できない活動を展開していました。富山県は自民党王国と呼ばれるくらいに保守性の強い県ですから政権が推進する医薬分業にすんなり移行すると思われましたが医療機関の反発が強かったのか県薬剤師会への信頼が無かったのか院外処方箋発行率は常に全国ワースト3(10%未満で、他は石川県と福井県といわゆる北陸3県)に入っていました。そのような中で1993年に大学病院も県内で2番目に院外処方箋の発行に踏み切りました。私も外来窓口に出て院外処方箋発行業務も担当しましたが院外処方率がかなり低かったので「何故、私は院内で薬をもらえないのか」と喰ってかかる患者さんへの苦情対応係のような印象がありました。その後、大学病院を出ていくなら病院ではなく保険薬局が自分の職能を活かせる場所かもしれないと思い、大学病院近くの2軒目の調剤薬局へと移りました。そこで3年間過ごしましたが院外処方箋発行率の伸びが無いゆえの経営的な葛藤と精神的な重圧が発生したのと当時の県薬剤師会の商売人気質への嫌悪感などもあり、調剤薬局から民間病院へ移りアルバイトの病院薬剤師として出直しを始めました。そこで貴重な患者さん対応を学ばされた5年後、富山県も医薬分業が活発になり始め、その病院でも院外処方箋発行が決断され、そこの門前薬局開設時に再び薬局薬剤師となり3年間仕事をしました。富山県では大学病院が処方箋発行をしてから医薬分業が相当程度進むまで実に十年もの歳月が必要だったのだと実感しました。話は変わりますが、私は移った職場の先々で若手薬剤師を集めては勉強会を開催して意見交換をしていました。その背景には大学病院時代の「実務、教育、研究」の中で教育への私の志向性が出ていたのだと思います。そのあげく、これまでの職場の理解も得えながら薬局運営アドバイザーとして特に薬剤師の自己学習のバックアップ業務をしようと独立しました。しかし独立して間もなく、ある病に倒れてしまい、これまで関わってきた職場を対象にした細々とした活動しかできなくなり、さらに年齢的問題も加わり徐々に縮小しながら今に至っています。

(終わり)

## 399）漢方薬の名前の由来　（2021 年 12 月 1 日）

若い頃に和漢診療部のある大学病院に勤務していた関係から、煎じ薬やエキス剤を通して様々な漢方薬の名前に接してきました。「何故、このような名前が付けられているのか？」がいつも疑問で、自分なりの結論を出してきたごく一部を紹介してみます。名前の由来を知るとその漢方薬の性格が分かる場合も多いようですし、とっつきにくかった漢方薬に興味も湧くかも知れません。

### 1. 四獣の漢方薬名

中国の神話には天の四方を守る「四獣」と呼ばれる仮想の霊獣が出てきます。色とも関連付けされており、東を守るのが「**青龍**(ｾｲﾘｭｳ)」(青色の竜)、南を守るのが「**朱雀**(ｽｻﾞｸ)」(赤色の鳥の霊獣で鳳凰ともされる)、西を守るのが「**白虎**(ﾋﾞｬｯｺ)」(白色の虎)、そして北を守るのが「**玄武**(ｹﾞﾝﾌﾞ)」(黒色の亀と蛇を合体化したもの)となっています。これらの名前が漢方薬に付けられているのですが、例えば**小青竜湯、大青竜湯**など「青龍(竜)」の名前が付与された漢方薬があり、**白虎湯、白虎加人参湯**など「白虎」の名前が付与された漢方薬もあり、さらに**真武湯**という名称は、元は**玄武湯**と名付けられていたという記事が大塚敬節著「傷寒論解説」(1976 年)に掲載されており「玄武」の名前も見られます。

ところが「朱雀」の名前が入った漢方薬が身近にはありません。玄武が真武になったように名前を変えて今に伝わっているのかもしれないと思いつつ分からないままでしたが、インターネットが普及した近年、**十棗湯**が朱雀湯に相当するのではないか説を知りました。含まれる大棗の色が赤っぽいので有力な説だそうです。しかし十棗湯は傷寒論解説では『**芫花、甘遂、大戟**という強力な瀉下作用を持つ生薬を粉にしたものを**大棗**で煮出した湯に入れて温服する』とあり、かなり強い利尿作用があるようです。つまり体力のある心不全患者が対象になる劇薬的イメージです。他の３つの漢方薬と比べるとかなり激烈なイメージがあるので朱雀湯は、実は十棗湯では無く、長い歴史の中で消滅してしまったのではないかと想像してしまいました。ちなみに四獣からはその薬効を類推できませんでした。

### 2. 主生薬が漢方薬名

主生薬の薬効を理解できれば漢方薬全体の薬効も理解できそうな漢方薬になります。

#### ①一生薬のみが漢方薬名となるケース

漢方薬は複数の生薬で構成されていますが、その漢方薬の薬効を代表する１生薬が漢方薬名となっているケースになります。**麻黄湯、葛根湯、桂枝湯、麻子仁丸**などがあります。

#### ②複数の生薬名が漢方薬名となるケース

同様に２種類以上の生薬が漢方薬名となっているケースもあり、**当帰芍薬散、半夏厚朴湯、半夏白朮天麻湯**などが代表例でしょうか。各生薬の薬効で全体の効果が類推できます。

#### ③すべての構成生薬名が漢方薬名となるケース

一部ではなくすべての構成生薬をそのまま、もしくは略して漢方薬名としているケースもあり、長い名前になる場合もあります。**芍薬甘草湯、麻黄附子細辛湯、苓甘姜味辛夏仁湯**(茯苓、甘草、乾姜、五味子、細辛、半夏、杏仁)、**苓桂朮甘湯**(茯苓、桂皮、蒼朮、甘草)などがあります。

### 3. 漢方薬の効果と関連付けさせた漢方薬名

効果と関連付けさせた名前の漢方薬はどのような効果があるのか類推できるので便利です。

#### ①効果を漢方薬名にしたケース

**消風散、清暑益気湯、清上防風湯、大建中湯、補中益気湯、抑肝散**などかなりの数があるようです。**消風散**(**風**邪(ﾌｳｼﾞｬ)は眼には見えない細菌、ウイルス、抗原などとされる病気の原因(病邪)の一つになりますが、それによる感染性の皮膚炎や蕁麻疹などの症状を**消**すという意味になるでしょう)、**清**

**暑益気湯**(**暑**も病邪の一つで暑熱刺激を現わし、**清**は熱を冷ます・抗炎症という意味をもちます。益気は不足した目に見えない体のエネルギーの**気**を増す(**益**す)という意味があるので、夏の**暑**さでほてった体を**清**め冷ましバテた体を元気にするという意味になります)、**清上防風湯**(**上**は主に顔面や頭部を意味しており、風邪(ﾌｳｼﾞｬ)によって起きた顔や頭部の炎症(発疹、化膿、充血など)を**清**め(抗炎症)、**風**邪の影響を**防**ぐという意味になります)、**大建中湯**(**中**は主に腹部を意味しており、弱った腹部(特に腸)を**大**いに**建**て直し、症状を改善するという意味になります)、**補中益気湯**(**中**を**補**う、つまり腹部の消化機能が弱った状態を改善し**気**を増し(**益**し)て元気を取り戻すという意味になります)、**抑肝散**(肝は五臓の一つで新陳代謝、血の貯蔵などの機能の他に精神活動を安定化する機能をもっており、肝で気と血水のバランスが狂い、気が過剰になるとイライラと怒りっぽくなったり、頭痛となって現われます。**肝**の興奮状態を**抑**制してイライラや不眠を改善するという意味になります)。

**②代表的生薬と効果を漢方薬名にしたケース**

**半夏瀉心湯、人参養栄湯**などがあります。**半夏瀉心湯**(**半夏**は気逆や水滞を治し、**心**は五臓の一つで血液循環の他に覚醒・睡眠のリズムを調整するとされています。**瀉**は下す意味があり過剰・興奮状態を抑えるという意味になりますから、心の機能の興奮状態で起こる不眠、精神不安状態を改善する働きになりますが、これらは応用編で、この漢方薬は心と部位が近い心窩部付近の異常つまり悪心・嘔吐などの胃腸症状の気逆状態の改善に主に利用されます)、**人参養栄湯**(**養栄**は栄養の倒置ですが体を元気づけるという意味では同じと考えてよいでしょう。本薬の対象になる人は気と血の両方が不足した体力がかなり衰弱した人に、気を増加する生薬の**人参**を配合した漢方薬という意味になります。補血作用のある地黄なども含み実際には全１２種類もの生薬で構成される漢方薬になります)。

**③別名で効果を示す漢方薬のケース**

**八味地黄丸**(八味丸)は８種類の生薬(八味)で構成される地黄を主薬とする漢方薬の意味になりますが、別名で**腎気丸**と呼ばれ、五臓の一つの**腎**の**気**が少ない状態を改善する漢方薬の意味があります。腎は排尿などを含む水分代謝の調整の他に成長・生殖、骨形成、呼吸、思考能力の保持など様々な機能があるとされ、腎の気が不足すると精神活動低下、性欲低下、骨粗鬆症、浮腫、夜間頻尿などを伴います。八味地黄丸の別名が腎気丸と知っておくと薬効の類推も可能になります。

また**牛車腎気丸**が八味地黄丸に**牛膝**と**車前子**という二種類の生薬を加えた十種類の生薬で構成される漢方薬であるというのも容易に想像がつきます。牛車腎気丸は別名を牛車八味丸とも言います。牛膝と車前子は共に利水作用(水を巡らして水滞を改善する≒利尿作用)をもっているので牛車腎気丸は八味地黄丸より浮腫傾向が強い人に適するということが分かります。

## 4. 合方が一部略された漢方薬名

合方とは二種類以上の漢方薬を同時に服用することで、煎じ薬の場合は二種類以上の漢方薬で重複した生薬があると１日量の多い方の量で調剤します。**柴陥湯**(小柴胡湯と小陥胸湯の合方)、**柴朴湯**(小柴胡湯と半夏厚朴湯の合方)、**柴苓湯**(小柴胡湯と五苓散の合方)などがありますが、小柴胡湯との合方例しか私には思い出せませんでした。

**【まとめ】**

漢方薬の名前はそれらを開発した人が思いを込めて付けた名前だと思いますので、本当の名前の意味は知る由もありませんが、自分なりに漢和辞典などを駆使して漢字の意味を理解して漢方薬の薬効を考えるのはありだと思います。　　(終わり)

## 398）軟膏とクリームの違い　（2021 年 11 月 25 日）

あるクリニックに軟膏とクリームの混合処方に疑義照会をしてくる、そのクリニックの“門前薬局ではない”薬局が複数あったので「それはなぜか？」と、クリニックからその門前薬局に確認があったのですが、今回は軟膏・クリーム混合の可否に関するハンドブックでは「先発薬同士では問題はないが、ジェネリック薬同士では問題がある」となっていたケースで、その診療所では一般名表記処方箋を発行しているため、ジェネリック薬しか取扱いのない薬局からは当然のように疑義照会があったことが判明しました。門前薬局では最近のジェネリック薬品不足の関連から疑義のない組み合わせにしていたようです。私も少しこの騒動に関わったので混合の是非はともかく、軟膏とクリームの違いについて今一度おさらいをしようと思い、その内容を簡単に紹介してみます。

### 1. 第１８改正日本薬局方での定義から

### ①軟膏剤とは

有効成分を基剤に溶解または分散させた半固形の製剤で皮膚に塗布するもので、軟膏剤には油脂性軟膏剤と水溶性軟膏剤があります(☛軟膏は油性か水性のどちらかの基剤に薬を混合させた塗り薬)。

**1. 油脂性軟膏剤**

油脂類、ろう類、パラフィンなどの油脂性基剤を加温し融解し有効成分を加えたものになりますから、一般な「軟膏」と呼ばれる典型的な剤型といえるでしょう。

**2. 水溶性軟膏剤**

マクロゴールなどの水溶性基剤を加温融解し有効成分を加えたものになります。

☛マクロゴールはポリエチレングリコール(PEG)の別名でエチレンオキシド($C_2H_4O$)と水($H_2O$)との付加重合体で一般式は $HOCH_2(CH_2OCH_2)_nCH_2OH$ で**水に溶けやすい**性質があり、多くの有機溶媒にも溶けます。分子量つまり重合度(n)が大きくなるにつれて形状は液状⇒ペースト状⇒固体状へと変化するため、様々な剤型の添加物として利用されます。分子量が４００なら液状、１５００ならペースト状、６０００なら固形(フレーク状～粉末状)と形態が変わるため、液状は保湿剤や外用液剤の安定化剤、脂溶性薬物の可溶化剤として利用され、ペースト状は適度な粘性を保つ軟膏の添加物として利用され、固形状は坐薬に利用されます。固形は**白色パラフィン様**の塊とも表現されます。次項のクリーム剤の水中油型(O/W型)の乳化剤としても使用される場合があります。

### ②クリーム剤とは

通常ワセリン、高級アルコールなどをそのまま、または添加剤を加えて**油相**とし、別に精製水、もしくは乳化剤を加えて**水相**とします。そして油相または水相のどちらかに有効成分を加え加温して**油相と水相が均質に混ざりあうように乳化**したもので、油相と水相の比率によって**油中水型**(油性クリームともいう)と**水中油型**の２種類があるとしています。

☛油性と水性の混和物に薬を混ぜたものがクリームと言えます。日本薬局方では二つの型の油成分と水成分の詳細な比率などにまでは言及されていませんが、油性成分が多いタイプを油中水型(W/O型)、水性成分が多いタイプを水中油型(O/W型)と呼んでいます。いずれも水と油という本来なら混じり合わない成分同士を乳化剤を入れることで均質化させています。そこで油中水型と水中油型の区別については別の資料を利用して少し詳しく紹介してみます。

### 2. 油中水型と水中油型の区別について

かなり古くなりますが、今から１３年前にアトピー性皮膚炎治療薬に関する勉強会の資料作成の際に参考にした日本シェーリング(現在この会社は存在していない)の製品ネリゾナ®外用薬の基剤製品でネリバス®のホームページから軟膏基剤も含めた各特徴を下記に示します。

| 製品名 | ﾈﾘｿﾞﾅ軟膏用基剤 | ﾈﾘｿﾞﾅﾕﾆﾊﾞｰｻﾙｸﾘｰﾑ用基剤 | ﾈﾘｿﾞﾅｸﾘｰﾑ用基剤 |
|---|---|---|---|
| **型** | 油脂性 | 乳剤性W/O型(油中水型) | 乳剤性O/W型(水中油型) |
| **性状** | **１００%が油分**で水分を含まない。 | **約３０%が水分**で油分の中に水分が分散している。 | **約６８%が水分**で水分の中に油分が分散している。 |
| **基剤特徴** | べとつき感やテカテカするのが気になる場合もあるが、皮膚の保護・保湿作用に優れ、最もしっとり感が得られる。 | 使用感をクリームに近づけている。軟膏とクリームの中間的性質で、なめらかな使用感が得られる。 | 皮膚の保護・保湿の点からは別の２タイプにやや劣るが伸びがよくさらっとしていて使用感に優れている。 |
| **推奨例** | 乾燥のひどいところや乾燥しやすい冬場に特にお勧めするタイプ。 | あらゆるコンディションに対応でき、はば広くお勧めするタイプ。 | 腕や顔などの露出部や、べとつきが気になる夏場に特にお勧めするタイプ。 |

ネリゾナ®添付文書の添加物で３剤に共通しているのは「白色ワセリン」と「流動パラフィン」という炭化水素で、両者は炭素数の違いで区別されるようですが**水に溶けない油脂**になります。軟膏はこの２成分を主基剤としていますが、クリームは上記油脂に別々の界面活性剤や乳化剤を加えて水分と均一に混じり合った状態(乳化)にさせています。今回の話題の発端ともなったヒルドイド®製剤の区別ですが、マルホ株式会社のホームページのＦＡＱから抜粋したものが以下になります。

| 製品名 | ヒルドイド・ソフト軟膏 | ヒルドイド・クリーム |
|---|---|---|
| **型** | 乳剤性W/O型(油中水型)<br>☛油分が多いが%比率は不明 | 乳剤性O/W型(水中油型)<br>☛水分が多いが%比率は不明 |
| **基剤特徴**<br>**(IF)** | 良好な展延性と被覆性を有するクリーム剤<br>☛軟膏の名前はつくが見た目はクリーム剤 | 良好な展延性を有するクリーム剤 |
| **推奨例**<br>**(HP)** | 秋から冬の乾燥期には油分の多い油中水型が推奨<br>☛少し軟膏的な特徴がある。 | 被覆性と使用感のバランスがとれており年間を通じて使用可能<br>☛IF では被覆性には触れていない。 |

## 3. 結局なにが言いたいのか

軟膏とクリームの大きな違いはまず“**見た目**”でしょう。軟膏は白～薄い黄色の半透明の半固形物で寒いと硬めになり、クリームは白い半固形物で寒くても硬くなりにくい。あとは肌に塗った時の感触で**軟膏は「べとつき感」**があり、**クリームは「さらさら感」**があるといった所でしょう。そして典型的なクリームはO/W型で、少し油っぽい性質をもたせて軟膏に寄せたのがW/O型クリームと言ったところでしょうか。私が若い頃に教えられた区別では「軟膏剤は乾いた部位からジュクジュクした部位までカバーでき、クリーム剤は浸透性が良いのでジュクジュクしたところは刺激が強くなるため乾いた部位に適する」でした。塗布した際の刺激感が強いかどうかだけはチェックして後は上記表の推奨例を参考にして患者さん個人の使い心地の良さそうな剤型を選ぶのが良いのかもしれません。

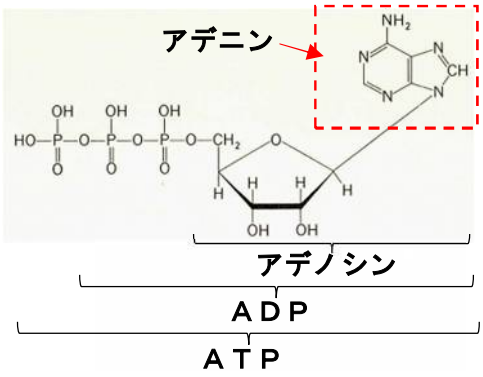
（終わり）

## 397）抗血小板薬（Ｐ２Ｙ$_{12}$受容体拮抗薬）　（2021 年 11 月 17 日）

今月の症例検討はＰＣＩでステントを冠動脈に留置した後におこるステント血栓症予防のためにアスピリンとＰ２Ｙ$_{12}$受容体拮抗薬によるＤＡＰＴ（２種類抗血小板薬併用療法）の症例でした。そこで今回は「**Ｐ２Ｙ$_{12}$受容体拮抗薬**」の話題です（参考資料：冠動脈疾患患者における抗血栓療法 2020 年、以下 GL）。対象薬剤（配合薬とチクロピジンを除く）は**クロピドグレル**（プラビックス®：サノフィ）、**プラスグレル**（エフィエント®：第一三共）、**チカグレロル**（ブリリンタ®：アストラゼネカ）になります。

### １）Ｐ２Ｙ$_{12}$受容体とは（ラング・デール薬理学 2018 年より）

ＡＤＰの受容体の一つですが、実はアデニンを塩基としてもつアデノシン、ＡＤＰ、ＡＴＰ（右図）は核酸の原料やエネルギー源となる以外に神経伝達物質としての役割ももち、それぞれの受容体に結合して生理作用を示します。




**①アデノシン受容体**

Ａ受容体とよばれＡ$_1$、Ａ$_{2A}$受容体など４種類が記載されています。アデノシンは心臓の電気信号を抑制し、気管支Ａ$_1$受容体への刺激は気管支を収縮して喘息症状を悪化させます。テオフィリンがその拮抗薬として喘息治療に利用されます。アデノシンは中枢神経では抑制的に作用するためテオフィリンは興奮作用の副作用を示し、Ａ$_{2A}$受容体拮抗薬イストラデフィリンは運動亢進を示す抗パーキンソン薬になります。

**②ＡＤＰ受容体**

Ｐ２Ｙ受容体とよばれ亜型としてＰ２Ｙ$_1$、Ｐ２Ｙ$_{12}$など８種類が記載されています。受容体はＧ蛋白質と共役してｃＡＭＰ減少やＣａ$^{2+}$の動員に関連しており、血小板のＰ２Ｙ$_{12}$受容体への強力な阻害薬クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロルは血小板凝集を強く抑制します。

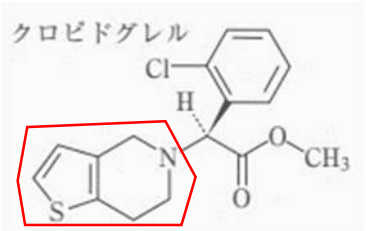
**③ＡＴＰ受容体**

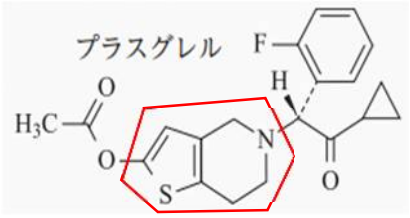
Ｐ２Ｘ受容体とよばれ亜型としてＰ２Ｘ$_1$～Ｐ２Ｘ$_7$の７種類が記載されています。ＡＴＰは非アドレナリン性非アセチルコリン性の神経伝達物質の一つとしても知られ、その受容体刺激により腸管平滑筋弛緩や膀胱収縮に関与し、また侵害受容器にも存在し痛みを引き起こします。

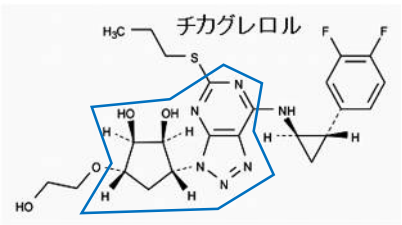
### 2. ３つのＰ２Ｙ$_{12}$受容体拮抗薬の違いについて

クロピドグレルとプラスグレルはチエノピリジン系（赤枠部分）抗血小板薬と呼ばれ、チカグレロル（シクロペンチルトリアゾロピリミジン骨格；青枠部分）とは基本構造が違っています（下図）。

なお、本ニュース 390 号で紹介したＷＨＯの一般名ステム分類によると P2Y$_{12}$ 受容体拮抗薬のステム



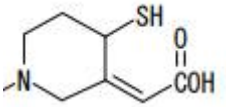




には「-grel 」または「-grel-」の２種類があり、前２剤は-grel で終わり、残りの１剤は-grel-の後に or が付いた形になります。以下、項目別での比較と私の勝手な考察になります。

| 一般名（下線部はｽﾃﾑ） | クロピドグレル | プラスグレル | チカグレロル |
|---|---|---|---|
| 先発薬品名 | プラビックス | エフィエント | ブリリンタ |
| ①未変化体の薬理活性* | 無し | 無し | **有り** |
| ②主代謝酵素 | CYP2C19 | CYP**3A**/2B6 | CYP**3A** |
| ③活性代謝物名称 | H4 | R-138727 | AR-C124910XX |
| ④腎機能低下時用量# | 健常者と同じ | 健常者と同じと判断 | 健常者と同じだが慎重 |
| ⑤血中濃度半減期 | 6.9h(非活性代謝物) | 0.9h(維持量 3.75mg 時) | 8.7h(未)～10h(活代) |
| ⑥受容体阻害形式* | 非可逆的 | 非可逆的 | **可逆的** |
| ⑦結合様式* | 競合的 | 競合的 | **非競合的** |
| ⑧服用用法 | 1 日 1 回 | 1 日 1 回 | 1 日 **2 回** |
| ⑨効果発現時間* | **2～8 時間** | 0.5～4 時間 | 0.5～4 時間 |
| ⑩効果消失時間* | 5～7 日 | 7～10 日 | **3～5 日** |
| ⑪術前休薬期間* | 5 日 | 7 日 | **3 日** |

（表の記載の＊は GL、＃は「腎機能別薬剤投与量 PB じほう 2020 年」、その他は各添付文書から引用）




**【構造】**前２薬のチエノピリジン環部分は右図のように開環して活性を示しますが、開環してもアデニンと配置が似ており ADP と同じ部位に競合的に結合する(⑦)と思われ、さらにいかにも受容体のアミノ酸残基と共有結合しそうな官能基を２つも有しています。チカグレロルは ADP とは別の位置に結合し受容体のシグナルを止めるため非競合的でありアデニンと構造的に似た部分があるものの別構造体として受容体は認識するのでしょう。

**【効果発現時間】**クロピドグレルとプラスグレルは代謝後に活性体になります(①②③)が、クロピドグレルは量が少なく遺伝子多型もある CYP2C19 によって活性体になり、かつ反応経路も複雑なため効果発現まで時間がかかります(⑨)。一方プラスグレルは酵素量の多い CYP3A(②)による活性体への変化、チカグレロルは未変化体そのものに薬理活性がある(①)ため効果発現時間が早い(⑨)と思われます。

**【定常状態の有無と効果持続】**定常状態の有無を示す「投与間隔÷半減期($\tau/t_{1/2}$)」をみた時、クロピドグレル=3.4、プラスグレル=24、チカグレロル=1.3 となり、前 2 薬は定常状態がなくチカグレロルには定常状態が存在することが分かります($\tau/t_{1/2}$が 3 以下で定常状態あり)。クロピドグレルやプラスグレルは受容体と非可逆的に結合し(⑥)、その効果は血小板の寿命に依存するため(⑩)、定常状態がなくても 1 日 1 回(⑧)で十分な効果を示し、チカグレロルは受容体と可逆的な結合(⑥)をしますが、定常状態があるため 1 日 2 回投与(⑧)で安定した抗血小板作用を示すと考えられます。

**【効果消失時間の相違】**クロピドグレルとプラスグレルの効果消失時間(⑩)は血小板の寿命に依存しますが、血小板の寿命は 8～12 日で約 10 日とする書籍も多くあります。抗血小板薬の服用を中止した後は、新生血小板も次々と現われてくるので 10 日も経過しないうちに抗血小板効果は失われる可能性があります。クロピドグレルとプラスグレルでは 2～3 日の差(⑩)が見られますが、これはおそらく血小板寿命のバラツキを反映したものではないかと思われます。チカグレロルは半減期に依存して薬効が減少してくるタイプの薬と考えられますので半減期を 9 時間(⑤)とした時、計算上では 4～5 半減期後の 36～45 時間後(1.5～1.9 日後)には抗血小板作用は無くなります。上表⑩では 3～5 日となっていますが、半減期のバラツキが大きいようなので安全策をとって長めに設定されている可能性があります。術前休薬期間(⑪)は効果消失時間(⑩)の短い時間に合わせてあるようです。

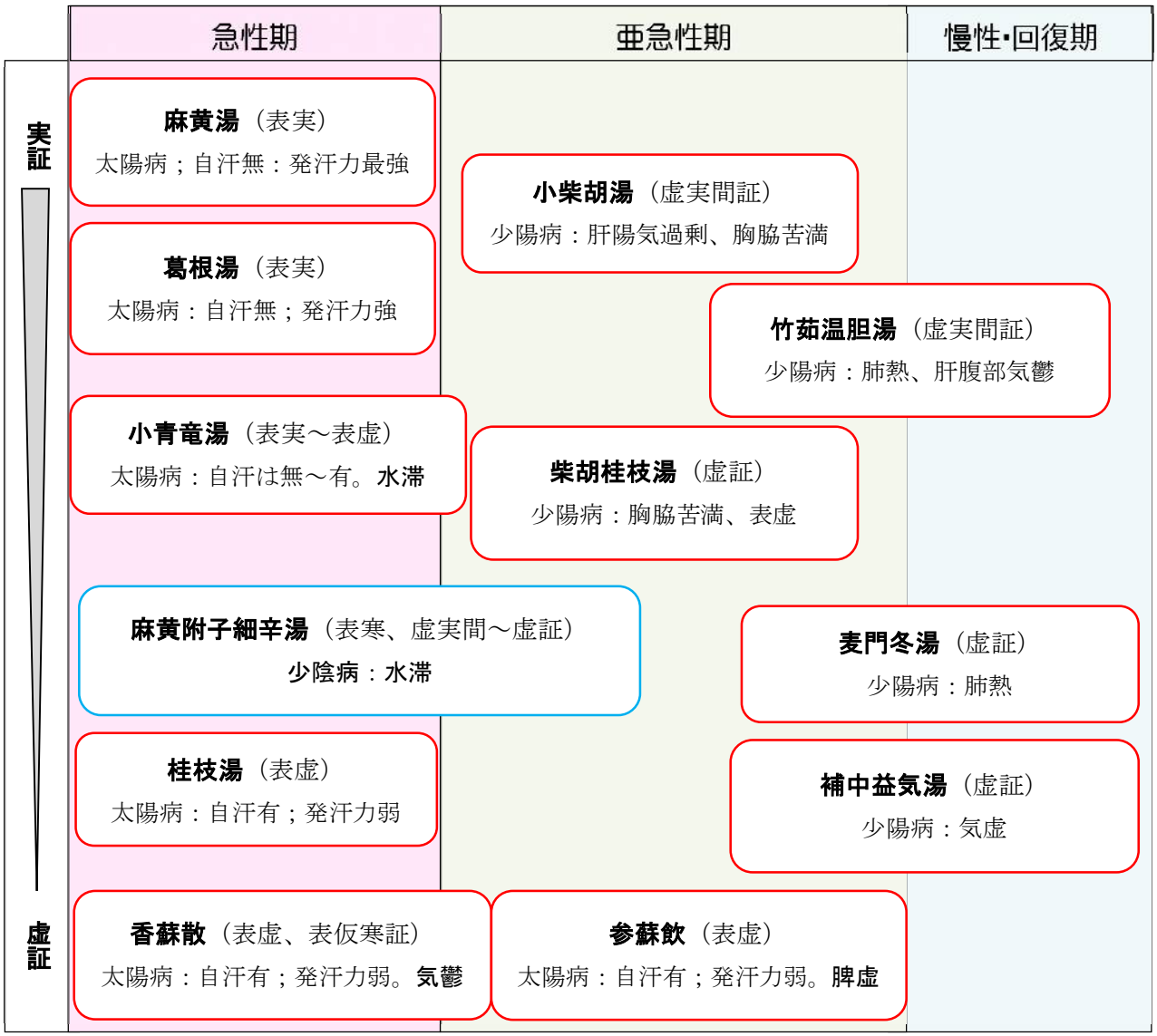
（終わり）

## 396)風邪症状に利用される主な漢方薬　（2021 年 11 月 6 日）

今月の登録販売者学習会のテーマは葛根湯エキス。そこで今回は６年前にある薬局さんで「かぜ症状」に利用される漢方薬の学習会をした時に作成した資料の紹介です。株式会社ツムラさんから提供された資料、寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学」、大塚敬節著「傷寒論解説」などの内容を組み合わせて私なりにまとめてみたものです。古い資料ですが漢方薬の基本的な概念は経年的にさほど変わらないと思っていますので温故知新もしくは復習の意味をこめて当時の資料の一部を訂正して紹介します。

### 1. かぜ症状の進行別漢方薬の選択

ツムラさんの資料に基づき、横方向にかぜ症状の進行状況を急性期、亜急性期、慢性・回復期としました。また縦方向は上から下に向かって実証から虚証としました(ただし虚証間の順序は明確ではありません)。さらに赤枠は陽証用、青枠は陰証用を意味しています。各進行期の説明は次頁のとおりです。




**①急性期**：(内容の用語については文末の用語解説を参考にして下さい)

かぜのひき始めの頃になります。かぜの**邪気**が体の**正気**と**体の表面で攻防**をしている段階で、熱症候などの陽証を呈し、**太陽病**と呼ばれる時期です。治療の基本は**発汗により病邪を表から駆逐**（解表；ｹﾞﾋｮｳ）する漢方薬が用いられます。感染症の初期症状すべてに有効とはされていませんが、発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、だるさなどのかぜの初期症状を改善します。

ここでは**麻黄附子細辛湯**のみ**陰証(少陰病)**用となっています。普段より気の衰えが顕著な人が対象

で、かぜの**病邪が直ぐに体の内部に**入ってくる傾向があり、かつ体の抵抗力(正気)も弱いので反応して**発生する熱は弱い**ものの、その発熱対応の他に**体内を積極的に温め**正気を増やす必要があります。

**②亜急性期**：

急性期を過ぎて、風邪の**症状が長引いた時期**に相当します。傷寒論によれば小柴胡湯では風邪の引き始めから**５～６日**、柴胡桂枝湯では**６～７日**の頃とあります。病邪が表から半表半裏に侵入してきた時期で、**胃腸障害や咳き込みなど**の症状も出てくるようになります。

陽証の第二段階である**少陽病**の時期に相当しますが、**参蘇飲**のみ**太陽病**(つまり表で病邪との攻防)の位置付けになっています。普段より脾に衰えがあり気虚の人が風邪にかかり症状は強くないが**軽い微熱や咳が残る**場合に利用されます。

**③慢性・回復期**：

かぜとの攻防で消耗した**気を補ったり**、**長引く咳症状を改善**する時期になります。亜急性期と同様に少陽病の時期に相当します。

**【用語解説】**(独特な表現が多いので簡単に解説を試みます。ほぼ五十音順)

**陰証**(病気にかかった時に体が示す寒性、非活動性の症状)、**肝腹部気鬱**(肝や腹部に気が停滞した状態でイライラ感、腹部膨満感などを呈する)、**肝陽気過剰**(五臓は陽気(気)と陰液(血水)のバランスで恒常性を保つが陽気が過剰になった状態で肝の場合はイライラや頭痛などを伴う)、**気**(目に見えない体を活動的にさせるエネルギーで体を巡る)、**気鬱**(気の流れの停滞状態で抑うつ、喉のへばりつき感、腹部膨満、四肢しびれなどを示す)、**気虚**(気の量が足りない状態で全身倦怠感、易疲労、内臓下垂などを示す)、**胸脇苦満**(左右の肋骨弓周辺を押すと抵抗があり患者は痛みを感じる病態で柴胡を主薬とする漢方薬の特徴)、**虚証**(体内の気血の勢いが弱く一般にひ弱な人、抵抗力の弱い人。実証と真逆な体質を現わす)、**虚実間証**(体質が実証と虚証の中間的な状態)、**血**(赤色の液体で体を巡り栄養・滋潤する)、**邪気**(病気のもつ勢い・エネルギー。病気の勢いが強いほど邪気は強い)、**実証**(体内の気血の勢いが強く一般に元気な人、抵抗力の強い人。体質を現わす)、**正気**(生体のもつ目には見えないエネルギー。ここでは抵抗力もしくは免疫力と考えてよい)、**少陰病**(陰証の第二段階で、病邪が半表半裏に侵入し、かつ体の抵抗力が弱くなり病邪の勢いに押された状態)、**少陽病**(陽証の第二段階で病邪が半表半裏に侵入した状態)、**水**(透明の液体で体を巡り滋潤する)、**水滞**(水の巡りが体の一部で停滞した病態でむくみ、下痢、頻尿、水様性鼻汁などの症状を呈する)、**太陽病**(病邪が表に取り付いた時の症状で陽証の第１段階)、**肺熱**(五臓の一つ肺に熱をもった状態で粘性の痰、喉の乾燥、乾性の咳などの症状を示す)、**脾虚**(脾は五臓の一つで消化機能を司る。脾の機能が衰弱した状態で食欲低下、消化不良から気血の不足につながる)、**表**(病邪が侵入している部位を現わし体の表面を意味する。体の部位は奥に行くに従い、半表半裏、裏と呼ばれる)、**表寒**(表の寒性症状が強い場合で表虚にいる)、**表仮寒証**(発熱前の寒気を感じる状態で本当の寒性症状ではないという意味)、**表虚**(表の虚証で体表面の気血の力が弱く、病邪の侵入の際、表の締まりが悪くしっとりと汗を出す。これを(自汗という)、**表実**(体表面の気血の力が充実。自汗を伴わない)、**病邪**(病気を発生させる原因・要因)、**陽証**(病気にかかった時に体が示す熱性、活動性の症状)。

次表に各漢方薬の構成生薬●(ツムラ製品による)とその作用を示しておきました。

| 漢方 / 生薬 | 麻黄湯 | 葛根湯 | 桂枝湯 | 小青竜 | 辛湯麻黄 | 香蘇散 | 小柴胡 | 柴胡桂 | 参蘇飲 | 竹茹温胆湯 | 麦門冬 | 補中益 | 生薬の主な作用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 杏仁 | ● | | | | | | | | | | | | 鎮咳去痰 |
| 麻黄 | ● | ● | | ● | ● | | | | | | | | 発汗作用、鎮咳、ｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ含有 |
| 桂皮 | ● | ● | ● | ● | | | | ● | | | | | 発汗補助、血管拡張、気巡り回善 |
| 甘草 | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 消炎(ｸﾞﾘﾁﾙﾘﾁﾝ)、補脾、諸薬調整 |
| 葛根 | | ● | | | | | | | ● | | | | 解熱、滋潤作用(筋緊張緩和) |
| 大棗 | | ● | ● | | | | ● | ● | ● | | ● | ● | 脾助け滋潤栄養。神経の落ち着き |
| 芍薬 | | ● | ● | ● | | | | ● | | | | | 駆瘀血、鎮痙、過度発汗防止 |
| 生姜 | | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | 軽度発汗、補脾益気、鎮嘔、鎮咳 |
| 半夏 | | | | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | | 鎮咳、去痰。心下水滞除く。理気 |
| 乾姜 | | | | ● | | | | | | | | | 体内を温め呼吸能強める。 |
| 五味子 | | | | ● | | | | | | | | | 鎮咳、去痰。肺機能改善、生津 |
| 細辛 | | | | ● | ● | | | | | | | | 発汗・解熱、肺温め鎮咳 |
| 附子 | | | | | ● | | | | | | | | 体を温め、鎮痛 |
| 香附子 | | | | | | ● | | | | ● | | | 理気作用(腹症状改善)、鎮痛 |
| 蘇葉 | | | | | | ● | | | ● | | | | 理気作用、発汗・解熱、解毒 |
| 陳皮 | | | | | | ● | | | ● | ● | | ● | 理気作用、去痰 |
| 柴胡 | | | | | | | ● | ● | | ● | | ● | 清熱(消炎・解熱) 、肝気滞去る |
| 黄芩 | | | | | | | ● | ● | | | | | 清熱(消炎・解熱)、肝気滞去る |
| 人参 | | | | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 脾助け気益す。生津。滋潤栄養 |
| 前胡 | | | | | | | | | ● | | | | 去風熱(発汗・解熱)、肺熱時去痰 |
| 茯苓 | | | | | | | | | ● | ● | | | 余剰水を除く。鎮静作用 |
| 桔梗 | | | | | | | | | ● | ● | | | 肺熱冷まし、鎮咳・去痰。整腸 |

| 漢方 / 生薬 | 麻黄湯 | 葛根湯 | 桂枝湯 | 小青竜湯 | 辛夷清肺湯 | 香蘇散 | 小柴胡湯 | 柴胡桂枝湯 | 参蘇飲 | 竹茹温胆湯 | 麦門冬湯 | 補中益気湯 | 生薬の主な作用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 枳実 | | | | | | | | | ● | ● | | | 理気作用(腹部膨満・腹痛改善) |
| 麦門冬 | | | | | | | | | | ● | ● | | 生津で滋潤(咳、粘痰、口渇治す) |
| 黄連 | | | | | | | | | | ● | | | 清熱(消炎・解熱)、肝気過剰抑制 |
| 竹茹 | | | | | | | | | | ● | | | 肺熱時清熱・去痰、胃熱時の鎮嘔 |
| 粳米 | | | | | | | | | | | ● | | 脾補い気益す。生津。滋潤栄養。 |
| 黄耆 | | | | | | | | | | | | ● | 脾補い気益す。止汗、利水。 |
| 蒼朮 | | | | | | | | | | | | ● | 脾補い気益す＜過剰水を去る。 |
| 当帰 | | | | | | | | | | | | ● | 血補い巡らす。滋潤、鎮痛。緩下 |
| 升麻 | | | | | | | | | | | | ● | 消炎・解熱。気を益し内臓筋増強 |
| 漢方薬の対象となる主な症状(証) | 表実証インフルエンザ(自汗無)にも効果。発汗作用強い。 | 表実証(自汗無)頭痛、発汗作用強い。 | 表虚証(自汗有)ぼせ、発汗作用弱し。 | 少陽病(自汗有)の要素(水様鼻汁)や表実証(自汗無)を伴う(水様鼻汁)。脾が寒に侵され | 表証(悪寒強い)が悪寒など(悪寒無)より陰証。水様痰ステ | 不安表虚証(自汗有)、脾気虚。うつ気分伴う事多。第二腹部膨満、悪心、嘔吐等 | 脾胃虚弱(傷寒)に(傷寒)。罹患寒熱。 | 脾胃衰え罹患6～7日経過5表証。(発熱、関節痛もすっきりしないが併存。胸脇苦満・ | 罹患後数日経過しても表証よりすっきりせずが気虚(水様鼻汁)。場合。 | 咳・痰・腹と腹部に気鬱。自汗有。平素イライラ、胃腸虚弱、不眠、腹部膨満。も | 微熱、虚熱に伴い、肺熱。気陰虚ま口渇、(粘稠痰、発作性咳しゃっくり、体がだるい、等の症状。便硬。脾胃陰虚く(陰 | 気逆傾向症状治まっていたい風邪等罹患後疲れる、 | 【用語解説】<br>**往来寒熱**：熱症状が収まると悪寒が強くなり、それが去ると再び熱症状。それが繰り返す。<br>**理気**：停滞する気を巡らす作用。<br>**瘀血**(ｵｹﾂ)：血が滞った病態。 |

| 漢方 / 生薬 | 麻黄湯 | 葛根湯 | 桂枝湯 | 小青竜 | 辛湯麻黄 | 香蘇散 | 小柴胡 | 柴胡桂 | 参蘇飲 | 竹茹温胆湯 | 麦門冬 | 補中益 | 生薬の主な作用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 杏仁 | ● | | | | | | | | | | | | 鎮咳去痰 |
| 麻黄 | ● | ● | | ● | ● | | | | | | | | 発汗作用、鎮咳、ｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ含有 |
| 桂皮 | ● | ● | ● | ● | | | | ● | | | | | 発汗補助、血管拡張、気巡り回善 |
| 甘草 | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 消炎(ｸﾞﾘﾁﾙﾘﾁﾝ)、補脾、諸薬調整 |
| 葛根 | | ● | | | | | | | ● | | | | 解熱、滋潤作用(筋緊張緩和) |
| 大棗 | | ● | ● | | | | ● | ● | ● | | ● | ● | 脾助け滋潤栄養。神経の落ち着き |
| 芍薬 | | ● | ● | ● | | | | ● | | | | | 駆瘀血、鎮痙、過度発汗防止 |
| 生姜 | | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | 軽度発汗、補脾益気、鎮嘔、鎮咳 |
| 半夏 | | | | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | | 鎮咳、去痰。心下水滞除く。理気 |
| 乾姜 | | | | ● | | | | | | | | | 体内を温め呼吸能強める。 |
| 五味子 | | | | ● | | | | | | | | | 鎮咳、去痰。肺機能改善、生津 |
| 細辛 | | | | ● | ● | | | | | | | | 発汗・解熱、肺温め鎮咳 |
| 附子 | | | | | ● | | | | | | | | 体を温め、鎮痛 |
| 香附子 | | | | | | ● | | | | ● | | | 理気作用(腹症状改善)、鎮痛 |
| 蘇葉 | | | | | | ● | | | ● | | | | 理気作用、発汗・解熱、解毒 |
| 陳皮 | | | | | | ● | | | ● | ● | | ● | 理気作用、去痰 |
| 柴胡 | | | | | | | ● | ● | | ● | | ● | 清熱(消炎・解熱) 、肝気滞去る |
| 黄芩 | | | | | | | ● | ● | | | | | 清熱(消炎・解熱)、肝気滞去る |
| 人参 | | | | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 脾助け気益す。生津。滋潤栄養 |
| 前胡 | | | | | | | | | ● | | | | 去風熱(発汗・解熱)、肺熱時去痰 |
| 茯苓 | | | | | | | | | ● | ● | | | 余剰水を除く。鎮静作用 |
| 桔梗 | | | | | | | | | ● | ● | | | 肺熱冷まし、鎮咳・去痰。整腸 |

| 漢方 / 生薬 | 麻黄湯 | 葛根湯 | 桂枝湯 | 小青竜湯 | 辛夷清肺湯 | 香蘇散 | 小柴胡湯 | 柴胡桂枝湯 | 参蘇飲 | 竹茹温胆湯 | 麦門冬湯 | 補中益気湯 | 生薬の主な作用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 枳実 | | | | | | | | | ● | ● | | | 理気作用(腹部膨満・腹痛改善) |
| 麦門冬 | | | | | | | | | | ● | ● | | 生津で滋潤(咳、粘痰、口渇治す) |
| 黄連 | | | | | | | | | | ● | | | 清熱(消炎・解熱)、肝気過剰抑制 |
| 竹茹 | | | | | | | | | | ● | | | 肺熱時清熱・去痰、胃熱時の鎮嘔 |
| 粳米 | | | | | | | | | | | ● | | 脾補い気益す。生津。滋潤栄養。 |
| 黄耆 | | | | | | | | | | | | ● | 脾補い気益す。止汗、利水。 |
| 蒼朮 | | | | | | | | | | | | ● | 脾補い気益す＜過剰水を去る。 |
| 当帰 | | | | | | | | | | | | ● | 血補い巡らす。滋潤、鎮痛。緩下 |
| 升麻 | | | | | | | | | | | | ● | 消炎・解熱。気を益し内臓筋増強 |
| 漢方薬の対象となる主な症状(証) | 表実証(自汗無)インフルエンザ等の発熱、関節痛にも効果。発汗作用強い。 | 表実証(自汗無)頭痛、発汗作用強い。 | 表虚証(自汗有)ぼせ、汗ばむ、脾衰え気逆(のぼせ)。 | 自汗有虚証(自汗有)少陽病(水様鼻汁、水様痰、ステージ多い。)(水様鼻汁、水様痰、ステージ多い。)(水様鼻汁、水様痰、ステージ多い。)

## 395）ビタミンについて総復習　（2021 年 11 月 2 日）

今年になって２回ほど登録販売者向け学習会でビタミン関連医薬品を取り上げました。そこで今回はビタミンについて改めて自分なりの知識整理になります(なお構造式は私が大学時代に使用していたコーン・スタンプ生化学(1975 年)からの引用になりますのでかなり古いです)。

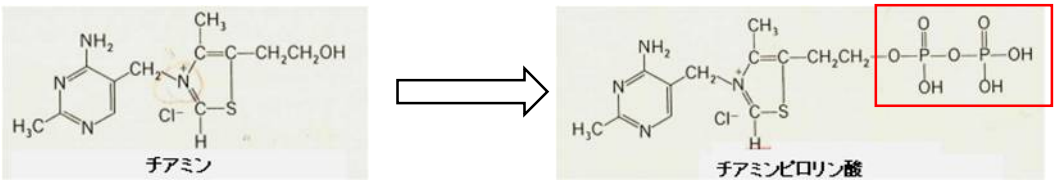
### 1. 水溶性ビタミン（種類が多いので主要なもののみ）

#### ①ビタミンＢ１（チアミン）

・ブドウ糖の代謝過程で解糖系からＴＣＡ回路へ移行する時に必要な補酵素としての役割をもつ。つまりビタミンＢ１がないと炭水化物から効率よくエネルギーを得ることができない。

☛高カロリー輸液療法(IVH/TPN)においてビタミンＢ１がないとＴＣＡ回路に移れず、解糖系でピルビン酸がたまり、それが乳酸に変化して乳酸アシドーシスを引き起こす。

・実際にはチアミンの形ではなくチアミンピロリン酸(下右図)となって反応する。



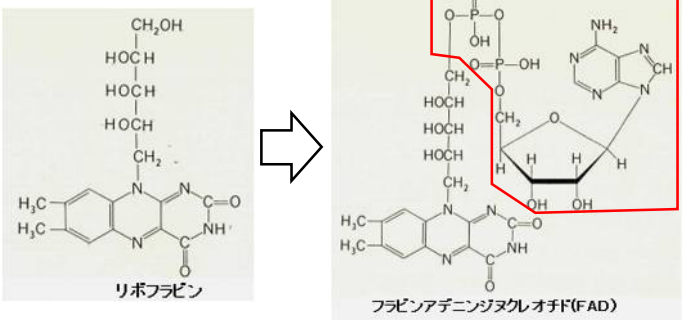

**生化学的作用**：αケト酸の脱炭酸、αケト酸の酸化、トランスケトラーゼ作用などの補佐。

**薬理学的作用**：神経の正常な働きを維持する。腸管運動を促進する。

**臨床応用**：神経痛、筋肉痛・関節痛、手足のしびれ、便秘、眼精疲労、脚気の症状緩和。肉体疲労時、妊娠・授乳期、病中病後の体力低下時におけるビタミンＢ１の補給。

#### ②ビタミンＢ２（リボフラビン）

・リボフラビンからフラビンアデニンジヌクレオチド(ＦＡＤ)になってからＡＴＰ合成に関与する重要な構成要素になる。また脂質の代謝にも関与する。



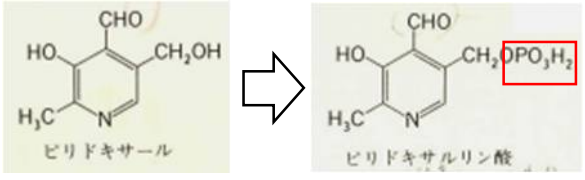

**生化学的作用**：酵素の還元化反応(電子を与える)を補佐する。自らは酸化され**黄色**となる。

**薬理学的作用**：脂質の代謝に関与し、皮膚や粘膜の機能を正常に保つ。

**臨床応用**：口角炎、口唇炎、舌炎、湿疹、皮膚炎、かぶれ、ただれ、にきび、肌荒れ、赤鼻、目の充血、目の痒みの症状緩和。肉体疲労時、妊娠・授乳期、病中病後の体力低下時のビタミンＢ２の補給。

#### ③ビタミンＢ６（ピリドキサール、ピリドキシン）

・それぞれピリドキサルリン酸となって作用する。




**生化学的作用**：アミノ酸転移、脱炭酸、ラセミ化。

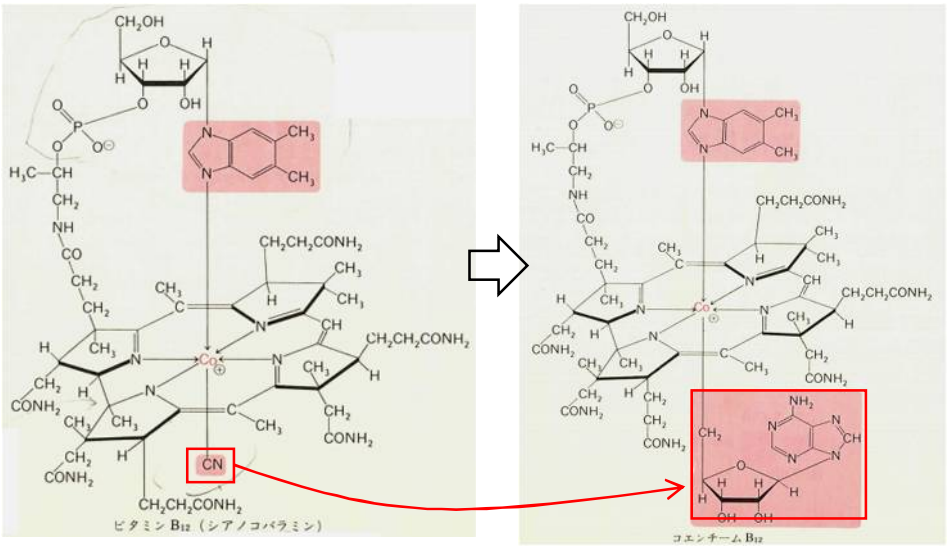
**薬理的作用**：タンパク質の代謝に関与し、皮膚や粘膜の健康維持、神経機能の維持に働く。

**臨床応用**：口角炎、口唇炎、口内炎、舌炎、湿疹、皮膚炎、かぶれ、ただれ、肌荒れ、手足のしびれの症状の緩和。妊娠・授乳期、病中病後の体力低下時におけるビタミンＢ６の補給。

**④ビタミンB$_{12}$（シアノコバラミン）**

・**ピンク～赤色**を呈するコバルト（Ｃｏ）の錯体で構造は複雑である（下図左）。補酵素として働くにはＣＮ基が、メチル化（メコバラミン）もしくはアデノシル化（コエンチームＢ$_{12}$：下図右）している必要がある。

・体内では葉酸と相互に反応し、葉酸欠乏症がほぼビタミンＢ$_{12}$欠乏症となるくらいに関連性が深い。

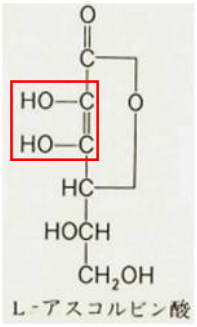



**生化学的作用**：Ｃ－Ｃ結合の組み替え、Ｃ－Ｏ結合の開裂、Ｃ－Ｎ結合の組み替え、メチル基の活性化。

**薬理学的作用**：ＤＮＡ合成、脂肪酸合成、赤血球合成を助け、神経機能を正常に保つ。

**臨床応用**：しびれなどの神経機能改善、貧血改善。

**⑤ビタミンＣ（アスコルビン酸）**



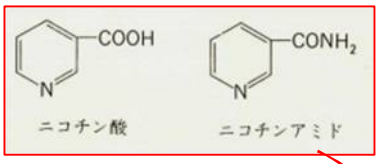

・強力な還元作用をもつ（右図２つのＯＨのＨを相手に渡す）。相手を還元後にデヒドロアスコルビン酸に変化する。正常なコラーゲン合成に必要な成分。

**生化学的作用**：水酸化作用を補佐。一例としてプロリンの水酸化によりコラーゲン特有のヒドロキシプロリンを合成。

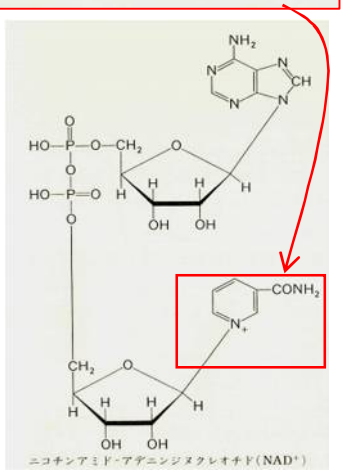
**薬理学的作用**：還元化作用。メラニン産生の抑制。

**臨床応用**：脂質を酸化から守り、皮膚や粘膜機能を正常に保つ。美白効果。

**⑥ナイアシン（ニコチン酸、ニコチン酸アミド（ニコチンアミド））**




・ニコチン酸はビタミンＢ$_3$とも呼ばれ、ニコチン酸とニコチン酸アミドを総称してナイアシンと呼ばれる（右図）。補酵素はＮＡＤ$^+$（ニコチンアミド-アデニンジヌクレオチド：下図）またはＮＡＤＰ$^+$（ニコチンアミド-アデニンジヌクレオチドリン酸）の形になる。




・体内の酸化還元酵素の補酵素の一部となり、自身は水素を受け取り、相手物質を酸化する。

**生化学的作用**：解糖系やＴＣＡ回路などの各種デヒドロゲナーゼの補酵素。反応条件によって水素の受け取り役になったり水素を渡す役になる。

**薬理学的作用**：有機酸、アミノ酸、糖、脂質など広範囲の酸化還元反応に関与する。

**臨床応用**：口角炎、口内炎、舌炎、湿疹、光線過敏性皮膚炎、メニエル症候群、末梢循環障害など。

**⑦パントテン酸**

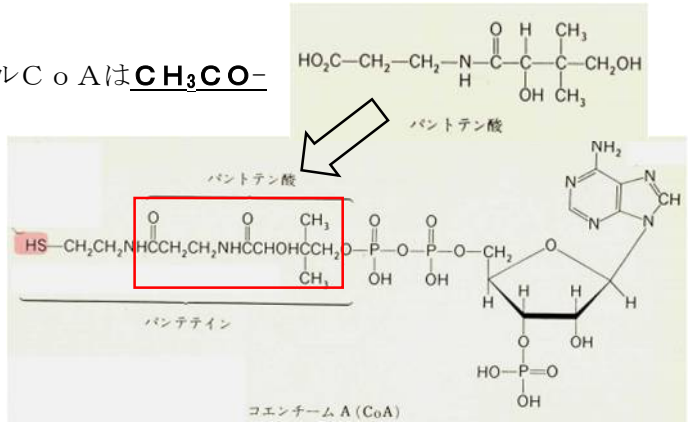
・ビタミンＢ$_5$とも呼ばれる。体内物質の各種アセチル化を司る酵素の補酵素として働く。補酵素の名前はコエンチームＡで通称**ＣｏＡ**として知られ、パントテン酸はその補酵素の構成物質の一部であ

る。

**生化学的作用**：アセチル化を可能にするアセチルＣｏＡは**$CH_3CO-$**ＳＣｏＡのチオエステルの形となる。

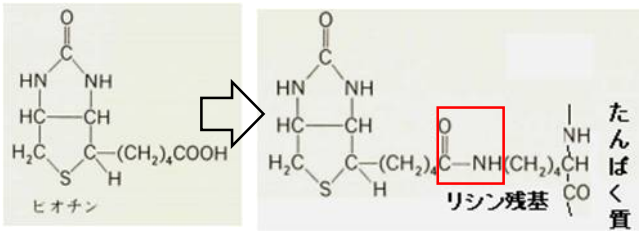
**薬理学的作用**：血清脂質改善作用、腸管運動促進作用。

**臨床応用**：高脂血症、弛緩性便秘、湿疹、出血傾向の改善（パントシン®の効能効果より）。




**⑧ビオチン**

・ビタミンHとも呼ばれる。酵素タンパク質のリシン残基のε-Nと結合して二酸化炭素の運搬体として作用する。




**生化学的作用**：特異的な酵素蛋白と結合してカルボキシル化反応を担う。α炭素のカルボキシル化、共役二重結合をとおしたγ炭素のカルボキシル化、カルボキシル基の転移。

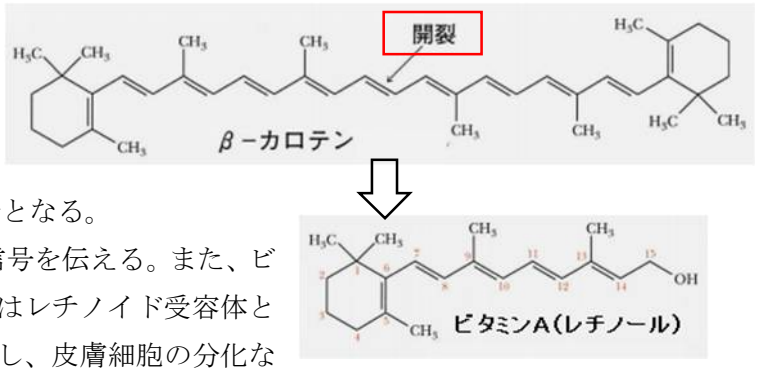
**薬理学的作用**：アセチルＣｏＡカルボキシラーゼ、プロピオニルＣｏＡカルボキシラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼなどの酵素の補酵素として作用する。

**臨床応用**：湿疹、接触性皮膚炎、脂漏性湿疹、尋常性ざ瘡（ビオチン散の効能効果より）。

## 2. 脂溶性ビタミン

**①ビタミンＡ（レチノール）**

・人参など黄色野菜に含まれるβカロテンが中央で開裂した形をもつ。レチノールが更に変化し、タンパク質オプシンと結合してロドプシンとなり網膜細胞で光を感じる成分となる。




**生化学的作用**：ロドプシンが視神経に光の信号を伝える。また、ビタミンA誘導体（レチノイド）はレチノイド受容体と結合しＤＮＡの転写を活性化し、皮膚細胞の分化などを促進する。

**薬理学的作用**：網膜の暗順応を高める、粘膜の異常乾燥・角化を改善する（チョコラA®より）

**臨床応用**：ビタミンA欠乏による夜盲症、結膜乾燥症、角膜乾燥症、角化性皮膚疾患。妊娠・授乳期、病中病後の体力低下時、発育期等のビタミンA補給（チョコラA®、登録販売者ﾃｷｽﾄより）

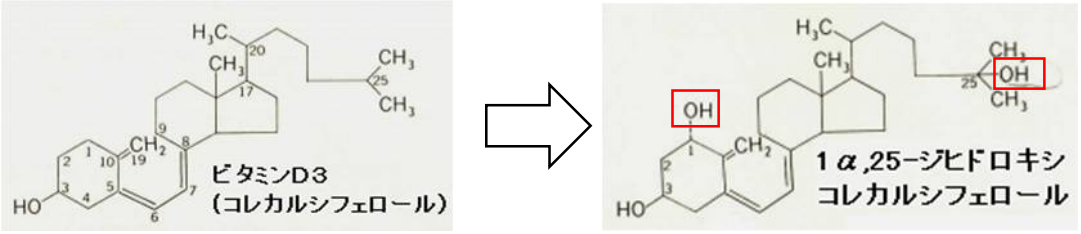
**②ビタミンＤ（$D_2$：エルゴカルシフェロール、$D_3$：コレカルシフェロール）**

・植物ではエルゴステロールの紫外線照射でビタミン$D_2$が、動物では7-デヒドロコレステロールの紫外線照射でビタミン$D_3$が合成される。動物ではビタミン$D_3$が重要となる。

**生化学的作用**：肝臓で25位が水酸化（ＯＨ）され、さらに腎臓で1α位が水酸化（ＯＨ）されて活性型ビタミンＤ３（1α,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール）となる。

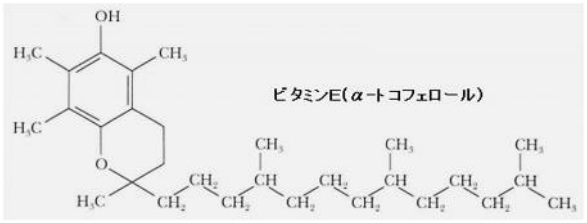
**薬理学的作用**：小腸からカルシウムとリン酸の吸収促進、腎尿細管でのカルシウムとリン酸の再吸収促進、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）分泌抑制（ＤＮＡレベルでの抑制作用）、ビタミンＤ受容体を有する骨芽細胞を介した破骨細胞の活性化。

**臨床応用**：(一般用薬)骨歯の発育不良、くる病の予防。妊娠・授乳期、発育期、老齢期のビタミンDの補給。(医療用薬)慢性腎不全、副甲状腺機能低下症等に伴う症状改善、骨粗鬆症。




## ③ビタミンE（α-トコフェロール）

・抗酸化作用があり脂質を酸化から守りミトコンドリアの反応が脂質酸化物によって阻害されるのを防ぐ。血流を改善させる作用も知られる。一方で下垂体や副腎系に作用してホルモン分泌に影響する場合がある。




**生化学的作用**：側鎖の違う種類があるが最も活性な形はα-トコフェロールである(上図)。

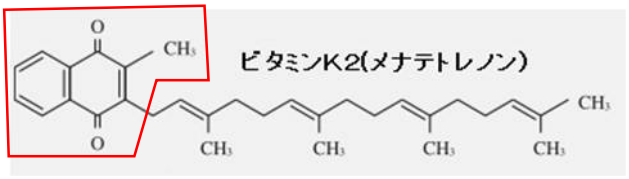
**薬理学的作用**：微小循環系の賦活、膜安定化作用、抗酸化作用、下垂体-副腎系の賦活・調整(医療用ユベラ®錠より)。

**臨床応用**：(一般用薬)末梢血管障害による肩・首筋のこり、手足のしびれ・冷え、しもやけ症状の改善。更年期における肩・首筋のこり、冷え、手足のしびれ、のぼせ、月経不順症状の緩和。老年期におけるビタミンE補給。(医療用薬)ビタミンE欠乏症の予防・治療、末梢循環障害(間歇性跛行症、動脈硬化症、血栓性静脈炎、糖尿病網膜症、四肢冷感など)、過酸化脂質の増加防止(医療用ユベラ®錠より)。

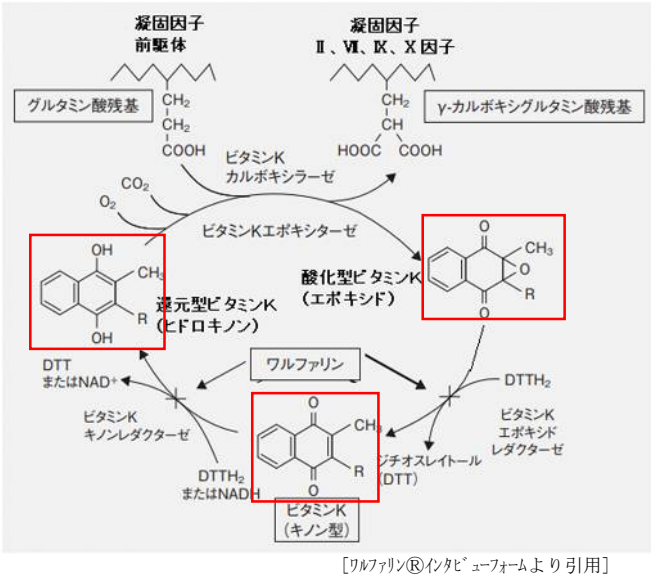
## ④ビタミンK（$K_1$：フィトナジオン、$K_2$：メナテトレノン）

・ビタミン$K_1$は緑色植物にあり、ビタミン$K_2$類(複数の類似体あり)は細菌に存在する。

・血液凝固因子のうちⅡ(プロトロンビン)、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の肝臓での合成に関与する。




**生化学的作用**：ビタミンK(キノン型)は還元型(右図赤枠部が変化)となり対象となる凝固因子のグルタミン酸残基をγカルボキシル化し、自らは酸化型になる。4種類の酵素がこの反応を循環させる。




[ワルファリン®インタビューフォームより引用]

**薬理学的作用**：肝臓における4種類のビタミンK依存型血液凝固因子の合成を促進し、止血作用を発現する。

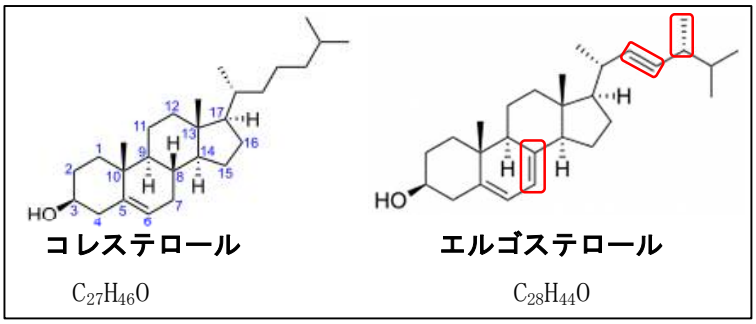
**臨床応用**：(一般用薬)ビタミンKを主成分とした製品はない。ビタミン$K_1$は内服歯槽膿漏薬の配合成分の位置付けだが現在のところ製品はない。(医療用薬)ビタミンK欠乏による諸症状改善；新生児低プロトロンビン血症、分娩時出血、抗生剤投与中の低プロトロンビン血症、クマリン系殺鼠剤中毒による低プロトロンビン血症など。　(終わり)

## 394）コレステロールとエルゴステロール　（2021 年 10 月 23 日）

今月の登録販売者用学習会では水虫の薬を取り上げ、その作用機序は白癬菌の細胞膜の構成成分の一つのエルゴステロールの合成阻害だと説明しました。今回は動物の細胞膜構成成分コレステロールとエルゴステロールの違いについてです。

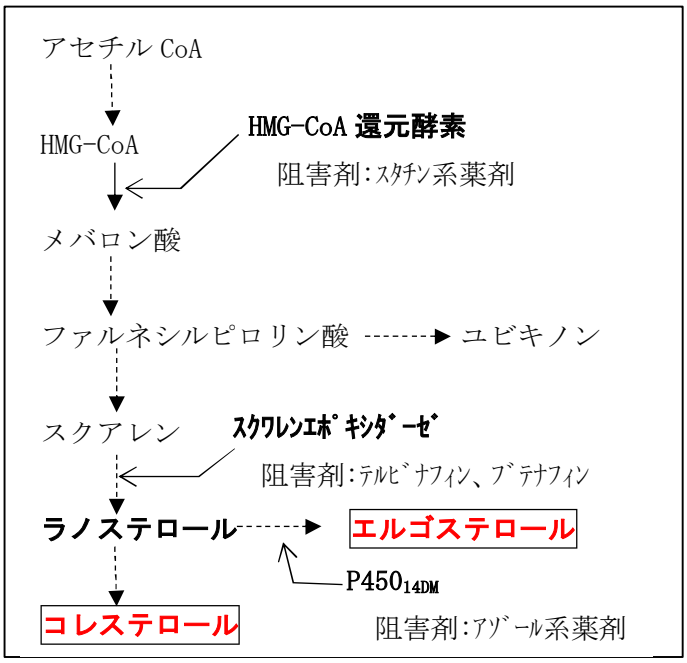
### 1. 構造の違い

両者ともステロイド骨格をもちますが、7-8 位炭素間の二重結合があり 17 位炭素からの側鎖に 1 つのメチル基と二重結合が存在しているのがエルゴステロールになります(右図)。非常によく似た構造ですが、この違いを見分けられるのが水虫の治療薬といえます。




### 2. 合成経路の違い

出発物質は両者ともにブドウ糖や脂肪酸の代謝産物アセチル CoA(酢酸にコエンチーム A が結合した形)です。右図中、破線矢印部分には複数反応が存在し、酵素も複数存在することを示します。学習会では話を分かりやすくするためメバロン酸からの合成経路が人とは違うため水虫の治療薬は人と白癬菌を区別できるので水虫の薬は人に悪影響を与えないと説明をしたのですが、実際にはラノステロールから合成経路は分岐します。かつサブ反応もあるようで合成経路は複雑なようです。




さて、分岐点であるラノステロールの前段階で作用するスクワレンエポキシダーゼ阻害薬のテルビナフィンではスタチン系と同様にコレステロールの合成阻害を起こすように思われます。またスタチン系の横紋筋融解症は主にユビキノン合成阻害によるとされますが、細胞膜成分のコレステロール不足でも起こりうると考えられますから全身作用の内服薬や注射薬抗真菌薬で横紋筋融解症とコレステロール関連副作用を見たのが次表です。

| 系統 | ｱﾘﾙｱﾐﾝ系 | ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ系 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 成分名 | **ﾃﾙﾋﾞﾅﾌｨﾝ** | **ｲﾄﾗｺﾅｿﾞｰﾙ** | **ﾌﾙｺﾅｿﾞｰﾙ** | **ﾎｽﾌﾙｺﾅｿﾞｰﾙ** | **ﾎﾞﾘｺﾅｿﾞｰﾙ** |
| **横紋筋融解症** | ○ | － | － | － | ○ |
| **高ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ血症** | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

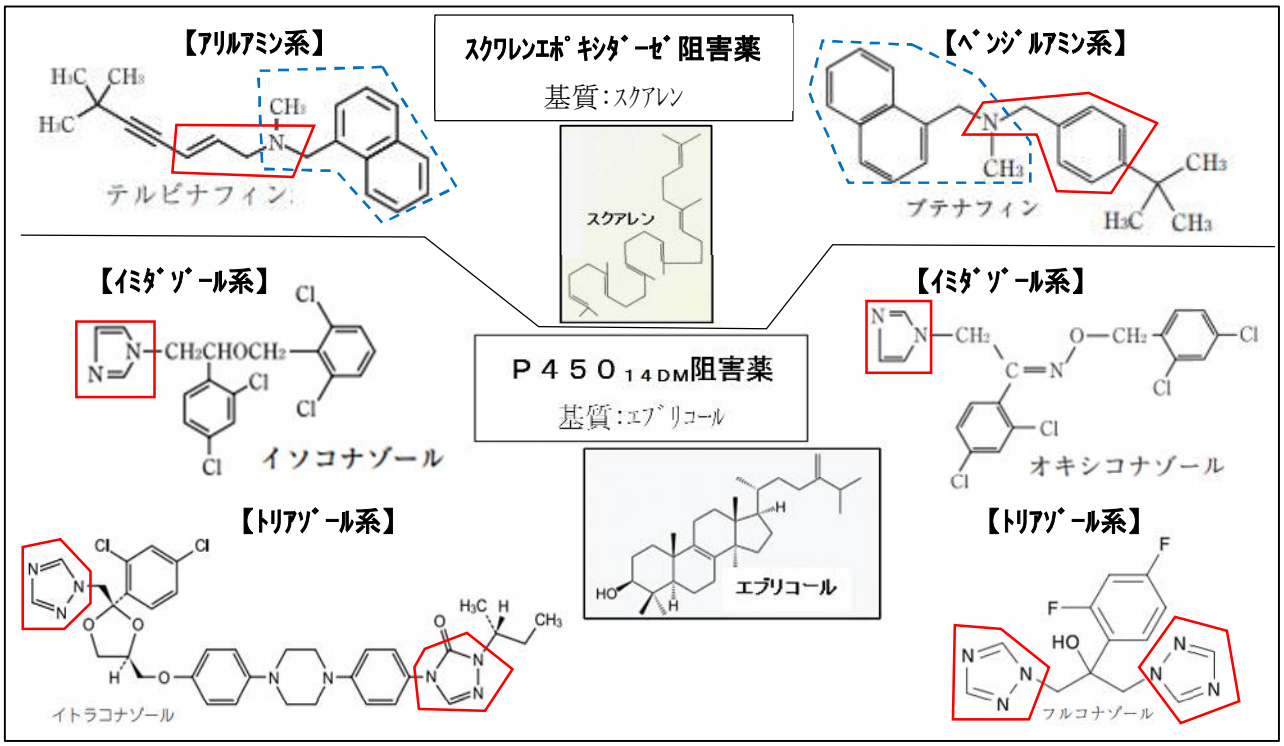
テルビナフィンでは横紋筋融解症がある一方で、血中コレステロール値をむしろ上げる副作用が認められるためコレステロール合成抑制は無いと考えた方が良さそうです。トリアゾール系でも代謝経路通りコレステロール合成抑制は無さそうです。人のスクワレンエポキシダーゼと白癬菌のそれとは機能は同じでも構造上に違いがあり、阻害薬はそこに選択性を持っていると考えてよいかもしれません。

## 3. スタチン系薬は抗真菌作用をもつのか

スタチン系薬はコレステロールとエルゴステロール合成の共通領域の酵素を阻害するので、抗真菌作用を持っているのでは？と思ってしまいます。実は本ニュース 128 号でも紹介しましたが、再検索して訂正も加えて再掲します。PubMed 検索では「2013 年(PMID: 24155941)：カンジダ血症でスタチン系を服用していた患者は服用していなかった患者より致死率が低下していた」と「2013 年(PMID:22662759)：カンジダ血症でのスタチン利用は、未使用患者と比べても死亡率、入院期間とも変化がなかった」の相反する報告があります。理論上効果が期待できてもカンジダ血症という全身性真菌感染症では、スタチン系薬の臨床効果は決定的ではなさそうです。また水虫のような角質層に住んでいる真菌にまで十分な量の内服スタチン剤がたどり着くとは思えません。ではスタチン系薬を塗り薬にすれば水虫に効果があるのかに興味がいきますが、残念ながら分かりませんでした。

## 4. 構造活性相関について(系名称の由来となる基本構造は赤枠で示す)

酵素阻害薬はエルゴステロール前駆体と構造的に類似していると考えられます。多種ありますが、次の薬剤、テルビナフィン(アリルアミン系)、ブテナフィン(ベンジルアミン系)、イソコナゾール(アゾール系のイミダゾール系)、オキシコナゾール(アゾール系のイミダゾール系)、イトラコナゾール(アゾール系のトリアゾール系)、フルコナゾール(アゾール系のトリアゾール系)で比較してみましょう。




**①スクワレンエポキシダーゼ阻害薬**：スクワレン自体はステロイド特有の環状構造をとる前段階の構造でテルペンの直鎖構造になります。各阻害薬はその名称の基本骨格よりも青点線部分と直鎖上の N の組合わせが必要そうで、さらに全体の並びが直線に近い印象があります。

**②P４５０$_{14DM}$阻害薬**：アゾール系とは N を 1 個以上含む五員環構造の総称で、N2 個がイミダゾール系、N3 個がトリアゾール系と呼ばれます。基質のエブリコールはステロイド骨格になっており、N の環状構造と複数の環状構造が基質に似た構造をとると思われます。また本酵素はチトクローム P450 の一種なので、阻害薬は薬物代謝酵素群 CYP への阻害的相互作用が多くなります。

(終わり)

## 393)味覚障害と酢酸亜鉛水和物　　(2021 年 10 月 19 日)

コロナウイルス感染症が全国的に下火になってきました。いつ第 6 波になるかは未知ですがまずは安堵の期間ができそうです。しかし感染後の長引く後遺症の存在が危惧されています。ここでは味覚障害だけを取り上げますが、厚労省が発表した中間報告によると PCR もしくは抗原検査陽性で入院した患者さんのその後の調査で、診断後退院までの期間で「味覚障害」を感じた人は 37%、さらに半年後も「味覚障害」が残っている人は 9%となっています。ほぼ**10 人に 1 人**ですから多いと言えるでしょう。味覚障害の原因としては亜鉛欠乏が有名ですが、コロナウイルス感染によって口腔内にある味細胞の亜鉛不足が味覚異常を引き起こすという報告があり(PMID:34338769)、亜鉛製剤であるポラプレジンク(ﾌﾟﾛﾏｯｸ®OD 錠/顆粒)を使って症状が改善したという報告もあります。しかし日医工や小林化工の不祥事の影響で製造ストップになった影響が残り市場からポラプレジンクの先発薬、後発薬とも欠品気味だという話も聞きます。そのため亜鉛補給のため公費負担ですむ透析患者さんには高薬価の酢酸亜鉛水和物(ノベルジン®錠/顆粒)を利用しているという病院もあります。そこで味覚と亜鉛について改めて学習してみようというのが今回の企画になります。

### 1.味覚を感じる器官「味蕾(ﾐﾗｲ)」について(主に「ｶﾞｲﾄﾝ生理学 2018 年」から)

味覚を感じるのは主に舌ですが、さらに 7500 個(成人)ある**味蕾**という器官が味物質を感知します。味蕾自体は直径 0.03㎜ 長さ 0.06㎜ の小さな器官で、約 50 個の上皮細胞で構成されています。その中に支持細胞部分と**味細胞**部分があります。味細胞は複数の変形上皮細胞で構成されており、味物質への受容体部分とその刺激を大脳に伝える味覚神経線維と絡みあった部分があります。味細胞は上皮細胞が細胞分裂することで絶えず置き換わっています。別資料によると味細胞は 1 カ月で置き換わり、その再生のためには**亜鉛が必須**であるとしています。そして味蕾周辺には亜鉛が高濃度に存在しています。

☛コロナウイルスが直接、味細胞に感染すると味細胞自体が損傷して味覚障害につながるのかもしれません。また亜鉛は主に小腸で専用のトランスポーターを介して吸収されるため、コロナウイルスの小腸感染でトランスポーターが障害うけ亜鉛不足を生じて味覚障害になるのかもしれません。これらの場合では各部位の炎症が治まりそれぞれの器官が再生・回復すれば味覚障害も治るでしょう。しかし、味覚神経線維自体がコロナウイルスによって感染・傷害を受けてしまうと難治性、遅延性の味覚障害になってしまい、これが長引く後遺症としての味覚障害と認識されているのかもしれません。

### 2.基本の味とは

基本の味は、**酸味(sour)、塩味(salty)、甘味(sweet)、苦味(bitter)、うま味(umami)**の 5 つになります。人間は数百もの味の違いを認識できるとされていますが、それらは 5 つの基本の味の組み合わせによって構成されると考えられています(すべての光の色が赤、緑、青の 3 原色で表現されるように)。

味物質を感知する味細胞上の化学受容体は少なくとも 13 種類知られており、$Na^+$受容体が 2 種、$K^+$受容体が 2 種、$Cl^-$受容体が 1 種、アデノシン受容体が 1 種、イノシン受容体が 1 種、甘味受容体が 2 種、苦味受容体が 2 種、グルタミン酸受容体が 1 種、$H^+$受容体が 1 種とされています。

味物質が味細胞の受容体に結合すると近くにあるイオンチャネルが開き、正に帯電した $Na^+$または $H^+$が細胞内に流入し負の細胞内電位が脱分極します。この脱分極発生による活動電位が味覚神経線維を通じて大脳に伝わり、それぞれの味として認識されます。またセカンドメッセンジャーが関与する受容体も知られています。以下、それぞれの味の特徴を参考にした生理学書にしたがい列記します。

**①酸味**：$H^+$濃度(酸性度)によって惹起され、味覚強度は $H^+$濃度の対数に比例する。受容体はイオンチャネルと連動している。

**②塩味**：主に $Na^+$濃度によって惹起される。受容体はイオンチャネルと連動している。

**③甘味：**1 系統の化学物質によらず惹起される。糖、アルコール、アルデヒド、ケトン、いくつかのアミノ酸、いくつかの小たんぱく質、スルホン酸、ハロゲン化酸等の多くの有機物のほか、鉛、ベリリウムの無機塩がある。受容体結合後、セカンドメッセンジャーが味覚信号を作り出す。

**④苦味：**甘味と同様１系統の化学物質によらず惹起され、そのほとんどが有機化合物である。窒素を含む長鎖有機物、アルカロイド(キニーネ、カフェイン、ニコチンなど)がある。甘味と同様に受容体結合後、セカンドメッセンジャーが味覚信号を作り出す。

**⑤うま味：**「おいしい」を意味する日本語で、他の 4 味とは質的に異なる好ましい味を表す。L-グルタミン酸を含む食品の主たる味として認識されている。ただ、うま味を担う正確な分子機序は明確になっていない。

## 3. 酢酸亜鉛水和物(ノベルジン®錠/顆粒)について

ポラプレジンクは昔からある薬ですが、ノベルジン®は 2015 年に発売された薬で、私自身が実は初めて聞く薬品名でしたので、あえて最後に取り上げます。

**①適応症**

1. **ウイルソン病(肝レンズ核変性症)**：難病指定の疾患。遺伝的に体内の銅を排泄できない状態にあり、銅の組織沈着により肝機能障害、神経・精神症状、腎障害など全身性の臓器障害を来しえます。ペニシラミン、トリエンチンや本剤の内服を生涯続ける必要のある疾患になります。
2. **低亜鉛血症：**血清亜鉛濃度の基準値は 80～130μg/dL が適切とされています(日本臨床栄養学会;「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」より)。

**②作用機序**(ノベルジンインタビューフォームと亜鉛欠乏症の診療指針 2018 から)

・腸管細胞は金属とキレート作用をもつアミノ酸の一つシステインを多く含むたんぱく質**メタロチオネイン(MT)**を合成する能力があり、特に銅とのキレート結合が強いことが知られています。

・MT は亜鉛により生合成が誘導されますが、本来は細胞内で過剰になった亜鉛を体外に排出されるために MT が誘導されるとされています。

・亜鉛製剤を投与することで MT が誘導され、食物中の銅ならびに消化液中に分泌された銅を腸管の上皮細胞で結合し、銅の門脈への移行を阻害し、銅を糞便中に排泄させることによりウイルソン病の進展を阻止します。また亜鉛欠乏状態では亜鉛の血中への補給にもなります。

・MT が臨床上十分量が合成されるまでには時間を要し投与 5 日後から MT 誘導が認められます。

**③体内動態など**(ノベルジンインタビューフォームと亜鉛欠乏症の診療指針 2018 から)

亜鉛は主に小腸から亜鉛トラスポーターにより吸収されます。ノベルジン®の単回投与時における半減期は血清亜鉛に元々存在する亜鉛濃度を差し引いて 2 時間と短いですが、ウイルソン病の場合１日３回投与で 12 週後に血清中亜鉛濃度がほぼ定常状態に達したとの報告があります(2 時間の半減期と 1 日 3 回の組み合わせでは計算上定常状態はないはずですが？)。しかし、人への亜鉛の同位体静注後の半減期はα相で 12.5 日、β相で 322 日という報告もあり、ノベルジン®の半減期が短い理由は私には分かりませんでしたが、亜鉛**濃度**が高い臓器は肝臓、腎臓、膵臓、前立腺および眼とされており、**量的**にもっとも多く存在する臓器は筋肉(60%)、骨(20～30%)と言われています。亜鉛は臓器への蓄積性が高いため、ゆっくりと体内から消失していくというのが本来の姿なのでしょう。

(終わり)

## 392）地黄煎町　（2021 年 10 月 12 日）

今回は薬とは関係のない昔話をひとつ(漢方薬とは少し関連性あり)。なお、本ニュースにおける地名、町名、施設名ならびに人名は過去から現在において、すべて実在したものです。

### 1. 地黄煎町とは　（後日、地元出身の方から“じょうせんまち”と呼んでいたとの報告あり）

結論からいうと「**じおうせんまち**」と呼ばれた石川県金沢市にあった旧町名になります。私自身は大阪府池田市の生まれですが、父が金沢に２度転勤となったため幼稚園から大学院までを金沢の学校で過ごしました。ただし小学校の中間の約５年半は兵庫県尼崎市立塚口小学校で過ごしたので小学校での金沢生活はほぼありません。私が高校３年、弟が高校１年の時に、父は関西に転勤になりましたが、弟が高校卒業するまではと父が単身赴任することになり、それまで暮らしていた小立野にあった社宅を出て、兄弟が通うそれぞれの高校に近い円光寺に転居しました。そのため大学に入った当初は円光寺から金沢駅行きのバスに乗り香林坊で降りて、当時は金沢城跡地にあった金沢大学の教養部に通っていました。

当時の金沢大学はお城の中にある日本で唯一の大学として全国的に有名で、それに憧れて金沢大学を志望する学生も多かったと聞きます(地元の私にとっては単なる近くの大学でしたが)。

そのバス路線の途中で「次は、**じおうせんまち**」というアナウンスが必ず聞こえてきました。変わった町の名前だと思って、車窓の外にあるバス停の名前を見ると「**地黄煎町**」と書いてありました。やがて、ふつうに聞く、ふつうに見る風景になっていき特に気にもかけないようになりました。大学３年目(３年生ではない)になると、弟は高校を卒業して関東の大学へ進学し、母は父がいる関西へ戻り、そして私は金沢に一人とり残されるはめになりました。自宅で気楽に過ごしていたかった私は**仕方なく**下宿生活を余儀なくされ桜町にある４帖半の部屋が６室ある下宿屋に移ったため、地黄煎町のバス停を通る事も無くなり、その名前はすっかり忘れてしまいました。大学時代に生薬学や薬用植物学の授業があり「地黄」も出てきたはずでしたが、バス停の名前と関連付けした記憶は全くありません。

数年後、富山県の富山医科薬科大学(現、富山大学)附属病院の薬剤部に入職して何年か経ってから和漢調剤室で仕事をしている時に、当時の和漢診療部長の寺澤捷年先生から「入院患者に生の**地黄**を使いたいから、薬草園に行ってそれを持ってきて煎じ薬の処方に追加して欲しい。薬草園には話をつけてあるから」という依頼がありました。地黄というのはゴマノハグサ科アカヤジオウ等の根で**補血**作用と**清熱**作用があるので有名な生薬です。血を補うところから強壮作用もあるとされています。その時に初めて大学の薬草園にお邪魔しましたが、担当の職員が「けさ採り立てのジオウだ」と言って、その根をきれいに洗ったものを数本用意してくれていました。その色合いはホワイトアスパラガスか？と思った記憶があります。乾燥した調剤用の黒っぽい地黄しか知らなかったので意外な思いを感じながら調剤室に持って帰りました。何の煎じ薬に加えたかは全く覚えていませんが、他の生薬は乾燥物なので指定された量を包丁で刻んで小さなビニールの小袋に入れて、いわゆる「別包」にして冷蔵庫保管し、煎じる際に他の生薬と一緒にして煎じて病棟に供しました。

当時は病棟業務がなかった時代で、その処方をされた患者さんがどうなったかは全く記憶に残っていませんが、私が担当した範囲内では生地黄を使ったのはそれが最初で最後だったような気がします。

地黄は処理のしかた(**修治**；しゅうち)の違いで３種類があり、生のものを**生地黄**(ショウジオウ)、それを乾燥させたものを**乾地黄**(カンジオウ。一般に市販されているもので単に地黄ともいいます)、そして乾燥させてから蒸したものを**熟地黄**(ジュクジオウ。これも市販されています)といいます。後日、寺澤先生に教えてもらったそれぞれの特徴が右表になります。

| | 清熱作用 | 補血作用 |
|---|---|---|
| 生地黄 | ＋＋＋ | ± |
| 地黄 | ＋ | ＋ |
| 熟地黄 | ± | ＋＋＋ |

生に近いほど清熱作用(熱を冷ます作用)が強く、蒸すほどに補血作用(血を補う作用)が強くでるという具合です。

こうした話を聞いているうちに何故か金沢のバス停の地黄煎町のことを思い出し、あの町は昔から地黄の産地で、その煎じたものを販売していたのだろうかという疑問をもったものの当時を懐かしむ程度で深掘りはしませんでした。そして何の脈絡もないまま、今再び「地黄煎町」を思い出しネット検索をしてみたのです。

## 2. 地黄煎とは

「地黄煎」と書かれると地黄を水で煮つめて濃縮した抽出液と思ってしまいます。当初はそうであったらしいですが、１２世紀以降は、その液体を水飴に混ぜ込んで練った飴として関西を中心として売られていたようです。今でも地黄煎は漢方薬としても販売されているようですが、一般には「飴」を意味するようです。江戸時代には全国的にも売られていたようで、1661 年の加賀藩の資料の中に「地黄煎町」の名前がでているといいます。金沢市のホームページによると藩政初期、泉野新村で地黄を採取して地黄煎という飴薬を売り出したことから、1821 年に正式にその付近を地黄煎町としたそうです。大学時代は付近に竹林があった記憶がおぼろげにありますが、まさか地黄を栽培していたとは知りませんでした(白梅寮という金沢大学の女子寮の近くだったはずですが、金沢大学の寮自体も近々廃止になるとか)。

現在、地黄煎町の名は無くなって今の泉野町から泉が丘にかけての町名の一部地域に相当するようです。私が円光寺から香林坊へ向かうバスの車中から見たバス停が丁度その付近でした。

☛**町の呼び方**：余談ですが、大学当時、富山県出身の同級生が当初、町を「ちょう」と読んでビックリした記憶があります。なぜなら金沢では「まち」と読んでいたからです。天神町は「てんじんまち」、桜町は「さくらまち」、上野本町は「うえのほんまち」…彼はこれらを「てんじんちょう」、「さくらちょう」、「うえのほんちょう」と読んでいました。確かに私が富山に移り住むと豊城町(とよしろちょう)、明倫町(めいりんちょう)、高園町(たかぞのちょう)と町を「ちょう」と読むケースが多いとは感じましたが、豊田新町(とよたしんまち)、奥田町(おくだまち)、千石町(せんごくまち)など「まち」と読む場合も結構多いので、何故に彼が「ちょう」にこだわっていたか分かりませんでした。実は彼は富山県立山町(たてやまちょう)の出身で、市町村という行政区域での町(ちょう)に住んでおり、立山町内の各地区は町名ではよばず地区名で呼ばれていますから、町とみると自然に「ちょう」と呼んでしまったのではないかと思われました。どうでもよい分析でしたが皆さんの周辺の町の呼び方は「まち」ですか「ちょう」ですか？

## 3. さいごに「煎」の意味

「煎(セン)」の文字は職業柄、漢方薬での「煎じる」という意味でしかとらえていませんでしたが、前述したように水飴で練った飴のようなものも含むようでした。「煎餅(せんべい)」という字にも「煎」の字が使われていますが、煎餅は乾いた硬い食べ物というイメージがありますので、この場合の「煎」は「液状」の意味はなさそうです。

「全訳漢辞海(三省堂)2001 年版」で調べてみると、元々の「煎」の意味は「乾かすように火にかける」とあります。そこから①水を用いて煮つめる・せんじつめる、②鍋に少量の油を薄くひき、加熱してから食物を入れてさっと表面を焦がす・炒る、③溶けて消え入る・消滅する、④いらだち憂える、という四つの使い分けをします。「煎じ薬」は①の意味であり、「煎餅」は元々の意味で餅を乾かすように火にかけるという意味になりそうです。

(終わり)

## 391）塗り薬の“適量”を塗布とは？　（2021 年 10 月 3 日）

塗り薬はいくつかの基剤別に分類されていますが、用法及び用量には「1 日○回、適量を患部に塗布」の表現が多いと思います。中には単に「患部に塗布」という表現もあります。適量についてはアトピー性皮膚炎等に利用されるステロイド剤では「テッシュが貼り付く程度」や「肌がテカる程度」という表現が用いられていますが、より定量性のある表現として「**FTU**(finger tip unit)」という単位が利用されています。1FTU は口径 5mm(直径 0.5cm)のチューブから人差し指の先端から第一関節部までの長さまで絞り出した時の量(約 **0.5ｇ**)が大人の**手の平 2 枚**分相当の範囲(体表面積の 2%)に塗る量というように定義されています。ただ大人の手の平が英国人の場合だというので FTU が使われ出した当初から日本人には当てはまらないとか、日本で多く利用される 5ｇチューブは口径が必ずしも 0.5cm ではないという指摘があったのも事実で、私も本ニュース 91 号(2012 年)で検証結果を載せています。結構ゴチャゴチャした表現になっていましたので、ざっと当時の結果をまとめなおすと以下のようになります。

### 1.２０１２年時の検証結果(本ﾆｭｰｽ 91 号)

日本人代表として当時契約していた 2 薬局法人の職員 35 人(男性 10 人、女性 25 人)の、まさに「手」をお借りして検証した結果でした。

**①手の平の面積：日本人の手の平面積＝英国人の手の平面積×0.9**

☛日本人の体型は英国人より小さく、かつ手の平も小さいので日本人には 0.45ｇが手の平 2 枚相当。

**②人差し指の第一関節部までの長さ：男女で差はありますが、平均して 2.5cm**

☛0.5g 分の塗り薬が口径 0.5cm から円筒形に絞り出される時の長さは丁度 2.5cm になるので日本人の場合も第一関節部までの長さの概念は通用する(∵0.5÷(0.25×0.25×3.14)≒2.5)。

**③日本製の 5g 製品の平均口径：平均口径(内側の直径として)は 0.43cm**

☛21 製品 26 ロット調査したところ 0.32～0.5cm とバラツキがあり平均すると 0.43cm となった。

**④口径からの計算量と実測量の違い(実際に絞り出した時の重量比)：実測量＝計算量×0.6**

☛キャップにある突起部で本体入口に穴を開ける力加減にもよるが 2 製品のみで確認した結果。

**⑤結果：日本人が日本製 5g チューブ製品を 1FTU 分絞り出した時の塗り薬の量は平均 0.22g である。**

∵$(0.43\div2)^2\times3.14\times2.5\times0.6\fallingdotseq0.22$

☛①より、この量は日本人の手の平 1 枚分に相当する(∵0.45÷2=0.225g)

**⑥結論：日本では 5ｇ製品を利用する際には 1FTU 分量は手の平 1 枚相当に塗るべきである。**

というような結論を出したものの個人差も多い分野であるため「ステロイド塗り薬の基本は **0.5ｇを手の平 2 枚分**」として考えるべきだろうと思います。ならば目安は？と問われると製品個々で…となりますが 1FTU で手の平 2 枚分は量少なめになるケースも多いと思われるので「**2 枚分まで**」でしょうか。

### 2.その他の塗り薬も含めた適量の考え方

今回はアトピー性皮膚炎の症例検討会資料作成の中の話題なので他の治療薬の塗り方についてもまとめてみましょう(以下、GL は「日本皮膚科学会のｱﾄﾋﾟｰ性皮膚炎診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2018」を示す)。

**①ステロイド薬**：抗炎症作用の強度別で Strongest から Weak までの 5 段階に分類された製品あり。

**a.1 日回数**：1～2 回。添付文書(以下、添文)では 1～数回となっているが、GL では急性増悪期に 1 日 2 回、軽快後は 1 日 1 回となっている。

**b.塗布目安**：FTU を利用。

**c.日数制限**：特に設定はされていないが、改善を認めない場合は中止としている。

**d.その他**：体の部位により吸収率が異なるので、重症度や部位により薬の強度ランク別に塗布。

**②カルシニューリン阻害薬**：タクロリムス(ﾌﾟﾛﾄﾋﾟｯｸ®軟膏)

**a.1日回数**：1～2回(1日2回の時は12時間間隔)。

**b.塗布目安**：添文では適量塗布とあり、成人1回あたり0.1%製剤の塗布量は5g迄。小児用0.03%製剤では1回塗布量が年齢別に設定されている。GLでは0.1g(日本販売5gチューブで1cm)で10cm四方(100㎠)の塗布を目安としている。

☛FTU法では0.1gは手の平0.4枚分に相当するが、2012年時検証では男女含めて手の平面積は91～165㎠で平均すると126㎠だったので上記100㎠は手の平0.8枚分相当となる。

**c.日数制限**：2週間以内に皮疹改善がない場合は使用中止。2年以上の長期使用の評価はできていない(添文)が、7年の使用経過観察では悪性腫瘍の発症はなかったとする報告がある(GL)。

**d.その他**：塗布当初灼熱感等出現あるが皮疹改善に伴い消失するケースが多い。皮膚感染症出現に注意。薬効は薬剤吸収度に依存するため顔面や頸部の皮疹に高い適応の薬として位置付けられる。

**③ヤヌスキナーゼ阻害薬**：デルゴシチニブ(ｺﾚｸﾁﾑ®軟膏)

**a.1日回数**：2回。

**b.塗布目安**：添文では適量塗布とあり、成人1回あたり0.5%製剤の塗布量は5g迄(体表面積の30%まで)。小児には0.25%製剤の塗布を基本とする。本剤の販売元の「日本たばこ産業/鳥居薬品」の患者向け資材では使用量の目安としてFTU法を紹介している(0.5gを大人の手の平2枚分の面積に塗る)。

☛大人の手の平2枚分≒体表面積2%なので1回上限量の5gは体表面積の20%になるが30%まで許容しているのでFTU法の1.5倍迄はうすめに塗布しても大丈夫かもしれない。

**c.日数制限**：0.5%製剤を4週間使用しても症状改善がない場合は中止(2021年5月改訂添文を見る限り、今のところ0.25%製剤では使用制限に言及されていない)。

**d.その他**：小児への0.5%製剤使用時で症状改善後は0.25%製剤変更を検討。

**④保湿外用薬：保湿用**(ヒルドイド®クリーム、パスタロン®クリーム等)、**保護用**(白色ワセリン等)

**a.1日回数**：2回(朝、夕)、うち1回は入浴直後を推奨(GLより)。

**b.塗布目安**：添文では適量とあるが、GLでは使用量の目安でFTUを紹介している。本剤はアトピー性皮膚炎での乾燥肌の保湿・保護を目的としているがアトピー性皮膚炎では病変部位だけでなくその周辺も乾燥肌状態にあるため周辺部を含めた広い部分への塗布を推奨している(GL)。

☛ちなみに抗真菌薬(白癬治療薬)の塗り薬も「適量を塗布」や単に「塗布」になっている。塗り方としては一見正常に見える部位にも白癬菌が生息している可能性があるため、症状がある部分よりも広範囲に塗るのが良いとされている。

**c.日数制限**：特にない。症状寛解後も継続利用が推奨されている(GL)。

**d.その他**：塗り重ねる場合は広く塗る保湿外用薬を先に塗ってから、患部以外へ拡がらないように①～③の薬を患部に塗るのが良い(GL)。

2012年の検証結果から成人間の手の平面積は最大1.8倍差がある一方、1FTUの長さは最大1.3倍差でした。**塗布治療法自体**が元々これくらいの(**かなりの**)**バラツキ**を見越した上での治療法なのだと考えると「**適量**」を「**FTUを基準**」にしておけば、あながち的はずれな指導にはならなさそうです。

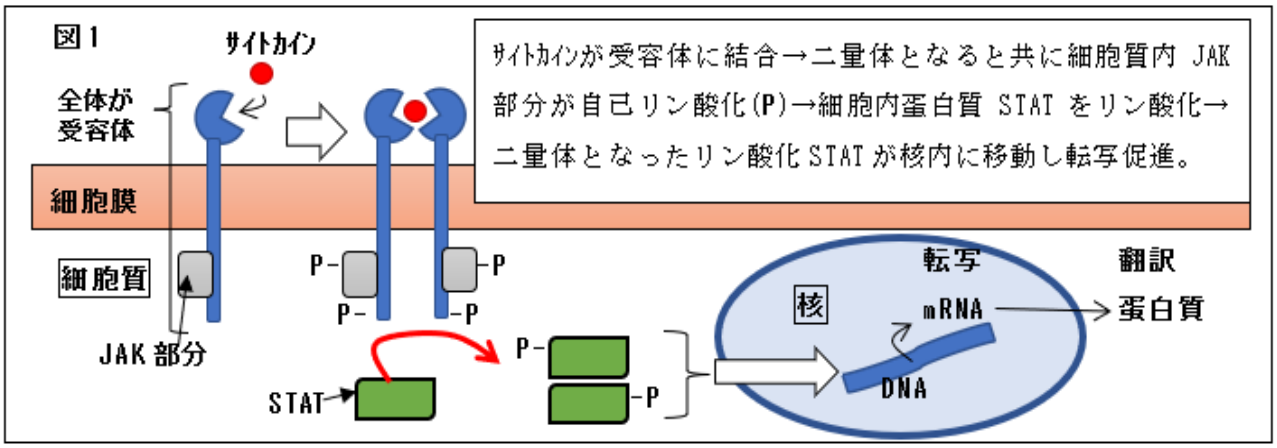
(終わり)

## 390）ヤヌスキナーゼ阻害薬のステム　（2021 年 9 月 25 日）

次回の症例検討会のお題探しの中で目についた薬で「コレクチム軟膏(Delgocitinib;デルゴシチニブ)」がありました。外用薬で利用される初めてのヤヌスキナーゼ(JAK;通称ジャック)阻害薬でアトピー性皮膚炎の治療薬として利用されていますが、今回はこの周辺のお話になります。

### 1. そもそもヤヌスキナーゼとは何か？から…

キナーゼ(kinase)とはリン酸化酵素で、私が大学の４年生と修士過程を過ごした「生物薬品化学教室(薬品とは名ばかりで治療薬とは全く関係のない分子生物学の研究室でした)」では英語読みでの「カイネース」という言葉が飛び交っていた記憶が蘇ります。ここでは生体の中では物質がキナーゼによりリン酸化されると様々な反応が進むと理解するにとどめましょう。ところで生体には様々な種類のキナーゼが存在しています。**ヤヌスキナーゼ**はアミノ酸のチロシン残基をリン酸化する**チロシンキナーゼ**群の一種になります。生体内には様々な生理活性物質が存在しており、そのうちの一つに**サイトカイン**(炎症過程で免疫系細胞が合成・分泌する生理活性をもつたんぱく質やペプチドで 100 種類以上が存在)があります。サイトカインが細胞表面上にある**細胞膜を貫通**した自分専用の受容体に結合すると受容体が構造変化を起こし受容体の細胞内にあるリン酸化酵素部分が活性化して、細胞内にある物質をリン酸化します。リン酸化された物質は核内に移動して特有の遺伝子の転写を活性化し、新たな特有のたんぱく質(サイトカイン等)が合成されて、様々な生体反応を示します。このシステムが何らかの理由でサイトカインを過剰に合成させてしまうと病気として認識されます(過剰な状態をサイトカインストームと呼ぶ)。ヤヌスキナーゼはこのサイトカイン受容体の一部を構成するリン酸化酵素として知られています。ラング・デール薬理学 2018 年(44p)の図から引用・簡略化すると図 1 のようになります。




コレクチム軟膏のインタビューフォームによると、ここで関与するサイトカインはインターロイキン 4、13、31 とされています。さらに JAK と STAT は共に 1 種類だけではなく 4 種類が紹介されています。

コレクチム軟膏は JAK 部分のリン酸化反応を阻害してサイトカインにより誘発される免疫細胞や炎症細胞の異常な活性化を抑制してアトピー性皮膚炎の炎症症状を抑えるわけです。

### 2. ステム(Stem)とは

一つの医薬品には様々な名称が付与されていますが、その中に世界保健機関 WHO)が決めた国際一般名(INN)があります(JAN は INN を基にして塩基名を含めた日本での一般名になります)。ステムとは一般名をつける際に利用される共通語句といえるもので、同じ薬理作用、同系統構造をもつ一群の医薬品群につけられます(WHO が公開している StemBook2018 参照)。ステムの多くは語尾に付与され、例えば「**スタチン系**薬」と呼んでいる HMG-CoA 還元酵素阻害薬のステムは「-vastatin」(atorvastatin、fluvastatin、pravastatin など)になります。であるならば、なぜ「**バスタチン系**薬」とは言わないのでしょうか？

2 年前に色々な病気の治療に分子標的薬の抗体製剤が利用され始め一般名称がややこしいので一度整理した勉強会をやれないかと提案され「“製品固有の任意の接頭語”＋“標的を示す語句”＋“抗体の起源を示す語句”＋“抗体型”」の順番で名前が付けられているなど具体例を示した学習会をしました。

最近では抗体カクテル療法治療薬「ロナプリーブ点滴静注」の成分でも同様の一般名名称が利用されています。その１成分の一般名はカシリビマブ(Casirivimab)ですが、vi はウイルスを標的、mab はモノクローナル抗体を意味しています。最近の名称付けでは必ずしも“抗体の起源”は示さないようですが、従来は完全な人型モノクローナル抗体の場合は mumab もしくは umab が接尾語となっていました。

## 3. ヤヌスキナーゼ阻害薬のステム

ヤヌスキナーゼ阻害薬は標的となるヤヌスキナーゼ部分が抗体たんぱく質製剤の進入できない細胞内部にあるので低分子化合物になります。**リン酸化酵素阻害**作用を示す低分子化合物の接尾語のステムは「～nib(**ニブ**)」になります。Ki**n**ase inh**ib**itor の n と ib が組み合わされています。体内には様々なリン酸化酵素が存在していますので、さらに細分類が行われます。たんぱく質のチロシン残基をリン酸化する酵素の阻害剤には「ti+nib」とした「～**ti**nib(**チニブ**)」のステムが用いられます。さらにチロシンリン酸化酵素にもいくつか種類があるため、その中の一つであるヤヌスキナーゼの阻害薬には「ci+tinib」とした「～**ci**tinib(**シチニブ**)」のステムが用いられます(何故 ci なのかは不明です)。

最初に取り上げたコレクチム軟膏の一般名は「Delgo**citinib**(デルゴ**シチニブ**)」でした。ステムに**シチニブ**が入っていますので一般名称からヤヌスキナーゼ阻害薬であることが分かります。

## 4. その他のヤヌスキナーゼ阻害薬

私が初めてヤヌスキナーゼ阻害薬を知ったのは関節リウマチ治療薬「ゼルヤンツ錠(トファシチニブ)」でした。その後いくつか適応症違いのヤヌスキナーゼ阻害薬も出てきているので一度まとめてみようと SAFE-DI(アルフレッサ社)の医薬品検索システムを利用し「先発」指定し、全文検索「ヤヌスキナーゼ」として検索してみたところ次表のように７製品がヒットしてきました(2021/9 現在)。

| 商品名 | 一般名(JAN) | 適応症 |
|---|---|---|
| オルミエント錠 | ﾊﾞﾘｼﾁﾆﾌﾞ(Baricitinib) | 関節ﾘｳﾏﾁ、ｱﾄﾋﾟｰ性皮膚炎、SARS-CoV-2 による肺炎 |
| コレクチム軟膏 | ﾃﾞﾙｺﾞｼﾆﾁﾌﾞ(Delgocitinib) | ｱﾄﾋﾟｰ性皮膚炎 |
| ジセレカ錠* | ﾌｨﾙｺﾞﾁﾆﾌﾞ(Filgotinib) | 関節ﾘｳﾏﾁ |
| ジャカビ錠* | ﾙｷｿﾘﾁﾆﾌﾞ(Ruxolitinib) | 骨髄線維症、真性多血症 |
| スマイラフ錠 | ﾍﾟﾌｨｼﾁﾆﾌﾞ(Peficitinib) | 関節ﾘｳﾏﾁ |
| ゼルヤンツ錠 | ﾄﾌｧｼﾁﾆﾌﾞ(Tofacitinib) | 関節ﾘｳﾏﾁ、潰瘍性大腸炎 |
| リンヴォック錠 | ｳﾊﾟﾀﾞｼﾁﾆﾌﾞ(Upadacitinib) | 関節ﾘｳﾏﾁ、関節症性乾癬、ｱﾄﾋﾟｰ性皮膚炎 |

添付文書上はいずれもヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬との表記があるのですが、＊で示したジセレカ錠とジャカビ錠のステムがなぜか「～チニブ」となっており、ヤヌスキナーゼ阻害薬を特定せず広くチロシンキナーゼ阻害薬を意味する一般名になっています。WHO の「StemBook2018」で上記 2 成分を見ますと「-tinib」の項目の中では「Others(その他)」の項目の中に入っていました。さらに「～gotinib」は上表の１種類のみでしたが「～litinib」は５種類が紹介されていました。なにか意味がありそうなステム名ですが新しい分野の薬なので、まだ整理しきれていないのかもしれません。

(終わり)

## 389）ＮＳＡＩＤｓによる胃障害　（2021 年 9 月 19 日）

解熱鎮痛消炎薬(通称 NSAIDs)を患者さんに手渡す際に胃薬も併用される場合もあり「痛み止めで胃に負担をかけないようにするため胃薬も一緒に飲んで下さいね」などと説明をしますが、NSAIDs による胃障害は 1)薬が胃内に存在することでおこる胃への直接傷害と、2)薬が吸収されてから起こるプロスタグランジン(PG)合成抑制による胃への間接傷害の二つが大きな成因と考えられています。しかし 1)と 2)のどちらが優位に起こるのでしょうか？私は 2)がメインだと勝手に思っていましたが…

### 1.ＮＳＡＩＤｓの胃への直接傷害

直接傷害に関連するすぐ手に入りそうな資料からみていきます。

**①バイアスピリン®錠のインタビューフォーム(IF)「以下、資料 1」**

「アスピリンが胃粘膜に直接接触することで胃損傷、胃出血がおこる」との記載があります。しかし、バイアスピリン自体は腸溶性製剤なので胃粘膜への直接作用は無いと考えてよいでしょう。

**②消化性潰瘍診療ガイドライン 2020 年「以下、資料 2」**

NSAIDs 潰瘍の項目を見るとプロトンポンプ阻害薬(PPI)や H2 受容体拮抗薬(H2 ブロッカー)の有用性の記載があり、胃内の pH を上げておくと良いとしています。つまり NSAIDs が胃粘膜を直接傷害した時、傷害を受けた胃粘膜への胃酸による二次的な影響が緩和されると考えられます。

**③PMDA 重篤副作用疾患別対応マニュアル“NSAID 胃潰瘍”（令和 3 年）「以下、資料 3」**

NSAIDs は「弱酸性のため低い胃内 pH では、その多くが電気を帯びません。従って水になじみにくい分、胃細胞の脂質二重膜を通過しやすくなり、また通過先の細胞内の pH は中性なため今度は電気を帯びて細胞内にとどまりやすくなり細胞障害を起こしやすい」と解釈できる記載があります。この弱酸性 NSAIDs の荷電状況を具体的にチェックしてみましょう。理解しやすいように酸解離定数(pKa)が 1 個だけの汎用されそうな酸性 NSAIDs を表 1 に示しました。弱酸性 NSAIDs の $H^+$の解離状態を Henderson-Hasselbalch(ﾍﾝﾀﾞｰｿﾝ・ﾊｯｾﾙﾊﾞﾙﾋ)の式を変形して次式で現わし**pKa-pH＝log(HA/A⁻)**さらに変形して**$HA/A^- = 10^{(pKa-pH)}$**とします。胃内の pH を 1.0、細胞内 pH を 7.3 とした時の $HA/A^-$の値を表 1 の両サイドに示しました(pH4 と 5 は後述)。HA は非解離型の酸性 NSAIDs、$A^-$は負電気を帯びた解離後の酸性 NSAIDs なので**$HA/A^-$**の値が**大きい**ほど**電気を帯びず**細胞内に取り込まれやすくなります。表 1 から弱酸性 NSAIDs の pKa が大きいほど胃内で占める非荷電分子数が多くなることが分り、そのぶん細胞内へ直接吸収されそうです。逆に胃細胞内の中性に近い pH では解離型 $A^-$が多くなり細胞外へ移動しにくくなっている様子もうかがえます。

**表 1　NSAIDs のpH 別非解離型存在比率**

| 主な薬物名 | pKa | $HA/A^-$ | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pH1.0 | pH4.0 | pH5.0 | pH7.3 |
| アスピリン | 3.49 | 309 | 0.31 | 0.031 | $1.5X10^{-4}$ |
| ジクロフェナック | 4.0 | 1000 | 1 | 0.1 | $5.0X10^{-4}$ |
| ロキソプロフェン | 4.2 | 1585 | 1.58 | 0.158 | $7.9X10^{-4}$ |
| エトドラク | 4.5 | 3162 | 3.16 | 0.316 | $1.6X10^{-3}$ |
| ナプロキセン | 4.9 | 7943 | 7.94 | 0.794 | $4.0X10^{-3}$ |
| イブプロフェン | 5.2 | 15848 | 15.8 | 1.58 | $7.9X10^{-3}$ |

では胃内から直接胃細胞に入った NSAIDs はどのような悪さをするのでしょうか？第一に胃細胞内や周辺の血管内皮細胞に存在するシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)が直接阻害され胃保護的に作用する $PGE_2$(血管拡張作用)や $PGI_2$(血管拡張、血小板凝集抑制)の合成が阻害されます。血管拡張が阻害(血管が狭くなる)されて十分な血流が確保できなくなり胃粘膜保護成分合成に必要な栄養分の細胞内への供給が遅れ胃酸に対する防御力を落とす可能性があります。第二に NSAIDs が細胞内に入り込む際に起こす物理的な細胞膜傷害も関与しそうなイメージがあります。通過傷害は通常ならば修復されやすいと思われますが、粘液成分で守られているとはいえ、周辺がなにせ強酸状況ですから少しのダメージでも傷害が大きくなる危険性を秘めていると言えます。資料 2 では NSAIDs 潰瘍に対して NSAIDs 継続投与下であ

れば PPI もしくは H2 拮抗薬の併用が推奨されています。また「薬局で使える実践薬学 2017 年」(以下、資料 4)ではボノプラザン(P-CAB)の pH5 以上を示す 1 日の割合(pH≧5HTR)は 73%、従来型 PPI(ランソプラゾール等)の pH>4HTR は 50%前後になると記載(H2 ブロッカーの記載はありませんが、おそらく従来型 PPI を上回ることはないでしょう)があるので表 1 には各 PPI の指標となる pH4 と pH5 での解離具合も併記しましたが胃内 pH を上げて pH7 に近づけておくことは非解離型薬を減らし胃細胞への吸収を妨げ、ひいては胃障害予防に結びつくと考えられます。

☛非解離型薬が多いからと言って必ずしも COX-1 への阻害作用が強いとは限りません。COX への親和性が問題となり「ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学 2018 年」(以下、資料 5)では低い COX-1 選択的;ｱｽﾋﾟﾘﾝ、ﾅﾌﾟﾛｷｾﾝ、ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ。低い COX-2 選択的;ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｸ、ｴﾄﾄﾞﾗｸと分類されています。また別資料からﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ COX-1 選択性優位となっています(これらは選択性の比較であり親和性ではない点に注意が必要です)。

## 2. 吸収されてから起こるプロスタグランジン合成阻害による間接傷害

胃での吸収をまぬがれ十二指腸、小腸に達した頃には周囲の pH は中性になっているので酸性 NSAIDs のほとんどが解離型になりますが、おそらく様々なトランスポーターを介して門脈へと移行し、肝臓で初回通過効果の代謝という洗礼(活性型になるか不活性型になるか)を受けてから全身へと運ばれ、薬としての役割を果たします。その中で胃細胞に到達した NSAIDs は細胞内にある COX-1 を阻害して胃保護的に作用する $PGI_2$ や $PGE_2$ の生合成を抑制するでしょう。その結果、胃細胞は胃酸からの攻撃と傷害を受けやすくなります。間接傷害でも PPI や H2 ブロッカーなどの胃内 pH を上げる薬の有用性が理解できます。また $PGE_1$ 誘導体製剤ミソプロストール(ｻｲﾄﾃｯｸ®:血管拡張作用、胃分泌抑制作用、胃粘液分泌作用)の有用性も理解できます。資料 2)によると NSAIDs 継続投与下の消化性潰瘍治癒効果は PPI＞H2 拮抗薬、PPI＞ミソプロストール、PPI≒P-CAB(但し、現在ボノプラザンの NSAIDs 潰瘍治療効果へのエビデンスはほとんどないのが現状)となっています。しかし、これらの結果は NSAIDs による胃への直接作用と吸収されてからの間接作用のどちらが優勢かを示すものではないので、結局、NSAIDs の**直接と間接の二つの作用が相加的に作用**して胃障害をもたらすと考えた方が良さそうです。

## 3. バイアスピリン®錠とバファリン８１®錠の違い

ところで NSAIDs の中でもアスピリンは少し奇妙な動きするようです。資料 1 では胃粘膜に直接接触することで胃への傷害を起こすとある一方で、表 1 からみると胃内での $HA/A^-$ 比はアスピリンが最も低いので胃細胞内への吸収は他の NSAIDs よりかなり悪そうです。またアスピリンは製剤上の工夫をしているにも関わらず、低用量であっても他の NSAIDs と同頻度の胃障害を起こします(資料 2)。そこで低用量製剤であるバイアスピリン錠とバファリン 81 錠を胃障害で比較してみます。バイアスピリンは腸溶性製剤のため胃への直接傷害はなく、胃障害は間接作用のみと考えられます。バファリン 81 は制酸成分を含むため胃内 pH を上昇させ非解離型分子を減らした分だけ胃細胞へのアスピリン吸収を減少させて直接的な胃障害作用を回避させますが、どれだけ回避できているのでしょうか？バイアスピリンとバファリン 81 の胃障害発生比率の差を比べると大まかな直接-間接作用の違いが見えそうな気がします。

バイアスピリンの IF によるとドイツにおける市販後調査（2739 例）では消化管障害は 2.81%となっており、バファリン 81 の IF によると副作用発現が明確となる調査を実施していないと前置きした上で、250 例中 7 例（2.8%）の消化器系副作用があったとしています。両薬とも約 3%の消化器系副作用を示していますので、バファリン 81 の直接的な胃障害はほぼ無いと解釈してよいと錯覚(?)させる結果になっていますが、例数が少なすぎるので、その結論は保留にした方がよいでしょう。

資料 2 によると日本での低用量アスピリン(製品名は不明)の３カ月以上服用例では胃・十二指腸潰瘍

が 12.4～18.8%に認められたとしています。NSAIDs 全般の胃潰瘍発生率が 10～15%と比べるとアスピリンは低用量であるにも関わらず他の NSAIDs とほぼ同じ%なので胃障害発生率が高い印象を受けます。

アスピリンの低用量でも胃障害発生頻度が高い理由としてはアスピリン(アセチルサリチル酸)のアセチル基が血小板で常に発現している COX-1 のセリン残基と共有結合して**不可逆的**な酵素活性阻害作用を示すためとされます(本ニュース 371 号)。他の NSAIDs は**可逆的な**阻害反応を示すためアスピリンは低用量でも胃障害がより強くでてくるようです。

バイアスピリンの IF によれば「腸で溶け出したアスピリンが腸管で吸収され門脈に移行した際にほとんどのアスピリンが門脈中にある血小板の COX-1 と直ぐに不可逆的な結合を起こして血小板凝集作用を示すトロンボキサン A2 合成を抑制し、血小板が凝集できない状態して全身に送り出し、自らはアスピリンからサリチル酸に変わる」と説明しています。さらに「残ったアスピリンも門脈から直ぐに肝臓に取り込まれるため代謝されサリチル酸に変換されますから血中に残されたアスピリンはかなり少なく、血流に乗って末梢の血管内皮に存在する COX-1 を阻害する作用も弱くなるため、血管拡張性・血小板凝集抑制に作用する $PGI_2$ 合成は温存される」としています。ただしアスピリンを 1 日 1000mg 以上服用する関節リウマチなどへの高用量利用では、さすがに $PGI_2$ の合成も阻害されてくるため血小板凝集抑制の阻害が起こり、いわゆる血液凝固系疾患に悪影響を与えかねない「**アスピリンジレンマ**」と呼ばれる現象がでるとされています。しかし、現在の医療でアスピリンの大量投与はほぼ無いと考えられますから資料 4 では現実的には**「アスピリンジレンマは存在しない!?」**という問いかけをしています。

アスピリンが直ぐにサリチル酸に変換される事実は、バイアスピリンの添付文書の薬物動態の項目でアスピリンの AUC(μg・h/L)が 542.2 に対してサリチル酸の AUC が 24843 とアスピリンがサリチル酸の 2%程度しか存在していないことでも明らかです。

☛本ﾆｭｰｽ 371 号でも触れましたがサリチル酸の COX 阻害関与は弱く、炎症性メディエーター因子 NF-κB 発現抑制による抗炎症作用がメインであるとされています(資料 5)。

低用量のアスピリンでも他の NSAIDs と同程度の胃障害を起こす理由は胃への直接作用は関与せず、小腸吸収後早々の血小板 COX-1 への不可逆的な阻害にありそうだとは分かりましたが、NSAIDs 全般の胃障害が胃への直接作用と間接作用のどちらが優勢になるのかの結論は、私には結局出せませんでした。

## 4.ＮＳＡＩＤｓ治療での防御因子増強薬の併用について

次に文頭で言及した解熱鎮痛薬と共によく併用される防御因子増強系胃薬の予防効果についてです。1993 年に NSAIDs 潰瘍治療薬としてサイトテック®錠(ミソプロストール)が発売されてまもなく、そのメーカーの MR が NSAIDs 投与患者にサイトテック錠と一連の防御因子増強薬とプラセボを比較した試験結果を持ってきました。その内容はサイトテック錠のみがプラセボと有意差をもって NSAIDs による胃障害を抑え、他の防御因子増強薬はプラセボと有意差がなかったというものでした。以来、私は NSAIDs に防御因子増強薬を併用するのはおまじない程度のものかと思っていたのですが、今回、それを改めて見直してみようと PubMed 検索をしたのですが該当の文献が見つけられませんでした。代わりに薬事日報の 2006 年 7 月 31 日の記事で**「NSAIDs 潰瘍を防ぐには防御因子増強薬の予防効果は不十分である」**との記事を見つけました。いくつかの発表例をまとめたような内容でしたが、概要は以下になります。

①261 名の NSAIDs 治療患者のうち 63%に胃粘膜症状が発現していた。

②ジクロフェナク投与患者の 83%、ロキソプロフェン投与患者の 58%、メロキシカムまたはエトドラク投与を合わせた患者の 55%に胃粘膜症状が発現した。

③防御因子増強薬は対象患者の 96%に併用されていたが、62%の患者に胃粘膜症状がみられ、防御因子増強薬の予防効果は不十分であるとみなせた。

2)項の記載と一部重複しますが、資料 2 によれば NSAIDs 潰瘍の治療には、まず NSAIDs 自体を中止して H2 拮抗薬を投与することが推奨され、NSAIDs を継続せざるを得ない時は第一選択薬として P-CAB(ｶﾘｳﾑｲｵﾝ競合型ｱｼｯﾄﾞﾌﾞｯﾛｶｰ;ﾎﾞﾉﾌﾟﾗｻﾞﾝ)を含む**PPI が推奨**されています。しかし表 2 のように PPI の中でも製品間や 1 回用量に適応の有無があり、H2 拮抗薬には NSAIDs 潰瘍への適応はありません。

**表 2 PPI の NSAIDs潰瘍適応の有無**

| 商品名 | タケキャブ | パリエット | ネキシウム | タケプロン | オメプラゾン<br>オメプラール |
|---|---|---|---|---|---|
| 一般名 | ﾎﾞﾉﾌﾟﾗｻﾞﾝ | ﾗﾍﾞﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ | ｴｿﾒﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ | ﾗﾝｿﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ | ｵﾒﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ |
| LDA による潰瘍 | 10mg | 5～10mg | 20mg | 15mg | |
| NSAIDs による潰瘍 | 10mg | | 20mg | 15mg | |

LDA：低用量アスピリン、斜線部：適応無し

また NSAIDs 潰瘍を除くピロリ除菌以外での**一般的な胃潰瘍薬物療法**としては下記の優先性が示されています。P-CAB≒PPI＞H2 ブロッカー≒選択的ムスカリン受容体拮抗薬(ピレンゼピン;ｶﾞｽﾄﾛｾﾞﾋﾟﾝ®)≒スクラルファート(ｱﾙｻﾙﾐﾝ®)/ミソプロストール(ｻｲﾄﾃｯｸ®←下痢の副作用が厄介もの)＞その他の防御因子増強薬。

☛一般的な胃潰瘍治療としても一連の防御因子増強薬の位置付けは低くなっていますが、1981 年に中外製薬から発売されたスクラルファート(ｱﾙｻﾙﾐﾝ®。現、日医工販売)が一般的胃潰瘍では、今でも一定の評価を受けているのには個人的には驚きました。

## 5.一般用医薬品にみられる NSAIDs と制酸薬

登録販売者学習会の準備をしているとよく見かけるのですが、医療用医薬品の成分で一般用薬にも利用される解熱鎮痛成分(ロキソプロフェンとイブプロフェン：いずれも COX-1 選択的)に胃保護成分(胃にやさしい成分)として配合されている制酸薬があります。そのいくつかを表 3 に示します。

**表 3 一般用医薬品にみる解熱鎮痛成分と胃を守る成分**

| 商品名 | 分類 | 解熱鎮痛成分(1 回量) | 胃保護成分(1 回量) |
|---|---|---|---|
| ロキソニンＳプラス | 1 類 | ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ(60mg) | 酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ(33.3mg) |
| ロキソニンＳプレミアム※ | 1 類 | ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ(60mg) | ﾒﾀｹｲ酸ｱﾙﾐﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ(100mg) |
| バファリンＥＸ | 1 類 | ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ(60mg) | 水酸化ｱﾙﾐﾆｳﾑｹﾞﾙ(120mg) |
| イブクイック頭痛薬※ | 指 2 類 | ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ(150mg) | 酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ(100mg) |
| ナロンエースプレミアム※ | 指 2 類 | ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ(150mg) | 水酸化ｱﾙﾐﾆｳﾑｹﾞﾙ(66.7mg) |

※：他の成分も配合されている商品。

これまでの考察から胃内 pH の上昇は NSAIDs の胃細胞内移行を抑制して胃障害の予防に役立ちそうだと言ってきました。多くの NSAIDs の Tmax が 1～2 時間程度なので胃内の通過を 1 時間内とすると胃内 pH を最低でも 1 時間程度 pH4 以上に維持してくれれば胃細胞への薬の吸収を防いでくれそうです。しかし一般用薬に含まれる胃保護成分 1 回量は医療用の制酸薬や胃腸薬に含まれている制酸薬の 1 回量の 1/10～1/2 量(詳細は略)ですから一般用薬の制酸薬はおまじない程度の量ではないでしょうか？イブプロフェンの 1 回量は医療用の 75%量と少ないもののロキソプロフェンは医療用と同量です。せっかく主成分を医療用と同じにしているのに胃を守る成分量は少なくないでしょうか？　　(終わり)

## 388）グルカゴンが血糖値を下げる？　（2021 年 9 月 12 日）

先月はインスリン注射に関する症例検討をしたのですが、その下調べをしていた時の話題になります。おそらく世間の常識、私の非常識の話題になるのでしょうが…

### 1. グルカゴン注射について

周知の通り、糖尿病治療で低血糖になった際の緊急処置薬で**血糖値を上げる**薬になります。私自身は病院時代に低血糖と言えば 50%ブドウ糖の静注対応の認識で、保険薬局時代も特定の大病院からグルカゴン注射の処方箋を受けた記憶が１回あるかないか程度で、グルカゴン注についてじっくり添付文書をみた記憶がありませんでした。今回、改めて「**グルカゴン G ノボ注射用 1mg**」の添付文書をみていたところ、効能・効果には低血糖時のみならず「内視鏡検査の前処置、成長ホルモン分泌機能検査、肝型糖原病検査」と様々あるのだなと驚いて見ていたところ「1. **慎重投与(1)インスリノーマのある患者**」の欄に**“インスリン分泌が促進され、低血糖を起こすおそれがある”**や「4. **(1)重大な副作用**」の欄に**“低血糖症状(0.1%未満)”**との記載をみつけました。本来、低血糖症状を改善するために利用される薬が逆に低血糖を引き起こしてしまうわけです。真逆の作用をもつグルカゴンの両面性の性格はどこからくるのでしょうか？高血糖へ導く際に生じる自律神経系の単なる反射現象なのでしょうか？改めてグルカゴンについて知りたくなったというのが今回の企画の発端です。

### 2. グルカゴンとは　（ｶﾞｲﾄﾝ生理学 2018 年、ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学 2018 年、ｸﾞｯﾄﾞﾏﾝｷﾞﾙﾏﾝ薬理書 2007 年より）

①膵臓にはインスリンとグルカゴンを直接血液に分泌するランゲルハンス島(以下、**膵島**とする)と名付けられた組織があります。

②膵島には主に**α細胞、β細胞、δ細胞、PP 細胞**の四つの細胞があり、それぞれの細胞の存在比率や分泌するホルモン、それらの作用は次表になります。

| 細胞名 | 存在比率 | 分泌ホルモン | ホルモンの作用 |
|---|---|---|---|
| **α細胞** | **２５％** | **グルカゴン** | **血糖値上昇。インスリン分泌促進。** |
| β細胞 | ６０％ | ①インスリン<br>②アミリン | ①血糖値低下。グルカゴン分泌抑制。<br>②胃排出遅延。インスリン分泌抑制。 |
| δ細胞 | １０％ | ソマトスタチン | インスリンとグルカゴンの分泌抑制(視床下部で合成されるソマトスタチンは成長因子分泌抑制)。 |
| PP 細胞 | 残りの一部 | 膵ポリペプチド | アミリンと同じとされる。 |

③グルカゴンはα細胞から分泌される一本鎖ポリペプチドホルモン(２９個のアミノ酸、分子量３，４８３)になりますが、表中に示したように**インスリン分泌促進作用**もあります。つまり**血糖値を下げる**方向に作用することが早くもここで分ります(実は本ニュース 358 号でも少し触れています)。

・グルカゴンの大もとはｍＲＮＡからタンパク質に翻訳された際のアミノ酸１８０個からなる巨大なタンパク質**プロプレグルカゴン**なのですが、そこから切断されてできたものがグルカゴンです。

・膵島内で産生されるホルモンは相互の細胞にほぼ抑制的に作用し、グルカゴンのみが促進的に働きますが、参考にした資料によるとそれぞれの**制御の力は強いものでは無い**ようです。

④グルカゴンの主要な標的臓器は膵島内ではなく、**肝臓**になります。肝臓でブドウ糖の重合体である**グリコーゲンの分解を促進**し血中のブドウ糖濃度を上昇させます。また肝臓ではピルビン酸やアミノ酸から**ブドウ糖への変換(糖新生)を促進**するため、血中のブドウ糖濃度がさらに上昇します。

・これらの作用はグルカゴンが肝臓にあるグルカゴン受容体に結合して起こりますが、この受容体はＧ蛋白質結合型で細胞内にｃＡＭＰを増加させ連鎖的なリン酸化反応を引き起こして血糖値を増

加させる酵素を活性化するようです。

・グルカゴン(投与量は不明)を４時間投与すると肝臓のグリコーゲンは枯渇しますが、グリコーゲンが枯渇してもグルカゴンは血糖値を上昇し続けます。これはグルカゴンが血中のアミノ酸を肝臓内に取り込み、アミノ酸からブドウ糖への糖新生反応を促進するためとされています。

⑤以上から**グルカゴン**が肝臓に働きかけて**血糖値を上昇する力はかなり強い**ことが分かります。

## 3. 結局、グルカゴンは血糖値を上げるのか下げるのか？

「グルカゴンは膵島内ではβ細胞に働きかけてインスリン分泌を促進する方向に作用しますが、血中に放出されると肝臓で著明な血糖値上昇反応を起こし、その反応は膵島内でのインスリン分泌促進作用をはるかに上回る勢いをもつというのが基本的な流れである」と言えそうです。何が原因かは分かりませんが、肝臓内におけるグルカゴンによるリン酸化の連鎖反応が弱まり、膵島内の本来は弱いはずのグルカゴンによるインスリン分泌作用が相対的に優位になった時のみ**グルカゴンは血糖値を下げる**のかもしれません(関連性は不明ですが添付文書では**小児**での低血糖症状が多いとしています)。

## 4. グルカゴンの体内反応の多様性

一応、前項までで今回のテーマは決着をみたとして、次にグルカゴンの多様な反応の理解になります。適応症からみても単に血糖値を上げる作用だけではないことが分かります。ここでは作用を列記するにとどめますが、①β受容体を介さずに心臓の収縮力を高める、②腎臓などへの血流量を増加する、③胆汁分泌を高める、④胃酸分泌を抑制する、⑤腸管を弛緩するなどの作用があります。

これらの作用の多くが２)項④で示した細胞内ｃＡＭＰの増加によると思われますが、血糖値上昇以外の適応になったり、副次的な薬理作用による副作用の原因になったりしているようです。

## 5. ＧＬＰ－１とグルカゴン

血糖値依存型糖尿病治療薬としてインクレチン製剤(DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体刺激薬)が糖尿病治療の第一選択薬となってきた感がありますが、GLP-1 は glucagon like peptide-1 の略名で、あえてやさしい訳語にすると「グルカゴンに似たペプチドその 1」になります。2.項ではグルカゴンは大きな母体プレプログルカゴンから切り出されたペプチドと紹介しましたが、GLP-1 もその大きなプレプログルカゴンから切り出された一部になります。プレプログルカゴンには五つの主要なドメイン(何らかの機能を果たすアミノ酸配列部分)があり、Ｎ末端側から「シグナルペプチド→グリセンチン関連膵臓ペプチド→**グルカゴン→ＧＬＰ-1**→ＧＬＰ-2」の順に並んだ構造をしています。これらのドメイン間を切断する特別な酵素が臓器別に存在しており、膵島のα細胞ではグルカゴンが切り出されるわけです。

ＧＬＰ-1 は下部小腸(回腸)にある**Ｌ細胞**から合成・分泌されますが、Ｌ細胞ではグルカゴンを切り出せる酵素が存在せずＧＬＰ-1 部分のみを切り出せる酵素が存在していることになります。

ＧＬＰ-1 の作用も多様で膵臓に対する**インスリン合成・分泌促進**作用、**胃酸分泌抑制・胃内排泄抑制**、グルカゴン分泌抑制、**腸運動抑制**、中枢神経(食欲抑制、神経保護)、**心拍出増強**、**血管拡張作用**、β細胞増殖などがあります。グルカゴンの兄弟分的存在のＧＬＰ-1 はその薬理作用もグルカゴンと似ているようです(**上記ゴシック体部分**)。ただ臨床利用では真逆の血糖降下と血糖上昇になりますから、人の遺伝子発現の細かな多様性というか遺伝子進化(もしくは突然変異)の多様性には驚かされます。

(終わり)

## 387）オレキシンとメラトニン　（2021 年 9 月 5 日）

今月の症例検討会のテーマは昼夜逆転状態の施設入所中の認知症患者さんにベルソムラ®またはロゼレム®を投与した事例にする予定なのですが、改めて睡眠のパターンについて考える企画です。

### 1. 睡眠と覚醒の機構

睡眠障害に関する書籍を読むと睡眠と覚醒は**①恒常性維持機構**と**②体内時計機構**によって制御されているとあります。体内時計は最近では分子生物学的に解明が進み、20 種類もの時計遺伝子が関与するとされていますが複雑すぎてよく分かりません。そこで薬局現場で取り扱う機会の多いベルソムラ®が関与する**オレキシン**とロゼレム®が関与する**メラトニン**の２成分だけで睡眠と覚醒のメカニズムを理解してやろうという大胆な企画になります(今回は最初から空想的な話になりますのでご注意下さい)。

**①恒常性維持機構**（日中活動して疲れてくると眠って体の疲労回復や修復にあて復活する機構）

・活動中は視床下部のオレキシン神経から**オレキシン**が分泌され、脳の他の部分に作用してヒスタミン、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン等のモノアミン系神経伝達物質やアセチルコリン、グルタミン酸などの分泌が促されて活動促進・覚醒方向に作用します。

・活動が進むと睡眠物質(言い換えると疲労物質)が次第に蓄積されてきます。プロスタグランジン$D_2$、各種サイトカイン、プロラクチン、神経ペプチド、アデノシンなどが睡眠物質に想定されています。

・上記の睡眠物質が蓄積してくると、脳内では抑制性神経伝達物質の GABA やガラニンが増加してきます。それらがオレキシン神経を抑制しはじめ運動促進的に働いていた神経伝達物質の分泌を少なくし、総合的に体を休ませる方向、つまり睡眠へと誘導します。

**②体内時計機構**（夜になると眠り、朝になると起きるという約２４時間周期の睡眠覚醒の機構）

・視床下部の視交叉上核(SCN)は約２５時間周期で一定のパターンの活動電位(電気信号)を発生しています。朝の光を感知すると地球の自転に合わせた２４時間にリセットされますが、この機構が体内時計と呼ばれています。

・SCN からの信号は全身に存在している子時計に送られ睡眠以外の生体反応の日内変動を起こします。睡眠と覚醒の周期は SCN の信号が脳内にある松果体に伝わることで生じるとされています。

・松果体では SCN からの信号を受けて**メラトニン**を分泌します。分泌されたメラトニンは次に SCN にある二つの受容体(MT1 と MT2)に作用して、睡眠を促すよう脳内に働きかけます。メラトニン分泌は夕方から脳内に増え始め、午前 2～3 時頃にピークを迎え、夜明けと共に急速に減少します。

☛メラトニンは体内時計の本質物質ではなく、体内時計の影響を受けて変動する物質になります。

### 2. オレキシンとメラトニンだけで睡眠と覚醒のパターンを理解する。

図 1 に健常人の睡眠パターンを示しますが、オレキシン(橙色線)とメラトニン(青色線)の日内変動はそれぞれ「薬局で使える実践薬学 2017 年」と「体内時計のミステリー2020 年」の記事内容から引用・改変して示しました。また健常人の睡眠時間帯を 23 時～6 時(7 時間：図中の灰色部)とします。

図 1　睡眠時間帯の推移ｲﾒｰｼﾞ図

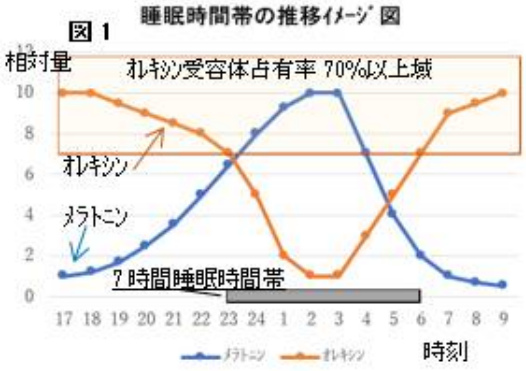



図 1 に健常人の睡眠パターンを示しますが、オレキシン(橙色線)とメラトニン(青色線)の日内変動はそれぞれ「薬局で使える実践薬学 2017 年」と「体内時計のミステリー2020 年」の記事内容から引用・改変して示しました。また健常人の睡眠時間帯を 23 時～6 時(7 時間：図中の灰色部)とします。

**①恒常性維持機構から**

日中の活動中は高濃度だったオレキシンが疲労物質の蓄積とともに、分泌に抑制がかかり寝ようとする時間(23 時)付近になるとオレキシン受容体占有率が 70%を切り始めて眠たくなる(オレキシン受容体の占有率が 65～80%を超えるとオレキシンによる覚醒作用が顕著になる。図 1 ではオレキシン量が橙色四角線で囲った領域にあると覚醒が勝る)。

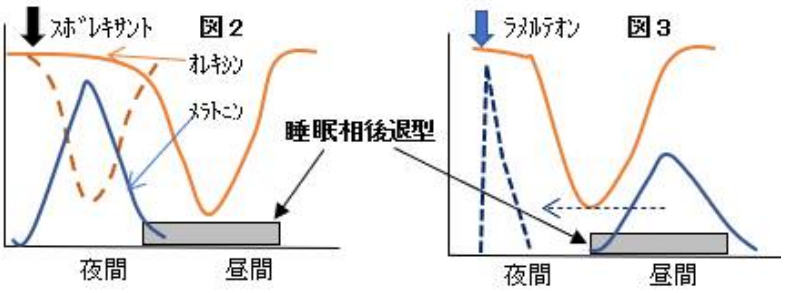
**②体内時計機構から**

日中は体内時計の制御を受けるがメラトニンの分泌は前述のように夜間に分泌が増加する。２種類のメラトニン受容体うち MT1 受容体への刺激は眠りを深くし MT2 受容体への刺激は睡眠相の偏移の是正(睡眠相が前進なら後退、後退なら前進)をするとされているので７時間の睡眠時間帯をキープしている。

以上、２成分だけで睡眠・覚醒を理解しようとすると、オレキシン濃度の下降とメラトニン濃度の上昇がほぼ一致している時間帯は安眠状態が確保され、このパターンになんらかのずれが生じると睡眠障害になるという理解になります。しかし２成分だけで理解しようとすると、約９０分間隔で繰り返されるノンレム睡眠とレム睡眠の繰り返し現象を説明できませんから、あくまでも現在ある薬の機序を説明するためのモデルでしかないわけです。

## ３）昼夜逆転の原因が「睡眠相後退型」によるとした時の薬の作用の推測

**①恒常性維持機構の異常から(図 2)**




何らかの原因でオレキシン分泌が夜間に十分あり昼にかけて下がる。夜間は体内時計によるメラトニン上昇はあるものの目覚めやすい。昼間は疲れて眠たくなる。この時にオレキシン受容体拮抗薬スボレキサントを寝る前に投与するとオレキシンの受容体占有率が下がり夜間に眠れるようになる。スボレキサントの半減期は約１０時間なので睡眠時間帯程度は効果が持続するだろう。また昼間は次第に疲れがとれてくるので眠くならない。スボレキサントは濃度依存的にオレキシンと拮抗するので効果は短時間で現れる。

**②体内時計機構の異常から(図 3)**

何らかの原因で体内時計のセットが後にずれて昼にかけてメラトニン分泌が高まる。夜間にオレキシン濃度は下がるが体内時計は起きろ！と言っているので眠りにくい。夜間起きがちになるので疲れがたまりオレキシン分泌低下も次第に昼にシフトしがちになり昼間が眠たくなり昼夜逆転を起こしやすい。この時にラメルテオンを寝る前に投与すると MT1 と MT2 受容体が刺激され、ある程度眠りを深くする。ただ半減期が活性代謝物を含めても２時間程度しかないので早めに効果は消える。当初は図 3 のように１日**２峰性**のメラトニン刺激パターンとなるが、人工的メラトニン受容体刺激を毎日続けることで体内時計の狂いで偏移したメラトニン分泌の山が徐々に前進して本来の位置に戻ろうとして**１峰性**になり睡眠改善につながる。体内時計が元に戻ると疲れるパターンも元に戻りオレキシン分泌パターンも本来の形に戻る。体内時計とラメルテオン投与が一致するようになればラメルテオンの断薬も可能になるはず。しかしラメルテオンの明確な効果発現迄には体内時計の前進作業も必要なのでかなり時間がかかる。

以上は認知症患者さんの昼夜逆転が**睡眠相後退型**だった場合の話でしたが、実際には「**不規則睡眠・覚醒型**」を示すとされています。つまり覚醒と睡眠が昼夜を問わず一定しないわけですから脳神経の変性が大きく関与していると思われます。したがって治療は困難が予想されます。それでも一定の規則性を持たせて、これらの薬を断薬することなく継続利用すると体内リズムをある程度整えて睡眠状態の改善につなげられるかも知れません。　　(終わり)

## 386）インスリン注射に慣れた人の手技確認の意義　（2021 年 8 月 28 日）

８月の症例検討会のテーマでしたが、今回は過去からの私の学習会の流れを含めながら紹介します。

### 1. これまでの学習会の流れ

当初は「病気と薬」が基本的な学習会テーマで、ある分野の病気の簡単な解説(各疾患の治療ガイドラインなどをベース)をして、それに利用される薬の機序などを解説していました。医師や薬の専門家の講演会を聞く際により理解しやすいようにとの下準備的な位置付けを心がけました。やがて薬歴記載方法が「これで良いのか？問題」が出てきて、薬歴の記載方法の是非から薬歴を基にした今後の対象患者さんのフォローの仕方へと学習会の方向性が変わり、いわゆる症例検討会の形になっていきました。気になった患者さんの薬歴を数ヶ月分見せてもらい、現状の把握や今後の服薬指導のあり方などについて検討する会になったわけですが、症例の病気や検査値について一から調べる必要があったり、検討したあげくに「とりあえず、こうすれば良いのではないか」という提案で終わり、的確な答えを出せなかったりすることもしばしばありました。一方で薬歴の検討会は普段接する患者さんの具体的な話題なので参加者も身近な問題として興味を持ってくれていたようでした。そのうちに検査値付き処方箋が出回り始め、さらに検査値を含めた症例検討の問題集(月刊薬事 2018 年 10 月臨時増刊号「薬物療法問題集」：多くが病院薬剤師対象とみなせた)が出版されたのを機に、検査値理解を深めようとする参加者の意向をふまえ「薬物療法問題集」の症例をテーマにした学習会へと移行しました。他にも症例検討の問題集やＱ＆Ａ形式の特集記事は多くあり、これらを利用すると問題に対する回答や解説もしっかり付記されているのでとても理解しやすく、フォローのための知識の肉付け作業で済ませられるので私の手間も少なくなりましたが、意外と現場の薬局薬剤師が体験したことがないという事例が多い印象がありました。

しかし、全国版の雑誌のＱ＆Ａになる位ですから、そのうち自分たちにもその問題が突然やってくるかもしれないので知識の引出しの一つに入れておけばよいという気持ちで最近は取り組んでいます。その分、応用可能な周辺の基礎知識についての解説はできるだけ入念にしているつもりです。

昨年初めから個人的な事情もありリモート学習会(ZOOM 利用)に切り替えた矢先にコロナウイルス感染症騒動が起こり、ますますリモート学習会が生きる結果となりました。それまでは私が個々の薬局に出向いて、いわば押し売り的な学習会をしていたのですが、リモートにすることで複数の薬局薬剤師が参加でき、薬局間の情報交換もできるようになったことは良かったのではないかと思っています。

今回のテーマは実は昨年(2020 年 5 月)、インスリン製剤全般の添付文書の「重要な基本的注意」に追加になった内容を基にしたもので、参加の皆さんはご存知のはずという気持ちで臨んだのですが、意外と自分の中で咀嚼できていなかった、もしくは体験がなかったという事例になります。

### 2. 症例検討会事例の紹介

今回取り上げた症例は日経ＤＩという月刊雑誌の 2021 年 7 月号 18p にある「注目記事」にあったもので、それをちょっと改変し問題形式にした学習会にしました。問題の要点は以下のとおりです。

『６７歳女性Ａさんは高血圧、２型糖尿病、脂質異常症を合併し８成分の薬剤を投与されています。体型は身長１６２ｃｍ、体重８１ｋｇでＢＭＩが３１と肥満２度レベルです。特に糖尿病の薬は２種類のインスリン製剤を含めて５成分も投与されています。インスリンはライゾデグ®配合注で１日総量が、この２カ月間で８単位も増量され４６単位(分２、朝夕食直前)になっています。直近データでは HbA1c は８．２%、空腹時血糖は１５０mg/dL で、５種類の糖尿病用成分が投与されている割には高い血糖値と思われます。この時の服薬指導の際に確認しておきたい点はなんでしょうか？』

昨年のインスリンの添付文書追加改訂に基づくと「同じ部位に注射を繰り返すと腫脹や硬結ができる。そのような部位に打つと痛みがない代りに、インスリンの吸収が遅れて血糖値が高くなりがちとなりイ

ンスリンが増量されがちになる。正しい部位に注射するよう指導する必要があるが、従来のままのインスリン量を打つと過量投与となり、実際に低血糖になる事例が報告されている」となります。

薬剤師としてこのような状況が分かった場合は主治医に用量の検討を疑義照会する必要があるというのが正解になります。

このような事例はインスリン注射に慣れているほど多いとされています。硬結部位への注射は痛くなく、かつ患者さんにとって打ちやすい場所でもあるので、ついついそこに打ってしまう傾向がでてくるというのです。つまりインスリン使用経験の長い人の手技は「しっかりしており大丈夫だろうと思い込んではいけない」という事例紹介になりました。

今回も延べ２０名前後の薬剤師がこのリモート学習会に参加していたはず(リモートで画面に映らない人もいるので正確な人数は不明)ですが、その中でインスリン注射部位の硬結や腫脹の話を実際に患者さんから聞いたり見たりした経験のある人は２名しかいませんでした。以上の話は病院の糖尿病教室などでインスリン注射の手技について説明している病院薬剤師にとっては当たり前の話かもしれません。保険薬局では初めてインスリン注射を使う患者さんへの手技指導は基本的にはしていないはずで、一般的な手技の確認だけに終わっている場合が多いと思われます。だからこそ盲点になる症例問題だと思いました。インスリンが増量されているにもかかわらず血糖値が高いような患者さんがいた場合の一つのチェックポイントということです。同様に考えると特別な器具を要する外用薬を長く使っている人でも慣れすぎて誤った自己流の使い方をしている可能性も示唆されます。

## 3. 下調べをしていて気が付く話

症例問題を利用する学習会は確かに回答の解説があるため利用しやすいのですが、疑問な点が生じてくるのも事実です。今さらのようですが、今回の事例では次の点が私には気になってしまいました。「２～３ｃｍ程度はなして注射するのは皮膚の硬結防止のため有用だとは分かる。ただ注射範囲は腹部とか大腿部とかに限定される。注射は毎日打つのでいつかは以前打った位置に戻り、そこに打つことになるはず。以前打ったところに打って良いのはどれくらい時間が経過してからが適切なのか？」これもリモート学習会で皆さんに問いかけましたが、ほぼ全員が考えたことがないという回答でした。私も含めてですが普段当たり前と思っている手技の中でも盲点があるのだなと思いました。

参加された薬剤師の一人があるインスリンメーカーさんに確認したところ「２～３ｃｍ離して注射するのは指導書にも記載しているが、同じ部位にどれくらい期間があれば打って良いかまでは記載していない。特に期間については意識していない」ような回答だったと言います。

公益社団法人「日本糖尿病協会」から「インスリン自己注射ガイド」が発刊されていますが、それを見ると腹部に注射する場合、腹部に打つ範囲を「へそを中心にして４分割し、１分割部分を１週間で利用し時計周りに注射する範囲をローテーションしていく」とありました。つまり「４週間程度経過すれば同じ部位に注射しても大丈夫ではないか？」という話を学習会ではさせてもらいました。皆さんはどのように指導されていますか？

ちなみに同学習会では「普段からインスリンをおへその近くには打たないようにと指導しているけれど、何故おへその周りはだめなのか根拠が分かりません」という質問もありました。さて、なぜ「おへそ」の周りに注射するのは奨められないのでしょうか？　（終わり）

## 385)アセトアミノフェンについて　（2021年8月20日）

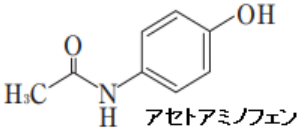
今月の登録販売者学習会で取り上げた成分ですが、医療用としても重要な薬であることは周知の通りです。本ニュース371号ではNSAIDsの話題を取り上げましたが、今回は一般にNSAIDsとは異なる作用機序をもつと紹介されている解熱鎮痛剤アセトアミノフェンの話題になります。

### 1.アセトアミノフェンの作用機序

ここでは作用機序を登録販売者合格教本第5版2020年(技術評論社、以下「登販者ﾃｷｽﾄ」)、カロナール®錠インタビューフォーム2021年(あゆみ製薬、以下「ｶﾛﾅｰﾙIF」)、ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学2018年(ｴﾙｾﾞﾋﾞｱ、以下「薬理学書」)の３つの資料で比較してみます。

| 資料 | 作用機序関連の記載概要（COX:シクロオキシゲナーゼ） |
|---|---|
| 登販者ﾃｷｽﾄ | ・主として中枢性の作用によって解熱・鎮痛をもたらす。<br>・末梢における抗炎症作用は期待できない。<br>・他の解熱鎮痛成分のような胃腸障害の発症は比較的少ない。<br>（簡単明瞭に特徴が表現されています。） |
| ｶﾛﾅｰﾙIF | **①解熱作用**<br>・視床下部の体温中枢に作用し皮膚血管を拡張させ、熱放散を増大させ解熱作用を示す。<br>・体温中枢に関与するプロスタグランジン合成阻害はアスピリンと同程度。<br>**②鎮痛作用**<br>・視床と大脳皮質の痛覚閾値を高めることによると推定。<br>・末梢におけるプロスタグランジン合成阻害はアスピリンと比べ極めて少ない。 |
| 薬理学書 | ・現時点でアセトアミノフェンの作用機序の確定的な説は存在しない。<br>**①解熱作用**<br>・脳内に発現するCOX-3(このCOXの存在自体が今では懐疑的とされている)とCOX-2の阻害説が提唱されるも確定されていない。<br>**②鎮痛作用**<br>・NSAIDsの標的の末梢組織COXにはほとんど作用しない(脳内COXの選択性は謎？)。<br>・知覚神経に発現するTRPチャネル(transient receptor potential channel)は末端感覚や痛みに関係するとされ多数の亜型が存在する。その中のTRPA1に対するアセトアミノフェンの阻害作用が鎮痛作用を惹起するという報告がある。さらにアセトアミノフェンの代謝物N-ｱｾﾁﾙ-p-ﾍﾞﾝｿﾞｷﾉﾝｲﾐﾝ(肝細胞壊死に関与する)やｐ-ﾍﾞﾝｿﾞｷﾉﾝがTRPA1に作用するとされるが、鎮痛作用についても確定的な説は存在しない。 |

上表から、アセトアミノフェンは視床下部や知覚神経などの**「神経系に直接作用する」**らしいということが分かりますが、どうやら確定的な**作用機序は分からない**ようです。これまで何となくアセトアミノフェンの機序にモヤモヤ感を持っていたあなた！正解です。と今の段階では言えるのでしょう。上図構造式で示したようにアセトアミノフェンは一般的なNSAIDsが持っているカルボキシル基(COOH)をもっていないことからその作用機序もNSAIDsとは別物だろうということは推測できます。



アセトアミノフェン

### 2.ＮＳＡＩＤｓ(非ステロイド性抗炎症薬)の作用機序

抗炎症薬となっていますが、解熱消炎鎮痛薬ですから三つの作用をもっています。前述のアセトアミノフェンは抗炎症作用が極めて弱くて、その関連適応症もありません。ではNSAIDsの三つの効果の作用機序はなんでしょうか？シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害しプロスタグランジン類の合成を抑制す

る作用は定説ですが、そこから三つの効果の機序を説明できますか？という問題へとアセトアミノフェン問題から切り替わります。以下は前述の「薬理書」からの引用になります。

**①鎮痛作用**：ブラジキニンなどの炎症性メディエーターが痛みを誘発する侵害受容器を感作するため痛みを感じる。プロスタグランジン $E_2$は侵害受容器の感作を増強するため痛みがさらに強くなる。NSAIDsはプロスタグランジン類の合成を抑制するため鎮痛作用を示す。

**②解熱作用**：感染等によってマクロファージが動員される際にインターロイキン-1(IL-1)が放出される。IL-1 は視床下部で COX-2 を誘導させプロスタグランジン $E_2$を産生し、これが視床下部の体温調節中枢の設定温度を上げるために体温が上がる。NSAIDs はプロスタグランジン類の合成を抑制するため体温を下げる。

**③抗炎症作用**：プロスタグランジン $I_2$や $E_2$などが血管拡張作用をしめし、ヒスタミンなどによる炎症と腫脹を増強する。NSAIDs はプロスタグランジン類の合成を抑制するため血管拡張作用の抑制や腫脹形成を抑制する。

以上がおおまかなNSAIDsの作用の説明ですが、これらでも説明できない現象があるようなのでNSAIDsにしても、すべての機序が明確にはなっていないと考えて良さそうです。

## 3. 感染症などで発症する発熱は下げても良いものか？(以下、あやしげな空想話になります)

インフルエンザウイルスに感染すると多くの人で発熱します。発熱が続くとつらく、体力も消耗するのでウイルスに対する体の抵抗力を維持するために、解熱剤を投与して熱を下げ、体を休ませ、やがて体内の免疫力でウイルスを駆逐するという流れになると思います。一方で発熱させ体温を上げることはウイルスの活動を抑えるのに有効だから無理に熱は下げない方が良いという話も聞くところです。参考にした資料は 1961 年(PMID：13904777)と古いのですが、体外環境でのインフルエンザウイルスの残存率が温度や湿度条件でどのように変化するかが報告されています。よく言われる結論ですが**温度が低いほど、湿度が低いほど残存率は高い**となっています。具体的には温度が 7～8℃、湿度が 23～25%での 6 時間後の残存率が 63%に対して、温度が 32℃、湿度が 49～50%での 6 時間後の残存率は 0.7%にまで低下すると記されています。つまり冬場の低温乾燥状態でインフルエンザは流行しやすく、夏場の高温多湿状態では流行しにくい現象の根拠の一つになっています(**COVID-19 は違う!!**)。ところで冬場にインフルエンザウイルスが人の細胞内に侵入してきた時、その場は 36℃台のウイルスにとっては高温状態であり、ましてや周辺は 60%が水分のビショビショの環境です。本来であればウイルスが残存しにくい劣悪な環境のはずですが、いったん細胞内に侵入するとウイルスの構造体は崩壊し中味を放出するので劣悪環境はすでに意味がなくなり、逆に RNA やタンパク質合成の**化学反応**には適した環境にかわり、多量のウイルス粒子を形成できます。しかし完成したウイルス粒子にとっては周囲の環境は最悪なのでさっさと細胞から飛び出さねばなりません。かつ体外へとさっさと放出されるか隣接した細胞に再侵入していく必要があります。であるならば完成したウイルス粒子が体内を移動するわずかな時間でも周辺の体温がより高い方がウイルス自体の破壊を進めて、かつ免疫系に捕捉され破壊されるチャンスが多くなると言えるのではないでしょうか。つまり感染時の発熱を下げるのはあまり良くないとなりますが、持続する発熱は体力を消耗しウイルスを破壊する免疫系の弱体化につながるので、有益性と危険性さらに効率性を考えると解熱しておいた方が良いという結論になりそうですがどうでしょう？　　(終わり)

## 384)コロナウイルスワクチン比較　（2021年8月13日）

緊急事態宣言下の中で東京オリンピックは終了しました。日本のコロナウイルスワクチン２回接種率が全人口の１／３に満たない段階での開催でした。開催をした是非については後年の評価を待つことになるのでしょうが、改めてコロナウイルスワクチン本体について考える企画です。

### 1.コロナウイルスワクチンの種類(現在、日本で認可されているもの)

**①コロナウイルス修飾ウリジンＲＮＡワクチン**

1.コミナティ筋注®(有効成分名：トジナメラン、製薬会社：ファイザー)

2.COVID-19 ワクチンモデルナ筋注®(有効成分名：CX024414、製薬会社：武田薬品/モデルナ)

**②遺伝子組換えサルアデノウイルスベクターコロナウイルスワクチン**

1.バキスゼブリア筋注®(アストラゼネカ)

### 2.コロナウイルスワクチンの概要

コロナウイルス(COVID-19)は人の細胞表面にあるアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)を受容体として結合し人の細胞内に侵入してきます。一方、ウイルス側の ACE2 と結合するタンパク質はスパイクタンパク質(Ｓタンパク質)と呼ばれています。このＳタンパク質に結合する抗体があればＳタンパク質がACE2 に結合できなくなりウイルス感染が阻止できます。ではＳタンパク質抗体をどうやって体内にいれるか？ですが、現在二つの方法が利用されています。一つはＳタンパク質を注射投与して人の免疫力によってＳタンパク質抗体を作らせる方法(下記のＡ法)で、もう一つは体外で遺伝子工学的に抗体を作成して注射薬として投与する方法(下記のＢ法)になります。

**Ａ法：**この方法はインフルエンザワクチンも同様でインフルエンザウイルスの表面タンパク質ヘムアグルチニン(ＨＡ)を精製したものを投与します。しかしコロナウイルスワクチンの場合は直接ウイルス表面タンパク質であるＳタンパク質を投与するのではなく、前段階のＳタンパク質の翻訳元であるｍＲＮＡを投与して人の細胞のタンパク質合成工場(粗面小胞体)を利用してＳタンパク質を合成する方法をとります(前項の①)。結果的にはウイルスタンパク質を投与したことと同じになります。さらにＳタンパク質をコードするＤＮＡ部分を非増殖型のアデノウイルスのＤＮＡに組み込ませてから人に投与しわざとウイルス感染させてからｍＲＮＡ転写合成→Ｓタンパク質合成という段階を踏む方法が前項の②の薬剤になります。

**Ｂ法：**標的となるタンパク質に対する抗体を遺伝子工学利用で作成して治療薬とする方法は抗がん薬、関節リウマチ治療薬、喘息治療薬など様々な領域で利用されている手法ですが、周知のようにこの７月にコロナウイルスＳタンパク質への抗体製剤が認可されたところです。Ｓタンパク質の異なる抗原性部位に抗体活性を示すカシリビマブとイムデビマブの２種類の抗体を含む製剤ロナプリーブ®点滴静注になります。いわゆる抗体カクテル療法になります。

### 3.修飾ウリジンＲＮＡワクチンとは(いわゆるメッセンジャー(m)ＲＮＡワクチン)

**①コミナティ®筋注：**ｍＲＮＡ自体は非常に分解されやすい核酸になりますから、これを医薬品とするためには安定性を追求する必要があります。このｍＲＮＡの安定性を確保するために次のような工夫がされています(コミナティ審議結果報告書より)。

**(1)ｍＲＮＡ自体への工夫**

a.２種類のタンパク質部分(Ｓ１タンパク質とＳ２タンパク質：Ｓタンパク質は２つのドメインで構成されているようです)が融合する際に安定するよう２箇所のアミノ酸部分を置換する。

b.ｍＲＮＡとしての機能を果たせるように本来の構造体である 5’末端キャップ構造、3’末端側に

ポリＡ鎖を含ませる。

c. 翻訳効率化のための配列、小胞体(タンパク質合成の場)への輸送のためのシグナル配列、ＲＮＡ安定化のための配列を含ませています(いずれも黒塗り表記で具体的な配列は不明)。

d. 投与されるｍＲＮＡ自体が抗原とならないようにするためと翻訳を促進するためにすべてのウリジン(Ｕ)残基を$N^1$-メチルシュードウリジン($^{m1}\Psi$(ﾌﾟｻｲ))残基に置き換えている。

☛変化したウリジンを利用しているため一般名が「修飾ウリジン」となっているようです。

**(2)製剤としての安定化工夫**

a. 筋注してからタンパク質を合成してくれる細胞に取り込まれるまでの安定化のためにｍＲＮＡを脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)に封入している。脂質粒子のため目的細胞膜に容易に取り込まれる。

☛添加物には脂質粒子形成のための機能ばかりでなく、血漿タンパク質との相互作用を抑制したり、その他必要な機能を果たすための４種類の成分が添加されています。

**②COVID-19 ワクチンモデルナ®筋注：**同様に審議結果報告書で比較しますとファイザー製と同様の工夫がされていることが分かります(前項(1)a，ｂ，ｄ)、しかしファイザー製資料で黒塗りになっていた部分((1)c)に関しては詳細が不明でした。有効成分名が異なっていることからＳタンパク質コード部分はファイザー製と同じもののｍＲＮＡ全体としてみた時の塩基配列は一部異なっている可能性があります。さらに脂質ナノ粒子に封入されている製剤としては同じですが、脂質部分を構成する４成分のうち２成分(赤字)が異なっています。ｐＨ調整用の成分は異なるものの注射薬一般に利用されている成分と考えてよいでしょう(なおﾄﾛﾒﾀﾓｰﾙは実験経験者にはお馴染みの緩衝剤 Tris(ﾄﾘｽ)です)。

## 4. まとめ

| | コミナティ筋注(ファイザー) | モデルナ筋注(武田薬品) |
|---|---|---|
| **有効成分名** | トジナメラン | ＣＸ０２４４１４ |
| **添加物(ＬＮＰ部)** | ・[(4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾞﾁﾙ)ｱｻﾞﾝｼﾞｲﾙ]ﾋﾞｽ(ﾍｷｻﾝ-6,1-ｼﾞｲﾙ)ﾋﾞｽ(2-ﾍｷｼﾙﾃﾞｶﾝ酸ｴｽﾃﾙ)<br>・2-[(ﾎﾟﾘｴﾁﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙ)-2000]-N,N-ｼﾞﾃﾄﾗﾃﾞｼﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ<br>・1,2-ｼﾞｽﾃｱﾛｲﾙ-sn-ｸﾞﾘｾﾛ-3-ﾎｽﾎｺﾘﾝ(DSPC)<br>・ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ | ・ﾍﾌﾟﾀﾃﾞｶﾝ-9-ｲﾙ 8-((2-ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙ)(6-ｵｷｿｰ6(ｳﾝﾃﾞｼﾙｵｷｼ)ﾍｷｼﾙｱﾐﾉ)ｵｸﾀﾝ酸ｴｽﾃﾙ(SM-102)<br>・1,2-ｼﾞﾐﾘｽﾄｲﾙ-rac-ｸﾞﾘｾﾛ-3-ﾒﾁﾙﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(PEG2000-DMG)<br>・1,2-ｼﾞｽﾃｱﾛｲﾙ-sn-ｸﾞﾘｾﾛ-3-ﾎｽﾎｺﾘﾝ(DSPC)<br>・ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ |
| **添加物(pH 調整等)** | ﾘﾝ酸水素ﾅﾄﾘｳﾑ二水和物、ﾘﾝ酸二水素ｶﾘｳﾑ、塩化ﾅﾄﾘｳﾑ、塩化ｶﾘｳﾑ、精製白糖 | ﾄﾛﾒﾀﾓｰﾙ、ﾄﾛﾒﾀﾓｰﾙ塩酸塩、氷酢酸、酢酸ﾅﾄﾘｳﾑ水和物、精製白糖 |

基本的に同じスパイク蛋白質をコードするｍＲＮＡ製剤なので臨床効果には差がないと思われますが、副反応の違いは恐らくＬＮＰを構成する成分の違いによるものと思われます。最近デルタ株にはモデルナ製の成績がよいという報告がありますが、上記の違いだけでは何故成績がよいかの説明がつきません。それにしても以上のような製品が作られるためには膨大な模索研究時間と費用がかかったと考えられますが、日本では同様の研究が何故蓄積されなかったのでしょう。蓄積されていたとしても何故日本独自のワクチンが話題だけでも世の中にすぐでてこないのでしょう。日本政府の感染症政策の甘さを感じざるをえません(スペースの関係でバキスゼブリア筋注には触れられませんでした)。　(終わり)

## 382）知って納得！薬のおはなし　（2021 年 7 月 30 日）

拙書の紹介記事なので略します。

## 383）プロトンポンプ阻害薬（PPI）について　（2021 年 8 月 2 日）

７月症例検討会でのピロリ除菌関連の話題を 381 号に引き続きもう一つ。

### 1. ピロリ除菌療法の現状把握

今回参加された多くの薬局で受け付けるピロリ除菌療法の主流は新しいタイプのプロトンポンプ阻害薬(PPI)ボノプラザン(タケキャブ®)を中心とした一次除菌処方、二次除菌処方になってきているようです。ボノプラザン利用の一次除菌率は９２．６％、従来型 PPI のランソプラゾール利用の一次除菌率は７５．９％と有意差をもってボノプラザン利用除菌療法が優れています(武田薬品資料より)。

代表的な１次除菌療法の**ボノサップパック 400®**の処方内容と１日量は次のとおりです(塩表記は略)。

| | | |
|---|---|---|
| ボノプラザン | ４０ｍｇ | プロトンポンプ阻害薬(P-CAB タイプ) |
| **アモキシシリン　１，５００ｍｇ** | | ペニシリン系抗生物質 |
| クラリスロマイシン | ４００ｍｇ | マクロライド系抗生物質 |
| 以上を**１日２回**にわけ７日間投与する。 | | |

ピロリ菌は pH＞５で増殖が活発になり、菌が増殖中に作用する２種類の抗生物質も中性付近で抗菌力が強くなりますから、より胃内を中性に近づける PPI との併用が抗菌力を十分に活かせることになります。ボノプラザンは従来型の PPI よりも胃内の酸性化抑制効果が強く、かつ持続性もあるため、除菌療法の有意性に寄与していると考えられています。しかし、ピロリ菌のクラリスロマイシンへの耐性化が進んできており、３剤併用の一次除菌療法の抗菌作用はアモキシシリンに依存しているとさえ言われているようです(クラリスロマイシンの１日 800mg は 400mg と効果がほぼ同じにも関わらず副作用は多くなるため推奨されていません)。ここで**時間依存型**と呼ばれる**アモキシシリン**の用法が何故、本来の１日**３～４回**ではなく、１日**２回**なのだろうか？という疑問が生じてきます。

### 2. 抗菌薬のＰＫ／ＰＤ理論

抗菌薬の効率良い治療、耐性菌出現の抑制、副作用防止の観点から、薬物動態学/薬力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics：PK/PD)理論に基づいて適正に抗菌薬を利用することが求められていますが、次のような概念が知られています。

**①time above MIC(T>MIC)：**抗菌薬の血中濃度が MIC(最小発育阻止濃度)を超えている時間という意味で、この時間が長くなる投与法をするほど抗菌作用が期待できる抗生剤で、ペニシリン系を始めとするβラクタム剤があります。ボノサップパックではアモキシシリンに相当します。

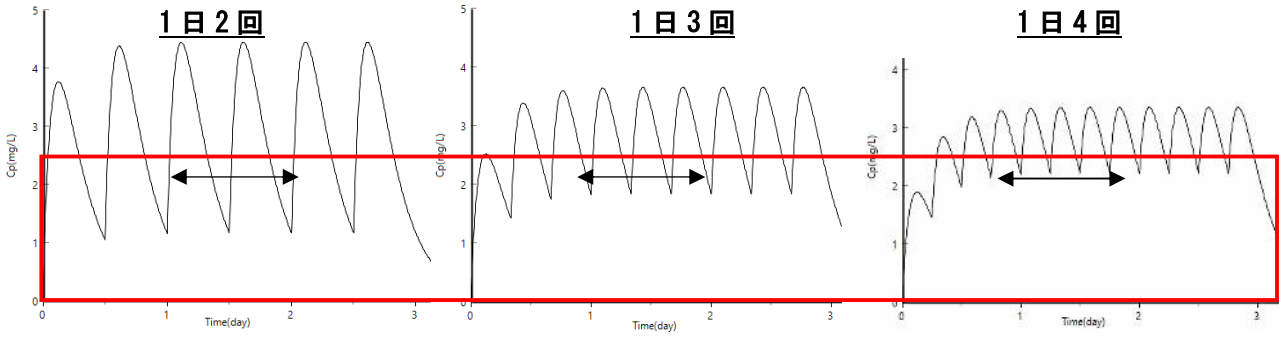
**②AUC/MIC：**抗菌薬の血中濃度曲線下面積(AUC)と MIC の比で、この値が大きくなる投与法をするほど抗菌作用が期待できる抗生剤で、マクロライド系やニューキノロン系があります。ボノサップパックではクラリスロマイシンに相当します。

**③Cmax/MIC：**抗菌薬の最高血中濃度と MIC の比で、この値が大きくなる投与法をするほど抗菌作用が期待できる抗生剤で、ニューキノロン系やアミノグリコシド系があります。ニューキノロン系は従来１日２～３回投与が多かったですが、最近では Cmax/MIC を大きくするため１日１回投与としている薬剤(レボフロキサシン「クラビット®」、ガレノキサシン「ジェニナック®」など)が多くなりました。

### 3. 一次除菌療法のアモキシシリンの体内動態

本来のアモキシシリンの投与法は１日 3～4 回です。除菌療法では１日 2 回ですが、1 日量 1,500mg を同じにして、1 日 2～4 回に分けた血中濃度のシミュレーション図は次のようになります。

アモキシシリンの薬物動態パラメーターはボノサップパック添付文書から引用しました。




（1回750mgを12時間ごと）　（1回500mgを8時間ごと）　（1回375mgを6時間ごと）

ここで仮に赤枠の上辺をMIC(2.5μg/L)としておきます。すると服用回数が多くなるほど1日(両矢印部分)に占めるMIC以上の時間が多くなることが分かります。除菌療法の1日2回の投与パターンは、まるでCmax/MICを追求するニューキノロン系抗菌薬のようであり、アモキシシリンのようなβラクタム剤が追求するT>MIC(1日4回)とは異なっていることが分かります。

つまり現在一次除菌で利用されているアモキシシリンの用法ではアモキシシリンが本来もつ抗菌力を十分に発揮できていないという結論になります。

除菌療法開発当初はクラリスロマイシン耐性ピロリ菌が少なく、アモキシシリン1日2回でも十分に効果があり、かつ服用時点を同じにすることでコンプライアンス問題も解決できていたようです。

## 4. 三次除菌療法からみるアモキシシリンの位置付け

一次除菌療法不発例に対してクラリスロマイシン代替薬メトロニダゾールとの三剤併用二次除菌療法が保険適用されています。それでも除菌が不成功な場合として保険適用外(私費扱い)となりますが、「*H.pylori*感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版、51p～(以下、ガイドライン)」では下記の条件を満たすいくつかの三次除菌処方例が提案されています。

・胃内環境を抗生剤の効果がでやすく、かつピロリ菌が増殖しやすい中性に近づける。

☛ピロリ菌の増殖期(細胞分裂期)に抗生剤を投与するほど効果がでるため。

・抗菌薬をPK/PD理論に沿った形で投与する。

①ランソプラゾール40mg分4＋**アモキシシリン2000mg分4**＋シタフロキサシン200mg分2⇒7日間
除菌率：８４．１％　　ニューキノロン系(ｸﾞﾚｰｽﾋﾞｯﾄ®)

②エソメプラゾール40mg分2＋**アモキシシリン1000mg分4**＋シタフロキサシン200mg分2⇒10日間
除菌率：８１．０％

③ランソプラゾール40mg分4＋**アモキシシリン1000mg分4**（２剤併用）⇒14日間
除菌率：８７．８％

以上のように私費扱いではありますが、ガイドラインではアモキシシリンが時間依存性抗菌薬であることや胃内を出来るだけ中性に近づけるという観点からアモキシシリンとPPIの服用回数を増やすとクラリスロマイシンやメトロニダゾールの耐性菌に優れた除菌療法になると紹介されています。

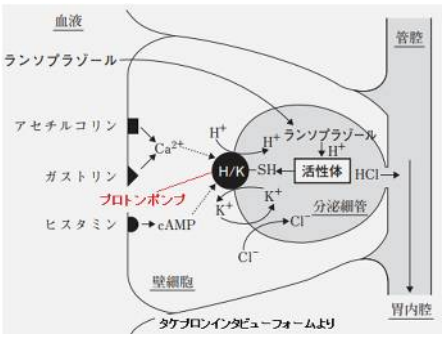
残念ながら最近のPPIであるボノプラザンとの併用例は紹介されていませんでしたが、機序から推察すると**「ボノプラザン分２＋アモキシシリン分４」**を中心とした組み合わせが今後の一次除菌療法の主流となるかもしれません。　（終わり）

## 381）プロトンポンプ阻害薬（PPI）について　（2021 年 7 月 23 日）

今月の症例検討の課題はピロリ除菌後の症例でした。今回はプロトンポンプ阻害薬の話題です。

### 1. 胃酸(塩酸)の生合成（ﾀｹﾌﾟﾛﾝ®インタビューフォームから）

胃酸は胃の胃腺に存在する壁細胞から合成されます。壁細胞の管腔側にプロトンポンプ(右図では **H/K**)が発現し、細胞内の水由来の $H^+$と細胞外の $K^+$を ATP を分解しながら交換します。$K^+$と $Cl^-$の共輸送体も存在しているため最終的に $H^+$を $Cl^-$と共に分泌細管内に放出し、胃内へ塩酸(HCl)を送ります。プロトンポンプ(**PP**)は上記反応を示すため別名 $H^+$,$K^+$-ATPase とも呼ばれます。




### 2. プロトンポンプ阻害薬(PPI)の体内動態

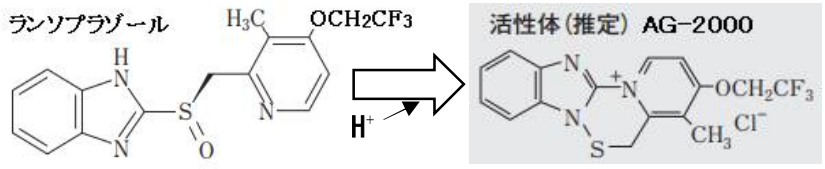
現在、**PPI** には機序の異なるボノプラザン(ﾀｹｷｬﾌﾞ®)もありますが、ここでは従来型のランソプラゾールなど全 4 種類の **PPI** を内服した時から胃酸分泌抑制までの体内動態の復習になります。

**①経口→食道→胃**

内服後の移動先の胃内は酸性状態になっています。もし **PPI** が腸溶性製剤でなかったならば、直ぐに胃酸の作用を受けて**スルフェンアミド体**に変化するでしょう。これは **PP** を抑制する活性本体ですが、胃内に入ってきた段階で活性本体になられても、胃腺内にある **PP** に到達するには困難が多すぎます。狭い胃腺に逆流するように入っていくより、直ぐに十二指腸への大きな流れにのっていくでしょう。また胃内にあるタンパク質の消化残渣の SH 基と SS 結合をして本来の場所での効果を発揮できないまま流されていくでしょう。従来型 **PPI** は胃内での変化を極力避けるためにも腸溶剤であるべきなのです。

**②小腸→門脈→肝臓→静脈→心臓→動脈→胃**

腸内で製剤から溶け出した **PPI** は小腸で吸収され門脈に入り肝臓へ運ばれます。肝臓に運ばれた **PPI** は主に薬物代謝酵素 **CYP2C19** の攻撃を受けますが、ランソプラゾールのバイオアベラビリティーから 66%の **PPI** が薬物代謝をまぬがれて全身の循環系へと移動できます。ただ **CYP2C19** には遺伝子多型が存在しており、日本人の 20%が poor metabolizer(PM)で、35%が extensive metabolizer(EM)と言われています。35%の日本人は薬が代謝されやすく薬効が出にくいかもしれません。そのため従来型 **PPI** は CYP2C19 への親和性の強弱で 2 成分ずつ 2 世代に分類して紹介される場合もあります(ﾎﾞﾉﾌﾟﾗｻﾞﾝが出てきた今、この分類に意味があるかは私には分かりません)。先のバイオアベラビリティーはこれらを区別していない平均的な数値のようです。やがて全身の循環系へ移行した **PPI** の一部が胃へ到達します。




**③胃→胃腺部細胞→壁細胞→分泌細管**

一口に胃と言っても色々な部位がありますが、**PPI** がその目的を果たすためには胃腺部に到達する必要があります。胃腺部には塩酸を分泌する壁細胞の他にも粘膜上皮細胞(粘液や重炭酸分泌)、主細胞(ペプシノーゲン分泌)、副細胞(粘液分泌)などがあります。どの細胞に優先的に到達するかは分かりませんが **PPI** はとにかく**壁細胞**内に入ります。壁細胞内の pH は中性なので **PPI** が活性化するためには壁細胞から出て**分泌細管**と呼ばれる空間にでる必要があります。この空間は塩酸が分泌されている酸性領域なのでその酸性度によって **PPI** は十分な量の活性本体**スルフェンアミド体**になれます(活性化反応は上図のように単に酸(プロトン：$H^+$)が付加された形ではなく、数段階の反応を必要とするかなり複雑な反応のようです)。そして活性本体となった **PPI** は分泌細管内で壁細胞の表面に露出して

いるPPのアミノ酸残基のSH基とSS結合をしてPPの働きをストップさせて胃酸分泌を強力に抑制します。SS結合は共有結合ですから基本的には次のPPが新生され、十分に置き換わるまでPPIの効果は持続しそうですが、体内のグルタチオンによりSS結合が切れる還元反応が起こりPPの酵素活性が復活しうるようです。またPPの新生される時間は不明ですが、不活化されたPPが多いほど早めに新生される可能性はあります。

## 3. プロトンポンプ(PP)とプロトンポンプ阻害薬(PPI)の相性

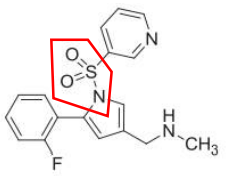
「薬局で使える実践薬学(2017年)、以下資料」によれば、PPはあまり酸分泌をしない時間帯は壁細胞内にある小胞に多くが隠れ(保管)、酸分泌を必要とする時に小胞から壁細胞表面に発現するとあります。これはPPとPPIには時間的な相性があることを示しており、食事をした時の刺激を受けて副交感神経によるアセチルコリン分泌やガストリン分泌が活発化して最終的にプロトンポンプが表面に出てきた時の壁細胞の分泌細管に十分なPPIが存在していればPPIは十分に活性化され、プロトンポンプ阻害作用を発揮できることになります。資料では食後や就寝前投与でPPIの効果が不十分な事例にはPPI投与のタイミングを食前30～60分前にするべきだとしています。つまりPPIを服用してから30～60分経過するとPPIが分泌細管にマックスに存在するからというわけです。ただPPIの中でラベプラゾールは弱い酸状態でも活性化体になりうるので食前、食後を問わず有効というデータも付記されていました。

## 4. ボノプラザン(ﾀｹｷｬﾌﾞ®)の場合は

ボノプラザンの従来型PPIとの作用の違いはプロトンポンプの直接的な阻害ではない点が挙げられます。プロトンポンプの作用は細胞内$H^+$と細胞外$K^+$のATPエネルギーを利用した交換反応ですから、$K^+$の細胞内流入を阻害すると$H^+$の細胞外流出を抑えることが可能になります。ボノプラザンは$K^+$イオンと競合的に$K^+$の細胞内流入を抑えるタイプの胃酸分泌抑制剤になります。また酸に安定で、酸による活性化も必要としていませんから分泌細管の酸度の影響を受けません。ただ光に対する不安定性からフィルムコーティング製剤とされています。肝臓における代謝は主にCYP3A4によるため、従来型PPIと較べて併用薬との相互作用に注意が必要そうですが、遺伝子多型への注意は必要なさそうです。

以上から胃内pH上昇持続時間の長さ、速効性が期待されます。除菌療法で利用されるクラリスロマイシンやアモキシシリンのピロリ菌除菌効果は中性付近(pH7.2)が最も効果的とされています。ランソプラゾールの一次除菌率が75.9%、ボノプラザンでは92.6%の報告(タケキャブ®インタビューフォーム)があり、ボノプラザンの胃内pH上昇の強さや持続時間の長さが背景にありそうです。

## 5. ボノプラザンの今後について




ボノプラザンは臨床利用されてからまだ間がない薬の一つと言えますから、長期投与による不都合がこれから出てくる可能性は否定できません。今さらですが私が思いつく不都合そうな要因をあげるなら**①壁細胞内で$H^+$が蓄積される影響はないのか？**：細胞内が酸性化されて細胞内に何らかのダメージを与えているのではないか？(従来型PPIでは特に不都合はなさそうですが)、また細胞内が$K^+$不足になり何か影響はでないのか？良性ポリープ発生との関連はないか？**②骨折**：破骨細胞プロトンポンプ阻害と関連付けされる骨折の頻度は従来型PPIより高くないか？**③スルホンアミド骨格(右上図赤枠)の存在の影響はないのか？**：スルホンアミド骨格(本ニュース242、372号で話題に)の存在(位置的に他薬と異なる印象はありますが)による血糖値や浮腫への影響はないか？さらにCOX-2阻害の可能性はないか？

(終わり)

## 380）カフェインとアリルイソプロピルアセチル尿素の併用　（2021 年 7 月 17 日）

次の登録販売者用学習会では何を取り上げようかと、ある薬局さんのＯＴＣ薬の棚を見ていた時、解熱鎮痛薬「**バファリンプレミアム®**」に目が止まりました。コロナワクチン接種後の発熱対策として今、最適かと思ったわけです。その成分は①イブプロフェン、②アセトアミノフェン、**③無水カフェイン**、**④アリルイソプロピルアセチル尿素**、⑤乾燥水酸化アルミニウムゲルの５つです。①NSAIDs と②アセトアミノフェンの併用は機序が違うため有用で、がん疼痛緩和でも利用されていますので１回量がそれぞれ少ない問題点はありますが、今回はそこには触れずに**③と④**の成分の併用について考えてみます。

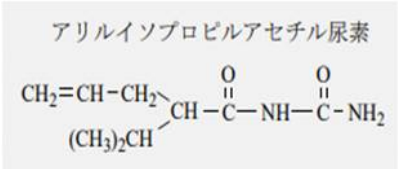
### 1. 無水カフェインとは　（薬理作用は「ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学」2018 年による）

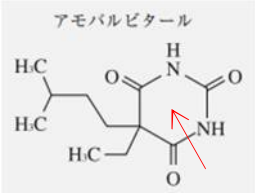
添付文書での「はたらき」には「痛みをおさえる働きを助け、頭痛を和らげます」とあります。一般用薬では風邪薬や解熱鎮痛薬の配合成分の一つとして繁用されていますが、登録販売者用テキストの**解熱鎮痛薬**の項目では「鎮痛作用を増強する効果を期待」して、また「中枢神経系を刺激して頭をすっきりさせたり、疲労感・倦怠感をやわらげる」ことなどを目的として配合されるとあります。さらに**眠気を防ぐ薬**（カーフェソフト®などの商品あり）としても利用される成分で「脳に軽い興奮状態を引き起こして眠気や倦怠感を一時的におさえる働き」があるとしています。

**薬理作用：**中枢神経系刺激作用は、神経活動抑制に働くアデノシンＡ$_2$受容体への拮抗作用が示唆されています（ちなみにパーキンソン治療薬イストラデフィリン（ﾉｳﾘｱｽﾄ®）はアデノシンＡ$_{2A}$受容体拮抗作用で運動機能改善・亢進に作用します）。また利尿作用は糸球体輸入細動脈の血管拡張による糸球体ろ過率の増加によるとされています。一方でカフェイン原末「ﾌｧｲｻﾞｰ」のインタビューフォームによると脳細動脈収縮作用による頭痛改善が記されています。

☛要約すると**無水カフェイン**は**脳を興奮**する方向に作用するとなります。

### 3. アリルイソプロピルアセチル尿素とは　（薬理作用は小澤光ら著「薬物学」1987 年による）




添付文書での「はたらき」には「痛みをおさえる働きを助け、頭痛を和らげます」とあり、無水カフェインと同じはたらきになっています。登録販売者用テキストの**解熱鎮痛薬**の項目では「鎮痛作用を助ける目的でブロモバレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素（右図上）のような『鎮静成分』が配合されている場合がある」とされ、さらにこの２つの成分は**眠気を促す薬（催眠鎮静薬）**の項目でも紹介され「脳の興奮を抑え、痛み等を感じる感覚を鈍くする作用」があるとなっています。

**薬理作用：**海外の複数薬理学書に同成分の記載がなく、国内薬理学書では弱い鎮静睡眠作用を有し古くから用いられてきたとあるものの、詳細な機序には言及していませんでした。医療用催眠鎮静剤でバルビツール酸誘導体がありますが、これも尿素から合成される構造になっています。右図下にアモバルビタール（ｲｿﾐﾀｰﾙ®）の構造を示しますが、環状の部分を↑で切って開環するとアリルイソプロピルアセチル尿素に似たような構造になります。アリルイソプロピルアセチル尿素はバルビツール酸誘導体と同様に脳内ＧＡＢＡ$_A$受容体を活性化してＣｌ$^-$イオンの細胞内流入を促し過分極させて興奮を抑える作用、それも弱い作用（つまり穏和な鎮静作用）を有しているのではないでしょうか。

☛要約すると**アリルイソプロピルアセチル尿素**は**脳の興奮を抑える**方向に作用するとなります。無水カフェインとは作用する部位が異なるものの結果としてでてくる臨床効果は、脳の興奮性に関しては**真逆の効果**となるため、併用して本当に大丈夫なのだろうか？という疑問が生じます。

## 3. 無水カフェインとアリルイソプロピルアセチル尿素の配合例

一般用解熱鎮痛薬は数多く販売されていますが、私が見た範囲内では６割ちかい製品にこの２成分が配合されていました。どうやら一般用薬の世界では、これら２成分の配合は一般常識になっているようです。一方で医療用医薬品を振り返ってみると、実は２成分が配合されている医薬品がありました。

それは、かつて腎障害や動物実験での膀胱癌の発生が問題(私の中では薬物依存性の印象もあり)となり、発売中止になったセデスG®の後継薬である**ＳＧ配合顆粒®**です。

この薬には１ｇ中にイソプロピルアンチピリン(NSAIDs；150mg)、アセトアミノフェン(250mg)、**無水カフェイン(50mg)、アリルイソプロピルアセチル尿素(60mg)**が含まれています。ＳＧ配合顆粒の添付文書での説明では**無水カフェイン**は「**中枢神経興奮**作用で神経機能を活発にして、不快感等の疼痛反応を除去することにより、疼痛を緩和し、更に血管性頭痛に対しては**脳血管を収縮**して鎮痛作用を示す」とあります。**アリルイソプロピルアセチル尿素**は「穏和な**鎮静薬**で、痛みに伴う不安、不快感、恐怖心等の疼痛反応を除去することにより疼痛を緩和するとともに、鎮痛薬の作用を増強する」とあり1.、2.で示してきた薬理作用の内容とほぼ同じでした。

## 4. では、併用すると「どちらの薬が脳神経に優位な効果を示すのか」が気になります。

副作用の頻度などが明記されているＳＧ配合顆粒®インタビューフォームの副作用欄から**薬理作用型**副作用の種類をみることで、どちらの成分が優位に作用しているのかが分かるかもしれません。

**重大な副作用**：ほとんどが**薬物過敏型**副作用と考えられ、唯一、**喘息**が配合成分の一つイソプロピルアンチピリン(NSAIDs)による薬理作用型副作用と考えられました。

**その他の副作用**：精神神経系の副作用から１％以上のものをあげると**眠気**(7.9%)、**ぼーっとする**(4.5%)、**倦怠感**(2.6%)、**ふらふらする**(1.1%)の４つがありました。

副作用の症状からみると、どうやら**脳神経を抑制**する傾向が強いように思えます。つまりアリルイソプロピルアセチル尿素の鎮静作用が無水カフェインの興奮作用を上回っていると考えられます。

そこで、あえて併用する意味をまとめると

**無水カフェイン**：脳血管収縮による頭痛改善が期待できる。しかし中枢興奮による効果はアリルイソプロピルアセチル尿素の鎮静作用(興奮抑制作用)に負けるため期待できない。

**アリルイソプロピルアセチル尿素**：穏和な鎮静作用が無水カフェインの興奮作用にまさり、精神的な影響による疼痛反応を抑えて、他の鎮痛解熱薬の作用を助ける。そして、無水カフェインによる脳血管収縮作用をおそらく邪魔しない。

あえて意味づけを試みましたが、本当に併用する意義があるのかどうかは恐らく検証されてないままにきた配合薬なのでしょう。解熱鎮痛薬にカフェインのみプラス、アリルイソプロピルアセチル尿素のみプラス、２成分の併用、２成分ともなしの４重盲検比較試験を実施すると決着はつくのでしょうが、今さら多額のお金を投入してまで、この薬を比較検証してみようという企業はないでしょう。一般用薬には複数配合の医薬品が多いですが、本当に配合する意味があるのか？そのエビデンスはあるのか?さらに医療用薬でも昔からある配合薬に配合するエビデンスはあるのか？など大いに疑問がわくところですが、特に大きな副作用もなく、とにかく効いているからとこれからも検証されることなく使い続けられる分野の薬なのでしょう。となると医療用薬はやがて同効薬の一般用薬に格下げされるかもしれません。同様に健康食品の分野でも併用意義不明の複数成分配合食品が多いようです。

（終わり）

## 379）レボドパと酸化マグネシウム　（2021 年 7 月 9 日）

先日、知り合いの薬剤師から「ネオドパストン錠®とマグミット錠®を１包化してはいけないのはなぜか？」という質問がありました。ネット検索ではネオドパストンの成分レボドパがマグミットによるアルカリ性で分解されるため、簡易懸濁はダメで、両者を一包化して内服する場合は別包にして少し時間をずらせばよいとの報告が散見されます。今回は配合変化の話になります。

### 1. 散剤での配合変化

現場を離れて久しいので質問された直後は何を聞かれたのか？と戸惑ってしまいましたがドパストン散®(レボドパの散剤)と酸化マグネシウム(カマ)の粉同士は配合変化を起こすので別に調剤するとおぼろげに思い出し、日本薬剤師会編「調剤業務指針第五版(1999 年)」を見ると、この２剤は組み合わせ散剤にする(つまり別包)という記載が見られました。一般論ですが、散剤同士を直接ふれあわせると特に湿っけた場合に反応が起こりやすくなるわけです。錠剤の潰しで混ぜ合わすのは散剤と同様に接触チャンスを増やすためダメですし、簡易懸濁法で錠剤を水で懸濁化した場合もさらに反応しやすい状態をつくるのでダメです。では今回のように錠剤同士を一包化する場合はどうでしょうか？

２剤ともコーティングされていない素錠なので、１包の中でこすれ合ううちに周囲にある湿気を吸い込んで反応してしまう可能性を否定できませんから、長期保管するような場合は別包にした方が良いと思われます。では、別包にした２剤を同時に服用するのはどうでしょうか？

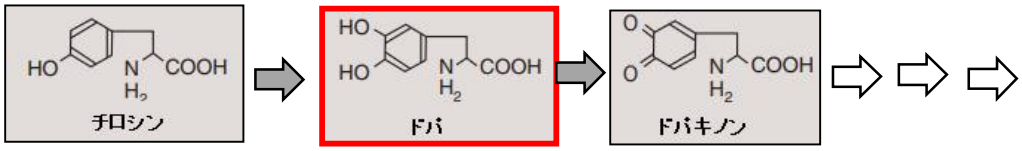
### 2. レボドパの酸性とアルカリ性での安定性

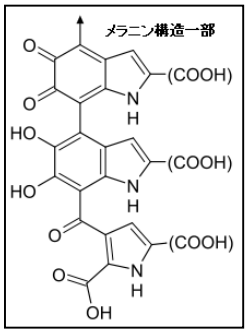
そもそもレボドパはアルカリでどのように分解されるのでしょうか？そこでレボドパの注射薬であるドパストン注射®のインタビューフォームから pH 移動試験の結果を見てみました(右表)。0.1N の塩酸液(A)と 0.1N 水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ液(B) を 10mL まで滴定して色変化や沈殿をみる試験ですが、(A)酸性液は 10mL まで入れても変化がなかったのに対して、(B)アルカリ液では 1.55mL しか入れていないのに pH9.4 で無色から微黄～褐色に着色したことが分かります。この結果をうけて「アルカリ性注射剤との混合には注意を要する」としています。さらに安定性試験の項目では「pH8、37℃、24 時間でわずかに分解物を認める」とありますのでレボドパは酸性条件では安定でアルカリ性条件では分解されると言えるのですが褐色系の分解物が何かまでの記載はありません。また**レボドパ**の飽和水溶液の液性は pH5.0～6.5 で**やや酸性**です(製品は pH 調整剤配合でかなり酸性)。

| 規格 pH 域 | 試料 pH | 試料量 mL | 1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B) mL | 最終 pH または 変化点 pH | 移動 指数 | 変化 所見 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.5～4.5 | 3.3 | 1 アンプル (10mL) | (A) 10.0 | 1.4 | 1.9 | 変化なし |
| | | | (B) 1.55 | 9.4 | 6.1 | 微黄色→褐色 |

レボドパ製剤の「その他の副作用」として「痰・口腔内粘膜・汗・尿・便などの変色(黒色など)」がよく知られているところですが、私自身は黒っぽい汗がでたという患者さんは知っていますが例数自体は少なかった記憶しかありません。この黒っぽい色素はレボドパがメラニン様色素へと変化したものと言われています。本ニュース 270 号でも記載しましたが、お肌のシミの素になるメラニン色素の合成は次のような複雑な工程(次図)をたどると言われています。

ケラチノサイト(角化細胞)が紫外線などの刺激をうける⇒ケラチノサイトからプラスミンが分泌される⇒プラスミンはメラノサイト(メラニン産生細胞)を活性化しチロシナーゼを分泌する⇒チロシナーゼはチロシンをドパに変化させ、さらにドパキノンへ変化させる⇒ここからは非酵素的に反応が進みドパクロム⇒インドールキノン⇒さらに複雑な反応をへて重合体である黒褐色物質メラニンとなる。




赤枠で囲んだドパが今回とりあげているレボドパと同じものになりますが、レボドパとカマを混ぜ合せた分包紙の中で、このように複雑な構造のメラニンが出きているとは到底考えられませんし、ましてや反応の原動力となる酵素もありません。カマによるアルカリ化の下でドパが変化しドパキノンがなんとかできて、その先で非酵素的になんらかのキノン系の着色小分子反応物ができて終わりではないかと思われます。ちなみにパーキンソン病治療薬のレボドパは、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)によるドパミンへの別コースの変換が必要なのでドパキノンが生じてしまっては薬効にはつながりません。

## 3. そもそも酸化マグネシウムのアルカリ性とは？(ここから薬学的空想話が入ってきます)

酸化マグネシウム(MgO)は水に難溶性の物質ですから、水に溶けて直接アルカリ性を示すとは思えません。従って一包化でレボドパと同居させ湿っけたとしても実際に影響が出そうなアルカリ性を示すかどうか疑問です。では酸化マグネシウムはどのような条件で溶けやすくなるのでしょう？単なる湿気だけでは溶けにくくても胃酸(つまり塩酸;HCl)なら容易に溶けます。溶けるというより解離して、次のような反応がおこると想定できます。　$MgO+2HCl \rightarrow MgCl_2+H_2O$

酸性を示す塩酸の $H^+$が水($H_2O$)に変化して胃内の $H^+$が少なくなることで胃酸が中和されます。つまり胃内がアルカリ化される方向になるのですが、強力な胃酸分泌抑制剤として知られるボノプラザンの pH≧5HTR(1 日のうち胃内 pH を 5 以上に保てる時間割合)が 73.2%です。たかがカマ(と言っては失礼ですが)が、胃内の pH をレボドパが変化を起こす pH8 まで胃内の液性を変化させるとは考えられません。

☛本当にカマが胃内をアルカリ性にするなら少なくなった胃内 $H^+$を増やそうとして非酵素的にドパの OH 基から脱 $H^+$が起こりドパキノンに変換されるかもしれません(これは私の空想です)。

胃内で酸化マグネシウムが解離するのは胃酸があってこそであり、その上で周囲をアルカリ性にするということが分かります。分包紙の中でネオドパストン®とマグミット®が反応するためには周辺に酸性の湿っけた条件が必要そうです。２)項で示したようにレボドパの水溶液はやや酸性を示すので湿っけるとレボドパ(RH)から解離したわずかな $H^+$がカマのアルカリ化を促しレボドパに影響を与える可能性はあります(空想式;$2RH \rightarrow 2R^- + 2H^+ \Rightarrow MgO + 2R^- + 2H^+ \Rightarrow MgR_2 + H_2O \Rightarrow$残 RH の OH 基が脱 $H^+$されﾄﾞﾊﾟｷﾉﾝへ…)。

## 4. 別分包にしたネオドパストン錠とマグミット錠を同時に飲むとどうなるか？

3.項で示したようにカマだけで胃内 pH をアルカリ性にまでもってはいけないと思われますので同時にカマを飲んだとしてもレボドパに変化は起こらないと考えられます。しかしカマ分子の直近領域ではアルカリ化され(多分直ぐに希釈)、たまたま近くにきたレボドパが脱 $H^+$されドパキノンに変化する可能性がまれにありそうです(マグミット®インタビューフォームの *in vitro* の胃腸薬の pH 試験では pH9.6～9.8 とあります)。それを防ぐ目的のためかどうか不明ですが、今回質問のあった事例ではマグミット錠を別包にして食前投与に、ネオドパストン錠は食後投与にして時間をずらしていました。用心のためにそのような投与時間調整もあってもよいかもしれません。以上、錠剤の一包化では湿っけない限り相互反応は起こりくいように思われましたが昔から注意喚起されている組合わせであり一包化薬は調剤室からでた後はどのような環境に置かれるかわかりませんから別包にした方がよいでしょう。(終わり)

## 378）牛乳を飲むと尿酸値が下がる？　（2021 年 7 月 1 日）

６月の症例検討会ではカルシウム含有の尿路結石症例を取り上げたのですが、その時に「ＮＨＫのガッテン！で牛乳を飲むと尿酸値が下がるという放送をしていたが、その機序は？」という質問がありました。私はその詳細を知らなかったので「そうなんだ～。知らなかったから、調べてから補足資料にしてみんなに報告します」と言ったあとの話になります。

### 1. ＮＨＫの放送内容とは

最近はインターネットが利用できるので私が若い頃と較べると容易に、かつ数多くの情報が手に入るものの、中には「これは本当か？」という情報もあります。今回はＮＨＫのホームページからの引用になりますが 2017 年 1 月 4 日の放送分のようでした。そこには「牛乳、ヨーグルトなどの乳製品は尿酸の排泄を促して血清尿酸値を下げる」とあるだけで、その根拠までは記載されていませんでした。尿酸合成の阻害なのか、尿酸の排泄自体を促進するのか、尿酸の尿細管再吸収を阻害するのか…さっぱり分かりませんでした。その他の信頼に足るかどうか分からないインターネット記事によると「牛乳タンパク質のカゼインが尿酸値を下げる」、「カゼインに含まれるアラニンが尿酸排泄を促進する」などが出てきましたが、機序そのものが記されている記事は無いように思われました。

### 2. ＰｕｂＭｅｄ検索をしてみる。

海外文献報告があるかを PubMed 検索してみました。キーワードは、**uric acid** もしくは **gout** を起点にして、**milk、casein、alanine** などを個々に組み合わせて検索してみました。これらのキーワードならばある程度の根拠のある論文がヒットすると思ったのですが、腑に落ちる論文は、なかなかヒットしなかったものの次の３つに注目しました(発表年順ではなく内容重視の順で記載)。

2004 年：PMID1514182「肉類・魚類より乳製品を多く摂取する集団は痛風発作が少ない」

1991 年：PMID2000819「カゼインの摂取で血中尿酸値が減少した」

2011 年：PMID21612743「牛乳の摂取で腎からの尿酸排泄を促進。血中アラニン濃度と相関あり」

上記アブストラクトをまとめると**『乳製品を肉や魚より多く食べている人たちは痛風発作が少ないので高尿酸血症にはなりにくいのだろう。乳製品と言えば、牛乳だ。牛乳の成分といえば乳糖や乳脂肪もあるが、中でも複雑な分子構造といえば乳タンパク質のカゼインが代表的だ。そしてカゼインを飲ませたら、どういう具合か血中の尿酸値が減少した。どうやらカゼインは腎臓からの尿酸の排泄を促進する働きがあるようだ。しかしカゼインはタンパク質だから飲ませると消化酵素で分解されるのでカゼインそのものが関係しているはずがない。それでも血液中のアラニン濃度の増加と尿酸排泄量には相関性がありそうだから、ひょっとしたらカゼイン由来のアラニンが尿酸排泄に関係しているのではないだろうか!?』**となり１)項で調べた怪しげなインターネット記事内容と合致しました。

### 3. タンパク質カゼインの中でアラニンが占める割合とは？

乳タンパク質カゼインが分解されてでてきたアミノ酸の一つアラニンが関与しているならば、肉類や魚類のタンパク質に含まれるアラニン量よりカゼインに含まれるアラニン量は、だんとつに多いだろうとまず考えるでしょう。文部科学省ホームページの日本食品標準成分表 2015 年版のタンパク質１ｇ当たりのアラニン量をみると、普通**牛乳**(ほぼカゼインとみなして)：38mg（**3.8%**）、**肉**代表(牛肉リブロース生赤肉)：70mg（**7.0%**）、**魚**代表(生さば)：70mg（**7.0%**）となっており、カゼインに含まれるアラニン含量は魚肉類のほぼ半分程度となっており、決してカゼインにアラニンが多く含まれるとは言えない結果でした。アラニンによる尿酸の腎排泄促進説を信じるならば牛乳だけでなく魚肉類に含まれるアラニンも尿酸排泄を促進するはずです。ただ魚肉類はプリン体も多く含まれるのでその代謝でできる尿酸量も乳製品より多くなりアラニンの尿酸排泄効果が相殺されている可能性が考えられます。であるならばアラニン単独とプラセボで尿酸排泄作用を比較した試験があってもよいはずですが、前述の PubMed

検索ではヒットしていませんでした。マイナー結果は論文にしたくない(？)と考えると、現段階ではアラニン自体に尿酸排泄促進作用があるかどうかは判断できないと考えます。古くは 1991 年頃から牛乳は血中尿酸値を下げると報告され、最近では 4 年前にＮＨＫが冠番組で取り上げているくらいですから牛乳が血中尿酸値を下げるのはほぼ確実なのかもしれません。原因物質がアラニンでないとしたら牛乳に含まれる他の成分になりますが**『それは何か？という問題提起』**で今回のお話は終わりです。

## 4. タンパク質由来製品の効果(ここからは薬学的空想話になりますので、ご注意ください)

私の知る範囲内でのタンパク質由来の怪しげな製品には、まず医薬品ではセラペプターゼが上げられます。その次は健康食品としてのコラーゲンでしょうか。

### ①セラペプターゼ(セラチオペプチターゼ®)

かつて**ダーゼン®**という名前で販売されていた医療用医薬品であり、一般用医薬品でも風邪薬の中に含まれ長年評価不明のままに利用され続け、突如として市場から消え去った顛末は本ニュース 77 号でも紹介しました。細菌由来の酵素タンパク質が消化酵素で分解されずに吸収され、かつ異種タンパク質にも関わらずアレルギー反応をほとんど起こさず作用するのか？もともと吸収されていないのではないか？というのが当時私がいた大学病院薬剤部の考えでした。その一方、消化酵素で分解されたセラペプターゼの特殊な形をしたジペプチド等が生体に何らかの作用をしているのではないかという思いが私にはありました。ジペプチドではありませんがアミノ酸の別形態のトラネキサム酸は抗線溶・抗炎症作用を持っています(本ﾆｭｰｽ 270 号)。そこからセラペプターゼ分解物の特殊なジペプチドが抗炎症成分の本体ではないかと空想したわけです。結局、当時はトラネキサム酸の新たな可能性を求めて研究テーマを替えた覚えがあります。さらに、この薬は効かないという否定的な証明より、この薬は効くという医療に貢献する証明をする方が研究者としてのやりがいがでるだろうなと思った記憶もあります。

### ②コラーゲン

本ニュース 273 号でコラーゲンを取り上げました。セラペプターゼは分子量約 5 万の一本鎖の酵素タンパク質でしたが、コラーゲンにいたっては三本鎖の分子量 30 万という巨大タンパク質です。これを健康食品として食べて、そのまま吸収されることはまずあり得ないという発想は想像に難くないでしょう。三本鎖タンパク質を分解するには金属イオンを配したマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が作用しなければなりません。消化酵素のタンパク質分解酵素の中ではトリプシンのみがある程度コラーゲンを分解してくれるようです。一方、この過程で生じた**プロリン-ヒドロキシプロリン**や**ヒドロキシプロリン-グリシン**という特殊なジペプチドが最終的に体内のコラーゲン合成促進作用を示すという報告があります(皮革科学. 56, 71-79, 2010)。内服用タンパク質製品がそのまま吸収されることはあり得ず、いったんは消化酵素によって分解されアミノ酸もしくはジ(トリ)ペプチドの形となり吸収され、体内で種々のタンパク質の原料として利用されるというのが一般的な考え方かもしれませんが、前述の報告から特殊な構造のジペプチドなどが生理活性物質として働く可能性はありそうです。

と考えた時、カゼインが分解された後で生じた特殊なジ(トリ)ペプチドが尿酸トランスポーターを阻害するような効果を持つかもしれないと空想したわけです。ちなみに尿酸の分子量は 168、アラニンのジペプチドの分子量は 159 で非常に近いのですが、残念ながら分子構造が違うようです。　　(終わり)

☛2024 年 7 月現在、健康食品でコラーゲンを低分子にした製品が販売されていますが、果たしてその効果はいかに？

## 377）黒猫ものがたり（薬とは関係の無い話）　（2021 年 6 月 25 日）

かつて長年暮らしていた家を引っ越すことになった時、最後の日に何もなくなった家の最終点検をしていると、幼かった子供達との思い出もさることながら、至るところの壁紙がささくれ立ち、めくれ、黒ずんでいる部分さえあるのを見て、改めてこの家で１９年４カ月暮らした猫がいたことを思い出した。全身黒い毛で覆われていたので名前は「クロ」だった。

### 1. 出逢い

ある日、仕事を終えて玄関戸を開けると目の前に金網をかぶせた箱が置いてあり、中をみると２匹の子猫が「ニャー、ニャー」と小さな声を上げていた。「なんじゃ、これは！」というのが私の第一声だったような気がする。小学１年生になって間もない娘が近所にいた捨て猫を見つけ、あまりに可愛いので隣に住んでいた祖母に頼んで連れ帰ってきたという。「飼ってあげましょうよ」と孫娘をかわいがる母の願いを私は断れなかった。母は無類の動物好きで私も幼い頃から動物と慣れ親しんできたせいもあった。大人の手の平に一匹が丁度乗る位の小さな猫たちだった。娘は黒い猫を「クロ」、茶系縞模様の猫を「タマ」と名付けた。しばらく２匹とも我が家で飼っていたが、成長してから、けんかが絶えなくなり「クロ」を我が家で、「タマ」を父母の家で飼うことになった(後年、父が死に母が施設に入ってまもなく、タマは家を脱走して行方不明となったので、以下はクロの話になる)。

### 2. 猫は意外と賢かった！

我が家の玄関は広めだったので、そこに猫用のトイレを設置した。ちゃんと所定の場所でトイレをさせるのにどれだけ時間がかかるのか不安だったが、１、２回粗相をした尿などの臭いとトイレを関連付けさせると自分たちからトイレに行くようになったのには驚いた。「猫は意外に賢い！」と実感した瞬間だった。そして、犬のように「お手」とエサを前にした「待て」を覚えさせると、ちゃんとできるようになった。野良猫あがりだったのを家猫として育てるつもりだったが、そのうちアルミサッシの窓の留め具を巧みに倒し、さらに窓の戸をくいっと手で開けて、少し開いた窓から外へと出て行くようになりだした。留め具についているストッパーをしていても巧みに外して外出する。外へ出たい願望からやたらと窓際でジャリジャリとひっかき回すとストッパーを含めた留め具が解除され、かつ窓を開いて外へでて行けることを学習できたのだ。クロがたまたま見つけた行動なのか、我々の動作を見て「外に出られる」と思って覚えた技なのか…ともかく猫の頭の良さを実感した。そんなクロだったので、家の洋間のドアのハンドル形式の取っ手は当たり前のように飛びついて開けるし、和室のふすま戸や障子戸は手でくいくいやりながら開けるので、家中どこでも行き放題だった。さすがに防犯の意味も含めて、それはイカンだろうとサッシ窓には泥棒よけの固定具をセットし、入ってこられて困る部屋のふすま戸には侵入防止用のフックまで仕掛けなければならなかった。

### 3. 傷ついた動物は静かに休息する

クロが自由に外出していた時期、クロが雄猫だったせいか、外のやんちゃ猫とよくケンカをして戻ってきていた。ある日、耳の一部を剥ぎ取られ、かつ全身血だらけで戻ってきたことがあった。当時、あてがわれていたケージに自ら入っていき、食事には目もくれずひたすら自分の寝床で静かに眠っていた。これが傷病の基本的治療法だと私は納得した。とにかく体を休息させひたすら体力の回復を待つという手段は動物が本能的に身につけた治療法のようだ。薬という物質は動物の本来もつ治癒力を補佐するに過ぎないものなのだとつくづく思ったできごとだった。クロが絶対に外に出られないような工夫をして完全なる家猫にしたのは、このような事件があったからだった。

## 4. 猫は爪とぎをしたがる！

若き頃のクロはよく廊下を駆け回った。時には天井近い壁紙にも駆け上がり暴れまわる。当然、壁紙は傷つく。おまけに猫は爪とぎをする。特に壁の角やソファの角の布を集中的に攻撃する習性あるようだった。マタタビ入りの専用の「爪とぎ道具」を与えてもしばらくはうっとりとそれに夢中になるが、壁紙への爪とぎを止めようとしない、さらにくねくねと体をこすりつけるので壁紙自体が黒っぽくなっていく。おまけに臭い付けと言われるシュー！もある。さすがにこれはいかんと去勢手術をしてからはこの臭い付けはなくなったが、異臭はしばらく残ったままだった。もう１匹の拾い猫のタマも両親の家で高価なソファーセットをボロボロにしていた。テレビで可愛い猫の紹介をしている人たちがいるが、部屋の壁紙はボロボロなんだろうなあと思いながら見ている。クロが亡くなってずいぶん経つが、家を引っ越すにあたりまざまざと残る猫の痕跡だった。もう一つあるある出来事を紹介すると猫は舌を使ってよく毛づくろいをする。そして胃の中でまとまり毛玉になった自分の毛を不定期に吐き出す習性がある。それが食後に重なるとゲーゲーと形を保ったままのキャットフードと共に毛玉を吐き出す。もっとゆっくりと喰えばそんなことにならないだろうと声をかけてもニャンともならなかった。

## 5. ネコの気分しだいで結構なついてくれる

「クロ」と呼びかけても来てくれない時が多かったが、たまに来てくれることもある。膝にのってくつろいでいる時もある。寝ている時は必ずと言ってよいほど布団の中に入ってくる。私の寝所には入って来られないようにしていたので基本的に娘の部屋に入って一緒に寝ていたようだ。冬場は居間のこたつの中で終日くつろぎ、喉が渇くと水を飲みに廊下においてある水場にのそのそと向かい、また戻ってきてはこたつの中で暮らしていた。しかし居間の戸は開けるが閉めることはしないので、いつも人間が寒さ対策で閉めにいかねばならなかった。それでも「ニャー」と言いながら相手をしてくれると可愛いものだった。

## 6. 老いてもなお自分をつらぬき通そうとする

十年以上も過ぎてくると老いも目立ち始める。まず角膜が白く濁りだしてきた。いわゆる白内障だろうが特に獣医に診せることもしなかった。室内猫と化した「クロ」にとって家の中はぼやけて見えていても本能的に色々な場所を理解していた。トイレに行きたい時はちゃんと玄関のトイレまで行ってしてくれる。しかし１９歳前後になるとあやしくなってきた。足取りもヨタヨタとなり明らかに老化現象が進んでいた。それでもヨタヨタとちゃんとトイレに行っていたが、やがて途中でお漏らしをするようになってきた。尿意や便意に対する歩行能力が追いつかないのだ。それでもトイレに行こうとする姿は健気だった。やがて居室にいると廊下でバタンと物が倒れる音がしだした。足もと不如意の「クロ」がバランスを崩して倒れていた。それでもヨロヨロと立ち上がりトイレに行こうとする。

やがて廊下で横たわったままのクロを発見する。当時は妻と娘の三人暮らしだったが、皆仕事をもっており帰宅後に発見した形となったので、何時に亡くなったのかは分からなかった。

近くの動物の葬儀屋で荼毘にふすことになった。とても僧侶とは思えない従業員のおばさんが僧衣を着て「般若心経」を唱え出す。推定年齢は１９歳４カ月、人間に換算すると９３歳の爺さんになる。私の父や母よりも高齢で召されていった。

「クロ」がいなくなってから、２年ほどしてから「セキセイインコ」を飼いだした。私の今の年齢で猫や犬を飼うと、もし彼らが２０年近くも生きると我々が認知症になって飼育放棄状態になるかもしれないからと思っての鳥さんの選択だった。（終わり）

## 376) 血清カルシウム（Ｃａ）値　（2021 年 6 月 25 日）

６月の薬局薬剤師学習会では甲状腺摘出患者さんの症例を取り上げたのですが、その際に出た血清Ｃａ値に関するアレやコレやの話になります。

### 1. 血清カルシウム（Ｃａ）値は厳密にコントロールされている。

どの解説書をみてもの話ですが、血清Ｃａ値は**副甲状腺ホルモン「ＰＴＨ」**(Ca 値↑)、**ビタミンＤ３**(Ca 値↑)、**甲状腺ホルモン「カルシトニン」**(Ca 値↓)により 8.4～10.4mg/dL という狭い範囲内に収まっています。薬剤性や病的に高Ｃａ血症や低Ｃａ血症になると次のような症状がでてきます。

| | | |
|---|---|---|
| **低Ｃａ血症** | 軽度 | 手足の震え、筋肉の脱力感、痙攣、しびれ |
| | 高度 | テタニー(口唇・舌・手指・足の感覚異常)、不整脈・ＱＴ延長 |
| **高Ｃａ血症** | 軽度 | 便秘、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、腸閉塞 |
| | 高度 | 骨格筋筋力低下、情緒不安定、錯乱、せん妄、昏睡、多尿 |
| | 重度 | 心電図異常(ＱＴ短縮)、腎障害、腎不全　など |

### 2. 尿路結石の発症防止にはＣａを積極的に摂取する。

Ｃａは結石の材料の一つなので摂取すると悪いのではと思うのですが、実はそうではなさそうなのです。尿路結石にはいくつか種類がありますが、その**８割**を占めるのが**シュウ酸Ｃａ結石**(一部リン酸Ｃａ結晶も混在する)です。シュウ酸は食材に多く含まれ、特にホウレンソウが有名ですが肉類にも多く含まれています。腸管の中では食材由来のシュウ酸とＣａが結合して難溶性のシュウ酸Ｃａを作り、それが吸収されないまま便と共に排泄されます。もしシュウ酸Ｃａ結石予防のためにＣａのみを控える食事をしていたら、どうなるでしょうか？相対的に過剰になったシュウ酸が吸収され、尿中へと運ばれ、そこでシュウ酸Ｃａの結晶を析出させてしまうことになります。予防のためにＣａを控えていたのに、それが逆効果になりうるという話で、最近ではＣａ積極的に摂取した方が良いと言われています。ただ今回の症例は尿路結石が出来たために併用していた乳酸Ｃａ剤が中止になった例でしたので、正しくは「シュウ酸を含む食材を控え、食事からのＣａは摂っておく」が妥当だと思われました。

### 3. シュウ酸Ｃａとシュウ酸Ｍｇ

マグネシウム(Ｍｇ)はＣａと同様の２価イオンなので、シュウ酸と結合して**シュウ酸Ｍｇ**という水に**難溶性**の物質が作られます。したがってシュウ酸Ｍｇも尿路結石の原因になりそうですが、Ｍｇは尿路結石予防に役立つとされています。**酸化マグネシウム**(通称、カマ)は制酸薬や便秘薬として有名ですが、実は効能・効果に「尿路蓚(ｼｭｳ)酸カルシウム結石の発生予防」があります。この目的で使用している患者さんを私自身は知りませんでしたが他の二つと比べると治療のエビデンスレベルは低いようです。

難溶性のシュウ酸Ｍｇが尿中で作られるにも関わらず、なぜシュウ酸Ｃａ結石を予防できるのでしょうか？これまで深く考えてこなかった機序が次になります。

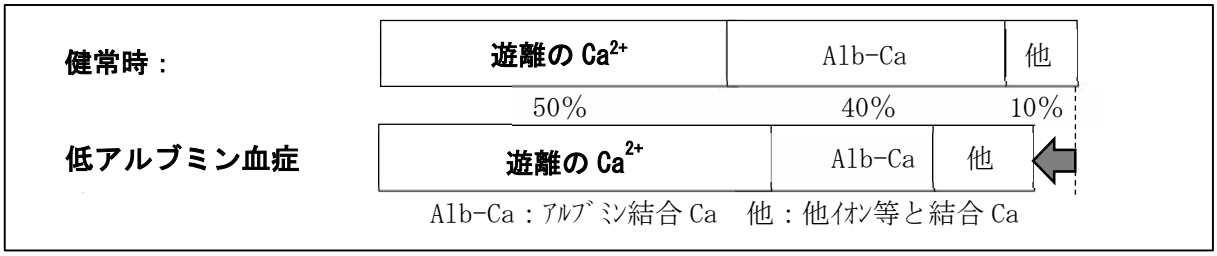
**腸管**の中で出逢った食事由来のシュウ酸とＭｇは結合して難溶性のシュウ酸Ｍｇを作ります。難溶性なので吸収されず便と共に体外へ排泄されます。体外に排泄された分、吸収されるシュウ酸量は減少し、尿中でのシュウ酸Ｃａ生成量も減少して、結石生成予防につながります。また**尿管**内に分泌されたシュウ酸は、ＣａとＭｇと競合しながら結合してそれぞれシュウ酸Ｃａとシュウ酸Ｍｇを生成します。シュウ酸Ｃａは結石になり得ますが、シュウ酸Ｍｇは難溶性ながらもシュウ酸Ｃａより水に溶けやすいため結晶を析出しにくく結石にならないままに尿と共に体外へと排泄されます。したがってカマの投与で相対的に尿中のＭｇ量がＣａ量より増えれば増えるほどシュウ酸Ｃａ結石ができにくくなるという機序

のようです。ちなみに２０℃における水１００ｇへの溶解度は**シュウ酸Ｍｇが０．１０４ｇ**に対して**シュウ酸Ｃａは０．０００６７ｇ**と溶けやすさに１５０倍ほどの差があります。数字だけ見るとシュウ酸Ｍｇもなかなかに溶けにくい物質ですが、この差が**結石になるかならないかの差**になるのでしょう。

## 4. 血清Ｃａ値の評価

厳密にコントロールされている血清Ｃａ値ですが、病気や薬剤で数値が変動する場合があります。また見かけ上、血清Ｃａ値が減少していてもＣａの生理作用上問題のない濃度域もあるようで、そのようなケースとして血清アルブミン量が関係している場合があります。血清アルブミン値の基準値は 3.8～5.2ｇ/dL ですが、このアルブミン量が減少している時に見かけ上、血清Ｃａ値が低下します。

血液中でのＣａは、遊離のＣａ$^{2+}$イオンの形、アルブミンと結合した形、その他の陰イオンと結合した形の３形態で存在しています。その比率は下記のように５：４：１とされています。この中で生理活性のあるＣａは遊離のＣａ$^{2+}$イオンになります。




今回利用した「処方箋のなぜを病態から推論する、じほう、2019 年、152p」によると、何らかの原因で低アルブミン血症状態になると全体のＣａ量も低下する一方で、遊離のＣａ$^{2+}$が増えてくるとの記載があります。血清中のＣａの全量は減るのに生理活性をもつ遊離のＣａ$^{2+}$が増えてくるのですから、血清Ｃａ値の結果をどのように評価すれば良いか分かりません。そこで考え出されたのが、その人のアルブミン値が正常だった場合の血清Ｃａ値になるでしょう。それによって遊離のＣａ$^{2+}$を５０％として考えようというわけです。その補正Ｃａ値を求める推算式(Payne の式)は次のようになります。

**補正血清 Ca 値(mg/dL)=実測血清 Ca 値(mg/dL)＋｛4-血清アルブミン値(g/dL)｝**

たとえば血清Ｃａ値が 8.0mg/dL と基準値を下回っていて、血清アルブミン値が 3.5g/dL であれば、補正血清Ｃａ値は 8.5mg/dL でぎりぎり基準値内と考えてもよいとなります。ただあくまでも推測値なので補正血清Ｃａ値が 8.0mg/dL を下回る場合は高度な低Ｃａ血症の可能性があるとされています。

## 5. 低アルブミン血症になる時とは

前項で紹介にした血清Ｃａ値に影響を与える低アルブミン血症はどのような場合に生じるのでしょうか？ここでは肝臓と腎臓由来の低アルブミン血症を紹介します。

**①重篤な肝臓機能障害**

アルブミンは肝臓で合成されるタンパク質になります。従って肝硬変などの重篤な肝機能障害があるとアルブミンの合成が弱まり、低アルブミン血症となります。

**②透析を必要とする末期腎不全状態**

透析患者さんは一般に低栄養状態とされていますが、根本的に栄養摂取量が少ない飢餓状態のような低栄養ではなく、(おそらく腎臓の)**炎症が関与**しているとされます。インターロイキン 6，8，1B，18 やＴＮＦαなどの炎症性サイトカインの影響で**異化亢進**が進み、筋肉や脂肪組織などのタンパク質やエネルギー貯蔵が低下し、さらに透析による血液中のアミノ酸の喪失もあります(日腎会誌 2019:61(5)590-595)。そうした影響を受けて血清アルブミン値が低下してきます。　　(終わり)

## 375）地球史のはなし　（2021 年 6 月 20 日）

今回は薬とは関係のない話になります。私の趣味に山歩きがあるのですが、山策中に変わった岩や石、露頭などを見ることがあり、何に由来する岩石なのだろうと思う時があります。コンパクトな岩石図鑑を見たところ、地上にある様々な種類の石や岩は元々がマグマ由来らしいということが分かりました。ではマグマとは何？と考えた時に明確な知識をもっていないことに気が付きました。そこで中公新書の鎌田浩毅著「地球の歴史(上中下)」(2017 年)を参考にして自分なりにまとめてみました。

### 1. 宇宙の誕生と太陽系の誕生

今から**１３８億年前**、**宇宙**が何もないところ(既にこの概念に私は付いていけない)に突然「極微小」の大きさで生まれ、その $10^{-43}$ 秒後(ほぼ同時)には大爆発(**ビッグバン**)を起こし、宇宙は現在も果てしなく拡がり続けている(そうです)。初期の段階で水素(原子番号 1)とヘリウム(同番号 2)が大量にでき、さらにリチウム(同番号 3)ができた。３億年経過する間に霧状になった原子同士が集まり融合し雲状になり、やがて固形化して多くの銀河が生まれた。

**５０億年前**、ある銀河の中の一つの星として**太陽**が生まれた。周辺の水素やヘリウムを引き寄せ十分に凝縮し核融合を起こしている非常に熱い天体だ。極端に重い太陽の引力に引き寄せられるように周辺の霧や雲(以下、ガス)が太陽を中心として回りだす。同じ軌道上にあるガスはお互いに混じり合い融合する。原子同士の融合でさまざまな原子が形づくられたが、中でも鉄がもっとも安定で宇宙に多く存在している。やがて重くなり引力が強くなった**岩石惑星**(水星、金星、地球、火星)は太陽の近くを回り、より軽い**ガス惑星**(木星、土星)は太陽の遠くを回りはじめ太陽系が形成された。さらに土星より遠方にあるガスが氷結した天王星と海王星は**氷惑星**として分類されている。

### 2. 地球の誕生と大陸移動

今から**４６億年前**に**地球**が誕生する。内部では水素とヘリウムの核融合が絶え間なく起こり、なにもかもが高温で溶けた状態のマグマで覆われたマグマオーシャン(マグマの大洋)だった。あまりの高温のため水はマグマの中に溶け込むか水蒸気のまま空中にあった。**４０億年前**になると地球の温度が下がり始め、地表が固まりだし、そこへ空中の水蒸気が雨となって降り注ぎ、さらに海水となって地表全体を覆った。この時期、陸地はまだ存在していない。

地球は地表から中心に向かって**地殻、マントル、外核、内核**で構成されている。地殻は硬い岩石で構成され、マントルは核に近づくほど熱く(3000℃)なり固体ではあるが流動性をもった岩石でできている。外核は 5000℃以上の液体、内核は圧力が極めて高く固体になっており 6000℃以上の高温である。さらにマントル内では地殻周辺の冷えと外核周辺の熱さとの温度差で流動性岩石の**対流**が起きている。

海の下の地殻には、まだ大きくはない**岩板(プレート)**がいくつかできて、それがマントルの対流の影響を受けてぶつかり合い盛り上がった部分が小さな陸地や島となった。陸地の地殻は海底にある地殻より密度が小さく軽いため、陸地部分のプレートと海底のプレートがぶつかり合うと密度が大きく相対的に重い海底プレートが陸地プレートの下に沈み込んでいく。

地球が冷えるに従いプレートは大きくなり、小さな陸地や島がぶつかり合う規模は大きくなり、いくつかの大陸を形成した。**１９億年前**には陸地の８０％以上が集まった**ヌーナ超大陸**ができた。現在の大陸が複雑に絡み合った形である。プレートの移動によりヌーナ超大陸はやがて離散しはじめ３～９億年の単位で**ロディニア、ゴンドワナ**という超大陸が集合しては離散し、**３億年前**に**パンゲア超大陸**が出現する。その後この超大陸は**ローラシア大陸**(北米大陸、アフリカ大陸、ユーラシア大陸)と**ゴンドワナ大陸**(南米大陸、南極大陸、オーストラリア大陸、インド半島部)の南北２つに分かれ、さらにそれぞれが分離して現在の５大陸になった。現在の５大陸はパンゲア超大陸の離散状態であり、今後はプレートの

活動により**２億５０００万年後**には北極周辺に５大陸が集まった**アメイジア超大陸**ができるとコンピューターがシミュレーションしている。億年単位で考えると領土自体が形を変えているので領土問題は一から考え直さないといけない課題と言えるだろうが、それまで人類が存在しているかどうかは疑わしい。初期人類が地球上に誕生したのが７００万年前とされている。また、我々**ホモ・サピエンス**が誕生してからようやく**２０万年**である。この間、少なくとも２２種類の人類が全滅している。最も長く生存していたのは１８０万～３万年前までの１７７万年に渡り存在したホモ・エレクトスである。この地球上で２００万年目の新年を迎えた人類は未だいないのだ。

## 3. 地球の将来

大陸の離散と集合は地殻のプレートの移動が絶えず起こっていることで生じる。またプレート移動はマントル内での大きな対流によって引き起こされる。マントルの上昇によって地球内部に含まれる水分は地表に放出される。大陸のプレートと海洋のプレートがぶつかる際には海洋のプレートが大陸のプレートの下に沈み込む。この時、海水も一緒にマントル内へ引きこまれる。数十億年前の地球がまだ高温だった頃はマントルから出てくる水量が引き込まれる水量より多かったが、現在はマントルへ引き込まれる水量が上回っている。その結果、１０億年ほど経つと地表から水がなくなり、地球内部に貯まるという試算がある。さらに今後、地球内核の核融合が衰えて内部温度が低下してくるとマントルの対流も起こらないので、地球の地下から地表への水の供給はなくなり、地下に大量の水を残したままとなる。海のない今の火星が、この現象と同じ行程をたどったと言われている。いずれにしても水がなければ生物は生きていけない。領土問題の後には水不足による地球上の全生物全滅の日が待ち構えている。

## 4. 太陽の寿命

太陽ができてから５０億年を経過した現在、太陽の中心部では水素がさかんに核融合をしてヘリウムに変化している。ヘリウムの方が重いので引力によってヘリウムが中心部へ水素が外側へ押しやられて、やがて太陽は膨張していく(赤色巨星)。それは地球どころか火星まで飲み込んでしまうと言われている。これは５０億年後に起こる現象だそうだ。やがて太陽の水素の核融合が終わりエネルギーを生み出すことができなくなるため収縮して白色矮星となって太陽は１００億年の寿命を閉じる(らしい)。

生き残った地球人が１０億年後の水不足を解消する手立てを発明していても５０億年を経ないどこかで太陽に飲み込まれて地球自体がなくなってしまうのである。その前に天王星の外側に散在しているという彗星たちのどれかが地球にぶつかって、もっと早く寿命が尽きてしまうかもしれない。

## 5. まとめ

マグマについて調べるはずが壮大な宇宙の話にまで飛びましたが、物理学者たちは地球の行く末や人間の行く末を、つまり自分たちを含めた地球の滅亡を冷徹にみているのだなあと感心しました。誰も過去を実際に見たわけではなく、将来も見てきたわけではないにも関わらず、このような結論を導くのが、ホモ・サピエンスが２０万年かけて築き上げてきた科学の力なのでしょう。ひょっとしたらホモ・サピエンスは２００万年を超えて生き残る最初の人類になるかもしれません。

それにしても数億年後のことは人生１００年の今を生きている我々一般人にとっては、どうでも良いことで、目の前にある様々な日々の問題を解決していきたいものです。我々がいつか死を迎えるのが確実なように、地球や太陽もいつかは死を迎えると考えておけば良いのでしょう。

（終わり）

## 374）夜尿症治療と体内時計　（2021 年 6 月 20 日）

先月は小児の夜尿症の症例検討をしたのですが、今回はその中の話題からになります。

### 1. 小児の夜尿症治療のアルゴリズムから(夜尿症診療ガイドライン 2016 年より)

詳細は省きますが、大まかな治療ステップとしては①生活指導⇒②アラーム療法 and/or デスモプレシン療法⇒③他の薬物療法⇒④他の療法と進んでいきます。生活指導の徹底で約１割の夜尿症患児に夜尿解消がみられるそうです。生活指導などを実施しても 3～6 カ月改善が見られない時にアラーム療法とデスモプレシン(ミニリンメルト®口中崩壊錠)療法のどちらか一方もしくは併用が実施されます。

1. **アラーム療法**：尿漏れを感知する器具をパンツ内に装着し夜間就寝時に尿漏れをするとアラームが作動します。患児が目覚め、アラームを自分で止め、起き、残りの排尿をトイレですませ、患児自身が下着などを着替え、再度アラームをセットし再び眠りにつくという作業をさせます。患児自身でこれらの一連の行為をさせるのが主眼になるようです。親が介入したりするとアラーム療法は不調に終わるケースがあるようです。付き合わされる親も負担なのでアラーム療法の３割は中断してしまうそうです。
2. **デスモプレシン療法**：抗利尿ホルモンの誘導体の薬剤で就寝中の尿産生量を減らす作用がありますので、寝る前に服用させて夜尿を抑える薬になります。アラーム療法と比べると親の負担も少なく手軽で、かつ即効性もあるとされていますが、薬物治療になるので副作用には注意が必要になります。夜尿症に利用される薬剤は何種類かありますが、**デスモプレシン**による治療は薬物療法の中では**第一選択薬**になります(関連記事；本ニュース 275 号)。

### 2. アラーム療法とデスモプレシン療法の利点と欠点

「日経 DI 医師が処方を決めるまで。2021 年 4 月号」から各療法の利点欠点は下表になります。

| | デスモプレシン療法 | アラーム療法 |
|---|---|---|
| **利点** | ・治療が手軽<br>・即効性あり<br>・夜間飲水制限ができていれば安全(リスクは水中毒の恐れ) | **・治療終了後の再発率がデスモプレシン療法より低い**<br>・安価である<br>・安全である |
| **欠点** | **・治療終了後の再発率がアラーム療法より高い** | ・効果がでる迄に時間がかかる<br>・手間がかかりモチベーションの維持が必要 |

ここで気になったのは手間のかかるアラーム療法が治療終了後の再発率でデスモプレシン療法よりも低くなる点です。双方ともに生活指導後の第一選択の治療法なのに何故そうなるのでしょうか？

### 3. 体内時計について

いきなり出てきた体内時計の話ですが、夜尿症の原因の一つに体内時計の一部がうまく機能していないことが挙げられています。体内時計とはサーカディアンリズムの基になる脳内器官です。体内時計によって体の多くの機能はおよそ１日周期で強弱を繰り返しているというものです。サーカディアンリズムは日本語で**概日リズム**（おおよそ１日のリズム）と略されているように人間の場合は約２５時間周期で朝の光を目にすることで２４時間にリセットされ地球の自転に合わせた生活が可能になります。

**親時計**とも言われる体内時計は視床下部にある**視交叉上核**という神経細胞の集まりにあることが分り、その中に**時計細胞**があり、さらにその中に**時計遺伝子**が存在しています。遺伝子といえばリズムを

刻むのは蛋白質になりますが、ここでの機序は分子生物学的に解明されており詳細はさまざまな書籍をご覧ください(Foster,R.G.共著「体内時計のミステリー2020年」など)。

視交叉上核は３５の脳部位に直接投射されていると言われ１００種類以上の神経伝達物質やサイトカインなどを放出します。視交叉上核がある**視床下部**は、直下にある**下垂体**へ独自のホルモンを供給し、その刺激を受けて下垂体は種々の**下垂体ホルモン**を分泌させます。つまり下垂体ホルモン分泌は視交叉上核にある体内時計の制御をもろに受けると言ってよいでしょう。

## 4.抗利尿ホルモン（ＡＤＨ：バソプレシン）の分泌パターン

**バソプレシン**は下垂体**後葉**から分泌されるホルモンですが、**コルチゾール**などの下垂体**前葉**内で合成されるホルモンとは異なり、視床下部内で合成されてから後葉に運ばれるタイプです(ｶﾞｲﾄﾝ生理学2018年)。そして視交叉上核には**バソプレシン産生細胞**が多いとされています。バソプレシンは体内時計による調律で分泌されるホルモンになり、通常は夜間就寝中に分泌が多くなり、昼間は分泌が減少するパターンを示します。言い換えると夜間の尿量産生が減るため「おねしょ」をしにくい仕組みになっていると言えます。他の要因として膀胱排尿筋の弛緩による蓄尿も関与しますが、夜尿症の原因の一つとしてバソプレシンの概日リズムに外れた分泌が考えられるわけです。

一般にバソプレシン分泌が夜間に多くなるようにシフトしてくるのは**２歳**くらいからと言われていますから、個人差はあるでしょうが、さらに数年かけてバソプレシン分泌の概日リズムが成熟完成していくものと考えられます。

## 4.アラーム療法がデスモプレシン療法より夜尿再発率が低い理由とは？

「夜尿症診療ガイドライン2016」から両療法の治療終了後の再発率の項目をみるとデスモプレシン療法とアラーム療法のリスク比は**1.42倍**(95%CI;1.05～1.91)でデスモプレシン療法の再発率が有意に高いという報告とデスモプレシン療法より再発が 1/10 少ないとする報告を紹介する一方でアラーム療法終了後の再発率が有意に高い(27%対 54%、p=0.007)とする報告も紹介されていますが、一般にアラーム療法の再発率が少ないとされています。アラーム療法の作用機序は完全に解明されていませんから、アラーム療法終了後の再発率が低い理由を抗利尿ホルモン分泌と体内時計の関連で**想像**してみましょう。

**前提：夜尿症患児の抗利尿ホルモン(バソプレシン)の概日リズムは未熟なままである。**

**①デスモプレシン療法：**夜間に分泌不足になっているバソプレシンの代わりに同じ作用をするデスモプレシンを夜間に多くなるように外から体内に入れるので、対症療法的に効果はすぐに出てくる。しかしバソプレシン分泌に関する体内時計には積極的な成熟を促さないか、弱く成熟を促す程度でしかない。治療を終了しても体内時計が成熟しきっていないのでおねしょを再発しやすい。

**②アラーム療法：**夜尿ちょい漏れの時にアラームで覚醒させ、その後の処理も自分で行わせるという一連の完全覚醒状態を作ることが体内時計の成熟につながる。治療を終了した時には体内時計が成熟に近い状態にまで完成しているのでおねしょを再発しにくい。またアラーム療法でも再発を起こしてしまう原因はバソプレシンの概日リズム以外の膀胱排尿筋などを調整する自律神経系の未発達が関与しているのではないかと推察される(これはデスモプレシン療法でも同様と思われる)。

アラーム療法は時間がかかり保護者の手間もかかるため30%がドロップアウトしますが、アラーム療法の失敗例の原因で患児を完全に覚醒させないまま保護者がいろいろと手伝ってしまう点も指摘されているので、ここからも完全覚醒と体内時計成熟には関係があるように思えてきます。

(終わり)

## 373）「登録販売者への相談」への謎　（2021 年 6 月 12 日）

定期的に登録販売者向けの学習会をしているのですが、私自身はその道の専門家ではないので時々エッと思う発見をする時があります。今回はその周辺の私だけが知らなかったかもしれない話になります。

### 1. 一般用医薬品のビタミン類の位置付け

一般用医薬品は数種類の成分を配合した薬が多いため、ビタミン類は様々な薬効分類の中に入っていますが、主薬(主役)になれるは**滋養強壮保健薬**の分類の場面でしょう。滋養強壮保健薬は「体調の不調を生じやすい状態や体質の改善、特定の栄養素の不足による症状の改善または予防等を目的」として使われる医薬品になります。ビタミン類やカルシウム、アミノ酸、生薬成分などがあります。

ビタミン類は大きく脂溶性ビタミンと水溶性ビタミンの２つに分かれ、さらに脂溶性ビタミンは３分類(ビタミンA、D、E)、水溶性ビタミンは８分類(ビタミン$B_1$、$B_2$、$B_6$、$B_{12}$、C、ニコチン酸、パンテノール、ビオチン)になります。それらはさらに塩の形やエステルの形などにより、ざっと４８成分にまで分類されて、そのいくつかがチョイスされ一般用医薬品に配合されています。

これらのビタミン類の用量や適応症は、厚生労働省医薬・生活衛生局長発の「ビタミン主薬製剤製造販売承認基準」で規定されており、最新版は「薬生発 0530 第 4 号令和元年 5 月 30 日(以下、資料１とする)」になります。

### 2. ビタミン医薬品の主薬と脇薬

滋養強壮保健薬ではビタミン類は主薬の座を射止めるのですが、主薬になれるビタミンは限定されます。つまり映画やテレビドラマなどの主役と脇役に相当する主薬と脇薬があるのです。また主薬になり得るビタミンであっても含有量の少なさによっては脇薬(脇役)になる場合もあります。資料１の別表３によると主薬になれるビタミン製剤はビタミンA主薬製剤、ビタミンD主薬製剤、ビタミンE主薬製剤、ビタミン$B_1$主薬製剤、ビタミン$B_2$主薬製剤、ビタミン$B_6$主薬製剤、ビタミンC主薬製剤、ビタミンAD主薬製剤、ビタミン$B_2B_6$主薬製剤、ビタミンEC主薬製剤、ビタミン$B_1B_6B_{12}$主薬製剤です。つまり単独で主薬となれるビタミンはA、D、E、$B_1$、$B_2$、$B_6$、Cの７分類になり、さらに組み合わせにより、ダブルもしくはトリプル主薬もありえます。

脇薬でしかありえないのは残りのニコチン酸、パンテノール、ビオチンに分類されるビタミンになります。また主薬を張れるビタミンであっても資料１の規定で１日量が少ないと脇薬になります。

さらに資料１にそれぞれの「効能又は効果」が明確に規定されていますが、その中で気になる記載が「ただし、これらの症状について、１カ月ほど使用しても改善がみられない場合は、**医師**又は**薬剤師**に相談すること」になります。主薬製剤によっては「**医師、薬剤師**又は**歯科医師**に相談すること」もありますが、滋養強壮保健薬を扱えるはずの「**登録販売者**」の名前が出ていませんでした。

### 3. これまでの商品を振り返ると

これまでの登録販売者向け学習会では「第３類医薬品ビタミン$B_1B_6B_{12}$主薬製剤アリナミンEXプラス®」と「第３類医薬品ビタミン$B_2$主薬製剤チョコラBBプラス®」を取り上げました。いずれも第３類医薬品ですから、登録販売者が取り扱える医薬品になります。それらの添付文書を見ると、確かに資料１にあったように**「効能」**の部分では「ただし、効能１の症状について、１カ月ほど使用しても改善がみられない場合は、**医師又は薬剤師に相談**すること」とありました。ところが添付文書の「効能」の前段に記載されている**「使用上の注意」**をみると「１カ月位服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師または**登録販売者に相談**すること」との記載があります。

両方の記載とも**効果が現れない時に相談する相手**なので実質同じ内容なのですが、登録販売者が一方

では消えており、登録販売者は相談を受けてよいのやら、悪いやらになっている状況です。

## 4.「使用上の注意」と「効能・効果」の登録販売者の位置付け

なぜ登録販売者が取扱いできる第３類医薬品の添付文書で相談する対象に登録販売者があったりなかったりするのかをある製薬会社さんからの情報もお借りして調べてみた結果が下記になります。

**①「効能・効果」で相談相手に登録販売者がない理由**

一般用医薬品でビタミン主薬製剤の製造販売承認に関する厚生省の通知(**昭和 63 年** 2 月 1 日)の中では当時「登録販売者」制度が無かったため、当然記載はされていない。その後の**令和元年**の改正通知(前述の資料 1)の中では、すでに登録販売者制度があったにも関わらず「医師又は薬剤師に相談すること」のままになっていた。国のお達しには従わねばならないので、製薬会社としては添付文書の「効能・効果」欄に登録販売者を今も追記できずにいる。

**②「使用上の注意」で相談相手に登録販売者がある理由**

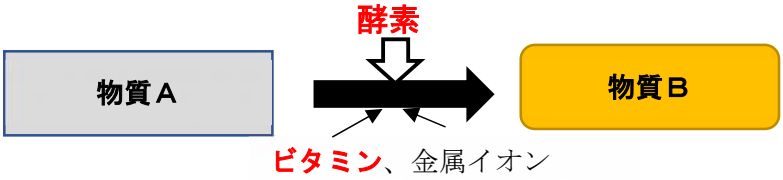
厚生労働省医薬品食品局長発(薬食発 1014 第 3 号**平成 23 年** 10 月 14 日)で一般用医薬品の添付文書が新記載様式になった時に「一般用医薬品の使用上の注意記載要領について」が発出され、「相談すること」の相手に「**登録販売者**」が追加されました。国のお達しには従わねばならないので、製薬会社としては添付文書の「使用上の注意」欄に登録販売者を追記した。

一枚の添付文書の中で通知が混在して文言の**整合性がとれていない部分が放置**されたままという典型的な「お役所仕事」と、それに追従している製薬会社の「忖度関係」を感じさせます。現時点では「効能・効果」の項目に「登録販売者」を追記する場合には、個々の製薬会社が国に対して「特例で追記を認めてください」と承認申請をしなおす必要があるようです。これは明らかに国側の怠慢だと思えるのですが…それともなにか深～い謎が隠されているのでしょうか？

（終わり）

## 【ビタミンのこぼれ話】

今回のテーマは２ページでは余白ができたので、ビタミン関連のちょいと話になります。個々のビタミンの話は別の機会に特集しようと思いますが、一般にビタミンは補酵素とも呼ばれ、酵素蛋白質が行う酵素反応(体内物質Ａを体内物質Ｂに変換する反応)を補佐する役割があるとされています。イメージ図は以下のようになり、ビタミンの他に金属イオンが関係する反応もあります。




水溶性に分類されるビタミン類は、この補酵素の役割を果たしているようですが、脂溶性に分類されるビタミンＡやビタミンＤは細胞の核内まで進入して、遺伝子レベルで作用するとされています。

## 372) ジョイクルによるアナフィラキシー　（2021 年 6 月 3 日）

2021 年 6 月 1 日付けで「**ジョイクル®関節注 30mg**」に対して「**安全性速報（ブルーレター）**」が発出されました。保険薬局には直接関係のない薬剤になりますが、今年 3 月 23 日に製造販売承認を得てから 5 月 28 日までに推定約 5,500 人に投与され、重篤なショックやアナフィラキシーショックが 10 例に報告され、うち 1 名の方は因果関係が不明ながらも亡くなられています。

詳細はブルーレター本文をご覧いただくとして、発売後わずか 2 カ月の間に症例数に対して 10 名のアナフィラキシーショック発症は異常な高頻度といえます(発現頻度は **0.18%**：10÷5500×100。もともと重大な副作用として 0.4%の発現頻度)。この数字は新型コロナワクチンの比ではありません。

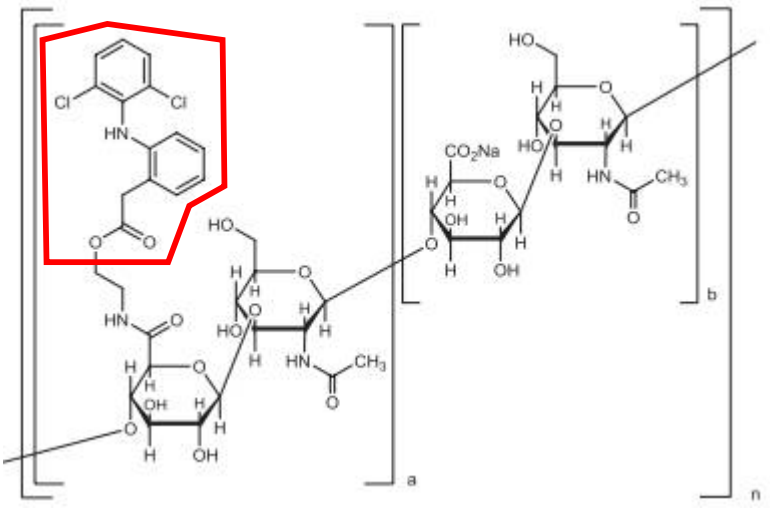
最近ニュースの話題に取り上げている NSAIDs にも関係していたので、どのような薬なのか触れてみたいと思います。

### 1. ジョイクル®関節注とは

・**一般名**は「**ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム**」で、名称から分かるように NSAIDs のジクロフェナクとヒアルロン酸ナトリウムを共有結合させた化合物です。

・**適応症**は「**変形性関節症（膝関節、股関節）**」で 1 回 1 シリンジ（30mg）を 4 週間ごとに**関節腔内**に投与するとなっています。遊離したジクロフェナクによる消炎鎮痛効果とヒアルロン酸による関節機能改善効果が期待され、長期投与も視野にはいるとされています。

・構造式は右図のように複雑ですが a の部分でジクロフェナク(赤枠部分)がヒアルロン酸と共有結合(エステル結合)をしています。a と b の比率は約 1：5 とされ、全体の分子量は約 130 万になります。



・ヒアルロン酸自体はもともと人の体(特に皮膚)に多く存在しており、従来からある関節注射(ｱﾙﾂ®注等)でも重大な副作用でショックは報告されていますが、頻度は高くないはずです。ジクロフェナクは分子量が 318 と小分子化合物ですから、単体としては通常アレルゲンになりづらいもののアナフィラキシーショックなどの重大な副作用が報告されています。一般にジクロフェナクがハプテンとして体内のキャリアたんぱく質と結合して見かけ上、巨大化した物質をアレルゲンとして認識した結果、アナフィラキシーショックを起こすとされています。

・今回のブルーレターによるとアナフィラキシーショックまたはアナフィラキシー反応を起こした 10 例中、7 例が投与直後を含む当日、1 例が翌日、2 例が不明と読み取れる記載があります。アレルゲンに対する抗体ができるには日数を必要とするため、おそらく**既に**ジョイクルに対する**抗体を持っていた**ことになります。元々変形性関節症を持っていた患者さんですから、ジクロフェナクを過去に投与されていた可能性が高く、またキャリアになる高分子化合物は通常はたんぱく質ですが、多糖類もなりうるという話ですから、過去に投与されたジクロフェナクと体内のヒアルロン酸が共有結合してできた高分子化合物に対して IgE 抗体ができたと考えると、一般的なジクロフェナクと体内たんぱく質の結合体に対する抗体もできていたかもしれませんが、前者の抗体に対する抗原そのものであるジョイクルに対して直ぐに免疫応答を示したと考えた方が妥当ではないでしょうか。**ジョイクル**は生体内巨大物質であるヒアルロン酸にわざわざハプテンとしての役割をジクロフェナクに持

たせた**抗原そのもの**の形になった薬です。そう考えるとジョイクルはアレルギー反応を起こしやすいタイプの薬と言えるのではないでしょうか？今後の推移を注意して見守るべき薬なのか、発売中止を検討すべき薬なのか、私は後者のような印象をもってしまいましたが…

## 2. ジョイクル®の関節内での作用機序

すでに大まかな作用機序については記しましたがインタビューフォームから再度まとめてみます。

### (1) 変形性関節症の関節腔内状況

**①滑膜組織でプロスタグランジン E2(PGE2)の産生亢進状態になっている。**

⇒PGE2 は炎症周辺の毛細血管を拡張するため開き気味となった血管のすき間から血管内水分が漏れ出し、炎症部の腫脹をさらに悪化させる。

**②滑膜細胞で産生されるヒアルロン酸の量が低下、分子量も低下した状態になっている。**

⇒ヒアルロン酸は皮膚、関節に多く存在し、関節では軟骨の機能維持に重要な役割を果たす。

**③軟骨細胞でのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の産生が亢進した状態になっている。**

⇒MMP は亜鉛やカルシウムを活性中心にもつたんぱく質分解酵素で、細胞外に存在するコラーゲンやプロテオグリカン等の頑丈なたんぱく質を分解する。分解をまぬがれたコラーゲンは関節では骨や軟骨の構成成分として機能維持に重要な役割を果たす。

### (2) ジョイクルを関節腔内に投与するとどのような効果が期待できるか

①ジョイクルの加水分解で一部のジクロフェナクが遊離して炎症性に発現する COX2 をやや優勢に阻害して(本ニュース 371 号)、PGE2 の合成を抑えるため、変形性関節症における消炎鎮痛に役立つ。

②ジョイクルはヒアルロン酸の効果として滑膜細胞で内因性の高分子量のヒアルロン酸の産生を促進して、関節軟骨に保護的に作用する。

③ジョイクルはヒアルロン酸の効果として軟骨細胞で MMP の産生を抑制してコラーゲンの分解を防ぐため、関節軟骨に保護的に作用する。

## 3. ジョイクルの副次的な薬理作用による副作用を考える

本ニュース 273 号で紹介しましたが、コラーゲンはなかなか分解しづらい巨大たんぱく質ですが、MMP はコラーゲンの 3 重鎖構造ですら断ち切れる強力な分解酵素です。一方、いったん合成されたコラーゲンも徐々に傷つき老化していきます。役に立ちにくくなったたんぱく質は分解され新しいたんぱく質と置き換わる新陳代謝が行われます。コラーゲンも同様に MMP の力を借りて新陳代謝が行われます。ニュース 273 号では Ca 拮抗薬が細胞内への Ca 供給を抑制して MMP 合成に必要な Ca 不足が生じるため、不要になった古いコラーゲンが分解されず歯肉に蓄積して歯肉肥厚を起こす説を紹介しました。

ジョイクルが MMP 合成を抑制するのであれば、歯肉肥厚が起こりうるのではないか？と考えられますが、関節腔内への局所的な投与なので、その心配はないでしょう。ではジョイクルが古くなったコラーゲンが分解されないことで起こりうる副作用には何があるでしょうか？添付文書を見ると、その他の副作用で関連しそうと思われるものに「筋骨格筋痛、筋肉痛」がありました。本当に直接関係があるかどうかは分かりませんでしたが、新陳代謝に抑制をかけるような機序には、その見返りの新陳代謝のアンバランスに基づく副作用の存在も注目すべきだと思います。

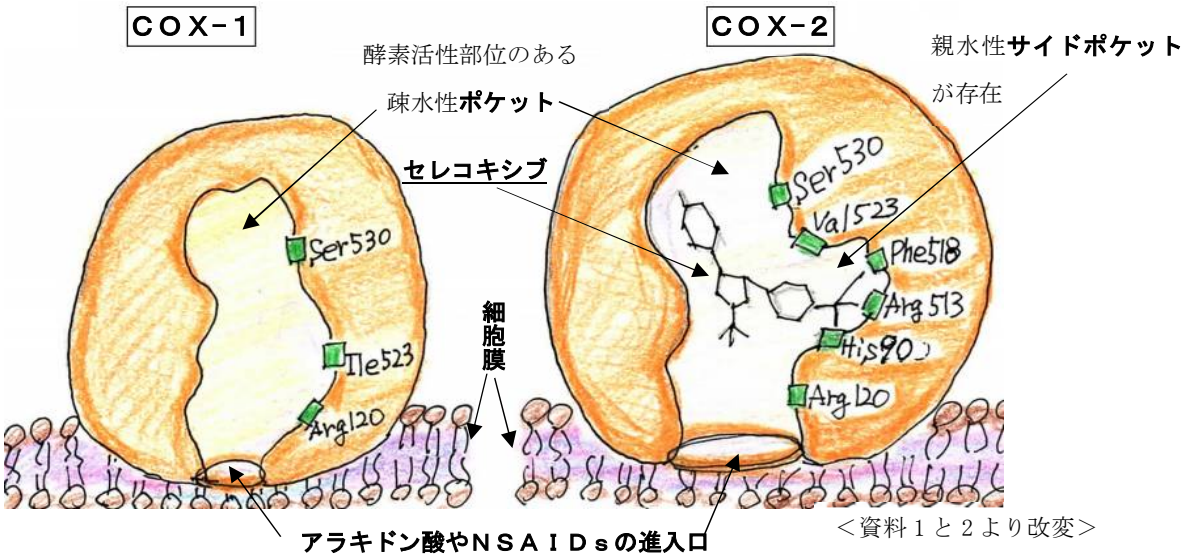
（終わり）

## 371）ＮＳＡＩＤｓとＣＯＸの関係　（2021 年 6 月 1 日）

ニュース 370 号では一般用医薬品の非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）の外皮用薬には年齢制限があると説明し、表中で年齢制限がない薬に**サリチル酸メチル**や**サリチル酸グリコール**を含む製品があるとしました。これらは塗布や貼付後にサリチル酸に変化して効果を現わすとされ、機序はシクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ）の阻害というより、局所刺激による血行促進や末梢知覚神経への軽い麻痺作用により鎮痛されると「登録販売者用テキスト」に記載があります。薬理学の本（資料 1）を調べるとサリチル酸は炎症性メディエーターの核内転写因子**ＮＦ－κＢ**の発現を抑制して抗炎症作用を発揮するとあります。つまり遺伝子発現のレベルにまで関与しているようなのです（アスピリンの抗炎症作用はＣＯＸ阻害もありますが体内での代謝物のサリチル酸によるＮＦ－κＢ抑制がメインではないかとされています）。ニュース 42 号（2009 年）でアスピリンとＣＯＸ関連記事を載せましたが、今回はより範囲を広げて知識をまとめてみたいと思います。

### 1. ＣＯＸの種類

現在２種類が知られており、ＣＯＸ-1 は血小板を含むほとんどの組織に恒常的に発現しており、組織の恒常性維持に関与しています。ＣＯＸ-2 は炎症時に炎症細胞内で誘導されプロスタグランジン（ＰＧ）産生に関与します。ちなみに血小板内には核がないため、タンパク質であるＣＯＸ-2 を誘導することができません。また例外的に腎臓は恒常的にＣＯＸ-2 を発現してＰＧＩ$_2$（ﾌﾟﾛｽﾀｻｲｸﾘﾝ）を合成して腎保護に作用します。２種類のＣＯＸの構造を私の稚拙な手書き図で表わすと下記のようになります。




＜資料１と２より改変＞

①■Ser530 等はポケットの内側に露出しているタンパク質の 530 番目に位置するアミノ酸を示す。

②コキシブ系以外の **NSAIDs のカルボキシル基**は２種類の COX のポケットの入口に近い **Arg120**（アルギニン）と水素結合してアラキドン酸の活性部位ポケットへの進入を阻止してＰＧ合成を阻害する。

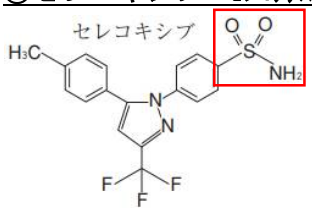
③コキシブ系はかさ高いため COX-1 の入口に進入しにくく COX-1 への阻害作用が弱い。COX-2 は 523 位の Ile（イソロイシン）が Val（バリン）に変わることで親水性サイドポケットができ、かつ進入口も広がり、活性部位ポケットへコキシブ薬は進入しやすくなっている。**セレコキシブのスルホンアミド部分**が 90 位の His（ヒスチジン）、513 位の Arg（アルギニン）、518 位の Phe（フェニルアラニン）の**３カ所で水素結合**をしてアラキドン酸の進入を阻止してＰＧ合成を阻害する（資料 2）。

④アスピリンは２種類の COX 酵素活性部位に存在する **530 位**（資料 3 では 529 位）の **Ser**（セリン）をアセチル化（つまり共有結合）して不可逆的に酵素活性を阻害するため持続性をもつ（資料 1）。

## 2. セレコキシブとＮＳＡＩＤの構造

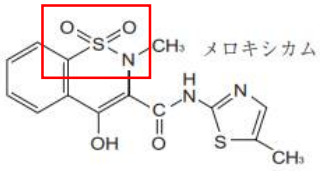
前項から COX-2 選択性のあるセレコキシブの構造の特徴は**スルホンアミド構造**(下図の赤枠)、両方の COX に作用する NSAIDs の特徴は**カルボキシル基**(下図の青枠)の存在のようでしたので、実際に代表的な薬剤の構造を確認してみましょう。

### ①セレコキシブ「ｾﾚｺｯｸｽ®」（コキシブ系）



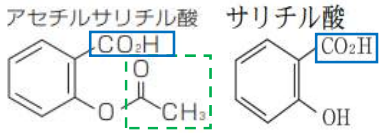

左図の赤枠部分がスルホンアミド構造になります。本ニュース 242 号でも紹介しましたが、ジアゾキシド、スルホニルウレア剤、チアジド系とループ系利尿薬にも共通する構造になります。セレコキシブの禁忌には「スルホンアミドに対して過敏症の既往歴のある患者」が記されています。

### ②メロキシカム「ﾓｰﾋﾞｯｸ®」　（オキシカム系）



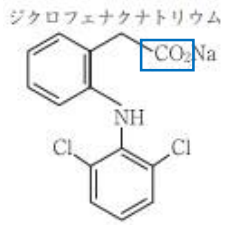

**-$SO_2$-N-**の構造体がスルホンアミド構造になりますので、メロキシカムもセレコキシブと同様に COX-2 選択性の高い薬になります。ただ禁忌にスルホンアミド過敏に関する記載はありませんでした。スルホンアミド構造でも N 部分が三級アミンになると交差過敏がなくなるのでしょうか？ちなみに抗リウマチ薬の**イグラチモド**(ｹｱﾗﾑ®)もスルホンアミド構造をもっており COX 阻害作用は弱いものの COX-2 選択性があります。この薬は二級アミンですがスルホンアミド過敏注意が何故かありません。

### ③アセチルサリチル酸(アスピリン)とサリチル酸　（サリチル酸系）

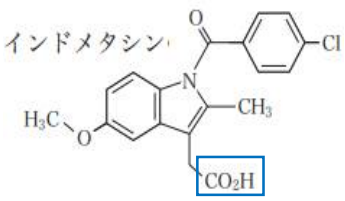



左がアセチルサリチル酸で COX と共有結合をするアセチル基(破線枠)をもっています。低い選択性の COX-1 阻害剤です。代謝後のサリチル酸もカルボキシル基をもち COX を阻害しそうですが、前述したように他の作用がメインで COX 阻害は副次的な作用とされています。

### ④ジクロフェナック「ﾎﾞﾙﾀﾚﾝ®」(左下図)　（フェニル酢酸系）



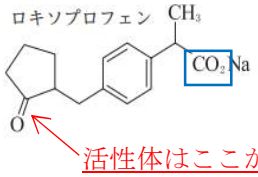

カルボキシル基をもった NSAID でスルホンアミド構造はもっていませんが選択性の低い COX-2 阻害薬として知られています。COX-2 への親和性がもともと良いのでしょう。




### ⑤インドメタシン「ｲﾝﾃﾞﾝ®」（右上図）　（インドール酢酸系）

インドメタシンの内服薬(ｲﾝﾃﾞﾝ SP®)は無くなってしまいましたが、プロドラッグが残っています(インフリー®、ランツジール®)。カルボキシル基をもった選択性の低い COX-1 阻害薬になります。

### ⑥ロキソプロフェン「ﾛｷｿﾆﾝ®」　（プロピオン酸系）




本薬はプロドラッグなのでケトン部分がトランス位のＯＨ基になってから活性部ポケットに入れるのでしょうか？COX-1 選択性優位の阻害薬です。

(終わり)

**参考資料**:1)ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学 2018 年、2)木元ら日薬理誌 131, 127-136(2008 年)、3)澤田ら月刊薬事 45(8) 161-169(2003 年)

## 370）インドメタシン貼り薬のＯＴＣ薬　（2021 年 5 月 25 日）

来月の登録販売者用学習会では**インドメタシン**のパップ剤を取り上げる予定なのですが、私の手持ちの登録販売者テキストでは「X. 皮膚に用いる薬」の中の「(３)痒み、腫れ、痛み等を抑える配合成分」の中の「(ｂ)非ステロイド性抗炎症成分」の中の「②鎮痛を目的として用いられる成分」として紹介されている薬になります。その中で気になったのが**年齢制限**の項目でした。

### 1. 登録販売者用テキストに記載された年齢制限

十年以上前に登録販売者研修会の講師を頼まれた際に頂いた「平成 19 年度 8 月版(平成 21 年 6 月一部修正)登録販売者試験問題作成の手引き書」には『インドメタシンを主薬とする外皮用薬では**１１歳未満**の小児(インドメタシン含有**１%の貼付剤**では**１５歳未満**の小児)、**その他の成分を主薬**とする**外用**鎮痛薬では、**１５歳未満**の小児向けの製品はない』と書かれていました。十数年前の資料なので 2020 年 7 月出版の「本間克明著、第５版登録販売者合格教本」を見ましたが同様の記載があり特に変更はなさそうです。背景には小児への使用については有効性・安全性が確認されていない事情があるようです。

**医療用**のインドメタシン外皮用薬(**貼付薬**と**塗り薬**限定)を見てみますと「小児等への安全性は確立されていない」、「使用経験が少ない」もしくは「小児への注意記載がない」製品もあります。医療用は医師の判断で利用される一方で、ＯＴＣ薬の利用判断は一般消費者に委ねられるので安全性を考慮して具体的な年齢制限が設けられているのだろうと理解できます。年齢制限の観点でＯＴＣ薬の外皮用薬として利用される(b)非ステロイド性抗炎症成分をみると次のようになります。

| 分類※ | 成分 | 含有濃度 | 年齢制限 *(医療用製品)* |
|---|---|---|---|
| ① | ウフェナマート | ５%(軟膏、液剤) | 特になし。保護者指導監督のもとに使用 *(フェナゾール)* |
| ② | **インドメタシン** | **１%(貼付薬のみ)** | **１５歳未満禁止**：登販者用テキストから |
| | | **上記以外の剤型** | **１１歳未満禁止**：登販者用テキストから |
| ② | ケトプロフェン | ０．３% | **１５歳**未満禁止 *(モーラス)* |
| ② | フェルビナク | ３%(貼付以外)<br>５%(テープ剤)<br>0.5～0.7%(ｼｯﾌﾟ) | **１５歳**未満禁止<br>*(スミルスチック、セルタッチ)* |
| ② | ピロキシカム | ０．５% | **１５歳**未満禁止 *(バキソ軟膏等)* |
| ② | ジクロフェナクﾅﾄﾘｳﾑ | １%(貼付以外)<br>1～2%(貼付剤) | **１５歳**未満禁止 *(ボルタレン)* |
| ③ | サリチル酸メチル | 商品により様々 | 特になし。保護者指導監督のもとに使用 |
| ③ | サリチル酸グリコール | 商品により様々 | 特になし。保護者指導監督のもとに使用 |
| ③ | イブプロフェンﾋﾟｺﾉｰﾙ<br>(ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ誘導体) | ３%(但し、にきび治療のみ) | 特になし。保護者指導監督のもとに使用<br>鎮痛作用は期待されない。*(スタデルム 5%)* |

**※分類**：①皮膚の炎症によるほてりや痒みの緩和を目的とする成分、②鎮痛を目的として用いられる成分、③その他の鎮静成分

☛鎮痛消炎目的で利用可能な１５歳未満で利用できる一般用の外皮用薬は分類①か③を含む製品になります。但し１１歳以上であればインドメタシン製品の一部も利用ができます。医療用しか扱っていない薬剤師の方は**一般用薬では年齢制限がある**ということも知っておいて損はないのでは？

## 2. インドメタシン貼付薬での年齢制限の違い

他の分類②の薬と異なり唯一１１歳以上から利用可能なインドメタシンの貼付薬ですが、多くの種類が発売されているので少し無作為に製品を見ていくと**パップ剤（シップ剤）**と**テープ剤（プラスター剤）**の剤型によって年齢制限に違いがあるようなのです。前置きが長くなりましたが、今回の主題はここからになります。前置きが長い時は、実はこの後の話も長いが内容は薄い…という意味になりますのでご承知おきください（登録販売者テキストでは貼付剤はパップ剤とテープ剤の２つに分類）。

インドメタシン貼付薬では**「１%含有製品は１５歳未満禁止、それより低い濃度なら１１歳以上はＯＫ」**と理解していたのですが、パップ剤では０．５%でも１５歳未満禁止となっていたり、テープ剤では３．７５%でも１１歳以上はＯＫとなっている製品を見つけてしまいました。そうなると全体ではどうなっているかが気になって仕方なくなってしまいます。そこで SAFE-DI（アルフレッサ社等）を利用してインドメタシン、貼付剤、プラスターなどで検索して出てきた薬の結果を一覧表にしてみました。

| 剤型 | インドメタシン含有%と商品名（サイズ、量等） | 年齢制限 |
|---|---|---|
| パップ剤 | **1%**インテシップ（10×14cm、1 枚膏体量 7ｇ＝70mg）<br>1%エイクリヤーシップ（10×14cm、1 枚膏体量 7g=70mg）<br>1%ニューボランテ（10×14cm、1 枚膏体量 7g=70mg）<br>1%バンダール（10×14cm、1 枚膏体量 7g=70mg）<br>1%新インペタン（1 枚膏体量 7g=70mg）<br>1%ｻﾝﾎﾟｰインドメタシンシップ EX（10×14cm）<br>1%バンダールﾊﾟｯﾌﾟ（10×14cm、1 枚膏体量 7ｇ=70mg）<br>1%バンテリンパット（7×10cm、1 枚当たり 35mg）<br>1%バンテリン新ミニパット（1 枚当たり 35mg） | １５歳未満 |
| | **0.7%**ジェイパス i（10×14cm）<br>0.7%ビハーラ i（10×14cm） | １５歳未満 |
| | **0.5%**NID ファーマシーパップ ID（同・ﾎｯﾄ）（100ｇ1000 ㎠）<br>0.5%アウチレスシップ i<br>0.5%ウインパス ID（10×14cm=70mg、100ｇ1000 ㎠）<br>0.5%オムニード温感 ID（14×10cm=70mg、100ｇ1000 ㎠）<br>0.5%キュウメタシンパップ Z（10×14cm=70mg、100g1000 ㎠）<br>0.5%コリスチック IDﾊﾟｯﾌﾟ（100ｇ1400 ㎠）<br>0.5%コリスチック ID 温感（100g1000 ㎠）<br>0.5%サリスターパップ IDα（同・温感）（10×14cm、100ｇ1000 ㎠）<br>0.5%サロンシップｲﾝﾄﾞﾒﾀｼﾝ EX（10×14cm）<br>0.5%スキュータム ID ホット（100g1000 ㎠）<br>0.5%スキルパス ID 温感（10×14cm、100g1000 ㎠）<br>0.5%ストレサール IDﾊﾟｯﾌﾟ（10×14cm） | １５歳未満 |
| パップ剤 | 0.5%テイパップ IDﾎｯﾄ（10×14cm、100g1000 ㎠）<br>0.5%ニューボランテ温感（10×14cm、100g）<br>0.5%ハイメタシン温感（10×14cm、100g1000 ㎠）<br>0.5%ブイフィット ID（10×14cm、100g1000 ㎠）<br>0.5%メタクレスト（10×14cm、100g1000 ㎠） | |

| 剤型 | インドメタシン含有%と商品名(サイズ、量等) | 年齢制限 |
|---|---|---|
| | 0.5%メタシンパス s(10×14cm、100g1000 ㎠)<br>0.5%メルパス ID(10×14cm、100g1000 ㎠)<br>0.5%ユーシップ i(1 枚 10ｇ＝50mg)<br>0.5%ユノパップ sID(10×14cm、100g1000 ㎠)<br>0.5%リフェンダ ID(同・H 温感)(10×14 cm、100g1000 ㎠)<br>0.5%レボルタ ID(同・温感)(10×14cm、100g1000 ㎠)<br>0.5%新ラクールシップ冷感(1 枚膏体 10g＝50mg)<br>0.5%新楽湿布 ID(10×14cm)<br>0.5%消炎鎮痛ｲﾝﾄﾞﾒﾀｼﾝ S(同・温感ﾊﾟｯﾌﾟ)(10×14cm、100g1000 ㎠) | |
| | **0.375%**エスターパップ ID(12×8.5cm=38.25mg、100g1000 ㎠)<br>0.375%エルデパップ ID(100g1077 ㎠)<br>0.375%カルテパﾊｲﾊﾟｯﾌﾟ(10×14cm1 枚、膏体量 14g=52.5mg)<br>0.375%キュウメタシンパップ H(10×14cm、100ｇ1000 ㎠)<br>0.375%スキルパス i(10×14cm=52.5mg、100ｇ1000 ㎠)<br>0.375%ノーリツ ID ハップ(7.5×11.8cm) | **１１歳**未満 |
| **テープ剤** | **3.75%**オムニード IDﾌﾟﾗｽﾀｰ3.75M(100g1 ㎡)<br>3.75%テイプラスターID(7×10cm=26.25mg、100g1 ㎡) | **１１歳**未満 |
| | **3.5%**サロンパス EX(同・温感)(8.56×5.4cm、3.5g/100g) | **１１歳**未満 |
| | **2.625%**インドメクール T(100g、0.7 ㎡)<br>2.625%インドメフィット T (同上) | **１１歳**未満 |

おそらく製品の拾い上げ**漏れ**があるかと思いますが、上表のように決まった濃度別に年齢制限が全く同じになっていますから、たとえ拾い漏れていても同じ結果になっていると思われます。なお、１枚当たりの含有量は添付文書などで計算可能なものが限定されている中での考察になります。

**①パップ剤の場合**

膏体中濃度**０．５%以上**の商品はすべて**１５歳未満の使用を禁**じています。**０．３７５%**でようやく**１１歳以上から使用が可能**になっていました。登録販売者のテキストに記載された１%縛りが途中で０．５%縛りに変わった可能性があります。でなければ全ての製品が一斉に年齢制限を同じにしている理由が分かりません。ただ 2020 年に発売されたばかりの登録販売者の教本にもインドメタシン貼付薬の１%縛りが書かれていたので変更があったとすれば極最近のことになりますが、この当たりの関連する通知までは調べ切れていません。

**②テープ剤の場合**

膏体中濃度**２．６２５%～３．７５%**の製品がありますが、いずれも**１１歳以上からの使用が可能**になっています。１%より濃い濃度であっても１５歳縛りの対象となっていません。これにも別途通達か法的な変更があったのかもしれませんが詳細は未確認です。

**③１枚あたりの含有量**

一般によく見られる**医療用**のイドメシン®パップやインテナース®パップなどは**１枚**当たりの**膏体１４ｇ**中に**７０ｍｇ**のインドメタシンが含まれているので**０．５%**の製剤になります。

一方、ＯＴＣ薬パップ剤の１%製品は医療用より２倍の濃度になっていますが、１枚あたりの**膏体量が半分の７ｇ**になっているので**１枚**当たり**７０ｍｇ**となって**医療用と同じ含有量**になります。また

**０．５%製品**の多くは1,000 ㎠に０．５ｇが含まれていますから１枚(140 ㎠)当たりでは**７０ｍｇ**となって医療用と同じになります。０．７%製品については詳細が分かりませんでしたが、おそらく医療用を超える含有量にならないよう調整されていると考えられます。

ＯＴＣ薬テープ剤の**３．７５%**テイプラスター®では１枚が７０㎠ですから１枚当たり**２６．２５ｍｇ**のインドメタシンが含まれる計算になります。医療用ではカトレップ®テープの小規格が**３５ｍｇ**ですから**３／４量**に相当します。その他のテープ剤では実含有量を計算できるサイズなどの記載がないので不明ですが、最も濃度の濃い製品で医療用の３／４量ですから他のテープ剤もこの量を超えないとみてよいと思います。

## 3. まとめ

登録販売者用テキストでは**「インドメタシンを主薬とする外皮用薬では１１歳未満の小児は避ける(ただし、１%含有の貼付剤では１５歳未満)」**となっていますが、実際には以下のようでした。

**①パップ剤**

- **１%**製品は医療用よりも濃い濃度だが１枚あたりの実質含有量は医療用と同じ**７０ｍｇ(最大量)**である。１%製品では１枚当たりの含有量が医療用の半量(**３５ｍｇ**)でも１５歳未満禁止の制限がある(１%バンテリンパット®)。
- 含有率が１%に満たない製品も１５歳未満には避けるとなっている。**０．５%**は医療用と同じ濃度で、１枚あたりの実質含有量も同じ**７０ｍｇ(最大量)**である。０．５%の製品では１枚当たりの含有量が医療用の７割程度(**５０ｍｇ**)になっても１５歳未満禁止の制限がある(ユーシップ i®等)。
- **０．３７５%**製品は医療用濃度の３／４であり、かつ１枚当たりの含有量も3/4量(**５２．５ｍｇ**カルテパハイパップ®)となっており、これらの製品は**１１歳以上**から使用も可能となっている。

**②テープ剤**

- 含有濃度はパップ剤の２～４倍近くにまでなっているが、１枚当たりのインドメタシン含有量は医療用の３／４量(**２６．２５ｍｇ**)にとどめられている。

## 4. まとめのまとめ

以上までのあやしげな「まとめ」から、貼付剤はパップ剤とテープ剤と明確に分けて、登録販売者用テキストなど記載されている**「インドメタシンを主薬とする外皮用薬では１１歳未満の小児は避ける(ただし、１%含有の貼付剤では１５歳未満)」**の表現は、以下のように改めるべきではないでしょうか？

**「**インドメタシンを主薬とする外皮用薬では１１歳未満の小児は避ける**(ただし、０．５%以上含有のパップ剤、および１枚当たりの含有量が２６．２５ｍｇを超えるテープ剤では１５歳未満)」**

こまごまとした結論になりましたが、これは私個人の勝手な推測であり、これから登録販売者の試験を受けてみようと思われている方々は決して鵜呑みにしないようにしてください。あくまでも解説書で記載されたとおりに解答してください(私は責任を負える立場ではありませんので)。

(終わり)

## 369) 加齢とクレアチニンクリアランス（ＣＣｒ）の話　（2021 年 5 月 20 日）

先月の症例検討会で少し触れた内容で加齢に伴うクレアチニンクリアランス（Ccr）値の減少の話。

### 1. 加齢に伴う Ccr 値減少の推測式

高齢になると共に腎機能が低下していくことは良く知られているところです。その減少具合の推測式が数年前の富山県での菅野彊先生の研修会や山本雄一郎著「薬局で使える実践薬学」などで紹介されていました。原理的には「４０歳を超えると１年で 1mL/分ずつ Ccr が低下する」で、100mL/分を Ccr の基準値として、これを式で現わすと　　$Ccr_{年齢}=100-(年齢-40)$　…式 1　　となります。

例えば、80 歳の人を考えると $Ccr_{80歳}$＝60mL/分となります。60mL/分は多くの腎排泄型薬の減量を考えるポイントですから、加齢だけで腎機能低下を考えるならば 80 歳は腎排泄型薬の減量ポイントとなる年齢と考えてよさそうです。

また、ある人の Ccr が半年で 3mL/分減少していたら、その人は半年で 3 歳分の老化したことになりますから、加齢以外の腎機能低下要因の存在があるという判断もできるでしょう。

### 2. Cockcroft-Gault の式（以下、CG 式）の意味

Ccr の推算式として利用される CG 式ですが、平田純生ら監修「腎機能別薬剤投与量 POCKT BOOK」によると CG 式はカナダ人のデータを基にして作成された推算式になります。よく知られた式ですが、下記のような式になります。体重は kg、年齢は歳、sCr は血清クレアチニン値（mg/dL）です。

$$男性\ Ccr=\frac{(140-年齢)\times 体重}{72\times sCr}$$　…式 2　　女性 Ccr＝男性 Ccr×0.85　…式 3

ここで、式 2 の分子の(140－年齢)は、人間が 140 歳になると腎排泄能が途絶する、分母の 72 は被験者だったカナダ人の平均体重(kg)、sCr は Jaffé 法による測定値と説明されています。日本の 90%以上の医療機関の sCr の測定には酵素法を採用しているため次式のような誤差を生じます。

Jaffé 法 sCr 値＝酵素法 sCr 値＋0.2　…式 4

日本の多くの検査値が酵素法なので式 4 で補正した sCr 値を利用して CG 式を使う方がよいとする解説書もあります。

### 3. CG 式と式 1 との関係

ここで年齢 40 歳男性、体重 72kg、Jaffé 法 sCr 値 1mg/dL の人を考えます(sCr 値の 1mg/dL は基準値上限とする)。すると CG 式(式 2)は 100mL/dL となり、丁度 Ccr 基準値の下限と考えてよさそうです。つまり 40 歳から 1 年ずつ歳をとるたびに Ccr は 1mL/分ずつ低下していく式 1 の考え方と合致しますので、式 1 は CG 式から誘導されたものだと推測されます。

とするならば式 1 は体重 72kg の人の加齢による Ccr の推算式になりますから、より正確に表現するならば個人の体重を考慮する必要がありそうです。

個人の体重が分かれば次のような加齢だけに伴う腎機能 Ccr 推算式が求められるでしょう。

$$Ccr_{年齢}=\{100-(年齢-40)\}\times\frac{体重}{72}$$　…式 5

たとえば 80 歳で 50kg の体重の人の場合は、$Ccr_{80歳、50kg}$＝42mL/分となり体重を無視していた式 1 と比べると腎機能が中等度低下している結果になります。体重が少なければ筋肉量も少なく sCr 値も低下しているでしょうから､式 5 の体重を考慮した式の方がより実測 Ccr に近い値になるような気がします。

一方、女性の場合はもともと筋肉量が少なく sCr 値の基準値が低めに設定されています。今回の場合は Jaffé 法 sCr 値の基準値が 0.85mg/dL と考えればよいでしょう。

40 歳女性、体重 72kg を想定し、式 2 の sCr 値に 0.85 を代入し、式 3 と組み合わせると

$$女性\ Ccr＝男性\ Ccr\times 0.85＝＝\frac{(140-40)\times 72}{72\times 0.85}\times 0.85＝100mL/分$$

となり、女性の Ccr 基準値も 100mL/分になります。従って式 5 は男性も女性にも利用できる加齢だけに依る腎機能 Ccr 推算式を表現していることになります。

## 4. まとめ

Ccr は筋肉内物質の老廃物であるクレアチニンを基準にした推定値であり糸球体のほかにも尿細管からも分泌されるため、日本人向けに作成された eGFR(sCr は酵素法)と比べて精度には劣るとされているのは周知のところです。eGFR の推算式ですら、75%の人の実測 GFR の±30%に入る程度の精度と言われていますから、式 5 で求める加齢だけによる Ccr 低下程度にしても、どこまで信頼できるのかと追求されると困ってしまいますが、少なくとも検査票もなくなんの情報も与えられていない状況下では年齢と体重から得られる唯一の Ccr 情報としての価値はあるのではないでしょうか？また、高齢になればなるほど式 5 で算出した Ccr よりもその人の Ccr は低いと考えた方が安全かもしれません。　　(終わり)

## 5）おまけのコーナー：CG 式 Ccr と標準化 eGFR と個別 eGFR の関係(本ニュース 343 号参照)

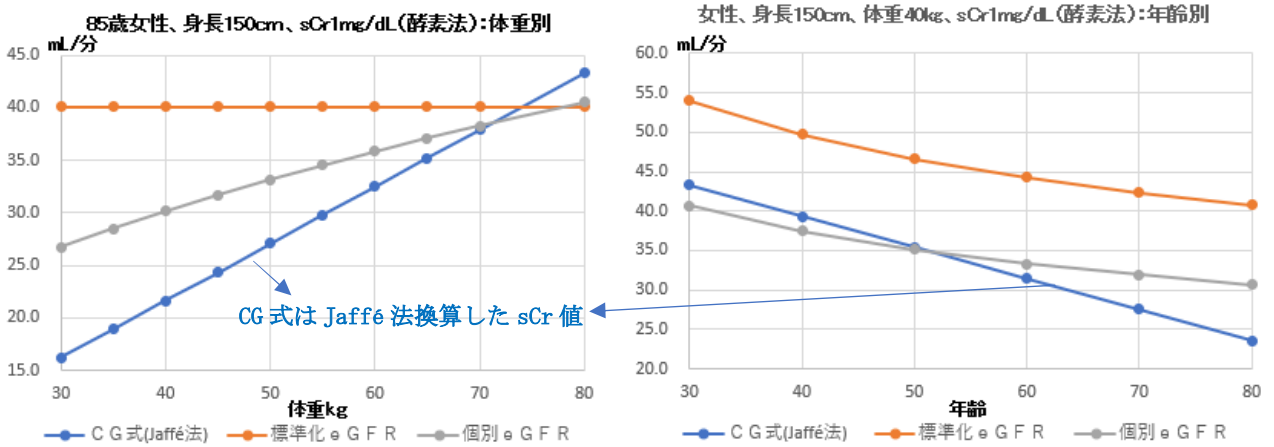
・体重補正 eGFR を 170cm、63kg に標準化した標準化 eGFR、体重未補正を個別 eGFR と表現しました。
・糸球体ろ過量を推測する代表的な 3 つの指標(CG 式 Ccr 青色、標準化 eGFR 橙色、個別 eGFR 灰色)を身長、sCr 値を一定にした時の体重別(左下図)、年齢別(右下図)にグラフ化してみました。

**【体重別図；年齢を８５歳に設定(下左図)】**

標準化 eGFR(橙色)は身長 170cm、体重 63kg に合わせた値なので本人がどの体重であっても一定の値になります。個人の体型(体表面積)を考慮した個別 eGFR(灰色)が実測 GFR と最も近い推移をたどると思われます。CG 式 Ccr(青色)は体重が少ない時は個別 eGFR との解離が激しくなりますが、体重が重くなるにつれ標準 eGFR と個別 eGFR と近似することが分かります。

**【年齢別図；体重を４０kg に設定(下右図)】**

標準化 eGFR(橙色)の体型より小柄な個別 eGFR(灰色)の推移は当然のように下回っています。CG 式 Ccr(青色)は若いうちは良く個別 eGFR と近似していますが、高齢になるほど腎機能は個別 eGFR より低く見積もることになります。寝たきりやひどいフレイル状態なほど筋肉量が減り体重も少なくなると考えると個別 eGFR より CG 式 Ccr の方がより本当の腎機能に近い値を示すとも言われています。



## 368）ジフェニドールとベタヒスチン　（2021 年 5 月 13 日）

今月の登録販売者学習会では乗物酔い止め薬の第 2 類医薬品「トラベルミン®」を取り上げるのですが、そのラインナップの中で**ジフェニドール**(医療用ではセファドール®)を含む製品があります。登録販売者用テキストでは「**抗めまい成分**」として紹介され、内耳と脳を結ぶ神経を調節し内耳への血流を改善する作用があると説明されています。また「**抗ヒスタミン成分**」と共通する構造や薬理作用を持ち、抗ヒスタミン成分や抗コリン成分と同様の副作用が現れると記されています。他方、本ニュース 247 号でも取り上げた「めまい」に利用される薬で**ベタヒスチン**(メリスロン®)もありますが、こちらの作用は**ヒスタミン様作用**でした。同じ「めまい」という症状に利用されるのに、なぜ二つの薬は正反対の機序をもつのでしょうか？古くからある薬ですから今さらのような疑問提示になります。

### 1. ジフェニドールとベタヒスチンの違い(作用と副作用等の比較)

添付文書とインタビューフォームから 2 薬を次表のように比較してみました。また 3 冊調べた教科書的な薬理学の書籍では 1 冊だけにベタヒスチンの作用が掲載されていました。

| 一般名 | ジフェニドール | ベタヒスチン |
|---|---|---|
| **先発薬名** | セファドール | メリスロン |
| **発売年** | 1974 年 | 1969 年 |
| **適応症** | 内耳障害にもとづく**めまい** | メニエール症、メニエール症候群、眩暈症に伴う**めまい、めまい感** |
| **作用機序<br>薬理作用** | ・椎骨動脈攣縮緩解(血流増加)<br>・前庭神経からの異常な信号を遮断<br>・視床下部の活動電位誘発抑制 | ・作用機序不明との記載あり<br>・内耳微小循環の血流増加<br>・蝸牛管血流量増加(血管平滑筋弛緩)<br>・大脳、小脳の血流増加<br>【ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学より】<br>複雑なヒスタミン効果をもち､H3 受容体に拮抗、H1 受容体に弱い刺激作用をもつ。 |
| **慎重・注意** | ・眼圧上昇(抗コリン)<br>・排尿困難(抗コリン)<br>・胃腸管閉塞(抗コリン) | ・胃酸分泌亢進(H2 受容体刺激)<br>・気道収縮(H1 受容体刺激) |
| **副作用** | 散瞳、口渇、排尿困難、悪心・嘔吐<br>傾眠 | 悪心・嘔吐 |

・2 薬とも 1970 年前後に発売された 50 年近い歴史をもつ古い薬ですから、それなりの効果があり安全性にも大きな問題が無い薬と言えるかもしれません。ジフェニドールは一般用薬ではトラベルミンR®の配合成分の一つとして販売されているのみで、ベタヒスチンの一般用薬はありません。

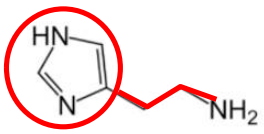
・適応症からみて、2 剤とも内耳(三半規管)の機能異常に伴う「めまい」とみなせるでしょう。

・作用機序としては明確に記載されていませんが、慎重・注意の項目の理由を見るとジフェニドールは抗ヒスタミン薬が併せ持つ抗コリン作用による症状があり、副作用では抗ヒスタミン作用による傾眠が見られます。一方のベタヒスチンでも注意の理由として H2 ならびに H1 受容体を刺激することが明記され、ラング・デール薬理学にも弱い H1 受容体刺激作用を有するとあり、両剤は明らかに正反対の薬理作用を持っていることが分かります。

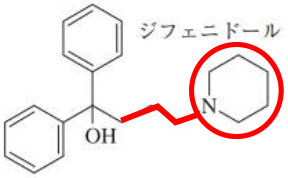
## 2. ジフェニドールとベタヒスチンの違い(構造の比較)

本ニュース 203 号と 319 号ではヒスタミンと抗ヒスタミン薬の構造上の共通点を見つけるゲーム(?)をしましたが、その時はヒスタミンの N を持つ複素環を頭にして 3 つの原子のつながりを尾っぽに見立てた**オタマジャクシ探し**をしました。ヒスタミンも含め構造式とオタマジャクシを以下に示します。ジフェニドールはヒスタミンに似て非なるいかにも抗ヒスタミン薬(H1 拮抗)っぽい形をしています。ベタヒスチンはかなりヒスタミンに似ていますのでヒスタミン作用を持っているっぽい形です。構造上からも両薬が正反対の薬理作用を示しそうだと分ります。しかし、なぜ適応症が同じになるのでしょうか?

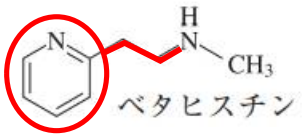
**ヒスタミン**




**ジフェニドール**




**ベタヒスチン**




## 3. ヒスタミンの作用(ｶｯﾂﾝｸﾞ薬理学、ｸﾞｯﾄﾞﾏﾝｷﾞﾙﾏﾝ薬理書、ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学から)

ヒスタミンは多くの組織に存在して主に 3 つの役割に分かれ複雑多様な作用を体にもたらします。

**①アレルギーに関与する役割**:肥満細胞や好塩基球に貯蔵され、免疫反応や組織損傷などで肥満細胞からヒスタミンが遊離してアレルギー性の炎症反応を起こす。

**②神経伝達物質としての役割**:脳内にはヒスタミン性ニューロンが存在しており、多くは視床下部に細胞体があり軸索は脳内すべての場所に伸びている。脳内には H1、H2、H3 受容体があり、そこへの刺激により覚醒、体温調節、心血管系調整、嘔吐などの作用を示す。

☛大脳皮質には H1 受容体が多く存在し不快な光景や臭い、感情刺激でヒスタミンが遊離し H1 受容体を刺激すると嘔吐中枢を刺激して嘔吐につながる。乗物酔いもこのニューロンが関与している可能性がある。

**追記:アセチルコリン**の作用:平衡感覚を司る三半規管からの前庭神経は脳幹の前庭神経核に投影される。前庭神経の興奮性刺激はアセチルコリンを遊離し、M1 受容体が刺激されると CTZ(化学受容体引金帯)が刺激され嘔吐を引き起こす。乗物酔いにおける嘔吐はこの神経も関与する。

**③上記以外の役割**:胃への副交感神経系亢進によりヒスタミンが遊離し胃酸分泌促進に作用する。血管の内皮細胞に作用し**血管を拡張**する(H1 受容体刺激は血管内皮 NO 依存の拡張で早く発現し、持続は短い。H2 受容体刺激は G 蛋白質を活性化してゆっくりだが持続的に血管拡張する)などなど。

## 4. まとめ:ジフェニドールとベタヒスチンは作用の違うのになぜ同じ効果なのか

前表のジフェニドールの薬理作用を見てみますと脳内のヒスタミンによる神経活動を抑制している傾向が強いようにみえます。椎骨動脈痙攣緩解もヒスタミン神経活動抑制の一連の流れではないかと思えてきます。一方のベタヒスチンは血流量増加のみで血管拡張作用が主作用にみえます。

以上から大胆な空想論を展開すると、**ジフェニドール**は大脳皮質の神経細胞 H1 受容体への拮抗作用を中心とした**脳内ヒスタミン神経系活動抑制作用**と併せ持つ**抗コリン作用**により平衡感覚の乱れの是正作用をもち、**ベタヒスチン**は内耳周辺を中心とする脳内血管のヒスタミン受容体を刺激し主に**血管拡張作用**による平衡感覚の乱れの是正作用をもつ。つまり**主たる作用**と**作用部位への選択性**が 2 薬間で異なるため、相反する機序であっても結果的に同じ効果を示すのではないでしょうか? (終わり)

## 367)プレガバリンとミロガバリン　（2021年5月5日）

本ニュース364号で取り上げた「プレガバリンとガバペンチンと…」の続編になります。本ニュースを読まれた方からプレガバリンとミロガバリンではどちらが第一選択薬になりうるのか？という質問がありました。前回は添付文書やインタビューフォームの内容からいわば表面的に検討しただけで、臨床評価までは深掘りしていませんでした。どちらが第1選択薬になりうるかは、どちらがより効果的で副作用が少ないかの2点にポイントは絞られると思います。重大な副作用の項目数はプレガバリンが圧倒的に多かったのですが、それは発売後 11 年近く経過し、既にジェネリック薬もあるプレガバリンと発売されまだ2年しか経っていないミロガバリンでは副作用報告の数も当然違ってくるためとも考えられます。それでもある程度の評価はできるのではないかと考えたのが364号でした。今回はより臨床効果に基づいた評価を試みたいと思います。

### 1.第一三共(ミロガバリンのメーカー)の情報から

#### (1)タリージェ®のインタビューフォームから

治験段階で、プレガバリンとミロガバリンの比較試験が第2相試験で1件ありました。日本人250人を含むアジア系400人の**糖尿病神経障害性疼痛**患者を割り振って実施され、プラセボ、プレガバリン300mg/日、ミロガバリンの15m/日、20mg/日、30mg/日で比較したところ、いずれもプラセボとの平均疼痛スコア減少に有意な差はありませんでした。一方、同様の米国における第2相試験ではプレガバリンとプラセボに有意差はありませんでしたが、ミロガバリンの有効量(20mg/日以上)ではプラセボとの有意差がありとなっています。

他の臨床試験結果をみても糖尿病性神経障害性疼痛患者への鎮痛効果の試験結果は 20mg/日で有意差はないが30mg/日で有意差ありの報告が多い一方、帯状疱疹後疼痛に対しては20mg/日、30mg/日共にプラセボと鎮痛効果に有意差があり、糖尿病性神経障害疼痛は結構手強い神経痛という印象がありました。

#### (2)タリージェ®の審査報告書から

インタビューフォームでは上記アジア系第 2 相試験の副作用の詳細が記載されていませんでしたので、PMDAが公開している審査報告書を見ますと、副作用発現率はプレガバリン36%、ミロガバリン20mg:30.1%、30mg：47.8%で、そのうち頻度の高い副作用は以下の通りでした(発現例数/被験者数)。

| | プラセボ | プレガバリン300mg | ミロガバリン20mg | ミロガバリン30mg |
|---|---|---|---|---|
| 傾眠 | 5/88(5.7%) | 12/86(14.0%) | 12/93(12.9%) | 19/90(21.1%) |
| 浮動性めまい | 2/88(2.3%) | 9/86(10.5%) | 10/93(10.8%) | 15/90(16.7%) |
| 歩行障害 | 0/88(0%) | 1/86(1.2%) | 7/93(7.5%) | 2/90(2.2%) |
| 末梢性浮腫 | 0/88(0%) | 2/86(2.3%) | 2/93(2.2%) | 5/90(5.6%) |

**【まとめ】**

・この系統の薬は糖尿病性神経障害性疼痛への効果は弱く、**帯状疱疹後疼痛**への効果の方がある。

・副作用では、本系統の薬の代表的副作用である**傾眠、めまい**は共通して多い印象がある。ミロガバリンのα2δ-1への選択性の高さ(本ニュース364号)が傾眠、めまいの副作用の多い傾向に反映しているのかもしれない。

・傾眠、めまいの副作用頻度は両剤で変わりないとしても重大な副作用の数はプレガバリンで10項目、ミロガバリンで2項目とミロガバリンで圧倒的に少ない(本ニュース3645号)。

### 2.PubMedの文献検索から

メーカーからの上記情報はPMDAの審査を受けているとは言え製薬会社の主観的情報でありバイアスが生じている可能性を否定できません。その傾向をできるだけ排除するためにPubMedによる客観的情

報として文献検索をしてみたところ、プレガバリンとミロガバリンを比較した報告はいくつかありましたが、副作用に関する具体的な数値はPubMedのアブストラクトだけでは分かりませんでした。

その中で「無効または副作用で**プレガバリンからミロガバリンへ変更**になった末梢性神経因性疼痛患者の報告(PMID:32456647)」では副作用の頻度に言及されていたので下記に記します(ただし本発表者が第一三共の関係者か、その委託を受けた研究かまでは調査していません)。

・対象患者数187名。末梢性神経因性疼痛が何によるかまではアブストラクトでは触れていない。
・対象患者のうち113名(69.3%)が8週後に疼痛スコア30%以上改善し、24名(12.8%)が副作用で中止になった。残りの17.9%は30%未満の疼痛スコアの改善だと思われます。
・副作用の内容では眠気(26.7%)、めまい(12.3%)、浮腫(5.9%)、体重増加(0.5%)が特徴的だった。

**【まとめ】**

・プレガバリン無効例であってもミロガバリンへの変更で効果がある人が7割近くいる一方プレガバリンで見られる副作用は、ほぼ同程度の頻度でみられそうであった。
・ミロガバリン無効例でプレガバリンへの変更の報告例は見つけられなかったので、上記報告でミロガバリンがプレガバリンより効果があるかは結論できなかった。

## 3.現場の薬剤師の印象から

私自身は現場から離れて久しいので、実際にタリージェ錠を扱っている数カ所の保険薬局薬剤師に印象を聞いてみたところ次のような回答がありました。担当薬剤師による主観的な情報になりますから客観性に乏しい評価にはなります。

・タリージェ錠で副作用が少ないという印象が特にない。
・リリカとタリージェの効果はどちらかが優れているという印象はない。
・リリカからタリージェに切り替わった人で眠気や便秘が少なくなり継続可能となった例がある。
・リリカの鎮痛効果はあったが下痢になりタリージェに変更したら効果は同様で下痢は治まった。
・タリージェによる浮腫についての変化は特に印象にない。
・タリージェの副作用は高齢の女性に出やすい印象がある。
・タリージェの1回5mg開始はふらつきによる中止が多い印象があり、1回2.5mgから開始するのが妥当ではないかという感想をもつ。
・薬手帳でタリージェの処方が増えてきた印象があるが、手帳をみる限り効果や副作用に関する情報は得られていない。

## 4.まとめ

・以上までの結果から、効果についてはリリカとタリージェではあまり差がなく、副作用も頻度の高い眠気、めまいはリリカとタリージェも同様という主観的な印象をもちました。
・あくまでも個人的な感想ですが、重大な副作用の項目数や注意すべき背景のある患者の数を考慮するならばミロガバリン(タリージェ錠)を第一選択としてはどうかと思いました。

ただ、タリージェ錠は発売後2年しか経過しておらず、多くの臨床上不利益な情報がプレガバリンと比べるとまだ埋没している可能性があることは認識しておくべきだと思います。

(終わり)

## 366)経口腎性貧血治療薬　（2021 年 5 月 2 日）

「エリスロポエチンの経口薬？(本ニュース 305 号)」でも紹介した続編になります。その時は腎性貧血治療薬のロキサデュスタット(エベレンゾ®)で作用機序(HIF-PH 阻害)を紹介しましたが、実は現時点で５種類の製品が発売されている人気の高い？系統の薬になります。適応症は同じ「腎性貧血」ですが、細かな点での違いがないだろうか？という自己流の製品間比較になります。

### 1.復習：ＨＩＦ-ＰＨ阻害薬の作用機序

低酸素誘導因子(HIF)は低酸素下において誘導される蛋白質でエリスロポエチンの産生を促進する転写活性化因子です。通常の酸素条件では低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)により分解されやすくなります。そこで本剤は HIF-PH を阻害してエリスロポエチン誘導を促進する薬剤になります。

### 2.ＨＩＦ-ＰＨ阻害薬の比較(次ページ表参照)

**①用法用量：**エリスロポエチン製剤未使用や切替え用の用量設定や腹膜透析(CAPD)/血液透析別の用量設定など製品間で微妙に条件が異なっています。ロキサデュスタット(エベレンゾ®錠)のみが週３回投与ですが、他の４製品は毎日投与になっています。

**②半減期と定常状態の存在：**「投与間隔÷半減期」が３以下であれば定常状態あり、４以上であれば定常状態なしの薬と見なせますが、ロキサデュスタット=7.1、ダブロデュスタット=7.5、バダデュスタット=4.0、エナロデュスタット=2.9、モリデュスタット=3.1 となり、定常状態がありそうな製品はエナロデュスタットとモリデュスタットの 2 製品のみでした。他の製剤は定常状態はないですが、合成されるエリスロポエチンの半減期が 18～31 時間(エポジン注射®のデータ)と長いため阻害薬自体の血中濃度が低くても臨床効果は持続すると考えられます。

**③代謝酵素：**主に CYP2C8 かグルクロン酸抱合によって代謝されます。CYP2C8 の体内含有量は少ないですが薬物代謝で重要な亜種でもあります(ｸﾞｯﾄﾞﾏﾝｷﾞﾙﾏﾝ薬理書)。

**④排泄(fu)：**尿中未変化体排泄率(fu)はいずれも 10%未満と小さく 1%未満の製剤すらありますので、肝消失型薬剤になりますが、次表中(φ);肝障害注意なし、(*);中等度肝障害以上で減量考慮、(**);軽度肝障害以上で減量考慮となっており製剤間で対応が異なっています。

**⑤重大な副作用：**機序的に赤血球を増加させ血液の粘性が上がり、血栓ができやすい状態になりますから、いずれの製剤にも血栓塞栓に対する警告がついています。

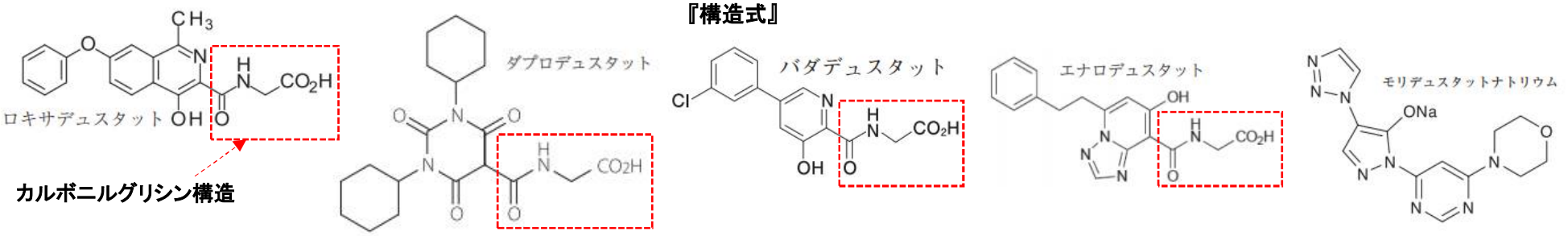
**⑥薬価：**ロキサデュスタットが週 3 回のため代表的な用量で 1 週間当たりの薬価を計算したところ、1,931～2,633 円となり多少のバラツキはあるものの 2,300 円前後のようです。エリスロポエチン注射(エポジン®)を 1 回 1,500～3,000 単位、週 3 回注射した時の薬価は 1,671～3,042 円で平均 2,300 円前後となり、内服薬も注射薬も薬価としてはほぼ同じとなりました。

**⑦構造式：**モリデュスタット以外の 4 製品はカルボニルグリシン基(赤点線枠)を共通に持ち、窒素を含む複素環に結合した形をしています。モリデュスタットは窒素を含む 4 つの複素環から構成されており他の製品と一線を画した構造をしています。HIF-PH への結合部位が他の製品と異なるかもしれませんから他製品と違う副作用が今後報告されるかもしれません。しかし他製品も最近発売されたばかりですから、どのような副作用が起こるかは未知といえるでしょう。(終わり)

## ＜ＨＩＦ-ＰＨ阻害薬の比較＞

| 一般名 | ロキサデュスタット | ダプロデュスタット | バダデュスタット | エナロデュスタット | モリデュスタット |
|---|---|---|---|---|---|
| **商品名** | **エベレンゾ錠** | **ダーブロック錠** | **バフセオ錠** | **エナロイ錠** | **マスーレッド錠** |
| **発売開始** | 2019 年 11 月 | 2020 年 8 月 | 2020 年 8 月 | 2020 年 12 月 | 2021 年 4 月 |
| **製造販売元** | アステラス | ｸﾞﾗｸｿ・ｽﾐｽｸﾗｲﾝ | 田辺三菱 | 日本たばこ | バイエル |
| **適応症** | 腎性貧血 | 腎性貧血 | 腎性貧血 | 腎性貧血 | 腎性貧血 |
| **用法用量** | | | 1 回 300(≦600mg)、分 1 | | |
| **EPO 未** | 1 回 50(≦3.0mg/kg)**週 3** | CKD:1 回 2/4(≦24mg)、分 1 | | | 1 回 25(≦200mg)分 1 食後 |
| **EPO 替** | 1 回 70/100(≦同上)**週 3** | CKD:1 回 4(≦24mg)、分 1 | | | 1 回 25/50(同上)同上 |
| **CKD&CAPD** | | | | 1 回 2(≦8mg)分 1 食前/眠前 | |
| **透析患者** | | 1 回 4(≦24mg)、分 1 | | 1 回 4(≦8mg)分 1 食前/眠前 | 1 回 75(≦200mg)分 1 食後 |
| **半減期(τ/$t_{1/2}$)** | 8.0～9.3h(7.1) | 3.2h(7.5) | 6.0～6.1h(4.0) | 7.7～9.1h(2.9) | 5.6～9.7h(3.1) |
| **代謝酵素等** | CYP2C8/UGT1A9 | CYP2C8/BCRP | UGT1A1/7/8/9、OAT1/3 | CYP2C8/9、3A4 | UGT1A1 |
| **酵素阻害** | CYP2C8/OATP1B1/BCRP | CYP2C8/ OATP1B1&1B3 | BCRP/OAT3 | - | - |
| **排泄 fu(肝注)** | 1%(*) | <0.05%(**) | <1%(*) | 7%(φ) | 3～6%(*) |
| **重大副作用** | 血栓塞栓、痙攣発作 | 血栓塞栓 | 血栓塞栓、肝機能障害 | 血栓塞栓 | 血栓塞栓、間質性肺疾患 |
| **警告** | 各種血栓症 | 各種血栓症 | 各種血栓症 | 各種血栓症 | 各種血栓症 |
| **薬価(1 週間)** | 50mg/回：2381.7 円 | 4mg/回：2291.8 円 | 300mg/回：2633.4 円 | 2mg/回：1931.3 円 | 50mg/回：2311.4 円 |

**『構造式』**




EPO:エリスロポエチン製剤、CKD:慢性腎障害、CAPD:腹膜透析、τ/$t_{1/2}$；投与間隔/半減期、fu:未変化体尿中排泄率、肝注；肝障害時の注意(本文参照)

## 365)薬剤性慢性腎障害か？　（2021 年 4 月 25 日）

4 月の症例検討では症例 1「腎機能低下患者への腎排泄型薬プレガバリンの投与例」、症例 2「腎保護作用のある薬で腎機能が低下か？の例」と腎機能低下の結果と原因の 2 例(実施薬局法人は別)を取り上げたのですが、前号は症例 1 関連の話題でしたので、今回は症例 2 関連の話題になります。

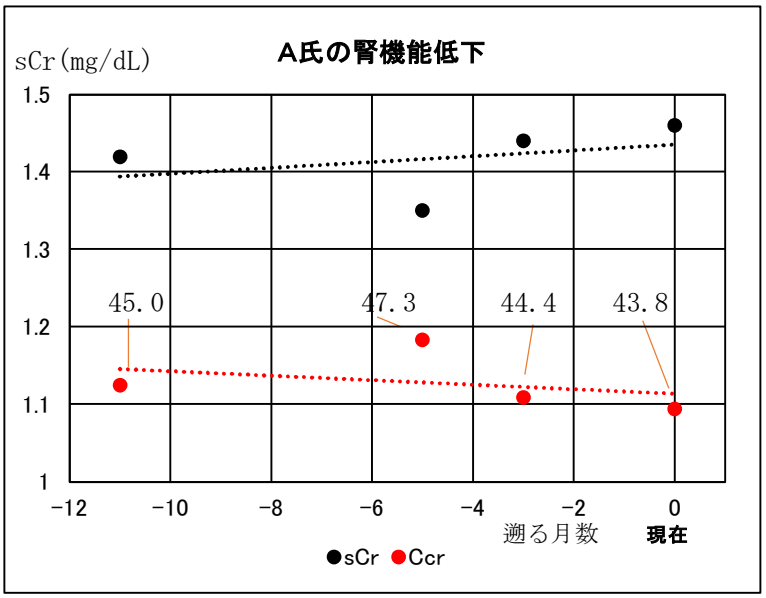
### 1. ６７歳男性Ａ氏、体重６３ｋｇ。高血圧、糖尿病、高尿酸血症にて治療中

・本例は糖尿病腎症の可能性もありますが、徐々に腎機能が低下している患者さんです。

・腎機能は 11 カ月前に遡ってみると右図のようにある程度の上下はありますが、徐々に悪化しているようです。

・5 カ月前の Ccr が 47.3mL/分で直近 0 カ月の Ccr が 43.8mL/分と 5 カ月で 3.5mL/分の下降です。

・以前、菅野彊先生の研修会で加齢による概算の腎機能低下は 40 歳を過ぎると毎年 1mL/分ずつ低下すると教わりましたが、Ａさんは 5 カ月で 3 年半分の年をとった計算になります。つまり加齢以外の腎機能を低下させる要因があると言えるでしょう。




### 2. クレアチニンクリアランス(Ccr)の推算式 Cockcroft-Gault の式の意味

・今回の Ccr も次の Cockcroft-Gault の式で求めましたが、この式の意味とはそもそも何でしょう。

$$\text{男性 Ccr(mL/分)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{s Cr}} \qquad \text{女性 Ccr} = \text{男性 Ccr} \times 0.85$$

・この推算式はカナダ人被験者を基に作られましたので日本人には合わないという意見もあり日本人に合わせた eGFR の推算式も利用されているのは皆さんご存知のところですが、「腎機能別薬剤投与量 POKETBOOK 第 2 版」によると、分子の(140-年齢)は 140 歳になると腎機能が途絶することを意味し、分母の 72 はカナダ人被験者の平均体重 kg を、sCr は Jaffé(ﾔｯﾌｪ)法で測定した血清クレアチニン値を示します(日本の 90%以上の医療機関では酵素法で測定されていますので、正確には Jaffé 法 sCr=酵素法 sCr＋0.2 で補正する必要があるようです)。ここで体重が 72kg、sCr 値が正常上限の 1.0mg/dL、年齢が 40 歳の人を想定しますと Ccr は丁度 100mL/分になり正常値のほぼ下限になります。つまり 40 歳から 1 年たつたびに Ccr は 1mL/分ずつ減少していくという 1)項の概算と合致します。さらに「実体重/72」を乗じるとより正確な年齢のみによる Ccr 低下を概算できそうです。

ともあれＡ氏は糖尿病がありますから、加齢以上の腎機能低下が見られるのだろうなという結論になりそうです。しかし症例検討会では併用薬について注目しました。

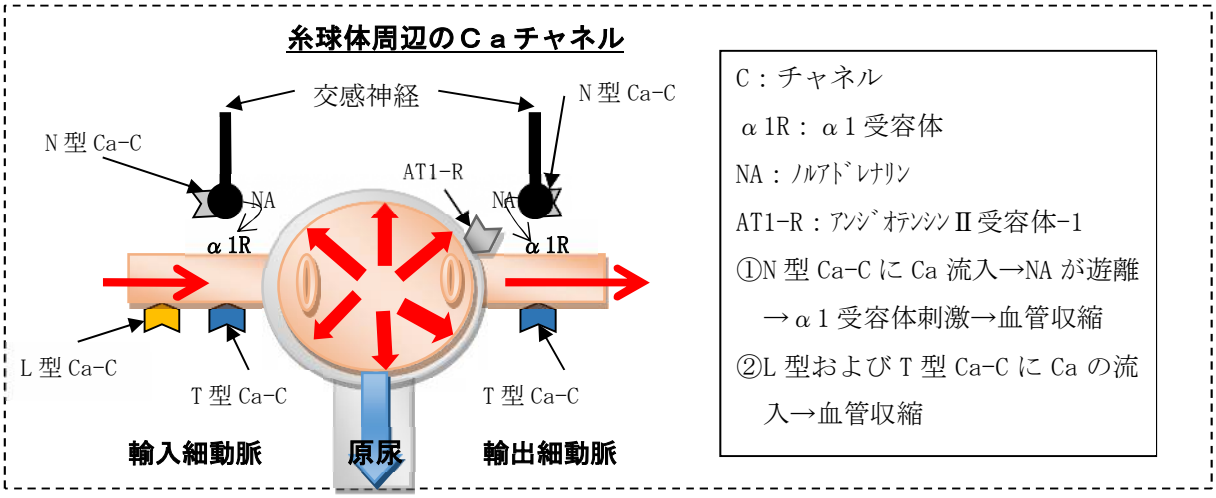
### 3. 腎保護作用を示す降圧薬とは

腎保護作用を示す降圧薬として有名なのは ARB と ACE 阻害薬というアンジオテンシンⅡの作用を減弱する薬があります。またいくつかの種類のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬も腎保護作用を示すとされて

います。腎臓の糸球体周辺のこれらの薬剤に関連しそうな受容体や Ca チャネルを図示すると下記のようになります。

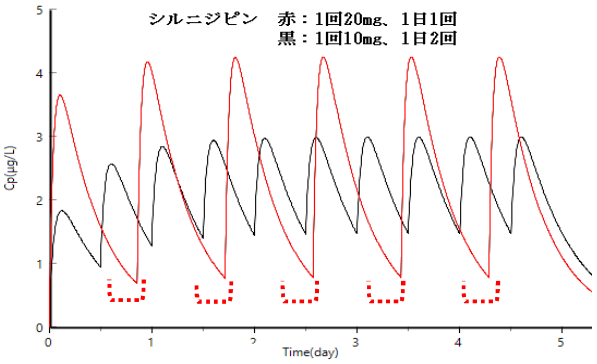
・ARB(**オルメサルタン**等)と ACE 阻害薬は輸出細動脈に多くあるアンジオテンシンⅡ受容体の刺激を抑制するため輸出細動脈を拡げて糸球体内圧を下げて腎への刺激を和らげ、腎保護作用を示します。しかし効果がありすぎると尿量が減少して薬剤性の腎機能低下を招きかねません。

・ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は L 型 Ca チャネルを共通して阻害します。輸入細動脈により多く存在する L 型 Ca チャネルの阻害は血管拡張に作用し糸球体への血液の流入を増やすため糸球体に負荷をかけます。しかし N 型 Ca チャネルや T 型 Ca チャネルへの阻害はそれぞれノルアドレナリン分泌抑制により、腎細動脈への直接作用により、輸入・輸出細動脈を拡張するため糸球体への負荷を軽減し腎保護作用に作用するとされます。N 型抑制作用をもつ薬には**シルニジピン**、T 型抑制作用をもつ薬にはエホニジピン、アゼルニジピン、ニルバジピン、N 型 T 型両方の抑制作用をもつ薬にベニジピンが報告されています。これらも効果がありすぎると薬剤性の腎機能低下を招きかねません。




## 4. Ａ氏の高血圧治療薬について

**シルニジピン** 10mg 錠と**オルメサルタン** 20mg 錠をそれぞれ 1 回 1 錠、1 日 2 回処方でした。いずれも 1 日量は最大量で本来は 1 日 1 回ですが 2 回投与になっています(疑義照会してもこの通りでとのこと)。いずれも腎保護作用をもつ降圧薬で糖尿病腎症を意識した処方のようです。1 日量を同じにして 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で血中濃度推移をシミュレーションすると右図(ｼﾙﾆｼﾞﾋﾟﾝのみ)のようになります。いずれも平均血中濃度は同じになりますが、1 日 2 回投与の上下動が少なく安定した血圧低下作用を期待できそうです。一方の 1 日 1 回投与ではかなり振れ幅が大きいことが分かります。しかし糸球体ろ過への影響を考えるとどうでしょうか？血中濃度の低い時間帯(赤点線区間)のある 1 日 1 回投与の方が、少し糸球体内圧をかけて尿量を確保する時間帯ができて腎機能にはよいのではないでしょうか？腎機能が徐々に低下する主原因は糖尿病かもしれませんが、2 種の腎保護降圧薬の分 2 処方が慢性的に腎機能を低下させてはいないでしょうか？そういう問題点もありそうだねと症例検討会は終わりました。




（終わり）

## 364)プレガバリンとガバペンチンとミロガバリンの違い　（2021年4月19日）

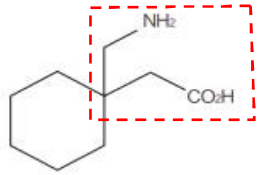
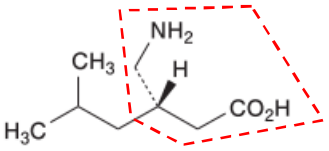
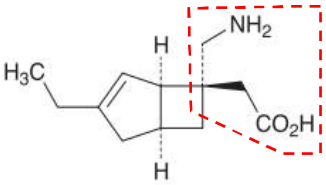
4月の症例検討では「神経障害性疼痛治療薬のプレガバリンと腎障害」について取り上げたのですが、プレガバリンの作用部位は抗てんかん薬のガバペンチンと同じ $Ca^{2+}$チャネルα2δサブユニットへの結合でした。同じ作用機序をもちながら適応症に違いがある2剤を副作用の違いで比較してみようという企画です。神経障害性疼痛治療薬として登場したミロガバリンも加えて比較してみました。

### 1. カルシウムチャネル（Ｃａ$^{2+}$チャネル）のα2δサブユニットとは

$Ca^{2+}$チャネルはα1、α2、β、γ、δの5種類のサブユニットの組み合わせで形成されています。α1が$Ca^{2+}$の通り道であるチャネルを形成し、他のサブユニットはα1の機能を調整する役割があるとされています。α2とδはジスルフィド(S-S)結合で一体化してα1に接しているので全体としてヘテロ四量体とも言われます。プレガバリン、ガバペンチン、ミロガバリンは神経終末部(シナプス前部)にあるα2δサブユニットに結合することでα1での$Ca^{2+}$の神経終末部内への流入を抑えます。この$Ca^{2+}$流入抑制は興奮性神経伝達物質(グルタミン酸等)の放出を抑え、鎮痛作用や抗てんかん作用につながります。α2δサブユニットにはさらに4種類のサブユニット(α2δ-1～α2δ-4)の存在が確認されており、プレガバリンなどはα2δ-1サブユニットに結合するとされています。

☛α1サブユニットにもサブタイプがありＬ型、Ｔ型、Ｎ型などに分類されますがここでは略します。

### 2. 構造と物性の違い　（ﾌﾟﾚｶﾞﾊﾞﾘﾝは海外ではてんかんへの適応がある）

| 一般名 | ガバペンチン | プレガバリン | ミロガバリン |
|---|---|---|---|
| 商品名 | ガバペン | リリカ | タリージェ |
| 薬効分類 | 抗てんかん薬 | 神経障害性疼痛治療薬 | 神経障害性疼痛治療薬 |
| 化学構造式<br>参考；GABA |  |  |  |
| 酸塩基解離定数 | 3.68、10.7 | 4.2、10.6 | 4.1、11.0 |
| 分配係数(logP) | －1.18(水溶媒 pH4.0) | －1.34(水溶媒 pH7.4) | －0.05(水溶媒 pH7.5) |

3剤の構造式はカルボキシル基(COOH)とアミノ基($NH_2$)の二本の親水性の触角のような構造(上図赤点線部；**GABA**)と小ぶりの脂溶性構造で構成されています。酸塩基解離定数はそれぞれの基に由来し数値も似ています。分配係数からミロガバリンの左側構造は脂溶性が少し高いことが示唆されます。カルボキシル基とアミノ基の**二つの触角**構造がα2δサブユニットに特異的に作用していると考えられます。

### 3. 副作用から見た３剤の違い(重大な副作用●と頻度の高い副作用◆から)

| 副作用 | ガバペンチン | プレガバリン | ミロガバリン |
|---|---|---|---|
| 急性腎障害 | ● | ●(腎不全) | |
| 皮膚粘膜眼症候群 | ● | ●(+多形紅斑) | |
| 薬剤性過敏症症候群 | ● | | |
| 肝炎、肝機能障害、黄疸 | ● | ●(+劇症肝炎) | ● |
| 横紋筋融解症 | ● | ● | |
| アナフィラキシー | ● | ●(+ショック) | |

| 副作用 | ガバペンチン | プレガバリン | ミロガバリン |
|---|---|---|---|
| めまい、傾眠、意識消失 | ◆(3%以上) | ● | ● |
| **心不全、肺水腫** | | ● | |
| 血管浮腫 | △(3%未満/不明) | ● | |
| 低血糖 | | ● | |
| 間質性肺炎 | | ● | |
| 浮動性めまい | ◆ | ◆(1%以上) | ◆(5%以上) |
| 頭痛 | ◆ | ◆ | △(5%未満/不明) |
| 複視 | ◆ | ◆(+霧視) | △(霧視) |
| CK 増加 | ◆ | | |
| サイロキシン減少 | ◆ | | |
| 抗核因子陽性 | ◆ | | |
| 不眠症 | △ | ◆ | △ |
| 運動失調、転倒・転落 | △ | ◆ | △ |
| 回転性めまい | △ | ◆ | |
| 便秘、下痢、悪心、嘔吐 | △ | ◆ | △ |
| 発疹 | △ | ◆ | △ |
| 浮腫、口渇、顔面浮腫 | △ | ◆ | ◆(浮腫) |
| 血糖値上昇(個人的興味でアップ) | △ | △(1%未満/不明) | △ |

**①重大な副作用の項目数からの比較**(機序別にみると別の見方ができるかも)

重大な副作用の項目数順ですと、**プレガバリン(１０個)＞ガバペンチン(６個)＞ミロガバリン(２個)**となりますから、副作用の多さからプレガバリンの薬効の強さを感じました。しかし各インタビューフォームの *in vitro* 実験からはプレガバリンとガバペンチンの Ca 流入抑制作用の $IC_{50}$ は 16.8μmol/L でほぼ同等、プレガバリンとミロガバリンのα2δ-1 への解離定数は各々62.5、13.5nmol/L で、解離半減期は各々1.4、11.1 時間とミロガバリンのα2δ-1 への結合が強いという結果からみると作用の強さは**ミロガバリン＞プレガバリン≒ガバペンチン**となり重大な副作用個数と逆転していました。

3 剤の 1 日常用量から分子数を算出してみるとガバペンチン(180mg=**10.5**×$10^{-3}$mol)、プレガバリン(600mg=**3.8**×$10^{-3}$mol)、ミロガバリン(30mg=**0.14**×$10^{-3}$mol)となり、ミロガバリンは少量でも効果が期待できることが投与量からも推察されました。以上の結果からミロガバリンが他の 2 剤よりα2δ-1 により選択的に作用すること、さらにα2δ-1 サブユニットを有する Ca チャネルが疼痛発生やてんかん発作に他のサブユニットより優位に関与することが示唆されるのではないでしょうか。

**②重度のうっ血性心不全患者への注意はプレガバリンだけ　(3 剤とも腎排泄型薬)**

今回の症例検討は心不全患者さんでしたので、プレガバリンの投与は「心不全悪化に注意が必要」という話もでていたのですが、他の 2 剤には浮腫の副作用の報告はあるものの、心不全や肺水腫を起こすという重大な副作用の記載はなく、うっ血性心不全患者さんへの注意書きもありませんでした。プレガバリンはα2δのサブユニット間では選択性がさほど高くないために阻害効果が多岐にわたる分、重大な副作用も多くなっていると言えそうなまとめになりました。

(終わり)

## 363）赤血球とヘモグロビン　（2021 年 4 月 9 日）

362 号では赤血球の寿命の長短が HbA1c 値の高低に影響しそうな話題を紹介しましたが、赤血球の寿命がどうして短くなったり長くなったりするのだろうか？という疑問が残りました。今回は、そもそも赤血球とは何？という復習からの話になります(以下、主にガイトン生理学とプラス随時資料より)。

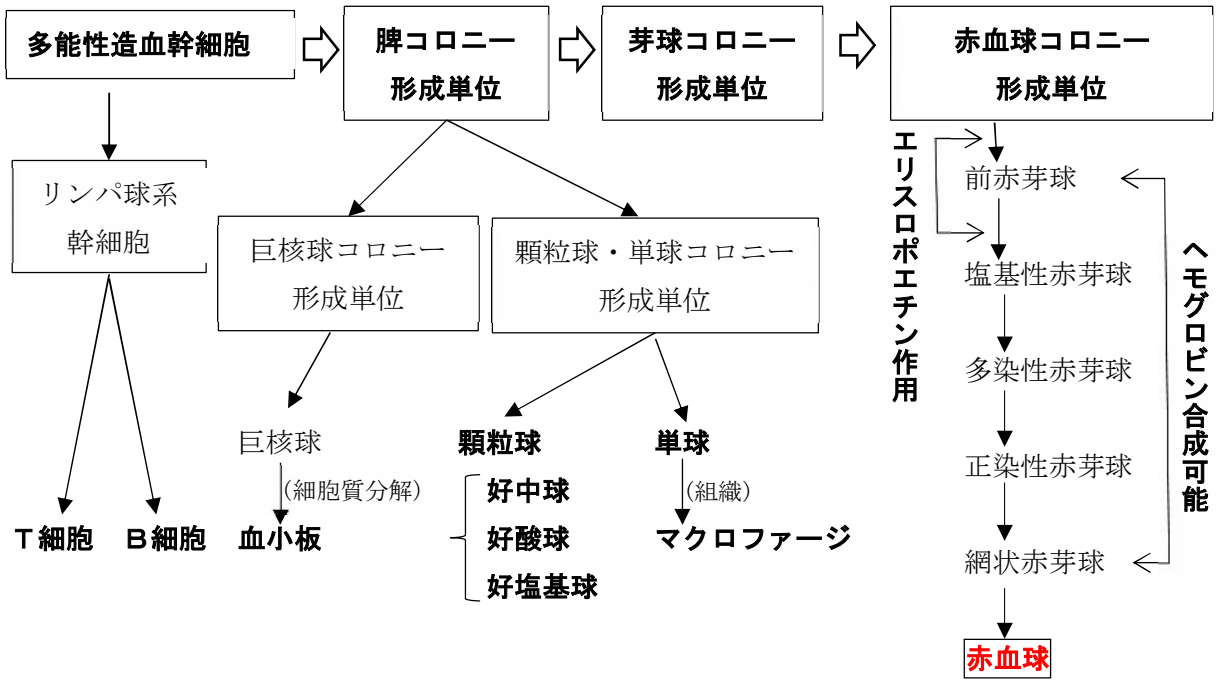
### 1. 赤血球の働き

肺胞で取り込んだ酸素($O_2$)を赤血球内のヘモグロビンに緩く結合させて肺から組織へと運ぶ働きがあります。これが最も良く知られた常識とも言える知識になります。老廃物の二酸化炭素($CO_2$)は重炭酸イオン($HCO_3^-$)となって血中に溶けこみ肺へ運ばれてから二酸化炭素となって外気へ排気されます。

### 2. 赤血球の大きさと濃度

直径 7.8μm、厚さ 2.5μm の中央がへこんだ円盤状になっています。血液中の濃度は通常 500 万個/μL になります。1μL は 1 辺が 1mm の立方体に相当する容積ですから、1 辺が 1mm の所に赤血球を寝かせて並べると 128 個が並びます。また 1mm の高さに赤血球を積み上げると 400 個積み上げられますから、1μL の中には最大約 655 万個の赤血球を詰め込めます。実際には 500 万個ですから実に血液の 76%(約３／４)が赤血球で占められていることになります。さらに赤血球は変形性に富むため、毛細血管(直径 7μm 前後)を速やかにくぐり抜けることも可能になっています。

### 3. 赤血球ができるまでと壊れるまで




・様々な血球が**一つの幹細胞**から分化していきますが、赤血球のご先祖様はエリスロポエチンの作用を受けてからヘモグロビン合成が開始され、いくつかの段階を経て赤血球へ成熟・分化していきます。

・網状赤芽球の時点で**核が消失**しますが、蛋白合成の要素が一部残るためヘモグロビンを少しは合成できます。しかし網状赤芽球自体は１～２日で消失してしまいます。

・赤血球は胎児の頃は主に肝臓で合成されますが、出生後は全ての骨の骨髄で、成人になると椎骨、胸骨、肋骨など一部の骨髄でのみ産生されるようになります。網状赤芽球までは骨髄の中で成長しますが、赤血球になると骨髄を飛び出して血液中の血球成分の一つになります。

・赤血球は既に核が無く、ミトコンドリアや小胞体も失われていますが、ブドウ糖代謝やＡＴＰ合成系の酵素はしばらく残って機能を維持します。しかし体内を循環している間に細胞膜が傷ついてきます。それを補強するための酵素はやがて寿命を迎え、その酵素蛋白質の情報源であるＤＮＡも既に無いため、修復できないままの脆弱な細胞膜をもった赤血球は狭い血管を通るたびに破壊され続けます。特に脾臓の一部にある３μｍほどの狭い場所を通る時に破壊されてしまいます。
・以上の行程をたどり赤血球の合成には５日間かかり、その寿命は約**１２０日**とされています。

## 4. ヘモグロビンの種類　（高見台ｸﾘﾆｯｸﾎｰﾑﾍﾟｰｼﾞ記事など他資料から）

ヘモグロビンの合成では、まず $Fe^{2+}$ と結合するヘム構造が合成され、さらにグロビン蛋白質と結合してヘモグロビン鎖ができます。ヘモグロビン鎖はα、β、γ、δの４つの亜種があり、４量体を形成しています。成人のヘモグロビンの構成比率は、ヘモグロビンA0「2α+2β」(90%)、**ヘモグロビンＡ１**「**A0** のβ鎖に**ブドウ糖が結合**したもの」(7%)、ヘモグロビンA2「2α+2δ」(2%)、ヘモグロビンF「2α+2γ」(0.5%)です。ここでやっと糖尿病の指標になる**ヘモグロビンA1** が出てきましたが、β鎖に結合した糖の種類によりさらに細分化され、A1a、A1b、**A1c** などの５種類に分かれます。この中の**A1c の量**が総ヘモグロビン量の約 **5%** と最も多いため糖尿病管理の指標になっています。

## 5. 赤血球の寿命とＨｂＡ1c の関係とは（注意：ここから私の空想世界へ入ります）

以上で赤血球と HbA1c の全容がなんとなくつかめたかと思います。そこで最初の疑問である「**赤血球の寿命は、なぜ短くなったり長くなったりするのだろうか**」に戻ります。

前号で紹介した①鉄欠乏性貧血、②溶血性貧血、③腎性貧血で検討します。まず赤血球の膜が長持ちするような要因は無いと考えられるので赤血球の**寿命が通常より長くなることはない**と思います。

**①鉄欠乏性貧血**：前号では寿命が長めになるため HbA1c は高めと紹介

赤血球自体は正常に成長するものの、鉄不足のため正常型のヘモグロビンが赤血球内で不足状態にあり、寿命が正常な分(決して長くなるわけではない)、相対的に糖化する正常型のヘモグロビン比率が増えるため HbA1c が見かけ上、高めとなる。

**②溶血性貧血**：前号では寿命が短めになるため HbA1c は低めと紹介

赤血球、ヘモグロビンとも正常にできるものの血中に出た途端に何らかの免疫系の影響により赤血球が壊され赤血球の寿命が短くなる。短い分、ヘモグロビンの糖化率も減少して HbA1c は低めとなる。

**③腎性貧血**：前号では HbA1c は高めと低めの報告があるものの低めの報告が多いと紹介

腎機能低下で赤血球の分化に必要なエリスロポエチンが不足し、不完全なままで成長する赤血球が増える。また赤血球内のヘモグロビンも少なくなりがちになる。血中に出た赤血球は不完全な状態なので寿命が短くなる。どちらかというと赤血球寿命の短さが関与して②と同様に HbA1c は低めが多くなる。

以上をまとめると次表のようになります。HbA1c への影響は赤血球自体の寿命(正常か短くなるかのどちらか)と赤血球内のヘモグロビン量が関係するような結論にしてみましたが、いかがでしょうか？

| 貧血の種類 | 赤血球の寿命 | 血球内正常ヘモグロビン量 | HbA1c の高低 |
|---|---|---|---|
| **鉄欠乏性貧血** | 正常 | **少ない** | **高め** |
| **溶血性貧血** | **短い** | 正常 | **低め** |
| **腎性貧血** | **短め** | 少なめ | **低めが多い** |

（終わり）

## 362）ＨｂＡ１ｃ高値と食前血糖正常値　（2021 年 4 月 9 日）

先日、ある薬局さんで症例検討をした 72 歳糖尿病男性患者Ａ氏の事例です。通常の食前血糖値は 100mg/dL 前後で正常範囲内なのですが、まれに昼食前 150 前後、夕食前 200 前後になり、HbA1c は 8.6%と高い状態です。超速効型インスリン「ノボラピッド®」を毎食直前、持効型インスリン「トレシーバ®」を寝る前に注射する強化インスリン療法を行っていますが、認知機能や ADL も自立していそうなので高齢者の血糖コントロール目標では HbA1c を 7～8%未満の間に調整したいところです。

### 1.食前血糖値(空腹時血糖値)は、ほぼ正常なのに、なぜ HbA1c が高いのか？

この問いが担当薬剤師さんからの疑問でした。糖尿病初期ではインスリン基礎分泌により空腹時血糖値は正常に保たれますが、インスリンの追加分泌が不足して食後血糖値が上昇するので平均血糖値が高くなり HbA1c が高値を示す今回のような現象はありえます。

しかし、Ａ氏は糖尿病が進み、インスリンの強化療法にまで進んでいます。このような状態でも糖尿病初期のような血糖値パターンになるのでしょうか？という疑問になります。糖毒性が進んで自分のインスリン分泌だけでは血糖をコントロールができない状態になっているわけですから、血糖値は体外から投与されるインスリンの種類と用量に依存するはずです。Ａ氏の状況は追加分泌に相当するノボラピッド®の用量不足によって生じたのではないか？と単純に考えてしまいます。またインスリン抵抗性の存在も当然考えられます。薬剤師としては基礎分泌相当のノボラピッド®増量の提案をすれば良いと結論できそうですが、それで片付けてよいかどうかと掘り下げることになりました。

### 2.平均血糖値から食後血糖値を類推してみる。

数年前に菅野彊先生の研修会に参加した際に、HbA1c から 2 カ月前付近の平均血糖値を推測する次の 2 つの式を教えて頂きました。

**式 1**：推定平均血糖値(mg/dL)＝28.7×HbA1c－46.7

**式 2**：大体の平均血糖値(mg/dL)＝(HbA1c－2)×30

式 2 の方が簡単で覚えやすく使い勝手が良さそうなので、そこからＡ氏の平均血糖値を求めますと(8.6-2)×30＝**198**mg/dL になります。これは最高血糖値でもなく最低血糖値でもない平均血糖値ですから、次の怪しげな手順でＡ氏の血糖値の日内変動を推測してみました(次図)。

①Ａ氏の食前の空腹時血糖値を 100mg/dL とした時、次図の緑色線で示した推定平均血糖値との差(198-100=**98mg/dL**)が過剰分となる。

②食後高血糖の曲線下面積を三角形(100mg/dL ラインを底辺とする)に近似し、かつ毎食後同じ面積になるとした時、血糖値は朝から昼までの少なくとも 5 時間で 100mg/dL に戻っているので、三角形の高さを h とした時、3 つの三角形の面積の総和は、3×(h×5÷2)＝7.5×h　となる。

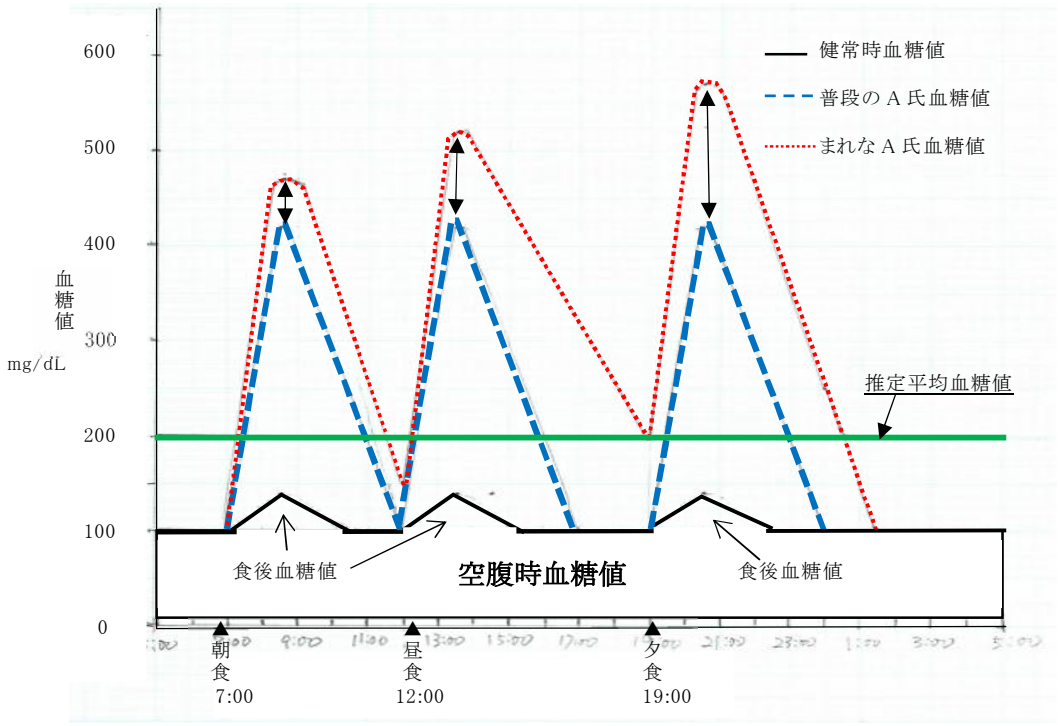
③上記の面積は過剰分 98mg/dL が 24 時間持続した四角形の面積(198mg/dL ラインと 100mg/dL ラインの間)と等しくなるはずなので、7.5×h＝98×24　の等式が成立する。ここで h を求めると、
h＝98×24÷7.5＝313.6mg/dL　が求められる。

④Ａ氏の空腹時血糖値は 100mg/dL だったので食後最高血糖値は 100+313.6＝413.6mg/dL になる。

⑤まれに SMBG で測定される空腹時高血糖が普段より 50mg/dL または 100mg/dL 高いことを考慮し、朝食後ピークに 50、昼食後ピークに 100、夕食後ピークに 150 を単純に加算してグラフ化した(赤点線)。まれにＡ氏の食後高血糖は 564mg/dL まで上昇しているかもしれない。

⑥夕食後から朝食後までの時間は最も長いので、夕食後の血糖値が異常に高かったとしてもトレシーバ®の現在用量で朝食前血糖値は十分に 100 まで下がっているとみなせる。

上記の点を考慮してA氏の血糖値の日内変動をグラフ化すると以下になりました。




このような血糖値パターンを是正するには、1)追加分泌相当のノボラピッドの増量を提案、2)α-GI薬(ﾎﾞｸﾞﾘﾎﾞｰｽ等)を追加し、できるだけ食後血糖値を下げる提案、3)インスリン抵抗性改善を期待してビグアナイド薬併用を提案(ただし、腎機能程度によっては禁忌)などの提案ができそうでした。

## 3. 落とし穴になるかも!? 偽 HbA1c 高値の可能性

HbA1c は赤血球内のヘモグロビンの糖化%なので様々な要因で変動します。そこで HbA1c と平均血糖値の間で解離がある例を「糖尿病治療ガイド 2020-2021」から抜粋・改変して以下に示します。溶血性貧血では赤血球の寿命が短くなるため HbA1c は低めになり鉄欠乏性貧血では代償的に赤血球の寿命が長くなって HbA1c は高めになると説明する解説書もありますが、この件は要検討なので次号へ続けます。

| **HbA1c 値が高め**（表下※1 他資料より） | **HbA1c 値が低め**（表下※2 他資料より） |
|---|---|
| 急速に改善する糖尿病、鉄欠乏性貧血、異常ヘモグロビン(異常ヘモグロビンでは低めにもなりうるので原著では双方に記載) | 急激発症・増悪の糖尿病、鉄欠乏性貧血回復期(鉄剤投与時)、溶血性貧血(赤血球寿命↓)、失血後(赤血球生成↑)、輸血後、透析、ｴﾘｽﾛﾎﾟｴﾁﾝ治療中腎性貧血、肝硬変(脾臓機能亢進) |

※1：腎性貧血、高齢者、VitB1 欠乏、脾臓摘出、ｱﾙｺｰﾙ中毒(代謝物ｱﾙﾃﾞﾋﾄﾞがﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝと結合)

※2：腎性貧血(腎性貧血の HbA1c は高めと低めの報告がありますが低めの記載が多いようです)

## 4. 結論

先の提案をする前にA氏の食後血糖値が本当に高いかどうかを SMBG で確認してもらい、偽 HbA1c 高値の疑いを除くことが、最初の提案ではないかとなりました。もし偽 HbA1c 高値であれば、赤血球寿命に関与しない GA(グリコアルブミン)値での評価が考慮されます。

(終わり)

## 361）ニコチンの副作用　（2021 年 4 月 1 日）

登録販売者用学習会でニコレット®を取り上げることにしたのですが、その主成分でありタバコの主たる薬理作用をになうニコチンについて改めて考える企画になります。

### 1. ニコチンはそもそも、どこに作用するのか？

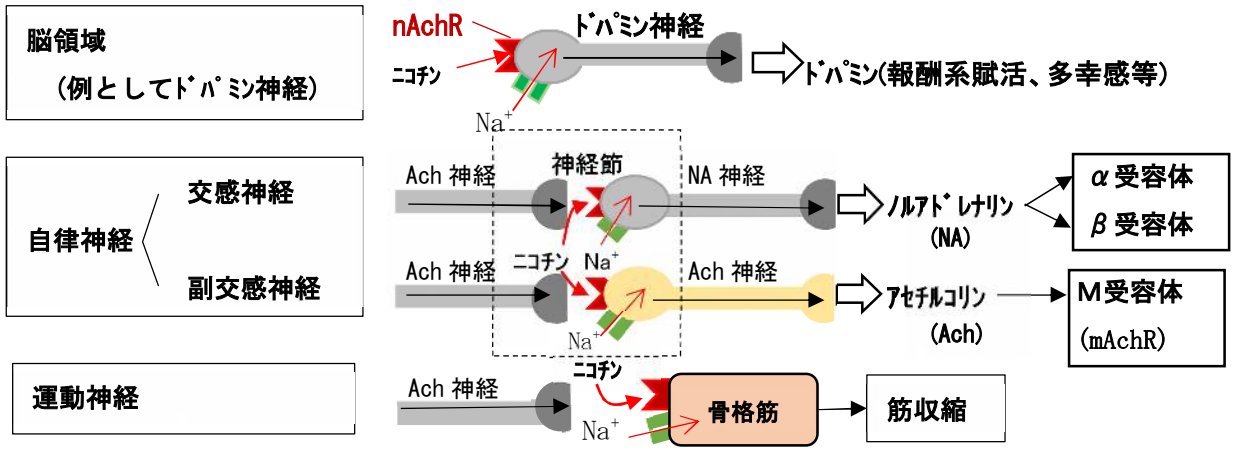
ニコチンは「**ニコチン性アセチルコリン受容体(nAchR)**」というアセチルコリン受容体が作用部位になります。もう一つの受容体に「ムスカリン性アセチルコリン受容体(mAchR)」があります。薬の作用機序ではムスカリン性受容体を良く耳にしますが、今回は**ニコチン性受容体**です。ニコチンとムスカリンが 2 種類を区別する時の刺激物質になり以下のように細分類されます(ﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙ薬理学より改変)。

| | ニコチン性受容体（nAchR） | | | ムスカリン性受容体（mAchR） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **タイプ** | **筋型** | **神経節型** | **中枢神経型** | **神経型** | **心臓型** | **腺/平滑筋型** | **その他** |
| **受容体亜型名** | $(\alpha1)_2\beta1\delta\varepsilon$（成人型） | $(\alpha3)_2(\beta2)_3$ | $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ $(\alpha7)_5$ | M１ | M２ | M３ | M4 M5 |
| **主な存在部** | 骨格筋接合部(ｼﾅﾌﾟｽ後部) | 自律神経節(ｼﾅﾌﾟｽ後部) | 脳領域(ｼﾅﾌﾟｽ前・後部) | 自律神経節、腺、大脳皮質 | 心房、中枢神経 | 外分泌腺、平滑筋、血管内皮 | 中枢神経系等 |

### 2. ニコチン性受容体のサブユニットについて

7 種類のαサブユニット、4 種類のβサブユニット、δサブユニット、εサブユニットが存在し、それらの組合せで**5 量体**となり**イオンチャネル**を形成しています。アセチルコリンやニコチンが受容体に結合すると $Na^+$や $K^+$のチャネルが開口し、それぞれ脱分極や過分極を起こします。中枢神経型では $(\alpha4)_2(\beta2)_3$が主な脳領域の受容体になります。一方、少数派の$(\alpha7)_5$は $Ca^{2+}$イオンチャネルとして $Ca^{2+}$を細胞内に多量に流入させて神経伝達物質(例えばドパミン；ニコチンの依存性に関係)を放出します。

### 3. ニコチン性受容体の存在部位の模式図(Na チャネル連動型で活動電位が生じる場合の図)




ニコチン性アセチルコリン受容体は脳領域、自律神経節、運動神経終末に存在していますが、通常はそれぞれの神経系のコントロール下で正常な体調を維持しています。喫煙などでニコチンが外部から投与されると**ニコチンは無統制に**それぞれの受容体を刺激するはずです。従って、過量投与になると体にさまざまな影響を与えそうです。通常は相反する作用を示す交感神経系と副交感神経系の両方をニコチンが刺激しますから、自律神経系は結構に乱れまくるのではないでしょうか？

### 4. ニコチネル TTS®における過量投与時の症状とその作用機序

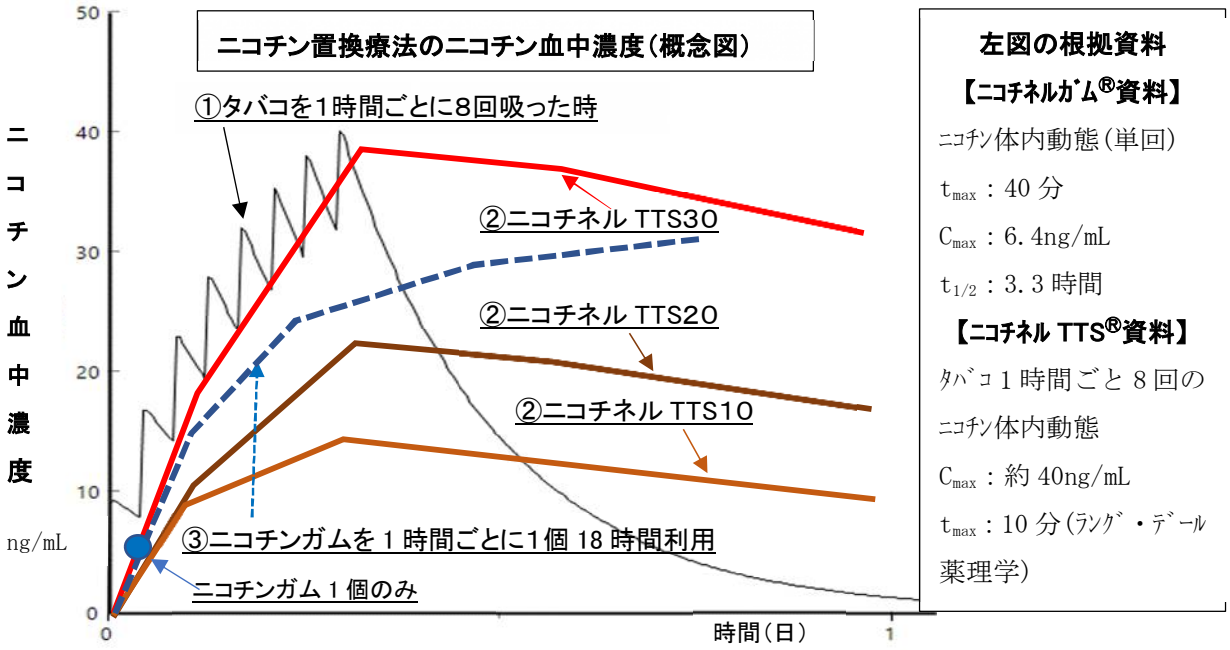
添付文書には多彩な急性ニコチン中毒症状や副作用が記載されています。その症状は受容体の存在部位別の薬理作用で説明ができそうです。そこで自己流に薬理作用分類をしてみたのが次表です。

| 神経の種類 | 対応する急性副作用症状(その機序)。「その他の副作用」 |
|---|---|
| **脳領域** | 嘔吐(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝの CTZ 刺激)、精神錯乱(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝによる陽性症状)。「不眠」 |
| **交感神経** | 蒼白(血管収縮)、発汗(汗腺刺激)、嘔吐(消化管運動低下)、振戦(筋緊張)。「血圧上昇、動悸、不整脈、便秘」 |
| **副交感神経** | 流涎(唾液腺分泌亢進)、下痢(消化管運動亢進)、頭痛(血管拡張)、視覚障害(縮瞳、網様体筋収縮)、呼吸不全(気管支収縮)。「咳嗽、息苦しさ」 |
| **運動神経** | 腹部痙攣(筋収縮)、振戦(筋収縮)。「筋肉痛、肩こり」 |
| **機序不明** | めまい感、聴覚障害、筋脱力感、全身痙攣、疲憊(ﾋﾊｲ)、神経反応の喪失。 |

みなさんならどのように分類されるでしょうか？「**機序不明**」に分類した症状は、アセチルコリンの介在ニューロンが脳内のいろいろな神経領域で神経伝達を制御しているので、脳内の**さまざまな神経伝達物質**の放出促進や抑制よると思われます(OTC のニコチネル®資料に詳細あり)。

## 5. ニコチンの体内動態

タバコの煙に含まれるニコチンは肺から急速に吸収され中枢神経へと送られますが、**ニコチン置換療法**でのニコチンの血中濃度推移をいくつかの製品説明書から推測したものが下図になります。




①タバコを連続で吸うと 40ng/mL 前後まで上昇する(タバコの種類差や個人差あり)。②ニコチネル TTS30 は喫煙状態をほぼ反映し TTS20、TTS10 と漸減してニコチン置換療法を完結する。③ニコチンガムは 1 回だけなら $C_{max}$ は 6.4ng/mL と低いが 1 時間に 1 回を続けていると $C_{max}$ は結構上昇する。

## 6. まとめ

**断煙**(あえて禁煙ではなく)の難しさはニコチンによる**精神依存、身体依存**および**耐性**の 3 つが関与するためといわれています。身体依存や耐性はニコチン置換療法で何とか対応ができても精神依存がネックになるようです。ニコチン置換療法はニコチンガムでも連用すると血中濃度が喫煙なみに上昇するのでニコチンガム依存症になりかねないリスクを抱えた毒をもって毒を制するタイプの療法と言えます。まずは本人に明確な**目的意識**を持たせて断煙に取り組む必要があるようです。

(終わり)

## 360）ＳＥＲＭ（サーム）について　（2021 年 3 月 22 日）

３月の症例検討で取りあげる乳癌治療薬抗エストロゲン薬タモキシフェンがＳＥＲＭの一種という話から、今回はエストロゲンとＳＥＲＭの復習になります。

### 1. ＳＥＲＭとは

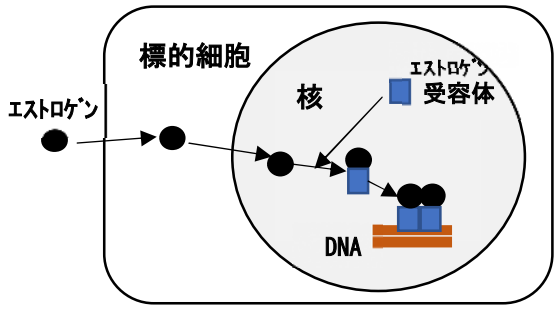
**S**elective **E**strogen **R**eceptor **M**odulator の略で、日本語では**選択的エストロゲン受容体モジュレーター**と訳されています。モジュレーターを何故日本語にしていないのかが疑問ですが、**調整剤**と言ったところでしょうか。エストロゲン受容体（**ＥＲ**）は生殖器系組織のみならず、骨組織、血管内皮、肝臓、中枢神経系、免疫系、胃腸管や心臓などの**非生殖器**系組織にも存在して組織特有の作用を示します。エストロゲン自体はその全ての受容体を刺激するのですが、ＳＥＲＭの場合は組織のえり好みがあり、ＥＲを刺激する組織もあれば刺激しない組織もあるわけです。それで選択的モジュレーターという名前が付いています。一般にＳＥＲＭと言えば骨粗鬆症治療薬で良く耳にする**ラロキシフェン**（ｴﾋﾞｽﾀ®）や**バゼドキシフェン**（ﾋﾞﾋﾞｱﾝﾄ®）があります。骨組織のＥＲには骨吸収抑制作用を示しますが、乳房には抗エストロゲン作用を示し、子宮には作用しないとされ、それらの癌化とは無縁とされています。一方で顔面紅潮（血管ＥＲ）や血栓発生（肝臓ＥＲ）は防止できないというエストロゲンとしての作用を持っています。なお米国ではラロキシフェンは閉経後の骨粗鬆症を併発する乳癌の適応も持っています。

**タモキシフェン**（ﾉﾙﾊﾞﾃﾞｯｸｽ®）や**トレミフェン**（ﾌｪｱｽﾄﾝ®）は乳癌細胞を含む乳房のＥＲには抗エストロゲン作用を示して乳癌治療に用いられます。骨には保護的に作用しますが、一方で子宮内膜には刺激作用を示すため子宮内膜癌の発生リスクを高めますし、血栓発生も防止できません。

このように**組織選択的**に作用するエストロゲン受容体作用薬が**ＳＥＲＭ**と言えます。

### 2. エストロゲンの作用機序

血中に放出された卵巣由来や副腎皮質由来のエストロゲンが標的細胞内に入るとさらに核内に移動して核内で単量体として存在していたエストロゲン受容体と結合します。さらに二量体となってから特定のＤＮＡの領域に結合してｍＲＮＡ転写**促進**、もしくは組織によっては既に転写していた部分を**停止**させる方向に作用します。それにより組織特有の効果が出てきます。




この効果発現は段階を経るため多少の時間がかかります（本ﾆｭｰｽ 350 号）。一方でエストロゲンには急速な血管拡張作用も知られています。それには**細胞膜表面**にある**Ｇ蛋白質共役エストロゲン受容体**が関与しているとされ、一酸化窒素を介した**急性血管拡張**作用を示します（ラング・デール薬理学 2018 年）。

☛核内エストロゲン受容体には少なくとも２種類の**ＥＲα受容体**と**ＥＲβ受容体**が存在しているため、ＤＮＡにアタックする二量体は組織特有の存在比率で３種類（α α、α β、β β）が存在することになりますが、この組合せの違いがどのような作用の違いを示すのかの詳細は不明です。

### 3. エストロゲンの種類

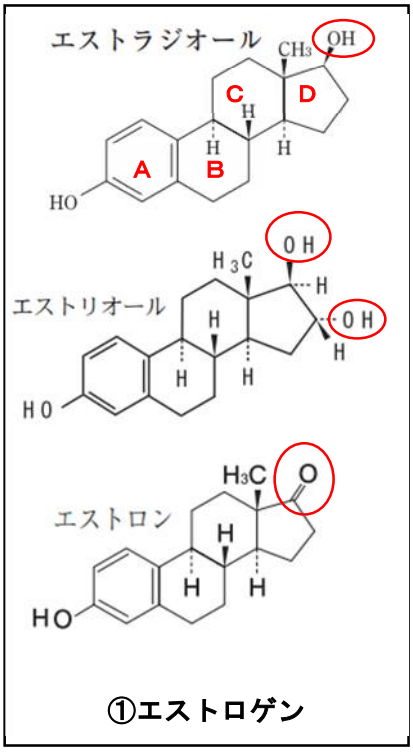
閉経**前**のエストロゲンは主に卵巣から分泌される３種類（**エストラジオール、エストロン、エストリオール**）になります。この中でもエストラジオールの分泌量が最も多く、かつ卵胞ホルモン活性は最強になります。エストリオールの活性を１とすると、エストロンが６．７倍、エストラジオールは８０倍になります。これらは相互に変換されます（エストラジオール⇄エストロン→エストリオール）。

閉経**後**のエストロゲンは副腎皮質由来の男性ホルモンから**アロマターゼ**で変換されたエストラジオールやエストロンが主になってきます(代謝過程からエストリオールも)。

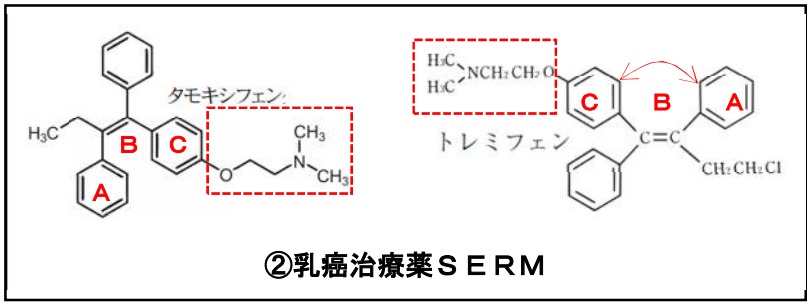
☛医療用医薬品ではエストラジオールはジュリナ錠®、ディビゲル®等、エストロンはプレマリン錠®の１成分、エストリオールはエストリール®錠ならびに膣錠等になります。

## 4. 各薬剤の構造上の相違

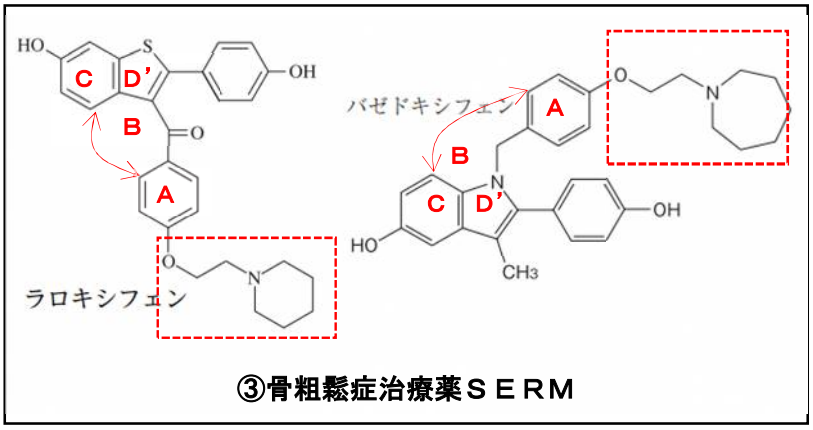
ここまでくるとＳＥＲＭはエストロゲンと構造上どれだけ違いがあるのかが気になるところです。そこで各構造式を添付文書から抜き出したものが以下になります(**注意**：ここからはお遊び的話に)。




①エストロゲン




②乳癌治療薬ＳＥＲＭ




③骨粗鬆症治療薬ＳＥＲＭ

**①エストロゲン**は３種類ともＡ、Ｂ、Ｃ環が共通していますが、Ｄ環の側鎖が微妙に違っています。

**②乳癌治療薬ＳＥＲＭ**では、既にステロイド骨格が失われています。私の無理を通させて頂き、開環したＢ環を含めたＡ、Ｂ、Ｃ環を図のように設定した時、赤点線部分の折れ曲がり次第ではＤ環もどきにならないでしょうか？いずれにしてもＣ環もどきに結合した共通する三級アミン(Ｎ)の存在が乳房のＥＲと子宮のＥＲへの作用の違いに影響を及ぼしそうです。

**③骨粗鬆症治療薬ＳＥＲＭ**もステロイド骨格が失われていますが、やたらと環状構造が存在しています。ここでも私流に無理矢理Ａ、Ｂ、Ｃ環を割り振ってみました。Ｂ環はやはり開環状態ですが、ステロイド骨格とは異なる位置とは言えＤ環もどきの５角形構造Ｄ’環が見えます。ここではＤ’環構造とＮの環状構造体(赤点線)が組織選択性に影響を与えていそうです。

☛Ａ、Ｂ、Ｃ環の３つの環状もどきが保たれていれば共通するＥＲ構造にアタックできて、Ｄ環の変化や側鎖の違いで選択性が取得されるように思えますが、想像の域を越えません。新薬開発者の発想力と偶然の発見を引き寄せる力と努力には驚きの念を禁じえません。　　(終わり)

## 359) チトクロームＰ４５０　（2021 年 3 月 7 日）

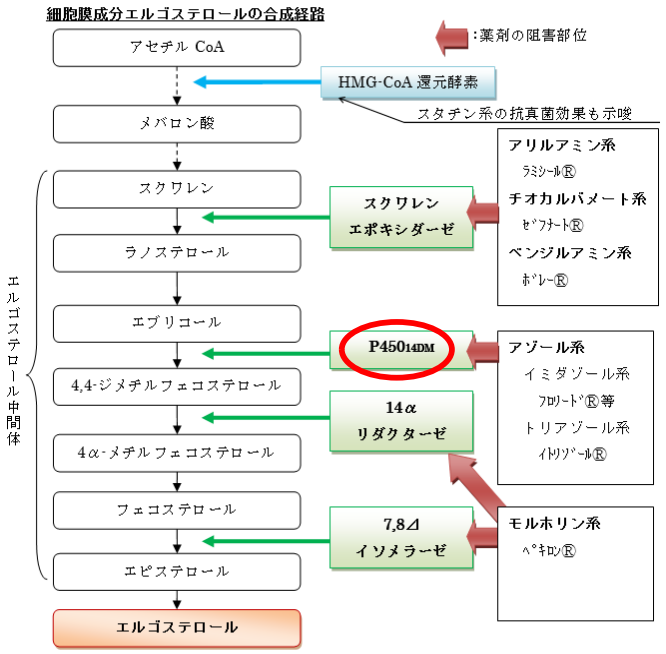
先日、第一類医薬品**フレディＣＣクリーム®**の学習会をしていたのですが、主成分の**イソコナゾール**の作用が真菌の重要な細胞膜成分**エルゴステロール**の合成阻害によるという話をしました。エルゴステロール合成過程には何ステップもあるのですが、その途中に**チトクロームＰ４５０**が関与する部分があり、そこがイソコナゾールなどの**アゾール系**抗真菌薬が阻害する部位になります。

### 1. エルゴステロールの合成経路

・右図は SAFE-DI 薬効シリーズ「皮膚真菌症(2008 年)」の図を基にして作成したエルゴステロールの合成経路です(学習会時に示した図)。現在該当記事は掲載されていませんが、今でも概ね正しいと考えられます。

・動物細胞膜の重要な構成成分コレステロールはメバロン酸から別経路で合成されますから抗真菌薬は人の細胞膜には悪さはしないと考えてよさそうです。

・合成経路の中間付近に**Ｐ４５０$_{14DM}$**という酵素がありますが、これをアゾール系抗真菌薬が阻害します。つまり薬物代謝酵素チトクロームＰ４５０の仲間を阻害することになります。別名**ラノステロール-14α-脱メチル酵素**とも呼ばれているので場所的にはラノステロールとエブリコールの間になりそうですが、該当資料ではその次のステップになっています。他の薬理学の本を見ても同酵素を阻害してラノステロール以降の反応をストップするのは確かなようです。




### 2.チトクロームＰ４５０の分子多様性

・チトクロームＰ４５０(ＣＹＰ)は**薬物代謝酵素**として有名で主に**肝臓**で多く発現し、薬物代謝関連では**小腸**にも存在し、さらに**腎臓**や**肺**、**その他の組織**にも多少存在しており薬物代謝以外の働きもしています。アミノ酸組成の異なる多種類の亜型が存在しており、７４個のＣＹＰ遺伝子が報告されています(ラング・デール薬理学)。

・遺伝子の相同性から４０％以上の相同性があるグループを**ファミリー**と呼び**数字**で、５５％以上の相同性のあるグループを**サブファミリー**と呼び**アルファベット**で、さらに**個々**の酵素蛋白質を区別するために**数字**を付けて表します。例えばＣＹＰ３Ａ４はファミリーの３に属し、その中のサブファミリーのＡに分類された中の４番目の酵素になります。ちなみに、ほとんどの薬物代謝に関係する重要なファミリーは**１～３**とされています(本ニュース 301 号参照)。

・薬物代謝以外の作用としては、ステロイドホルモンの合成やプロスタグランジンの合成の一部に関与することが知られていますし、前述の真菌エルゴステロール合成過程にあるＰ４５０$_{14DM}$も該当します。さらに副腎由来の男性ホルモンを女性ホルモンのエストラジオールに変換する**アロマターゼ**も実はＣＹＰの仲間で別名**ＣＹＰ１９Ａ１**とも呼ばれています。

## 3. イソコナゾールは他のＣＹＰに影響を与えないのか？

学習会では対象となる真菌類特有のエルゴステロールと人のコレステロールはその合成過程が違うのでイソコナゾール外用薬を利用しても人には、ほぼ悪さをしないはずと解説しましたが、本当はどうでしょうか？人のコレステロールは７割が肝臓で合成され、残りは食事由来と言われています。肝臓でのコレステロール合成に、たとえばマイナーな他のＣＹＰファミリーが関与し、かつイソコナゾールがそれを阻害するとしてもイソコナゾールは外用薬しかありませんから、吸収されて肝臓へ到達する量は微量で合成阻害にまで影響は及ぼさないと考えられます。外用薬では他のＣＹＰへの影響が分からないのであれば、**内服薬や注射薬**でＰ４５０$_{14DM}$を阻害する製品に注目して、他のＣＹＰに影響があるかどうかを添付文書から調べてみましょう(次表)。いずれも相互作用の多い薬ですが阻害するＣＹＰの分子種は限定的なようです。

| 成分名 | 商品名・剤型 | 代謝酵素 | 阻害する酵素 | 備考 |
|---|---|---|---|---|
| イトラコナゾール | ｲﾄﾘｿﾞｰﾙ内・注 | CYP3A4 | **CYP3A4** | P 糖蛋白阻害も強い |
| ミコナゾール | ﾌﾛﾘｰﾄﾞ注 | ？ | **CYP3A、2C9** | |
| フルコナゾール | ｼﾞﾌﾙｶﾝ内・注 | ？ | **CYP2C9、2C19、3A4** | |
| ホスフルコナゾール | ﾌﾟﾛｼﾞﾌ注 | ？ | **CYP2C9、2C19、3A4** | ﾌﾙｺﾅｿﾞｰﾙのﾌﾟﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ |
| ボリコナゾール | ﾌﾞｲﾌｪﾝﾄﾞ内・注 | CYP2C9、2C19、3A4 | **CYP2C9、2C19、3A4** | |

さらに「**医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(2013 年)；厚労省**」と突き合わせてみると次のような各ＣＹＰへの阻害作用が分かりました。

**ＣＹＰ３Ａ４：(強い)**イトラコナゾール、ボリコナゾール

**ＣＹＰ２Ｃ９：(強い)**ミコナゾール**(中程度)**フルコナゾール、ミコナゾール**(弱い)**ボリコナゾール

**ＣＹＰ２Ｃ１９：(強い)**フルコナゾール、ボリコナゾール

**ＣＹＰ２Ｃ８：(弱い)**イトラコナゾール

理由は分かりませんが２カ所に記載されています

強弱の定義：(強い)相手薬ＡＵＣを５倍以上上昇、(中程度)相手薬ＡＵＣを２倍以上５倍未満上昇、(弱い)相手薬ＡＵＣを１．２５倍以上２倍未満上昇。

## 4. まとめ

アゾール系抗真菌薬は**Ｐ４５０$_{14DM}$**に加えて塩基配列が定義上４０％以上で同じＣＹＰファミリー**２Ｃ**と**３Ａ**の３つにしか阻害作用を示さないので、多くのＣＹＰ間でも酵素への選択性が高そうに思えます。しかし、ほとんどの治療薬が**ファミリー１～３**で代謝されるため阻害効果もその範囲でしか調査されていないとするならば、他の多くのＣＹＰファミリーへの抗真菌薬の影響は未知と言えます。つまり**薬物代謝以外で活躍している他の少数派ＣＹＰファミリー**に対して阻害作用を示し、何らかの**原因不明の副作用**を発生させている可能性があるかもしれません。　　(終わり)

**【余話：チトクロームＰ４５０のＰ４５０とは】**

Ｐは pigment(色素)、４５０は電磁波の波長 450nm で、この酵素に電磁波を当てた時に波長 450nm 付近で最大の吸収があることに由来します。450nm は**青色**に相当するので跳ね返って見える色はより波長の大きな**赤系統**中心の色になります。見た目がピンク色に近いのでＰは pink のＰだとする俗説もあるそうです。因みにこの色と波長の関係は美術の授業で習った**補色**の根拠にもなるそうです。

## 358)ネプリライシン阻害薬　（2021 年 3 月 7 日）

先月、慢性心不全治療の症例検討をしていた際にでてきた新薬(2020 年 8 月発売)の話題になります。

### 1.ネプリライシンとは

活性中心に**亜鉛**をもつ糖蛋白質酵素(７４９個アミノ酸)の一つで、**ナトリウム利尿ペプチド**(**ＡＮＰ**と**ＢＮＰ**)、**アンジオテンシンⅡ**、**ブラジキニン**、**サブスタンスＰ**、**グルカゴン**、**インスリン**、**オキシトシン**、**エンケファリン**、**アミロイドβ**など様々な体内蛋白質やポリペプチドを分解するため基質特異性があまり無い酵素といえます(ＢＮＰの共分解物のＮＴ-ｐｒｏＢＮＰは何故か分解されません)。

☛**ＢＮＰ**はネプリライシンの他に**ＤＰＰ-４**(この阻害薬が糖尿病治療薬として利用されていますが心不全に有用かは不明)や**ＭｅｐｒｉｎＡ**でも分解されるという報告があります。

### 2.ネプリライシン阻害薬が出てきた背景

慢性心不全は増悪、寛解を繰り返しながらゆっくりと進行していく疾患と言われています。心臓の機能が低下すると体内に心臓の働きを高めてやろうとする**①心臓刺激因子**と弱った心臓を保護してやろうとする**②心臓保護因子**が増加してきます。

**①心臓刺激因子**：ノルエピネフリン、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン、バソプレシン、エンドセリンなど。

☛これらは心不全初期には良い効果をもたらしますが、過度に作用すると心臓に負荷をかけて良くないのでβ遮断薬、ＡＣＥ阻害薬、ＡＲＢ、抗アルドステロン薬が利用されます。

**②心臓保護因子**：心房性ナトリウム利尿ペプチド(ＡＮＰ)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(ＢＮＰ)、アドレノメデュリン、一酸化窒素、アディポネクチンなど。

心不全ではいろいろな症状が出てきますが、その一つに**浮腫**があります。心臓の機能不全で血液の循環がうまく行かず全身性の浮腫を起こします。ここで心保護因子のナトリウム利尿ペプチド(たとえばＢＮＰ)が分泌されて利尿作用を促進して体内の余分な水分を体外へ排出してくれます。しかし体内には**ネプリライシン**という**ＢＮＰを分解する酵素**が存在していますから、せっかく心臓を保護しようと現れたＢＮＰを分解してしまうので心不全には悪影響を与えます。ネプリライシンを阻害する薬があればＢＮＰが温存され心不全による浮腫も軽減してくれるはずだというのがこの阻害薬出現のコンセプトだと思われます。これまでは心臓刺激因子を抑制する薬が主でしたが、心臓保護因子を補強してくれる薬が出てきたと評価できるかもしれません。

### 3.ネプリライシン阻害薬とは

ネプリライシン阻害薬という単一製剤は無く、現在はＡＲＢの一つ**バルサルタン**との**複合体**製品として販売されています(**エンレスト錠Ⓡ。一般名：サクビトリルバルサルタン**)。体内でバルサルタンと解離したサクビトリルがネプリライシン阻害薬になりますが、まだ不活性体でエステラーゼにより活性体(**sacubitrilat：サクビトリラト**)となって初めてネプリライシン阻害作用を示します。

ネプリライシンの基質特異性が低いためネプリライシン阻害薬は**アンジオテンシンⅡ**も結果的に温存させてしまいます。これは心臓刺激因子そのものですから、**ネプリライシン阻害薬によって生じる不都合さをＡＲＢによって相殺させようとする目的でバルサルタン**が追加されています。ポリファーマシー問題からは心不全適応をもつからと言っても副作用防止のためのＡＲＢ追加のようで何となく釈然としない思いがあります。さらに**ネプリライシン**は**ブラジキニンを分解**します。**ＡＣＥ(アンジオテンシン変換酵素)**も**ブラジキニンを分解**しますが、**ＡＣＥ阻害薬**はＡＣＥを阻害してアンジオテンシンⅡの生成を抑えると同時に**ブラジキニン量を増やす**ために**空咳**や**血管浮腫**の副作用を生じさせます。**ネプリライシン阻害薬**も結果的に**ブラジキニンを増やす**方向に作用するため、**血管浮腫発現防止**という意味

で**ＡＣＥ阻害薬との併用は禁忌**となっています。

## 4. サクビトリルバルサルタン(エンレスト錠Ⓡ)について

臨床治験では対照薬を**ＡＣＥ阻害薬エナラプリル**に設定して比較試験を実施しています。海外では慢性心不全に使用する場合、エナラプリルの**１日２回**投与(日本では１日１回で、適応をもつＡＲＢも１日１回)が認められているためか、実薬、対照薬とも１日２回投与で臨床試験がされています。

**海外**の第Ⅲ相試験ではエンドポイントの**心血管死、初回入院評価**では**エンレストⓇが有意に優れ**ていたのですが、**日本**での第Ⅲ相試験では**有意差は無かった**とされています。欧米ガイドラインでは『**症状のある左室駆出率低下例にはＡＣＥ阻害薬から本剤への変更が推奨**』されているそうです。

日本ではＡＲＢやＡＣＥ阻害薬の慢性心不全への適応は１日１回投与ですから、１日２回投与では同等だったという結論は日本の１日１回投与よりは有用かもしれませんが、実際の比較試験をしているわけではないので、今後の評価を待つしかないと言えるでしょう。これまで心不全への適応が無かったバルサルタンの、さらに１日２回投与という初の用法が認められた製剤と言えるかもしれません。

## 5. 長期投与で起こりうる副作用

ネプリライシンの**基質特異性の低さ**が気になるところです。慢性心不全での治療は長期にわたる可能性があるのでネプリライシンを阻害すると何が起こりうるのかを添付文書の副作用と関連づけて一覧表にしてみました。基質特異性の低い酵素の阻害剤は今後の副作用に注目すべきでしょう。(終わり)

| **温存されるペプチド/蛋白質** | **①想定される薬理作用・副作用**<br>②添付文書の副作用(温存が原因と想定されるもの。**こじつけ的**なもの含む) |
|---|---|
| **Ｎａ利尿ペプチド(ANP&BNP)** | **①利尿作用、血管拡張作用**<br>②低血圧、失神・意識消失、各種めまい、動悸・頻脈、口渇 |
| **アンジオテンシンⅡ** | **①血管収縮、アルドステロン産生(浮腫、高Ｎａ血症、低Ｋ血症)**<br>②浮腫、低Ｋ血症　☛ＡＲＢ配合薬のため作用が相殺されている可能性有り。 |
| **ブラジキニン** | **①血管拡張、空咳、血管浮腫**<br>②低血圧、咳嗽、血管浮腫。失神・意識消失、各種めまい、動悸・頻脈。 |
| **サブスタンスＰ** | **①痛覚過敏、嚥下機能改善**<br>②関節痛、腰背部痛、筋肉痛、頭痛、しびれ |
| **a. グルカゴン**<br>**b. インスリン** | **①a. 血糖値上昇、b. 血糖値低下**<br>②a. 血糖値上昇、b. 重大な副作用に低血糖 |
| **オキシトシン** | **①乳汁分泌促進、子宮収縮**<br>②動物実験で胚・胎児死、催奇形性(但し、配合薬ＡＲＢの可能性が高い) |
| **エンケファリン** | **①μ受容体刺激による鎮痛作用の増強、掻痒誘発**<br>②掻痒症 |
| **アミロイドβ** | **①脳内蓄積によるアルツハイマー型認知症誘発**<br>②無力症、倦怠感　☛本 353 号での『一生涯型副作用の認知症』につながる？ |

## 357)乳酸菌の死菌の効果とは　（2021年3月1日）

本ニュース３３５号「大腸菌死菌」の記事を読んでもらった薬剤師さんから質問がありました。『あるお菓子「**ＧＰ®**」を食べようと包装を見たら「乳酸菌入り」と書いてあったので、裏書きを見ると「**乳酸菌死菌**」と書いてありました。乳酸菌死菌も大腸菌死菌と同様に免疫系に好影響を与えるのでしょうか？』という話題になります。

### 1.乳酸菌とは

あらためて乳酸菌とは何かという話ですが、人の腸内でブドウ糖等の栄養素を原料として**乳酸を産生する細菌**全般を言います。医薬品**ラックビーN®**に含まれるビフィズス菌は**酢酸**と**乳酸**を産生します。これらの酸により腸内の有害菌の増殖を抑えて、下痢などの有害症状を改善するとされています。また**エンテロノンＲ散®**には抗生剤耐性の乳酸菌が含まれているのはご存知のとおりだと思います。

### 2.乳酸菌死菌とは

一般に腸内環境を整えてくれる良い細菌(通称、善玉菌)とされる乳酸菌ですが、その医薬品と食品の効果はあくまでも菌が**生きている**時の話になります。その乳酸菌が死んだあとの効果には何があるのでしょうか？本ニュース３３５号で紹介した大腸菌死菌浮遊液は人の免疫系を活発にして抗炎症作用やマクロファージの活性化が肉芽形成を促進して創傷改善につながりますと締めくくりました。まず腸内細菌について私なりにいくつか復習しておきます。

**①腸内細菌叢**

人が生まれてまもなく腸内に棲み着く細菌群で１００種類以上、１００兆個以上の細菌が小腸と大腸に棲息し、人によって棲み着く細菌の種類や数が異なり、これが漢方医学でいう**証**に関連すると言われています。また**小腸**は**胆汁酸**の影響を強くうけるため菌数は大腸よりも少なくなっています。胆汁酸は小腸で再吸収されるため大腸には小腸の$10^6$～$10^7$倍(内容物ｇ当たり)もの細菌が棲息しています。

**②食品や医薬品として投与された乳酸菌の運命**

乳酸菌の多くが**胃酸によって死**んでしまいます。さらに**胆汁酸**でもやられてしまいますので、小腸や大腸に達する乳酸菌は極少数となります。さらに小腸や大腸には先住するたくさんの腸内細菌達がいるので、そのようなすし詰め状態の中に極少数派の外部の乳酸菌がやってきても中々効果を発揮できず素通りしてしまいます。効果を上げるためには毎日補給する必要があるわけです。ラックビー等の整腸薬は常に援護部隊を待つギリギリの戦いをしていると言えるでしょう。**耐酸性**の細菌や**芽胞形成**タイプの細菌であれば比較的多くの菌が腸に到達しますが、やはり大多数を占める先住細菌達の中では少数派ですから毎日菌を補給してやる必要があります。ここでは多くの**死んでしまった乳酸菌**がどのくらい人に良い効果をもたらすかがテーマになります。

**③小腸の免疫系**

小腸粘膜下には**リンパ小節**と呼ばれるリンパ組織が集まる**パイエル板**があり腸管細胞内に抗原を取り込みＴ細胞、Ｂ細胞やマクロファージに提示して免疫処理が行われます。また分泌型**Ｉｇ Ａ抗体**が腸液内に分泌され免疫処理が行われます。ただ腸内細菌に対しては**免疫寛容**が作用して特定の抗原には影響を与えないシステムになっているようです。

### 3.バイオジェニクス(Biogenics)について「腸内細菌学会ホームページ用語集から」

食品として利用される乳酸菌、ビフィズス菌、納豆菌等(いわゆる**善玉菌**)は腸内細菌叢のバランスを改善して健康に有利に働く効果をもち、これを**プロバイオティクス(probiotics)**と呼びます。また善玉菌の腸内での作用をバックアップする(つまり餌のようなもの)オリゴ糖、食物繊維、ビフィズス菌増殖促進因子(ＢＧＳ)などの物質を**プレバイオティクス(prebiotics)**と呼び、腸内細菌叢のバランスを補完しま

す。一方**バイオジェニクス**とは腸内細菌叢を介することなく**直接、腸に作用**して免疫賦活・生体防御、コレステロール低下、血圧降下、整腸作用、抗腫瘍作用、老化制御などを示す成分になります。つまり**死んだ乳酸菌**の残分になる乳酸菌由来ペプチドと乳酸菌由来生理活性物質や乳酸菌以外にもＤＨＡ、ＥＰＡ、ビタミンＡやＥ、βカロチン、植物フラボノイドなどが含まれます。

外から加えられた乳酸菌は胃酸や胆汁酸により多数が死んでしまいますが、死んでもなお**乳酸菌の残骸**が生菌と同じように体のために役立っているというのが最近の善玉菌の考え方のようです。

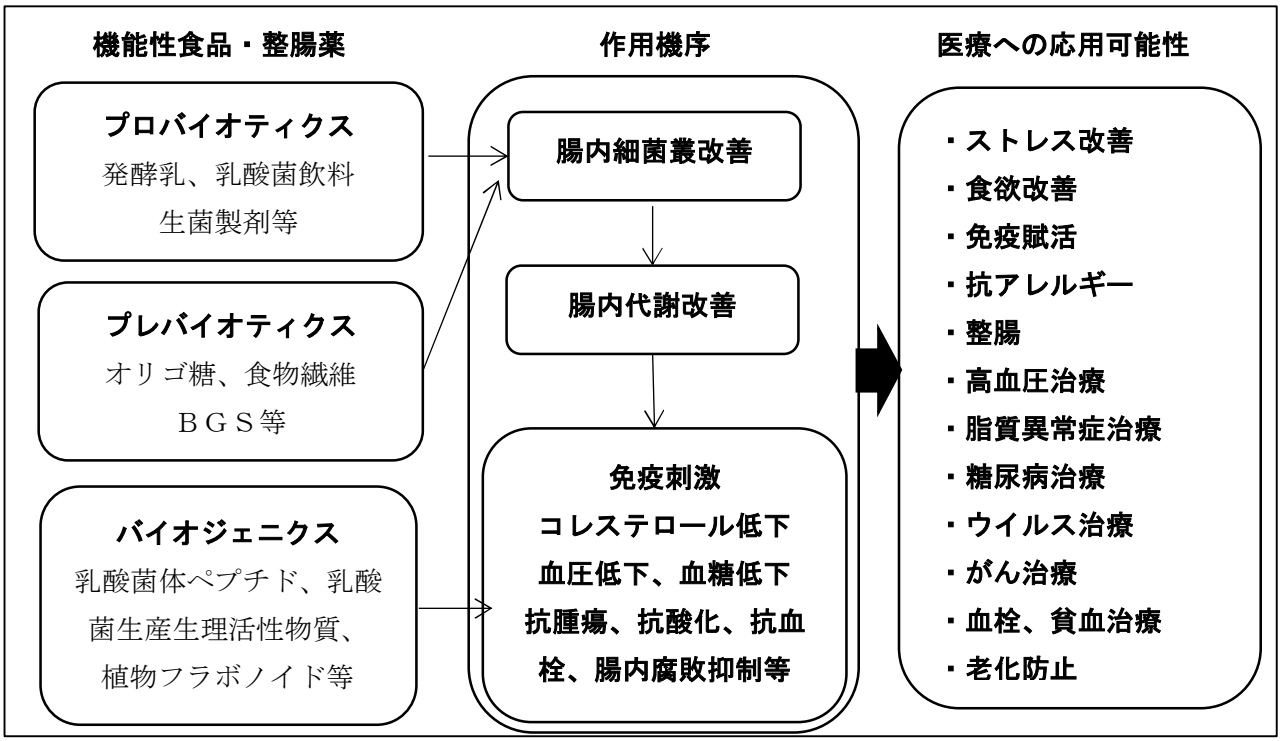
医薬品というよりも、**機能性食品**としてサプリメントで利用される機会が増えそうです。本ニュース３３７号でも言及しましたが、健康食品として世に出て浸透してしまった成分を医薬品として開発するにはよほど効果のあるバイオジェニクスを探しあて、かつ画期的な臨床効果があることを示す必要がありますから、そこにあえて挑戦する製薬会社はないような気がします。

## 4. ＰｕｂＭｅｄによる文献検索では

かなり限定したキーワードで検索(biogenics dead lactobacillus)したところ、**動物実験**レベルの研究ですが、乳酸菌の死菌残分が**癌を抑制**した(PMID: 26595186、27481492)、**免疫効果を高めた**(PMID: 29141128、29141128)、**インフルエンザウイルスに効果**があった(PMID: 29392562)などの報告がありました。乳酸菌死菌の免疫効果を高める機序が小腸のパイエル板を介するのかどうかは分かりませんでしたが、様々な分野で研究が進められているようです。

## 5. まとめ

最後に腸内細菌学会ホームページに掲載していた内容を私なりに改変して載せておきます。どこまで医療へ応用可能か、いわゆる健康食品止まりになるのか、注目される分野ではあるようです。しかし、便の固形成分の**２０%が腸内細菌の死骸**と言われていますので、人は**既に**バイオジェニクスの恩恵を恒常的に受け続けている状態とも考えられます。　(終わり)



## 356）ロキソプロフェン錠をコーヒーで飲んでもよいか？　（2021 年 2 月 21 日）

先日、第１類医薬品「**ロキソニンＳプラスプレミアム®**」の話題をある薬局で取り上げた際に「患者さんからロキソニン錠をコーヒーで飲んでも良いかと聞かれて**良いですよ**と答えましたが、どうだったのだろうか？」という感想がありました。薬は未知の相互作用を避けるために**余計な成分の入っていない「水もしくは白湯」**で飲むのが一般的です。しかし経験的にお茶やコーヒーで飲んでも大丈夫だと思っている患者さんはそうやって飲んでいるみたいですし、私も飲み会時に夕食後薬をビールで飲んでいます(目撃者も多いのでは)。今回の**プレミアム錠**にはロキソプロフェンの他に３成分が入っており、その中に**カフェイン**が配合されていました。コーヒーにもカフェインが入っていますから間違ってコーヒーで飲んでしまったと心配する人がいたら「**カフェインの入った一般薬のロキソニンもあるくらいですから悪影響はないでしょうが、他の成分がどのような作用をするか分からないので基本的には水で飲んで下さいね**」というのが本来の指導だろうと思います。コーヒーの他の成分とは例えば**タンニン類(クロロゲン酸)**が上げられます。ロキソプロフェンとどう作用するかは未知です。タンニン類の蛋白質収れん作用で消化管障害を引き起こしロキソプロフェンの消化管障害に悪影響があるかもしれませんが、逆に良い影響があるかもしれません。よく分からないので**安全策として「水もしくは白湯で」**となるでしょう。また一般に**食後３０分**に薬を飲んで下さいとされますが、この用法は**食直後**に服用すると胃の内容物と薬が未知の相互作用をするのを極力防止するためとも考えられます。では**食後３０分後**に飲めば胃の内容物と薬の相互作用を**本当に極力防止できる**のでしょうか？

### 1. 食べてから肛門に排泄されるまでの時間

大原薬品のホームページに掲載されていた内容が他の資料とも整合性があるかと思い右に示します。どのような食物を食べたかで滞留時間は異なりますし、個人差も大きいと思われますから、健康な人のおよそのデータとしてとらえておけば良いでしょう。

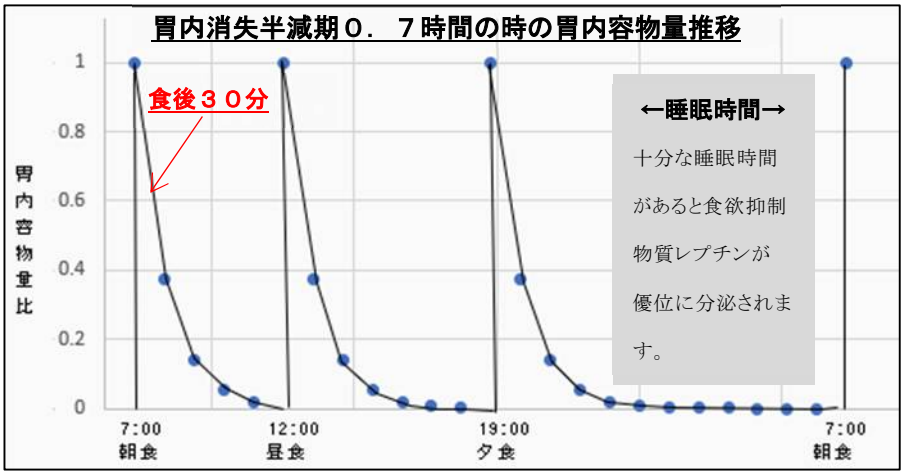
| 消化管部位 | 部位での滞留時間 |
|---|---|
| 胃 | ２時間～５時間 |
| 小腸 | ５時間～８時間 |
| 大腸 | １５時間～２０時間 |
| **排泄総時間** | **２４時間～７２時間** |

### 2. 食物が胃へ入ってから出ていくまで(ガイトン生理学 2018 年より)

食道に咀嚼された飲食物が入ると**下部食道括約筋（ＬＥＳ）**が弛緩し胃への入口である**噴門**が開口して胃内に入ります。胃の中～上部から弱い収縮の波が発生して消化液と混和させ**薄いかゆ状(糜粥;ﾋﾞｼﾞｭｸ)**にしながら胃**前庭部**へと移動させます。前庭部に近づくほど収縮力が強くなり内容物を胃の出口である**幽門**へと押しやります。通常、幽門は括約筋により**開口径は小さく**なっており、胃の**収縮波**に同調して十二指腸に送られる量は**数ｍＬ以下**でしかありません。**水やその他の液体**は容易に**通過**できますが、食物は完全な糜粥になるまで幽門を通ることができず、ほとんどが胃体部まで戻されて更に混和と消化が継続し幽門を通過可能な糜粥になるまで往復が繰り返されます。幽門は単に胃の内容物が多いだけでは大きく開かず小腸での消化がうまくいくように排出される量が他の因子によって制御されています。肉類の消化物で前庭部Ｇ細胞が刺激され分泌される**ガストリン**は胃酸分泌促進すると共に胃の運動を活発化させて**胃内容物の排泄を促進**します。内容物が十二指腸に**入りすぎる**と神経反射が起こり胃内容物の**排出遅延や排出停止**が起こります。また小腸から分泌されるホルモン(**コレシストキニン、セクレチン、インクレチン**等)も幽門括約筋を収縮増強し**排出抑制**に作用します。

## 3. では食後３０分に薬を投与した時の胃の中はどうなっているか？

１）と２）は資料を基にしていますので信頼度は高いのですが、ここから**話は怪しく**なります。**胃内の滞留時間**が２～５時間なので間をとって**３．５時間**とします。３．５時間経つと胃内容物はほぼゼロになり、ほぼゼロになるのは５半減期経過後と考えると**胃内消失半減期は０．７時間**になります。食事をして直ぐの**最大**胃内容物量を**１**とすると**Ｘ**時間後の胃内容物量**Ａｘ**は**０．５**$^{(x/0.7)}$になります。ここで、ある人が午前７時に朝食、午後１２時に昼食、午後７時に夕食をとり午後１１時に就寝し翌朝６時に起床した際の胃の内容物量の推移をグラフにすると以下のようになります。朝食や昼食をとって**３時間**経つと $0.5^{(3/0.7)}=0.051$ となり、満腹状態のわずか**５％**近く迄減っています。１０時や１５時におやつを摂るのは心身を元気づけする意味では理にかなっていると言えるでしょう。




さて**食後３０分に薬を飲んだ時**、薬は胃の中でどのような光景に遭遇するのでしょうか？食後３０分（０．５時間）は $0.5^{(0.5/0.7)}=0.61$ で、満腹状態の**６割近くの内容物**が残っている計算になります。内容物は糜粥状態になりながら胃前庭部付近を行きつ戻りつしながら幽門から出ようとしているでしょう。薬は崩壊しながら分子レベルまで細かくなるのでいち早く幽門に近づき**６割近い胃内容物と容易に接する**ことになります。以上は普通錠の話ですが、**腸溶錠や徐放性製剤**は胃内崩壊しないので**徐々に**幽門に近づいて糜粥と共に十二指腸へ押し出されるでしょう。食品との未知の相互作用を防止する目的で**食後３０分**に薬を飲むなら胃の中で**半分以上の食品分解物と遭遇**することになりますから、あまり意味が無いとなります。食後指示の薬を**食直後に飲んでも構わない？**と言えそうです。しかし世の中、食品や薬品同士で相互作用して吸収されにくくなる薬がいくつも知られており投与時間をずらすことでそのリスク回避が可能になります。**食間投与**は**食後２時間**とされています。２時間経過では $0.5^{(2/0.7)}=0.14$ と満腹時の**１０％**近くまで減っているので、食品の未知もしくは既知の相互作用を防いでくれそうです。**食前投与**は食前３０分です。３０分後には咀嚼食品がどっと胃の中に入ってきますが、その頃には薬は既に崩壊して成分が溶け出して、大部分の成分が少しだけ開いている幽門からたやすく十二指腸へと移動しているでしょう。**空腹時投与**は食間か食前とみなせます。

## 4. 再び、ロキソニンとコーヒーを食後に優雅に一緒に飲むとどうなるか問題？

ロキソニン錠は胃内で剤型崩壊してから分子レベルの成分**ロキソプロフェン**が放出されるので若干の時間がかかるものの他の６０％残存する食物成分よりは早く幽門へ向かうでしょう。一方コーヒー自体は液体なのでロキソプロフェンより少し先行して幽門に向かうでしょう。胃を通り抜ける時、大部分のコーヒーがロキソプロフェンより先に糜粥と共に小腸に入り、その成分によっては吸収され、その後に糜粥と共に小腸に入ってきた大部分のロキソプロフェンが小腸で吸収されるでしょう。最終的にどんな成分があるかも分からない糜粥にまみれたロキソプロフェンを最初にコーヒーと一緒に飲んだからとて、大した影響は無いような気もしますが、果たしてどうなのでしょうか？　　（終わり）

## 355)新型コロナ感染に対する地域医療体制　（2021年2月15日）

新型コロナウイルス（ＣＯＶＩＤ-１９）が日本に入ってから１年が経ちました。２回目の緊急事態宣言が発出・延長され感染者数も下降傾向が続きます。発表される感染者数より入院者数、重症者数、死亡数の推移が真のコロナウイルス感染者数を反映すると思われますが、一般新聞を見ている限りでは累計の重症者数と死亡数と前日増減の地域差は分かっても推移が今一つ見えてきません。そこで対コロナ医療体制にどれくらいの**地域差があるのだろうか**と思い、地域人口**１万人**あたりの**累計感染者数**と**累計死亡者数**で地域別に比較してみました。人口は２０１８年における厚労省発表のデータ、感染者数と死亡者数は２０２１年２月６日現在の北日本新聞掲載データを基にしています。

| | 感染者率(対1万人) | | 死亡者率(対1万人) | |
|---|---|---|---|---|
| | 地域名 | 感染率 | 地域名 | 死亡率 |
| 1 | 東　京 | 74.8 | 北海道 | 1.17 |
| 2 | 沖　縄 | 54.0 | 大　阪 | 1.12 |
| 3 | 大　阪 | 51.0 | 兵　庫 | 0.81 |
| 4 | 神奈川 | 45.9 | 東　京 | 0.74 |
| 5 | 千　葉 | 37.7 | 沖　縄 | 0.64 |
| 6 | 埼　玉 | 36.2 | 神奈川 | 0.59 |
| 7 | 北 海 道 | 34.1 | 愛知 | 0.59 |
| 8 | 京　都 | 33.6 | 埼玉 | 0.55 |
| 9 | 福　岡 | 32.7 | 石川 | 0.52 |
| 10 | 愛　知 | 32.7 | 京都 | 0.51 |
| ↓ | 36 富山 | 8.4 | 23 富山 | 0.26 |
| 38 | 香　川 | 7.2 | 岡山 | 0.13 |
| 39 | 福　井 | 6.7 | 山形 | 0.12 |
| 40 | 青　森 | 5.9 | 鹿児島 | 0.12 |
| 41 | 山　形 | 4.8 | 青森 | 0.10 |
| 42 | 新　潟 | 4.2 | 宮城 | 0.09 |
| 43 | 岩　手 | 4.1 | 佐賀 | 0.07 |
| 44 | 島　根 | 4.1 | 新潟 | 0.05 |
| 45 | 徳　島 | 4.0 | 秋田 | 0.04 |
| 46 | 鳥　取 | 3.7 | 鳥取 | 0.04 |
| 47 | 秋　田 | 2.7 | 島根 | 0.00 |
| | 全　国 | 31.7 | 全国 | 0.50 |
| | ﾀﾞｲｱﾓﾝﾄﾞﾌﾟﾘﾝｾｽ | 2034 | ﾀﾞｲｱﾓﾝﾄﾞﾌﾟﾘﾝｾｽ | 37.1 |

### 1.感染者率と死亡者率

表の左に地域人口に対する感染者率の高い１０地域と低い１０地域、表の右に死亡者率の高い１０地域と低い１０地域を示しました。

#### ①感染者率（対人口１万人）

感染者率に大きな影響を与える要因には病院、施設、会社などのクラスター感染などが考えられますが、直感的に**人の移動**が多そうな**大都市**や**大きな観光地のある都市**ほど感染者率が高いことがうかがえます。地方都市（いわゆる田舎？）には医療崩壊を感じさせる感染拡大にはなっていなさそうです。コロナウイルスの移動手段は人しかありませんから、人の移動が多く、かつ移動先での飛沫発生チャンスが多いほど感染リスクが高くなることが分かる気がします。ただこの感染者数はあくまで**報告**されたものであって、**真の感染者数はさらに多い**と考えられますので概算値としてとらえるべき率でしょう。

#### ②死亡者率（対人口１万人）

コロナウイルス感染によって死亡した人数の割合なので、**真の感染者数**をかなり反映しているでしょう。高位１０地方の中に感染者率の高位１０地方のうち８地方、低位１０地方の中にも６地方が入っていますので、これを見る限り**①感染者率**でもある程度の感染具合を判断できそうです。また都道府県人口に対する死亡者率が高い地域ほど、その地域の**医療の限界**を示していると思われます。感染者が多すぎて、それに伴う重症者数増加への医療対応が追いつかないために死亡者も増えると考えられます。大都市部での死亡率の高さは感染者数があまりに多すぎ重症者の絶対数が医療機関数に追いつかないために起こった結果と思われます。当初日本で話題になったダイアモンドプリセンス号の正確な乗船者数が公表されていないのでニュースで掲載されていた概算総数３５００人としましたが、感

染者率、死亡者率ともに全国平均とは比べものにならない位に高値になっています。**クラスター発生時の典型的な数値**になるのでしょう。

## 2. 医療の限界度の地域差

医療の限界を示すには各地の一般病床数である程度把握できるのではないでしょうか？**一般病床数に対する死亡者数率**で**医療の限界度**をみてみました。一般病床数は厚生労働省２０１９年医療施設調査等の概況では人口１０万人に対する病床数で掲載されているので**実人口あたりに換算**した値を表の**推定病床数**としました。一方、表の**病床順位**は人口１０万人当たりでの順位にしてあります。

コロナ感染者の特に重症者は入院していると考えてよいでしょう。**一般病床数**がコロナ受け入れ病床数を正確に反映するとは考えられないので、**この率も概算**になりますが、受け入れ一般病床数に対する**死亡者の割合が大きい**ほど、コロナ患者の受け入れ**医療体制に余裕が無い**と考えると、大都市圏ほど余裕が無いという数字がでます。さらに**大都市圏ほど１０万人当たりの一般病床数が少ない**(病床順位が低い)ことが分かります。北海道を除く全てが都道府県数の中間(２３．５)より低くなっています。**国**は無駄？に多くなっていた**病床数を削減**し在宅医療や介護保険利用への転換政策を推進してきましたが、大都市圏ほど国の方針に従っているようです。病床順位３位の例外的な**北海道**は地域面積が日本国土の**２３％を占める広域**にわたるため分散した病床数を合計すると多くなるのかもしれません。逆に**沖縄**は大都市圏ではありませんが、**島嶼県**ゆえの医療体制逼迫の結果と思われます。なお１０万人当たりの一般病床数の最多は**高知県１，１１５床**、最少は**埼玉県５０９床**で実に**２．２倍**もの差があります。

| | 地域名 | 推定病床数 | 死亡者数/病床数(%) | 病床順位 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 大　阪 | 65542 | 1.51% | 30 |
| 2 | 東　京 | 80347 | 1.27% | 42 |
| 3 | 北海道 | 52723 | 1.17% | 3 |
| 4 | 神奈川 | 46748 | 1.16% | 46 |
| 5 | 兵　庫 | 39556 | 1.12% | 34 |
| 6 | 愛　知 | 39765 | 1.11% | 45 |
| 7 | 埼　玉 | 37295 | 1.09% | 47 |
| 8 | 沖　縄 | 9341 | 0.98% | 37 |
| 9 | 千　葉 | 36104 | 0.81% | 43 |
| 10 | 岐　阜 | 13012 | 0.60% | 36 |
| ↓ | 24 富山 | 8324 | 0.32% | 25 |
| 38 | 山　形 | 8749 | 0.15% | 24 |
| 39 | 宮　城 | 15631 | 0.14% | 35 |
| 40 | 岡　山 | 17949 | 0.14% | 6 |
| 41 | 青　森 | 10201 | 0.13% | 22 |
| 42 | 鹿児島 | 15559 | 0.12% | 4 |
| 43 | 佐　賀 | 6304 | 0.10% | 27 |
| 44 | 新　潟 | 17000 | 0.07% | 28 |
| 45 | 秋　田 | 8760 | 0.05% | 11 |
| 46 | 鳥　取 | 4823 | 0.04% | 16 |
| 47 | 島　根 | 6058 | 0.00% | 12 |
| | 全　国 | 889779 | 0.72% | |
| | ﾀﾞｲｱﾓﾝﾄﾞﾌﾟﾘﾝｾｽ | 3500 | 0.37% | |

ちなみに**ダイアモンドプリセンス**の乗客数を病床数と見立てた時の死亡者率は**０．３７％**と、対応法が十分確立されていない時期だったことやクラスター感染だった割には**全国平均(０．７２％)**より低く、当時の重症者への対応は手厚く懸命に行われていたと感じさせます。

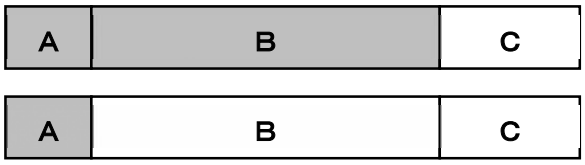
医療保険存続のための医療政策は必要ですが、今回のような想定外の現在進行形の医療問題にどれだけ迅速に対応できる体制とれるのか、まだまだ課題があるような気がします。　　(終わり)

## 354)コロナワクチンの臨床治験　（2021年2月15日）

先日、医療関係者向けコロナワクチン接種に向けてコロナワクチンの学習会を実施した薬局さんがありました。後日頂いた資料をつらつらと眺めていると２つの素朴な疑問がわいてきました。１つは一般的な臨床治験の二重盲検試験での例数は１つの治験あたりプラセボと実薬の１群あたり**１００～２００人前後**だと思いますが、ワクチン治験の場合は１群あたりファイザーが約**２万人**、モデルナが約**１．５万人**になっています。何故、**ワクチンの治験**では**万人単位の被験者**が必要なのか？今１つは治験の評価法が最近では珍しい**有効率のみ**で表現されている点です。今回は私の自問自答編になります。

### 1. 高血圧用新薬Ｘのプラセボとの二重盲検比較試験の場合

まず一定の条件下で高血圧の患者さんを無作為に集めてきます。そして新薬Ｘとプラセボを無作為に割り当てて一定期間投与した後で新薬Ｘとプラセボ別にデータを集計して、新薬Ｘの有効性を判断します。右上に非常に簡略化したモデル図を示します。**血圧の下がらない**部分は**網掛け**にして、各部の意味は下記のようになります。




**Ａ：新薬Ｘ投与の有無に関わらず、血圧が下がらない人数。**

**Ｂ：新薬Ｘ投与すると血圧が下がる人数。プラセボのＢは血圧が下がらないため網掛けになります。**

**Ｃ：新薬Ｘ投与の有無に関わらず、血圧が下がる人数。いわゆるプラセボ効果を示す人達。**

話を簡単にするため、この図ではＡ、Ｂ、Ｃの新薬Ｘとプラセボの各人数は等しいとします。この時、新薬Ｘの有効性を示すためには次の２式を比較します(各分母と分子の数は治験結果から算出可)。

$$\text{①新薬Ｘの}\frac{\text{Ｂ＋Ｃ}}{\text{Ａ＋Ｂ＋Ｃ}} \qquad \text{②プラセボの}\frac{\text{Ｃ}}{\text{Ａ＋Ｂ＋Ｃ}}$$

①と②の**差**をとった時**＞０**であれば、新薬Ｘが有意に血圧を下げる。また①と②の**比**をとった時**＞１**であれば、新薬Ｘが有意に血圧を下げると判断されます。実際にはそれぞれの人数が等しいはずがないので統計的な処理をした上で、**９５％信頼区間(95%CI)**や**桃(P 値)**が添えられるのが普通です。

### 2. 新ワクチンＶのプラセボとの二重盲検比較試験の場合

臨床治験をするにあたって高血圧治療薬の新薬Ｘとの違いは何でしょうか？先ほどは高血圧患者さんをまず集めてきましたが、新ワクチンＶの患者さんはどこにいるのでしょうか？今はいないのです。ワクチンは**感染予防**薬ですから、既に感染症になっている患者さんは治験の対象になりません。

つまり**近い未来に感染症になる患者**さんに新ワクチンＶとプラセボを投与することになります。効果を判定するには一般の臨床治験と同様に１群あたり１００人～２００人が必要でしょう。どうやって２００人近い未知の感染症患者さんを見つけるのでしょうか？

ヒントは今流行っている感染症の**感染者率**を知ることでしょうか。コロナウイルスは全世界の人口が７７億人とすると現在の世界中でのコロナ感染者数が約１億人なので**感染者率は１．３％**です。１群あたりの感染者数が１００人～２００人になるには約７，７００人～約１５，４００人の被験者が必要になります。**プラセボ群と実薬群を合わせると３万人**近いに被験者が必要になりますから、私が最初に感じたワクチン治験の被験者数が多い疑問の回答は目の前に**対象患者がすぐに見つからないから**と言えそうです。数万人の被験者さんをランダムに２組分けて新ワクチンＶとプラセボを筋肉注射した時の効果の図を新薬Ｘと同様に示すと新たにＤを加えて次のようになります。網掛けは実感染者数を意味しま

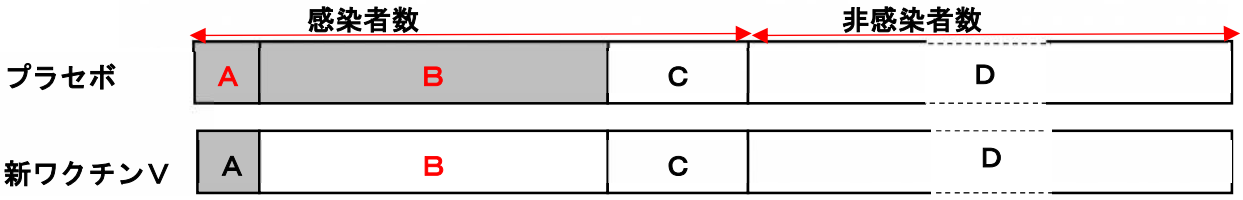
す(ここではＰＣＲ検査の陽性(＋)をもって実感染者とします)。

**Ａ：新ワクチンＶ投与の有無に関わらず感染したＰＣＲ(＋)の人数(偽陽性も含む)。**

**Ｂ：ウイルス侵入があったが新ワクチンＶ投与でＰＣＲ(－)の人数。プラセボではＰＣＲ(＋)になる。**

**Ｃ：本当はウイルス感染しているのにＰＣＲ検査で(－)の人数(偽陰性の人数に相当)。**

**Ｄ：新ワクチンＶ投与有無に関わらずウイルスとの接触が無かった人数で、治験の対象外となる。**




ここで１)項の新薬Ｘと同様の有効性を比較してみましょう。感染者数に焦点を絞ると

$$\text{①新ワクチンＶの}\frac{\text{Ｂ＋Ｃ}}{\text{Ａ＋Ｂ＋Ｃ}} \qquad \text{②プラセボの}\frac{\text{Ｃ}}{\text{Ａ＋Ｂ＋Ｃ}}$$

さて、Ｃの人数は確定できるでしょうか？Ｄと区別が付かず、Ｃは算出不可能です。実際に、この臨床試験で分かる真の数は**プラセボの(Ａ＋Ｂ)**と**新ワクチンＶのＡ**だけになります。つまり上の式の①と②の比較はできず、高血圧治療薬の新薬Ｘで算出できた差や比の平均値の９５％信頼区間やＰ値等は求められそうにありません。すると分かる情報でワクチンの有効性を推測する必要があります。

$\frac{\text{新ワクチンＶのＢ}}{\text{プラセボの(Ａ＋Ｂ)}}$ で**新ワクチンＶの有効性(有効率)**を示せそうです。ところが**「新ワクチンＶのＢ」**の実数はこの比較試験では求められません。そこで**新ワクチンＶのＢ**は**プラセボのＢ**と**ほぼ同じ**だろうと**近似**します。つまり**『新ワクチンＶのＢ≒プラセボの(Ａ＋Ｂ)－新ワクチンＶのＡ』**とします。出てきた有効性も近似値ですから、できるだけ例数が多いほど真実の値に近づけそうです。せめて推定感染者を１００人～２００人にしておきたいところです(つまり被験者数は万人台に)。で、２つ目の素朴な疑問は**有効率しか示せないから**が回答になります(本当でしょうか？)。

## 3. 検証とまとめ

**①ファイザー社製**：実薬の被験者数＝１９，９６５人、ＰＣＲ陽性＝９人。プラセボの被験者数＝２０，１７２人、ＰＣＲ陽性＝１６９人⇒被験者数を実薬に合わせると１６７．２７人

**有効率**＝(167.27-9)÷167.27×100＝**９４．６％**

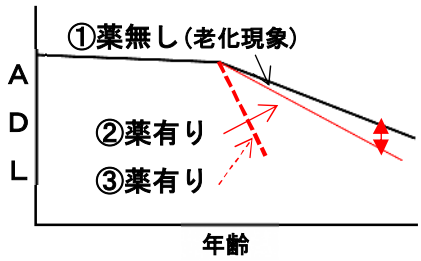
**②モデルナ社製**：実薬のＰＣＲ陽性者率＝１５，１８５人あたり１１人。プラセボのＰＣＲ陽性者率＝１５，１６６人あたり１８５人⇒被験者数を実薬に合わせると１８５．２３人

**有効率**＝(185.23-11)÷185.23×100＝**９４．１％**

☛これらの数値は資料で出された有効率と一致しているのですが、新型コロナワクチンは概ね**９５％の人に免疫を与えてくれる**と考えてよさそうです。ちなみに日本独自のワクチン開発も期待したいところですが日本全国平均での感染者率はわずか**０．３％**ですから臨床治験の総被験者数は**３万人～６万人**が必要な計算になります。日本単独でのワクチン開発は被験者数の多さからみると中々難しいのではないかという感想を持ちました。　　(終わり)

## 353）一生涯型副作用　（2021 年 2 月 7 日）

### 1. 一生涯型副作用とは




もちろん私が勝手に作り出した**造語の副作用**です。右図で説明するとある年齢で徐々にＡＤＬが低下する老化現象が始まる(①)のですが､その老化現象が薬によって早まるようなイメージ(②&③)になります。特に②のような**普通の老化現象との差があまりにも小さいため**副作用として認識されないようなタイプの副作用です(図の両矢印の長さが小さい)。日常生活にあまり影響が無いので、副作用とするにはおこがましいようなタイプでＡＤＬにさほど差が無ければ放置しておいてもよさそうな許容できる副作用とも言えるかもしれません。一般に副作用は薬理作用型、薬物毒性型、薬物過敏症型に分類されますが、一生涯型副作用はどの副作用型に属するかというと薬物毒性型か薬理作用型のどちらか又は両方かもしれません。明らかに薬物過敏型ではないと言えるでしょう。

### 2. バルプロ酸ナトリウム(デパケン®)による認知症

先日ある薬局薬剤師さんと立ち話をしていた時です。長年デパケン®(ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸 Na)を服用している高齢の患者さんが認知症になって症状も酷くなってきたと言います。デパケンの重大な副作用にある『**認知症様症状**』がきっかけで認知症になったのではないかと心配しているようでした。添付文書には『**この症状は服薬中止によりほとんどが１～２ヶ月で回復している**』との記載もありますので彼女の心配は尚更深まります。認知機能低下状態になっているポリファーマシーの患者さんで減薬を試みたところ、認知機能が改善したという話も聞きます。今回の患者さんがポリファーマシーかは確認していませんが、認知症自体は高齢になるほど発症しやすいので、老化現象の一つと言ってもよいでしょう。長年服用してきた薬の副作用に認知症様症状があったとしても、その薬が高齢になってから発生する認知症発症のきっかけになったかどうかは担当の薬剤師も誰も知る術はないと思います。それでも気になるとすれば何らかの方法でその副作用の特徴を調べる必要があります。メーカーさんに聞くのも手法ですが、ここではＰＭＤＡ(医薬品医療機器総合機構)のホームページの『**医薬品副作用データベース**』を調べてみましょう(利用規約に同意する必要あります)。

『**バルプロ酸**』と『**認知症**』で検索した所、**１２例**の副作用報告例がありました。そのうち**投与開始日と投与終了日**が記載されている例が下記のように**３例**だけありました。

| | 性別 | 年齢 | 病名 | 服用開始日～終了日 | 服用期間 | 処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ① | 男性 | ３０歳代 | 双極性障害 | 2008/4/21～2008/5/15 | ２４日 | 中止/不明 |
| ② | 女性 | ７０歳代 | 痙攣発作 | 2006/5～2007/4/26 | 約１１ヶ月 | 中止/軽快 |
| ③ | 女性 | ３０歳代 | てんかん | 2002/11/20～2005/1/13 | 約２年２ヶ月 | 中止/未回復 |

また、中止もしくは減量により軽快もしくは回復した事例は１２例中６例となっていました。

投与期間が分かったのはわずか３例なので大胆な推測にはなるのですが、前表の**服用期間**がデパケンの服用を開始してから**認知症様症状が出る迄の副作用発現時間**と考えて良いと思いますので、**一生**服用し続ける必要のある薬が早くて**１ヶ月以内**、遅くても**２年程度**で認知症のような症状が出ると考えると、服用開始から**比較的早期に認知症**のような副作用が出てくると思われます。前図でいうと「**③薬有り**」のパターンです。恐らく薬理作用の**興奮抑制**作用が**認知症様**症状をもたらしたのかもしれません。

今回の患者さんの服用歴やどの時点で認知症が出てきたかは分かりませんが、もしデパケンの副作用であるならば該当患者さんがまだ若い内に発症したであろうと想定されるので、その時に何かしらの対応(中止や減薬)が実施されていたのではないかと思われます。したがって、この患者さんの場合も年齢

を重ねるごとに老化現象の一つとして認知症が発症してきたと考える方が妥当ではないでしょうか。

担当薬剤師さんが、もし自分がデパケンに認知症様症状を起こしうる副作用があると早く気が付いて何かアクションを起こしていたら認知症にならなかったのではないかと思うのは気にしすぎだと思います。しかしデパケン服用が認知症の発症のきっかけとなり、さらに継続的に徐々に認知症を悪化させているという機序を否定できる知見もありませんから**一生涯型副作用**の可能性があるものの、老化現象と進行が酷似する副作用は薬を飲まなかった場合のリスクと比較しても受容しうるものだと思います。

## 3. 一生涯型副作用を証明する方法とは

デパケンの認知症様副作用が一生涯副作用であると認識するにはどのような方法があるのでしょうか？血圧の薬のように個人が飲めば短期間で血圧が下がり、飲まなければ短期間で血圧が上がるという明確な判断基準があれば良いのですが、一生涯副作用の場合は年余にわたる調査をする必要があり、それも老化現象と見分けが付かないのですから中々困難を伴います。

アリセプトのように病状の進行を抑制する薬の臨床試験を応用する方法があるかもしれません。それぞれ認知症患者さんを実薬群とプラセボ群に分けて２群間で進行状況を比較する試験ですが、右図に示したように２４週間投与で比較して有効性の有意な差を認めています(U検定、p<0.05)。かと言って先の血圧の薬のように**同じ人**に薬を投与した場合と投与しない場合の試験は認知症のような進行性の疾患の場合にはできないので、本当にその人個人に効果があるのか？という疑問が付きまといます。アリセプトも認知症進行速度を一定期間だけ緩やかにするだけで、普通は重度認知症になっていきます。

アリセプト　ADAS-Jcogの経時変化（p＜0.05、U 検定）

| 評価時期 | 投与群 | 0週からの変化量※1 | 変化量の群間比較 |
|---|---|---|---|
| | | 平均値±S.E.(n) | 平均差※2 |
| 24週 | 5mg | −3.07±0.50（96） | — |
| | プラセボ | −0.11±0.56（86） | 2.96 |

デパケンの認知症様一生涯副作用を見る場合は、てんかん患者さんでデパケンを飲む群と飲ませない群に分けて、アリセプトように２４週間ではとても結果は出ないので**年余**にわたって、それも二重盲検で認知症発症の有無を調査することになります。デパケンを飲ませないのは危険なので他の抗てんかん薬とのダブルダミー法による試験の方が安全でしょうが年余に渡る試験なので途中脱落例もあるでしょう。実質難しい試験になると思われます(副作用のみの前向き試験は普通無いと思います)。

となれば過去の例を調べるしかないことになります。過去数十年の間にデパケンを服用して認知症を発症した人数と認知症を発症しない人の比(A)をとります。そして過去数十年の間にデパケンを服用していない人の認知症を発症した人と認知症を発症しない人の比もとります(B)。この時のA/B比(オッズ比)が１より統計学的に大きければ、デパケンによる認知症様一生涯副作用が認定されるかもしれません。しかし、この試験もアリセプトと同様に進行性の老化現象が対象なので、個人として副作用発現にできるのかが疑問視されます。そもそも一生涯副作用は許容される副作用なのであれば、調査するのも無駄という気もします。

結局、デパケンを服用し始めて**比較的早期（２年未満か？）**に、かつ認知症を通常は発症しそうにない**若い年齢の人**に認知症様症状が出てきた段階で、症状の継続化や固定化防止のために中止か他の抗てんかん薬への変更を考えた方が良いかもしれません。　（終わり）

## 352) 認知症のパーキンソン病患者の第一選択薬がレボドパの理由　（2021 年 2 月 7 日）

最近の症例検討で**『パーキンソン病患者に認知症が発症した際に推奨される認知症治療薬は？』**という題目を取り上げました。早期パーキンソン治療では**高齢者または認知症の患者さん**には**レボドパ**をまず先に使うと『**パーキンソン病診療ガイドライン２０１８年版**(以下、ガイドライン)』に書いてあります。ドパミンアゴニストを最初に利用しない根拠は何でしょうか？という話題になります。

### 1. パーキンソン病の概略

パーキンソン病は原因不明の黒質-線条体の**ドパミン神経変性**から生じる**運動症状**(無動、振戦、強剛、姿勢保持障害)から発症し、次第に**他の神経系**(ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系)も**変性**し、**非運動症状**(睡眠障害、精神・認知・行動障害、自律神経障害、感覚障害等)も出てきます。

### 2. ガイドラインが推奨する早期パーキンソン病治療

おさらいになりますが２０１１年版ガイドラインと併せて読み解くと以下のようになります。

**①非高齢者(６５歳未満)の場合**

- **非高齢者**は**日内変動や運動合併症がでやすい**ため、副作用で日内変動や運動合併症が出にくい**ドパミンアゴニスト**または**ＭＡＯＢ阻害薬**を選択する。
- 改善が認められない場合はレボドパを含む他剤への変更または他剤との併用を考慮する。

**②高齢者、精神症状・認知症合併の場合**

- **ドパミンアゴニスト**では**精神症状**などがレボドパより**出やすい**ため、**レボドパ**を選択する。
- 改善が認められない場合はレボドパ増量もしくはドパミンアゴニストやＭＡＯＢ阻害薬を追加する。

☛いずれにしても症状が進行してくると**両方の併用もあり**ということにはなります。

### 3. 早期パーキンソン病治療の臨床効果での両薬剤群間の違い

ガイドラインではレボドパ製剤群とドパミンアゴニスト/ＭＡＯＢ阻害薬(レボドパ以外)群の２つに分けて評価項目**①運動症状改善から⑥副作用による脱落例**まで比較検討した結果が掲載されています。**レボドパ以外群を基準**(0 又は１)にした時のレボドパ製剤群の効果(平均値の差や比)で示されています。

| 評価項目 | レボドパ製剤 | ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ以外 | 評価項目 | レボドパ製剤 | ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ以外 |
|---|---|---|---|---|---|
| **①運動症状改善** | **-3.5**(-5.3, -1.5) | 0.0# | **④精神症状発現** | **0.5**(0.3, 0.8) | 1.0$ |
| **②ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ発症** | 2.0(1.6, 2.7) | **1.0$** | **⑤認知機能改善** | **1.0**(0.0, 1.8) | 0.0# |
| **③症状日内変動** | 1.3(1.2, 1.5) | **1.0$** | **⑥脱落例(副作用)** | **0.45**(0.3, 0.8) | 1.0$ |

(　) 内は 95%信頼区間(95%CI)を現わし、#は差で評価(95%CI が 0 をまたいでいないと有意差あり)、＄は比で評価(95%CI が 1 をまたいでいないと有意差あり)。ゴシック体赤字部分の薬が各評価項目で有意に**優れている**ことを示します。　以上の結果をまとめますと次のようになります。

1. 早期治療においては**レボドパ製剤**が運動症状の有効性、副作用少なさから**好ましい**(①⑥)。
2. **精神症状**が出やすい**高齢者・認知症患者**には**レボドパ製剤**が第一選択となる(④⑤)。
3. 症状の**日内変動**が出やすい**若年者(６５歳未満)**には**ドパミンアゴニスト**もしくは**ＭＡＯ-Ｂ阻害薬**が第一選択となる(②③)。

これらの臨床比較試験の結果がガイドラインでの薬剤選択の根拠になっていると思われます。

### 4. ドパミンＤ２受容体への親和性

臨床効果以外で選択の根拠はないでしょうか？パーキンソン病発症には**ドパミン受容体**(特にＤ２受容体)への**ドパミンの刺激不足**が関与すると言われています。レボドパはドパミンの前駆体でドパミン神経内部に入りレボドパからドパミンに変換され分泌され、相手神経のドパミンＤ２受容体を刺激して症状を改善します。ドパミンアゴニストはドパミンの代わりに直接ドパミンＤ２受容体を刺激します。ＭＡＯＢ阻害薬はドパミンを分解する酵素(ＭＡＯＢ)を阻害して脳内で不足しがちになるドパミンを少しでも長持ちさせる薬になります。いずれもドパミンＤ２受容体を刺激することには違いはないのに、どうして２)項のような選択肢の違いがでてくるのでしょうか？ドパミンとドパミンアゴニストで受容体への親和性に違いがあるからでしょうか？

| 薬剤　＼引用ＩＦ | ロチゴチン | ロピニロール |
|---|---|---|
| **ロチゴチン** | １０．２ | － |
| **ロピニロール** | ７．８ | **５．８** |
| **プラミペキソール** | ８．６ | **６．０** |
| アポモルヒネ | ９．３ | － |
| ブロモクリプチン | － | ８．５ |
| ペルゴリド | － | ８．１ |
| **ドパミン** | **８．５** | **６．１** |

ロチゴチン(ニュープロパッチ®)とロピニロール(レキップ®)のインタビューフォーム(ＩＦ)から受容体への**阻害定数(ｐＫｉ)**を拾いました(右上表)。**ｐＫｉ値**は**値が大きい**ほど**受容体との親和性が強く**なります。*in vitro* 実験ですから必ずしも臨床効果を反映しませんが、ゴシック体で示した非麦角系ドパミンアゴニストはドパミンと比べて特徴的にドパミンＤ２受容体への親和性が**高いとは言えない**ようです。結局、**親和性だけでは薬剤選択の根拠を説明できません**でした。

## 5. 血中濃度動態の違いから

代表的な成分で比較すると右にようになります(ドパミンアゴニスト*は徐放性製剤に限定しました)。

| 一般名(商品名) | Tmax(h) | t 1/2(h) | 回/日 |
|---|---|---|---|
| **レボドパ＋カルビドパ**(ネオドパストン®) | 1～5 | 2 | 3 |
| **プラミペキソール***(ミラペックスLA®) | 6～10 | 8.4～9.4 | 1 |
| **ロピニロール***(レキップCR®) | 9～9.9 | 4.6～5.1 | 1 |
| **ロチゴチン***(ニュープロパッチ®) | 16 | 5.3 | 1 |

レボドパは半減期が短く１日３回投与した時、血中濃度の上下動の振れ幅が大きいと予想されます。一方ドパミンアゴニストは全て徐放性製剤としてみましたが、ゆっくりと上昇しゆっくりと消失していくので上下動の振れ幅は小さいと予想されます。

以上の特徴を踏まえて**怪しげな結論**にまとめると『**非高齢者への投与**：非高齢者は高齢者より筋肉運動が元々活発なため、血中濃度上下動の激しいレボドパ製剤のピーク時は効果の出過ぎ、ボトム時は効果の無さ過ぎとなり日内変動への影響が見かけ上(?)強くでてしまう。その点ドパミンアゴニストは安定した血中濃度幅を維持できるので非高齢者への日内変動に対する影響が見かけ上少ない。**高齢者への投与**：もともと高齢者は認知機能や精神に影響を受けやすいがレボドパで１日３回生じる低い血中濃度の存在が精神症状へのダメージをある程度軽減している』とは言えないでしょうか？

## 6. まとめ

早期パーキンソン病での治療薬選択の根拠を、受容体への結合力では全く、薬物動態では怪しげにしか説明できませんでしたが、**臨床比較観察の結果を基に治療薬の選択が設定**されているようです。

ただ１４年以上観察した２研究においてレボドパ群とドパミンアゴニスト群で運動合併症の発現頻度では差はないとされているものもあり、実際には患者さんの症状や患者さんの意向(経済的な観点、公費適用の範囲)などで選択する必要があるとされています。　　(終わり)

## 351)嚥下障害にシロスタゾール　（2021年2月1日）

１月の症例検討の時に、**パーキンソン病による嚥下障害**で適応外だが**シロスタゾール(プレタール®)が処方**される場合があるという話がでました。誤嚥性肺炎防止のために、よくＡＣＥ阻害薬が利用されるという話を聞きますが、今回は嚥下障害への対応薬についての話題です。

### 1.嚥下障害を引き起こす機序

脳内の**ドパミン**と**サブスタンスＰ**が嚥下反射や咳反射を調節するとされており、これらの量不足や作用不足によって各反射が低下して誤嚥につながるとされています。

☛本ニュース１７１号(2016年)では「**しゃっくりの治療薬**」の話題を取り上げましたが、そこではドパミンの延髄への興奮作用がしゃっくりに関係するので抗ドパミン作用のある抗精神病薬クロルプロマジン(コントミン®)が唯一しゃっくりに適応症をもち、さらに抗ドパミン作用のあるメトクロプラミド(プリンペラン®)の適応外処方があると紹介しました。今回はその作用の逆で**ドパミンの効果を高め**てやると延髄にある嚥下に関与する部分が興奮して嚥下障害が改善されるという話になります。

### 2.嚥下困難、誤嚥性肺炎防止に利用される薬剤

根拠がどれだけあるか疑問もあるので、安易にインターネット検索したくないのですが、適応外使用については仕方ないと思い、検索結果の推定機序や効果と別途にエビデンスを載せてみます。

**①ＡＣＥ阻害薬**

ＡＣＥ(アンギオテンシン変換酵素)はアンギオテンシンⅠやブラジキニンの分解ばかりでなく、サブスタンスＰも分解するとされます。従って全てのＡＣＥ阻害薬はサブスタンスＰを温存させて嚥下機能を保持する方向に働きます。エビデンスも豊富で高血圧患者、糖尿病患者、脳卒中患者など様々な背景のある患者の誤嚥性肺炎発症を抑制するという報告があります。ただパーキンソン病による誤嚥性肺炎抑制については書かれていなかったので、ＰｕｂＭｅｄ検索(pneumonia angiotensin-converting enzyme inhibitors parkinson)すると、高血圧治療薬利用のパーキンソン病患者２３１０名を対象とした比較研究の結果、ＡＣＥ阻害薬利用で肺炎発症のリスクが低下し、その効果は用量依存的だったという報告(PMID:25641619)が１例だけですがありました。ＡＣＥ阻害薬の嚥下障害改善効果はほぼ確立された感があります。

**②シロスタゾール(プレタール®)**

抗血小板作用や脳血管拡張作用があり、効能・効果は「慢性動脈閉塞症に基づく諸症状の改善」と「脳梗塞発症後の再発抑制」があります。さらに本剤を投与することにより脳内の血流環境をよくして**ドパミン**神経系障害の改善ならびに**サブスタンスＰ**合成低下を抑制するとされています。この二つの効果により嚥下障害改善に働くと思われます。

今回学習会のテーマのパーキンソン病ではもともとドパミン神経系が進行性に変性する病気なので、ドパミン神経系の改善は考えにくく、どこまでサブスタンスＰの合成が復活するかでパーキンソン病に伴う嚥下障害が改善するかが決まると思われました。エビデンスとしては脳梗塞患者を対象とした比較試験でシロスタゾール投与群の誤嚥性肺炎発症が少なかったとの複数の報告があります。

一方でパーキンソン病患者での記載が見当たらなかったのでＰｕｂＭｅｄ検索(pneumonia cilostazol parkinson)をしたところヒットゼロでした。ちなみにpneumonia cilostazolの検索では多数ヒットしてきます。つまりパーキンソン病患者の嚥下障害でシロスタゾールが有用だったというエビデンスは、まだ乏しいようです。

**③アマンタジン(シンメトレル®)**

パーキンソン病でもともと利用されている薬ですが、ドパミン神経終末からのドパミン遊離促進作用とサブスタンスＰの合成促進作用が知られています。明確なエビデンスは示されず、ＰｕｂＭｅｄ検索でも肺炎に期待できるかもしれない程度で、今一つヒットしてきませんでした。

**④ニセルゴリン(サアミオン®)**

効能・効果は「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環器障害による意欲低下の改善」で、サブスタンスＰの増加作用があるとされています。添付文書をみるとラットでドパミン代謝回転の促進が見られるとありますから、シロスタゾールに似た作用で嚥下困難に応用できているのかもしれません。６０例でＡＣＥ阻害薬(イミダプリル)と比較し、肺炎発生抑制効果はあったが両者間での差は見られなかった。しかしニセルゴリンはサブスタンスＰ量をより増加させた(PMID: 21694649)。５０例の脳卒中患者にニセルゴリンの有り無しで経過を見たところサブスタンスＰが増加した(PMID：20029189)。

**⑤半夏厚朴湯**

効能・効果は「気分がふさいで、喉付近に異物感があり、動悸やめまい、嘔気などを伴う次の諸症の改善：不安神経症、神経性胃炎、せき、しわがれ声」になります。サブスタンスＰの増加作用が知られています。ＰｕｂＭｅｄ検索したところ、**２３名のパーキンソン病患者**に投与したところ、嚥下反射改善、サブスタンスＰ増加が確認された(PMID：10969718)。

**⑥葉酸**

葉酸の欠乏が誤嚥性肺炎のリスク因子とされているため、葉酸補給が嚥下障害を改善するというものですが、ＰｕｂＭｅｄ検索をしましたが明確なエビデンスは不明でした。

## 3. まとめ

・嚥下反射に影響をあたえそうな因子は脳内の**ドパミン**と**サブスタンスＰ**の不足のようです。

・**パーキンソン病患者**さんではもともとドパミン神経が進行性に変性しているため、**ドパミン神経回復による嚥下障害改善は難しい**でしょう。

・**パーキンソン病患者**さんの非運動症状の合併症の一つ、嚥下障害・誤嚥性肺炎に予防効果のありそうな薬は、**サブスタンスＰを増加させる薬**になりそうです。

・あくまで上記の知見から見える**パーキンソン病患者さんの嚥下障害予防の推奨薬**は

**ＡＣＥ阻害薬**：高血圧が背景にあるのが前提になるでしょうが、最もエビデンスがありそうです。

**シロスタゾール**：ＡＣＥ阻害薬に次いでエビデンスは高そうですが、パーキンソン病患者さんでも有効かは不明でした。しかしサブスタンスＰを増加する作用から効果が期待できるかもしれません。

**半夏厚朴湯**：例数が少なくエビデンスレベルは低いもののパーキンソン病患者での報告例がある。

**ニセルゴリン**：例数が少なくエビデンスレベルは低くパーキンソン病患者の報告はない。しかしサブスタンスＰを増加する作用から効果が期待できるかもしれない。

**アマンタジン**と**葉酸**：少なくともパーキンソン病患者での有用性は分からない。上記の薬を差し置いておいてまでの推奨はできないだろう。

（終わり）

## 350)ステロイド薬の効果発現時間　（2021年1月25日）

一般にステロイド薬とは**糖質コルチコイド**を意味しており、主に**抗炎症効果**を期待して利用されているかと思います。以前、気管支喘息患者さんの症例検討をしていた際に、プレドニゾロン錠が発作時頓用で処方される事例が紹介されました。短時間作用型β２刺激薬の吸入をしても、喘息発作が悪化して受診し点滴注射を受けた後での頓服処方だったそうです。**ステロイド薬の効果**は**数時間すると現れる**ので、抗炎症効果を期待したステロイドの頓服であっても単独使用では**効果が直ぐには期待できない**とされています。今回は改めてステロイド薬の作用発現を振り返ってみましょうという企画になります。

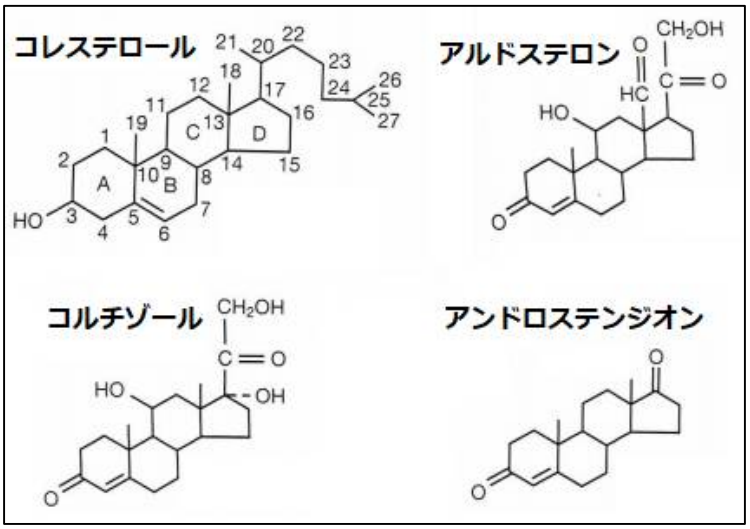
### 1. ステロイドホルモン合成までの流れ

**①肝臓の場面（本ニュース１８９号から）**

ブドウ糖や脂肪酸が代謝されて**アセチルＣｏＡ**という中間物質ができます。それを出発点とする一つのコースがあります。それは**コレステロール合成経路**でいくつかの工程を経て**コレステロール**が出来上がり、**ＬＤＬ**の構成成分として肝臓から血液中へ放出されます。

**②副腎皮質の場面（本ニュース１３３号から）**

血液中を流れていた**ＬＤＬ**は副腎皮質表面にある**ＬＤＬ受容体**に捕捉されて、その細胞内へ**コレステロール**を放出します。副腎皮質は３層からなり**球状帯**から**鉱質コルチコイド**（アルドステロン）、**束状帯**から**糖質コルチコイド**（コルチゾール等）、**網状帯**から**副腎アンドロゲン**（アンドロステンジオン等）の３種類のステロイドホルモンが**コレステロール**から合成され**血液中に放出**されます。




共通の**ステロイド骨格**（３つの６員環Ａ，Ｂ，Ｃと１つの５員環Ｄ）を持ちますが、側鎖に何が付くか、二重結合がどこにあるかによって随分異なる生理活性を持ちます。もちろん似通っているが故の互いの作用を弱いながらも持つ場合もあります。

### 2. ステロイドホルモンの作用

標的となる細胞に取り込まれた各ホルモンは細胞質内にある専用の受容体と結合して核内へ移動します。そして特定の部位（プロモーター）に結合してｍＲＮＡの合成を開始します（本ニュース３４２号）。さらに対応するその細胞**特有の蛋白質**を合成し、**特有の生理作用**を発揮します。

糖質コルチコイド薬（いわゆるステロイド薬）は添付文書の適応症や副作用を見ても多種多様な作用のあることが分かります（抗炎症作用、免疫抑制作用の他、糖新生、蛋白質異化、脂肪の再分配、血管拡張減少、骨芽細胞減少と破骨細胞活性化、各種メディエーター産生減少など枚挙にいとまがありません）。それらは糖質コルチコイドの直接反応ではなく**誘導合成された蛋白質**によると考えられています。

## 3. ステロイドホルモンの作用発現までの時間（糖質コルチコイドの場合）

ガイトン生理学(2018 年)によると、ステロイドホルモンが細胞内に入って**蛋白質合成が開始**されるまでの時間は**４５分～６０分**とされます。さらに合成された蛋白質が**十分な効果を発揮**するまでには**数時間から数日間**を要します。これがステロイド薬に**速効性が無い背景**になります。途中に介在するいくつかの反応があるために効果発現が遅れてしまうわけです。

では外から投与されたステロイドホルモン薬はどれくらい時間がかかるでしょうか？静注薬であれば体内合成のステロイドと同程度の時間で効果発現がみられるでしょうし、プレドニゾロンの内服薬の場合ですとＴmax（１～２時間）に達する前には十分な血中濃度に達して蛋白質合成が開始されるでしょうから、ステロイドホルモンが**数時間以上**で十分な効果を発揮するとすれば静注薬と内服薬の最高血中濃度到達時間差が**１時間程度**ならば、剤型に関係無く効果発現までの時間差は無いような気がします。

## 4. 遺伝子発現を介さない作用

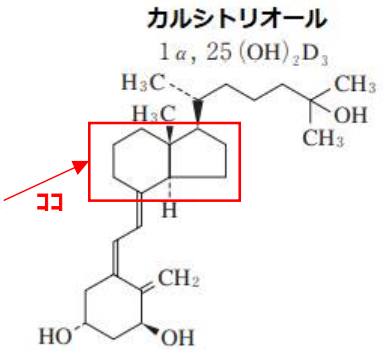
以上のようにステロイドホルモン剤の効果は直ぐには出てこないという認識でしたが、ガイトン生理学(2018 年)やラング・デール薬理学(2018 年)に目を通していると「アルドステロンをはじめとする多くのステロイドにはそれらの**効果が現れるまでに数秒から数分**しか要さない作用もあることが知られている」とあります。つまり**遺伝子発現を介さない**作用が報告されているのです。

その速効性効果は細胞膜にある**セカンドメッセンジャー共役型の受容体に直接結合**して出現するとされ、例えばアルドステロンが腎尿細管上皮細胞のＮａ$^{+}$/Ｈ$^{+}$交換反応を刺激したり、血管収縮を亢進するという例が即時的な反応として知られています。ただその存在意義や詳細については十分には分かっておらずこれからの話題になるのでしょう。

## 5. ステロイド以外の遺伝子発現を介するホルモン例

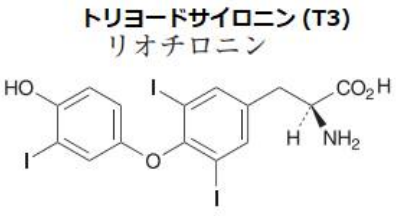
### ①活性型ビタミンＤ３（カルシトリオール）

標的細胞に取り込まれ、核内へ移動して様々な蛋白質を合成します。**副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）**の合成が最も有名でしょう。ビタミンＤ３はもともとステロイド骨格をもつ**7-デヒドロコレステロール**が紫外線により開裂した物ですが、その結果ステロイド骨格のＣ環とＤ環らしき構造をもっているのでステロイドと同様にＤＮＡに作用するのでしょう。




### ②甲状腺ホルモン（トリヨードサイロニン：Ｔ３）

全身の標的細胞に取り込まれ、核内へ移動して様々な蛋白質を合成します。人の活動性(体質)にまで影響を与えますから、様々な細胞で様々な特有の蛋白質を作り出していることでしょう。このホルモンは**アミノ酸のチロシン２分子**が縮合した構造に**ヨウ素**が結合した形となりステロイド骨格とは似てはいないですが、同様に専用の受容体と結合してＤＮＡに作用します。




なぜ生物はこのような細かく複雑な進化をなし得たのかと大いに感動すると共に、最初の生物誕生以来３６億年の偶然の反応の過程を人類はどこまで探求できるのかとワクワクもします。　（終わり）

## 349)ニフェジピンの頓用　（2021年1月17日）

先日、普段から降圧薬を服用している高血圧患者さんから「急に血圧が高くなった時に昔はアダラートカプセル®をかみ砕いて頓用利用していたが、今はアダラートが発売中止になり使えないので血圧が急に高くなった時はどうすれば良いのか？」という相談を受けた薬剤師さんがいました。何か代替薬はないかという話題になります。

### 1.ニフェジピン製剤の復習

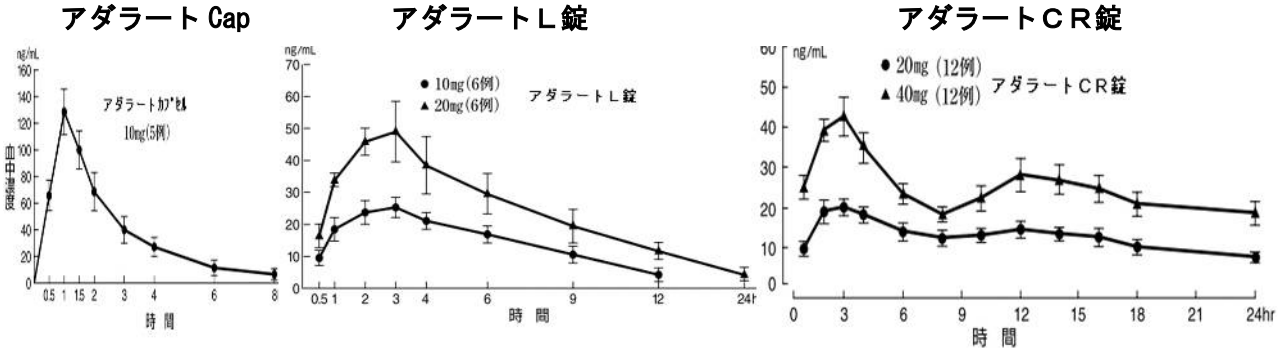
ニフェジピンはジヒドロピリジン（ＤＨＰ）系Ｃａ拮抗薬として、日本では１９７６年にアダラートカプセル®１０ｍｇとして登場しました。当初は**狭心症の適応**しかなく『**１日３回**服用し、**即効を期待**する場合には**かみ砕いて口中に含むか呑み込む**』とありました。**即効**への適応は冠動脈拡張作用からの**狭心症発作への対応**だったと思います。そのうち本態性高血圧にも適応が追加され、急な血圧上昇にもかみ砕くという処方指示が出るようになったと記憶しています。さらにＤＨＰ系Ｃａ拮抗薬の種類も増えてきて、高血圧治療の第一選択薬としての地位を確立しました。今ではＡＲＢなど色々な作用機序の降圧薬がありますが、その中でも降圧効果の高い位置付けにあります。

### 2.高血圧治療の変遷と持続化製剤の登場

高血圧の治療は時間をかけて降圧をはかるのが良いという考え方に変化して、１日の中でも血中濃度が変化しにくい製剤が求められるようになりました。急に血圧が下げると**過度の降圧によるめまい、意識障害、脳梗塞、反射性の頻脈**を起こしうるので危険なわけです。そのため、今のアダラートカプセル(経過措置満了2021年3月末ですが)の添付文書では**かみ砕くまたは舌下使用は禁じ**られています。

そのような背景もあり血中濃度変化の少ない持続性製剤が開発され１日３回より１日２回、１日２回より１日１回製剤が利用されてきました。薬自体の血中濃度半減期が長めの成分が市場に出てきたわけです。ニフェジピンの半減期はβ相として２．６時間と短いですが、繁用されているアムロジピンの半減期は３６時間にもなります。ニフェジピンもその時代の流れに合わせて、成分はそのままで製剤に工夫を凝らすことで持続化を図り、未だに高血圧治療の定番的位置付けにいます。１日２回製剤としてＬ錠、１日１回製剤としてＣＲ錠があるのは皆さんご存知の通りです。

### 3.ニフェジピン製剤の製剤別血中濃度の違い(各アダラート添付文書より)




時間スケールを合わせたためアダラートカプセルが見にくくなりましたが、何も加工していないアダラートカプセルは他製剤と比べて一気に血中濃度が上がり、早く血中から消えていくことが分かります。ましてやかみ砕いて血中への移行を早めるとさらに急激に血中濃度が上昇し急速な降圧作用につながると思われます。薬物動態はアダラートカプセル：Ｔｍａｘは１時間程度、半減期はβ相として２．６時間。アダラートＬ錠：Ｔｍａｘは３時間程度、半減期は３．５～３．７時間。アダラートＣＲ錠：Ｔｍａｘは３時間程度で、二峰性を示しながらも１日中一定濃度を保とうとしています。

## 4. それでも一時的に高くなった血圧を下げたい時

緊急性を要する高血圧と思われるので基本的には入院して注射薬治療を受ける必要があると個人的には思いますが、もし頓用でＤＨＰ系Ｃａ拮抗薬利用したいと主治医から相談があったとしたらの話になります。選ぶとしたら**①最高血中濃度到達時間(Tmax)が短く、②効果が短時間で消える(半減期が短い)**の二つの条件を満たす薬が頓用可能な条件となると思われます。代表的なＤＨＰ系Ｃａ拮抗薬の薬物動態(単回投与時)を下記に示します。

| 成分名 | 先発商品名 | １日回数 | Ｔｍａｘ | 半減期 |
|---|---|---|---|---|
| ニフェジピン | アダラートＬ | ２回 | ３時間 | ３．６時間 |
| アムロジピン | ノルバスク | １回 | ５．７時間 | ３６時間 |
| アゼルニジピン | カルブロック | １回 | ３．７時間 | ６．１時間 |
| **エホニジピン** | ランデル | １～２回 | **１．８時間** | **２時間** |
| シルニジピン | アテレック | １回 | ２．８時間 | ５．２時間 |
| **ニカルジピン** | ペルジピン*) | ３回 | **０．７５時間** | **１．５時間** |
| **ベニジピン** | コニール | １回 | **０．９時間** | **１．３時間****) |

＊)ペルジピンの普通錠の場合のデータで、持続性製剤ＬＡカプセル(１日２回)もあります。

＊＊)ベニジピンの半減期の短さからは１日１回投与で十分な降圧効果は期待できないと考えられますが、*in vitro* 実験(インタビューフォーム)ではＣａチャネルのＤＨＰ結合部位への結合親和性がニフェジピンやニカルジピンよりも強いことが示されており、その結合の強さが１日１回投与を可能にしていると考えられました。つまり**半減期の短さだけでは効果の持続性を判断できない**ことになります。

上表から**①と②の条件**を満たす薬剤は**エホニジピン、ニカルジピン、ベニジピン**の３剤となります。但し、エホニジピンは**１日１回**投与も可能な薬なので**ベニジピンと同様**にＤＨＰ結合部位への親和性が高い可能性があります(*in vitro* のデータ無し)。残ったのは**ニカルジピンの普通錠**になりますが・・・

## 5. 結局何が代替品になるのか

ベースになる降圧薬があってさえも、頓用追加する必要がある背景とは何かが気になるところです。頓用追加となる患者さんは、普段より自分で血圧測定をして血圧を気にしている患者さんでしょうし、急激な血圧上昇によって脳卒中、心筋梗塞、狭心症発作、てんかん発作を起こすリスクが非常に高い患者さんかもしれません。アダラートカプセルで「**かみ砕くと急激に血圧を下げる**」ため頓用使用が禁止となった色々な副作用が出る危険性も頓用使用では意識しておく必要があります。

その意味で頓用しても穏やかに血圧を下げるＤＨＰ薬の候補は**ニカルジピンの普通錠**が推奨されるかもしれません。また**ニフェジピンのＬ錠**も１日２回製剤なので穏やかに、と言って遅くもなく血圧を下げてくれる薬かもしれません。今回の例では対象診療所の採用薬にニフェジピンＬ錠しかなかったこともあり、それを選択してはどうだろうかとアドバイスしました。ただ最終的な選択は患者さんの全体像を把握している主治医にあることを忘れてはいけません。我々薬剤師はあくまでも**根拠を示して医師に提案**する立場であり、患者さんがたとえ残薬でその薬を持っていたとしても主治医の意向を無視してそれを頓用して良いですよとは言えない立場なのです。　　(終わり)

☛2024 年 6 月現在、先発薬のアダラートはＣＲ錠のみ販売されており、**ジェネリック薬では速効カプセル、Ｌ錠、ＣＲ錠が販売**されています。

☛関連ニュース No209

## 348）言葉遊び（午後中、日本二、義理の自分）　（2021 年 1 月 9 日）

今回は時々挿入する薬とは全く関係のない話になります。過去にコラム形式で入れ込んでいたかもしれませんが、改めての紹介です。

### 1. 午後中

「明日の午前中に連絡します」、「今日は午前中に仕事を済まそう」、「昨日は午前中に患者さんが集中した」など未来、現在、過去を問わず「**午前中**」という言葉はよく使われているかと思います。

実は私の次男が幼い頃によく使っていたのですが「午後中に宿題するわ」など午後にする作業などを「**午後中**」と言っていました。その時は「午後中という言葉は無いよ」と言いましたが、「どうして？」と聞かれました。「普通は言わないから」と答えた覚えがありますが、何故「**午後中**」とは一般に言わないのでしょうか？

更に言えば、午前と午後を合わせた「**今日中**」という言い方はあるのに、どうして午後だけを取り上げた「**午後中**」という言葉を使わないのでしょうか？

### 2. 日本二

「日本一高い山は富士山だ」、「君は日本一美しい女性だ」、「ここの店は日本一うまいラーメン屋だ」など日本における最上級を示す言葉に「**日本一**」があります。では日本で二番目の場合はどうでしょうか。「日本二高い山は北岳だ」、「君は日本二美しい女性だ」、「ここの店は日本二うまいラーメン屋だ」という表現は普通使いません。「日本で二番目に」という長めの表現に置き換えて使われているかと思います。何故「**日本二**」とは一般に言わないのでしょうか？

職場一美しい、富山県一美しい、世界一美しい等々二の無い例はいくつもあるようですが。

### 3. 義理の自分

私がある女性と結婚すると、その女性の両親を「義理の父」とか「義理の母」と呼びます。またその女性に姉妹がいれば「義理の姉妹」と一般に呼ぶと思います。

私の娘がある男性と結婚した時はどうでしょうか？私はその男性を「義理の息子」と呼びます。そして娘と義理の息子の間に生まれた子は単に「孫」と呼びますが、義理の息子の両親はどう呼ぶのでしょうか？義理の息子の母親は私にとって「**義理の女房**」でしょうか？その流れから言うと義理の息子の父親は「**義理の自分**」になるのでしょうか？「**義理の自分**」とは一体なんなのでしょう。何か妙だと思っているのですが、この理論構成のどこに誤りがあるのでしょうか？

### 4. 監査と鑑査

調剤業務の最終チェックで使用する言葉になります。私は駆け出し薬剤師の頃から「**監査**」をしてきましたが、最近、薬局系雑誌を読んでいると「**鑑査**」の文字が多々出てきます。両者の意味は、

**監査：対象が正しいか間違いか二者択一の選択**

**鑑査：対象が優れているか劣っているかの優劣の評価**　　となるはずです。

**鑑査**では**劣っていても正しい**となります。調剤の最終チェックは正誤の二者択一になりますから「**監査**」が正しいと私はずっと思っているのですが未だに鑑査が使用されていますね。

（終わり）

## 347）虚実間証　（2021 年 1 月 9 日）

最近、登録販売者用学習会で「宇津救命丸」を取り上げました。適応症の一つに「**小児五疳(ｺﾞｶﾝ)**」があります。漢方医学でいう**五臓**での陽気と陰液のバランスが崩れて生じる**小児の異常行動**という意味になるようですが、そこでふと数年前に漢方医学の概念で実証と虚証の説明をしていた時にある薬剤師さんから質問をされたことを思い出しました。「**虚実間証という状態にもっていけば病気は治ると考えてよいのでしょうか？**」というものです。「**虚実間証も病態の一部だから治った状態ではないです。私なりに整理してまた答えましょう**」などと答えたままで、その後彼女には何も答えていなかったと思い至りました。既に勤務先が変わり会うことも無くなりましたが今さらながらの話題になります。

### 1. 陰陽・虚実とは

様々な中国思想の中の一つになります。先ほどの五臓も**五行論**から出ていますし、その他**二元論**という考え方もあり、それが**陰陽**であり**虚実**になります。様々な解説本がありますが、ここでは寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学[資料１]」から主に引用して説明します。

**①陽証**

病気になった時にしめす**体全体の修復反応**が総じて**熱性、活動性、発揚性**の病態を示します。暑がり、薄着を好み、首から上に汗をかく。顔面の紅潮や眼球の充血、高体温傾向、脈浮、胸脇苦満などの症状が例として挙げられます。**六病位**という概念では陽証はさらに３つに分類され、**太陽病、少陽病、陽明病**に分かれます。

登録販売者用テキスト[資料２]では「**陽病**」として紹介され「**病状**」を現わすと説明があります。

**②陰証**

陽症と真逆の病態で**体全体の修復反応**が総じて**寒性、非活動性、沈降性**の病態を示します。寒がりで厚着を好む。温熱刺激を好む。顔面が蒼白、低体温傾向、四肢末梢が冷える、脈が深いなどの症状が例として挙げられます。**六病位**では陰証はさらに**太陰病、少陰病、厥陰**(ｹｯﾁﾝ)**病**の３つに分類されます。資料２では「**陰病**」として紹介され、同じく「**病状**」を現わすとあります。

**③実証**

病気になった際の**体の抵抗力が強い**状態をいいます。ここで抵抗力が強いとは**気血の力が強い**ことを意味します。陰陽の概念が体全体の病態を意味するのに対して体の**局所的な気血の反応の強さ**を示しています。柴原直利ら監修「漢方医学の基礎理論と臨床ＤＶＤ版[資料３]」によると体のもつエネルギーには生体を維持する気(エネルギー)と病気のもつエネルギー(**邪気**)に対応するための気(エネルギー)があるとし、生体がもつこの二つの気を**正気**としています。邪気を押さえ込む**正気の威力が強い**場合を**実証**の状態であるとしています。

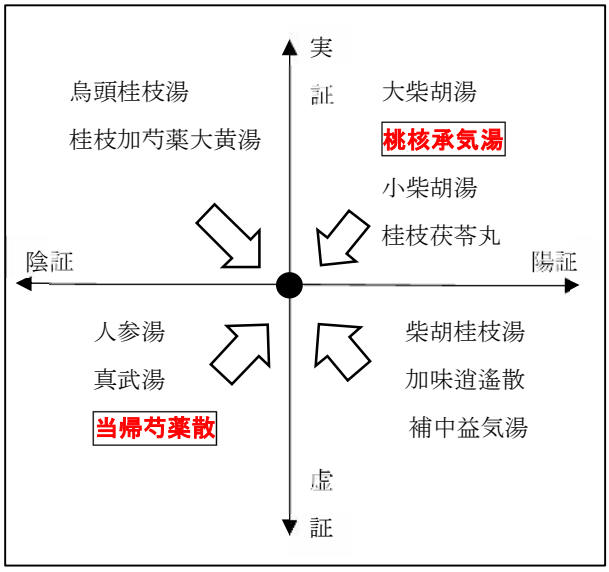
資料２では同じく「**実証**」として紹介され、体内臓器を動かす**エネルギーの貯蔵の多い**状態を意味し、比較的体力のある「**体質**」との説明があります。

**④虚証**

実証とは逆で病気になった際の**体の気血の力が弱く抵抗力が弱い**状態をいいます。実証と同様に局所的な**気血の反応の弱さ**を意味するとされています。資料３によると病気に対応できる正気の勢いが、邪気の勢いに負けている状態になります。本来生命維持のため使われるべき正気も利用され虚弱な状態になりがちになります。資料２でも「**虚証**」として紹介され、体内臓器を動かすエ**ネルギーの備蓄が少ない**状態で、**虚弱体質**の人との説明があります。

## 2. 陰陽と虚実の関係と漢方薬の方向性

資料１からですが、**横軸に陰陽、縦軸に虚実**をとった二次元図(右図)にすると漢方薬はそれぞれの証に応じて区分できるとされます。各象限にある漢方薬は**原点**(その人にとって健常な状態)に体の状態を向かわせるように作用します。漢方薬は治療の方向性をもつため**方剤**と呼ばれています。




**実証・陽証**(第一象限)の人に**桃核承気湯**を投与すると**左斜め下**方向に進ませ**原点**に戻そうとしますが、もし**虚証・陰証**(第三象限)の本来は**当帰芍薬散**が適応する人に**桃核承気湯**を服用させると**さらに左斜め下**方向に進ませて陰証症状が強くでて体の冷えやひどい下痢になったりします(誤治)。

**原点**が健常な状態(病邪による歪みが無い状態)とすると、**全体の症状(陰陽の横軸)が改善**されると陽証でも陰証でもない症状の原点に落ち着くことは何となく理解できるかと思います。では**虚実の縦軸**の原点はどういう意味があるのでしょう。**虚実**は病邪に対する体の**エネルギー(気血の力)の強弱**にあたる**体質**を示す概念ですから、虚実の縦軸を**単に体質**とだけとらえると第一象限(実陽)や第三象限(実陰)にいる**抵抗力の強い人達**を治療によって原点に近づけ**わざわざ抵抗力を下げる方向にもっていく**ことになり不合理な話になります。縦軸の虚実の意味は体質の表現ではなく**気血の力の強弱**によって起こる**個々の生体反応**を示していると考えれば良いでしょう。病気が治癒し陰陽の証が正常に戻った時、気血の優劣による反応も鎮静化しているはずですが、**虚実の証自体、つまり体質自体**はそれほど**変らない**と考えるべきではないでしょうか。資料１でも**虚実軸**を**局所の反応**と説明しています。

よく漢方薬は**体質を改善**してやんわりと効いてくる薬と説明をする場合がありますが、これは**虚弱な体質**の第３象限(虚・陰)や第４象限(虚・陽)に該当する漢方薬が体質改善の役割を担っていると考えると辻褄が合う気がします。実際に虚証の漢方薬には気を高める、いわゆる**補の作用**がある薬が多い印象があります(大胆かつ簡単に言えば食物の吸収を増して体力が付くように働きかける漢方薬)。

## 3. 虚実間証とは

虚実間証とは実証と虚証には中間段階に相当し、これまでの説明から**邪気**のもつエネルギーと生体側の邪気に対する**正気**のエネルギーが**拮抗**している状態と言えます。病気になっている間は、時に正気＞邪気、時に邪気＞正気の勢力状況が繰り返すかもしれません。そのような体質が虚実間証でしょう。

先に質問してきた薬剤師さんへの回答ですが**『虚実の概念はあくまで体質であり、虚実間証が健常状態を意味する訳ではありません。虚実の基になる気血の強弱によって人は異なる反応をしますが、漢方薬で病気自体が治癒すると気血の強弱による反応も無くなり原点に戻りますが、実証、虚実間証、虚証という体質自体は基本的に変ることは無いでしょう。ただ虚証の人は体力が付く可能性もあり、実証とまでは行かないまでも虚実間証の気血の勢いを持てる可能性があり、それを漢方薬の体質改善作用と呼んでいるのですよ』**というのは言い過ぎでしょうか？

(終わり)

## 346)リスペリドンの速効性の考察　（2021年1月3日）

今回はある薬局薬剤師さんからの質問からの**私的考察**になります。**リスペリドン**は**速効性**を期待して**頓用**で用いられるのは、どのような機序によるのでしょうか？という内容です。

### 1.症例の紹介

８７歳男性(身長１７０ｃｍで体格は良い)。認知症で仕事への依存度が高く、時々「仕事へ行く」と言っては徘徊したり、暴れたりする。その時に**リスペリドン内用液**を服用すると**直ぐに落ち着く**。

**合併症・既往歴**：認知症、高血圧、糖尿病、前立腺肥大など

**処方薬と規格(用法用量省略)**：グリメピリド３ｍｇ、ジャヌビア５０ｍｇ、タムスロシン０．２ｍｇ、メマンチン１０ｍｇ、カマ３３０ｍｇ、デパケンＲ２００、リスペリドン０．５ｍｇの７種類を定期薬とし、興奮ひどい時用にリスペリドン内用液を頓用。

※高血圧用にアムロジピンが利用されていたが約半年前に収縮期血圧１１０になった時点で中止となる。

**今回の質問のきっかけとなったイベント**：徘徊で外に出た時、落ち着かせようと外でリスペリドン内服液を飲ませたら、**服用後数分**で座り込んでしまい立てなくなった。

☛一般に抗精神病薬は少なくとも４週間ほど服用を続けて効果判定されるとされているのに、何故、**数分程度で効果がでる**のだろうか？という疑問になります(今回は副作用例になりますが)。

### 2.リスペリドンの基本的な特性

・**リスペリドン**は第二世代(非定型)抗精神病薬で**セロトニン・ドパミン遮断薬(ＳＤＡ)**に分類されています。主な作用機序は**抗ドパミン作用による陽性症状改善**と**抗セロトニン作用による陰性症状改善**になります。多元受容体作用の通称ＭＡＲＴＡには分類されていませんが、脳内の他の受容体への作用も知られています。

☛**他の受容体への作用**：資料としては古くなりましたが上島国利監修「統合失調症と類縁疾患、ﾒﾃﾞｨｶﾙﾚﾋﾞｭｰ社(2005年)」に掲載されている抗精神病薬の神経伝達物質受容体への親和性の表を一部引用すると**リスペリドン**は**次表上段**のようになっています(数値は *in vitro* 実験によるＫｉ値(nmol/L)で数値が小さいほど受容体への親和性が高く遮断作用が強くなります)。

| 成分名 | α1受容体 | D2受容体 | H1受容体 | ﾑｽｶﾘﾝ受容体 | ｾﾛﾄﾆﾝ2A受容体 |
|---|---|---|---|---|---|
| リスペリドン | **2.7** | 3.8 | **5.2** | 34,000 | 0.2 |
| クエチアピン | **8.1** | 770 | 19 | 1,400 | 31 |

*in vitro* 実験なので**臨床効果とは必ずしも一致はしません**が、**α１受容体**や**Ｈ１受容体**への阻害効果も１桁台で**抗セロトニン作用**にはかないませんが、**意外と阻害作用がある**ことがうかがえます。

ちなみに臨床的な影響としては次が考えられます。

**アドレナリンα１受容体の阻害**：低血圧(血管の受容体)、鎮静・過鎮静(脳内の受容体)

**ヒスタミンＨ１受容体の阻害**：眠気、鎮静、食欲亢進(脳内の受容体)

・リスペリドンの**活性代謝物**の血中濃度**半減期**は約**２０時間**で、１日２回投与では投与間隔(１２時間)÷半減期(２０時間)＝**０．６**となります。この値が**３以下**であると**定常状態が存在**する薬となりますから、リスペリドンの活性代謝物でみる限り、約４．５半減期後の**９０時間(約４日)後には定常状態**に達して**安定した薬効が期待**できるタイプの薬になります。

☛前述しましたが抗精神病薬の場合は投与開始後４週間(著書によっては８週間)で効果判定をする、つまり**安定した効果発現には４週間**程度はかかるという意味になり、**リスペリドン**は**『定常**

**状態に達すれば安定した効果がでる』**という前述の理論の**例外的存在**の薬になります。脳内物質のやりとりが安定するまでには、それなりの一定期間が必要なようです。

## 3. リスペリドンの速効性効果は何によるのか？（以下、私見になりますのでご注意を）

### ①数分で座り込んで立てなくなったのは？

・今回の副作用と思われる症状は**低血圧**（もしくは起立性低血圧）が発現した可能性を強く示唆します。

・抗ドパミン作用や抗セロトニン作用による急性の低血圧は考えにくく、α１遮断作用による低血圧が最も考えやすそうです。リスペリドンの**血管のα１遮断作用**は恐らく**血中濃度依存的に効果発現**すると考えられますから内服**液剤**のＴｍａｘ**０．８時間**よりかなり**前の段階でα１遮断効果が現れた**と考えても良い気がします。元々**血圧が低め**になっていた可能性の高い患者さんですからリスペリドンによるα１遮断作用が頓用することで定期薬のリスペリドンα１遮断作用に**上乗せ的な過剰**となり**低血圧**を起こし**座り込んで**しまったのではないでしょうか。

・さらに**徘徊中**での頓用なので、歩き回ることで**血流速度が速く**なり、薬物の標的部位への到達も早くなり**効果発現もさらに早め**られたのではないでしょうか(**早足**でせかせかと徘徊する人もいます**！**)。

☛座り込んだ時の血圧は不明ですが現在は必ず家に帰ってから内服液剤を飲ませているそうです。

### ②リスペリドンの頓用で興奮状態の軽減に速効性がある理由とは？

・本来の作用である陽性症状の改善効果がでるには時間がかかるものの**興奮時に頓服**すると比較的**すぐに効果が現れる**場合が多いようです。

・本症例ではベースに**定期薬のリスペリドン**が投与されているので、脳内環境としては既に十分リスペリドンに反応できる状態にあると考えられます。つまり**血中濃度に相関した薬理作用が期待できる**状態になっており、**頓用による増量**でＴｍａｘに達する**かなり前**に**興奮**という陽性症状を**抑制**するとは考えられないでしょうか。

・さらに脳内のα１受容体遮断作用による鎮静作用とＨ１受容体遮断作用による鎮静作用も追加効果として期待できます。前述①のように、これらの作用は元々血中濃度依存的な作用を示すはずです。

☛あくまで私見ですが、認知症患者さんで他に抗精神病薬の定期処方がなく、**リスペリドンの頓用処方のみ**で早めに興奮がおさまるのは抗ドパミン作用による陽性症状改善より**α１遮断作用や抗ヒスタミン作用**による**鎮静**作用が血中濃度と正の相関をして速効的に効いているように思えます。

## 4. リスペリドン以外で頓用効果のある薬は？

ここで抗精神病薬に認知症の周辺症状の興奮状態に頓用での効果があるのはリスペリドンだけでしょうか？というのが気になります。この数年来現場に入ることが無くなったので先の薬剤師さんに尋ねると**クエチアピンの頓用**もよく処方されるとのことでした。限定された薬局の情報なので世の中では更に興奮状態を抑える抗精神病薬の頓用があるかもしれませんがクエチアピンの特性も見てみましょう。

**クエチアピンはＭＡＲＴＡ**に分類される抗精神病薬で先の資料では**α１受容体**へのＫｉ値は**８．１**と**１桁**で**強めの阻害効果**が見られます。錠剤の**Ｔｍａｘ**は１時間以上ですが**細粒は０．７２時間**なのでクエチアピンも細粒であれば十分に頓用利用が可能だと思われます。さらに頓用に限らず在宅生活が困難な認知症患者さんの興奮状態にクエチアピンを利用するという報告もあります。

（終わり）

## 345)肝消失型薬剤　（2020 年 12 月 27 日）

直近の薬局学習会では**『血清クレアチニン値は基準内にも関わらず腎機能を示すクレアチニンクリアランスが低下している症例』**を検討しました。腎排泄型薬剤は腎機能の低下との兼ね合いで本ニュースでも幾度か話題に載せていますが、肝消失型薬剤の話題は意外と載せていなかったと思いつつ「**菅野彊著：薬局副作用学のススメ 2013 年(以下、参考資料)**」を改めて眺めていた時の話題です。

### 1.肝消失型薬剤とは

薬理活性をもった薬が**主に肝臓で代謝を受け**て**薬理活性を失う比率が高い薬**を言います。従って**肝機能が低下**してくると代謝能も減弱して**血中濃度が高く**なり、特に**薬理作用型の副作用のリスクが上がる**薬と言えますが、肝臓自体が大きな臓器のため、肝機能が多少低下しても血中濃度の上昇は見えにくいとも言われています。また薬理活性を失った代謝物が大量に腎排泄されたとしても肝消失型薬として扱われますが、薬理活性をもっていないとは言え、この時に腎機能が低下していると**非活性体の代謝物**の血中濃度は上がるはずです。この状態が長期間続くと**薬物毒性型(臓器通過傷害型)**の副作用がクローズアップされそうですが、この付近の話題を私は知りません。

### 2.肝消失型薬剤を腎排泄寄与率(Rr)で知る方法

腎排泄寄与率(Rr)とは血中にある活性型薬が、どれだけ腎臓を介して尿中に活性型のまま排泄されるかの比率を示します。比率が高いほど腎機能低下時に血中濃度が高くなります。ここでは**未変化体が薬理活性を**持ち、肝臓で**代謝されると非活性代謝物**になるような内服薬を考えます。添付文書に掲載される尿中未変化体排泄率(fu)とインタビューフォームに掲載されるバイオアベラビリティー(F)から

**腎排泄寄与率(Rr)＝尿中未変化体排泄率(fu)/バイオアベラビリティー(F)**　が得られます。

この時、**Ｒｒが０～０．３**と小さい値を示す薬を**肝消失型薬**と呼んでいます。

☛この付近の詳細説明は参考資料を含む優れた説明本もあるので割愛します。

### 3.肝代謝クリアランス（$CL_h$）とは

薬理活性をもつ薬が体内から消失していく過程には肝臓で代謝され薬理活性を失う場合と腎臓から薬理活性をもったまま尿に排泄される場合があります。その他、小腸や腎臓での薬物代謝や呼気や汗からの排泄もあるかもしれませんが、それらは例外的として**肝臓と腎臓で薬が消失**するとします。

薬理活性薬の消失具合は**クリアランス（ＣＬ）**で現しますが、**体全体の総クリアランス**（$CL_t$）を**肝代謝クリアランス**（$CL_h$）と**腎排泄クリアランス**（$CL_r$）で表現すると以下になります。

$$CL_t = CL_h + CL_r$$

**クリアランス**（Ｌ/ｈ）とは薬を含む血漿が**単位時間あたり何Ｌ分クリア**になるかを示します。

☛体内の薬を含む容積は**分布容積Ｖｄ**ですから、例えば**Ｖｄが１０Ｌ**で**ＣＬが１Ｌ/ｈ**の薬の最初の**血中濃度が１００ｍｇ/Ｌ**とすると、その時の体内**薬物総量は１０００ｍｇ**です。**１時間経過後**は１００ｍｇ/Ｌの**１Ｌ分のみがクリア**(血中濃度がゼロ)になるので、体内**薬物量総量は９００ｍｇ**となり**血中濃度は９０ｍｇ/Ｌ**になります。計算上は時間経過と共に減少し無限大時間で０濃度になります。

さらに**肝代謝クリアランス（$CL_h$）**は**肝血流量（ＬＢＦ）**と**肝抽出率（Ｅ）**の**積**で表現されます(次式)。

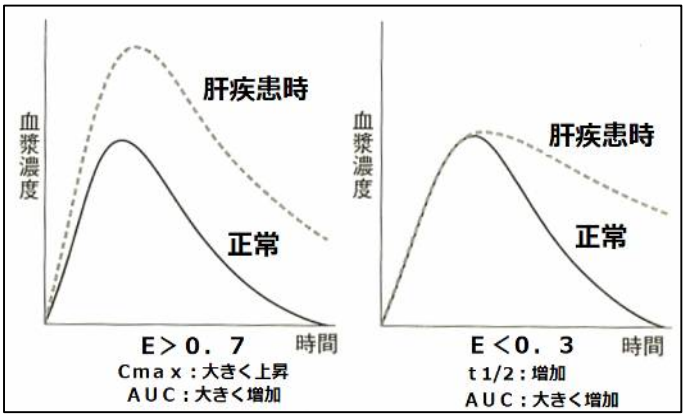
$$CL_h = LBF \times E$$

ここで肝血流量（ＬＢＦ）は単位時間に肝臓を流れる血液量（Ｌ/ｈ）、肝抽出率（Ｅ）は「門脈から肝臓に入った薬物量と肝臓から静脈へ出ていった薬物量の差」と「門脈から肝臓へ入ってきた薬物量」との比(どれだけ肝代謝を受けて薬理活性を失ったかの比でいわゆる**初回通過効果**)になります(Ｅ≦１)。

☛ちなみに肝臓へは門脈(胃腸や脾臓由来)から毎分１，０５０mL、肝動脈から毎分３００mL の血液が流れ込み、その総量は心拍出量の２７％にも達します(ガイトン生理学 2018 年)。

## 4. 肝抽出率による体内動態の違い

**Ｅ＞０．７**の薬は肝抽出率が高い(肝代謝を初回で受けやすい)薬であり、**Ｅ＜０．３**の薬は肝抽出率が低い(肝代謝を初回で受けにくい)薬として分類されます。参考資料から引用すると肝抽出率が違うと肝疾患時の薬物動態に右図のような特徴的な違いが見られます。なぜ、このような違いが出てくるかの詳細は参考資料には書かれていませんので、私なりの解釈をしてみたいと思います。ただ私の解釈の**前提条件**として、取り扱う薬が肝消失型薬であることがあります。つまり**腎排泄率寄与率が低い**薬です。




**①Ｅ＞０．７の薬**(ﾆﾄﾛｸﾞﾘｾﾘﾝ、ﾍﾟﾝﾀｿﾞｼﾝ、ﾌﾟﾛﾌﾟﾗﾉﾛｰﾙ、ﾍﾞﾗﾊﾟﾐﾙ等)

肝臓の代謝酵素への依存率が高い薬になります。肝機能が低下し薬物代謝酵素量も減少すると活性型薬の肝臓から静脈への移行も多くなるため**最高血中濃度(Ｃｍａｘ)が高く**なります。血中に入った後も肝臓へ環流されてきた時に代謝を受けにくいので全体量も中々減らず**ＡＵＣが高く**なります。おそらく**血中濃度半減期(ｔ1/2)も若干延びる**傾向にはなると思われます。その結果、Ｃｍａｘが高く血中濃度も高い状態が続くため、薬理作用型の副作用の発生するリスクが高くなります。

**②Ｅ＜０．３の薬**(ｶﾙﾊﾞﾏｾﾞﾋﾟﾝ、ｼﾞｱｾﾞﾊﾟﾑ、ﾌｪﾆﾄｲﾝ、ﾃｵﾌｨﾘﾝ、ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸、ﾜﾙﾌｧﾘﾝｶﾘｳﾑ等)

肝臓の代謝酵素への依存率が低い薬ですが、肝消失型薬になります。もともと肝臓で代謝されにくい薬ですから、肝臓の代謝酵素が減少したところで、肝臓から静脈へ移行する活性型薬の量はあまり変わらないはずなので、**Ｃｍａｘもさほど上昇しない**はずです。もちろんＥが０．３に近い薬ほどＣｍａｘは上昇するでしょう。肝臓へ環流された際にも、ただでさえ代謝されにくい上に代謝酵素も減っているため、**少しずつしか不活性化**されません。しかし、そもそも腎排泄型薬ではないので血中の活性型薬は**腎臓から排泄されません**から血中から中々無くなろうとしません。そのため**血中濃度半減期は増加**し、それに従い**ＡＵＣも大きく増加**していきます。

その結果、Ｃｍａｘはさほど高くなりませんが、**効果は持続**することになり、**薬物毒性型の副作用**が**増える**かもしれません。また投与量が同じなら投与間隔を空けておかないと、定常状態の平均血中濃度が上昇して薬理作用型の副作用のリスクが高くなってしまうでしょう。

## 5. まとめ

腎機能低下時と異なり、肝機能低下状態の時に薬物投与量と相関してくれる肝機能検査値は今のところありませんから、どれだけ**薬を減らすか、間隔を空けるか**は、**経験(勘？)に頼るしかない**かもしれません。ここでは肝疾患時としましたが、参考資料では高齢者対応の項目に記載されていた内容なので**高齢者**にも当てはまる概念になります。ちなみに薬物代謝酵素でも**加齢による影響**は**抱合酵素系**より**ＣＹＰ酵素系で大きく(つまり弱まる)**なるとされています。

(終わり)

## 344）酵素法と Jaffé 法　（2020 年 12 月 22 日）

前号からの話題を引きずった形になりますが、今日ある薬局薬剤師学習会の症例検討例として次のような腎障害患者さんの事例を取り上げました(「八田告監修；ここが知りたかった腎機能チェック(2016年)、南江堂」８３ｐのＣａｓｅ５)[資料1]。その中で問題点として上がった話題になります。

### 1. 患者さんの背景

８８歳女性、身長１４５ｃｍ、体重３９ｋｇ。A病院消化器内科から胃潰瘍用に、前回までランソプラゾールＯＤ錠１５ｍｇ、１回１錠朝食後が処方されていたが、ランソプラゾール投与制限の８週を終えたので今回よりファモチジン錠に変更になった。

臨床検査値結果は、ＢＵＮ;15.0mg/dL、**Ｓｃｒ(血清クレアチニン値)；０．７㎎/dL**、ＡＳＴ;15IU/L、ＡＬＴ；15IU/L で腎機能と肝機能は基準内。今回の処方内容は**ファモチジン錠２０ｍｇ**を**１回１錠、１日２回**朝夕食後(**１日４０ｍｇ**)であった。

### 2. Ｃａｓｅ５の顛末

ファモチジンは**腎排泄型薬**なので、今回の処方量は適当かという問題だったのですが、結果としては**Cockcroft-Gault 式(以下、ＣＧ式)**から算出したクレアチニンクリアランス(**Ｃｃｒ**)が**３４．２mL/分**だったので添付文書の用法用量から適量はファモチジン**１日量として２０ｍｇ**で処方量の半量になりました。血清クレアチニン値が基準内であっても腎機能を示すＣｃｒがかなり低下している場合があるので気をつけましょうというのが資料１の症例でした。

### 3. Ｃａｓｅ５の問題点は

一つは**血清クレアチニンの測定法**にあります。前号でも触れましたが測定法には**酵素法**と **Jaffé(ﾔｯﾌｪ)法**の２種類があり、日本では**９０%以上の施設で酵素法が利用**されています。酵素法 Scr と Jaffé 法 Scr には次のような関係があります。

**酵素法Ｓｃｒ=０．９７７×Jaffé 法Ｓｃｒ－０．１９９**　さらに次のように概算できます。

**Jaffé 法Ｓｃｒ≒酵素法Ｓｃｒ＋０．２**

これも前号で触れましたが**ＣＧ式のＳｃｒ**は **Jaffé 法**によるＳｃｒを基にして出来た式でしたので、酵素法のＳｃｒをそのまま当てはめると誤差を生じてしまいます。『菅野彊監修；どんぐり未来塾の薬物動態マスター術第２版(2019 年)、じほう』[資料2]の９７ｐ、１０５ｐに紹介されているようにＣＧ式には**酵素法Ｓｃｒに０．２を加えて**代入するとあります。

資料１のＣａｓｅ５ではＳｃｒ値が酵素法か Jaffé 法かの区別が書かれていませんでしたが、与えられたＳｃｒをそのままＣＧ式に利用していました。このＳｃｒ値が日本の多くの施設で利用されている酵素法によるとして補正したＳｃｒをＣＧ式に当てはめると**Ｃｃｒは２６．６mL/分**となり、ファモチジンの用法用量を見ますと、この時の適量は**１日量として１０ｍｇ**となります。つまり処方量の１/４量が適量という答えになってしまいました。そもそもの問題点として「日本老年医学会編集；高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」ではＨ２拮抗薬の高齢者への投与は認知低下やせん妄を起こす可能性があるため**『特に慎重な投与を要する薬物』**として取り上げられていますので、１日最大量の**４０ｍｇ**は元々８８歳のおばあちゃんへの処方としては**もってのほか**と言えたでしょう。

### 4. 酵素法Ｓｃｒと Jaffé 法Ｓｃｒの取扱いについて

前号と同様にＣＧ式をエクセルソフトで下記の女性達に当てはめ年齢で追ってみましょう(下図)。

①女性：身長１４５ｃｍ、体重３９ｋｇ、Ｓｃｒ：０．７ｍｇ/ｄＬ(酵素法)の場合(資料１の例)
②女性：身長１５５ｃｍ、体重５０ｋｇ、Ｓｃｒ：１．０ｍｇ/ｄＬ(酵素法)の場合(資料２の例)
③女性：身長１７０ｃｍ、体重７５ｋｇ、Ｓｃｒ：１．０ｍｇ/ｄＬ(酵素法)の場合(体格の良い例)

各ＣＧ式Ｃｃｒを実測ＧＦＲに近いとされる**未補正ｅＧＦＲ(青線)**と比較してみます。

**①女性**では**Jaffé 換算Ｃｃｒ(赤線)**が**ｅＧＦＲ(青線)**と若い間はよく合っていますが、高齢化の早い段階(６０歳頃)で**酵素法利用Ｃｃｒ(黒線)**がｅＧＦＲとよく合致するようになります。①女性のようにかなり小柄な人は高齢になるにつれ、＋０．２にしない方がｅＧＦＲに近くなるようです。

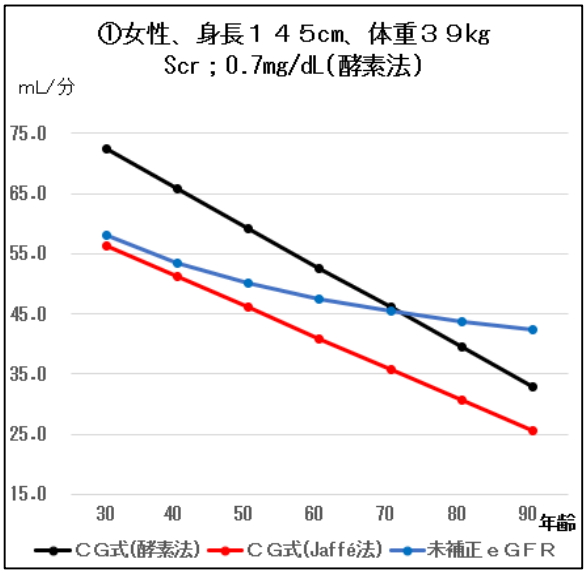
**②女性**は中肉中背という感じでしょうか。かなりの高齢になる迄(７５歳付近)は＋０．２の Jaffé 換算Ｃｃｒがｅ ＧＦＲを反映していますが、更に年齢を重ねると酵素法の値が良く当てはまります。

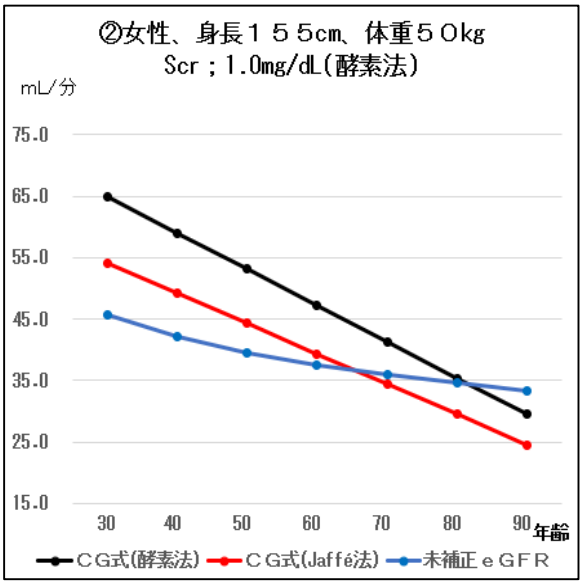
**③女性**はかなり大柄な女性になりますが、＋０．２の Jaffé 換算Ｃｃｒがｅ ＧＦＲとより合致しますが、**若い間はかなりの解離**を見せています。ＣＧ式とｅＧＦＲ式の関係で**『ｅＧＦＲ(mL/分)=０．７８９×Ｃｃｒ(CG 式)』**が知られていますが、この式は大柄な人で若い間に成立しそうな式のようです。

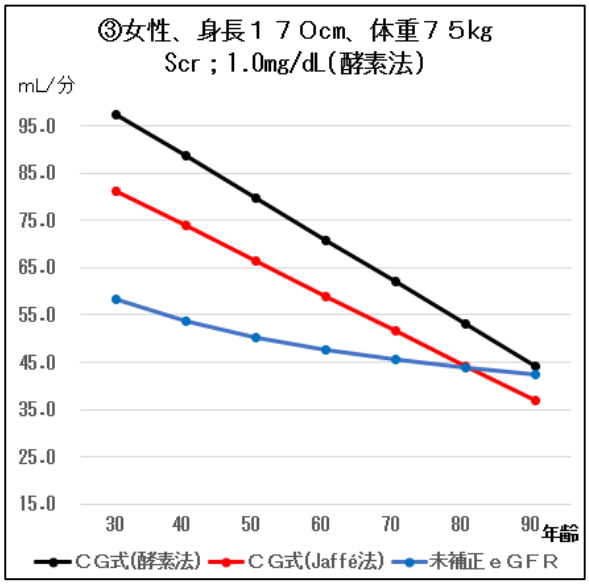
以上をまとめますと、**小柄な人**ほど高齢時(６０歳以上)には＋０．２の Jaffé 換算Ｃｃｒは反って当てはまりにくくなり、**中柄な人**では７５歳以上で同様に当てはまりにくい。**大柄な人**は若い間は解離が大きいものの、かなり高齢になっても＋０．２の Jaffé 換算Ｃｃｒがｅ ＧＦＲに当てはまる。

総じてＳｃｒが酵素法で求められたからと言って資料２のように**一律に０．２をプラスするのも人によりけり**という結果となってしまいました。

**ｅＧＦＲですら７５%の症例で実測ＧＦＲ±３０%**に入る程度の正確度と言われています。ましてＣｃｒでは尚更という感じでしょう。真っ暗な手探り状態から一歩前に進んだ**出発点**としてＣＧ法Ｃｃｒをとらえ、そこから**さらに検討**していくための推定式なのだと思います。




(終わり)

## 343）体表面積とｅＣｃｒとｅＧＦＲの式　（2020 年 12 月 17 日）

腎機能検査値と腎排泄型薬との照合は多くの薬局で取り組まれているようですが、腎機能を正確に測定するには時間や手間もかかるために、様々な推測する式(推算式)が創案されています。それも複数の推算式があったりして、どれだけ値が異なるのだろうかと疑問に思ったりします。そこで今回は**体表面積**と**腎機能(Ｃｃｒとｅ ＧＦＲ)**の複数測定式の違いを私なりに明確にしてみようという企画です(参考文献を見ると分かるのでしょうが、私自身の理解のための利己的企画です)。

### 1. 体表面積(Body Surface Area:ＢＳＡ)の違い

腎機能関連の書籍では体表面積の算出法として主に次の２つの式がでてくるかと思います。

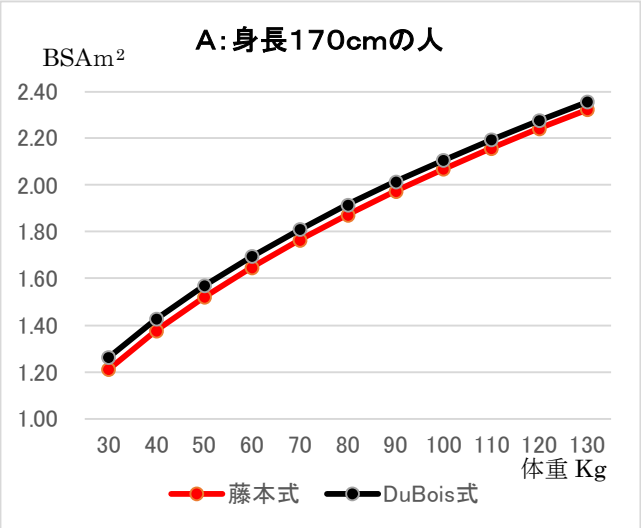
**藤本式　　ＢＳＡ($m^2$)＝体重(kg)$^{0.444}$×身長(cm)$^{0.663}$×０．００８８８３**

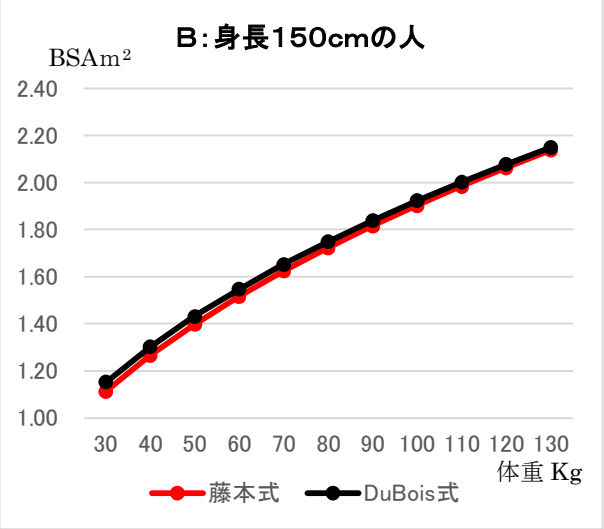
**DuBois(ﾃﾞｭﾎﾞｱ)式　ＢＳＡ($m^2$)＝体重(kg)$^{0.425}$×身長(cm)$^{0.725}$×０．００７１８４**

体重と身長の違いでどのように体表面積が異なるかエクセルを利用してグラフにしてみましょう。

Ａ：身長１７０ｃｍの人で体重が３０ｋｇ～１３０ｋｇまでの場合

Ｂ：身長１５０ｃｍの人で体重が３０ｋｇ～１３０ｋｇまでの場合




グラフで見ると表面積計算法の違いで極端な**相違は無**さそうです。下にＡ：身長１７０ｃｍの人での藤本式と DuBois 式での比を示しますが、体重の軽い人ほど差は大きいですが、わずか４％程度の違いしかありません。実際利用する際には**どちらでも良い**気がします。しかし、いくつか書籍を見ていても**DuBois 式**で算出される場合が**多い**ような印象もあります(身長１５０ｃｍでも同様の結果)。

| 体重 Kg | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | 130 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 藤本式 | 1.21 | 1.38 | 1.52 | 1.65 | 1.76 | 1.87 | 1.97 | 2.07 | 2.16 | 2.24 | 2.32 |
| DuBois 式 | 1.26 | 1.43 | 1.57 | 1.69 | 1.81 | 1.92 | 2.01 | 2.11 | 2.19 | 2.28 | 2.35 |
| 藤/Du 比 | 0.96 | 0.96 | 0.97 | 0.97 | 0.97 | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 0.99 |

ちなみにｅＧＦＲのmL/分/1.73$m^2$の単位で使用される表面積は１７０ｃｍ、６３ｋｇの人を DuBois 式で求めたものになります。

### 2. Ｃｃｒとｅ ＧＦＲの違い

腎機能を評価する際に利用されますが、**Cockcroft-Gault 式(ＣＧ式)**から算出される**クレアチニンクリアランス(Ccr)**と日本人向けに考案された**ｅ ＧＦＲ**があります(各算出式は省略)。

**①ＣＧ式によるＣｃｒ(mL/分)**

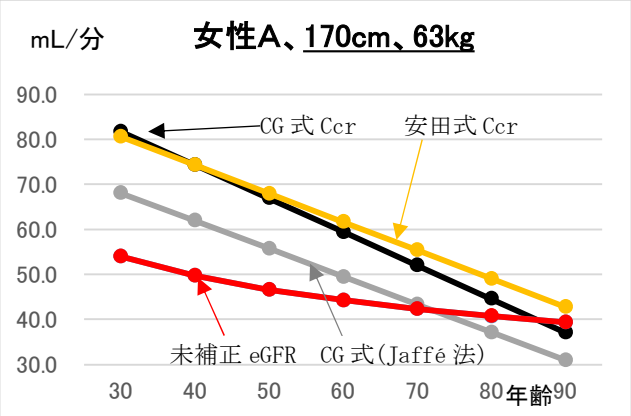
白人カナダ人のデータ利用で日本人向けでは無いとされますが、式の簡便さからよく利用されています。利用される血清クレアチン値(Scr)測定法は Jaffé(ﾔｯﾌｪ)法で海外での利用が多く、日本では**酵素法が９０％以上**の施設で利用されています。概ねの換算法は **Jaffé 法 Scr≒酵素法 Scr＋0.2mg/dL** です。加えて日本人向けに創案された**安田の推定式**によるＣｃｒもあります(Scr は Jaffé 法による)。

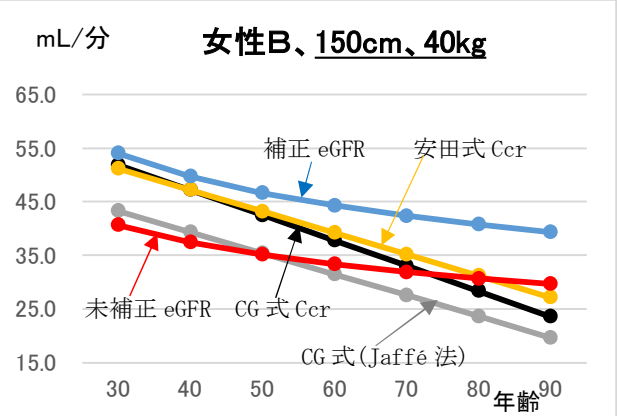
**②ｅＧＦＲ(補正ｅＧＦＲ：mL/分/1.73m² と未補正ｅＧＦＲ：mL/分)**

**酵素法**による**血清クレアチニン値(Scr)**を利用した推算値で、**身長１７０ｃｍ、体重６３ｋｇ(体表面積１．７３m²)**の人を基準にした**補正ｅＧＦＲ**とその人の体格に合わせた**未補正ｅＧＦＲ**があります。前者は診断基準に、後者は投与量設定に利用されます。実測ＧＦＲとはＣｃｒより精度が高いとされますが、ｅＧＦＲの正確度は**７５%の症例**が**実測ＧＦＲの±３０%**の範囲に含まれる程度とされます。

**③年齢による各腎機能評価の違い(次の二人の女性を年齢３０歳～９０歳まで追跡します)**

**身長１７０ｃｍ、体重６３ｋｇ**の女性Ａと**身長１５０ｃｍ、体重４０ｋｇ**の女性Ｂで、二人とも血清クレアチニン値(Scr)は**酵素法**によって求めた**１．０ｍｇ/ｄＬ**とします(エクセルにてグラフ化)。




**女性Ａ(大きな体格)**：(ｅＧＦＲの標準体格と同じにしてみました。BSA：1.73m²)

- **補正ｅＧＦＲ**の線(青色)が見えていませんが、身長と体重をｅＧＦＲの標準体格と同じにしたため**未補正ｅＧＦＲと完全に重複**しています。
- 未補正ｅＧＦＲが最も実測ＧＦＲを反映するならば、ＣＧ式によるＣｃｒは若い年齢ほどより良い腎機能と誤った評価をします。Jaffé 法 Scr 値に換算したＣｃｒがより実測ＧＦＲに近づきますが、実際に Jaffé 法に換算してから使う例は少ない気がします。**ｅＧＦＲ(mL/分)=０．７８９×Ｃｃｒ(CG式)**の関係があるとされていますが、これは**Jaffé 法**使用時で**若いほど**成立しやすいようです。
- 安田式 Ccr は Jaffé 法換算はしていませんが CG 式 Ccr とは高齢になるほど少し解離してきます。

**女性Ｂ(小さな体格)**：(山本著：実践薬学 2017 年の 184ｐで紹介されている体格。BSA:1.30m²)

- 傾向は女性Ａと変わりませんが、体格がかなり小さいため補正ｅＧＦＲは未補正ｅＧＦＲとかなり解離(腎機能を良く見せている)ので投与量設定には**未補正ｅＧＦＲ**を利用する必要があります。
- 体格が小さいと Jaffé 法 CG 式が未補正ｅＧＦＲと相関しやすそうです。また早期の高齢でＣＧ式Ｃｃｒが未補正ｅＧＦＲを下回ってきますのでＣＧ式のＣｃｒのみでの判断はリスクを伴いそうですが、**フレイル状態**(低体重、筋肉量少ない、高齢)では**Ｃｃｒがよく適応**するとも言われます。

以上、ゴチャゴチャになったグラフからのまとめとしました。

(終わり)

## 342）メッセンジャーＤＮＡ？（薬とは無関係の話）　（2020 年 12 月 13 日）

世界中で再流行しだしたコロナウイルスですが、世界的にみるとコロナ感染状況には相違があり、その要因として各国の生活習慣の違いのほかにも、ウイルス遺伝子変異説もあるようです。

### 1. コロナウイルスとインフルエンザウイルスの違い

本ニュース(290)でも取り上げましたが両ウイルスともＲＮＡ遺伝子ウイルスです。**コロナウイルス**は**＋鎖ＲＮＡ**、つまり塩基配列自体に**蛋白質の情報**が組み込まれているタイプですから通常の**ｍＲＮＡの役割**をするので感染すると人のリボソーム上で直ちにウイルス特有の**蛋白質の合成**が可能になります。一方の**インフルエンザウイルス**は**－鎖ＲＮＡ**で、その塩基配列自体には蛋白質情報が反映されていないためウイルス由来の**ＲＮＡ依存ＲＮＡポリメラーゼ**により一旦転写され**＋鎖ＲＮＡ(=ｍＲＮＡ)**が合成されてから**蛋白質合成**が行われます。自分に有用な蛋白質を早く合成できるという点ではコロナウイルスの方が早く増殖する準備を整えられそうですがＣＯＶＩＤ－１９の動きは謎だらけの印象です。

**ＲＮＡの塩基配列自体の変異**という点ではどうでしょうか？**インフルエンザウイルス**は一手間かけるため蛋白質発現までより長い過程がある分、変異しうる部位がコロナウイルスより多くなると思われ**多くの亜型**が存在しているようです(Ａ型(さらにＨとＮの組合せで多様)、Ｂ型、Ｃ型など)。一般にＲＮＡの塩基配列の変異はＤＮＡの塩基配列の変異よりも多いとされています。新型コロナウイルス用ｍＲＮＡワクチンも海外で利用が始まりましたが、保管条件が－７０℃と超低温なのもＲＮＡの分解されやすさを象徴しているようです。だからこそ細菌から高等生物に至るまで遺伝子はＤＮＡになっていると考えられます。やたらと変異する遺伝子を持っているとあっという間に絶滅してしまう危険があるからです。その証拠としてＲＮＡを遺伝子としてもつウイルスは未だに単独では増殖できない物質としての存在でしかありません。一方のＤＮＡを遺伝子としてもつヘルペスウイルス等の一部のウイルスは、実は生物への進化過程で生物になりきれないでいる物質なのかもしれません。

### 2. セントラルドグマ

**中心教義**とでも訳せるのでしょうか。まるで宗教的な用語ですが、分子生物学では古くから使用されてきた用語で**『ＤＮＡ⇒メッセンジャー(ｍ)ＲＮＡ⇒蛋白質』**の流れを示します。この流れは一方向性の確たる真実で、決して逆には流れないという意味でセントラルドグマと言われるのでしょう。

以前コロナウイルス等がＲＮＡを遺伝子に持つと知った時に、何故メッセンジャーはＤＮＡではなくＲＮＡだけなのだろうかと改めてと思ったことがありました。ＲＮＡはＤＮＡより変異もしやすい核酸だというのに、**何故、生物はメッセンジャーとしてより安定なＤＮＡを選択しなかったのだろうか？**と。恐らく何かの書籍を調べるとこの疑問を解き明かしてくれるのでしょうが、私の手元には残念ながらそれに回答してくれる書籍はありません。**ここからいつもの私の空想話がはじまります。**

生物は細胞分裂の際に二本鎖ＤＮＡを巻き戻しながら忠実に(まれに塩基を取り違えたり、減数分裂の際にある領域をごっそり組み替えたりしながら)**複製**をしていきます。**ＤＮＡ合成酵素**を働かせながら双方のＤＮＡを鋳型にして相補的な塩基配列をもつように二本鎖が合成されていくので、その一つはＤＮＡの情報を**転写**する**ｍＲＮＡと同じ反応**になります(ちなみにＤＮＡの１本は**蛋白質情報**を反映し、もう１本はｍＲＮＡの**鋳型**としての役割を担います)。

### 3. ｍＲＮＡを合成する蛋白質は一番最初どうやってできたか？

現在どのように解釈されているかは分からないのですが。ＤＮＡを鋳型として**ｍＲＮＡを合成**する際には**ＲＮＡポリメラーゼ**という酵素つまり**蛋白質が必要**です。生物が誕生した一番最初の時、ＤＮＡか

らどうやってｍＲＮＡを合成したのでしょうか。ＲＮＡポリメラーゼがないとｍＲＮＡは合成されませんが、逆にｍＲＮＡがないとＲＮＡポリメラーゼを合成できません。まさに卵が先か、鶏が先かの議論です。さらにＤＮＡとＲＮＡは核酸として、どちらが先に出現したのでしょうか？さらにさらに言えば、どうしてＤＮＡは蛋白質(種々のアミノ酸の重合体)の情報を持ち得たのでしょうか？

以前のニュース(３２９号)でも触れましたが、地球が４６億年前に誕生してから**１０億年後**に原核細胞生物が誕生しましたから、この**１０億年**という気の遠くなる時間があれば**偶然の結果の積み重ね**として**セントラルドグマ**を**構成するルート**も出来上がるのでしょう。

## 4. ＲＮＡの多様性

ＲＮＡはｍＲＮＡとして存在するだけでなく、蛋白質合成の場であるリボソームの構成成分としても存在します。名付けて**リボソームＲＮＡ(ｒＲＮＡ)**。さらにリボソーム上にアミノ酸を運ぶ役割を担うのもＲＮＡで名付けて**トランスファーＲＮＡ(ｔＲＮＡ)**。一部のＲＮＡには蛋白質(酵素)しか持たないとされた触媒作用を持つものがあり、それを**リボザイム**と呼んでいます。更にｍＲＮＡから蛋白質に合成されるのを抑制する**ミクロＲＮＡ(ｍｉＲＮＡ)**もあります。一方の**ＤＮＡ**はＲＮＡがもつ多様な形態や作用は持っていないようです。あくまで**遺伝情報の保管役**としての**使命を全う**しているかのようです。

## 5. ＤＮＡは何故メッセンジャーとなり得なかったのか？

核酸に分類されるＲＮＡとＤＮＡの違いは構成する**五単糖(リボース)**の**2′Ｃ炭素にＯＨ基**が付くのか**Ｈ基**が付くのかの部分と**塩基**がＲＮＡでは**ウラシル**なのがＤＮＡでは**チミン**になっている部分です。本当に微妙な変化が決定的な運命付けをしているような感じです。前述のように**ＲＮＡはＤＮＡと比べ多様性**に富み変化も多そうですから、逆に**偶然に合成**されやすいと考えると、進化の過程で**遺伝子**として**先に**現れたのは**ＲＮＡ**ではないでしょうか？ＲＮＡの**ウラシル**にわざわざ一手間かけて**メチル基**を付けてＤＮＡの**チミン**に変化させるのは、いかにも後付けっぽいのでウラシルの存在は**ＲＮＡが先に存在**した裏付けにならないでしょうか？さらに１０億年を根拠にした空想話が続きます。

進化の詳細は全く分かりませんが、最初に「**ＲＮＡ⇒ｍＲＮＡ⇒蛋白質**」という**ＲＮＡワールド**の**セントラルドグマ**が出来上がっていたのかもしれません。しかしＲＮＡは遺伝子として不安定だったためにリボース部分が**たまたまデオキシリボース**に置き換わった**変異型ＲＮＡ**が**生き残り**やすかった。そして、その変異が蓄積されてやがてＲＮＡ遺伝子は**ＤＮＡ遺伝子に取って替わられ**、より安定した情報の継承が可能になり爆発的に進化した。**ｍＲＮＡから蛋白質合成のシステム**は既に出来上がっており、そのシステムを利用することは遺伝子がＤＮＡに替わっても何ら**不都合が無かった**のでｍＤＮＡは出来ないまま現在に至っているのではないでしょうか。たとえ**ｍＤＮＡ**ができたとしても一般にＤＮＡ間の水素結合はＤＮＡ-ＲＮＡ間の水素結合よりかなり強いと言われ、ｍＲＮＡのようにたやすく独立して細胞内を浮遊しえないと思えますし、その**転写**はすなわち**ＤＮＡの複製**と変わらないものになりますから、ＲＮＡ合成なら適宜途中で転写中止しますが、恐らく**まるまる１本分のＤＮＡ**情報が**ｍＤＮＡに転写**され、**その時にだけ発現して欲しい必要な蛋白質**以外の**すべての蛋白質も合成**してしまう、又は安定さ故に不要な時間帯にもｍＤＮＡが存在し**不要な蛋白質を合成し続ける**等で、余計な蛋白質類がゴチャゴチャな反応をして生物の生存には不都合だったため、ｍＤＮＡを合成しようとした生物は生存せず現在に至っている・・・と勝手に想像してみました。

（終わり）

## 341）不揃いなインスリン　（2020 年 12 月 7 日）

今回は本ニュース１２２号、１７０号の合併・改定版のような話になります。

### 1. インスリンは蛋白質である

今さら何をという話ですが、インスリンは２１個のアミノ酸からなるA鎖と３０個のアミノ酸からなるＢ鎖が二つのジスルフィド(SS)結合をした分子量が人で５，８０７の蛋白質です。蛋白質としては比較的小さなタイプですが、リボソーム上で合成された後、小胞体内部で３次元の高次構造を取ります。

### 2. いびつなインスリン高次構造体

小胞体内部で全てのインスリンがちゃんとした活性をもつ高次構造に折りたたまれるかというとどうもそうではないようです。本ニュース１２２号で紹介した講演会内容によると合成されたインスリンの**３割は正常な構造**をとりますが、残りの**７割は異常な折りたたみ構造**をとるそうです。自然界においても結構にミスが発生するということになります。

### 3. 不揃いなインスリンは分解除去される

細胞内には**ユビキチンプロテアソーム**と呼ばれる蛋白質を分解する酵素系があります。細胞内の蛋白質の８０％がここで分解されるとも言われています。不揃いなインスリン(高次構造が不良なインスリン)はこの酵素系により分解され細胞内から除去されます。そして正常な構造のインスリンが膵臓のβ細胞から６量体として分泌されていきます。

ところでユビキチンプロテアソームに関連する抗癌剤(**ボルテゾミブ**;ﾍﾞﾙｹｲﾄﾞ注射®)があります。細胞内には細胞増殖する因子**ＮＦ－κＢ**があり、通常は別の因子**ＩκＢ**と結合し**不活性化**状態にあるのですが、ある種のがん細胞ではＩκＢがリン酸化されやすくなり**ユビキチン**という蛋白質(７６個のアミノ酸から構成)と結合しやすくなります。**ユビキチン化したＩκＢ**は**ユビキチンプロテオソームに認識**されて分解されてしまいます。その結果、完全フリーとなったＮＦ－κＢが**核内に移動**してがん細胞の増殖に作用するとされています。このプロテアソームに結合してＩκＢの分解を抑制してＮＦ－κＢを不活性化状態に維持する分子標的薬が前述のボルテゾミブになります。

この仕組みが正しいとすると、詳細は不明ですが不揃いなインスリンもユビキチン化されてプロテアソームの標的となり分解されるのでしょう。

このユビキチンプロテアソームは**酵母を含む真核細胞生物**に**広く存在**していますが、**大腸菌**のような一般細菌には**存在しない**とされています(一部の細菌には似たシステムがあるようですが)。

### 4. 高血糖状態になると・・・

**高血糖**になるとインスリンの合成が活発となりインスリン分泌を促進させて血糖値を下げようとします。**たくさんのインスリン**が合成されると**不揃いのインスリンの数も必然的に増える**ことになります。高血糖状態が持続するとユビキチンプロテアソームによる不揃いのインスリンの分解も追いつかなくなって、やがて不揃いのインスリンがβ細胞の中に貯まってきます。

それらの不揃いのインスリンは、機序の詳細は分かりませんが、***β*細胞のアポトーシス**のスイッチをＯＮにすることが知られており、その結果β細胞が壊れてしまいます。

これが高血糖状態におけるβ細胞の疲弊、さらに消失という現象につながります。β細胞が破壊されるためインスリン分泌が十分に出来ず、血糖値がさらに上昇していく一つの機序になります。

一方、膵臓のα細胞には影響がありませんから、グルカゴン分泌により血糖値がますます上昇するこ

とになります。

## 5. 後続薬のインスリン製剤

生物学的製剤の後発医薬品も続々と出てくるようになりましたが、注射薬のそれらの製剤では通常は後発医薬品では必要のない**臨床試験が要求**されています(本ニュース１７０号)。低分子医薬品は構造が明確であり先発薬と後発薬に構造上の違いはありません。あとは成分の純度の問題や製剤化した時の体内動態の相違の問題が残るでしょう。

しかし生物学的高分子医薬品は蛋白質もしくは糖蛋白質製剤ですから、**アミノ酸配列が同じ**であっても前述したように**高次構造で違い**が出ているかもしれません。高次構造で違いがあると酵素活性などの薬理活性が違ってきます。そのため臨床試験で実際に人に投与しても同じ臨床効果が出るかを確認する必要があります。

そのような背景があるため、後発医薬品とは呼ばずに**後続医薬品**と言う名前で区別しています。英語名も Biosimilar(バイオシミラー：略して**ＢＳ**)としています。あえて訳すならば「**生物学的類似物**」となるでしょうか。一方の先発医薬品は**先行医薬品**と呼ばれています。

インスリンの後続薬としては、**インスリングラルギンＢＳ**(日本ｲｰﾗｲﾘｰ、富士ﾌｲﾙﾑ富山化学／先行薬はランタス®)と**インスリンリスプロＢＳ**(ｻﾉﾌｨ／先行薬はヒューマログ®)があります。

## 6. 遺伝子組み換え製品で利用される細胞の違い

後続薬に限らず注射薬の蛋白質製剤の多くは**遺伝子組み換え**製品となっています。人と同じ蛋白質を大量生産することが可能だからです。ちなみに上記のインスリンはアミノ酸配列の一部を人工的に替えて**持効性**を持たせたり、**超即効性**を持たせたりしています。いずれにせよアミノ酸配列に対応するＤＮＡ部分を細胞分裂の盛んな細胞のＤＮＡに組み込んで大量に合成させます。その細胞の種類ですが調べた限りでは次のようになっています。

| 一般名 | 商　品　名 | 培養細胞 | 出　典 |
|---|---|---|---|
| **インスリングラルギン** | ランタス | **大腸菌** | 審査報告書 |
| | ＢＳ(日本ｲｰﾗｲﾘﾘｰ) | **大腸菌** | 審査報告書 |
| | ＢＳ(富士ﾌｨﾙﾑ富山化学) | 酵母(*P. pastoris*) | 審査報告書 |
| **インスリンリスプロ** | ヒューマログ | **大腸菌** | 添付文書 |
| | ＢＳ(ｻﾉﾌｨ) | **大腸菌** | 添付文書 |

異常高次構造の蛋白質をユビキチンプロテアソームが分解すると前述しましたが、この中でそれを持っているのは**酵母**のみになります(富山化学製)。大腸菌にはユビキチンプロテアソームが存在していないので、別のプロテアーゼが作用して不揃いなインスリンを除去しているのかもしれませんが、少なくとも膵臓のβ細胞にある**不揃いなインスリン除去機構と別物**には違いなさそうです。

生物学的製剤にはこれまでも大腸菌利用の製品が多くありますが、大腸菌自体が高次構造の違う蛋白質をどこまで除去しているのか？さらに原薬を作る際に高次構造の異なる蛋白質をどこまで除去しうるのか？残存するそれらによる抗原性は発生しうるのか？等の疑問が浮かんできます。

後続医薬品に限らず先行医薬品を含めた生物学的製剤の安全性評価や新薬評価には製造元の培養細胞まで遡って考える必要があるのかもしれません。

(終わり)

## 340）あるぼけ老人の話（薬とは無関係の話）　（2020 年 11 月 30 日）

**母方の祖父Ｇさん**は、かつては学校の美術の教師をやり、洋画の他に墨絵も描いていた。厳格な性格であったが、ひょうきんな一面もあり皆を笑わせていた。また女性にもてたので祖母のＢさんを相当困らせていたそうだ。そんなＧさんも晩年は今で言う認知症になっていた。にこやかな表情だったが、どこか不安げな表情でＧさんは私の話を聞いていた。どこかで会った人だ。しかし名前を思い出せない。自分にすごく親しげに話をしているから、自分とはかなり親密な関係なのだろうが、自分との関係が分からないままだった。何とか対応できていたが、それも限界を迎えた時に、照れ笑いの表情を浮かべながらＧさんは私にこう言った。「あなたは、どなたさんでしたかね？」。私は「あんたの孫だよ」と答えた。遠くで暮らしていた祖父はやがて寝たきりとなり、しばらく経って亡くなった。私はＧさんが死んだ時、何の符合か急性腹症で遠い地の病院に入院していたためＧさんの葬式には出られなかった。

**時は過ぎていく。**祖母のＢさんは持病の心臓病の悪化で突然に亡くなった。Ｂさんは最期まで頭はクリアだった。その時以来、母のＫさんはこう言うのが常となった。「私はＧさんの様にはなりたくない。母のＢさんのようにコロっと死にたい」と。心情は理解できた。誰しもそう思うだろう。子や孫の名前や存在も認識できないまま、寝たきりとなって周囲に面倒をかけまくる存在にはなりたくないと。

当時は家族が寝たきりとなると、家族の誰かがお世話のために犠牲になった時代だ。今でもそれは変わらないという人もいるだろうが、２０００年にできた介護保険制度はそれなりに意義があり、後に私達家族は、それを存分に利用させてもらった。

**さらに時は過ぎていく。**Ｋさんの繰り返し話が多くなってきた。１ヶ月はもつはずの白内障用の点眼薬が１週間も持たずに無くなった。その度にＫさんは近くの眼科へ行き点眼薬をもらってくるようになった。眼科医は文句を言うが、ついさっき点眼したことを忘れて１日に何度も点眼しているという話を父のＴさんから聞いた。やがて１日に何度も近くのスーパーに買い物に行き、特に卵、豆腐、牛乳が冷蔵庫にいっぱいになるようになった。Ｔさんは足が悪く、足の早いＫさんを追いかけて制止することができなかった。Ｔさんはいっぱいになった冷蔵庫の中の食品を見て、Ｋさんを叱りつける。Ｋさんは何故叱られているのか分からないので、直後は精神的ストレスばかりかかっていたが、直ぐに忘れて又買い物に出かける。逆に暖簾に腕押し状態のＴさんのストレスは貯まるばかりだった。

**ある日の夕刻のことだった。**Ｋさんが“富山の鱒の寿司”を我が家にお土産と言って届けてくれた。その直後に普段から冷静なＴさんが不安感を隠そうともせずに私を訪ねてきた。「今日、いつものように午前中に眼科へ出かけて行ったが、数時間も帰ってこなかった。どうやら金沢まで電車で行ってきたらしい」というのだ。眼科医の近くには旧ＪＲの支線駅があり、時刻表と照らし合わせると辻褄が合うという。Ｋさんの言葉の端々に「金沢」が出てきたとＴさんは言った。

ただごとでは無い！ついに我が家にもやってきた！と思いながら、病院の高令診療科を受診する。結果は軽いアルツハイマー病というのでアリセプトが処方された。元銀行員のＴさんは几帳面な夫だったので、おそらく正確に薬をＫさんに飲ませていたのだろう。夫婦間で何があったか分からないが、Ｋさんは胃潰瘍で入院し、それからアリセプトは中止となった。

**やがてＴさんは、**癌が再発し帰らぬ人となった。私が彼の病室を去る時、私にかけた最期の言葉は「たまにはＫさんの様子を見ておいてくれ」だった。Ｔさんが死にＫさんの認知はさらに悪くなった。

日中はデイサービスを利用して何とか生活を保てたが、翌日施設に持参するバッグが朝の忙しい時に見つからないことがしばしば出てきた。Ｋさんはそれが大事なものだと思って、必ずどこかへ仕舞い込むのだ。同じ場所に仕舞ってくれるなら問題はなかったが、毎日のようにその場所は変わっていた。「バッグはここに置いておくこと」とバッグに貼り紙をしても、何を言っても効果は無かった。身近に認知

症の人がいると自分の性格がますます悪くなるのを実感した日々だった。

**ある日の夜会議をしていると、**近所の人から電話があった。Ｋさんを預かっていると。どうやら近所ではＫさんの徘徊は有名になっているようだった。その後、家にいてくれといっても勝手に出歩くことが多くなった。小雨の中を３０分以上も歩き、何故か自分で警察署にたどり着いたＫさんが警察に保護された時もあった。様々な徘徊騒動が続いたためグループホームに入ってもらうことにした。その頃のＫさんは頭の中で何故自分はここにいるのだろうか？とか、何をしていたのだろうか？と自問自答するが解決できず苦しんでいたことだろう。それでも何に苦しんでいたか自体をすぐに忘れていただろう。

**グループホームに入所当時は**私を息子と認識してくれていたが、直近の出来事は忘れ、同じ話を繰り返す状態はどんどんひどくなっていった。表情は穏やかだったが、照れ隠しのような表情が多くなった。こちらの言うことが分かった振りをしているようだった。やがて私を息子と認識してくれなくなった。かつてＫさんはいつも「私はＧさんのようになりたくない」と言っていたが、そうなってしまった。

月に１、２回しか会わない状態が続くと、施設の関係者にはにこやかな表情を浮かべるが、私が訪ねると警戒の表情を浮かべるようになってきた。その時、中学校の担任が「Ｋさんがお前を怖がっていたぞ」と私に言った話を突然思い出した。久しぶりに遠くの親戚がやってきた。数年ぶりの再会だった。私達が話しかけると昔を思い出して復活するかもと冗談を言っていた彼女たちもＫさんと対面して大いにショックを受けた。久しぶりに会う他の親戚達の反応は皆同じでショックを受けて帰って行った。

**息子や孫達を認識できなくなって十年以上が過ぎた。**アルツハイマー病なら寝たきりになっていても不思議ではなかったが、何故か寝たきりにはなっていなかった。別のタイプの認知症かと思っていた頃に、軽い吐血があった。入院して調べたところ胃に明らかな出血部位はなく、脆弱化した胃粘膜から血液が少しずつ滲み出して酸素や茶と反応して胃内に溜まり、酸化鉄かタンニン酸鉄を含んだ赤黒い液体を吐き出していたようだ。しかし症状は安定していた。１週間程度貧血治療の入院をしてから退院し、元の安住の地であるグループホームに戻るはずだった。入院して間もない早朝に病院から電話があった。急いで病院に駆けつけた時間がＫさんの死亡時刻となった。既に急性心不全でなくなっていたのだ。

**ＧさんやＫさんが最初におかしな行動をし始めた年齢**が間近に来ている。すぐそこだ。５年も経たずにやってくる位置にまで私は来てしまった。私もＧさんやＫさんのようになりたくないと思い始めて既に何年も経っている。彼らの連れ合いは皆死ぬ間際まで頭はクリアだった。遺伝子レベルではＧさんやＫさんの認知症に関わる遺伝子は、世代を経るたびに私の中では希釈されているかもしれないという淡い期待を持ちながら今を生活している。

**私を息子と認識できなくなって以降の長い期間のＫさん**を、まるで操り人形のような生活だと評していた私をＫさんはどう思っていただろうか？もしＫさんに外には表現できない意識があったならばＫさんは私を薄情な息子だと責めたかもしれない。同じ長生きをするのであれば健康で無くても良いから、せめて外の人達とコミュニケーションがとれる老いを迎えたいと願っているが、私もＧさんやＫさんがたどった『外に自分の意志を発信できなくなる』同じ道を歩き始めているのかもしれない。

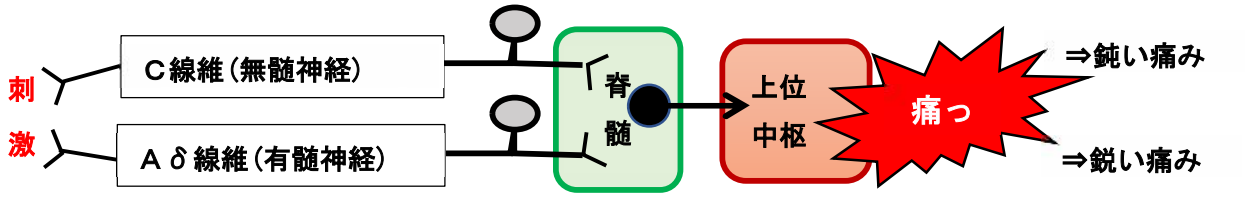
（終わり）

## 339）局所麻酔薬　（2020 年 11 月 21 日）

登録販売者用の学習会資料を作成していると、対象が一般用薬のため医療用としては古くから使われている薬によく出会います。今回は一般用薬では第２類医薬品に分類されている**オキセサゼイン**(医療用ではストロカイン錠®)がらみで**局所麻酔薬**について『ラング・デール薬理学(2018 年)』の内容を基に復習してみます。**お詫び：過去ニュースでﾏｰﾁﾝ・ﾃﾞｰﾙ薬理学とした分がありましたがﾗﾝｸﾞ・ﾃﾞｰﾙです。**

### 1. 痛みの刺激伝導

末梢(色々な部位が有りますが)の刺激が神経終末の**侵害受容体**に加わると、**Ｎａ⁺チャネル**を介した**活動電位**が発生して、**Ｎａチャネルの開閉**が次々と求心性に神経を伝わり、途中ニューロンを介しながら最終的に大脳で痛みを感じることになります。この痛覚を上位中枢に伝える**求心性の神経**には**Ｃ線維**と**Ａδ線維**の２種類があります。図示すると以下のようになるでしょうか。




### 2. 局所麻酔薬の作用

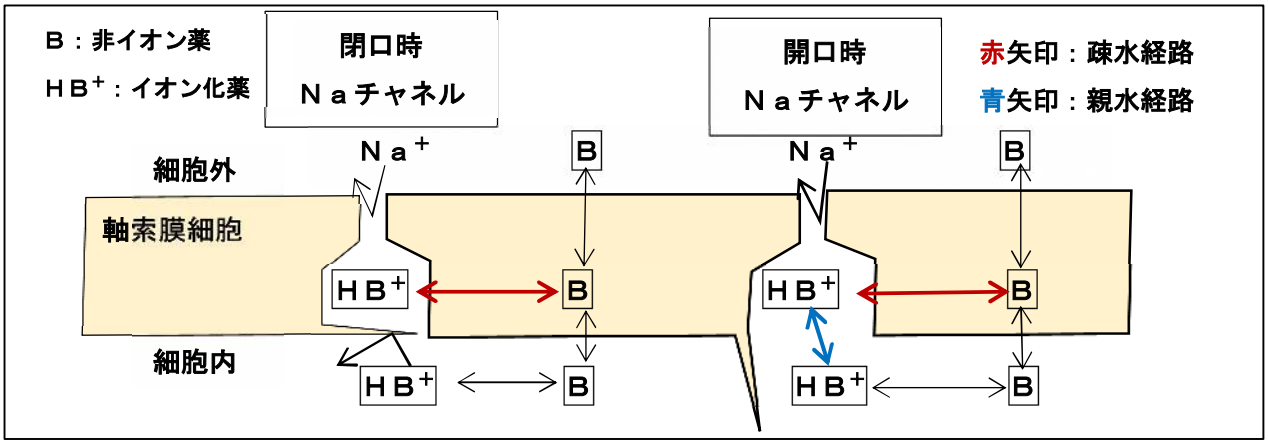
**局所麻酔薬**には痛みの発生源であるＮａチャネルによる活動電位が起こらないようにする働きがあります。つまり**Ｎａチャネル阻害薬**と言ってよいでしょう。Ｎａチャネル阻害薬としては抗不整脈薬のＩｂ群リドカイン(キシロカイン®)がありますが、局所麻酔薬としても利用されています。

### 3. 局所麻酔薬の物性

多くの局所麻酔薬は**弱塩基性**で**ｐＫａは８～９**です。弱塩基性物質は$HB^+ \rightleftarrows H^+ + B$の解離をしますので、本ニュース２３５号でも紹介した Henderson-Hasselbalch の式から

生理的条件(ｐＨ７前後)では　$pKa - pH = \log\frac{HB^+}{B} > 1$　となり**イオン化薬物が多く**なります。

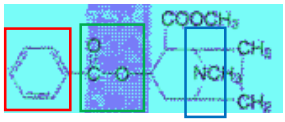
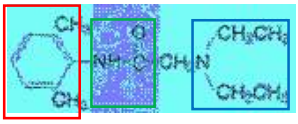
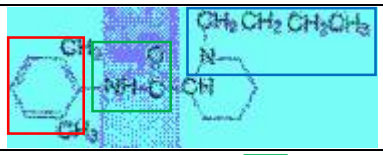
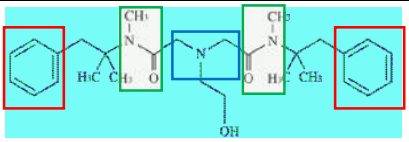
局所麻酔薬の**作用点**は軸索神経に存在しているＮａチャネルの**通路の途中**にあるとされています。そこへ到達するためには軸索神経細胞内に吸収される必要があるのですが、非イオン化薬しか細胞膜を通過できないため、局所麻酔薬の場合、生理的条件下では少ない量の非イオン化薬しか細胞内に到達できないことになります。さらにＮａチャネルの細孔の中にある**アミノ酸と相互作用**して**物理的に孔を塞ぐ**ためには、薬は逆にイオン化する必要があります。つまり局所麻酔薬は**細胞内に入る時**は**非イオン化**、侵入して**作用部位にアタックする時**には**イオン化**しないといけない何とも面倒な薬なのです。



しかし、非イオン化した薬もＮａチャネルのｐＨ７になっている細孔の中に出てしまうと、その**多くはイオン化**するので問題はないようです。結局、投与された薬剤の数よりかなり少ない数が実際には作用していると考えられます。又、作用部位にアタックする２つの経路(前図)があるとされています。

## 4. 主な局所麻酔薬の構造共通性

局所麻酔薬に分類される薬には構造に共通性が見られ、次のような構造体をとります。

| 一般名(商品名) | 構造式(色枠で各部位を区別 | 特　徴 | pKa |
|---|---|---|---|
| **プロカイン**(ﾛｶｲﾝ) | | 局所麻酔。抗不整脈薬ｱﾐｻﾘﾝⓇはアミド結合型。 | 8.9 |
| **コカイン**(ｺｶｲﾝ) |  | 局所麻酔。この系統で唯一の麻薬。習慣性、多幸感を引き起こす。 | 8.6 |
| **リドカイン**(ｷｼﾛｶｲﾝ) |  | 局所麻酔薬のほか、抗不整脈薬として利用。 | 7.9 |
| **ブピバカイン**(ﾏｰｶｲﾝ) |  | 局所麻酔。現在はＳ体のレボブピバカインが主流か？ | 8.2 |
| **オキセサゼイン**(ｽﾄﾛｶｲﾝ) |  | なんと塩基性アミン部を中心にした左右対称形構造でした?!。 | **6.3** |

## 5. 最後にオキセサゼインの特徴について

**オキサセゼイン**の適応は胃炎、胃・十二指腸潰瘍等に伴う疼痛など消化器症状の改善にありますが、主たる作用は**局所麻酔作用**です。インタビューフォームによるとガストリン分泌細胞の刺激部位である胃内腔に突起している**微絨毛に直接作用し麻酔**することで刺激感受性が低下し**ガストリン分泌を抑制**し、また粘膜面の神経受容体を介する**上行性刺激をブロックする**とあります。**Ｎａチャネル阻害**と考えてよいでしょう。一方で**プロカイン等**は**ｐＨ３以下では効力を発揮しない**とあり、**胃内**では**イオン型比率が高く**胃周囲にある**神経細胞への吸収を妨げる**ためと推測されます。**オキセサゼインのｐＫａ**は他剤より低い**６．３**なので**非イオン化体の吸収量が多そう**ですが、それでも胃酸の影響は強いと思われるので制酸剤と併用すれば少しでも吸収アップにつながりそうです。しかし、逆に肝心の**作用部位でのイオン化体比率が少なくなる**と思われるので、せっかくたくさんの薬が吸収されても、**どれだけ効果が期待できるのか？**という疑問が新たに生じてきます。ある程度の効果は期待できそうですが**オキセサゼイン錠**は結局のところ**一般用医薬品レベルの薬**と言えるのでしょうか。

（終わり）

## 338）妊婦と漢方薬　（2020 年 11 月 13 日）

今回は『**妊婦さんに発症したイボ痔に乙字湯が投与された症例検討**』からの話題ですが、**妊婦さんに禁忌の漢方薬はあるのでしょうか？**よくある質問なので書籍やインターネットで調べるといくらでも回答が出てきそうですが、私なりに**添付文書レベル**ではどうなっているか調べてみました。

なお、添付文書での生薬表記はカタカナですが、本ニュースでは漢字表記としています。

### 1. 妊婦さんに禁忌の生薬

漢方薬は数種類の生薬から構成されていますが、その生薬そのものに禁忌があるかどうかです。私の手元にある古い蔵書(永田郁夫ら著：スキルアップのための漢方薬の服薬指導第２版(2006 年)、南山堂)からの引用になりますが、生薬には妊婦さんに慎重に投与すべき**慎用薬**と使用すべきではない**禁忌薬**があるとしています。その生薬と妊娠時に不適そうな作用やその他作用を列記すると次のようになります。

**①慎用薬**

**乾姜**(新陳代謝機能亢進、利水)、**枳実**(子宮収集増強、健胃)、**紅花**(子宮筋緊張、駆瘀血)、**厚朴**(利尿、去痰)、**牛膝**(子宮収縮増強、駆瘀血、利水)、**呉茱萸**(子宮興奮、利水、健胃)、**五味子**(鎮咳)、**酸棗仁**(神経強壮、傾眠)、**辛夷**(排膿)、**大黄**(瀉下、子宮収縮、消炎)、**桃仁**(駆瘀血、緩下、鎮痛)、**肉桂**(ほぼ**桂皮**として：保温、強壮)、**薄荷**(発汗、解熱、健胃)、**半夏**(鎮嘔、鎮咳、去痰)、**附子**(興奮、強心、利尿、鎮痛)、**芒硝**(硫酸ﾅﾄﾘｳﾑ：瀉下、利尿)、**牡丹皮**(駆瘀血、子宮内膜充血、消炎)、**麻子仁**(瀉下)、**薏苡仁**(子宮興奮、利尿、排膿、鎮痛)など

☛漢方薬エキス剤の構成生薬として利用されるものがほぼ含まれています。引用した蔵書では『**妊婦さんは通常、虚証タイプ**と考えられており、**実証の治療**で利用される**発汗、瀉下、利水作用**のある漢方薬の**過度な**使用は禁じる』とされています。

**②禁忌薬**

**巴豆、牽牛子、大戟、商陸、麝香、三稜、莪朮、水蛭、虻虫**

☛一般に利用されている漢方エキス剤には含まれていないと思われる生薬ばかりで、**峻下作用**のあるものや**駆瘀血作用が強い**ものなどが含まれ、**胎児を流す**可能性が指摘されています。

### 2. 添付文書ではどのような表現になっているのでしょうか？

医薬品情報サイトのＳＡＦＥ-ＤＩ(ｱﾙﾌﾚｯｻ&その他薬品卸問屋)を利用させて頂きました。

**①「薬効分類」の「５２：漢方製剤」で検索すると。**

**６８２件**の漢方エキス製剤がヒットしました。この中には異なるメーカーさんで同じ名前の漢方エキス剤も含まれています。

**②漢方製剤を設定した上で「禁忌検索欄」で「妊婦」と検索すると。**

**０件**でした。どうやら明確に**妊婦に禁忌**とされる漢方薬エキス剤は今のところ日本には存在し**ない**ようです。つぎに「妊産婦への投与」での検索に移ります。

**③漢方製剤を設定した上で「妊産婦への投与」で「有益性が危険性」と検索すると。**

**４９９件**がヒットしました。その中のいくつかをみても、決まり文句の「**妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること**」としか出てきませんが、これらの漢方エキス製剤は基本的に**投与可能**だと理解してよいと思われます。

**④漢方製剤を設定した上で「妊産婦への投与」で「投与しない」と検索すると。**

**１８３件**がヒットしました。その中の大柴胡湯エキスの表現には『**妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。（本剤に含まれるダイオウの子宮収縮作用及び骨盤内臓器の充血作用により流早産の危険性がある。）**』となっており、文章の最後に注意すべき生薬と根拠となる作用が併記されていました。

☛③の４９９件と④の１８３件の**合計が６８２件**となりますから、**①の全漢方製剤６８２件の「妊産婦への投与」欄は③か④の表現しかない**と考えてよいでしょう。

## 3. 慎用薬と添付文書の投与しないことが望ましい漢方薬との関係は

細かに調べても私の**労働対効果は非効率**と思われるので、添付文書で『**妊産婦に投与しないことが望ましい**』とされている繁用(?)漢方エキス剤でまず確認してみました。

- **乙字湯**：**大黄**による子宮収縮作用と骨盤内臓器充血作用で流早産の危険性。
- **加味逍遙散**：**牡丹皮**による流早産の危険性。
- **桂枝茯苓丸**：**桃仁**と**牡丹皮**による流早産の危険性。
- **牛車腎気丸**：**牛膝**と**牡丹皮**による流早産の危険性、**附子**の副作用が現れやすい。
- **柴胡加竜骨牡蠣湯**：**大黄**による子宮収縮作用と骨盤内臓器充血作用で流早産の危険性。
- **三黄瀉心湯**：**大黄**による子宮収縮作用と骨盤内臓器充血作用で流早産の危険性。
- **潤腸湯**：**大黄**による危険性、**桃仁**による流早産の危険性。
- **真武湯**：**附子**の副作用が現れやすい。
- **疎経活血湯**：**牛膝**と**桃仁**による流早産の危険性
- **大黄甘草湯**：**大黄**による子宮収縮作用と骨盤内臓器充血作用で流早産の危険性。
- **八味地黄丸**：**牡丹皮**による流早産の危険性、**附子**の副作用が現れやすい。
- **防風通聖散**：**大黄**による危険性、**芒硝**による子宮収縮作用による流早産の危険性。

まだまだリストアップされた漢方エキス剤はあるのですが、どうやら**投与しないことが望ましい**とされている生薬の数は添付文書上では**限定的**なようです。ここでさらに整理してみましょう。

**①慎用薬の中で添付文書上、投与しないことが望ましい生薬**

**牛膝**(流早産)、**大黄**(子宮収縮作用と骨盤内臓器充血作用による流早産)、**桃仁**(流早産)、**附子**(副作用が現れやすい)、**芒硝**(子宮収縮作用による流早産)、**牡丹皮**(流早産)

☛症例検討会で利用した資料(日経ドラッグインフォメーション 2020 年 10 月)によると『**乙字湯**は**妊婦には投与しないことが望ましい**』とあるのですが、**大黄**を含む**乙字湯**を用いた検討では、妊娠の転帰に影響はなく『**妊婦への安全性に問題があるとする報告は見られなかった**』としています。

**②慎用薬の中で添付文書上、有益性が危険性を上回ると判断された場合に投与する生薬**

①で対象にならなかった慎用薬に含まれる残りの生薬を、それを含む代表的な漢方エキス剤の添付文書で調べてみた限りでは、残りの下記生薬はすべて①には含まれてはいませんでした。

**乾姜、枳実、桂皮(肉桂)、紅花、厚朴、呉茱萸、五味子、酸棗仁、辛夷、薄荷、半夏、麻子仁、薏苡仁**

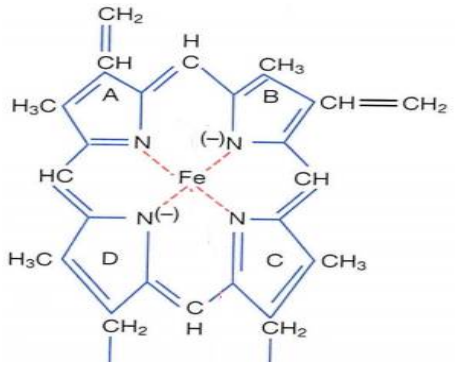
**注意** **検索条件によっては結果が異なる可能性があります。**　（終わり）

## 337）ヘム鉄と非ヘム鉄　（2020 年 11 月 4 日）

先日、友人から『サプリメントの**ヘム鉄**の方が**非ヘム鉄**より吸収が良いのに何故**医療用医薬品**には**ヘム鉄製剤が無い**のだろうか？』という疑問が寄せられました。ヘム鉄は非ヘム鉄より５倍以上も吸収が良いと宣伝しているサプリメントもあるようです。鉄欠乏性貧血用の鉄剤の誕生は１９６０年代のようですが、当時は**ヘム鉄が吸収されやすい**という知見もなく、吸収の悪い**遊離鉄**(今でいう非ヘム鉄)をいかに**効率良く吸収させ、消化管障害を少なくする**形にできないかに研究の主眼が置かれていたと思われます。そして現在、改良型非ヘム鉄製剤は胃腸障害の副作用を抱えつつも鉄欠乏性貧血治療薬としての地位が確立されています。さらに**ヘム鉄商品がサプリメント**として発売されている今の状況でメーカーさんは巨額の研究費を投じてまでヘム鉄剤を開発するでしょうか？その辺りに現在、ヘム鉄製剤が医療用医薬品として無い理由があるのではないかという推測で一端話は終わりました。で、鉄剤の復習・・

### 1. ヘム鉄とは

**ヘム**はヘモグロビン、ミオグロビン、チトクロームＰ４５０等の蛋白質に含まれる**非蛋白質構造**で鉄の第一イオン(**Ｆｅ$^{2+}$**)と結合する特徴があります。ＴＣＡ回路で合成される**スクシニルＣｏＡ**と**グリシン**が結合してできる**プロトポルフィリンⅨ**が**Ｆｅ$^{2+}$**と結合したものが**ヘム分子**(**ポルフィリン骨格**：右図)で、それと**グロビン蛋白質**が結合したものが**ヘモグロビン**です。




**非ヘム鉄**とは**ポルフィリン骨格と結合していない**全ての鉄イオンを意味しますが、**植物性食品**には**非ヘム鉄**が、**動物性食品**には**ヘム鉄**が多く含まれています。**医療用医薬品**は**非ヘム鉄**で構成されています。

### 2. 鉄の体内動態

ネット検索をすると様々な説がありますが、ここでは生理学の教科書の一つ「**ガイトン生理学**第１３版(2018 年)」の記述を基にして話を進めます。最新の知見等が含まれていない点はご容赦願います。

#### ①鉄の体内吸収

・**肝臓**では**アポフェリチン**という蛋白質が合成され、胆汁に分泌され、さらに十二指腸と小腸へと運ばれます。アポフェリチンは**鉄を結合**もしくは内包できる蛋白質になります。

・**アポフェリチン**は消化管に運ばれてきた肉系食品に多く含まれるヘモグロビンやミオグロビンのヘム分子から**Ｆｅ$^{2+}$**を取り込みます。同様に植物系食品や医薬品に含まれる遊離鉄を含む非ヘム鉄の**Ｆｅ$^{2+}$**を取り込みます。Ｆｅ$^{2+}$を取り込んだアポフェリチンは**フェリチン**と呼ばれるようになり、小腸に存在する**フェリチン受容体**と結合して**ピノサイトーシス**(エンドサイトーシスの１種)により小腸細胞内に取り込まれ、さらに鉄イオンは**トランスフェリン**と呼ばれる鉄結合性蛋白質に取り込まれ**血中を移動**して各組織へ鉄イオンを供給します。

・**鉄の吸収**は非常にゆっくりで**１日最大数ｍｇ**程度にしかなりませんが、体内が鉄欠乏状態になると**鉄吸収は通常の５倍以上**になり、もし鉄が体内から無くなると数秒以内に死に至るとされます。

＊フェルム®インタビューフォームによると「吸収される鉄量は**１日約１ｍｇ**」とあります。

＊フェロミア®インタビューフォームによると「鉄イオンのまま摂取すると、胃の酸度によって、酸性では解離吸収されやすく、低酸性になるに従い、解離されても不溶性高分子**水酸化鉄コロイド**を形成して**吸収されにくく**なる」とあります。

☞もともと鉄の**１日吸収量には上限**があるほど少ないので、遊離鉄のままで投与するとますま

す吸収が悪くなると理解できます。

**②鉄イオンのタイプ**

・鉄イオンには**Ｆｅ$^{2+}$(第一鉄)**と、より酸化型の**Ｆｅ$^{3+}$(第二鉄)**の２種類がありますが、前述の**アポフェリチンはＦｅ$^{2+}$と結合**しますので、**Ｆｅ$^{3+}$は体内に吸収されません**。

☛一説にＦｅ$^{3+}$も小腸内酵素によりＦｅ$^{2+}$に還元され吸収されるという話があります。これは唯一の**Ｆｅ$^{3+}$製剤**の**インクレミン®**に貧血改善効果が見られる根拠かもしれません。

・**遊離型の鉄イオン**は酸素を含む自然環境下にあるため、その**多くがＦｅ$^{3+}$の形**だと思われ、植物性食品に含まれる非ヘム鉄ではＦｅ$^{3+}$が多くなり、一般に植物由来鉄の吸収は悪くなると考えられます。

**③医療用鉄剤の吸収率(各インタビューフォームより構成)**

いずれの製剤も鉄の＋電荷と塩の－電荷で全体として±０状態となっています。

| 商品名 | 一般名 | ｲｵﾝ | 吸収率関連記載 |
|---|---|---|---|
| インクレミン　シロップ | 溶性ピロリン酸鉄<br>$Fe_4^{3+}(P_2O_7)_3^{4-}$ | $Fe^{3+}$ | 第一鉄､第二鉄の区別なく健常者で１～１２％。貧血患者で４５～６５％。 |
| フェルム　カプセル | フマル酸第一鉄<br>$Fe^{2+}(CHCOO)_2^{2-}$ | $Fe^{2+}$ | 徐放性。吸収率の具体的な数値は無い。 |
| フェロミア錠・顆粒 | クエン酸第一鉄 Na<br>$Fe^{2+}$(ｸｴﾝ酸)$_2^{3-}4Na^+$ | $Fe^{2+}$ | 低分子のキレート形成。ラットで６０％。人では数値の明示無し。 |
| フェロ・グラデュメット錠 | 硫酸鉄<br>$Fe^{2+}SO_4^{2-}$ | $Fe^{2+}$ | 徐放性。健常人１７～４７％。鉄欠乏者４２～８３％。 |

**インクレミン®とフェロミア®**はいずれも鉄イオンと**キレート状の複合体**を形成しているようで、小腸に入ってきても容易に鉄イオンを遊離しない可能性があります。一方、**フェルム®とフェロ・グラデュメット®**は容易に鉄イオンを遊離する形ですが、**徐放性製剤**にしているので小腸でも少しずつ鉄イオンを遊離させるでしょう。いずれの鉄製剤も消化管に傷害を与えにくく工夫した製品と考えられます。

**3. 以上の限定された情報からの私なりのまとめ**

・**人の鉄吸収**は健常状態で**１日１～数ｍｇ程度**しかないが、**鉄欠乏状態では５倍程度アップ**する。

☛恐らくアポフェリチンの肝合成が増加、胆汁分泌量も増加するためと考えられます。

・**医療用鉄剤(非ヘム鉄)**は小腸で鉄イオンが容易に遊離して**毒性を発揮しない形**にしてはあるものの鉄吸収に上限があるため、**未吸収の残存分**から自然と徐々に遊離した鉄イオンが**消化管を傷害**していく。植物性食事由来の遊離Ｆｅ$^{2+}$もアポフェリチンと結合して吸収されるものの少数派に過ぎず､元々多く存在する遊離Ｆｅ$^{3+}$が吸収されないまま残って消化管障害を増長するかもしれない。

☛インクレミン®の胃腸障害が他製品より少ないという話は臨床で度々耳にしますが、症例報告のみでエビデンスは無いものの、ピロリン酸鉄からの鉄遊離はより少ないとも考えられます。

・ヘモグロビン等に含まれる**ヘム**部分は非蛋白質のため**消化酵素で分解を受けにくく**、周辺の蛋白質が消化されても鉄を含んだ**ヘム部分が残り**、その状態であると鉄が溶出しにくいため**消化管への傷害は少ない**。かつアポフェリチンがヘムの鉄を引き抜き１日上限量内の**鉄吸収も出来る**。

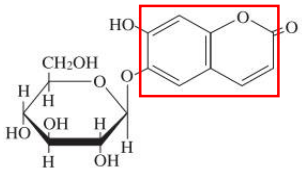
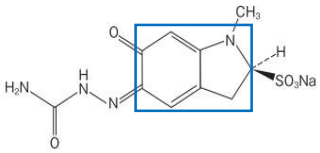
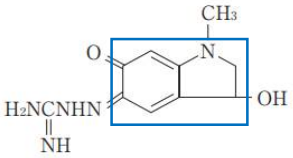
（終わり）

## 336）血管強化薬：エスクロシド　（2020 年 10 月 29 日）

前回に引き続き「痔」の治療薬関連になります。**エスクロシド**という成分名を聞いて**プロクトセディル軟膏/坐薬Ⓡ**の一成分だと言える人は何人ほどおられるでしょうか？添付文書によると作用は**血管壁の強化と毛細血管の透過性の低下**とあります。つまり痔に伴って起こる出血を防止・治療するわけです。

いわゆる**血管強化・止血剤**で、血液凝固・線溶系に影響を与えずに止血する薬剤になります。この系統に属する薬剤には**カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム**(アドナⓇ錠、散、注)と**アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物**(Ｓ・アドクノン錠Ⓡ)があります。ところで**血管を強化する**とは具体的にどういう作用なのでしょうか？今一つ分かりにくいように思います。最近の新薬の作用機序は分子レベルまでの機序が明確になっている薬剤もありますが、古くから存在する薬の機序は大まかな表現に終わっている場合も多々あります。今さら古い薬の作用機序解明に研究費をつぎ込むのも無駄ということでしょうか。詳細に血管の病態生理が確立されていると血管強化薬の機序も推測できるのでしょうが、今回は３成分に共通する動物実験の**血管透過性抑制作用**から機序を推察してみましょう。

### 1. ３成分の構造式と動物実験結果を表にまとめると　（ーは実験報告無し）

| 一般名 | エスクロシド | カルバゾクロム | アドレノクロム |
|---|---|---|---|
| 商品名 | ﾌﾟﾛｸﾄｾﾃﾞｨﾙの１成分 | アドナ | Ｓ・アドクノン |
| 剤型 | 外用 | 内服、注射 | 内服 |
| 構造 |  |  |  |
| 動物実験 | | | |
| ①ﾋｽﾀﾐﾝ | ﾋﾄﾞﾛｺﾙﾁｿﾞﾝ透過抑制増強 | ー | 毛細血管から色素漏出抑制 |
| ②ｶﾗｹﾞﾆﾝ | ﾋﾄﾞﾛｺﾙﾁｿﾞﾝ浮腫抑制増強 | ー | ー |
| ③ｶﾘｸﾚｲﾝ | ー | 血管透過性亢進抑制 | ー |
| ④ﾋｱﾙﾛﾆﾀﾞｰｾﾞ | ー | 拡散率を抑制 | 毛細血管から色素漏出抑制 |
| ⑤ﾌﾞﾗｼﾞｷﾆﾝ | ー | ー | 毛細血管から色素漏出抑制 |
| 血液凝固関連副作用 | 無し | 無し | 無し |

**(1) 構造の違い：**カルバゾクロムとアドレノクロムは**インドール骨格**(青枠部)をベースにした形で、一部ＯがＮに置換していますが非常に似た構造をしているため、共通する機序をもっていると考えられます。一方、エスクロシドは**ベンゾピラン骨格**(赤枠部)がインドール骨格に似た印象があるものの**糖**を配した構造をしているので細かい機序の点では他の２成分とは異なると予想されます。

**(2) 動物実験：**ウサギまたはモルモットに①～⑤に示した物質を皮下に投与して起こる血管透過性の亢進が該当薬剤を投与して有意に抑制されるかどうかで検討しています。

**①ヒスタミン：**ヒスタミンは毛細血管に存在するＨ１受容体に結合して血管を拡張させて皮膚の**発赤**や透過性を亢進させ**腫脹**を起こさせます。

**・エスクロシド**：配合成分の一つヒドロコルチゾンが主にヒスタミンによる血管透過性の亢進を抑制し、エスクロシドはヒドロコルチゾンの**補佐的な役割**をするとの結果でしたのでエスクロシド

単体の血管透過性抑制は弱く、これは他の２成分との**構造上の違い**からくるのかもしれません。

・**アドレノクロム**：単独投与により毛細血管内からの色素漏出を抑制したことで、エスクロシドよりも血管透過性抑制効果は強いと推測させます。

☞上記２剤とも抗ヒスタミン作用の報告やそれに伴う副作用が見られないので、Ｈ１受容体への拮抗作用は無いと考えられます。

**②カラゲニン**：硫黄を含む**多糖類**の１種で食品にも安定剤として添加されますが、ラットなどの**齧歯類**に皮下注射すると**浮腫を伴う炎症**を起こすため、抗炎症剤の動物実験に利用されます。しかし齧歯類特有の反応のため果たして人にも通用する結果になるのか疑問の試験法です。

・**エスクロシド**：この浮腫抑制効果もヒドロコルチゾンが主薬でエスクロシドは脇薬になります。

**③⑤カリクレインとブラジキニン**：カリクレインはキニノーゲンをキニンに変換する酵素です。キニンはブラジキニンやカリジン等のポリペプチドの総称なので、**キニン≒ブラジキニン**と理解してよいと思います。キニン(ブラジキニン)は血管拡張作用を示すため、血管の内皮細胞同士の間隔が開き、血管透過性が高まると考えられます。

・**カルバゾクロム**：カリクレインで生じたキニンによる血管透過性亢進の抑制が示されています。

・**アドレノクロム**：ブラジキニンによる血管透過性亢進の抑制が示されています。

**④ヒアルロニダーゼ**：ヒアルロン酸を分解する酵素です。ヒアルロン酸は間質組織に多く存在し、粘性の高い**ムコ多糖類**の１種です。ヒアルロン酸を分解するとその粘度が低下するため、組織の浸透性が増加します。その結果、物質の拡散率が高くなったり、血管透過性も増加します。

・**アドレノクロム**：血管からの色素漏出抑制から血管透過性を抑制すると示されています。

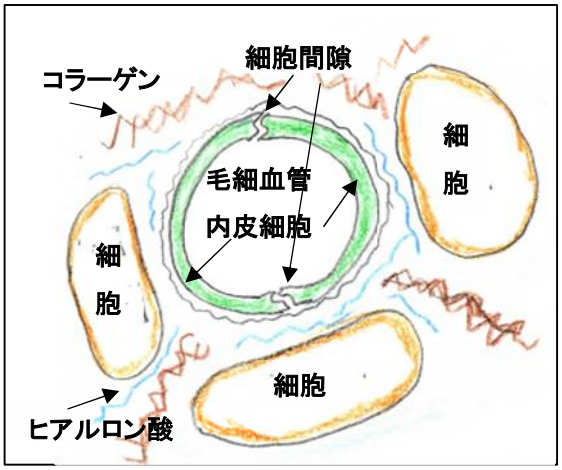
## 2. 毛細血管の構造とは(ガイトン生理学 2018 年から引用・改変)

・毛細血管は１層の内皮細胞で構成され、その外側を基底膜が覆っています(右図)。

・内皮細胞間には６～７nm の**細胞間隙**が存在し、水や水溶性物質が自由に毛細血管内外を行き来できます。

・毛細血管の外部は**間質**と呼ばれ、**コラーゲン**や**ヒアルロン酸**等が豊富に存在しており、血管や他の細胞の位置を支持固定しています。

・ヒスタミンやブラジキニンで局所的に毛細血管の平滑筋が拡張すると細胞間隙も開いて血管内の水分が細胞外へ出やすくなり局所的な浮腫を起こします。




## 3. 結局、想像でしかないとりとめの無いまとめ

血管強化薬の**薬理作用型副作用は認められない**ため**毛細血管収縮作用は無い**でしょう。細胞間隙の幅は６～７nm と狭いものの、薬の大きさと比べると遙かに大きいので薬が直接的に細胞間隙を塞がないにしても、各薬剤の四角で囲った構造の**疎水性部分**とそれ以外の**親水性部分**が、細胞間隙に存在する**特有のアミノ酸配列**のどこかと電気的結合、水素結合や疎水結合などをして、細胞間隙を引き締めるような**物理的な障害を形成して血管内からの水分移動を制限**しているのではないでしょうか。

(終わり)

## 335) 大腸菌死菌　（2020 年 10 月 20 日）

今回は症例検討で**痔治療薬**について検討していた時の話題から大腸菌の死菌が何故、痔治療薬として利用されているのかを改めて振り返ろうという企画です。昔からある薬の成分ですが、大腸菌死菌を含む製品は医療用医薬品では**エキザルベ**(痔への適応は無い)、**強力ポステリザン(軟膏)、ポステリザンＦ坐薬、ヘモポリゾン軟膏**が知られています。一般用医薬品でも検索してみましたが、見つかりませんでした。もちろん痔用の外用薬はありますが、大腸菌死菌を含む製品はなく、登録販売者用テキストをみても該当する成分は紹介されていませんでした。どうやら**大腸菌死菌は医療用医薬品のみ**のようです。

### 1. 大腸菌死菌浮遊液の作用

大腸菌死菌と書いてきましたが、正式な添付文書での名称は「**大腸菌死菌浮遊液**」になります。培養液で育てていた大腸菌を何らかの方法で殺して、遠心分離をかけた時に、残存している大腸菌の生菌は沈殿し、大腸菌の死骸残渣が浮遊液として上澄み液に入ります。この浮遊液の中には大腸菌の死骸成分(おそらく壊れかけた大腸菌、菌から分解して出てきた大腸菌特有の膜蛋白質、膜脂質、各種核酸など)が含まれていることでしょう。

強力ポステリザン軟膏や他の薬のインタビューフォームを見ると、大腸菌死菌浮遊液の作用は次のようになっています。

**①白血球遊走能を高め、局所感染防御作用を示す。**

**②肉芽形成促進作用により創傷治癒を促進する。**

また上記で紹介した製品には漏れなく**ヒドロコルチゾン**が含まれていますので、ヒドロコルチゾンによる血管透過性亢進抑制作用、熱炎症抑制、浮腫抑制等の抗炎症作用があり、大腸菌死菌浮遊液と共同して痔疾の治癒促進に役立つとされています。

☛**ポステリザン軟膏**と**ヘモポリゾン軟膏**１個(２ｇ)には５．２億個、**ポステリザンＦ坐薬**１個の中には３．９億個の大腸菌死菌が入っています。

☛**エキザルベ**１ｇ中には大腸菌死菌(１．５億個)だけでなく、ブドウ球菌死菌(１．５億個)、緑膿菌死菌(０．１５億個)、レンサ球菌死菌(０．１５億個)の４種の死菌浮遊液が入っています。

### 2. 大腸菌死菌浮遊液の作用機序

より具体的な機序についてはインタビューフォームレベルでは記載されていませんでしたので、薬理学や生理学の書籍ならびに検索した文献などで、より具体的に大腸死菌浮遊液の作用機序をみていきましょう(若干、空想・想像が入りますので、眉に唾をつけてご覧ください)。

#### ①白血球遊走能を高め、局所感染防御能作用を示す。

今回の症例検討は痔核(いわゆるイボ痔)の患者さんでしたが、痔には**痔核、裂肛、痔瘻**の３種類があります。いずれも炎症性であり、痔瘻は化膿を伴う感染症にもなるので一般用医薬品の範疇外になります。いずれにせよ、元々炎症が存在しているので、**炎症性細胞**や様々な**サイトカイン**が周辺に存在している状況と言えます。

大腸菌死菌浮遊液は既に感染力や病原性を失った大腸菌の残骸ですが、生体にとっては**異物**であることには違いありません。痔周辺に塗布され組織内に浸潤してきた大腸菌死菌浮遊液は、痔周辺に集まっていた炎症性細胞によって異物として認識され、白血球の遊走性を促す物質を**更に**放出するはずです。

すると生体防御の突撃隊である**好中球**が最初に塗布された周辺に集まり大腸菌死菌残骸を貪食するでしょう。さらに好中球より遅れて、血液中の**単球**が組織に入り込み**マクロファージへ**と**分化**し大腸菌

死菌残骸を貪食しつつ免疫反応を強化します[1)]。大腸菌死菌残骸を貪食しにきた彼らは痔の炎症によって侵入してきた**感染症の原因菌**も積極的に**貪食**することでしょう。

さらに好中球やマクロファージから分泌される様々なサイトカインが周辺の炎症組織に基本的に好影響に作用し、かくして**痔周辺の感染防御能は格段にアップ**することでしょう。

大腸菌死菌浮遊液自体の直接的な作用ではなく、**生体本来の防御能の増幅**をもたらすという作用といえます。言い換えると**弱毒化生ワクチンのようなイメージ**でしょうか？

### ②肉芽形成促進作用により創傷治癒を促進する。

この作用も、大腸菌死菌の残骸が直接肉芽形成促進作用を持っているとは考えづらく、死菌の残骸が**他の因子に働きかけ**て肉芽形成を促すと考えた方がよさそうです。

肉芽形成で最も重要となる細胞因子は、**マクロファージ**になると思われます。血中細胞成分の一つであった単球が組織に入りマクロファージに分化する際には、炎症細胞等から分泌されたサイトカインの働きが必要になります。サイトカインの種類によってマクロファージは炎症をより悪化させる**Ｍ１マクロファージ**や組織再生と治癒を促進する**Ｍ２マクロファージ**の少なくとも２系統のマクロファージに分化します[2)]。

この**Ｍ２マクロファージ**が優勢に作用すると肉芽形成促進により痔で傷ついた**組織の修復が促進**されると考えられます。さらにマクロファージが直接肉芽形成に関与するのではなく、マクロファージから産生される増殖因子が**線維芽細胞**を増殖させて、それが**肉芽形成に関与**するとされています。

肺疾患の一つ**肉芽腫性肺疾患**の報告[3)]では、肉芽形成の悪影響原因サイトカインとして紹介されていますが、創傷部位の肉芽形成にも一役買っていると思われるサイトカインを下記に紹介しておきます。

肉芽腫形成と肉芽腫維持：**ＴＮＦα（癌壊死因子α）、インターロイキン-１**
肉芽腫の維持　　：**ＭＩＦ（ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ遊走阻止因子）**
肉芽腫の壊死阻止　　：**インターフェロンγ**
肉芽腫の増大　　：**プロスタグランジンＥ２α**

## 3. まとめ

各薬剤の添付文書やインタビューフォームでの機序説明では単に白血球が関与して感染防御や肉芽形成促進としかありませんでしたが、白血球とは**好中球**のことであり、単球から分化した**マクロファージ**のことのようでした。中でも**マクロファージの役割が多様**で、重要な位置を占めているのではないかと思わせました。しかし、仕方のない事とはいえ、**死菌**という**死**の言葉自体が治療薬のイメージとしてはふさわしくないなあという感想を持ちました(**大腸菌残渣**ではいかがでしょう？)。

（終わり）

**参考資料**：１)ガイトン生理学第１３版(2018 年)、２）ラング・デール薬理学第８版(2018 年)、
３)日サ会誌 2010,30(1),93-94“肉芽腫形成におけるマクロファージの役割”

## 334）かぜ薬：ＰＬ　（2020 年 10 月 12 日）

ある薬局さんの薬学生の実務実習のお手伝いの中でのお話。一般用医薬品に関する内容でしたが、最近、テレビのＣＭでもお馴染みの**パイロンＰＬ錠**®関連に個人的興味をもった話になります。

### 1. 風邪薬パイロン

**パイロン（ＰＹＬＯＮ）**の風邪薬としての歴史は古く、１９６１年１０月にまで遡ります。当初はパイロンカプセルとして販売され、翌年２月に**医療用ＰＬ顆粒**が発売されました。ちなみにＰＬの名称は一般用薬**Ｐ**ＹＬＯＮを由来としています。ですからパイロンＰＬ錠は「パイロン・パイロン錠」という意味になりそうです。パイロン（ＰＹＬＯＮ）自体の意味は、手元にある英和辞典をみますと、高圧線用の鉄塔、飛行場の目標塔、古代エジプトの神殿の塔門とあります。身近に見るのは道路工事現場などによく置いてあるカラーコーンでしょうか。しかし、風邪薬との関連性が今ひとつ分かりませんでした。

パイロンを一般用医薬品として調べると、鼻炎薬を含めて９種類がヒットしていきました。

### 2. 医療用ＰＬ配合顆粒と一般用薬パイロンシリーズの成分の成人での１日量一覧表

| | 医療用 | 一般用薬パイロン | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 製品名 | PL配合顆粒 | PL錠と顆粒 | PL錠ｺﾞｰﾙﾄﾞ | MK錠 | Sα | S鼻炎顆粒 | ハイEX | のむかぜ薬[14] | MX |
| 用法 | 3回[1] | 3回 | 3回 | 3回 | 3回 | 3回 | 3回 | 3回 | 3回 |
| 年齢制限 | 2歳[9] | 15歳 | 15歳 | 15歳 | 8歳 | 7歳 | 15歳 | 15歳 | 12歳 |
| ｻﾘﾁﾙｱﾐﾄﾞ | 810mg | 648mg | 648mg | | | | | | |
| ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ | 450mg | 360mg | 360mg | | 360mg | | 450mg | 900mg | 650mg |
| ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ | | | | 450mg | | | | | |
| ｴﾃﾝｻﾞﾐﾄﾞ | | | | | 900mg | | | | |
| ｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾝﾁﾋﾟﾘﾝ[15] | | | | | | | 300mg | | |
| 無水カフェイン | 180mg | 144mg | 144mg | 75mg | 75mg | 60mg | 75mg | 75mg | 150mg |
| ﾌﾟﾛﾒﾀｼﾞﾝ[2] | 40.5mg | 32.4mg | 32.4mg | | | | | | |
| d クロルフェニラミン[11] | | | | | | 6mg | | 3.5mg | |
| dl クロルフェニラミン[11] | | | | | | | 7.5mg | | 7.5mg |
| ｸﾚﾏｽﾁﾝ | | | | | 1mg | | | | |
| ｼﾞﾌｪﾆﾙﾋﾟﾗﾘﾝ[5] | | | | 4mg | | | | | |
| ﾃﾞｷｽﾄﾛﾒﾄﾙﾌｧﾝ[3] | | | 48mg | | 48mg | | 48mg | | |
| ｼﾞﾋﾄﾞﾛｺﾃﾞｲﾝ[6] | | | | 12mg | | | | 24mg | 18mg |
| ﾒﾁﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ[10] | | | | | 60mg | | 60mg | 60mg | |
| ﾌﾞﾛﾑﾍｷｼﾝ[4] | | | 12mg | | 12mg | | | | |
| ｸﾞｱﾔｺｰﾙ[7] | | | | 250mg | | | | | 250mg |
| ｶﾙﾎﾞｼｽﾃｲﾝ | | | | | 750mg | | | | |
| ﾍﾞﾗﾄﾞﾝﾅ[12] | | | | | | 0.4mg | | | |
| ヨウ化イソプロパミド | | | | | | | 6mg | | |
| ｸﾞﾘﾁﾙﾘﾁﾝ酸[13] | | | | | | 75mg | | | |

| | 医療用 | 一般用薬パイロン | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 製品名 | PL配合顆粒 | PL錠と顆粒 | PL錠ｺﾞｰﾙﾄﾞ | MK錠 | Sα | S鼻炎顆粒 | ハイEX | のむかぜ薬[14] | MX |
| ｵｳﾋｴｷｽ | | | | | 24mg | | 120mg | | |
| ｶﾝｿﾞｳｴｷｽ | | | | | 108mg | | 140mg | 70mg | |
| 麻黄湯ｴｷｽ[16] | | | | | | | | | 360mg |
| ｱｽｺﾙﾋﾞﾝ酸[8] | | | | 410mg | | | 100mg | 500mg | |
| ﾍｽﾍﾟﾘｼﾞﾝ | | | | | | | 90mg | | |

1)医療用は**１日４回**(臨床試験結果で有効性安全性が確認。**１日３回**は適宜増減と臨床経験上の量)なので添付文書上は上表の 1．33 倍、2)ﾒﾁﾚﾝｼﾞｻﾘﾁﾙ酸塩として、3)臭化水素酸塩として、4)塩酸塩として、5)塩酸塩として、6)リン酸塩として、7)スルホン酸カリウムとして、8)アスコルビン酸単体換算、9)幼児用 PL として、10)dl 体の塩酸塩として、11)マレイン酸塩として、12)総アルカロイドとして、13)ニカリウム塩として、14)正式名は「溶かしてのむかぜ薬」、15)ピリン系、16)医療用麻黄湯エキス(ﾂﾑﾗ)は 1 日 1750mg。

## 3. まとめ(スペースの関係で中途半端な考察になってしまいました)

**①医療用ＰＬ顆粒とパイロンＰＬ(錠/顆粒)**　　☛2022 年現在医療用と同量の製品もあり

・適応症の表現は医療関係者用と一般の人向けで多少の表現は異なっていますが、ほぼ同じと考えてよいでしょう(下線部分が共通の症状と読み取れます)。

**医療用**：感冒若しくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和：
鼻汁、鼻閉、咽・喉頭痛、頭痛、関節痛、筋肉痛、発熱

**一般用**：かぜの諸症状(鼻水、鼻づまり、のどの痛み、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み、発熱、くしゃみ、悪寒(発熱による寒気))の緩和

・成分こそ同じですが成人１日量は、一般用が医療用の丁度**８割**量になっています。

☛両者ともに**風邪の初期症状**用として利用され目的は同じです。私個人としては医療用ＰＬで熱が下がる時は下がりますが、医療用の**８割**量でどれだけの人に効くのでしょうか？もし効果があるとすれば、逆に医療用の含有量は多すぎるという話にもなります。

**②アセトアミノフェン**

・多くの風邪薬に利用される解熱鎮痛成分ですが、１つの解熱鎮痛成分で風邪薬を構成する際には**９００ｍｇ**(のむかぜ薬)と多く、２成分配合する際には半分以下に量が抑えられているようです。

**③麻黄湯エキス**

・パイロン**ＭＸ**に配合されていますが、**医療用**麻黄湯エキスの**２割**程度しか入っていませんので、十分に効くのかという疑問がでてきます。**アセトアミノフェン**を**６５０ｍｇ**と多めに入れ、**ジヒドロコデイン**も配合していますから、**ＭＸ**の効果の多くは西洋薬によると思われます。

・**コフト顆粒Ⓡ**という**葛根湯**エキスと**総合かぜ薬**を融合させたＯＴＣ風邪薬もありますが、医療用の葛根湯エキスの**４２～６６％**の含有量であり、そもそも漢方薬と西洋薬の風邪薬を配合してどれだけ風邪の初期症状に効果があるのでしょうか？単独使用とどれだけの違いがあるのでしょうか？

(終わり)

## 333）スルタミシリンを考える　（2020 年 10 月 7 日）

今さらという話題になるのでしょうが、市中肺炎の症例検討からの話題になります。**スルタミシリン**はペニシリン系抗生物質**アンピシリン**とβラクタマーゼ阻害薬**スルバクタム**の**エステル結合**化合物で、**ユナシン錠 375mg** の商品名で知られています。エステル結合させることで胃酸により安定となり脂溶性も高くなり効率よく腸管から吸収されてから、エステル結合が開裂して**アンピシリン**と**スルバクタム**に遊離されるため、それぞれを**単独で使用するよりも血中濃度がより高く**なることが知られています。

ちなみに注射薬のユナシンＳ静注用は直接血管内に投与されて消化管吸収問題が回避されますから、それぞれの成分が単独で配合されています。

### 1. 細菌性肺炎への適応

市中肺炎にはβラクタム剤が有効な**細菌性肺炎**とβラクタム剤が無効な**非定型肺炎**がありますが、そのうちの**細菌性肺炎**には、**ペニシリン系抗生物質の高用量**投与が推奨されています。

日本感染症学会と日本化学療法学会が編集した「**感染治療ガイドライン-呼吸器感染症-2019 年**(以下、ガイドライン)」によりますと、細菌性肺炎への**第１選択薬**は**高用量ペニシリン系内服**が基本とされており、βラクタマーゼ阻害薬とペニシリン系薬の配合薬の推奨処方例が次のように記載されています。

例１）**オーグメンチン配合錠２５０ＲＳ**(クラブラン酸とアモキシシリン配合)

**１回２錠**、１日３～４回⇒１日最大**８錠**（**添付文書**の１日最大量**４錠**）

例２）**ユナシン錠３７５ｍｇ**(スルタミシリントシル酸塩水和物)

**１回２錠**、１日３～４回⇒１日最大**８錠**（**添付文書**の１日最大量**３錠**）

☛推奨量は確かに高用量のペニシリン投与量になっていますが、いずれも添付文書の最大量を超えており、**適応外使用**となっています。ただ各薬剤も適宜増減との記載もあるので、実際には保険上どの程度まで認められるのかが問題になります。

### 2. 適応外対策のための単剤投与併用

ガイドラインでは配合薬の用量オーバーの**適応外使用を回避**するために、配合薬に**単剤投与の併用**を推奨しています。その処方例として、次のようなオーグメンチン配合錠２５０ＲＳとアモキシシリン単独製剤の併用が記載されています。

**オーグメンチン配合錠２５０ＲＳ　　１回１錠、１日３回**
**アモキシシリン錠２５０ｍｇ　　１回１錠、１日３回**

☛配合錠も合わせたアモキシシリン量の１日総量は**１，５００ｍｇ**になります。アモキシシリンの用量は１日最大１，０００ｍｇですが、適宜増減となっているので１，５００ｍｇはあり得る投与量と考えられます。また、ヘリコバクターピロリ除菌時には１日１，５００ｍｇが投与されますから、１日最大量としては妥当と考えられます。

☛オーグメンチン配合錠に含まれる**クラブラン酸**は配合比率を多くすると**下痢**の副作用が増加するとの臨床開発時点での指摘もあり、配合錠自体の増量(つまりクラブラン酸の増量)を回避する目的も含めて併用している可能性があります。

ただ、ガイドラインではユナシン錠の例が掲載されていません。ユナシン錠の通常量は１回１錠１日２～３回なので、オーグメンチンと同様にして**ビクシリンｶﾌﾟｾﾙ(アンピシリン)２５０ｍｇ１回１カプセル１日３回**を併用する方法はないのでしょうか？

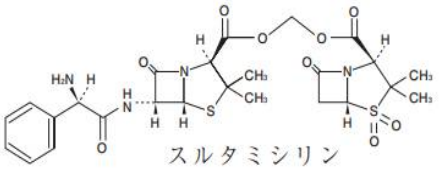
と考えた時、ユナシン錠のアンピシリンは何ｍｇ相当になるのかが分からなくなりました。上記の組

合せでの実質的なアンピシリン総計は何ｍｇ力価相当になるのでしょうか？

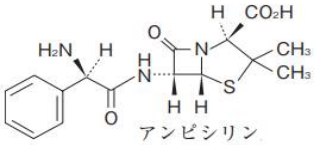
この問題が今回の話題なのですが、すでに１頁以上も費やしてしまいました。

## 3. スルタミシリンに占めるアンピシリンの割合

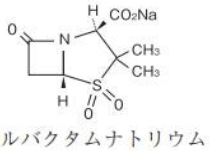
理解を深めるためにスルタミシリン、アンピシリン、スルバクタムの構造を下記に示します。



スルタミシリン



アンピシリン



スルバクタムナトリウム

分子量：802.89(ﾄｼﾙ酸水和物として)　分子量：403.45(3 水和物として)　分子量：255.22(Na 塩として)

・水和物を考慮してスルタミシリンに含まれるアンピシリンの分子量割合は約**４４％**と計算できます。

☛ユナシン１錠中**３７５ｍｇ**力価に含まれるアンピシリンは**１６５ｍｇ**力価になります。

## 4. スルタミシリン投与とアンピシリン単独投与でのアンピシリンのＡＵＣ比較

ユナシン錠のインタビューフォームの血中濃度の推移の項目を見ますと、**スルタミシリン１回３７５ｍｇ**投与時(10名)と**アンピシリン１回５００ｍｇ**投与時(6名)のアンピシリンとしての血中濃度比較がでていました。必要部分だけ抜き出すと下記のようになります。

| 成分<br>(ｱﾝﾋﾟｼﾘﾝ相当量) | 吸収速度定数($hr^{-1}$) | ＡＵＣ(μｇ・hr/mL) | Ｃｍａｘ(μｇ/mL) |
|---|---|---|---|
| スルタミシリン<br>（１６５ｍｇ） | ３．３０８ | １２．４３ | ５．９１ |
| アンピシリン単独<br>（５００ｍｇ） | ０．７４８ | ７．６５ | ２．００ |

・スルタミシリンのアンピシリン相当投与量がアンピシリンの単独投与量の**１/３量**にも関わらず、消化管吸収が早く、血中濃度では単独投与よりも**ＡＵＣで１．６倍**高くなっています。

☛エステル結合することでアンピシリンの吸収率がいかに高くなっているかが分かります。

・ガイドラインでの市中感染対策にユナシン錠を使う際の推奨量が１回２錠でしたので、適応外使用となる過剰のユナシン１錠分をアンピシリン単独製剤で補うとしたら、上表スルタミシリン１錠のアンピシリン相当量のＡＵＣに合わせるには、アンピシリン単独の１回量は**５００ｍｇ×１．６倍＝８００ｍｇ**になります。つまり**ビクシリンｶﾌﾟｾﾙ２５０ｍｇ１回３カプセル(７５０ｍｇ)、１日３回**(１日９カプセル=**２，２５０ｍｇ**)をユナシン錠と併用するとほぼ条件に合うようになります。

・アンピシリンを**１日９カプセル**も内服して大丈夫なのか？ですが、添付文書をみると『成人１回２５０～５００ｍｇを１日４～６回経口投与する。適宜増減』とあります。１回量は多くなるものの１日量は最大**３，０００ｍｇ**迄認められているので、１日９カプセルはＯＫと言えるでしょう。

## 5. まとめ

**『オーグメンチン配合錠 250ＲＳ+アモキシシリン錠の各１錠』**に対応するユナシン錠版は**『ユナシン錠１回１錠＋アンピシリン１回３カプセル』**で対応できるという図式となりましたが、あくまでも理論上の結論なので本当に使えるかどうかはメーカーさんにでも確認した方がよいでしょう。　（終わり）

## 332）ティロリサイドと内蔵脂肪　（2020 年 9 月 27 日）

今回は大学の講義用の資料を見直していた時の話題になります。今年の春、大学病院時代のほぼ同期だった２代目薬剤部長が定年退職となったので、それまで薬剤部長の講義の一端をお手伝いしてきた私の役割も終わりだと思っていた矢先に、３代目薬剤部長から講義依頼があり、初代から３代に渡って薬剤部長の講義の一端をお手伝いすることになりました。頭がクリアな間はお手伝いをしようと今年もコロナ禍の中、若い学生達のお相手をすることになったのですが、今年は折しも診療報酬改定の年で調剤薬局を巡る環境も変化途上で、さらに色々な旬な話題も取り入れようと苦心している最中です。

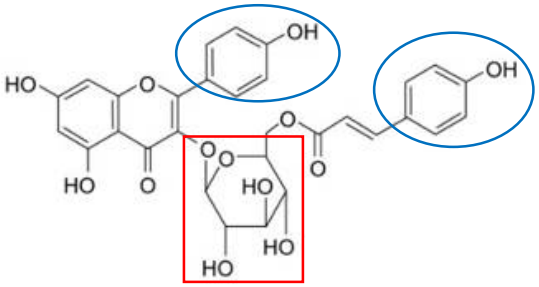
### 1. ティリロサイド(tiliroside)とは

**ローズヒップ**という**バラ科植物**の果実の種に含まれている成分の一つで、フラボノイド配糖体の１種であり、**ポリフェノールの１種**でもあります。ローズヒップ自体は**ハーブ**として知られ、**ハーブティー**の材料として親しまれているようです(私にはこの手の嗜好が無いので知りませんでしたが)。

ポリフェノール類は一般に**渋み**の元とも言われ、タンニンはその代表的な存在です(私のドクター論文の課題だったペンタガロイルグルコースもポリフェノールの１種でした)。

**ティリロサイド**は**抗酸化作用**や**抗菌作用**を始め、**抗炎症作用**などをもち、さらに**体脂肪を減少**させる作用(脂肪酸の**β酸化の促進**作用)をもつ成分として注目を集めているようです。

基本的にタンニンを始めとするポリフェノール類は蛋白質に対する収れん作用が強くて、**試験管内実験**では、どんな酵素とも反応して何らかの結果をもたらすため、***in vivo* 系**で正確な判定をするには**結構に面倒な奴**(つまり**なんでもやらかしてしまう奴**)だという認識が、自分の研究を通して私にはありました。




右に示したのがティリロサイドの構造式で赤枠部分の糖の側鎖に複数のフェノール基(青丸)が付いているのが見えるかと思いますが、これが**ポリフェノール類の典型**で植物界には、この変形型がカテキンなど含めて数え切れないほど存在しているわけです。

### 2. 機能性表示食品としてのティリロサイド

私の非常勤講師としての役割は薬剤部長が担当する医療薬剤学の中の３コマ分で**「保険薬局が果たす役割」**を解説することにあります。決められたシラバスに沿いながらも外部講師としてある程度自由な講義をやらせてもらっているのですが、保険薬剤師の役割の一つで医薬品関係ばかりでなく健康食品にも触れる必要があり、その中の一つに**機能性表示食品**があります。実際の講義ではさらりと素通りするような話になりますが、ここでは私自身の学習のためにももう少し探ってみようと思います。

今回、着目した製品はサントリーが発売している「**からだを想うＡＬＬ−ＦＲＥＥ(ｵｰﾙﾌﾘｰ)**」です。ついつい飲み過ぎるために脱ビール、脱酒を目指していたのですが(正確には節酒)、昔からノンアルコールビールを何種類か試したものの、冷たいノンアルを一口飲んだ直後はのどごしも良くいける！と思うのですが、その後からくる戻り香や戻り味が何とも気持ちが悪く、１本を飲みきることができない製品が多々ありました。ノンアルに頼らず、風味付け炭酸水などへ移行していたのですが、今年もいくつかノンアルビールが発売されて、いくつか試したところ、今回の製品がビールほどではないですが後味もすっきりしており、飲みきることができ、果ては**３本飲みきった**日もありました。

## 3. ティリロサイドの保健効果

**機能性表示食品**は、いわゆる「**とくほ**」と呼ばれる**特定保健用食品**が申請してから発売までに**２年**程度かかるのと異なり販売するまでの手続きが簡略化されメーカーが安全性・機能性を示すデータを消費者庁へ**届け出**さえすれば発売できるので**４ヶ月程度**で販売できます。逆に消費者庁による審査・許可が無い分、メーカーが示すデータの**信憑性を消費者側が判断**する必要が出てきます。

機能性表示食品としての**ティリロサイド**の保健効果(機能性)は「**内臓脂肪を減らす**」です。いくつかのメーカーがティリロサイドを含む食品を出していますが、その効果の概略は以下のようになります。

対象者はＢＭＩが２５以上～３０未満の健康な男女３２名(各１６名)で、**１２週間**にわたり**ティリロサイド０．１ｍｇ**を含む食品と含まない**対照食品**に振り分けて食べさせた(恐らくオープン試験の)調査結果を報告しています。結果はグラフでしか表記が無かったので、ここでの数字は定規で測った目算の**平均値**になります(**標準誤差**も付記してありましたが、ここでは省きます)。

| | 対照群 | ティリロサイド群 | ｐ値 |
|---|---|---|---|
| **腹部全脂肪面積減少** | ＋２．３４㎠ | **－１８．３３㎠** | ＜０．０１ |
| **腹部皮下脂肪面積減少** | ＋２．４３㎠ | **－９．２０㎠** | ＜０．０５ |
| **腹部内臓脂肪面積減少** | －１．５８㎠ | **－９．２８㎠** | ＜０．０５ |

詳しい実験条件は不明ですが、**ｐ値が＜０．０５**となっているので、ティリロサイドには**内臓脂肪を減らす**作用があると考えてよさそうです。ただ**症例数**がいかにも**少ない**のが気になるところです。

☛グラフは**平均値±標準誤差**で表現してありましたが、一般には**±標準偏差**で表現されます。標準誤差の方が標準偏差より**振れ幅が小さく**なりますから、意図的にバラツキが少ないような印象づけをしている可能性が示唆されました。症例数が明らかに少ないので本当はバラツキがかなり大きくてグラフを見た人の印象が悪くなるのを回避した可能性があります。

## 4.「からだを想うＡＬＬ-ＦＲＥＥ」の成分について

・１缶３５０ｍＬに含まれる成分は次のとおりで**総カロリーとアルコール度は０「ゼロ」**です。

**ティリロサイド：０．１ｍｇ**、蛋白質：０ｇ、脂質：０ｇ、炭水化物：０ｇ、
食物繊維：０～０．４ｇ、食塩相当量：０～０．０７ｇ、プリン体：０ｇ

・成分だけをみると**ただの水か？**と思うような内容ですが、ビールテイストなので原材料には次のような名前が挙がっています。

ローズヒップエキス末、ホップ、炭酸、香料、酸味料、カラメル色素、ビタミンＣ、苦味料、甘味料(**アセスルファムＫ**)

・１日摂取目安量：３５０ｍＬ(１本分)

☛メーカーのホームページでは**１日３本まで**の安全性は確認しているが、**１日１本を目安**にしていると書かれていました(内臓脂肪を減らすためではなく、ビール代わりに飲んでいた私は１日３本も飲んでいましたが・・・)。

・ところで**アセスルファムＫ**を始めとする**人工甘味料**については**本ニュース１１５号**(2013 年)でも取り上げましたが、インスリン分泌を促し中性脂肪を蓄積するため**肥満防止には逆効果**という記事を紹介しました。「とくほ」のダイエット飲料の中にも人工甘味料が数多く利用されているのは問題ではないか？と指摘したのでしたが、このノンアルも**飲み過ぎには注意が必要**なのでしょう。

(終わり)

## 331）酸化マグネシウムと高Ｍｇ血症　（2020 年 9 月 21 日）

２０２０年８月５日にＰＭＤＡに掲載された「**製薬企業からの医薬品適正使用注意**」の話題です。**酸化マグネシウム(以下、カマ)の長期服用患者、腎障害を有する患者、高齢患者、便秘患者への投与は高マグネシウム血症を発症しやすくする**ので注意が必要というものです。死亡例すらでています。

カマによる高Ｍｇ血症は**重大な副作用**として**２００８年９月**に追記され、本ニュース３６号(2008 年)でも取り上げた話題です。当時の医薬品・医療機器等安全性情報 No252 では死亡例が２例報告されていました。しかし、その後も高マグネシウム血症の発症やそれによる死亡例が出ているため、製薬企業から再度の注意喚起がなされたようです。

**腸に負担をかけないタイプ**の**一般用医薬品**「**便秘薬**」として１錠あたり３３０ｍｇのカマの単一成分製品も販売されていますので、医療用利用に関わらず、一般に広く利用されていると思われます。本ニュース３６号でも取り上げた話題ですが、最近、聞いたカマ常用患者さんの話も折り込みながら、再度、**カマの話題**になります。

### 1. 血清マグネシウム濃度と症状(今回の報告から)

**基準値**：**１．９～２．５**ｍｇ/ｄＬ(臨床検査値ハンドブック第３版じほう 2017 年より)

・前回３６号で紹介した１人の死亡例の血清Ｍｇ濃度は**１７ｍｇ/ｄＬ**でしたから、下記の表から見てもかなり危険な領域にあったことが分かります。

| 血清Ｍｇ濃度(mg/dL) | 症　状 |
|---|---|
| ４．９～ | 悪心・嘔吐、起立性低血圧、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠(眠気でぼんやり、うとうとする)、全身倦怠感、無気力、腱反射の減弱など |
| ６．１～１２．２ | 心電図異常(ＰＲ、ＱＴ延長)など |
| ９．７～ | 腱反射消失、随意筋麻痺、嚥下障害、房室ブロック、低血圧など |
| １８．２～ | 昏睡、呼吸筋麻痺、血圧低下、心停止など☛死亡例につながる |

### 2. 酸化マグネシウム(ＭｇＯ)の下剤としての機序

・**ＭｇＯ(難溶性)**が胃酸と反応して**塩化マグネシウム**となります。

$$\mathbf{MgO}+2HCl \Rightarrow \mathbf{MgCl_2}+H_2O$$

☛塩化マグネシウムは水溶性のため、この段階で一部の$Mg^{2+}$が小腸から吸収されます。

・さらに塩化マグネシウムは腸内のアルカリにより難溶性の炭酸マグネシム($MgCO_3$)になります。

$$\mathbf{MgCl_2}+2NaHCO_3 \Rightarrow \mathbf{MgCO_3}+H_2O+CO_2+2NaCl$$

・腸内に残る**難溶性**炭酸マグネシウムが腸管内浸透圧を上げて腸壁から水分を腸管内に引き込んできて硬くなった便を軟らかくして便秘状態を改善するというのがカマの作用機序になります。

### 3. マグネシウム(以下、Ｍｇ)の体内での作用と体内動態

・Ｍｇイオンは種々の酵素反応における活性化因子として働きます。骨にも多く存在し体内のＭｇ量の約６０％に相当します。

・臨床上の効果としては**血圧を下げる作用、ＬＤＬコレステロールを低下させる作用、カリウムイオンと協調して心臓のリズムを調整する作用、足の痙攣を改善する作用**などが知られています。

・Ｍｇイオンは主に**腎臓で排泄**されますが、糸球体ろ過されたＭｇイオンの**約９０％**が尿細管上行脚部分で**再吸収**されます。

☛**腎機能が低下**している場合はＭｇイオンの腎排泄が滞りがちとなり、**血清Ｍｇ値が上がって**しまいます。高齢者になるほど腎機能が低下していきますから、血液検査をすることもなくカマを長期間漫然と使用すると知らないうちに血清Ｍｇ値が上昇して、１）表で示した悪影響が出てくることになります。

## 4. カマから潤腸湯エキス剤に変更になった患者さん

症例検討の話題からですが、６５歳女性、慢性的な便秘で、長年カマを処方してもらっていた患者さんです。最近、腎機能の低下が指摘され、激しい運動は避けるような指示もあったそうです。**血清シスタチンＣ**は１．１１ｍｇ／ｄＬ(基準値0.51～0.82)と**基準値より高く**、**ｅＧＦＲcys値**は５９mL/分/１．７３$m^2$と腎機能としては**軽度低下**レベルのようでしたが、**血清Ｍｇ値**が**２．６ｍｇ／ｄＬ**と１）表で示した**基準値の上限をわずかに超え**ていました(当該医療機関の基準値では上限値ジャストでしたが)。

さらに**カマの効果**も最近は**今一つ無かった**ようで、かつ**血清Ｍｇ値も高く**なってきていたため、主治医が下剤をカマから漢方薬の**潤腸湯エキス**に変更したところ、便秘症状は改善されているということでした。効果が今一つなのに**漫然とカマを利用**していると、**高Ｍｇ血症**になりかねないという症例が身近なところにも存在していたという話でした。

## 5. 潤腸湯とは

寺澤捷年著「症例から学ぶ和漢診療学」から引用すると、**潤腸湯**は**太陰病期**(陰証の第１ステージ)に利用される漢方薬で病変の主体が**腸**にあり、**虚実間証**(病邪の勢いと体の抵抗力がほぼ同程度の状態)の状態にあり、具体的には体内の**血と水が共に不足**して、皮膚につやが無くカサカサしている、手のひらや足裏にほてり等の症状がある。また腹部で**気の流れの滞り**があり、それが腹部膨満感として現れ、**腸の表層に熱証**があり、それに**水分不足**が伴うため**便秘の症状**が現れるとされます。

潤腸湯は**血を補い、陰液を増して腸内を潤し、便の通りをよくします**。体力が中等度もしくはやや低下した人、特に**老人の弛緩性または痙攣性の便秘**に用いると良いとあります。潤腸湯は１０種類もの生薬で構成されており、その大まかな役割を示すと下記のようになります。

**①血を補い、陰液を増して潤す。**
**地黄**(ジオウ)、**当帰**(トウキ)
**②腸を潤す。**
**桃仁**(トウニン)、**麻子仁**(マシニン)、**杏仁**(キョウニン)
→ カマやルビプロストンのように腸内に水分を引き込んだり、界面活性剤ジオクチルソジウムスルホサクシネートのように便表面張力を下げるイメージ

**③便通を促進する。**
**大黄**(ダイオウ)
→ ビサコジル、ピコスルファートNaやセンノシドのように大腸運動を促進するイメージ

**④気の巡りを良くして消化管運動を促進する。**
**枳実**(キジツ)、**厚朴**(コウボク)
→ モサプリド、ドンペリドン、メトクロプラミドのように消化管運動を促進するイメージ

**⑤熱証部分を冷ます。**
**黄芩**(オウゴン)

**⑥諸薬を調和する。気を益す。**
**甘草**(カンゾウ)

↑上記の下線部は**筆者の勝手**な西洋薬対比イメージです。

（終わり）

## 330）ビタミンＢ１、Ｂ６、Ｂ１２主薬製剤　（2020 年 9 月 17 日）

今回は、ある薬局さんの登録販売者学習会用資料を作成した時の話題で、対象薬はその薬局で販売している**ビタミンＢ１主薬製剤「アリナミンＡ」**（第３類医薬品）でしたが、少し話を拡げてみました。

### 1. ビタミンＢ１主薬製剤とは

一般用医薬品の中では「**滋養強壮保健薬**」に分類されます。**ビタミンＢ１主薬製剤**とは、**中心的に作用するビタミンがＢ１**という製剤で、他にビタミンＢ２やＢ６やＢ１２が配合されていてもビタミンＢ１主薬製剤と呼ばれます。どのビタミンが主薬になるかは、**１日当たりの投与量**によって決められています。この基準は厚生労働省が決めており、最新の情報は**[薬生初 0530 第 4 号]**(令和元年 5 月 30 日)に記載されています。主薬となるビタミンＢ１が**フルスルチアミン**の場合、１日量が**５ｍｇ～１００ｍｇ**の間と規定されており、**アリナミンＡ**の場合は**最大量の１００ｍｇ**になります。

さらにアリナミンＡには**ビタミンＢ２**(12mg)、**ビタミンＢ６**(20mg)、**ビタミンＢ１２**(60μg)、**パントテン酸カルシウム**(15mg)が配合されていますが、ビタミンＢ１の作用の**補佐薬の位置付け**のため、１日当たりの含有量は、それぞれが主薬を務める場合より**低用量**になっています(下表参照)。

| 成分名 | 主薬を務める場合の１日量 | 補佐薬を務める場合の１日量 |
|---|---|---|
| **フルスルチアミン（Ｂ１）** | ５ｍｇ～**１００ｍｇ** | １ｍｇ～２５ｍｇ |
| **リボフラビン（Ｂ２）** | ２ｍｇ～**３０ｍｇ** | ２ｍｇ～１２ｍｇ |
| **ピリドキシン塩酸塩（Ｂ６）** | １０ｍｇ～**１００ｍｇ** | ５～５０ｍｇ |
| **シアノコバラミン（Ｂ１２）** | ６０μｇ～**１５００μｇ** | １μｇ～６０μｇ |
| **パントテン酸カルシウム** | | ５ｍｇ～３０ｍｇ |
| **トコフェロールｺﾊｸ酸ｴｽﾃﾙ（Ｅ）** | １００ｍｇ～**３００ｍｇ** | １０ｍｇ～１００ｍｇ |
| **ガンマ・オリザノール** | | ５ｍｇ～１０ｍｇ |

### 2. 滋養強壮保健薬とは

登録販売者用テキストで定義をみると**『体調の不調を生じやすい状態や体質の改善、特定の栄養素の不足による症状の改善又は予防』**に使われる薬とあります。

アリナミンＡの添付文書を見ると次のような２つの適応症が書かれています。

①次の諸症状の緩和：**筋肉痛、関節痛（腰痛、肩こり、五十肩など）、神経痛、手足のしびれ、便秘、眼精疲労**

☛**顕著なビタミンＢ１不足**による**特定部位の症状に対する効果**に限定されると解釈できます。

②次の場合のビタミン**Ｂ１**の補給：**肉体疲労時、病中病後の体力低下時、妊娠・授乳期**

☛ちなみに『滋養強壮、虚弱体質の改善、病中病後の栄養補給』が目的であれば**医薬部外品**となります。

### 3. ビタミンＢ１、Ｂ６、Ｂ１２主薬製剤とは

最近、テレビのＣＭ(ひょっとしたら北陸エリア限定かもしれませんが)を見ていましたら**リョウシンＪＶ錠**が通信販売薬として紹介されていました。また先日の北日本新聞(富山県の地方紙)では『お得な価格設定にしてあるので、直ぐに手続きを』という広告が出ていました。私がその記事の中で個人的に注目したのは**「噂の開発者(富山常備薬グループ商品開発事業部部長鈴木健二)が語る!!６５歳以上の３人に 1 人が悩むひざ・腰・肩の痛みに着目！そのツライ痛みに！両親(ﾘｮｳｼﾝ)への思いから生まれた医**

**薬品。『痛み⇒痛みをかばい運動不足⇒筋力低下⇒痛みが悪化』という痛みの悪循環を断つ！筋肉や神経組織に栄養を補給(ﾌﾙｽﾙﾁｱﾐﾝ、ﾊﾟﾝﾄﾃﾝ酸ｶﾙｼｳﾑ)、血液の循環を促し痛みを緩和(ﾄｺﾌｪﾛｰﾙ)、自律神経や末梢神経等の働きを助け痛みを緩和(ﾋﾟﾘﾄﾞｷｼﾝ、ｼｱﾉｺﾊﾞﾗﾐﾝ、ｶﾞﾝﾏｵﾘｻﾞﾉｰﾙ)。４つの成分が国内承認基準の最大量配合、良心(ﾘｮｳｼﾝ)的価格へのこだわり１日６７円で健やかな毎日」**などでしょうか。

前置きが長くなりましたが、この**リョウシンＪＶ錠**が**ビタミンＢ１、Ｂ６、Ｂ１２主薬製剤**になります。つまり前ページの表の主薬としての**Ｂ１、Ｂ６、Ｂ１２の１日最大量**が含まれている製品になります。ちなみに発売元は**富山常備薬グループ**となっていますが、製造販売元は寧薬化学工業株式会社という**奈良県の会社**になっています。**クスリの富山**は配置薬として江戸時代から知られ、業界は現在衰弱傾向ですが富山県内には配置薬の製薬会社が残っていると聞きます。リョウシンＪＶ錠はいかにも**富山の薬だ**の印象を与えつつも作っている場所は**奈良県**の製薬会社なのです。京都府も配置薬業が盛んな地ですが、富山県出身の人達も大勢活躍していますので富山流と言えるでしょう。一方、奈良県は奈良県で独自の配置薬業が発展していたという歴史があります。奈良県と富山県がどこかで協力しあっているのかもしれませんが、あいにくとその詳細は私の知るところではありません。

**噂の開発者**の鈴木氏も私は存知あげませんが、この３成分主薬製剤は**他にも存在**しており、有名どころとしては先に挙げた武田のブランド品で**アリナミンＥＸプラス**があります。成分と用法・用量は**リョウシンＪＶ錠と全く同じ**で、相違点は**アリナミンＥＸプラスが１５歳以上**からの使用で、**リョウシンＪＶ錠は１１歳以上**から利用できる点でしょうか。ただ謳い文句の対象が**６５歳以上**の高齢者とありますから、実質的に１１歳以上はさほどの利点にはならないでしょう。どちらが先に開発されたかは分かりませんが、**適応症**も添付文書から見ると**両者とも同じ**で次のようになっています。

①次の諸症状の緩和：**筋肉痛・関節痛(腰痛、肩こり、五十肩等)、神経痛、手足のしびれ、眼精疲労**
　☛両者ともアリナミンＡにあった便秘がありません(Ｂ１には腸管運動促進があったのですが)。

②次の場合のビタミン**Ｂ１、Ｂ６、Ｂ１２**の補給：**肉体疲労時、病中病後の体力低下時、妊娠・授乳期**
　☛アリナミンＡではビタミンＢ１だけでしたがＢ６とＢ１２が追加になっています(当然ですが)。

※リョウシンＪＶ錠の宣伝文句にある**ひざ・腰・肩の痛み**はあくまでも**極端なビタミン摂取不足**に伴う痛みであり、通常の食生活でどれほど極端なビタミン不足が生じるのか疑問を感じざるを得ません。添付文書に書かれているように**１ヶ月をめど**にして**効果が無い**なら医師、薬剤師に相談して**止めるべき薬**でしょう。だらだらと続けてメーカーが喜ぶだけのクスリの臭いがします。

## 4. 価格について

近所にあるドラッグストアのウェルシアを覗いてみると、上記で紹介した２剤の他に『アリナミンＥＸプラスと同じ内容なのに**安い**』という謳い文句の**皇漢堂の「新パワーアクトＥＸ」**という薬もおいてありました。一方のリョウシンＪＶ錠は店舗販売ではなく**通販タイプ**なので**送料**がかかります。**１錠**あたりの税込み価格を示すと次のようになります(１回量は３製品とも２～３錠です)。

**リョウシンＪＶ錠：３１．９円(初回限定、送料**込み)⇒２回目(２ヶ月目から)は**５４．４円**
**アリナミンＥＸプラス：３４．７円　　新パワーアクトＥＸ：１４．８円**

☛**リョウシンＪＶ錠**は最初だけ安く、その後は高くなるという決して**良心**的な価格設定では無いことが分かります。店舗に行かなくてもよい利便性との費用対効果をどう考えるかでしょうか？

(終わり)

## 329）ファージの話　（2020 年 9 月 13 日）

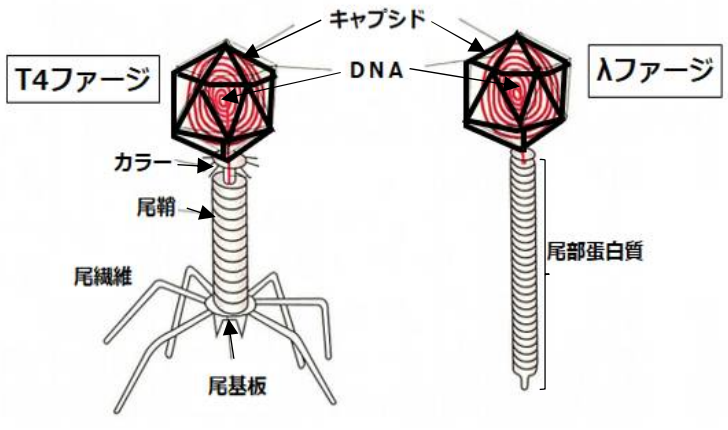
抗生物質がらみで細菌について調べていた時に、グラム陽性桿菌の一つ**ジフテリア菌**は**ジフテリア毒素**を産生するのですが、この毒素は**βファージを保有する菌のみが産生**するという記載を見ました。

大学時代、何の授業でどんな内容だったか忘れましたが、たまたまファージの形に似た模様のシャツを着ていた私は数名の女性陣からファージ君などとからかわれた記憶がよみがえってきました。分子生物学では重要な物質？ですが記憶の彼方に飛んでしまっていたので今回は自分なりの復習になります。

### 1. ファージとは

正式には**バクテリオファージ(bacteriophage)**と呼ばれる**ウイルス**の１種になります。今世界的に大流行をしているコロナウイルスと異なり、基本的に**細菌にのみ感染**するウイルスになります。**細菌**(bacteria)を**食べる**(phagos)というのが語源だそうです。

多くの種類が知られており、形状も様々ですが、正二十面体の頭部蛋白質(キャプシド)内に遺伝子をもち、さらに蛋白質でできた尾っぽが伸びており、その先に足が生えたようなまるでロボットのような形をしたファージも存在しています。遺伝子はＤＮＡまたはＲＮＡで、二本鎖ＤＮＡを遺伝子にもつファージが多いようです。参考にした書籍に載っていた代表的なＴ４ファージとλファージを一部改変して図示しておきます。




### 2. ファージのライフサイクル

一般のウイルスと同様に宿主となる**細菌がいないと増殖ができません**。細菌にファージが取り込まれると細菌がもつ酵素や場所を利用して増殖し、やがて細菌を壊して外に飛び出します。

しかし、ファージの中には細菌に感染して次々と増殖して細菌を破壊していく(**溶菌**)タイプとは別に、細菌のＤＮＡに組み込まれるだけで大した悪さをせず、細菌の増殖と同時にファージＤＮＡが細菌のＤＮＡの中で受け継がれていくタイプもあります。この現象をファージの**溶原化**と呼んでいます。以下は**λ(ﾗﾑﾀﾞ)ファージ**の**大腸菌**への感染例になります(特に②と③の記載部分)。

**①感染**：ファージの種類によって感染可能な細菌は異なりますが、ファージの足の部分や尾っぽの先端にある分解酵素が細菌の周囲にある莢膜、外膜、細胞壁などを破壊し細胞膜に孔をあけて、キャプシド内にあるＤＮＡが尻尾の空洞部分を通って細菌内に注入されます。ここから溶原化コースか溶菌コースに分かれます。

**②溶原化コース**：キャプシド内のＤＮＡは直線状でしたが、細菌内に注入されると環状になります。ファージＤＮＡ由来酵素のインテグラーゼが合成されて、細菌の環状ＤＮＡの中にファージの環状ＤＮＡが組み込まれて一つの合体型環状ＤＮＡができます。このファージＤＮＡ部分はリプレッサーと呼ばれる蛋白質により転写が抑制されて細菌内で悪さをすることはありません。細菌が分裂するごとにファージのＤＮＡを含んだ環状ＤＮＡも複製され、細菌と共存しながら増殖していきます。

☞冒頭で紹介した**ジフテリア菌毒素**はこの溶原化したファージＤＮＡ情報の一部から産生され

ている蛋白質なのかもしれません。ジフテリア菌には悪影響を及ぼさないのに、人間には悪さを引き起こすようです。

**③溶菌コース**：大抵のファージは感染した細菌の中で増殖し、細菌を溶菌させて、外部へとファージの子供達を放出し次の細菌へ感染していきます。つまり細菌内に注入された直線状ＤＮＡが宿主細菌の酵素などを利用してファージ特有のＤＮＡと蛋白質を合成し、子孫ファージをどんどんと合成していきます。５０～１０００個のファージができあがると細菌の細胞壁を溶解するリゾチームを合成するようになり、子孫ファージが細菌外へと飛び立ちます。

溶原化していたファージも特殊な環境下で溶菌コースをたどる場合があります。たとえば強い紫外線を大人しくファージを保有していた細菌に照射すると環状ＤＮＡに組み込まれていたファージＤＮＡが切り離されて直線状となり、溶菌コースをたどることになります。溶原化状態で安定した状態だった細菌は一気に溶菌してしまいます(λファージの１回の溶菌サイクルは２０～６０分で終了します)。

## 3. 余談

ファージとはどんな物だったかという復習なので、特にまとめはないのですが、細菌を特異的に攻撃し溶菌するという性質を利用し、抗生物質の**多剤耐性菌への応用**を考えている研究者もいるそうです。

ところで、ファージを含めて核酸と蛋白質、一部は脂質で構成される**単純な構造体**である**ウイルス**はいつ地上に出現したのでしょうか？以下、**空想話**になります(つまり読まれなくても良い部分です)。

**①地球は４６億年前に誕生し、３６億年前には原核細胞(いわゆる細菌類)が誕生する。**

☛**１０億年**という気の遠くなる期間で原核細胞を構成する要素が徐々に出来上がったのでしょう。

**②構成要素はブドウ糖のような単糖、アミノ酸、脂肪酸、塩基類などで、最初の数億年を費やしてＣ，Ｈ，Ｏ，Ｎという元素を利用して偶然の化学反応の結果として合成された。**

☛さらに数億年を費やして、それらの物質が相互作用をして多糖類、蛋白質、脂質類、核酸(ＤＮＡやＲＮＡ)等の**より単純形の高分子化合物**を**偶然の化学反応**の結果として合成した。

**③この段階で蛋白質と核酸が相互に作用して一つの塊を作り上げ、それが今のウイルス原型となった。その時期には原核細胞はまだ存在しないのでウイルス原型は海を漂うただの一物質に過ぎなかった。**

☛やがて脂肪の膜が形成され核酸やアミノ酸や糖類を脂肪膜で包み込む物体が出来上がった。そして数億年をかけてその袋状の物体は自己複製が可能な状態となった。**原核細胞**の誕生だ。また触媒機能を持つように変化した**酵素蛋白質**の存在が種々の化学反応を生合成反応として促進化させた。

**④原核細胞(細菌)ができると、それまでただの物質でしかなかったウイルスが細菌内に浸入し細胞内の道具を使って増殖し、やがて細菌自体を破壊して菌外へ大量にウイルスが放出されるようになった。ファージの誕生だ。原核細胞が誕生した２０億年もの後に真核細胞が誕生する。ここでもウイルスは真核細胞に対して同じような行動を起こし始める。いわゆるウイルスの誕生だ。**

☛または、原核細胞や真核細胞が誕生する前にウイルスが存在したのではなく、それらの細胞が死んだ際にできる**核酸や蛋白質の断片**がウイルス粒子へと**たまたま変化**したのかもしれない。

（終わり）

## 328）利尿薬と血清Ｃａ値　（2020 年 9 月 4 日）

今回は利尿薬の副作用症例学習会の準備をしていた時に調べた内容になります。よく知られている利尿薬として「**ループ系利尿薬**」と「**サイアザイド系(類似含む)利尿薬**」があります。薬理の本を見ていますと「**ループ系**」は**血清Ｃａ値を下げる**ので骨粗鬆症傾向のある高齢者には不向きで、「**サイアザイド系**」は**血清Ｃａ値を上げる**ので骨粗鬆症傾向のある高齢者には有用だという記載が出てきました。

### 1. 添付文書での両系統の電解質に関する副作用

上記の利尿薬の電解質関連副作用は**低Ｎａ血症、低Ｋ血症、低ＣＩ血症**が共通にありますが、いくつかの利尿薬(おそらく全てだと思うのですが)を選択して比較すると下記表のようになりました。

| 分類 | 一般名(商品名) | 低Na血症 | 低K血症 | 高K血症 | 低Cl性[1] アルカローシス | 低Ca血症 | 高Ca血症 | 特背注意[2] (高Ca血症) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ループ系 | フロセミド(ﾗｼｯｸｽ) | ● | ● | － | ● | ● | － | － |
| | ブメタニド(ﾙﾈﾄﾛﾝ) | ● | ● | － | ● | － | － | － |
| | アゾセミド(ﾀﾞｲｱｰﾄ) | ● | ● | － | ● | － | － | － |
| | トラセミド(ﾙﾌﾟﾗｯｸ) | ● | ● | ●[3] | ● | － | － | － |
| サイアザイド系(類似含む) | トリクロルメチアジド(ﾌﾙﾒｼﾞﾝ) | ● | ● | － | ● | － | ● | ● |
| | ヒドロクロロチアジド(ｼﾞｪﾈﾘｯｸ薬、配合薬) | ● | ● | － | ● | － | ● | ● |
| | ベンチルヒドロクロロチアジド(ﾍﾞﾊｲﾄﾞ) | ● | ● | － | ● | － | ● | ● |
| | インダパミド(ﾅﾄﾘｯｸｽ) | ● | ● | － | ● | － | ● | ● |
| | トリパミド(ﾉﾙﾓﾅｰﾙ) | ● | ● | － | ● | － | ● | ● |
| | メフルシド(ﾊﾞｲｶﾛﾝ) | ● | ● | － | ● | － | —[4] | ● |

1) **低ＣＩ性アルカローシスと代謝性アルカローシス**は同じ意味ととらえて分類した。

2) **特背注意**：**特**定の**背**景を有する患者に関する**注意**(**旧：慎重投与**)で、ここでは「高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進の患者(血清カルシウムをさらに上昇)」を意味する。

3) **トラセミド**：動物実験では**抗アルドステロン効果**が認められており、その作用が高Ｋ血症という副作用に反映されたと推測される。

4) **メフルシド**：副作用の項目には上がっていないが慎重投与に**カルシウム貯留作用**ありの記載がある。

以上のように、利尿薬の作用機序の特徴から**低Ｎａ血症、低Ｋ血症、低ＣＩ血症**は**全て**の利尿薬に共通した副作用であることが分かります。ただし、Ｃａに関しては**ループ系のフロセミドのみが低Ｃａ血症**の記載があり、その他のループ系での記載はありませんでした。

一方の**サイアザイド系は全て**の薬剤に**高Ｃａ血症**もしくはＣａ貯留の記載があり、高Ｃａ血症の患者には注意して投与する旨の記載すらありました。

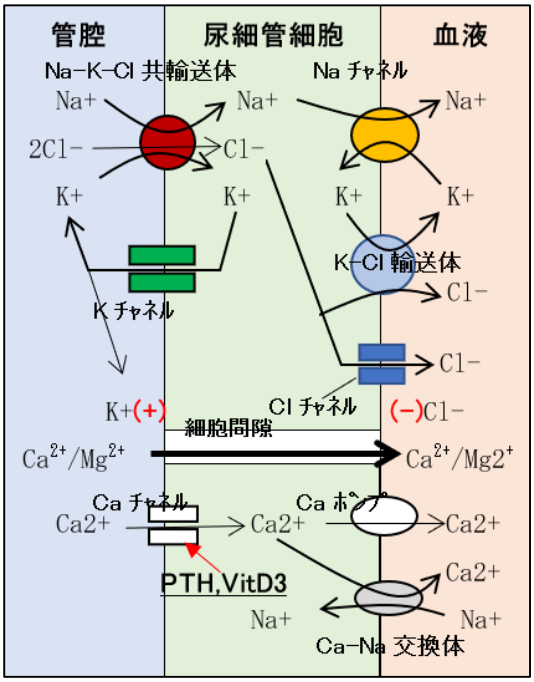
**Ｃａ関連の副作用ではループ系よりもサイアザイド系でより注意**をする必要がありそうです。

### 2. 血清Ｃａ値に及ぼす作用機序の考察

各利尿薬の作用機序は**ループ系**が**ヘンレ係蹄上行脚**に存在する**Ｎａ－Ｋ－ＣＩ共輸送体の阻害**作用、**サ**

**イアザイド系**が**遠位尿細管**に存在する**Ｎａ－Ｃｌ輸送体の阻害**作用という事実は周知のことと思います。

各部位をガイトン生理学にあった図を自分なりに改変すると次のようになります(かなりゴチャゴチャな図になってしまいましたが)。




## ①ヘンレ係蹄上行脚(右上図)

・Ｎａ-K-Ｃｌ共輸送体でＮａ，Ｋ，Ｃｌは再吸収される。

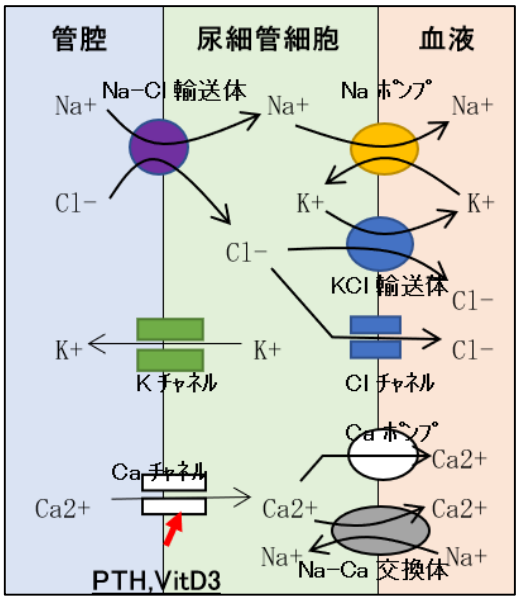
⇒$Na^+$と$Cl^-$はさらにＮａポンプ、輸送体、チャネルを通じて血中へ移動する。$K^+$は管腔側に開くＫチャネルを通じて管腔へと移動しやすい。

⇒**細胞間隙**の管腔側は$K^+$により**＋傾向**、血液側は血中へ移行した$Cl^-$により**－傾向**となり**電位差**が生じる。

⇒管腔にある$Ca^{2+}$が**＋への反発**と**－への吸引**で**細胞間隙**を**血液側に移動**する。

・上記とは別に**副甲状腺ホルモン(PTH)**や**活性型ビタミンＤ$_3$**により活性化される**Ｃａチャネル**が管腔側に存在し細胞内に移動した$Ca^{2+}$はさらにＣａポンプや交換体により**血中へ移動**する。

＊**ループ系の作用**：共輸送体を阻害するため$K^+$と$Cl^-$による**電位差が出来にくくなり**、$Ca^{2+}$の血中への移動が弱まり**低Ｃａ血症**傾向になる。他方**Ｃａチャネルは温存**されるので、ループ系の**Ｃａ再吸収阻害効果は限定的**になると思われ、ループ系の低Ｃａ血症は臨床上さほど問題にならないものと考えられる。しかしフロセミドのみに副作用が指摘されているのは**フロセミド**の共輸送体阻害作用が他のループ系より**強い**ことを推測させます。




## ②遠位尿細管(右下図)

・Ｎａ-Ｃｌ輸送体でＮａとＣｌは再吸収される。さらにＮａポンプ、輸送体、チャネルを通じて血中へと移動する。

・$Ca^{2+}$はＣａチャネル、ポンプや交換体を通じて血中へと移動しやすい状態になっている。

＊**サイアザイド系の作用**:輸送体の阻害で尿細管細胞内$Na^+$濃度が下がるため、Ｎａ-Ｃａ交換体が活性化して**血中の$Na^+$を細胞内に移動**させる。交換に**$Ca^{2+}$が血中へ移動**しやすくなり、**高Ｃａ血症**を導く。

以上からサイアザイド系の方がループ系より血中Ｃａ濃度に影響を及ぼしやすいと考えられました。

(終わり)

## 327）継ぎ足し続けた秘伝のタレ　（2020 年 8 月 29 日）

酉須木太郎は日夜工夫を重ねて独自の焼き鳥のタレを開発した。そして焼き鳥屋『とりすき』を開業したのが今から５０年前である。彼は自分が開発したタレを初日に１０Ｌ用意した。毎日平均５Ｌが消費されたため、彼は毎日５Ｌ分のタレを作っては前日分に作ったタレに継ぎ足してよく混ぜ込んで翌日の営業に使用した。当時週休二日の制度はなかっただろうが、彼は週５日間営業し何年も働き続けた。やがて彼は息子の酉須木二郎に店を継がせた。さらに二郎は昨年息子三郎に店を継がせた。焼き鳥屋『とりすき』のタレは祖父太郎が開発した当時そのままのレシピを守り、創業当初からの方法で継ぎ足し続けられ、いつしか世間は『とりすき』のタレを“秘伝のタレ”と呼ぶようになった。

「創業当初から継ぎ足し続けられた秘伝のタレの味は他の店の味とは違う！」常連の客は異口同音にそう感想をもらすのだった。

### 1. 創業当時のタレは現在も影響を与えているのか？

創業当時のタレは１０Ｌでしたが、翌日には減った５Ｌ分が新しいタレに代わっています。１日あたり平均５Ｌずつ入れ替わりが行われたとすると、ｎ日後、１日目に作ったタレは$10L\times(1/2)^{n-1}$まで減っています。週５日間の営業としてざっくり１年で２６０回継ぎ足したとします。これが５０年間続きましたから合計１３，０００回継ぎ足し続けた計算になります。

すると創業当時のタレは$10L\times(1/2)^{13000-1}=8.1\times10^{-3913}L$となりました。直ぐにはピンとこないベキ数になりましたが、はっきり言ってこれは**ゼロ**です。太郎じいさんが作った初日のタレは孫の三郎君の手元には全く残っていないと言って良いでしょう。では三郎君の手元にあるタレの中に父親二郎から受け継いだタレはどれだけ残っているでしょうか？

あえて計算する迄も無く、今日用意したタレの中には三郎君が今日作ったタレが５Ｌ、昨日作ったタレが２．５Ｌ、一昨日作ったタレが１．２５Ｌ、その前の日に作ったタレが０．６２５Ｌ、さらにその前の日に作ったタレが０．３１２５Ｌ・・・と入っています。この１週間で作ったタレで９９．２％が占められているのです。はっきり言って今、焼き鳥屋『とりすき』で利用されている秘伝のタレはほぼ３代目の孫の三郎がこの１週間で作ったタレで占められているわけです。

### 2. 何でとりすきの秘伝のタレの味を顧客が讃えているのか

初代の太郎じいさんの作ったタレのレシピを２代目、３代目が忠実に再現できているからに他なりません。今、継ぎ足し続けた秘伝の味の中には初代や２代目の味は全くなく、３代目がせいぜいでこの１週間で作ったタレの合体品でしかないわけですが、秘伝の味として評価されるのは初代の最初のレシピを頑固がつくほど真面目に守ってきた成果と言えます。日々の客の提言におもねることなく、貫き通した素晴らしき職人気質だといえると思います。

（終わり）

## 326）学習のピラミッド　（2020 年 8 月 27 日）

今回は薬の話とは離れた話題になります。数年前にとある薬局さんのＢＳＣ研修会に参加させてもらった時に講師の方が示されたスライドの内容です。なるほどと思ったのでいくつかの研修会の際にも利用させて頂いている内容でもあります。

### 1. ＢＳＣとは

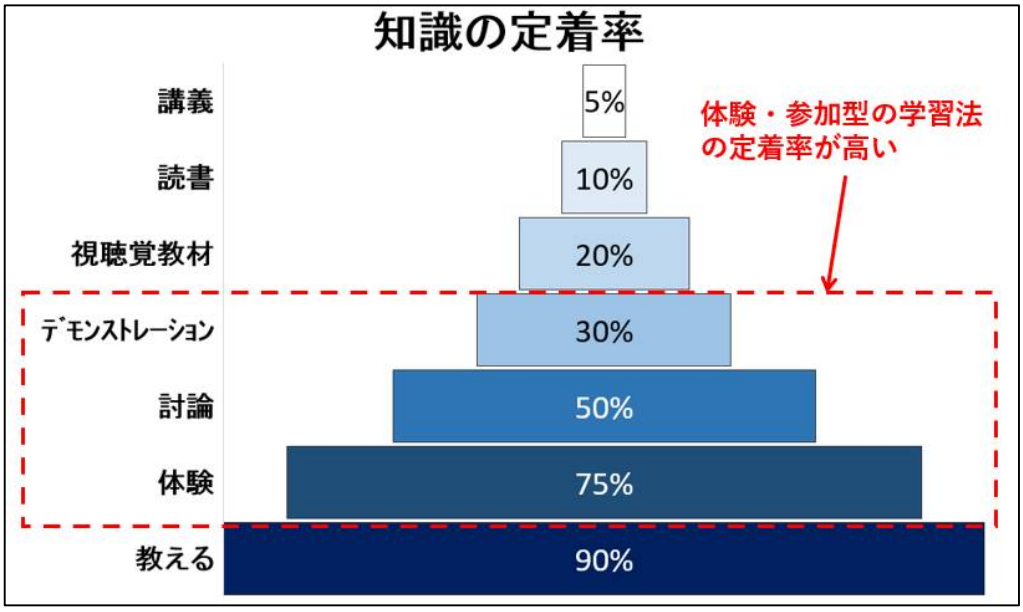
そもそもＢＳＣとは何か？ですが、Balanced Scorecard(バランスド・スコアカード)の略で、元々は**経営戦略**を達成するために現状の業績評価をし、今後の経営戦略の目標づくりを可視化しながら作り上げていくシステムになります。その手法を医療の世界でも活用しようとする**日本医療ＢＳＣ研究学会**もあります。実際にＢＳＣの手法を利用されている病院(保険薬局では少数と聞いています)も多いのではないでしょうか。今回の話はＢＳＣそのものではなく、学習方法別の知識の定着率についてになります。

### 2. 知識の定着率とは

読者の皆さんもこれまで様々な事柄を学習してきたと思いますが、実際に自分の知識の中に落とし込めた内容はどれほどあるでしょうか？学校の講義にしても多くの教師が課程に則りながらも教えてくれたはずですが、彼らの話の内容がどれだけ我々の脳内に定着したでしょうか？

確かにユニークな先生もいて、印象に残る授業もありましたが、最終的には試験のために教科書やノートを熟読して理解してきたような気がします。

今回の資料はこの分野の第一人者の一人である日本大学商学部教授の高橋淑郎先生を招いた時の研修会資料からになりますが、知識が定着しやすい学習方法を比較したグラフになります。




・学習の方法を上から、**講義、読書、視聴覚教材、デモンストレーション、討論、体験、教える**という７分類にした時、**講義**による知識の定着率は最も低くて**５％**、**教える**(家庭教師的な感じか？)は**９０％**と最も高くなっています。

☛研修会での結論は、デモンストレーションから体験までの、**自分自身が参加する形式の学習による知識の定着率が高い**というもので、ＢＳＣ研修会も各自の参加形式で行われたのでした。

### 3. 自分の業務を振り返る

私自身もこれまで様々な講義、学会発表、講演会、研修会などに参加してきましたが、印象に残り続

けるのは、自分自身が興味を持っている分野であっても、興味を引きつける上手な話し方をする教師や講演者(面白かったなと思うだけで内容が残ってない場合もありますが)の講義は、グラフでは５％程度の定着率ですが印象に残ります。そしてスモールグループディスカッション(ＳＧＤ)を含むグループ研修型の内容は割と頭の中に残っているように思います(グラフの討論と体験に相当)。さらに頭の中に残っていることは後で自分で調べてみようというキッカケにもなるので有用だと思っています。最終的には自分で調べて納得しないと真の知識の定着にはつながりません。さらにそれらを人のために活かせることができれば最高と言えるでしょう。

**①あだちＰＡＳ企画を作ったきっかけ**

潜在的に薬剤師は勉強したがっているという前提で、大手チェーン薬局では充実した研修システムがありますが、私が関与していた小規模な薬局グループでは限界があります。また様々な業務環境や家庭環境もあり公的な研修会に参加できない薬剤師もいます。そこで考えついたのが各薬局のわずかな空き時間を狙ってこちらから押しかけて短時間学習会を実施するというものでした。要するに家庭教師型学習会の押し売り業です。講義形式になりがちですが、相手とのマンツーマン形式になるので、疑問点などを出し合い、分からない時は調査して後日に回答を連絡するという形です。単なる講義よりは知識の定着率は良いかなとは思いますが、相互の人対人の相性もありますので、独立した形にはしましたが、かつて私が関与していた薬局法人限定で始めたわけです。内容も病気と薬の解説から実際の薬歴検討や雑誌の症例問題を独自に検討するなどと変遷をしながら、登録販売者用に事務職員も交えて店舗で販売している一般用医薬品の解説も適宜加えながら、細々と今も続けています。

**②大学非常勤講師での工夫**

大学病院勤務時代から非常勤講師の立場で病院薬剤部教授の授業の一部をお手伝いしていますが、私が保険薬局に移ってからは保険薬局の立場から医療薬剤学を考えるというテーマで実施しています。薬学部３年生対象の必須科目だったので、６年制になってからは薬剤師資格を取得できる６年制の学生とそうではない４年制の学生の混成授業になりました。私のテーマからすると４年制の学生達に興味をもてなさそうな印象があったので単なる講義形式だと彼らは絶対寝ると思い、なるべく学生が授業に参加できる形に持ち込もうとしました。

1) **〇×形式問題プリント配布**：期末試験でも取り上げる問題で、私の講義の話題を２０問の１行〇×問題にしたプリントを配布します。私の講義を聴きながら〇×を付けていく形式です。いつその話題が出てくるか分からないので、眠っていられない(ぐっすりとお休みになっている学生もいますが)。

2) **インタビュー形式**：講義時間の関係上、数多くはできませんが、マイクを片手に学生の席の間に入り込んで、どう思いますか？と問いかけていきます(さすがにお休みにはなれないようです)。

これまでの薬剤部長の話では、私の講義は学生からは好評だという評価を受けているようですが、５年生時の学外保険薬局実習の時に、たまたま出会った学生達に私を覚えているか？と聞いてみると半数は私を全く覚えておらず、残りの学生達も同じ名字だった前薬剤部長との区別が付いていなかったりと、講義直後の学生による講義評価と２年後の記憶には**かなりの解離**があるように感じています。しかし、この結果はそれなりに興味深い結果だと感じています。

（終わり）

## 325）抗がん剤投与の体表面積利用　（2020 年 8 月 18 日）

抗癌剤の副作用関連症例学習会資料を作成していた際に改めて感じた内容です。多くの抗癌剤の投与量は**体表面積**を利用します。一般に薬は１日量を１又は２個**固定**して症状に合わせて適宜増減したり(有効血中濃度域が比較的広い薬は多くの人に対応できると本ニュース３００号で少し取り扱いました)、**体重(kg)あたりの投与量**(特に乳幼児対象)を設定したりしています。薬が過量投与にならないようにするためにも体重換算量は有用だと思われます。血液量は体重のおよそ８％で、体重は血中濃度に相関するはずだからです。しかし調べてみると循環血液量は体表面積と相関するとか、体表面積で計算した方が体重差による誤差が出にくい等の記載があります。特に抗癌剤のような有効性と副作用が背中合わせのような薬では、体重のみで投与量を設定するのはリスクが大きくなるらしいのです。

### 1. 肥満患者の投与量設定

菅野彊著「わかる臨床薬物動態理論の応用;医薬ジャーナル社(2001 年);46p」では**理想体重の１３０％以上**になると投与量の**体重補正が必要**との解説がされています。R.Wurtz らの報告(1997 年 PMID:9243045)の引用と思われますが、原著も含めた換算式を示すと以下になります。

男性の理想体重=50＋2.3×(身長 cm－152.4)/2.54

女性の理想体重=45.5+2.3×(身長 cm－152.4)/2.54

**補正体重=各理想体重+０．４×(現体重－各理想体重)**

たとえば、身長１９０ｃｍ、体重**２８０ｋｇ**のお相撲さんにゲンタマイシン注射をする際の投与量は１日３mg/kg を３分割するので、１日量は**８４０ｍｇ**にもなりますが果たしてこれで良いかが問題です。理想体重は上式より**８４ｋｇ**になりますから、かなりの体重オーバーで**補正体重の式**から**１６２．４ｋｇ**相当と考えるべきで、１日投与量は**４８７ｍｇ**で始めた方が無難であろうという話になります。

お相撲さんの体重という極端な例で紹介しましたが、昔から**体重のみで投与量を設定すると過剰投与になりかねない**と指摘されていたわけです。体重のうち**脂肪の存在比率**が大きく影響していそうです。上式は体重ばかりでなく**身長**も関連する式になっていますが、**体表面積**を求める式でも**身長と体重**が絡んできます。代表的な体表面積計算式の DuBois(ﾃﾞｭﾎﾞｱ)の式は次のようになります。

**体表面積**($m^2$)=71.84×[**身長**(cm)]$^{0.725}$×[**体重**(kg)]$^{0.425}$×$10^{-4}$

個人の体型は身長と体重で見た方が無難と言えるでしょう。体表面積と投与量の関係も極端な例で考えた方が理解しやすいかもしれません(以下、私なりの極端例の話になります)。

### 2. 体重による投与量と体表面積による投与量の違い

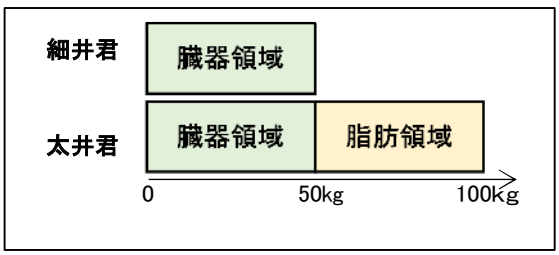
**①人の体を大胆に、臓器領域と脂肪領域の２つに分けます。**

**臓器領域**：薬が**効果**と**副作用**を発揮する場所。**脂溶性薬剤と水溶性薬剤の両方**が入っていける。

**脂肪領域**：薬があっても何も効果を発揮できない場所。**脂溶性薬剤**しか入っていけない。

**②身長が１７０ｃｍと同じ細井君(体重５０ｋｇ)と太井君(体重１００ｋｇ)を紹介します。**

細井君の体は臓器領域のみの５０ｋｇで構成され、太井君は臓器領域と脂肪領域が５０ｋｇずつで構成されるとします。細井君と太井君のイメージ図は次のようになります。




**a. 抗癌剤Ａの１日投与量が１０ｍｇ/ｋｇの場合**

体重換算投与量の薬剤ですから、細井君の投与量は 10mg×50kg⇒**５００ｍｇ**となり、太井君の投与量は同様にして**１０００ｍｇ**になります(ここでは**臓器領域量**

５００ｍｇが治療上**適量**とします)。さらに抗癌剤Ａが**脂溶性**の場合と**水溶性**の場合を考えます。

**(1)脂溶性薬剤の場合**

細井君は臓器領域しかないので臓器領域に５００ｍｇが入ります。太井君の場合は臓器領域、脂肪領域とも配分量に違いはありますが双方に総量で１０００ｍｇが入ります。おそらく脂肪領域に多めに入るでしょう(＞５００ｍｇ)。

**(2)水溶性薬剤の場合**

細井君の臓器領域に５００ｍｇが入ります。太井君の場合、水溶性薬剤は**脂肪領域に入れない**ので臓器領域に１０００ｍｇが入ります。つまり抗癌作用の発揮する臓器領域に細井君の２倍量の薬が入ってしまいます。

**b.抗癌剤Ａの１日投与量が３１８．７ｍｇ／$m^2$の場合**

体表面積換算投与量の薬剤ですから、細井君の体表面積はデュポアの式から１．５６９$m^2$なので１日５００ｍｇの投与量、太井君の体表面積は同様に２．１０６$m^2$なので１日６７１ｍｇの投与量になります。

**(1)脂溶性薬剤の場合**

前項と同様に考えて、細井君の臓器領域に５００ｍｇ(同じ量になるよう投与量は予め調整しました)、太井君には臓器領域と脂肪領域に総量６７１ｍｇが入り、そして脂肪領域には多めに入るでしょう(＞３３６ｍｇ)。

**(2)水溶性薬剤の場合**

前項と同様に考えて細井君の臓器領域に５００ｍｇ、太井君の臓器領域のみ抗癌剤Ａの全量６７１ｍｇが入ります。

☛以上を一覧表にまとめると以下のようになります。

| 事　例 | 体重別：脂溶性 | | 体重別：水溶性 | | 表面積別：脂溶性 | | 表面積別：水溶性 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 分布部 | 臓器 | 脂肪 | 臓器 | 脂肪 | 臓器 | 脂肪 | 臓器 | 脂肪 |
| 細井君 | 500mg | | 500mg | | 500mg | | 500mg | |
| 太井君 | <500mg | ＞500mg | 1000mg | 0mg | <336mg | >336mg | 671mg | 0mg |

## 3.まとめ(臓器領域量５００ｍｇを適切量とした観点から見ていきます)

・脂溶性抗癌剤の場合、体表面積投与量では肥満者の必要な薬用量が**３割以上減少**します**(336/500)**。

☛脂溶性薬でも代謝後に水溶性となり活性をもつ場合は減少率が低くなると考えられます。

・水溶性抗癌剤の場合、体重投与量では肥満者には必要量の**２倍量(1000/500)**が入り、副作用リスクが高まると予想されます。体表面積投与量では肥満者であっても**１．３倍程度(671/500)**の増加に収まっているので副作用発現リスクは体重投与量より軽減されます。

・今回は極端な例で考えましたが、体表面積による投与量設定は体重による投与量設定と比べると**過量になりにくい**傾向があると感じられました。したがって抗癌剤のような**安全域の狭い薬剤**では**体表面積による投与量設定**が体重による投与量設定よりも**副作用リスクを軽減**する可能性がより高い(のではないか？)というのが今回のまとめです。

(終わり)

## 324）緑内障と抗コリン薬　（2020 年 8 月 8 日）

刑事事件における**裁判有罪率**は**９９．９％**というＭＪ主演の弁護士のテレビ番組が数年前にあり、少し前になりますが日本のコロナ感染における抗体**非獲得率**が**９９．９％**という報告もありました。学校のテストで個々人が１００点を取れても、様々な人が関与する人間生活の中で何かの１００％達成は中々困難なようです。今回は先月の緑内障症例問題検討学習会中にでた質問からの話からになります。

### 1. 緑内障患者さんへの抗コリン薬の投与注意について

**閉塞性**隅角緑内障への**抗コリン薬**の投与は隅角をますます狭めて房水の流出を完全に止めて**急性の高眼圧**を生じ**失明**になる危険性があるため、**禁忌**扱いになっています。しかし閉塞性隅角緑内障の患者さんはその危険性を考慮して隅角を拡げる手術等をしているため、『実質、緑内障患者さんへの禁忌の薬は**ほぼ無い**でしょう』というのが一般的な認識になっているかと思います。しかし、**ほぼ無いとは１００％安全では無い**という意味ですから、意味を取り違えて、**全く危険性は無い**という解釈をすると**大きな間違い**を起こす結果を招きます(ほぼ無いのですから薬剤師の普段業務でのチェックはかなり困難を伴うでしょうが)。

### 2. 集団を比較するための目安

話は突然に変わりますが、たとえば高血圧の患者さん達に降圧薬Ａと降圧薬Ｂを投与したとします。そしてＡ薬とＢ薬の降圧効果を比較したい場合、血圧の何を目安に優劣を決めれば良いでしょうか？Ａ薬を投与された患者集団Ａの血圧とＢ薬を投与された患者集団Ｂの血圧を比較しますが、複数人数がいるため何かを目安(指標)にして比較をしなければいけません。思いつくところでは、まず２つの集団の**代表値**での比較があります。さらにその代表値の周辺に近い値の集まりがどれほどあるか(言い換えると離れ具合、つまり**バラツキ具合**)を比較します。

**①代表値の選び方**

その集団を代表する値ですから、例えば最も大きな値、最も頻度が高い値、丁度真ん中の中間値等色々考えられますが、一般には**平均値**でしょう。全ての数値の総和を総数で割り算する方法です。

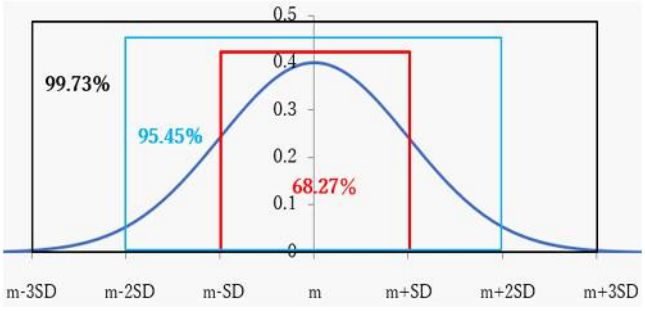
**②バラツキ具合の選び方**

代表値からどれだけ離れているかの目安ですから、最小値と最大値の間隔で評価する方法もあるでしょうが、一般には**標準偏差（ＳＤ）**で評価されます。この算出法は専門書に譲ります。

☛一般に上記①②を利用して、**『平均値±標準偏差(SD)』**という形で様々な集団が表現されます。

### 3. 集団の分布様式

引き続き**一般的**な話になりますが、降圧薬を投与した際に、ほとんど**効果が無い**患者数はそれほど多くなく、逆に**極端に血圧が下がる**患者数も多くないでしょう。最小血圧と最大血圧の中間くらいの血圧に下がる人が多いと予想されます。つまり横軸に降圧効果の小から大をとり、縦軸に患者さん数をとったグラフを作成すると**左右対称の山なり**のグラフになる場合が多いでしょう。左右対称の山なりに分布するケースは正規分布、二項分布、ｔ分布などいくつかありますが、一般には**正規分布**が引き合いにだされるようです。正規分布の代表的なグラフは右図のようになり、青線の山なりになった**下の面積**が**全体の人数**に相当します。横軸のｍ



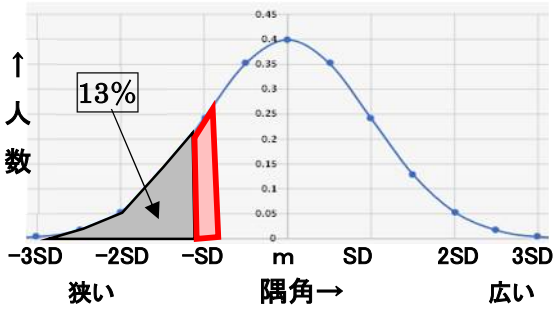
は平均値、SD は標準偏差で**平均値±SD** の範囲内に入る面積は全面積の**６８．２７%**になります。同様に**平均値±2×SD** の範囲内に入る面積は**９５．４５%**、**平均値±3×SD** の範囲内に入る面積は**９９．７３%**になります。これらを**ざっくりとした日本語**で表現するならば、**±SD の範囲**：全体の７０%近い**たくさんの人達**が入っている。**±2SD の範囲**：全体の９５%という**ほとんどの人達**が入っている。**±3SD の範囲**：１００%近い**ほぼ全ての人達**が入っている。と言い換えられるでしょう。ちなみに冒頭の**９９．９%**の人が入る範囲は**±4.7SD** 以上になります。

## 4. 緑内障患者さんの病型分類

２０００年から２００１年にかけて実施された岐阜県多治見市での調査(**多治見スタディ**)が今も緑内障病型の頻度として利用されていますが、概略は次の通りです。緑内障の有病率は人口の**５%**、原発**開放隅角**緑内障**７８%**(内訳：高眼圧６%、正常眼圧７２%)、原発**閉塞隅角**緑内障**１２%**、続発緑内障１０%となっています。続発緑内障での隅角の狭い広いの頻度は分からないので、続発緑内障を省いた時の**開放隅角**と**閉塞隅角**の割合は各々**８７%、１３%**になります。

緑内障患者さんの隅角は様々あるでしょうから、隅角の狭い方から広い方へ患者さんを並べたとします。隅角の極端に狭い人や逆に隅角の極端に広い人は少ないと予想され、また両極端の隅角の中間あたりの隅角をもっている人が多いだろうなあということも予想されます。そこで緑内障患者さんを横軸に隅角の角度、縦軸に人数を配したグラフを作成した時、前項で示した**正規分布**になったとします。

**閉塞**隅角緑内障の患者さんは隅角が狭いので左の**網掛け部分**の**１３%の面積**に相当します(詳しくは**－１．１３ＳＤ**以下の面積)。これらの人達はおそらく手術などをして抗コリン薬等の影響が回避されていると考えられます。しかし**隅角が狭め**なのに**開放隅角**と判断された人達(たとえば右図の**赤枠部分**の人達)はどう考えれば良いでしょうか？




## 5. まとめ

隅角の広さ具合は、狭い人から広い人までおそらく連続的に存在すると考えると、上のグラフで示した赤枠に相当する人達は恐らく実際に存在しているでしょう。つまり**隅角は狭めなのに、開放隅角**と判定されている患者さん達で、手術などが施されていない患者さん達になります。このような患者さん達の一部は**狭隅角症**としてレーザー手術が行われている可能性もありますが、それにも漏れた未処置のごく少数の人達は何らかの条件(つまり抗コリン薬の投与)で、隅角が一気に狭まる**急性の緑内障発作を起こす危険性**を秘めていると考えるべきでしょう。ということで、

『「実質、緑内障患者さんへの禁忌の薬は**ほぼ無い**でしょう」という言葉を、決して**「緑内障患者さんへの禁忌の薬は１００%無い」**と**解釈してはいけない**』というのが今回の結論になります。

(終わり)

## 323) インフルエンザがコロナで減った？　（2020 年 8 月 2 日）

ある薬剤師さんが自分の勤務する薬局グループの抗インフルエンザ薬の今期の調剤状況を過去数年と比べたところ半分以下に減っていたという報告をされていました。その傾向は県の集計結果とも一致しており、コロナ予防対策が奇しくもインフルエンザに対して効を奏したようでした。

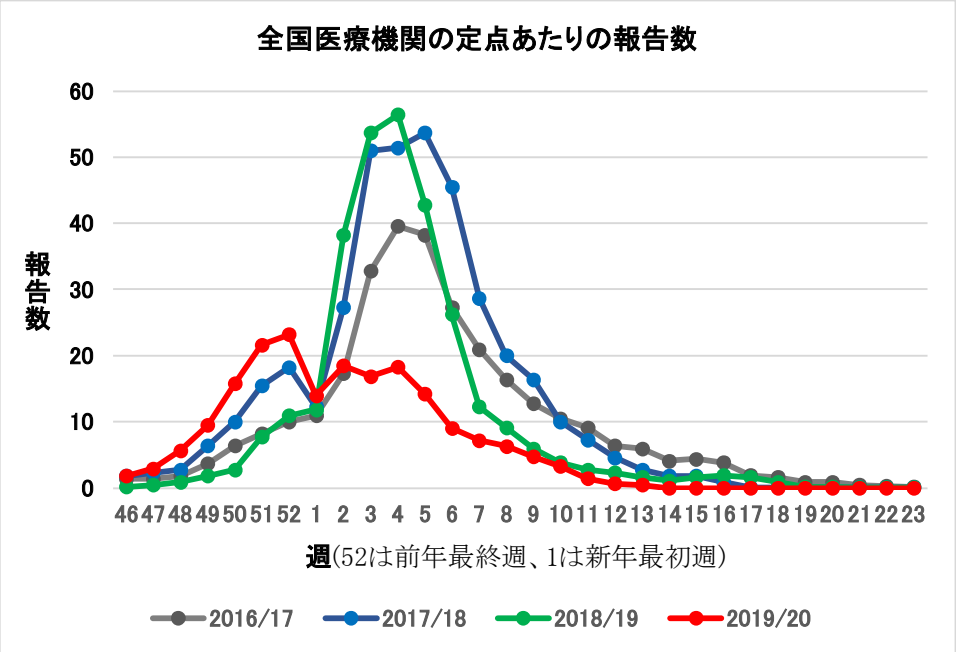
### 1. 感染症法のおさらい

人類は記録が残っていないだけで発生した時点から各種の感染症にかかってきたはずで、そのため絶滅した人類もいたでしょう。我々ホモ・サピエンスは各種の感染症に犠牲を払いながらも工夫しながら生き残ってきた人類と言ってよいでしょう。感染症は**個人**ばかりでなく**国の存在**をも脅かします。そのため感染症対策に法的な力を持たせて管理しようと作られたのが**感染症法**になります。現在、感染症法での感染症は危険度の高い順から**１類～５類**に分類されています。しかし新しい感染症が発生した時は、その危険度が分からないのでどの分類にして良いか分かりません。そこで**新感染症**や**指定感染症**という分類ができました。今、世界中で問題となっている**新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は指定感染症**に組み入れられ法的な管理下に置かれています。**ＳＡＲＳ**もかつては指定感染症でしたが、今では２類感染症に位置づけられています。新型コロナウイルスもいずれ２類扱いになるのかもしれません。

### 2. インフルエンザ感染症の定点報告

**インフルエンザ**は感染症法の**５類感染症**の位置付けになっており、全国約５，０００カ所の内科小児科医と約５００カ所の病床３００以上の病院（これらの指定医療機関を**定点**という）から**週単位での報告**が義務づけられています。国立感染研究所のホームページには過去のインフルエンザ患者数の定点報告のグラフは掲載されていますが、具体的な件数が掲載されていなかったので、そのグラフから（**わざわざ!**）目算で読み取った値を使って過去４年間の推移を年度別のグラフにしてみました（下図）。

定点報告は**代表**医療機関からの報告数になるので、患者総数を表わしていませんから、その季節でのインフルエンザ患者総数はこの報告から**推計**した値となります。ちなみに**２０１８年から２０１９年**にかけての冬場（2018/19 の**緑色線**）の感染患者**推定数**は日本全国で**約１，２００万人**とされています。




### 3. 直近の冬場のインフルエンザ感染の傾向について

前図の**２０１９/２０赤色線**を見ますと２０１９年の４９週～５２週（**１２月**）はこの４年間の中では**ハイペースで増加**している傾向がみてとれます。**１月（１週）**に入ってから一旦落ち着くところは青線の２年前の状況に似ています。しかし２年前は１月に入ってからは例年通り一気に患者数が増加していき

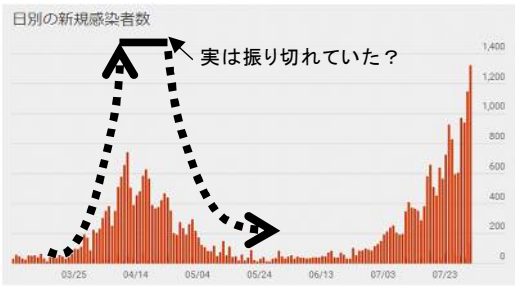
ますが、今年は減少の一途をたどっています(皆さんもそう感じておられたのでは)。

## 4. 何故インフルエンザ感染者数は減ったのか？

何故、減ったのでしょうか？まず考えられるのは序文で紹介した薬剤師さんが言っていたように**コロナ対策で徹底**して行われた**感染予防対策**です。**マスク着用、手洗い、うがいの励行**を基本として、さらにいわゆる**三密を避けた効果**が如実にインフルエンザ感染症では有効だったと考えられます。

その他、**①事前に実施されたインフルエンザワクチンの型が今年に限ってバッチリと当てはまった**からとも言えそうですが、１２月では例年以上に増えそうな気配があった傾向を考えるとそうとも言えないようです。**②コロナウイルスがインフルエンザウイルスを抑制した**という**ウイルス競合説**もあるようですが、１ヶ月ほど前に報告されたコロナウイルス抗体の推定保持者が全体の０．１％でしかないということからコロナウイルスがインフルエンザウイルスを駆逐した状況はなかったと考えるのが妥当でしょう。抗体が１ヶ月で消えるという報告も０．１％という数値に反映しているかもしれませんが、私の浅薄な知識では既存の抗体再生可能なメモリーＢ細胞が少ないながらも残存するはずなので抗体は消えても、次にコロナ感染するとその抗体が出てくる人がいるのではないでしょうか。さらに**③コロナ感染怖さによる受診抑制**があります。現に全国の保険薬局での処方箋受付数がこの間、激減したと聞いています。つまり**隠れインフルエンザ感染者**がいて１月から受診抑制で実質カウントされてこなかった可能性です。辛い思いをされた方々が、実はかなりいたのではないかと推察されます。

## 5. インフルエンザウイルスは減ってもＣＯＶＩＤ−１９は何故減らないのか？




２０２０年７月３１日現在全国の感染者数は１，３２３人で、これまでの新規感染者数を右グラフに示します。累計感染者数は**３４，３７１名**です。当初のピーク時よりＰＣＲ検査数が**かなり増加**したのが第２波の数値に反映しているようですが、当初の死者数が今より７倍近く多かったことを考慮すると**第１波の感染者数は今よりも何倍も多かった**と思わせ(黒点線)、緊急事態宣言の荒技がしばらくの間だけ感染者数を激減させたと見えます。またコロナ感染者数はインフルエンザ感染者数の推計１，２００万人より遙かに少ないと思ってはいけないでしょう(コロナでは推計の基になる正確な数字が出せていないのが実態なのですから)。さらにコロナウイルスの次のような**いやらしい性格**が我々を混乱に陥れているように思えます。**潜伏期の長さ**(発見が遅れる)、**若年者に無症候が多い**(感染拡大につながる)、**高齢者ほど重症例が多い**(むしろ当たり前)、**重症化への期間が短い**(医療体制に響く)、**いくつもの後遺症がある**(単なる呼吸器疾患ではなく全身性疾患。若年者も安心できない)、**少しでもスキを見せると感染してしまうえげつなさ**(インフルエンザではかなり有効であったマスク、手洗いの徹底はコロナでも有用そうだが、緊急事態宣言状態にでもしないかぎり感染拡大する)、**夏でも感染してしまう季節感の無さ**(当初から南半球でも感染していたので予想はついた)、**抗体が直ぐに消える**(おそらく見かけだけか)、**亜型の存在**(感染力や毒性の違いに関与)等。

いずれにしても、インフルエンザウイルスにはある**治療薬やワクチンが無い**ことが、コロナウイルスに好き放題させている印象があります。それらの対抗策が早くできることを祈りつつ、我々はその時期が来る迄、**経済活動を維持**しつつ**自己防衛で待つ**しかなさそうです。

(終わり)

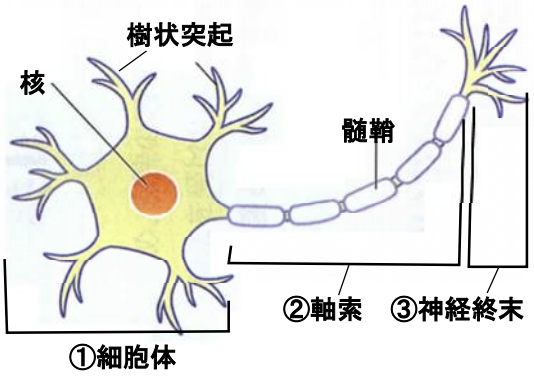
## 322）スタチン系薬と筋肉障害　（2020 年 7 月 28 日）

**スタチン系薬**(プラバスタチン等)はＨＭＧ－Ｃｏ Ａ還元酵素阻害作用で血清コレステロール値を下げる薬ですが、**横紋筋融解症**という重大な副作用を持っていることでも有名です。その機序はスタチンによる HMG-CoA 還元酵素阻害が、同時に筋肉細胞にエネルギーを供給するＡＴＰを電子伝達系で産生する一構成成分**ユビキノン（ＣｏＱ$_{10}$）の合成も阻害**してしまう**薬理作用型**であるというのが今の一般的な認識だと思っていました。従ってスタチン系で見られる重大な副作用の**ミオパチー**やその他の副作用である**筋肉痛、筋痙攣、筋脱力**などの筋肉関連の副作用は横紋筋融解症に関連した**薬理作用型の副作用**だと私はぼんやりと思っていました。そんな中、癌化学療法における「**末梢神経障害**」の支持療法症例問題の資料を作成していた中で、ある記事に眼が止まってしまったところからの話になります(恐らく、それなら知っていますと思われる薬剤師の皆さんも大勢おられるかもしれませんが・・・)。

### 1. 神経細胞について

末梢神経障害を理解するには神経細胞を知る必要があります(以下、ガイトン生理学から抜粋)。

右図は神経細胞のイメージ図ですが、神経細胞は大きく**①細胞体、②軸索、③神経終末**に区分できます。




**①細胞体**：核や樹状突起が存在しています。

1) **物質的機能**：核内 DNA の情報に基づき神経伝達物質の合成に必要な酵素、神経ペプチド、その他蛋白質を合成する場になります。

2) **電気的機能**：**樹状突起**には他の神経終末とシナプスを形成し、様々な神経伝達物質に対する受容体とそれに連動するイオンチャネルが多数存在しています。**興奮性神経終末**からの神経伝達物質の受容体への結合は **Na チャネル**を開口し細胞内に **$Na^+$を流入**させ細胞内電位を**＋側**に傾けます。**抑制性神経終末**からの神経伝達物質の受容体への結合は **Cl チャネル**を開口し細胞内に **$Cl^-$を流入**させ細胞内電位をより**－側**に傾けます。**細胞体と軸索のつなぎ目**には **Na チャネルが豊富に存在**しており、細胞体内の**電位の総和**の結果が＋であれば Na チャネルが開口し**活動電位が発生**し、－であれば**活動電位は発生しません**。

**②軸索**：髄鞘が付いている軸索は有髄神経と呼ばれ、無い軸索は無随神経と呼ばれます。

1) **物質的機能**：軸索は細胞体内で合成され小胞にくるまれた各種蛋白質を軸索流に乗せて神経終末へと移動させる**通路**になります。移動速度は１日数ｃｍ程度でしかありません。

2) **電気的機能**：髄鞘は**シュワン細胞**が幾重にも軸索に巻き付いた構造をしています。シュワン細胞は**スフィンゴミエリン**と呼ばれる**脂質**に富んでいるためイオンの透過性が極端に悪くなり髄鞘部分は実質**絶縁体**となっています。髄鞘と髄鞘の間のくびれた部分は**ランビエ絞輪**と呼ばれるシュワン細胞が無い部分でここには **Na チャネルが豊富に存在**し軸索内の電位変化に反応してチャネルを開口して $Na^+$を軸索内に引き込み、**活動電位を発生**します。細胞体と軸索のつなぎ目付近で発生した活動電位は髄鞘を飛び越えた形で神経終末へと伝達していきます。これを**跳躍伝導**と呼び、電気信号を無随神経より格段に早く伝えることができます。小さな無随神経の伝導速度が０．２５m/秒に対して大きな有髄神経では１００m/秒の速度にまで達します。

**③神経終末**：活動電位による細胞内電位変化で開口するＣａチャネルが存在しています。

1) **物質的機能**：細胞体から軸索を通ってきた神経伝達物質合成酵素により**神経伝達物質が合成**されて小胞内に蓄えられます(一部の神経伝達物質は細胞体でも合成される)。小胞に包まれて移動して

きた**神経ペプチド**も終末で蓄えられ放出される時を待っています。

2) **電気的機能**：ランビエ絞輪を跳躍してきた活動電位(細胞内電位の正電位化)の影響を受けて、**Ｃａチャネルが開口**し、細胞外から $Ca^{2+}$が神経終末に流入してきます。$Ca^{2+}$は小胞に働きかけ、終末部の膜への融合、さらに内容物の放出へとつながります。かくしてその神経細胞専用の神経伝達物質や神経ペプチドが次の樹状突起にある受容体や標的細胞にアタックしていきます。

## 2. 抗癌剤による末梢神経障害

ここからは主に「加藤明彦著：いまさら訊けないがん支持療法Ｑ＆Ａ, 中外医学社, 2018 年」からの抜粋になります。末梢神経障害を起こす神経細胞の部位は**細胞体、軸索、髄鞘**の３カ所に大別されるそうです。また抗癌剤の種類によって障害を与える部位が異なります。

**①細胞体への影響**：神経細胞の**本体**部分になるので場合によっては**細胞死**にもつながり、障害の**影響が大きく残る**ため抗癌剤を中止しても回復には時間が長くかかり、場合によっては困難ともされます。シスプラチン、オキサリプラチンなど白金製剤の抗癌剤に多いとされます。

**②軸索への影響**：各種蛋白質の移動通路であり、かつ活動電位の伝導路なので様々な手足のしびれや痛み、さらに**遠位部の筋萎縮が起こる**場合もあるようですが、細胞体本体への影響は少ないため、早期の薬剤中止によって改善は可能とされます。パクリタキセルやビンクリスチンなどの抗癌剤の他に、コルヒチン、**ＨＭＧ−ＣｏＡ還元酵素阻害剤**(著書の中では HMG-CoA 還元酵素剤と表記されていましたがスタチン系で間違いないでしょう)も含まれます。

**③髄鞘への影響**：髄鞘が一時的に脱落して活動電位の速度は遅くなっても細胞体や軸索機能は残されているので、早期に薬剤を中止すれば改善は可能とされます。筋萎縮と筋力低下などの運動神経障害を起こしやすいとされます。インターフェロンの他、アミオダロンやタクロリムスの名前が挙がっていました。

## 3. まとめ

私自身の勝手な思い込みで、**スタチン系**の**筋肉がらみの副作用は全て**横紋筋融解症がらみでユビキノン合成阻害という**薬理作用型**と考えていましたが、末梢神経細胞の**軸索への直接的な作用**も影響しているようです。

抗癌剤による急性以外の手足のしびれ等の末梢神経障害は投与後**２，３週間**程度経過してから発症してくるようなので、副作用の機序別分類では早期に発現するであろう薬理作用型というよりもある程度時間経過を要する**薬物毒性型**と考えた方が妥当かもしれません。

スタチン系薬剤が、もし軸索上のランビエ絞輪にあるＮａチャネルを特異的に阻害する**副次的な薬理作用**を示すとしたら、心臓等に存在するＮａチャネルにも重大な影響を与えているはずですが、添付文書を見る限り心血管系に大きなダメージを及ぼすような副作用の項目は見当たりません。

従って、スタチン系薬剤の筋肉障害の副作用機序は**ユビキノン合成抑制**がらみの**薬理作用型**と**末梢神経軸索障害**がらみの**薬物毒性型**の**２つが混在**しているのではないかと思った次第です。

（終わり）

## 321)覚えやすくする方法　（2020年7月21日）

似たような薬の作用機序、似たような検査値の区別、異なる体液の体内比率等など、一くくりになる分野で区別して覚えておきたい事柄を中々区別できない場合があります。頭の中に鮮明に記憶できる人は良いのですが、中々鮮明化できない私のような人はダジャレなどを駆使しながら覚えている人も多いかと思います。最近「ｸﾘｴｰﾀｰﾈｰﾑ染方史郎著：感じる細菌学×抗菌薬、じほう(2020 年)」を読んでいると、細菌のグラム染色法で、青色に染まればグラム陽性菌で、赤色に染まればグラム陰性菌なのですが、この色の区別で混乱する人用にと、親父ギャクのような覚え方が載っていたので、まずはその紹介からになります。

### 1. グラム陰性菌の色の覚え方

グラム**陽性菌**とグラム**陰性菌**の２つに対して、**青色**と**赤色**の２つが対応します。そこで著者は「**赤は陰性**」と唱えて下さいと言います。私も何度も「**赤は陰性**」とつぶやきます。そして著者は右のようなイラストを示して、読者の脳の中に「**赤ワイン**」をイメージさせます。再び、「**赤は陰性**」を唱えます。すると「**あかはいんせい**」⇒「**あかわいんせい**」⇒「**赤ワインせい**」⇒「**赤ワイン**」というように頭の中で対応性が完成しかかっていきます。

最終的に「**赤色ならグラム陰性だ**」とダジャレ風につながります。対するグラム陽性は何色だっけ？となってしまってはお話になりませんが、その人なりに覚え方を工夫していければ良いという例だと思います。実は私もいくつか親父ギャク風に覚えているものがあります。過去に本ニュースでも紹介したものありますが、いくつか紹介しましょう(あくまで私個人用ですから皆さんがマネしても反って混乱する可能性があります)。

### 2. 検査値のＡＬＴとＡＳＴ

肝障害とか筋肉障害などでお馴染みの検査値ですが、ＡＬＴのＬは**Ｌｉｖｅｒ(肝臓)**の**Ｌ**、ＡＳＴのＳは**Ｓｈｉｎｚｏ(心臓)**の**Ｓ**と覚える。**ＡＬＴ**は**肝臓特異的**な検査値であり、**ＡＳＴ**は肝臓ばかりでなく**心臓や筋肉障害も反映**している検査値だと区別がつきます。さらにＡＬＴは昔のＧＰＴ、ＡＳＴは昔のＧＯＴという対応は**風邪薬のＰＬ配合顆粒**に連想を飛ばします。ＰＬのＰはＧ**Ｐ**Ｔ、ＬはＡ**Ｌ**Ｔと関連付けさせて、かつてのＧＰＴは今のＡＬＴだとする訳です。

### 3. 抗不整脈薬Ⅰ群の区別

抗不整脈薬のボーン・ウイリアムズ分類のＮａチャネル阻害薬はⅠ群になり、さらに不応期への長短の影響(Ｋチャネルへの影響)によりＩＡ群、ＩＢ群、ＩＣ群の３つに分類されます。それぞれに治療薬がありますが、どの薬がどの分類だったっけ？と私のような高齢者には区別がつかなくなります。

グラム陰性菌と同じように映像化するのも覚え方に役立ちます。下手くそな絵になりますが、次の図のように私は実は若い頃から覚えています(従って商品名が中心になりますが・・・)。

**ＩＡ群**：とっくり状に見えるのは花の「めしべ」で**シベノール**、めしべの先端には姫(ひめ)の顔が乗って**ピメノール**、めしべの右側に小動物の「りす」の尻尾が出てきて**リスモダン**、左に「そら豆」が出てきて豆に似た臓器の**腎臓**をイメージして**腎排泄型**(ＩＡ群は腎排泄型薬という意味)。

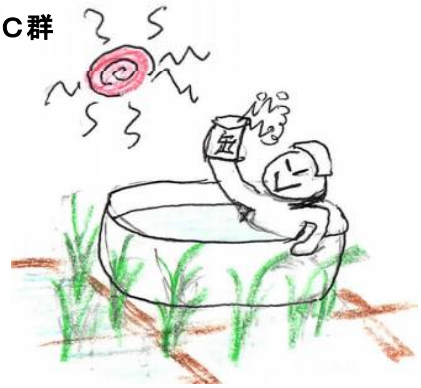
**ＩＢ群**：日めくりカレンダーが出てきて、１枚目は▲印で２枚目の「明日(あす)」をみると「古い壷」の絵が見えます。▲は臓器で**肝臓**をイメージしてＩＢ群は**肝消失型**になります。「明日あす」で**アスペノン**を連想させます。古い壷は価値があるかどうか目利き(**めきき**)しましょう。で、「めき」から**メキシチール**、「きし」から**キシロカイン**と連想します。

**ＩＣ群**：サンサンと輝く太陽の下、田んぼの中で風呂に入って缶ビールを飲んでいる光景です。
サンサンのサンから**サンリズム**、田んぼのたんで**タンボコール**、風呂のふろで**プロノン**、缶ビールの**かん**から**肝臓**で**プロノンのみ肝消失型**(他は腎排泄型)というイメージです。

**ＩＡ群**

**ＩＢ群**

**ＩＣ群**



## 4. 体内の固形分と水分の体重あたりの比率

普段、使わない比率かもしれませんが人の血液量は体重あたりでどのくらいだったかを思い出す時に利用しています。右絵は**碁石**と**イチゴ**に支えられた**日清のカップラーメン**の上に**四六のガマ**が乗っている図になります。四六のガマとは前足が４本指、後ろ足が６本指に見えるヒキガエルで、筑波のガマの油売りなどで有名(若い人には分からないか？)です。その絵をイメージして上から見ていきます。四六のガマで**４：６**、人の体内の**固形分と水分の比率**が体重の**４０%：６０%**です。次の日清(**に**っ**し**ん)ラーメンは**２：４**を意味してラーメンは無関係です。水分の**細胞外液と細胞内液の比率が体重の２０%：４０%**です。どっちが多いかは感覚で覚えます。細胞外液はさらに**血漿と組織間液**に分かれますから、それぞれ碁石(**５**いし)とイチゴ(**１５**)で、体重の**５%：１５%**になります。かくして**血漿**は**体重の５%**になります。さらに**血球と血漿**を合わせた**血液量**は**赤血球と白血球と血小板**の**３**成分を足した**3+5**で、体重の**８%**になります(体重の 1/13 とする書籍もありますが、約８%に成ります)。

## 5. Ｃｏｃｋｃｒｏｆｔ-Ｇａｕｌｔの式

体重と年齢と血清クレアチニン値から推算クレアチニンクリアランス(Ｃｃｒ)を求める式になりますが、いざ空で利用しようとすると私はつい数値を忘れたりなんかします。で右の絵になります。**丸い石の上に霊体が乗って、何かくれ！**と呼びかけています。ある程度の式の構成を知っている必要はありますが・・・丸い⇒０、石⇒１４をちょっとひっくり返して**１４０**、霊体の霊(れい)は**年齢**のれい、霊体の体(たい)は**体重**のたい、何か⇒なにか⇒**７２**か、くれ⇒クレアチニン値の**Ｃｒ**・・です。

## 6. まとめ

何か覚えにくいものがあったら、親父ギャグ風のダジャレに置き換えたり、突拍子もない又は少しグロテスクな映像に置き換えるのも一つの手段ですよというお話でした。　　(終わり)

## 320）毒物と薬　（2020 年 7 月 12 日）

法学部に通っている子供をもつ親御さんとの会話の中で「**毒物で薬になっているものは何か？**」というレポート課題が子供にあったという話がありました。

その時は中毒性のあるジギタリス製剤やアルカロイド類の何かで良いのかね？と気軽に答えてみたものの、その課題自体に妙な違和感がありました。

そもそも法律の専門家を育成する法学部(後日談として、実は教養課程での問題でした)の課題ですから、何か法律に絡らませた課題ではないかと思ったわけです。

### 1. 毒物とは

法的には、ご存じのように「**劇物及び毒物取締法**」やその「**指定令**」で規定されている物質になります。取締法の別表で２７品目、指定令で１０４品目が指定されています。

### 2. 薬(医薬品)とは

これも法的には、ご存じのように旧薬事法で現在の「**医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律**(略して**薬機法**)」の「**施行規則**」で規定されている毒薬、劇薬、その他いわゆる普通薬になります。

### 3. 『毒物の中で薬になっているものは何か？』の課題への疑問

この質問は言い換えると『**劇物及び毒物取締法で規定されている物質の中で、薬機法で規定されている医薬品は何か？**』という課題になります。

しかし、ある毒物が医薬品と利用されているのなら、その物質は薬機法の中で規定されている物質になります。つまり劇物及び毒物取締法から薬機法へと管轄が移行しているはずですから、**両法律間で重複する物質はありえない**ことになります。

適応外利用などで実際に利用されているとしたら、病院の倫理委員会などを通していたとしても薬機法違反で犯罪行為になる可能性もあります。

ということで今回の課題の回答は『**この課題自体が法律に照らし合わせると矛盾しているので、課題自体が間違いだ**』になるのでしょうか。

実際には一例としてトリカブトの例が出ていたようなので、単に『**毒性が強い物質だが、医薬品として利用されている物質とは何か？**』という主旨の問題だったようで私の深読みしすぎのようでした。

ちなみにトリカブトは猛毒アコニチンをもつ植物として知られていますが、**アコニチン**は薬機法上では**毒薬**で、アコニチンを含有する**生薬**の烏頭(ウズ)や附子(ブシ)や**漢方エキス剤**は**劇薬**になります。

### 4. 次の製品の中で『薬機法上の医薬品』として扱われるのはどれでしょうか？

今回の話題だけではページを埋め切れなかったので、本ニュースの若いナンバーで紹介したかもしれませんが、薬機法がらみでひとつ問題を追加してみます(次ページにある問題は１９８０年代前半でしょうか、東京大学薬学部出身の弁護士三輪亮寿先生が富山での講演の際に出された問題になります。当時は３製品でしたが、独自に２つ追加してみました)。

**①中身は近所の井戸水だが、癌に効く効果を謳って販売しているいかにも怪しげな内服液。**

**②厚労省の定める材料、用量、製剤法で作られた薬局製剤の風邪薬。**

**③Ａ医師の処方箋により調剤された医療用医薬品。**

④風邪の初期症状に適すると謳っている風邪用の一般用医薬品。

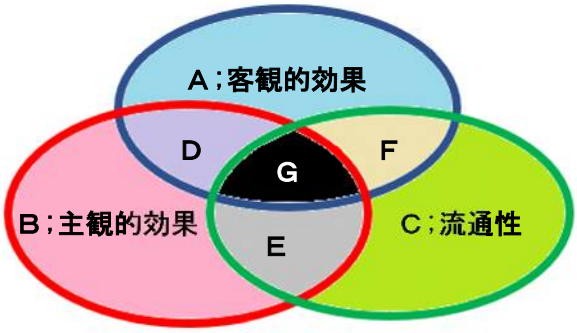
⑤調剤室の棚に収納されている医療用ジェネリック医薬品。

私の記憶も薄れてきているのと、当時と現在の薬機法解釈も若干違ってきているかもしれませんが、薬機法上の医薬品としてとらえる際には**３つの集合の重なり**（下図；計７つの領域）を考えます。

**Ａ（青）. 客観的効果**：臨床試験結果の論文が出ており**臨床効果が確認**されている。

**Ｂ（赤）. 主観的効果**：製薬会社や販売者自らが製品にＸ病への**効果があると宣伝**している。

**Ｃ（緑）. 流通性**　　：製品が販売や配布などによって**不特定多数**の人に流通しうる。




『**薬機法で取り扱う医薬品**』とは右図でいうと**流通性**が**必須条件**で、**客観的効果または/かつ主観的効果**を謳っている製品になります。記号で示すと**Ｅ、Ｆ、Ｇ**の３領域になります。以下、簡単な解説。

**①中身は近所の井戸水だが、癌に効く効果を謳って販売しているいかにも怪しげな内服液。**

井戸水なので癌への客観的効果はありませんが、販売業者は癌に効くと謳って主観的効果の条件を満たしています。そして不特定多数に販売され流通性があります。つまり**Ｅの領域**で**薬機法上の医薬品**として取扱います。薬機法は客観的効果のない**ニセ薬を取り締まる**法律にもなるわけです。

**②厚労省の定める材料、用量、製剤法で作られた薬局製剤の風邪薬。**

厚労省が認めた材料等の利用で客観的効果があります。製剤した薬局ではうちの薬局で作った風邪薬は効くよ～と宣伝して主観的効果もあり、かつ不特定多数対象で流通性もあります。つまり**Ｇの領域**で**薬機法上の医薬品**として扱われます。違法な取扱いが無い限り合法的に販売ができますが、この製剤は調剤された医薬品と異なりＰＬ法の対象となります。

**③Ａ医師の処方箋により調剤された医療用医薬品。**

医療用医薬品は治験などによって客観的効果があります。また製薬メーカーは有用性などについて医療機関に宣伝しているので主観的効果もあります。しかし、処方箋は**特定の人**専用に発行されますから**流通性は無い**ことになり、**Ｄの領域**になるので、もはや**薬機法上の医薬品ではありません**。代わりに**薬剤師法**上の**調剤された医薬品**としての扱いになります。

**④風邪の初期症状に適すると謳っている風邪用の一般用医薬品。**

一般用医薬品は薬局製剤と同じ考え方になるので、**Ｇの領域**になります。つまり**薬機法上の医薬品**としての扱いになります。

**⑤調剤室の棚に収納されている医療用ジェネリック医薬品。**

医療用ジェネリック医薬品の臨床効果は先発薬で保証され、生物学的同等性試験で先発医薬品と同等とみなされ客観的効果が保証されます。ジェネリックメーカーさんは先発薬と効果は変わらないですよ、安いですよと宣伝して主観的効果が認められます。そして調剤棚にある限り、対象は不特定多数の患者さんで流通性が保たれます。従って**Ｇの領域**で**薬機法上の医薬品**になります。

☛当時の講演会では、なぜ我々が調剤した医薬品が薬事法の対象薬ではなくてニセ薬の方が薬事法の対象薬になるのかと大いに騒いだ記憶があります(それが三輪先生の狙いでしたが・・・)。

（終わり）

## 319) 今は亡き抗ヒスタミン薬と心毒性　（2020 年 7 月 7 日）

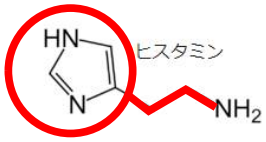
今回は、本ニュース３１５号「フェブキソスタットの心血管死」と２０３号「Ｈ１とＨ２拮抗薬」の合体・改訂版のような話になります。

### 1. 心毒性のあった抗ヒスタミン薬とは

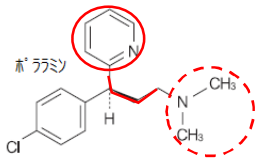
心毒性（ＱＴ延長、心室頻拍、突然死など）が原因で、発売中止となった抗ヒスタミン薬は私の知る限り２種類あります。一つは**アステミゾール（ヒスマナール®）**と、今一つは**テルフェナジン（トリルダン®）**です。３１５号ではフェブキソスタットの心毒性は構造上、ピオグリダゾンに似ているからではないかと空想論を展開しましたが、ピオグリダゾンに行き着く前に思いついた成分が、実はこの２成分でした。しかし、構造上あまり似ていなかったので話題に載せなかった経緯があります。

### 2. 再びオタマジャクシ探し

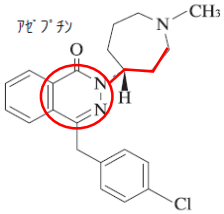
２０３号では抗ヒスタミン薬とヒスタミンの構造の類似性について記載していましたが、心毒性があり発売中止になった２薬剤については言及していませんでした。その時は抗ヒスタミン薬といえどもヒスタミン受容体上でヒスタミンと競合するのだから、ヒスタミンと類似した構造をどこかに持っているはずというので、ヒスタミンの**５員環（イミダゾール環）**を**頭**にたとえて、その先のニョロニョロを尻尾に見立てた**オタマジャクシ探し**をしていたのでした（右図）。昔から知られるクロルフェニラミン（ポララミン®）、エピナスタチン（アレジオン®）、オロパタジン（アレロック®）などでオタマジャクシ探しをしましたが、結構に形がばらけていたのでした。



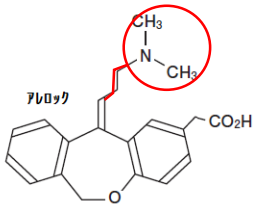

**クロルフェニラミン**




**エピナスタチン**



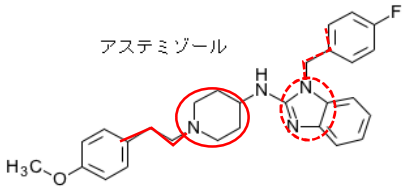

**オロパタジン**




抗ヒスタミン薬では、基本的に**Ｎ（窒素）を含む環状構造**を**頭**にしてみたのですが、オロパタジンでは**Ｎの頭が割れた構造**ではないかとしていました。しかし、共通のＮの頭割れ構造がクロルフェニラミンでも見られますので点線部分が頭になって、両方で受容体に関与するのかもしれません。ちなみに図には示しませんが古典的な抗ヒスタミン薬ジフェンヒドラミンもＮの頭割れ構造を持っています。

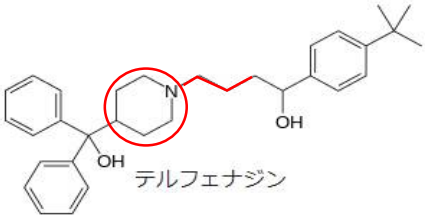
#### ①アステミゾール（ヒスマナール®）の構造式

ＱＴ延長やトルサドポアンツ発症などの心毒性により１９９９年発売中止になった抗ヒスタミン薬で構造は右のようになりますが、どこにオタマジャクシはいるでしょうか？**Ｎの環状構造**、もしくはそのばらけた構造が必須と考えると、実線で示した部分、もしくは点線で示した部分でしょうか？




#### ②テルフェナジン（トリルダン®）の構造式

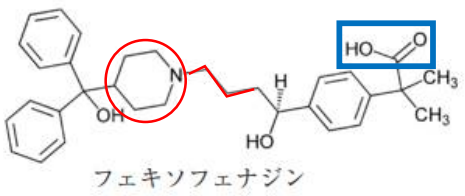
この薬剤もＱＴ延長や心室性不整脈、心停止さらに重篤な肝障害なども発症し、死亡例も出たために発売中止となりました（２００１年）。構造は右図のようになりますが、ばらけた構造はアステミゾールと似ています。**Ｎの環状構造（ピペ**



**リジン環**)が頭だとすると右図のようなオタマジャクシが隠れています。心毒性を持つアステミゾールとテルフェナジンの共通構造は？というとまさにアステミゾールとテルフェナジンの**実線**のオタマジャクシ構造(頭が**ピペリジン環**)になります。結論として『**ばらけた構造で中心部にこのようなオタマジャクシ構造をもつ薬剤は全般に心臓毒性をもっている可能性がある**』・・・とはなかなか言えないようです。

**③フェキソフェナジン(アレグラ®)の構造式**

フェキソフェナジンはご存じのように眠気の発現がプラセボと比べて有意差がないとされ、一方で効果が今一つという患者さんの感想も聞かれる薬です。ともかく安全性が高いというので**一般用医薬品**としても利用されている抗ヒスタミン薬になります。構造は右のとおりです。



フェキソフェナジン

少し配置等は違っていますが**テルフェナジンと酷似**しています。それもそのはず**フェキソフェナジン**は**テルフェナジンの代謝産物**に他ならないからです。右端の**ＣＨ$_3$**の一つが**ＣＯＯＨ**(右端の四角で囲んだ部分)へ酸化されているわけです。一カ所がカルボン酸となり、少し水溶性を増しただけで**心毒性が無く**なってしまったと言えます。*in vitro* 実験ですが心筋各種チャネルへの影響はテルフェナジンが不可逆的な阻害作用を示したのに対してフェキソフェナジンは影響しなかったという報告もあります(アレグラ®インタビューフォームの非臨床試験に関する項目)。また２０１３年にアレグラ®の添付文書の副作用に**動悸と血圧上昇**が追加されたものの、その他循環器系への悪影響はほぼ無さそうです。

## 3. まとめ

今回は特にまとめでどうという結論はないのですが、あえて言うならば『**ばらけた分子構造**をして**途中にピペリジン環**をもち**脂溶性の高い**薬剤は**心毒性があるのでは**ないか？』になるでしょうか。

大して期待もせず、試しにアルフレッサ社さんのＳＡＦＥ-ＤＩの医療用医薬品検索を利用して**先発薬指定**し**piperidin** で検索すると意外とヒットしました。ただ真ん中付近にピペリジン環がある薬は限定されます。以下、構造の端にピペリジン環の無い成分と副作用を示しますと・・・

**ロピバカイン**(血圧低下、徐脈、心室性不整脈)、**フェンタニル**(動悸、心室性期外収縮)、**ドネペジル**(ＱＴ延長、心室頻拍、心室細動)、**パリペリドン/リスペリドン**(心房細動、心室期外収縮)、**ブロムペリドール**(ＱＴ延長)、**エバスチン**(動悸、ﾃﾙﾌｪﾅｼﾞﾝの類薬)、**ピモジド**(心室頻拍、突然死)、**イリノテカン**(心室性期外収縮)、**ロラタジン**(頻脈、動悸)、**モサプラミン**(心室頻拍)、**ベニジピン**(徐脈、頻脈、期外収縮)、**ジャックスタピット**(心筋梗塞、動悸)、**ハロペリドール**(心室細動、心室頻拍)、**ドンペリドン**(ＱＴ延長)、**パロキセチン**(心悸亢進、頻脈)、**ビラスチン**(頻脈、ＱＴ延長)、**リファブチン**(心停止、心室細動)、**ルパタジン**(動悸、頻脈)・・(商品名五十音順のため一般名順ではバラバラになりました。)

重大な副作用からその他の副作用まで軽重含めて列記しましたが、意外とたくさんあり過ぎて意味があるかも分からないものに時間を取られるほど私もヒマ人ではないので、脂溶性の有無も含めて内容を精査せず途中で止めてしまいました。という訳で、**分子構造の途中にあるピペリジン環には何か意味があるかも**・・・という疑念をもったまま終わりです。

(終わり)

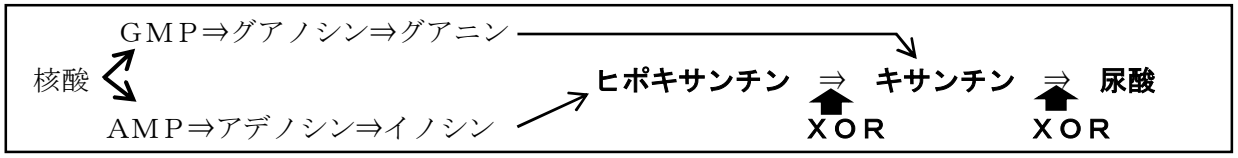
## 318)アビガンはなぜ高尿酸血症には慎重投与なのか？　（2020年7月1日）

先月、高尿酸血症症例学習会を実施した後で、コロナウイルスに有用かもしれないという**アビガン®**が**高尿酸血症の人には慎重投与**となっているのは何故？という質問からの話になります。

### 1.一般的な尿酸代謝のおさらいから

体内の窒素化合物は大きく核酸由来と蛋白質からのアミノ酸由来になり、核酸の塩基のうちアデニンやグアニンという**プリン体**と呼ばれる窒素化合物は最終的に**尿酸**となり尿中に排泄されます。同じく窒素化合物のアミノ酸の**アミノ基**は最終的に**尿素**となって尿中に排泄されます。

今回問題にするプリン体は次のような経路で代謝されていきます。




この中でヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸へは**キサンチン酸化還元酵素（ＸＯＲ）**が関与します。そして高尿酸血症治療薬の尿酸値を下げる薬としては、このキサンチン酸化還元酵素阻害薬のプリン体型**アロプリノール**(ｻﾞｲﾛﾘｯｸ®)や非プリン体型の**フェブキソスタット**(ﾌｪﾌﾞﾘｸ®)と**トピロキソスタット**(ｳﾘｱﾃﾞｯｸ/ﾄﾋﾟﾛﾘｯｸ®)の３種類が利用されています。

### 2.ＸＯＲ阻害薬を使用した後は？

尿酸の合成が抑えられるので血清中の尿酸量は減少します。一般には適度な投与量によって基準値範囲内の尿酸量が維持されるので、阻害薬によってＸＯＲの酵素反応が１００％抑えられるわけではないことが分かります。しかしその酵素阻害反応によって過剰な尿酸が出来なくなった分、その前駆物質である**キサンチン**や**ヒポキサンチン**(以下、**ヒポキサンチン類**とする)の血中濃度は相対的に高くなっていることが予想されます。そこで『**増加してきたヒポキサンチン類は普段は一体何をしているのか？**』が今回の話題になります。何かしら体内で悪さをしていないのでしょうか？それとも良きことをしているのでしょうか？

☛ヒポキサンチン類が元に戻る反応はないとされていますが、少なくとも**ヒポキサンチン**は**再利用経路**(サルベージ反応)という**別の酵素系**が働き、**イノシン１リン酸(IMP)**となって核酸合成系で再利用されることが知られています(ｷｬﾝﾍﾞﾙ・ﾌｧｰﾚﾙ生化学)。

### 3.ビガン®が引き起こす高尿酸血症の理由は

一旦、話は飛びますが、**アビガン**の添付文書の副作用欄を見ますと**血中尿酸増加**頻度が**４．７９％**あると書かれています。そしてプリン体と構造類似体のアビガンの代謝は『ＣＹＰによらず主にアルデヒドオキシダーゼ、一部**キサンチンオキシダーゼ**(本稿でいうＸＯＲと同じ)により代謝される』とあります。普通に考えるとアビガンとヒポキサンチン類がＸＯＲ上で競合するため、尿酸が出来にくくなり、むしろ**血清尿酸値は下がる**と思うのですが、添付文書では**尿酸値が上昇**するとなっています。ここからは想像話になりますが、アビガンと競合したヒポキサンチン類は蓄積しますが、アビガン自体はせいぜいで５日間投与なので**投薬が終わった瞬間**から過剰に蓄積したヒポキサンチン類が**一気に尿酸に変換**されて、**一時的な高尿酸血症**を引き起こすのではないかと推察されます。

では、高尿酸血症でＸＯＲ阻害薬を利用している患者さんはどのような状況にあるのでしょうか？ヒポキサンチン類が血中で過剰にたまっているならば、先のアビガンの推論からするとＸＯＲ阻害薬を飲み忘れたりすると一気に血清尿酸値が上昇してしまう可能性があります。

しかし、前述の３製剤の添付文書をみても高尿酸値を示す検査値の上昇という副作用の項目はありませんでした。副作用のモニター中、服薬忘れによる尿酸値の上昇であっても頻度が高いと恐らく副作用の一つとしてカウントされるでしょうから、それらが無いとするとＸＯＲ阻害薬を飲み忘れてもアビガンほどの急激な尿酸値の上昇は無いと言えるかもしれません(逆にいうとアビガンのＸＯＲへの阻害作用は一時的にせよ結構に強いのか？！と思わせます)。

## 4. ＸＯＲ阻害薬で過剰になっているはずのヒポキサンチン類はどうなっているのか？

学習会資料で利用した**「２０１９年版高尿酸血症・痛風のガイドライン」**を覗いてみますと、尿酸の排泄には腎**近位尿細管**や**小腸**で発現している**ＡＢＣＧ２**というトランスポーターが関与しているという記載があります。これはＡＴＰのエネルギーを利用して**尿酸を体内から体外へ排泄**する役割をもった一連のトランスポーターの一つになります。そして、このトランスポーターの機能不足(遺伝性も含めて)も高尿酸血症になる一因とされ、従来**尿酸産生過剰型**と考えられてきた病型が実はこの**トランスポーターの機能低下**によるものが多いという説が有力になっているそうです。

ただ、このトランスポーターの基質特異性はそれほど高くないようで、私が調べた範囲内では尿酸の他に、スタチン系のロスバスタチン、抗癌剤のゲフィニチブ、ニューキノロン系抗菌薬、ステロイドなどが基質としてあげられていました。

つまりこのトランスポーターの**基質特異性は緩い**と考えるならば、尿酸の前駆体でもある**ヒポキサンチン類**もＡＢＣＧ２トランスポーターの**基質になりうる**のではないかと思ったわけです(残念ながらキサンチン類がＡＢＣＧ２の基質になるという報告を私は見つけられませんでしたが)。

ここからは私の**空想話が始まり**ますので不快に感じられる方はここで読むのを止めてください・・・・

☞**実際にはヒポキサンチン、キサンチン共に尿酸と同様に腎臓から尿中に排泄されます(本ニュース５１９参照)。**

## 5. 空想話のまとめ

①ＸＯＲ阻害薬のため血清中で過剰気味になりそうなヒポキサンチン類は実は密かに腎臓や小腸で発現しているＡＢＣＧ２トランスポーターを通じて体外に排泄されるため、それほど過剰にはなっていない。さらに一部のヒポキサンチンは再利用経路で消費され血中増加量は意外と少ない。

☞似たような骨格を持つプリン型のアロプリノールや活性代謝物のオキシプリノールもこのトランスポーター利用で体外へ排泄されているかもしれず、ヒポキサンチン類と競合する可能性は残されているものの、アロプリノールの作用持続時間は短め(活性体オキシプリノールの半減期は長いが一旦ＸＯＲから離れるともはやＸＯＲと結合できない)なので、ヒポキサンチン類は意外に尿酸へ移行しやすくなるとも考えられます。一方、構造の違う非プリン骨格の他の２成分はこのトランスポーターの基質にはなりにくいかもしれません。

②ＸＯＲ阻害薬を急に中止しても、ヒポキサンチン類はそれほど過剰になっていないので尿酸に変化する量も少なく、血清尿酸値は**急激には上昇しない**。

③アビガンはキサンチンやヒポキサンチンとＸＯＲで競合すると共に、ＡＢＣＧ２トランスポーターでも競合し(？)、さらにはヒポキサンチンの再利用経路でも競合してしまう(？)ので血清中にヒポキサンチン類が過剰になってしまう。そして５日間という短期間のアビガン投与でも、アビガンの中止で、過剰になったヒポキサンチン類が一気にＸＯＲにより尿酸に変換されて高尿酸血症を**一時的**に引き起こしてしまう。　　(終わり)

## 317）虫よけスプレーの話　（2020 年 6 月 24 日）

登録販売者用学習会の虫よけスプレーの資料作成中の話題から。低濃度と高濃度製品があり、またまた**効果のない低濃度のＯＴＣ薬が販売されているのではないか？**と疑いをもったお話になります。

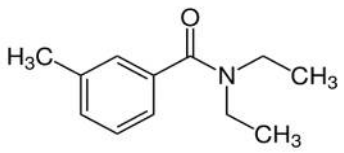
### 1. 一般用医薬品で虫よけ薬とは

手元にある登録販売者用テキストによると**公衆衛生用薬**の**殺虫剤・忌避剤**の中に分類されています。そして、**忌避剤(つまり虫よけ薬)**は昆虫類が人体に取り付いて吸血したり、病原体を媒介するのを防止するものであり、人体に直接使用されるものの、虫さされによる痒みや腫れなどの症状を和らげる効果はないものとして紹介されています。

虫よけに利用される医薬品成分としては唯一、忌避成分として**ディート**が記載されています。

### 2. ディート（ＤＥＥＴ）とは

・化学名は N,N ｼﾞｴﾁﾙ-3-ﾒﾁﾙﾍﾞﾝｽﾞｱﾐﾄﾞ(右図参照)。水に溶けにくくアルコールによく溶ける常温では無色の液体の薬です。もともと第二次世界大戦時のジャングル戦対策としてアメリカ軍で開発されましたが、軍事利用は大戦終了１年後の１９４６年からで民間用には１９５７年から使用されたようです。




・何故、ディートに忌避作用があるかについては、登録販売者用テキストではディートの**臭いを虫が嫌う**ためとしていますが、その**詳細は不明**としています。一方、主に**炭酸ガス**に寄ってくる虫が忌避効果の対象となるため、ディートが炭酸ガスを感知する**虫の嗅覚を麻痺**させるという説があります。

☛この説が本当なら忌避、つまり薬を噴霧された**人を避けるのではなく**、感覚が麻痺しているので**積極的には近づいてこない**という話になります。そして虫がたまたま休憩のため人に止まった時、血の匂いを感じ取りラッキーと思った吸血虫が吸血作業を開始するかもしれません。虫除けスプレーをしていてもたまに虫に刺されるのはこのような**偶然的な着地**が原因かもしれません。

・ディートの虫への忌避効果は**濃度依存的**ではあるのですが、忌避効果**持続時間**に関係するとされます。

５%溶液：９０分、１０%溶液：２時間、３０%溶液：８時間、１００%溶液：１０時間

という持続時間の報告がありますから、ディートが**低濃度であっても虫は忌避**するようです。ただ高濃度では人に対する副作用が強くでる割に持続時間は長くはならないという特徴が見えます。

・日本で販売されているディートの製品は以下のラインナップになっているようです。

**第２類医薬品　　１２%製品：従来からある濃度の医薬品**
**第２類医薬品　　３０%製品：２０１６年から認可された高濃度医薬品**
**防除用医薬部外品　　１０%以下の製品**

今回学習会の対象とした製品はディートの３０%製品「ムヒの虫よけ**ムシペールα３０®**」で、対象となる虫は以下のようになっています。

**蚊、ブユ(ブヨ)、アブ、ノミ、イエダニ、マダニ、サシバエ、トコジラミ(南京虫)、ツツガムシ**

製造会社の池田模範堂の説明によると、**１２%**製品の効果持続時間は**約６時間**、**３０%**製品の効果持続時間は**約５～８時間**とのことです。ただ汗の出具合などで付着した薬剤が流れ落ちて持続時間の短縮はやむをえないようです。

### 3. １２%製品と３０%製品の対象者の違い

ディートには海外論文の動物実験で神経毒性(けいれんや昏睡など)の報告があり、製品では濃度別に

小児への対応が異なっています。この報告は虫の嗅覚麻痺機序説につながるかもしれません。

☛ただし、この論文に関しては信憑性に問題があるとの評価もあるようです。

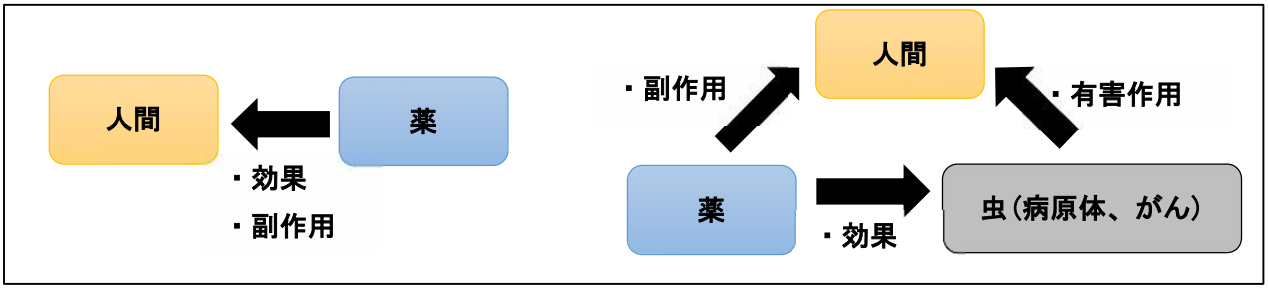
また濃度が高くなるほど皮膚への刺激作用も強くなり、誤った使用による皮膚炎の発生もあり、さらに合成繊維などを変質しやすい性質もあるようです。

**１２％**製品は生後**６ヶ月以上**の幼児から利用できますが、**３０％**製品は高い濃度のため副作用のリスクからと思われますが、**１２歳以上**からの利用と制限をつけています。

## 4. 忌避成分（薬）と人間と虫の関係

今回は忌避成分ですが、殺虫剤でも、医療用の抗生物質や抗癌剤でも同じことが言えると思うのですが、これらに共通する点は**薬**と**人間**と**対象物**という**３者**が絡んでくる点でしょう（下図右）。

一般の薬は、血圧を下げる薬にしても血糖値を下げる薬にしても**人間**と**薬**との**２者間**での力関係になります（下図左）。効果を考えるにしても副作用を考えるにしてもある意味単純で分りやすいのですが、３者が絡んでくると力関係で少々考える余地が出てきます。




３者が絡んでくる場合は、薬がどの量だと人間に副作用をもたらさないかという点と、薬がどの量だと虫に効果がでるのか、そして最終的に虫が人間に有害作用をもたらさない結果につながるかという３つの場面を考えないといけません。

ディートの場合は**作用持続時間に差**がでるものの、ある程度**低い濃度でも効果**は見られ、低い濃度の方が人への刺激や副作用も少なくなるので子供にも利用が可能となります。虫から人への有害作用防止効果はその忌避時間の長短はあるにしろ、様々な年代の人に利用が可能なようです。

しかし使い方を間違えると有害な作用がでることには違いはなく、**必ず外で利用**すること、**顔への直接噴霧は避ける**ことなど使用上の注意を守ることが大切になります。

## 5. その他の忌避成分

山仲間の女性の一人が**ハッカ油**を薄めたものをプラスチックの噴霧容器に小分けして持ち歩いています（一般的な作り方はﾊｯｶ油 1mL（20 滴）+ｴﾀﾉｰﾙ 10mL+水 90mL）。虫除けに時折噴霧してくれるのでハッカ臭が心地よく、意外と忌避効果もあるように感じます。しかし本当に忌避効果があるか疑問もあったのでドラッグストアの店内を見物していると天然由来成分配合ＩＨＡＤＡ®があり購入してみました。成分は**ハッカ油**の他に**ユーカリ油**や**ローズマリー葉油**が配合。説明文をみると**ユスリカ**などの**不快害虫**を寄せ付けないとあります。ユスリカとは蚊に形は似ているものの、別の科に属する昆虫で通常の蚊と異なり人を刺すことはありません。よく柱状に空中に集まり**蚊柱**を形成する虫で人にまとわりつくので不快感を生じさせる虫です。通常の蚊ではなく**ユスリカが前面に出た効果**なのではヤブ蚊にはあまり効かないだろうなあと思いながらも**頻回に**噴霧しながら低山を歩く際には利用しています。

（終わり）

## 316）プロスト系とチモロールの配合点眼薬　（2020 年 6 月 17 日）

今回は緑内障の症例問題の検討資料を作成していた時の話になります。プロスタグランジンＦ2α系(プロスト系)とチモロール**配合点眼薬**の用法は**１日１回**となっています。本来一般的な**チモロール**点眼薬は**１日２回**の用法なので**『配合薬ではβ遮断薬としての効果は落ちるかもしれない』**と感覚的に評価をしていたのですが、その根拠は？と質問されると準備していないなと気が付いた時からのお話です。

### 1. プロスタグランジンＦ2α系(プロスト系)の機序

・**ぶどう膜強膜**流出経路に存在するＦＰ受容体に作用して**房水排出を促進**し眼圧を下げます。
・開放隅角緑内障では**第一選択薬**の位置付けになります。
・頻回の投与で効果が減弱する可能性があるため**１日１回**を超えては点眼しません。
・副作用として虹彩色素沈着、眼周囲の多毛化などが知られています。
　☛睫毛がくっきりとし眼がぱっちり見えるため美容整形領域で利用されるとかされないとか・・・

### 2. チモロール(β受容体非選択性遮断薬)の機序

・**毛様体上皮**にあるβ受容体を遮断して**房水産生を抑制**し眼圧を下げます。
・微量が吸収され全身性副作用の徐脈、低血圧、気管支痙攣などを起こす可能性があるため、これらの心配がない人には**第一選択薬の一つ**になります。
・滞留性を持たせていない製剤は１日２回の点眼になります。

### 3. プロスタグランジンＦ2α系とチモロールの配合点眼薬

・どちらか一方では十分な眼圧低下効果が得られなかった場合に使用されます。
・配合点眼薬は、それぞれの単品を連続して使うよりは、アドヒアランス向上、保存剤の過量投与回避などがはかれて有用とされています。
・チモロールは一般には１日２回点眼しますが、プロスタグランジンＦ2α系が頻回投与で効果減弱するため、配合剤のチモロールも１日１回点眼になってしまいました。

### 4. チモロールの効果は１日１回点眼になることで落ちるのか？

・次のような二重盲検比較試験が実施されていれば臨床効果の差の有無が確認できるのでは？

| 群 | 朝(実配合薬) | 夕(ﾁﾓﾛｰﾙの実薬/ﾌﾟﾗｾﾎﾞ) | 意　味 |
|---|---|---|---|
| **実薬群** | 配合液を点眼 | チモロール液を点眼 | 本来のチモロールの使用法 |
| **プラセボ群** | 配合液を点眼 | プラセボ液を点眼 | １日１回の配合点眼薬相当 |

・このような治験が実施されているかを現在販売されている３種類のプロスタグランジンＦ2α系とチモロールの配合点眼薬のインタビューフォーム等で調べてみましょう。なお、以下の配合薬の対照薬との有意な降下の差は試験によってプラスやマイナス表現になっています。

#### ①デュオトラバ配合点眼液(ﾄﾗﾎﾞﾌﾟﾗｽﾄ 0.004%+ﾁﾓﾛｰﾙ **0.5%**)　ﾉﾊﾞﾙﾃｨｽﾌｧｰﾏ

**1. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験**

配合点眼薬とトロボプラスト単独との比較(以下の数値は、平均値[95%信頼区間]を表わします)
　・群間差：-1.0mmHg[-1.6,-0.4]　☛トロボプラスト単独より**配合薬に優越性**があった。

#### ②ザラカム配合点眼液(ﾗﾀﾉﾌﾟﾗｽﾄ 0.005%+ﾁﾓﾛｰﾙ **0.5%**)　ﾌｧｲｻﾞｰ

**1. 海外無作為二重盲検比較試験**

配合点眼薬(1 日 1 回)とラタノプラスト単独(1 日 1 回)、0.5%チモロール単独(1 日 2 回)の３群比較
　・配合点眼薬と各群の降圧の差：
　　ラタノプラスト単独との差：1.2mmHg[0.5,1.8]、チモロール単独との差：1.9mmHg[1.2, 2.5]
　　☛いずれの単独使用よりも**配合点眼薬が有意に眼圧を降下**した。

**2.国内無作為二重盲検比較試験**

配合点眼薬(1 日 1 回)と 0.5%チモロール点眼(1 日 2 回)のダブルダミー法による比較

・配合点眼実薬群とチモロール実薬群の眼圧降下値の差：1.9㎜Hg[0.9,2.9]

☛チモロール単独よりも**配合点眼薬が有意に眼圧を降下**した。

**③タプコム配合点眼液**(ﾀﾌﾙﾌﾟﾛｽﾄ 0.0015%+ﾁﾓﾛｰﾙ **0.5%**)　参天製薬

**1.国内無作為二重盲検比較試験**

配合点眼薬群(1 日 1 回)とタフルプロスト単独群(1 日 1 回)と併用群(タフルプロスト(1 日 1 回)と 0.5%チモロール(1 日 2 回))の３群比較。

・配合点眼薬群との変化量の差：

タフルプロスト単独群：-1.7㎜Hg[-2.1,-1.3]、**併用群　-0.3㎜Hg[-0.7, 0.1]**

☛配合点眼薬群は**タフルプロスト単独群より有意に優れ**、**併用群とは同等の効果**を認めた(95%信頼区間が**０**を**またいでいる**ので変化量の差は**有意ではない**と判断される)。

**2.国内無作為二重盲検比較試験**

配合点眼薬(1 日 1 回)と 0.5%チモロール単独(1 日 2 回)の比較

・チモロール単独群との眼圧変化量の差：-1.5㎜Hg[-2.2, -0.9]

☛配合点眼薬は**チモロール単独より優越性**が示された。

## 4.まとめ

・私が求めていた治験内容と等しいのは**③タプコム配合点眼薬の 1.の比較試験**の１つのみでした(他は配合薬とそれぞれの単独製剤との比較になっており、いずれも配合薬が優れていました)。

・結果は『配合点眼薬(つまり**チモロール１日１回**)とタフルプロスト１日１回と**チモロール１日２回**の併用では**効果に差は無かった**』というものでした。

・他の配合薬では私が知りたかった治験は実施されていませんので飛躍した結論になりますが**『プロスタグランジンＦ2α系とチモロール配合薬の１日１回点眼効果は、チモロール単独をあと１回追加しても効果はさほど上がらない』**と言えるかもしれません。

☛ただタプコム配合点眼液比較試験での併用群の眼圧変化量の差は有意ではないとは言え**マイナス側に傾いています[-0.7, 0.1]**ので、**人によっては**配合薬での効果が今一つの場合、チモロールをもう１回分追加すると効果が出るかもしれないというのが個人的な感想になります。

## 5.おまけ

上記の他にプロスタグランジンＦ2α系(0.005%ラタノプロスト)とβ遮断薬配合点眼薬には**ミケルナ配合点眼薬**®(大塚製薬)があります。β遮断薬は**カルテオロール**ですが添加物に**アルギン酸**を配合してカルテオロール自体の眼表面滞留性を増した製剤なので**ミケランＬＡ点眼液®**と同様に**１日１回**点眼でも十分な効果を発揮できると考えられています。しかし今度は逆に**滞留性を獲得したラタノプロスト**が頻回投与と同様に**次第に効果が低下**していく心配がありますが**８週間**の治験期間内ではその低下は確認されていません。大塚製薬さんに確認した所、今後**２年間**の観察調査の**予定**があり、又４３名の小規模スイッチ試験では**３ヶ月**(12 週？)迄は**効果に差が無い**報告があるとのことでした。

(終わり)

## 315）フェブキソスタットの心血管死　（2020 年 6 月 11 日）

今回は高尿酸血症の症例検討会での話題から・・・ある医療機関ではフェブキソスタットを利用して血清尿酸値が７ｍｇ／ｄＬを切るようになれば、心血管に及ぼす影響を考慮してアロプリノールへの切替えを推奨しているというのです。

### 1. フェブキソスタット(フェブリク®)の添付文書等を見ると

まだ旧添付文書形式でしたが**【使用上の注意】**の『**2. 重要な基本的注意(3)心血管疾患を有する痛風患者に対する注意として心血管の増悪や新たな発現に注意すること**』とあり、さらに **9. その他の注意** (3)海外で実施された**心血管疾患を有する痛風患者を対象としたフェブキソスタット(3098 例)とアロプリノロール(3092 例)との二重盲検非劣性試験**での結果が以下のように示されています。

・主要評価項目(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術)に対してアロプリノール群に対し非劣性が示された。

☛つまりこの項目に関してはフェブキソスタットとアロプリノールに違いは無かった。

・副次評価項目の中での**心血管死の発現割合**と**全死亡の発現割合**は**フェブキソスタットで高**かった。

**①心血管死の発現割合**(アロプリノールに対するハザード比と[95%信頼区間])

ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ;４．３%、ｱﾛﾌﾟﾘﾉｰﾙ;３．２%　ハザード比;１．３４[１．０３、１．７３]

☛別途資料によるとｐ値=0.03 で、かつ９５%信頼区間の比の最小値が１より大きいのでフェブキソスタットはアロプリノールより**１．３４倍**心血管死の発現割合が有意に高いと言えます。また両群とも**心突然死**が最も多かったとしています(各々、２．７%、１．８%)

**②全死亡の発現割合**(アロプリノールに対するハザード比と[95%信頼区間])

ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ;７．８%、ｱﾛﾌﾟﾘﾉｰﾙ;６．４%　ハザード比;１．２２[１．０１、１．４７]

☛別途資料によるとｐ値=0.04 で、かつ９５%信頼区間の比の最小値が１より大きいのでフェブキソスタットはアロプリノールより**１．２２倍**全死亡の発現割合が有意に高いと言えます。

・上記の報告を裏付けるような副作用があるかを添付文書でみますと、重大な副作用にはなく、**その他の副作用**の心臓の項目で**「動悸」、「心電図異常」**があり、筋骨格系の項目で「**ＣＫ増加**(ひょっとしたら心筋への影響かもしれません)」、その他の項目で「**浮腫**」、「**血中カリウム増加**」(それぞれ心機能悪化による浮腫や、心機能を悪化させた要因かもしれません)などがありました。

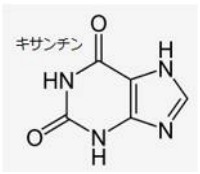
・ＰＭＤＡによる審査報告書によると**培養細胞試験**で心筋Ｋチャネルの１種**ｈＥＲＧチャネル**の電流増強、プルキンエ線維の**ＡＰＤ短縮**など**高濃度の結果でしたが刺激伝導系への悪影響**が見られたため**臨床試験ではアロプリノールとの差は認めない**ものの市販後調査などで心血管系への影響の情報収集する旨の記載がありました。致死的不整脈につながるＱＴ延長の記載はありませんでした。

### 2. トピロキソスタット(ウリアデック/トピロリック)の添付文書等を見ると

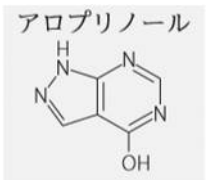
フェブキソスタットと同様に非プリン骨格の尿酸合成酵素(キサンチン酸化還元酵素：**ＸＯＲ**)阻害剤になります。審査報告書によれば**培養細胞**での**ｈＥＲＧチャネルへの影響は無かった**一方で、高濃度でＡＰＤ短縮、イヌへの心拍数増加が見られたものの、**人でのＱＴ延長試験で有意な延長が無かった**ため、**心臓への影響は少ない**とされています。トピロキソスタットには今のところ(添付文書を見る限り)心血管への悪影響は無さそうです。つまり副作用の項目に**心臓の項目がありません**でした。ただし、フェブキソスタットで見られた**浮腫**や**血中カリウムの増加**はありました。

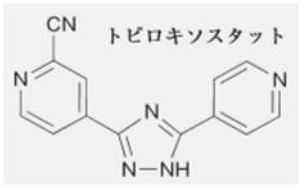
## 3. ３種類のＸＯＲ阻害薬の特徴とは

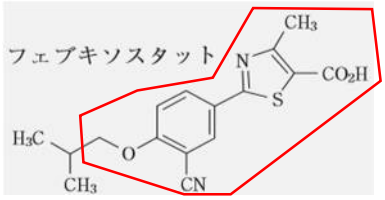
**アロプリノール（下図左）**は尿酸と同様にプリン骨格をもち、それが故に尿酸の前駆体である**キサンチン**（右図）などと競合性をもち、**ＸＯＲ阻害薬**としてこれまでも利用されてきました。最近出てきた他の非プリン骨格系より歴史も長いからこそ、**重大な副作用**も色々と知られています。プリン骨格はつまり核酸類似骨格であり、それが様々な体の部位での**核酸代謝に影響を与える可能性が示唆**されており、特にアレルギー性副作用の出現率が高いとされています。たとえばスティーブンジョンソン症候群を始めとする重篤な皮膚障害、薬剤性過敏症症候群、アナフィラキシーショック、劇症肝炎、血小板減少症など。




**２剤の非プリン骨格系薬**（右図中と右）はプリン骨格ではないため、ＸＯＲの構造特異的に作用すると言われています。つまり**他の核酸代謝に関与する酵素系には影響を及ぼしにくく**、アロプリノールが有する非特異的な副作用を起こしにくいと考えられます。



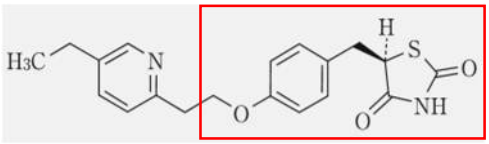




**トピロキソスタット**の構造はＮが多くて何となくアロプリノールに似た印象もありますが、やはり別物になります。しかし、ある程度似通っているのでアロプリノールの活性代謝物**オキシプリノール**と同様にＸＯＲの活性中心**Ｍｏ$^{4+}$（ﾓﾘﾌﾞﾃﾞﾝ）**と**共有結合**をします。さらにアロプリノールと異なり**活性中心付近のアミノ酸**とも水素結合等の**非共有結合**をして強力に酵素阻害作用を発揮します。

**フェブキソスタット**は構造が更にばらけた感じになっていますが、**活性中心付近のアミノ酸に非共有結合**をして強力に酵素阻害作用を示します。しかし活性中心にある**Ｍｏとは共有結合しません**。構造的には、よりＸＯＲ専用に作用するとも言えますが、逆に**他の組織の特定の部位にも作用する可能性**を否定できず本剤の心血管系への悪影響はその一つなのかもしれません。

## 4. 心臓へ悪影響を与える薬で思い出すのは

今回の心突然死とは直接関わりはないかもしれませんが、心臓への悪影響から**心不全、浮腫**を連想しますと、インスリン抵抗性改善薬**ピオグリタゾン（アクトス®）**に行き着きます。ピオグリタゾンは腎尿細管の核内受容体**ＰＰＡＲγ**に作用して**Ｎａ再吸収輸送体**を発現して**浮腫**を起こす説があります。構造式は上図になります。形は若干違いますが、赤線で囲んだ部分がフェブキソスタットの赤線枠部分と似ているような似ていないような・・・（左の**Ｏ**から右端**Ｃ**迄の距離が両者ともＳ経由で８原子、Ｎ経由で９原子と距離はほぼ共通していますので浮腫や心不全を起こしうる**？？**）。



結局、前項迄の話は、この私の**空想話**に落とし込むための前振りだったという訳です。

## 5. フェブキソスタットからアロプリノールへの変更は有用なのか？

とりあえず以上から、**尿酸値が下がったのでより心臓へのリスクが少なくなるように変更**するには３つの方法があるようです。①重大な副作用の多い腎排泄型の**アロプリノールに変更**する。②副次的な薬理作用の軽減目的で肝消失型の**フェブキソスタットを減量**する。③添付文書を見る限り、今の所、心臓へのリスクが少なさそうな肝消失型の**トピロキソスタットに変更**する。３つの選択肢があるのですから患者個別対応にして一律に一つの変更にこだわるのは適切ではないかもしれません。

（終わり）

## 314) 決して２回分を１度に飲まないように　（2020 年 6 月 6 日）

お題は**薬を飲み忘れた際の常套文句**で、その前には『**次の時間が近いようなら１回分を飛ばして･･･**』との記載をよく見かけます。では**次の時間が近い**という時間は**具体的には何時間か？**という話題は随分前になりますが本ニュース１５７号でも紹介しました。今回はその続編のような話になります。

### 1. １５７号での検討結果

Ｑｆｌｅｘという無料の血中濃度シミュレーションソフトを利用して出した結論が『**食事に関係なく服用が可能な薬であれば、その日に限って服用時間をずらすことも可能で、その際には下記の要領で間隔をあけます**』でした。

| １日の回数 | 次回投与まで空ける時間 | 半減期の条件 |
|---|---|---|
| １日１回 | １２時間以上あけて服用 | どの薬でも大丈夫 |
| | ８時間以上あけて服用 | ２０時間以上の薬が対象 |
| １日２回 | ８時間以上あけて服用 | どの薬でも大丈夫 |
| | ５時間以上あけて服用 | １０時間以上の薬が対象 |
| １日３回 | ４時間以上あけて服用<br>（恐らく３時間までは大丈夫） | どの薬でも大丈夫 |

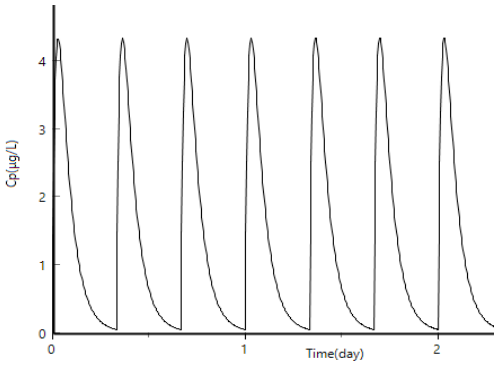
但し、**投与間隔に意味のありそうな薬**（抗生物質（ピロリ菌除菌含む）や抗ウイルス薬、不整脈用薬、テオフィリン製剤、抗てんかん薬、ジゴキシン製剤、麻薬性鎮痛剤等）は上記時間にこだわらずに飲み忘れたと気が付いた時にすぐに飲んで、次の服用時間はそれなりに間隔を空けて飲んで、次第に通常の服用時間に近づけましょうという話にしたつもりした。

### 2. 決して２回分を１度で飲まないようにとは

この解釈は恐らく**定常状態の有無**、つまり薬の血中濃度半減期と投与間隔の関係で変わってくると思われます。一般に**投与間隔（τ）**の間に**半減期（t1/2）**が**４つ以上**入るような投与方法の薬であれば**定常状態が無い**薬で、**３つ以下**のような投与方法の薬であれば**定常状態が有る**薬と言われています。

**①定常状態の無い薬（条件：τ÷ｔ1/2≧４）**

一般に半減期が短くて１日３回服用するような薬になりますが、ここでは過活動膀胱に利用される抗コリン薬**オキシブチニン**（先発薬ポラキス®）を例に挙げましょう。半減期は約１時間で１日３回投与の薬になりますから、８時間÷１時間＝８＞４で、**定常状態の無い薬の典型例**といえるでしょう。




Qflex を利用した血中濃度シミュレーションは右図のようになります。１回飲み忘れると５時間もしないうちに血中濃度はゼロレベルになり、もし**次の服用時間に２回分を**飲もうなら**血中濃度も２倍**になるのは明らかで、必ずや**薬理作用型の副作用が現れるはず**となります。

**②定常状態の有る薬（条件：τ÷ｔ1/2≦３）**

半減期の長い薬が定常状態の有る薬になりますから、ここではＣａ拮抗薬で降圧薬として利用される**アムロジピン**（先発薬ノルバスク®）を例に挙げましょう。半減期は約３６時間で１日１回投与の薬ですから、２４時間÷３６時間＝０．６７＜３で、**定常状態のある薬の典型例**といえるでしょう。

右図は１日１回５ｍｇを飲み続けた場合の図ですが、試しに次のように３つの飲み忘れ対策をした例

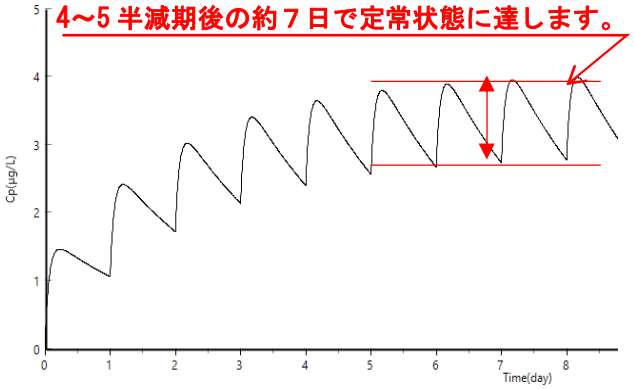
を紹介してみます。

**(1) 初めて（０day）飲み始めてから毎日飲んでいましたが、８日目の薬を飲み忘れて、気がついたのが遅かったため次の服用時間に通常量の５ｍｇを飲み翌日も５ｍｇを飲んだ（下図の(1)）。**

☞薬剤師の説明とおりに飲んだのに血中濃度が上がらず血圧がしばらく高めだった。

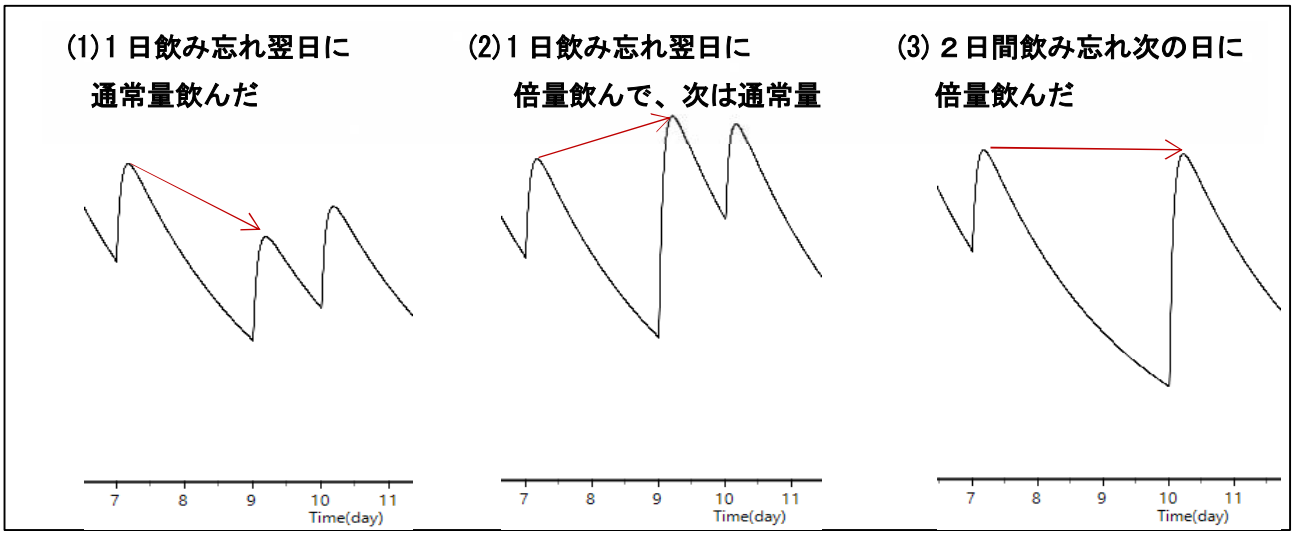
**(2) 同様に毎日飲んでいましたが、８日目を飲み忘れて、気がついたのが遅かったので次の服用時間に通常量の倍量１０ｍｇを飲んで、さらに翌日は通常量５ｍｇに戻して飲んだ（下図の(2)）。**

☞薬剤師の説明を守らず倍量を飲んでしまったため血中濃度が少し高くなり副作用が出るかも。




**(3) 同様に毎日飲んでいましたが、８日目どころか９日目も忘れて、気が付いたのが遅かったので次の服用時間に通常量の倍量１０ｍｇを飲んだ（下図(3)）。**

☞薬剤師の説明を守りたかったが、さすがに２回忘れたので倍量を飲んで翌日は薬剤師の説明を守って通常通り５ｍｇを飲んだら意外と血中濃度は適度な位置にきて血圧も良かった。




## 3. まとめ

・半減期が長い薬ほど、そして飲み忘れてからの時間が長いほど定期の服用時間に２回分を１度に飲むと血中濃度がすぐに適切な濃度に回復することが分かります。つまり**２回分を飲んでは絶対ダメとは言い切れない薬もある**ようです。場合によって１．５回分を飲めば良いという薬もあります。

・ただ現実的には**安全性**を考慮して常套文句とおり**飲み忘れた分を合わせた２回分を飲まないよう**にと指示するのが患者さんに最も分かりやすく、指導する薬剤師も説明しやすいでしょう。

・しかし血中濃度を速やかに回復した方がよい**緊急性を要するタイプの薬**（抗てんかん薬等）では悠長に対応できないかもしれません。増量して飲ますにはリスクを伴いそうな場合は１）項で指摘したように、直ぐに飲ませて次に飲む間隔を適宜空ける応用力を生かせるかどうか・・・でしょうか？

（終わり）

## 313）ヒドロキシクロロキン　（2020 年 5 月 25 日）

ＣＯＶＩＤ－１９感染症が世界中に拡がりを見せつつも、先行した国々では勢いも弱まり、日常生活を取り戻そうとする方向に政策の舵取りがおこなわれています。この一旦収まっている時期にこそ、北半球では秋から来るかもしれない**第２波に備えて**、検査・医療体制の確立、医薬品やワクチンの用意をしておかねばなりません。治療薬アビガン®の臨床試験で無症状、軽症の感染者に利用すると有意な治療効果が見られなかったという中間報告が先日ありました。またいくつかの治療薬候補も上がってきています。その中で、某国の某大統領が予防のために服用しているという**ヒドロキシクロロキン**という薬が注目されています。でも、これと似た名前をどこかで聞いたよね・・・という話です。

### 1. ヒドロキシクロロキンとは

抗マラリア薬として古くから利用されている**クロロキン**の一部が水酸基で置換された構造をもっており、グッドマンギルマン薬理書等によるとクロロキンと同様に**抗マラリア薬**として利用されています。また**抗炎症作用をもつ**ことから、他の薬物と併用されて**関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス**などへの応用や、**重篤な日光過敏症**にも効果があるとされています。日本では**２０１５年**にサノフィ社から**プラケニル錠®**という名前で**免疫調整剤**として発売されています。適応は**皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス**です。クロロキン、ヒドロキシクロロキンは共に**安全域の狭い**薬で、中毒症状としては**心血管系**に対して、低血圧、血管拡張、心筋抑制、不整脈、心停止があり、連日高用量を使用すると**不可逆的**な網膜症(**クロロキン網膜症**)と聴覚障害を引き起こします。常用量内投与であれば投与期間が１０年未満であれば網膜症の発生率は低いとされています。

**クロロキン**はかつて日本でも抗マラリア薬として１９５５年頃から利用されており、後の再評価(１９７６年)で効果が無いと分かった**慢性腎炎**や**てんかん**にも効果があるとして利用され続けていました。**１９６２年**に**クロロキン網膜症**はアメリカで報告や**警告**が発せられていましたが、**日本の厚生省**はそれらの情報公開や製薬会社に対する指導や**警告の発出が１９７０年と遅れた**ため、日本での**クロロキン網膜症患者**は**千人を超える**までになってしまいました。実は効果のなかった**腎臓病患者さん**が**被害者の９割**をしめていました。しかも腎臓病に使っていたのは世界中で日本だけでした。コントロール群無しの**１０名の患者**に試しただけの某大学教授の思いつきのような論文を根拠に某メーカーは適応拡大したのです。旧薬事法の盲点をついたような承認がまかり通っていた時代でした(後藤孝典著；**クスリの犯罪隠されたクロロキン情報** 1988 年発行より；内容は辛口で当時読んで私は深く感銘を受けました)。

薬害事件としてはサリドマイド、スモン、エイズ等が有名ですが、クロロキン網膜症でも１９７７年に**クロロキン訴訟**が起こり薬害事件として取り上げられました。１９８８年東京高裁で製薬会社、医師・医療機関の一部が敗訴、国と医師・医療機関の一部は勝訴となり、１９９５年最高裁で**国の責任は無し**として患者からの上告は棄却されました。以上のような経緯があるため、２０１５年にクロロキンと同じ機序をもつヒドロキシクロロキン(プラケニル錠®)には網膜症に関する警告が出ています。

### 2. 薬害についてのおさらい

今も苦しんでおられる薬害の被害患者さんがいる事実は、私たち薬剤師は肝に銘じておかねばなりません。現場の中で薬剤師が薬害に対して具体的に何が出来るのかは、かなり難しい問題ですが薬物治療を薬剤師は**医師とは違う目線で**見なければならないという意見は何人もの薬剤師が公言され(本ニュース２５９号)、また関東信越厚生局の集団指導でも指摘されています。**薬の安全管理者**として患者さんの**薬の適正使用、副作用発現のチェック**などを中心とした**業務**と**記録**の集積によって滅多にないかもしれませんが、薬害を現場の薬剤師が見つけうるかもしれません。そこでこれまでの薬害について、いく

つか復習しておきましょうという企画です(いくつかは登録販売者用テキストでも言及されています)。

**①サリドマイド訴訟**：１９６０年代。鎮痛・催眠剤サリドマイドによる薬害で日本では胃腸薬にも配合されて妊婦さんのつわり改善にも利用されたため、その強い催奇形性から多数の奇形児が生まれた。

☛実はご存じのようにサリドマイドは２００９年に**サレドｶﾌﾟｾﾙ®**という商品名で藤本製薬から**再発又は難治性の多発性骨髄腫、らい性結節性紅斑**の適応を獲得して医療用医薬品として復活しています。もちろん催奇形性に関する警告が発出されています。

**②スモン訴訟**：１９７０年代。整腸薬キノホルムによる下肢の麻痺、視力障害などの末梢神経障害。当初、一部学者が発表したウイルスによる伝染病説もあり多数の自殺者も出ました。

**③エイズ訴訟**：１９８０年代。米国売血血液由来による非加熱製剤を使用した血友病患者でＨＩＶ感染が多発しエイズ(後天性免疫不全症候群)を引き起こした。

**④陣痛促進剤訴訟**：１９８０年代。病院の都合で分娩時間を調整するために出産間際の妊婦に陣痛促進剤を安易に使用したため、子宮破裂・出血による母親の死亡、子宮収縮による胎児死亡、新生児の仮死・脳性麻痺などが発生した。

**⑤ソリブジン訴訟**：１９９０年代。ヘルペスウイルス治療薬ソリブジンの発売後、抗癌剤５ＦＵとの併用で５ＦＵの代謝が阻害され重大な血液障害を起こし治験段階を含め発売後１年で１８名の死亡例が出た。

**⑥クロイツフェルト・ヤコブ訴訟**：１９９０年代。脳外科手術に利用された人乾燥硬膜が異常蛋白質プリオンに汚染されていたためにクロイツフェルト・ヤコブ病という脳症を発症し、植物人間状態となり多数が死亡した。米国では１９８７年に輸入禁止。日本の対応は１９９７年と遅かった。

**⑦イレッサ訴訟**：２０００年代。肺がん用抗がん薬イレッサ®(ゲフィチニブ)は副作用のない薬という謳い文句で発売されたが、発売後３年弱で間質性肺炎などの重大な副作用から６００人以上の死者を出した。

以上、薬害は数え上げればきりがなく、薬害問題に詳しい人からみるとこんな簡単な記載では許されないとお叱りをうけそうですが、薬事法が変わったところで**薬害はいつ起きても不思議ではない**問題だと、薬の安全管理者である薬剤師は忘れてはならないと思います。

こうまで**薬害が無くならない原因**は根深いところにあり、**薬事行政のありかた**(政治献金の多い製薬企業寄りの考え、製薬企業への天下りなど)、**製薬会社の意識的・無意識的な安全性軽視の利益追求**、我々**医療従事者の認識不足**など、患者さんを巡る環境それぞれに問題があるからだと言われています。

## 3. まとめ

現在、コロナウイルスを何とか封じ込もうと既存の薬の応用がはかられています。直近では**軽症より重い症例**への**アビガン®投与が有力**かもしれませんが、**藁(ﾜﾗ)をもつかもうとしている今の時期**だからこそ、**男女を問わず催奇形性問題**を抱えたアビガン®の安易な利用につながらないような視点で薬剤師は意識をもつべきだと思います。かつて腎臓病の患者さん達が**藁をもつかむ思い**で処方してもらっていたクロロキンが恩恵どころか副作用しか与えなかった二の舞にならないためにも。

(終わり)

## 312)ガンマーオリザノールについて　(2020年5月23日)

**ガンマ-オリザノール**という名前を聞いて懐かしむ薬剤師はかなり古株の病院薬剤師でしょうか？今回は特に登録販売者用学習会資料の対象成分ではなかったのですが、そのテキストでたまたま目にとまってしまったのでちょっと調べた内容になります。私が大学病院で働いていた頃は**ハイゼット®**錠や細粒(大塚製薬)という商品名で、医療用医薬品として結構使われていた記憶があります。現在も医療用医薬品として薬価収載されているのですが、**一般用医薬品**の位置づけは**滋養強壮保険薬**で**多成分配合薬の１成分**として利用されています。

### 1.医療用ガンマオリザノールの適応症の変遷

私の手元にある旧富山医科薬科大学附属病院医薬品集の適応症で比較してみましょう。

**１９８３年版**：更年期障害、頭部外傷後遺症・起立性調節障害の自律神経失調に起因する諸症状(１日１０～３００ｍｇを分３)

**１９８９年版**：①高脂血症(１日３００ｍｇ分３)、②頭部・頸部損傷に伴う次の諸症状の改善(めまい、頭痛、頭重、四肢のしびれ感、易疲労感、頸部・腰・背・肩甲部の緊張感及び疼痛(１日１５０～３００ｍｇ分３)、③更年期障害、咽喉頭部・食道神経症、過敏性大腸症候群に伴う胃腸症状(１日１０～５０ｍｇ)

**１９９２年版**：①同上、②頭部外傷後遺症に伴うめまい、頭痛、頭重、四肢のしびれ感、易疲労感(１日１０～５０ｍｇ⇒この用量は誤記ではないかと思われます)、③更年期障害、咽喉頭部・食道神経症、過敏性大腸症候群に伴う胃腸症状(１日１０～５０ｍｇ)

**2020年添付文書**：①高脂質血症(１日３００ｍｇ分３)、②心身症(更年期障害、過敏性腸症候群)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ(１日１０～５０ｍｇ)

・１９８９年版では適応症に**高脂質血症**が加わり、現在も継続しています(脂質異常症診療ガイドではエビデンス紹介がありません)。１９９２年版では**頭部外傷後遺症**に変更されていますが、１９８０年代後半から１９９０年代前半は**脳梗塞後遺症の諸症状改善に効果がある**とされた**アバン®、カラン®、モキシール®**など数多くの薬の全盛期でしたが、数年後には再評価で効果無しと判断されて市場から消えてしまいました(ニセ薬の大量供給とも言える方法で荒稼ぎされた医療費は製薬会社と医療機関の懐に消え、国を始め誰も責任を取らなかったのでした)。

・**ガンマ-オリザノールの作用機序：①高脂質血症関係**(コレステロールの消化管吸収抑制が主作用。コレステロール合成阻害作用や血清過酸化脂質低下作用も報告されている)。**②自律神経関連**(間脳視床下部および大脳辺縁系を賦活し自律神経失調に基づく血行障害を改善する)。

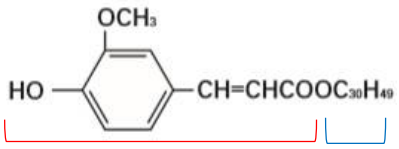
### 2.一般用医薬品としてのガンマ-オリザノールの適応症

ガンマ-オリザノール自体は**滋養強壮保健薬**の一つになります。一般に滋養強壮保健薬は『**体調不良を生じやすい状態や体質の改善。特定の栄養素不足による症状の改善又は予防**』に用いられ**医薬品扱い**になります。一方で単なる『**滋養強壮、虚弱体質の改善などに利用**』される場合は**医薬部外品扱い**になります。ガンマ-オリザノールは一般用医薬品では複数成分との配合薬として様々な製品(アリナミンEXゴールド®等)が販売されています。**ビタミンＥとの２成分**だけの組合せの製品(ビタミンＥα®等)も販売されていますが、いずれも**ガンマ-オリザノールの１日量は１０ｍｇ**(医療用の最低用量)です。

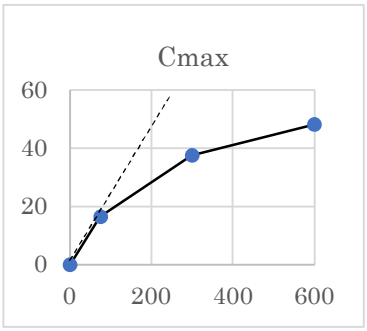
効果の説明：**抗酸化作用**がある。**内分泌系および自律神経系の乱れを改善**し、ビタミンＥと共に末梢血行障害や更年期障害、月経不順などの不快な症状を改善する。

☛**ガンマ-オリザノールとビタミンＥの配合剤**は１９８０年当時医療用医薬品として**オバスモン錠**Ⓡ(山之内)があり１日量はｶﾞﾝﾏｰｵﾘｻﾞﾉｰﾙとして**３２～４８ｍｇ**で、各種原因による末梢血行障害に適応がありました。現在、医療用医薬品はなくＯＴＣ医薬品として下りてきた際に用量が**１/３未満**になり適応は**末梢血行障害による症状緩和、更年期における症状の緩和、月経不順**となっています。

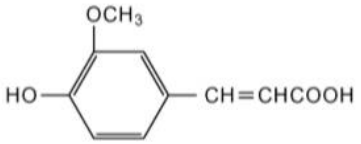
## 3. ガンマ-オリザノールの特徴




**①構造**：米油、米胚芽油から見いだされた物質で、右図のように**フェノール骨格をもつ酸(左側)**と**炭素が実は３０個もあるアルコール(右側)**との**エステル**化合物になっています(分子量は６０３)。




**②体内動態**：**ゆっくりと吸収**され Tmax は約１２時間、半減期の資料はありませんが Tmax 以上の時間をかけて**ゆっくりと下がります**。投与量(mg)と Cmax(ng/mL)には**頭打ち型非線形性**が認められました(右図)。**頭打ち型薬**は**血漿蛋白質(主にｱﾙﾌﾞﾐﾝ)との結合が飽和状態**に達し増量により**遊離型が増加**し各組織へ**直ぐに吸収**されてしまうため投与量に応じた血中濃度増加を示さないとされています。本剤の血漿蛋白質結合率は該当資料無しとなっていましたが、恐らくアルブミンとも結合力が強く血中に長くとどまる要因になっていると思われます(本剤は脂肪酸ではありませんが、$C_{30}$とかなり脂溶性が高く脂肪酸と同様の性質を持っていると考えられます。例えば持効型インスリン製剤のレベミルやトレシーバは脂肪酸を付加させアルブミンと結合させることで持続性を保たせる製剤でした)。**代謝、排泄**に関しては未変化体として尿中に排泄されず主代謝物である**フェルラ酸**(右図)として排泄されます。ガンマ-オリザノール(上図)の丁度$C_{30}$のアルコール部分が外れた部分になります。どの組織で加水分解を受けるのかの記載はありませんでしたが、**ｍｇオーダーの投与**で**血中濃度はｎｇオーダー**ですから**吸収過程でかなり加水分解**を受け、血中では**フェルラ酸濃度**が**高く**なっている**可能性**があります。残念ながらフェルラ酸の血中濃度の記載はありませんでしたが、**フェルラ酸**が中枢に移行して**作用**(作用機序の②)するのではないかと思ってしまいました。




## 4. フェルラ酸とは

前置きが長くなりましたが、昔の薬の位置づけでありＯＴＣ薬の一構成成分になったガンマ-オリザノールに私の興味はなく、実は代謝産物である**フェルラ酸に注目**したわけです。以前、薬局の学習会で**認知症**を取り上げた際に**コウノメソッド**(名古屋の河野医師グループの方法)に触れたのですが、そこで推奨されていたのが医療機関専用の**脳活性化健康食品**で**フェルラ酸**とハーブの１種で**ガーデンアンゼリカ**の配合食品の**フェルガードⓇ**(規格違いあり)でした。認知症の**中核症状改善効果**があるとされアルツハイマー型ではアリセプトⓇと併用、レビー小体型ではイクセロン/リバスタッチⓇと併用、ピック病では適当な薬がないのでフェルガードⓇ単独使用が推奨されていたのです。**フェルラ酸**の１日服用量は**２００ｍｇ**で**ガンマ-オリザノール１日３００ｍｇ**ならば**フェルラ酸約１００ｍｇ相当量**を含みます。健康食品含有量より少ないですが今でも細々ながら医療用として利用されている**ガンマ-オリザノールの効果の背景**には知られざる**中核症状改善作用**もあるからではないかと思った次第です。

(終わり)

## 311）集団免疫　（2020 年 5 月 15 日）

最近、コロナウイルス感染関連ニュースや記事で**集団免疫**という言葉を良く耳にするようになりましたが、今回は集団免疫関連の話になります。

### 1. 集団免疫とは

ある病原体(仮にＡウイルスとします)に感染した人の数が人口の多くを占め、Ａウイルスに対する免疫を多くの人が獲得した状態を現わします。その集団に再びＡウイルスが浸入してきても多くの人が獲得した免疫力により感染しても症状がひどくならずに済む結果をもたらします。

集団免疫を獲得するには、その前に多くの人達がいったんはＡウイルスに感染する必要があるわけですがウイルスの毒性が強ければ強いほど多くの人が重症になったり死亡したりします。

今回のコロナウイルス感染症でも最終的には集団免疫を獲得することが感染終息の最終手段であるという学者もいますが、そうなる前に多くの尊い命が失われる事実には留意する必要があるでしょう。集団免疫を獲得したとて、ウイルス遺伝子が変異してしまったら、その後の効果はどれだけあるだろうかと思ってしまいます。インフルエンザウイルス感染症がそうであるように、現に効果の報告された治療薬の早期開始、ワクチン開発を急ぐ必要がありそうです。

### 2. 集団免疫とは人口の何割が免疫抗体をもつことを言うのか？

ここで私なりに考えた数式をご紹介しようと思いますが、これから先は全くの私の想像世界で、このような報告を何かの学術誌に投稿すると厳しいレフェリーストップがかかって発表を断念するような内容なので、興味のない方はこれ以上読まないでください。

**【感染倍率の想定】**

導入した式が感染者数なのか基本再生産数の変化なのか何を表現するのか今一つ分からないので、とりあえず**感染倍率**としました。**何の対策もとらない(予防の手洗いやマスク、抗ウイルス薬やワクチンを利用しない)時**、自然のままに経過して感染が治まるには何%の集団免疫が必要かという問題です。

**基本再生産数**を**Ｒ₀**、集団の中での**免疫獲得率をＫ**とした時、感染対象は全員ですが、実際に感染し発症するのは**非免疫者**で、その率は**1-Ｋ**となります。

一人の感染者がある不特定多数の集団に対して感染させる時を考えます。

**①１回目の感染：**最初の感染者数一人の$R_0$×(1-K)倍が非免疫者で感染する。

**②２回目の感染：**１回目の感染者の$R_0$×(1-K)倍が非免疫者で感染する。

☛①②で示した**感染倍率**を仮に**Ｈｎ**とすると

**③ｎ回目の感染：**同様にしてｎ回目の感染倍率は最初の**$H_n=(R_0\times(1-K))^n$倍**となる。

☛ここがなんとも胡散臭い部分です**！！**

**【当てはめの紹介】：ＣＯＶＩＤ-１９**に類似させて**$R_0$を２．５**とします。

**例１）集団免疫率Ｋを０とします(つまり、誰も免疫を持っていない状態)**

１回目の感染倍率$H_1=(2.5\times(1-0))^1=2.5$、同様に$H_2=(2.5\times(1-0))^2=6.25$、$H_3=(2.5)^3=15.6$と指数関数的に感染倍率は上昇します。いわゆるパンデミック状態になります。

**例２）集団免疫率を０．６とします(集団の６０%が免疫を持っている状態)**

上記と同様に$H_1=(2.5\times(1-0.6))^1=1$、同様に$H_2=1$、$H_3=1$となって感染倍率は１を保ち感染は増加もしなければ減少もしない状態となります。$R_0$＝１と同じ状態と言えます。

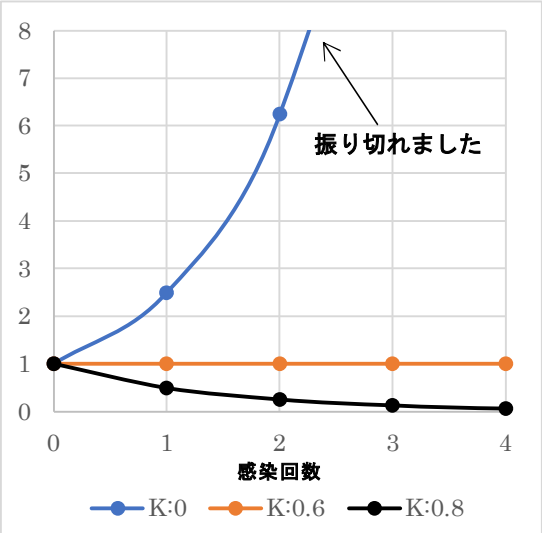
**例３）集団免疫率を０．８とします(集団の８０%が免疫を持っている状態)**

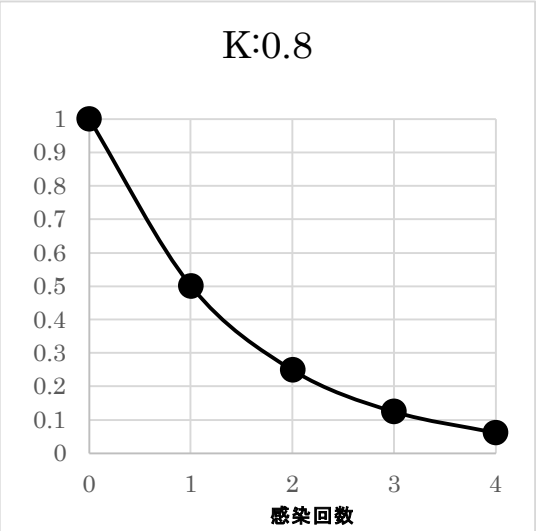
上記と同様に$H_1=(2.5\times(1-0.8))^1=0.5$、同様に$H_2=0.25$、$H_3=0.125$となって感染倍率は10%近くまで

落ち込むため、集団免疫率が８０％になれば感染拡大はほぼ無いといって良い状態になります。ちなみにＣＯＶＩＤ−１９のＲ$_0$が２．０ならば集団免疫率７０％で$H_3$=0.126と同様の値になります。

３つの結果をグラフで現わすと下左図になります。ウイルスのもつ基本再生産数$R_0$によって適切な集団免疫率は異なりますが、集団免疫率が大きいほど感染倍率が低くなることが分かります。

下右図は集団免疫率０．８（**８０％**）を拡大した図になりますが、このグラフ、以前コロナの専門家会議が提示した**人との接触率を８０％削減すると感染が終息する**という図に似ていませんか？今回は集団免疫率が８０％という設定ですが、コロナウイルスの潜伏期を約７日とすると４感染期間の約**２８日**で終息に向かうとした接触率のグラフと良く似ていると思うのは私だけでしょうか？




## 3. 根拠の薄いまとめ。

・前項から**ＣＯＶＩＤ−１９**の場合は**７～８割**くらいの人が集団免疫を持たないと感染は終息しないといえます。ただ繰り返しになりますが、人口の**７～８割**が集団免疫を持つ前に**２％前後**の方が亡くなるという不幸な事実を知っておかねばなりません。

・本ニュース３０３号で紹介した感染力の強い**麻疹ウイルス**ではどうでしょうか？**Ｒ$_0$を１５**とした時、概算ですが、なんと約**９６％**もの人が集団免疫をもたないと十分に感染倍率が下がらない結果となりました。感染力の強い麻疹ウイルスではほとんどの人が免疫を持たないと感染は終息しないという数字がでてきた訳で、**ワクチンの存在は有用だ**と言わざるを得ません。

・今回、自分で算出した計算式やグラフに本当に意味があるかどうかは分かりませんが、世間一般に言われている集団免疫率とあまり大差は無いような気がしています。しかし、繰り返しになりますが、インフルエンザウイルスは毎年若干の変異をし続けています。そのため毎年ワクチンの型を変えて４価のワクチン接種が実施されています。ＣＯＶＩＤ−１９も同じＲＮＡウイルスですから、変異はこれからも恐らく起こるでしょう。するとせっかく多くの人たちを犠牲にして今後成立するかもしれない集団免疫も、相手が変異してしまうとまた繰り返しになりかねない気がします。やはり、**予防のワクチン**と**治療の抗ウイルス薬**の確保が求められます。

（終わり）

## 310)トラネキサム酸外用薬のその後　（2020年5月10日）

**【お詫び】**２０９号の３)項で**基本**再生産数が０．５になったと書きましたが、『**実効**再生産数が０．５という報告があった』の誤りでした。**基本**は何も手段を講じなかった時、**実効**は何らかの手段(マスク着用、手洗い励行、外出自粛等)を講じた時の再生産数になります**→修正済み**。

で、今回は本ニュース２７０号(トラネキサム酸とシミ)の後日談になります。

### 1. ２７０号の概略

・トラネキサム酸は外用薬として使用するとヒドロキノンの外用と同等のシミへの効果があるとの海外報告があった(PMDI28283893)。

・トラネキサム酸配合医薬部外品のメンズケシミンクリーム®の製造元にその効能の根拠を確認したところ根拠はあるが公開出来ないとの回答だったので、その効果を本当に信じて良いか分からない。

という話で締めていました。

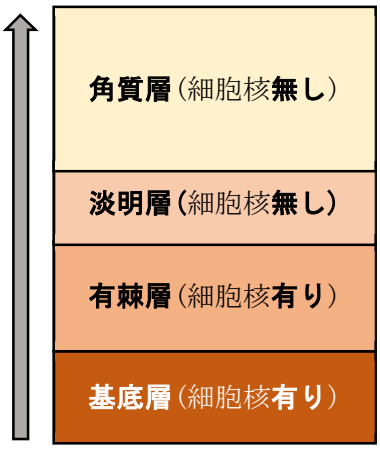
### 2. 実は私は使っていた！

私もお年頃となり顔の至る所にシミができるようになりました。若い頃は山登りで特に日焼け止めクリームを塗るでもなく紫外線を浴び続けていた後遺症かもしれません。日焼けは男の勲章だと思うような年頃だったので仕方ないですが、近頃は山登りをする若い男性も日焼け止めクリームを塗りたくっている状況で、私も最近になってから塗るようになりましたが、時すでに遅しの感がありシミが消えません。そこで昨年のいつからか**メンズケシミンクリーム®**を試すようになりましたが、前述したように製造元の回答があいまいだったので不信感をもちながら、**気が向いた時に塗っていた**のが現状でした。

塗り始めて１０ヶ月も経ったころでしょうか、一カ所のシミ部分がかさぶたのようになって**表面から浮きだした**のです。まさかと思いつつその日以来毎朝洗顔後に、その他のシミ部分も含めて塗り込んでいたところ、ある日その部分をこすっていると浮き出していた黒っぽい部分がボロとこそげ落ちてしまったのです。その痕はこすっていたためか赤く炎症状態になっていたのでＯＴＣ薬のステイロド外用薬を塗布していたところ、赤味は残りつつもシミがなくなっていたのです。その他のシミ部分も浮き出し気味に赤味を帯びてきており、近いうちにボロとこそげ落ちるのではないか？というのが現状です。

### 3. 皮膚の代謝について

ここで皮膚について簡単なおさらいです。ラング・デール薬理学(2018 年)によると皮膚の**表皮構造**は右図のようになっています。**表皮**は主に**ケラチノサイト(角化細胞)**で構成されており、**基底層**が最内層で、その下に**真皮**と**皮下組織**があります(図には無い)。




**基底層**では**ケラチノサイトが細胞分裂**し、一つは分化しながら上昇し有棘層の細胞へと変化します。もう一つの細胞は基底層に残り細胞分裂を繰り返します。**メラノサイト(メラニン細胞)**も散在しており、**メラニン色素**を合成し**ケラチノサイトに輸送**します。

**有棘層**ではケラチノサイトは変化し扁平状になりながらさらに上昇し、次第に細胞核が無くなって**淡明層**と呼ばれる半透明な細胞に変化して上昇し角質層になります。

**角質層**に入るとケラチノサイト自体は**死んだ状態**になっており、融合して角質化した**角質細胞**となって堅い何層ものシート状になって存在しています。そして一定のサイクルで外層部分の**角質細胞は脱落**

していきます。こうやって表皮は次々と新しく生まれ変わっていきますが、この１サイクル(代謝回転)は通常約**４５日間**になります。

## 4. シミのできる機序

本ニュース２７０号のおさらいになりますが、**基底層**で**メラノサイト**が**メラニン色素**を異常に合成しそのメラニン色素がケラチノサイトへ大量に送り込まれた結果、周辺にあるケラチノサイトが黒ずんでシミになります。通常はメラニン色素も何らかの機構で代謝され消え去るのでしょうが、それが追いつかない位の量が入ってきてケラチノサイトに沈着してしまうのでしょう。

前記のように基底層で作られた**シミ付きケラチノサイト**は**上昇するグループ**と**定位置に残るグループ**ができますが、シミ付きケラチノサイトは内部にシミを残したまま上昇しつづけ、残存グループも分裂のたびにシミの濃度は希釈されるはずですが、絶えず周囲のメラノサイトからメラニン色素の供給を受け続けるためシミ付きの汚名はいつまで経ってもそそげないでしょう。こうしてシミは消えることなく残り続けます。さらに加齢や紫外線を浴びるたびにメラノサイトが活性化されたり、メラニンを分解する機構が破綻してシミを増やしていくようです。

## 5. トラネキサム酸の作用

これも本ニュース２７０号と重複しますが、メラノサイトでの**メラニン合成を抑制**するとされています。従って、メラニン合成の根っこ部分を抑えますからケラチノサイトへのメラニンの供給が止まります。一端シミ付いたケラチノサイトも残存はしていますが、それらが上昇して角質層から剥がれ落ちてしまえば、下から透明ケラチノサイトが入れ替わるので目出度くシミが消えるというわけです。

**理論上**はケラチノサイトの代謝回転期間である４５日間、大体**１ヶ月半**もすれば**効果が出る**計算になります。ところが私が効果を実感したのは約１０ヶ月後でした。効果に疑いをもち毎日の塗布をしていなかったので効果が遅れて出てきても当たり前と言わざるを得ないのでしょうが、それにしても時間がかかりました。その原因として考えられるのは(今回の一部の脱シミ現象が自然治癒ではなく、あくまでも**トラネキサム酸に脱シミ効果があるという希望説**としてですが)、

**①毎日塗布していなかったので、メラニン合成抑制効果が十分に出なかった。**

**②毎日塗布しだしてからも１日１回ではメラニン合成抑制効果は十分に出なかった。**

**③基底層で居残り続けるシミ付きメラノサイトの存在がシミ抜きを遅らせた。**　　でしょうか？

①と②は説明書には**『朝晩の洗顔後、適量を塗布』**とありますから、明らかにコンプライアンス違反ということで不信感を持ちながら使っていた**私が悪い**ことになります。

③は基底層に居続けるメラノサイト内部のメラニン色素が細胞分裂の度に倍に希釈されていくわけですから、最初にたくさんの量のメラニン色素がたまっていればいるほど、薄まるのに時間がかかるわけで、理論上の４５日では恐らく消えないことになります。ならばどれほど時間延長になるのかは分かりません。元々のシミの色の濃さに依存するでしょう。これが「**この効果はあくまで個人の感想です**」という表現になってしまうのでしょうか。

メラニン合成抑制作用はトラネキサム酸による競合的な阻害作用と考えられますから、トラネキサム酸塗布を中断すると再びシミは発生し出すでしょう。結局、シミが気にならない歳(認知機能低下？)になるまで１日２回毎日塗り続けないといけないようです。付け加えるならばシミが薄くなった痕をこすり過ぎない事でしょう(赤味の炎症状態が変に残ってしまいます)。　　(終わり)

## 309）長丁場（ながちょうば）とは　（2020 年 5 月 3 日）

**【今回は薬とは無関係のお話です】**

先日、政府のコロナウイルス対策の諮問機関である専門家会議の副座長が『**コロナ対策は長丁場になる**』という発言をしていました。**長丁場**は**『時間が長くかかる時』**によく利用される言葉ですが、今回は『**丁場とはそもそも何？**』、『**なぜ丁場が長くなると時間が長くかかるのか？**』という私の国語知識の無さを露呈するようなお話になります。

### 1. 丁場（チョウバ）とは

**新明解国語辞典（第５版）では**：①**宿駅と宿駅との距離**、②長い距離にわたる工事などの受け持ち**区域**とあります。また①は**町場**とも書いたとあります。

**広辞苑（第７版）では**：上記と少しずつ表現は異なりましたが**①と②の意味**に加えて③馬子や駕籠かき等の**溜り場**とあります。漢字表記は町場、丁場、帳場とありました。

・**宿駅**は**宿場**の漢語的表現になりますから、たとえば江戸時代の東海道の宿場町から宿場町との距離が丁場であり、長い宿場間の距離を長丁場と呼んでいたとなります。ある一定の距離を歩く場合は人によって速度に差があるので、距離ばかりでなく**時間的要素**も加えた表現だったのでしょう。

・専門家会議の副座長が話した長丁場とは**コロナ禍の終息というゴールに到着するには時間が長くかかる**という意味で使用していたとことになります。

☛ちなみに広辞苑で表記された**帳場**はふたつの辞典とも商店・宿屋等で**勘定などをする場所**と別途記載がありましたので、帳場と丁場の意味は異なると考えた方がよさそうです。

### 2. 丁（チョウ、テイ）とは

・そもそも**丁**とはどういう意味なのかが次に気になるところです。

**角川新字源（改訂版）では**：1 ①十干の第四位（甲、乙、丙、**丁**・・・）、②ひのと（対語；ひのえ「丙」）、③当たる、④つよい、⑤成年・働きざかり、⑥よぼろ（公役に徴発される男子）、⑦下働きの男（馬丁、丁稚など）、⑧ねんごろ（丁寧など）。2 ①町の略字（㋐まち、**㋑距離の単位**で６０間（約１０９ｍ）、②偶数（対語；半）、③紙等薄い物の助数詞、④長い器具を数える助数詞。

・丁場の意味からみると**丁**は2 ①㋑の**距離**を意味する使い方になるのでしょう。**場**は場所で、**宿場**を意味すると考えれば、丁場は宿場間の距離、転じて移動する時間も意味していることが分かります。

### 3. 長丁場になる背景

先日テレビを見ていましたら東京は緊急事態宣言を**出す前**に既に**実効再生産数**（$R_0$値：本ニュース303 号参照）が**０．５に減少**しており、この値は諸外国の緊急事態宣言の**解除値**なのでそもそも緊急事態宣言を出すのはおかしかったのではないかという司会者がいました。日本のＰＣＲ検査数は諸外国に比べて**異常なほど少ない**ため日本の**真の感染者数を把握しきっていない**のは明白で、**$R_0$の計算**に必要な**感染率**をこのＰＣＲ検査結果を基に計算している限り、専門家会議が発表した日本の$R_0$値自体をそのまま信用して良いのか疑問が残ります。**ＰＣＲ検査の増加**とそれによる感染者数の把握、**アビガン®の安全性条件付き早期利用承認**が急がれると個人的には思っているのですが・・・。

（終わり）

## 308)クロモグリク酸ナトリウムの役割　（2020年5月3日）

今回は気管支喘息の症例検討資料を作成していた時の話題になります。**気管支喘息**薬物治療の第一選択薬は**吸入ステロイド薬(ICS)**ですが、さらに悪化した際には**長時間作用型 β２刺激薬(LABA)**の吸入薬が併用されます。最近ではアドヒアランス問題や β２刺激薬の単独使用を避けるために**ICS と LABA の配合吸入薬**がよく利用されています。その配合薬の一つに**フルティフォーム®(杏林製薬)**がありますが、今回はその製品そのものの評価ではなく、その**添加物**の話になります。

### 1.フルティフォーム®とは

ステロイド薬に**フルチカゾンプロピオン酸エステル**、β２刺激薬に**ホルメテロールフマル酸塩水和物**を含む配合**エアゾル製剤**です。添加剤は**無水エタノール**と**クロモグリク酸ナトリウム**と**代替フロン**(HFA227)で、**懸濁液**となっており吸入前には容器を良く振り混ぜる必要がある製品です。

### 2.症例検討問題の中で

実はドラッグインフォメーションという雑誌の症例問題だったのですが、その中で添加物である**無水エタノールの役割は何か**という問題がありました。答えは**懸濁化の役割**で、粒子を懸濁化させ、容器内の壁面を薬液が過剰に付着するのを防止するために微量の無水エタノールを添加しているとの記載がありました。では**クロモグリク酸ナトリウム**は**何のため**に添加されているのだろうか？が気になります。ご存じのようにクロモグリク酸ナトリウムは肥満細胞からヒスタミン遊離などを阻害する**抗アレルギー薬(インタール®)**の一つですが、インタビューフォームを見ても「**添加量は薬効を示さない用量である**」としか記載されていません。

### 3.クロモグリク酸ナトリウムの添加剤としての役割

全く見当が付かなかったので製造販売元である杏林製薬さんに確認してみたところ、次のような回答を得ました。『**２つの主成分は水に溶けにくいため懸濁液を作る際に無水エタノールとクロモグリク酸ナトリウムを混和したところ、丁度良い分散状態つまり懸濁液を作成できた**』というものでした。つまり**クロモグリク酸ナトリウム**も**懸濁化剤**としての役割を持っていたのでした(よくある質問だったようで速攻で回答がありました)。

### 4.懸濁液とはそもそもどのような状態の液なのか

私自身、改めて問われると「ん～」となったので、とりあえずの確認になります。**吸入薬の粒子径は５μm未満**が求められているというのを念頭においての話になりますが・・・。

**懸濁液**とは**光学顕微鏡で見える程度の微粒子**が液体中に**分散**しているものになります。**粒子径**は一般に**０．１～１０μm**程度の大きさになり、放置しておくと**沈殿**してくるタイプになります。ですから吸入薬は使用前に**よく振りまぜて均一化**しておかないといけないわけです。

０．１μm以下の微粒子は一般に**コロイド**と呼ばれ放置しても沈殿してこないタイプになります。**懸濁化剤**は**微粒子が変に集合し過ぎないよう**に、粒子径を少なくとも**１０μm未満に保つ**ための薬剤になります。吸入薬では５μm未満となり、その大きさであれば肺胞まで達することが可能になります。溶液状の薬剤であれば粒子径が５μm未満の水滴になるように噴霧する条件がつくことになります。

### 5.フルティフォーム®の成分と添加物の構造

製剤の成分と添加物にはどのような構造上の特徴があるのでしょうか？それぞれの構造式を以下に

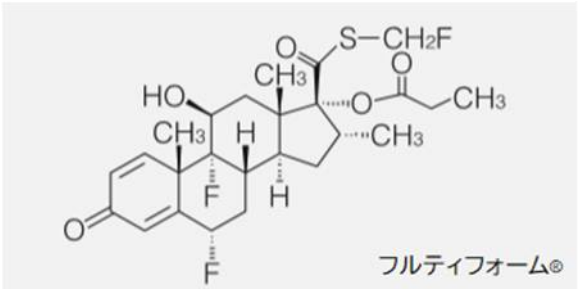
示します。

**①フルチカゾンプロピオン酸エステル：**

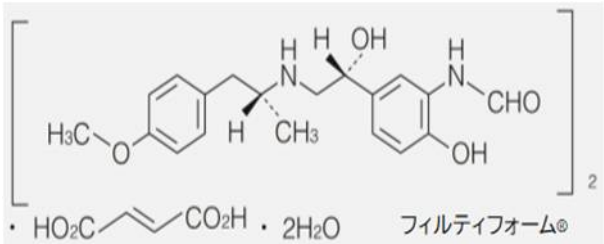
**ステロイド骨格**でいかにも水に溶けなさそうな　**脂溶性骨格**です。水にはほとんど溶けず、エタノールに溶けにくいとあります。分配係数 **LogP は 4.6**(pH7.0)で数字上も脂溶性を裏付けています。

**②ホルモテロールフマル酸塩水和物：**

こちらも水には手強そうな骨格です。水又はエタノールに極めて溶けにくいとあります。**Log P は 0.4**(pH7.4)なのでフルチカゾンよりは**脂溶性が弱そう**な印象です。また酸解離定数もあり **pKa が 7.9 と 9.2** の２つがあり周辺ｐH次第では水素の付加効果により荷電して水溶性が強まりそうです(フマル酸塩となっている根拠か？)。



フルチカゾンプロピオン酸エステル



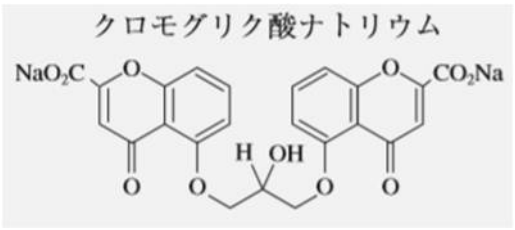
ホルモテロールフマル酸塩水和物

**③無水エタノール：**

我々がいつもお世話になっている**お酒**の主成分でもありますが、構造は**ＣＨ₃ＣＨ₂ＯＨ**で**油になじみやすいエチル基**($CH_3CH_2$)と**水になじみやすいヒドロキシ基**(OH)をもち水とは自由な割合で混和が可能になります。ちなみに９９．５％以上精製されたものが無水エタノールと呼ばれます。

**④クロモグリク酸ナトリウム：**

構造的には**２塩基酸**で、１ｇを溶かすのに必要な水の量は８mL で**水に溶けやすい**タイプです。酸解離定数 **pKa は２．２**ですから水素イオンを解離しやすい酸と言えるでしょう。


クロモグリク酸ナトリウム

## 6.まとめ

水に溶けにくい１種類のステロイドをエアゾル化するための技術は今ではたやすいのでしょう。現に**キュバール®**と**オルベスコ®**はそれぞれ**単体のステロイドエアゾル製剤**ですが、添加剤**無水エタノール**だけで**無色の液体**としているようです。

**フルティフォーム®**の場合、①のステロイドだけだったら恐らく無色液体化ができたのでしょうが、もう一つの難水溶性薬②を配合しようとしたため、無色透明化しようとしても単体の時とは比べものにならないくらい苦労したものの結局できず、**懸濁化製剤へと方向転換**したのではないでしょうか。そして安定した懸濁化条件をいくつも試して**たどり着いたのがクロモグリク酸ナトリウムと無水エタノールの配合液**だったのでしょう。構造式を見比べても何故、クロモグリク酸ナトリウムが分散性に有用なのか私には分からない世界ですが、開発研究者の**エアゾル製剤にこだわった**努力、汗と涙がうかがえる製品だと思います(何故、ドライパウダー化製剤にしなかったのかの謎は残ります)。

と言ってこの製品を特段推奨するつもりは全くありません。どの製品にも開発の背後には研究者の汗と涙の努力があるからですし、何より**臨床の場での有効性、安全性、有用性で評価**されるのが医薬品だからです。せっかく世に出た薬でも副作用問題や無効性で消えていった薬はいくらでもありますから。

（終わり）

## 307）ピルシカニドとベラパミドの頓用　（2020 年 4 月 28 日）

今月、保険薬局さん向けの学習会で心房細動の症例問題を検討していた時に出たある薬局の薬剤師さんからの話で『**心房細動の発作時頓用で、ピルシカイニドとベラパミルの２種類が処方されて、患者さんは自分でどちらか一方を試してみて、調子の良かった薬で頓服継続してみてと医師から言われたとのこと。しばらくしてベラパミルの方が調子良かったというのでベラパミルの頓用に一本化された**』という事例の紹介がありました。そして『**ピルシカイニド**と**ベラパミル**は、どのような基準で**使い分け**しているのでしょうか？』というその薬剤師さんからの質問が今回の話題になります。本来なら処方医に処方意図を聞いてみたいところですが、薬理作用からみてどう考えれば良いかという検討になります。

### 1. ピルシカイニドとは

・ボーン・ウイリアムズ分類で**ＩＣ群**に属する**Ｎａチャネル阻害薬**で、先発薬品名は**サンリズム®**カプセルになります。

・ＩＣ群はＮａチャネルとの**解離結合速度が最も遅い**ため、阻害効果が**Ｉ群の中で最も強い**とされます。そのため重大な副作用である**催不整脈作用**がＩＡ群と同様に現れやすいとされています。ただＩＡ群と異なり**心臓外の副作用は少ない**ようです(本ニュース１５８号参照)。

・Ｎａチャネルは心房、心室の心筋細胞に広く存在し**活動電位を発生する際の最初のチャネル**になりますから、Ｉ群の薬は頻脈性不整脈に広く利用されます。ただし**ＩＢ群**の薬はＮａチャネルの不活性化ゲートを阻害するタイプで、不活性化状態にある時間が短い心房へは、その阻害効果が薄まるため主に**心室性不整脈**への適応となります(たとえばＩＢ群の**メキシレチン**「ﾒｷｼﾁｰﾙ®ｶﾌﾟｾﾙ」の頻脈性不整脈への適応は**心室性のみ**となっています)。

・心房細動には細動が**７日以内**で治まる**発作性心房細動**、７日を超えて持続する**持続性心房細動**、さらに**長期持続性、永続性**と４つに分類されます(不整脈薬物治療ガイドライン 2020 年、以下ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ)。

　☛発作持続が長期にわたるとＮａチャネル数が減少し、そのためかＮａチャネル阻害薬では効果が弱くなるため持続性心房細動では**ベプリジル**や**アミオダロン**の選択となります(ガイドラインより)。

・**発作性心房細動の第一選択薬**として利用されるのが**Ｎａチャネル阻害薬**で、Ｔｍａｘが１時間程度のピルシカイニドは発作時頓用としても利用されます(ガイドラインでは他薬も紹介)。

・心房細動の薬物治療には心房細動自体を抑える薬理学的**除細動**の洞調律維持療法(一般に**リズムコントロール**と呼ばれています)と心房細動によって引き起こされる心拍数の増加を抑える心拍数調節療法(一般に**レートコントロール**と呼ばれます)の二つがありますが、**ピルシカイニド**などのＮａチャネル阻害薬は**リズムコントロール**に利用されます。

### 2. ベラパミルとは

・ボーン・ウイリアムズ分類で**Ⅳ群**に属する**Ｃａチャネル拮抗薬**で先発医薬品名は**ワソラン®**錠になります。

・**ベラパミル**は血管平滑筋Ｃａチャネルへの阻害作用は弱く、主に**心臓のＣａチャネルを阻害**するため不整脈や狭心症など**心臓に関連する疾患**に利用されています。

・心臓の自動的な電気発生源の**洞結節**や刺激伝導系の心房から心室への中継地点にある**房室結節**の細胞は**ＮａイオンやＣａイオンを透過しやすく**細胞内に入って**プラス寄り**になるため、静止膜電位がもともと浅く**－５５ｍＶ**程度になっています(他の場所は**－９０ｍＶ**)。このような浅い電位では活動電位を起こす**Ｎａチャネルは既に閉じて**しまっており、代わりにＣａチャネルが開口した時に生じる**Ｃａ**

**イオンの細胞内流入で活動電位が発生**する仕組みになっています(ガイトン生理学 2018 年)。

☞周辺に伝わってきた電位変化により静止膜電位が**－９０ｍＶより浅く**なるとＮａチャネルの**活性化ゲートが開き**細胞外にたくさんある**Ｎａイオン(＋)**が一気に流入して**細胞内をプラス**にする**脱分極**が起こります(**活動電位の発生**)。しかし、途中**－５５ｍＶ**になった時点でＮａチャネルの**不活性化ゲートが閉じ**て、その時点からＮａイオンは細胞内に入ってこなくなります。Ｎａイオンの流入は一瞬の出来事と言えそうです。**房室結節**ではもともと静止膜電位が**－５５ｍＶ**になっており**不活性化ゲートがずっと閉じ**たままなのでＮａチャネルが存在しても働きようがない状態になっているわけです(右表で両ゲートが**開**いている時のみＮａチャネルが働きます)。

**【Ｎａチャネルのゲート種と開閉】**

| 膜電位 | ＜－90mV | -90mV ～-55mV | ＞-55mV |
|---|---|---|---|
| 活性化ゲート | 閉 | 開 | 開 |
| 不活性化ゲート | 開 | 開 | 閉 |

・**ベラパミル**はもともとＮａチャネルが働いていない**洞結節や房室結節のＣａチャネルを主に阻害**してＣａイオン流入による**活動電位発生を抑え**るもしくは遅らせる働きをしますので、適応症もそれらの存在場所に関連して『**心房細動・粗動、発作性上室性頻拍**』と心室由来の頻脈ではなく房室結節より上の**上室性頻脈への対応**となっています。

・**心房細動**では心房の電気発生頻度が**３５０拍/分より多い**状態で、もはや**痙攣状態**で血液を送れない状態になっていますが、電気信号自体はそのまま**房室結節**に届きます。房室結節には反応できない時間帯もあるため３５０拍/分をそのまま受け入れられず、心室へ伝わる時は**１２５～１５０拍/分**に減少します。この程度でしたら心室は十分に収縮できますから**致死的ではありません**が、心拍の間隔は**不規則**になることが多く、その動悸を不快に感じる人も多くなるでしょう。その時に利用されるのがレートコントロールで**心室の拍動数**つまり**心拍数**を抑える療法になります。**ベラパミル**は心室への入口である**房室結節を抑制**しますので心拍数調節つまり**レートコントロール**に利用されます。

## 3. リズムコントロールとレートコントロール

本ニュース２０６号でも紹介しましたが、この２つの療法による**臨床効果には差が無い**とされており、どちらを選択するかは**患者さんのＱＯＬに応じた個別対応**が妥当であるとされます。しかし、催不整脈作用などの副作用を考慮すると、より安全性の高い**β遮断薬**(ビソプロロールやカルベジロール)や**ベラパミル**を使う**レートコントロール**から始めるのが適切との話もあります。

## 4. 今回の２種類の頓用薬の使い分け

以上、長々と前置きをしましたが、**ピルシカイニド**は**リズムコントロール**の代表薬、**ベラパミル**は**レートコントロール**の代表薬だと考えると、患者さんにとって自覚症状の改善効果がより強くでてくるのは**リズム(心房調節)**か**レート(心室調節)**かという２者択一の問題だったという感じでしょうか。

結果的には心拍数調整のレートコントロールの頓服薬ベラパミルがこの患者さんにとっては改善効果があったということなのでしょう。ただ**ベラパミルのＴmax は約２時間**で薬効はそれより早くでるでしょうが、**頓用＝即効性**という点ではどうなのかな？という疑問は残ります(ちなみに今回学習会に参加してくれた薬剤師さん達からは**ベラパミルの頓用例が多い**という話を得ました)。

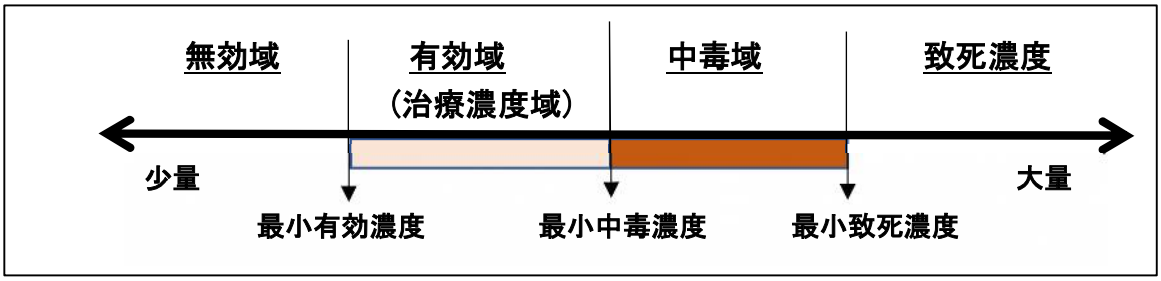
(終わり)

## 306）ＯＴＣ医薬品の用量　（2020 年 4 月 26 日）

登録販売者用学習会資料を作る際に、必ず「**この用法用量で果たして効くのか？**」という問題に突き当たります。これまでも本ニュースで何度か取り上げてきた問題ですが、再度まとめてみました。

### 1. 薬の血中濃度と効果

登録販売者用のテキストでも紹介されていますが、下記は血中濃度と効果の関係を示した図です。




両矢印の左側が薬の量が少なく、右側に向かって薬の量が多くなっていきます。薬の量が少な過ぎると効果が現れず、最小有効濃度になって初めて効果が出はじめ、薬が多くなっていくに従い、中毒域に入り副作用が多くなっていくので、**治療濃度域**は**最小有効濃度から最小中毒濃度**の間となります。いわゆる**常用量**はこの**治療濃度域内**に設定されることになります。

### 2. 用量の決定

医療用医薬品では臨床治験が実施されますが、その中で**用量探索試験**があります。少ない量から多めの量までの試験をして、プラセボと比較しながら実際に臨床で使用できる用量を決めるわけです。

最小有効濃度付近では大きな臨床効果は期待できないでしょうから、多くの医薬品は最小有効濃度よりも高めの用量が結果的に設定されると考えられます。

### 3. 今回の対象薬カルプロニウム製剤『Ｋプログレ ＥＸo』

ＯＴＣ医薬品の適応をみると、大体、病名では無く、**症状**が記載されていますが、今回取り上げた**カルプロニウム**製剤をみると『**壮年性脱毛症、円形脱毛症、びまん性脱毛症、粃糠性脱毛症**』と**病名**が記載されており、これは同じカルプロニウムを含む医療用薬「**フロジン外用液５％**」の適応症の一部でもあります。また同じ商品名の語尾違いで成分を多少代えた８種類ものラインナップがそろっています。

ＯＴＣ医薬品の場合は配合剤が多いのですが、**ＫプログレＥＸo** も**チクセツニンジン成分、カシュウ成分、ヒノキチオール、ピリドキシン、パントテニールエチルエーテル、Ｌ-メントール**と**合計７種類**の配合剤で**主成分**である**コリン作動性カルプロニウム**の局所での**血管拡張作用**を補佐する役割が与えられているようです(ｱｾﾁﾙｺﾘﾝは血管内皮細胞に作用して血管拡張性ＮＯ分泌を促進しました)。

そこで問題の用法用量を医療用医薬品ともう一つのラインナップ製品『**K-S**』で見てみます。

| 医薬品名 | 主成分濃度 | 用量 | 用法 |
|---|---|---|---|
| **医療用フロジン外用液** | **５％** | １回適量 | １日２～３回、患部に塗布し軽くﾏｯｻｰｼﾞ |
| **ＫプログレＥＸo** | **２％** | **１回２ｍＬ** | １日２回、患部にすりこみ軽くﾏｯｻｰｼﾞ |
| **Ｋ-ｓ** | **１％** | １回適量 | １日２～３回、患部にすりこみ軽くﾏｯｻｰｼﾞ |

### 4. それぞれの特徴

**①主成分の濃度の違い**

医療用**フロジン外用液**の濃度が**５％**に対して**Ｋシリーズ**は濃くても**２％**で、従来品である**Ｋ-ｓ**は

**１％**ですからＯＴＣ薬は**医療用の２０％～４０％**と低い濃度設定になっています。

**②用量の違い**

**医療用**と**Ｋ－ｓ**の**適量**というのが、一体どれくらいかというのが非常に分かりにくいですが、**Ｋプログレ ＥＸ0** では**２mL** という具体的な数値で表現されて良いと思います。これは容器の構造で計量できる工夫がされているから可能になっています。逆にいうと本製剤の**適量**とはおよそ**２ｍＬ**と言えるかもしれません。

**③用法の違い**

１日の回数は医療用もＯＴＣ薬も同じと考えてよいでしょう。

## 5. まとめ

・以上をまとめると、ＯＴＣ医薬品は**医療用の半分未満の濃度**にもかかわらず、医療用と**同じ用法用量**で**『壮年性脱毛症、円形脱毛症、びまん性脱毛症、粃糠性脱毛症に効果がある』**となります。

・先に医療用医薬品の用量は最小有効濃度よりも高めに設定されている可能性があるとしましたが、医療用医薬品の半分未満の濃度で果たして**最小有効濃度を超しているのでしょうか？**以前(本ニュース184 号)で**半量処方**の漢方薬を飲んで実際に効果を実感できる人は**全体の３%程度**ではないだろうかという怪しげな考察しましたが、最小有効濃度未満であればほとんどの人に効果は無いと思います。脇を固める様々な成分がカルプロニウムの効果を補佐すると言っても配合薬としての臨床試験は実施されず本当に効くかどうかの証拠はありません。

・実際販売する際には「**医療用と比べると少ない成分量しか入っていませんが、発毛によい成分が多数配合されているので、それらが協力しあって発毛を助けます**」というような説明で利用者さんを説得させうる**話術力を身につける**必要がありそうです。そして**殺し文句**は「**人によって効果に差がでることがあります**」でしょうか。

## 5. 効果のあるＯＴＣ医薬品

・一般用医薬品の目的の一つに「**軽度な疾病に伴う症状の改善**」があります。**軽度な疾病だから薬用量も少なくても良い**という理論は**最小有効濃度の存在がそれを否定**しています。ではＯＴＣ医薬品は効果を期待できないものが多いのでしょうか？例を挙げるときりがないので以下４つだけ紹介します。

**①風邪薬**

**ベンザエースＡ**(配合剤；指２類)　１日**アセトアミノフェン**量９００ｍｇ分３

(⇒医療用**カロナール錠**では１回３００～５００ｍｇを頓用使用)

**②抗アレルギー薬**

**アレグラＦＸ**(ﾌｪｷｿﾌｪﾅｼﾞﾝ;２類)　　１日１２０ｍｇ分２（⇒医療用と同じ）

**③うがい薬**

**イソジンうがい液**(ﾎﾟﾋﾞﾄﾞﾝﾖｰﾄﾞ 70mg/mL；３類)　１回 2～4mL 水 60mL に薄める（⇒医療用と同じ）

**④循環器・血液用薬**

**エパデールＴ**(ｲｺｻﾍﾟﾝﾄ酸ｴﾁﾙ；１類)　１日１８００ｍｇ分３（⇒医療用最小治療量と同じ）

以上のように医療用医薬品と**同量**もしくは**最小治療量と同じ**薬が数多くあります。このような薬は効果が期待できますが、副作用にも注意が必要といえます。

（終わり）

## 305)エリスロポエチンの経口薬？　（2020年4月21日）

かなり前になりますが、ある医療機関の医薬品購入担当者(非薬剤師)と話をしていた際、「**今度、エリスロポエチンの経口薬が発売されるそうですよ**」という話題がでた。蛋白質製剤の経口薬はおかしいだろうと話していた後で資料を見せて頂いた。今回はこの周辺のお話になります。

### 1.エリスロポエチンとは

分子量が約**３４，０００**の**１６５個のアミノ酸**からなる蛋白質で、**主に腎臓**で生合成されますが、一部肝臓でも合成されます。エリスロポエチンは骨髄中へ移動して、赤芽球系の前駆細胞に働き、**赤血球への分化を促進**させる働きがあります。

**慢性腎不全**状態になると腎機能全体が落ちてきますからエリスロポエチンの合成量も減少し、その結果、赤血球も減少して、**腎性貧血**と呼ばれる貧血状態になります。

### 2.蛋白質製剤

蛋白質を医薬品として利用する場合は、その多くは**インスリン**や各種**抗体製剤**のように**注射薬**になります。なぜ内服にできないかというと蛋白質を服用すると消化管にある消化酵素、中でも**蛋白質分解酵素(プロテアーゼ)**によって**ずたずたに分解**されてしまうからです。内服薬で有用な蛋白質製剤は消化不良時などに利用される**消化酵素**剤になります。たとえばエクセラーゼ顆粒Ⓡの中には蛋白質分解酵素、炭水化物分解酵素、脂肪分解酵素、繊維素分解酵素など**５種類の消化酵素**が入っていますが、いずれも消化管で未消化状態にある食品を分解して、人の消化をバックアップしてくれます。一方で、それらは自身のもつ**蛋白質分解酵素**や人の**ペプシン**や**トリプシン**等の**蛋白質分解酵素**によって**ずたずた**にされます。自らの身を犠牲にしながら懸命に私たちのために尽くしてくれるその姿には感銘すら覚えます。

ですから**蛋白質であるエリスロポエチン**をどんなに加工・工夫しても、しょせん蛋白質なので**経口薬になるはずが無い**という訳です。

### 3.それでも内服化しようとした蛋白質製剤

#### ①デスモプレシン内服薬(ミニリンメルトⓇ)

本ニュース２７５号でも紹介しましたが**デスモプレシン**は**８個のアミノ酸**からなるポリペプチド製剤で、蛋白質製剤というにはかなり小さな分子になります。それでも**ミニ蛋白質**には違いはないので内服すると消化酵素の攻撃を受けるに違いありません。この成分の注射剤の１日量は１～８μｇ、点鼻薬は５～２０μｇ、そして経口薬は６０～３６０μｇと**桁違いに多い量**となっていました。バイオアベラビリティーはわずか**０．２５％**で、いかに消化管内で蛋白質分解酵素の影響を受けるかが分かります。

#### ②セラチオペプチダーゼ内服薬(ダーゼン錠Ⓡ等)

本ニュース７７号などで取り上げていますが、分子量が約**５万**で**４７０個のアミノ酸**で構成される蛋白質でした。分類は**消炎酵素**剤で体の内部の炎症を和らげてくれるはずの薬ですが、内服で効くとなると**消化管から吸収**され血液中に入って**体の炎症部位に運ばれて効果を発揮**することになります。デスモプレシンですらやっと吸収される大きさなのに、エリスロポエチンの３倍近くと遙かに大きな蛋白質が消化酵素の分解作用を免れて吸収されるというのは到底考えにくいところです。かなりの時間を要しましたが、有用性を示すデータが出せずにセラチオペプチダーゼを始めとする一連の**消炎酵素剤は姿を消しました**。実はリンパ管を通じて体内吸収される説もありました。分解を免れた**極わずかな数**のセラチオペプチダーゼがおそらくカイロミクロンの１構成成分としてリンパ管に入り、最終的に血中へ行く説だったようですが、異種蛋白質であるかぎり抗体が作られて、分解を受けるでしょうし、何よりアレル

ギー反応を引き起こして過敏症が頻発するはずですが、そのような事実はありませんでした。

**③血液凝固第Ⅷ因子、第Ⅸ因子の内服薬**

それぞれ血友病Ａと血友病Ｂ患者さんに利用されている注射薬ですが、血友病患者さんにとっては必須の薬です。これらを内服できたら患者さんにとっては計り知れない恩恵になることでしょう。そこで私が最初に勤務していた大学病院では薬剤部と検査部との共同研究で**リポソーム**という小さな**脂質二重膜の小胞**の中に凝固因子を封じ込めれば、うまく消化管吸収されるのではないかという研究が始まりました。**第Ⅷ因子**の分子量は約**３３０，０００**、**第Ⅸ因子**の分子量は約**５７，０００**で、特に第Ⅷ因子は巨大な糖蛋白質分子です。当時、セラチオペプチダーゼは巨大蛋白質で吸収されないから効かないと批判を展開していた薬剤部もリポソームという製剤技術があればなんとか吸収されるだろうという意見だったのでしょうか。私とは別の研究グループでしたが残念ながら結果は否定的なものでした。

それほど蛋白質製剤の内服化は困難を極めるものだというのを知って頂きましたら・・・

## 4. ロキサデュスタット（エベレンゾ錠Ⓡ）について

最後に、今回、話題とした薬剤になります。アステラス社が２０１９年９月に製造販売承認を得た薬剤になります。機序は**低酸素誘導因子−プロリン水酸化酵素（ＨＩＦ−ＰＨ）の阻害作用**です。**低分子化合物**の阻害剤なので**分子量は３５２**と小さく十分に吸収（バイオアベラビリティーは**８５%～１００%**）されて効果を示すと考えられます。

**低酸素誘導因子**(hypoxia inducible factor：ＨＩＦ(ﾋﾌ))とは、**低酸素状態**で細胞への酸素供給量が低下した場合に**誘導される蛋白質**で、ある遺伝子部分の**転写因子**の役割を担います。ＨＩＦには$\alpha$と$\beta$があり**複合体**を形成して**特定のＤＮＡ領域**に結合して**転写を活性化**させます。そして転写されて出てきた蛋白質が**①エリスロポエチンの産生促進、②鉄吸収の促進、③赤血球へのトランスフェリン取り込み促進**などの作用を示すため、**腎性貧血**に応用できるわけです。

ＨＩＦ自体は環境(**酸素、つまり高度差**)に応じて遺伝子での発現が調節されている蛋白質なので、**酸素が十分に存在**すると、つまり日常我々が生活している環境になると**ＨＩＦ−ＰＨという酵素が作用**して**ＨＩＦの$\alpha$を分解**してしまいます。そこで今回の**ロキサデュスタット**が**ＨＩＦ−ＰＨという酵素を阻害**するので、**ＨＩＦによるＤＮＡ転写が活性化**され**腎性貧血に役立つ**という流れになります。

つまりエリスロポエチンを注射しなくても**錠剤を飲む**だけで**エリスロポエチンを産生**してくれる薬になります。**エリスロポエチンの注射**は維持期には**２週に１回**や**４週に１回**で良い製剤がありますが、この内服薬は**週３回服用**する必要があります。また**重篤な血栓塞栓症**が現れるため**警告**も付いています。

一方、**腎不全で腎機能が全般的に低下**していると**ＨＩＦの絶対的合成量も低下**して、分解酵素を阻害したところであまり効果が無いのでは？と思うのですが、それに関する注意喚起は添付文書にも記載はありませんから**腎以外の組織でのＨＩＦ合成が薬効に大きく関与**しているものと考えられます。

実際の臨床評価はこれからでしょうが、作用の仕方としては蛋白質であるインスリンを注射しなくてもスルホニルウレア（ＳＵ）系内服薬がインスリン分泌を促してくれるのに似ています。必要な蛋白質を経口可能な低分子化合物を利用して、体内で合成を促進させて補給する方法もあるわけですが、ＳＵ剤が**インスリン分泌を調節できない**欠点をもっているのと同様、ロキサデュスタットも**エリスロポエチン合成を調節できるわけではない？**ので、新たな副作用の出現に注視すべきでしょう。

（終わり）

## 304)お薬の小売店と保険薬局事務職員と　（2020年4月19日）

今、**新型コロナウイルス（ＣＯＶＩＤ－１９）感染症**が世界中で増加し、最初の発症国の中国と地理的にも観光的にも最短距離にある日本では、何故か遅れて**緊急事態宣言**が出される状態にまで感染が増加しています。今回は本ニュースを見てくれている知人からの情報になりますが、ある患者さんが病院を受診して**かかりつけの保険薬局**で薬を受け取った後で、その患者さんが**コロナウイルス陽性**と判明した事例です。当地の保健所の見解は**『病院の当該患者の担当医師、看護師、その他スタッフは濃厚接触者としてＰＣＲ検査の対象になり自宅待機となりますが、処方箋を持参した当該患者さんに必要な服薬指導をした薬剤師は濃厚接触者と見なされないので、様子を見て下さい』**だけで終わったそうです。

スーパーマーケットなどで食品をコロナウイルス感染患者さんに販売した店員さんは濃厚接触者の定義の**範疇外**となるようですが、これはあくまでも短時間の接触(すれ違い程度)で、かつほとんど飛沫を飛ばす会話も成立していないというのが前提条件と考えられます(本当はリスク大だと思います。スーパーが感染すると我々は**食料供給崩壊**に陥るのですから)。しかし保険薬局の薬剤師の服薬指導はどうでしょうか？このニュースを見られている保険薬剤師の皆さんは自分の通常の服薬指導を顧みて、患者さんに直接触れる診察行為は無いにせよ、会話がほとんど成立していないすれ違い程度のスーパーマーケットの店員さん達と同じだと感じていますか？医薬分業が本格的に始まる前の病院薬剤師が患者さんに**「お大事に」**とだけ言って薬を渡していた時代は、ほぼ今のスーパーマーケットの店員さん状態でしたが、今は違います。保健所は今の保険薬局をどのような視点で見ているのでしょうか？

### 1. 医療法の中での薬剤師の位置づけ

**『薬剤師が医療の担い手』**として**医療法第１条**に明記されたのは**１９９２年**で、２８年前になります(日本の長い医療の歴史の中では、**ごく最近の出来事**だと言えるでしょう)。医療法の『医師、歯科医師、**薬剤師**、看護師、**その他**の**医療の担い手**』という部分です。私が病院薬剤師として勤務したのは１９８０年でしたから１２年後になって**薬剤師が医療の担い手**として法律上**明記**されたわけで、それまでの薬剤師は**『その他の医療の担い手』**扱いだったのです。当時は戦後第三次の**医薬分業が開始された直後**でもあり、病院薬剤師の存在の強調というより、これから医療の世界で役割を果たす保険薬局薬剤師に向けた大きなアピールでもあったようで、日本薬剤師会も大いに歓喜していた記憶があります。

一方で旧薬事法(現、薬機法)上では**医師と薬剤師**は明確に職業の関係性は**独立した存在**と解釈されていました。看護師や各種技師たちが医師の指導のもとで業務を遂行するのに対して、薬剤師は医師の指導のもとではなく独立した業務と解釈されています。これは**『薬剤師法第２４条の疑義照会義務』**の解釈で、疑わしい点が解決できない場合は**調剤拒否ができる**という拡大解釈からきており、当時東京大学薬学部出身の三輪亮寿弁護士の主張でもありました。

### 2. 医療法の中での保険薬局の位置づけ

薬剤師という職業が法律上とはいえ、医療の担い手として独立した職種として明記されましたが、**保険薬局の立場**はどうだったでしょうか？１９９２年薬剤師が医療の担い手と明記された**１４年後**の**２００６年**に医療法で**『調剤を行う薬局(≒保険薬局のこと)が医療提供施設(＝医療機関)である』**と明記されました。それまで病院薬剤師は病院のスタッフの一員でしたから病院という医療提供施設つまり医療機関の一員としてみなされていましたが、保険薬局は２００６年まで医療機関と見なされず、**保険薬局薬剤師**は医療の担い手でありながら**医療機関の人とみなされてこなかった**のです。つまり**保険薬局**は単に医薬品を販売する**小売店**と見なされてきたわけです。そして２００６年になってようやく**「調剤と**

**いう医療行為を提供する医療機関」**として認められた訳です。

皆さんもご存じのように、ここでいう**「調剤」**は単に薬を取りそろえて患者さんに薬を売る行為ではなく、功罪含めた医薬品の**情報**を薬という**物**と共に提供しつつ、**薬歴**を通じて**長期的に**その**患者さんを見守る**行為になりました。今、国は**『物から人へ』**を合い言葉に薬剤師業務を方向づけています。

単なる**薬の小売り業者**から**医療の提供業者**に変化した以上、直接手を触れないものの患者さんと**接する時間は濃厚**にならざるを得ません。というか、そうしなさいと国は進めてきている訳です。

今回の新型コロナ感染に関しては国の後手後手政策が指摘されており、その中でＰＣＲ検査の少なさも指摘されています。ＰＣＲ検査自体の精度も議論のあるところですが、何故、**医療機関である保険薬局薬剤師が濃厚感染者として見なされない**のか、少しでも**検体数を増やしたくない(検査が物理的にできない)**内部事情があるかもしれませんが、個人的には納得のいかないところです。

## 3. 保険薬局の事務職員の意識レベルは？

かつての薬剤師像を思い出しながら、今の**保険薬局の事務職員**はどのような立場なのだろうかが気になり始めました。病院は医師を中心として薬剤師、看護師、各種検査技師などの**様々な医療資格職種で構成**されるため、事務職員も周囲の影響を受けて自然に医療人としての自覚に目覚めていく人も多いかもしれません。しかし保険薬局では**薬剤師と事務職員の２つの職種**しかありません。第三次の医薬分業が始まった１９９０年代に日本薬剤師会から**薬剤師倫理規定**という医療人としての基本的理念が発表されました。当時病院薬剤師だった私も、ありふれたＯＴＣ薬やトイレットペーパーや化粧品しか普段売っていなかったいわゆる**薬店の薬剤師**がどれだけ医療を理解し、そして医療用医薬品を調剤して患者さんに的確なアドバイスができるのだろうかと不安感や不信感をもったのも事実です(私もようやく病棟へ出て行きだした頃なので偉そうなことは決して言えない立場でしたが)。

しかし日本薬剤師会が**わざわざ**倫理規定を出さざるを得なかったように当時の**保険薬局薬剤師は医療とはかけ離れた存在**だったのかもしれません。薬剤師一人が運用する薬局ならばいざしらず、規模が大きくなると**薬局事務職員**の存在も無視できなくなります。医療機関として認められた保険薬局ですが、薬剤師の気構えすら危ういのに、医療の世界を知らずに雇用された事務職員に対して薬局薬剤師がどれほどの医療教育をできるのか・・・私が最初に手がけた保険薬局(1994 年)では**『事務職員を雇用せず、すべて薬剤師で経営していく方針』**を当時の社長に提案しましたが**速攻で却下**されました。その提案には事前に見学した中堅規模の保険薬局運営が薬剤師オンリー主義だったのが強く影響していましたが、その後、薬剤師不足も顕著となり事務職員の存在も無視できなくなる状況になってきました。

**保険薬局が医療機関**として認められてから**１４年経過**し、近年**『物(薬の調合)から人(患者さんの服薬管理)へ』**と国の保険薬局に対する役割が明確化されています。かつての薬剤師がそうであったように**保険薬局という医療機関**に勤務する**事務職員**も**『その他の医療の担い手』**としての**『役割や自覚』**が求められる時代になってきたとも言えます。

厳しい医療情勢のなかで保険薬局が生き残っていくためには**『薬剤師と協働しながら患者さんが安心して薬局を利用し、その薬物治療をサポートできる事務職員が求められてくる』**と思います。かつて調剤室にこもることにのみ執着していた病院薬剤師と同じように、国が進める**医療の中**で**薬剤師と共に生きる**という**自覚を持てない保険薬局事務職員はいずれ切り捨てられる**でしょう。

(終わり)

## 303）感染力　（2020 年 4 月 10 日）

最近の新型コロナウイルスでは、その**感染力の強さ**を良く耳にします。感染力の強さを現わす表現として**基本再生産数、最小発症菌数、倍加時間**などという言葉が利用されているかと思います。感染症の専門家ではないからこそですが、その感染力の指標について知りたいと思い、手元の資料やインターネット資料をもとに書いたのが今回のニュースになります。

### 1. 基本再生産数とは

**『ある感染症に対して、その感染症に対する免疫を持たない集団に、その感染症を最初に持ち込んだ一人の感染者が、感染力を失うまでに、何人に感染（二次感染）させるかを数値化したもの』**になります。ここで感染力を失うとは感染病原体に対して免疫を獲得したか死亡したかを現わします。

英語で表現すると Basic reproduction number で、**$R_0$(R naught/アール・ノート)**と表記されます。ここでβを感染率、γを回復率や隔離率とすると

**$R_0 = \beta / \gamma$**　で表現され、**$R_0 < 1$**ならば**感染減少**、**$R_0 > 1$**ならば**感染増加**を意味します。

計算式は意外に難しそうなので、ざっくりと表現すると**『一人の感染症患者から何人に感染させるか』**を現わす数字です。つまりこの数値が大きい感染症ほど感染力が強いというわけです。

資料によって多少の違いはありますが、感染症関連では下記のような具体的な数字が載っていました。

| 病原体 | 感染経路 | $R_0$ |
|---|---|---|
| **麻疹ウイルス（はしか）[1)]** | 飛沫核感染（**空気感染**） | **１２～１８** |
| ジフテリア菌（産生毒素による） | 唾液、飛沫感染 | ６～７ |
| 天然痘ウイルス | 飛沫感染 | ５～７ |
| ポリオウイルス | 経口感染 | ５～７ |
| 風疹ウイルス（三日はしか） | 飛沫感染 | ５～７ |
| ムンプスウイルス（流行性耳下腺炎） | 飛沫感染 | ４～７ |
| **ＣＯＶＩＤ-１９（新型コロナ）[2)]** | **飛沫感染** | **１．４～６．６** |
| エイズウイルス（ＨＩＶ） | 性的接触 | ２～５ |
| 百日咳菌（グラム陰性菌） | 飛沫感染 | ５．５ |
| ＳＡＲＳ-ＣｏＶ（重症急性呼吸器症候群） | 飛沫感染 | ２～５ |
| インフルエンザウイルス | 飛沫感染 | １．４～４ |
| エボラウイルス（エボラ出血熱） | 血液感染 | １．５～２．５ |

1）麻疹ウイルスの感染力の強さが際立っています。空気感染する影響もあるのでしょう。

2）COVID-19 の数値は報告により差があり本当の数値ははっきりしません。この数値では現在の世界的大流行の説明がつきませんが、過去に同じコロナウイルスの変異種ＳＡＲＳやMＡＲＳでも存在した感染症をより多くの人に拡散させてしまう患者（**スーパースプレッダー**）の存在が関与しているとされています。飛沫などに含まれる**ウイルス量が通常の感染者より多い**ことが原因と考えられていますし、空気感染に近い**エアロゾル感染**の可能性が指摘されているのも関連があるかもしれません。

### 2. 最小発症菌数

調べたかぎりでは**食中毒**の分野でよく使われている用語のようでしたが、食中毒発症に必要な**最小の菌数**を示します。ウイルスの場合は**最小発症ウイルス数**と言い換えられます。

一般に食中毒病原体に感染して発症するのに必要な数は**１０万個以上**と言われていますが、一方で下

表のように**大腸菌Ｏ１５７**は**１０個**程度でも、**ノロウイルス**は**１００個**程度からでも中毒を起こしうることになり感染力の強さというか**中毒発現力の強さ**が分かります。

発症必要数が１０万個ですと食品を汚染した菌がその数に増殖するまでの時間が必要になります。また汚染だけで１０万個を超えることは滅多にないとされ、調理ができたら直ぐに食べたり、食品を低温管理することで予防が可能になります。しかし発症必要数が１００個ですとトイレに行った後で手をよく洗わずに調理しただけでも食べた人を感染させてしまいます。

この数値も報告により若干の誤差はありますが、下記に示したようになります。今回、調べた中ではコロナやインフルエンザ関連の最小発症ウイルス数はありませんでした。

| 食中毒病原体 | 発症必要数 |
|---|---|
| **腸管出血性大腸菌Ｏ１５７** | **１０**～１，０００ |
| 赤痢菌 | １０～１００万 |
| **ノロウイルス** | **１００** |
| **カンピロバクター**(グラム陰性菌) | **１００**～１，０００ |
| チフス菌 | １，０００以下～１０億 |
| コレラ菌 | １００万 |
| ウエルシュ菌 | １００万～１００億 |

## 3.倍加時間(Doubling Time)

何らかの数や量が**２倍**になるまでに**要する時間**になります。ここではウイルスや細菌などの数が倍になる時間ということになりますが、最近のコロナ感染関連のニュースを見ていますと、ウイルスの数そのものではなく、**コロナ感染者数の数を倍加時間**で追っているようです。

直近のデータでは新型コロナ感染者数の推移として
５００人から１，０００人、そして１，０００人から２，０００人の倍加時間は**１１日間**でしたが、２，０００人から４，０００人への倍加時間は**６日間**とほぼ半減と短くなっており、**感染拡大が加速**していることが示されています。ただコロナウイルス自体の体内での倍加時間は分かりませんでした。

私にとっての倍加時間はよく実験的な**培養細胞**の時に利用される言葉という印象があり、**世代時間**とも言われます。一般に**結腸**の上皮細胞は**３９時間**、**小腸**の上皮細胞は**１９時間**と細胞分裂の盛んな細胞の倍加時間は２４時間程度のようですが、**細胞分裂を休止**している生体の細胞もあるので一概に倍加時間は語れません。培養条件が最適な状態であれば**大腸菌**の倍加時間は**１８分**、人の癌細胞の培養細胞**Ｈｅｌａ細胞**の倍加時間は**２５時間**、私が大学時代研究で利用していた培養細胞**マウス白血病由来Ｌ５１７８Ｙ細胞**の倍加時間は**１１時間**でしたが、これらは実際の人体の中では大腸菌は他の多くの腸内細菌の影響、癌細胞は種々の免疫系の妨害を受けて、***in vitro***の倍加速度よりは長くなるでしょう。

## 4. まとめ

感染力を示す最も**適切な指標**は今回の３つの中では**基本再生産数**と言えるかもしれませんが、**ＰＣＲ検査数が極端に少ない日本**では疫学的な評価ができず外国の文献に頼らざるをえないでしょう。また感染者数推移の指標になる**倍加時間での評価**も絶対的な**ＰＣＲ検査数の少なさ**と**潜伏期の長さ**も含めて結果が出るまでに時間がかかっているため、その評価の難しさが見え隠れしています。

（終わり）

## 302）ＣＯＶＩＤ−１９と中医学　（2020 年 4 月 4 日）

新型コロナウイルス(COVID-19)による感染症は現在世界中に蔓延していますが、先日武田薬品のホームページを見ていましたら、MedicalTribune2020/3/31 の COVID-19 関連記事が引用されていました。2020 年 3 月 3 日中国発表の「**新型コロナウイルス肺炎診療ガイドライン第 7 版**」を引用して**金沢大学病院漢方医学科**の**小川恵子教授**が日本で利用可能かもしれないエキス剤を提言しています。

### 1. 中医学と西洋医学の併用について

**中医学**とは中国で古来より伝承され中国で発展してきた医学で、日本の漢方とは考え方や薬の使い方が異なっています。そこで日本でも利用できるようにと小川教授の提言となったわけです。その記事では COVID-19 肺炎に西洋医学単独療法と西洋医学に中医学を合わせた複合療法を比較した結果が掲載されており、下記に示すように**西中医学複合療法**が治療を向上させるとしています。

- **臨床症状消失期間、体温回復期間、入院日数は複合療法で有意に短い(p<0.05 または p<0.01)**
- **退院時の随伴症状の消失率**(53.8%vs**87.9%**/P=0.034)、**ＣＴ画像改善率**(68.8%vs**88.2%**/P=0.041)、**臨床完治率**(61.1%vs**94.1%**/P=0.009)**と複合療法が有意に高かった。**
- **普通型から重症型への悪化率**(33.3%vs**5.9%**/P=0.027)**と複合療法が有意に低かった。**

☛西洋医学の治療薬はガイドラインによると**インターフェロンα、ロピナビル/リトナビル、リバビリン**(前２者との併用)が推奨され、その他リン酸クロロキン、アルビドール等の名前が見えます。小川教授によれば中医学の処方(中薬)は多岐に及んでいたようです。

### 2. どのような中医学処方が利用されるのか

中国ガイドラインでは重症度に応じた推奨**煎じ薬**が記載されていますが、日本では一般に利用されない生薬(保険適用外)が多くあります。以下、小川教授の提言するエキス剤を**代用薬**として表現します。また中医学独特の**用語説明は私なりの解釈**になりますので**信頼しない方が良い**かもしれません。

**①確定診断が下る前の対症療法**

胃腸の不調を伴う倦怠感や発熱を伴う倦怠感等の症状に対する代用薬：**補中益気湯**や**十全大補湯**。

**②確定診断が下ったあとの治療**

**(1)軽症(症状軽く、肺炎画像所見無し)**☛更に、２つの症状に分類

**a. 寒湿鬱肺証(ｶﾝｼｯｳｯﾊｲ)の場合**

**寒**は寒冷刺激、**湿**は水分の貯留刺激で、肺が寒湿の刺激で十分な機能を発揮できない状態。**症状**：発熱、倦怠感、全身筋肉痛、咳嗽、喀痰、胸苦しく息がしにくい、食欲不振、消化不良、悪心、嘔吐、便が粘り排便不快が現れる。**代用薬：麻杏甘石湯+参蘇飲+平胃散**又は**越婢加朮湯＋麻黄湯**

**b. 湿熱蘊肺証(ｼｯﾈｯｳﾝﾊｲ)の場合**

**熱**は炎症性刺激で炎症によって生じた**湿**(水分)が肺にこもった(**蘊**)ため肺機能が低下した症状。**症状：**微熱あるいは平熱、微悪寒、倦怠感、頭重、身体が重い、筋肉痛、喀痰の少ない乾性咳嗽、咽頭痛、口渇で水分を欲しない、時に胸苦しく詰まる感じ、汗がないか出づらい、悪心、食欲不振、便が緩いか、便が粘り排便不快。**代用薬：荊芥連翹湯＋半夏厚朴湯**、消化器症状強い時は**柴苓湯＋平胃散**。

**(2)中等症(発熱や呼吸器症状あり。肺炎画像所見有り)**☛さらに２つの症状に分類

**a. 湿毒鬱肺証(ｼｯﾄﾞｸｳｯﾊｲ)の場合**

**毒**とは毒素や化膿性を意味するので、肺で化膿による**湿**(水分)の貯留が起こり肺の機能がより低下した状態。**症状：**発熱、喀痰の少ない咳嗽、時に黄色い喀痰、息苦しく呼吸が荒い、腹部膨満感、便秘、排便困難傾向。**代用薬：麻杏甘石湯＋竹茹温胆湯＋ヨクイニン**(便秘時；**左記＋大黄甘草湯**)

**b. 寒湿阻肺症(ｶﾝｼｯｿﾊｲ)の場合**

**寒**と**湿**(既出)によって**肺の機能**がいっそう**阻害**された状態を反映する。症状：微熱、身熱不揚(熱感があるが体表部には現れない) または発熱しない。喀痰の少ない乾性咳嗽、倦怠感、胸苦しい、胃膨満感、または悪心嘔吐、下痢。**代用薬：五積散。**

**(3)重症(息切れ、呼吸数増加、動脈血飽和度 93%以下など)**☞さらに２つの症状に分類

**a. 疫毒閉肺証(ｴｷﾄﾞｸﾍｲﾊｲ)の場合**

**疫**は流行病、特に**悪性の伝染病**の意味。病原体による**毒**(化膿など)により**肺の機能がまさに無くなろう**としているほどの重症な状態。**症状：**発熱して顔が赤い、咳嗽、喀痰は少なく黄色く粘る、または喀痰に血が混じる、呼吸が苦しく喘ぐ、疲労倦怠感、口は乾き、苦く粘る、悪心、食べられない、排便困難傾向、尿量は少なく、色は深い黄色か赤みを帯びている。**代用薬：麻杏甘石湯＋五積散＋大承気湯**(呼吸困難時；**竹茹温胆湯＋柴陥湯**)。

**b. 気営両燔証(ｷｴｲﾘｮｳﾊﾝ)の場合**

**気営**の私なりの解釈は、**気**は**衛気**(ｴｷ)、**営**は**営血**(ｴｲｹﾂ)として、これらは**体表面を巡る気と血**で外部から浸入する病邪に対する**防衛隊**になります。この場合、熱性の邪が体表面の防衛を突破し体の奥まで浸入し**燔(焼く、あぶる)**までの炎症を起こした状態と捉えます。**症状：**高熱で激しい口渇、呼吸が苦しく喘ぐ、意識が混濁し、譫言が出る、物が見えにくい。時に発疹、吐血喀血、鼻出血、痙攣などを見る。**代用薬：荊芥連翹湯＋滋陰降火湯＋桔梗石膏。**

**(4)重篤(呼吸衰弱し人工呼吸器必要、ショック症状出現など)**

**・内閉外脱証(ﾅｲﾍｲｹﾞﾀﾞｯ)の場合**

これも私なりの解釈になりますが、**閉証**は病邪の勢いが強すぎて生じる**意識障害**、**脱証**は正気(病気に打ち勝つための体のエネルギー)が衰弱するために起こる**意識障害**。**内外**は**体の内側と表面**の意味とすると、感染力が強すぎ、かつ体が衰弱しきって起こる**意識障害を伴う重度の衰弱状態**と考えられます。**症状：**呼吸困難、動くと息があがる、または換気療法が必要、せん妄、不安、興奮、汗が出て四肢が冷える。**代用薬：竹茹温胆湯＋柴陥湯**(腹満、便秘、煩躁を伴う時；**大承気湯**)。

## 3. まとめ

日本の漢方は昔中国から伝わった医学が日本で独自に発展してきたもので生薬の使い方も異なります。中医学で利用される生薬の種類や１日量は一般に日本より多い傾向があり、今回示した代用薬でも２～３種類の漢方エキス剤が併用される結果となっています。

日本の漢方治療(和漢薬治療)でも、西洋薬のような切れ味は無いものの西洋薬では御しきれない残存症状(たとえば不定愁訴のような)を改善する効果があるので、西洋薬との併用は有用だという医師も多いようです。COVID-19 ウイルスへの直接的な阻害効果は無いにしても後遺症への予防的効果になればと思います。その前に日本でも増加するであろう COVID-19 感染症の治療にアビガン®などの直接的な抗ウイルス作用をもつ西洋薬利用の早急な認可が求められていますが、厚労省の動きの鈍さがどうにも気になります。これまでの薬物治療の歴史の中で生まれた**薬害がネック**になっているのでしょうか？まさに今、**諸刃の剣の薬の取扱い**が問われているのかもしれません。

(終わり)

## 301) 非線形型薬剤とＣＹＰ２Ｄ６　（2020 年 4 月 2 日）

今回は心房細動症例関連の薬局向け学習会用資料作成の際に、日本循環器学会等編集の「**不整脈治療ガイドライン２０２０年改訂版**」を見ていた中での話になります。

### 1. 抗不整脈薬の紹介のところで気になった記事

同ガイドラインに次のような記載がありました。

・抗不整脈薬の薬物代謝に関係する酵素は主に**ＣＹＰ２Ｄ６**と**ＣＹＰ３Ａ４**である。

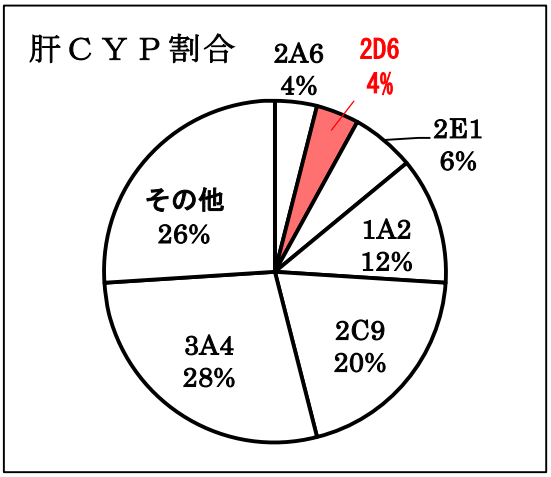
・日本人のＣＹＰ２Ｄ６**欠損**者は１％とまれであるが、**ＣＹＰ２Ｄ６＊１０**という**代謝活性の低い変異遺伝子**（いわゆる**遺伝子多型**）をもつ割合が**日本人では約４０％**である。

・**ＣＹＰ２Ｄ６は飽和現象**がみられやすく薬を増量すると用量比を超えた**血中濃度上昇**が生じる。

☛まとめると、抗不整脈薬の代謝に関係する**ＣＹＰ２Ｄ６の体内量が少ない**ため、薬を増量すると代謝が追いつかず血中濃度が高くなり副作用発現リスクが高くなると読み取れます。

### 2. ＣＹＰ２Ｄ６の体内含有量は本当に少ないのでしょうか？

という問題が次に気になります。手元にある薬理学関係の書籍を見ると「**カッツング薬理学**」に人の肝臓における薬物代謝酵素チトクロームＰ４５０に占める亜型の割合が載っていました。それによると、**ＣＹＰ１Ａ２（１２%）、ＣＹＰ２Ａ６（４%）、ＣＹＰ２Ｃ９（２０%）、ＣＹＰ２Ｄ６（４%）、ＣＹＰ２Ｅ１（６%）、ＣＹＰ３Ａ４（２８%）**とありました。エクセルを使って円グラフで視覚的に現わすと右図のようになります。**２Ｄ６**は全体の４％で**少ない**量と言えるでしょう。




さらに「**グッドマンギルマン薬理書**」を見ると、その他に薬物代謝に重要な亜型に**1A１、１B１，２B６、２C８，２C１９，３A５**が紹介されていました。中でもＣＹＰ３Ａ４は最も発現量が高く、臨床で用いる薬物の約５０％の代謝に関与します（というのは良く知られた情報ですが）。

### 3. 代謝が飽和状態になりやすい薬剤はみなＣＹＰ２Ｄ６で代謝されやすいのか？

という問題が次に気になりだしたので、手元にあった「菅野彊著：薬物動態学１０の鉄則(2013 年)」を見てみました。すると同様の現象を示す薬剤として『**非線形型薬物（上昇型、フェニトイン型）：フェニトイン、フェンタニル、パロキセチン、フルボキサミン、テオフィリン、アプリンジン、シベンゾリン、プロパフェノン、テルミサルタン、クラリスロマイシン**』が掲載されていました。ちなみに以前の菅野先生の研修会では**非線形型の薬は数も少ないので覚えてしまいましょう**というアドバイスを受けました。今回は取り上げませんが**頭打ち型非線形型**薬物として**バルプロ酸型**も紹介されています。

という訳で、これらの薬剤が**ＣＹＰ２Ｄ６の基質**かどうかを各薬剤のインタビューフォームを見ながら、チェックしてみました（表備考の記事の有無は非線形性に言及しているかどうかの意味）。

| 一般名<br>（先発薬） | １日用量 | 代謝酵素の種類<br>投与量別Ｃｍａｘ比 | ＣＹＰ２Ｄ６の関与の有無<br>備考 |
|---|---|---|---|
| フェニトイン<br>（ｱﾚﾋﾞｱﾁﾝ） | 100mg | 主；２Ｃ９、一部２Ｃ１９<br>３Ａ、２Ｂ６、Ｐ-ｇｐ誘導 | 無し。<br>非線形性を示すグラフ有り。 |

| 一般名<br>（先発薬） | １日用量 | 代謝酵素の種類<br>投与量別Ｃｍａｘ比 | ＣＹＰ２Ｄ６の関与の有無<br>備考 |
|---|---|---|---|
| **フェンタニル**<br>**（ｱﾌﾞｽﾄﾗﾙ舌下）** | 100～800μg | **３Ａ４**<br>Dose：100⇒200⇒400⇒800<br>（Cmax 比 **1**→1.6→4.1→**7.6**） | **無し（線形的な上昇）。**<br>非線形の記事無し。<br>ﾊﾞｯｶﾙも同様の線形性の様相。 |
| **パロキセチン**<br>**（ﾊﾟｷｼﾙ）** | 10～40mg | **２Ｄ６**<br>10⇒20⇒40（Cmax；**1**→3.4→**13.9**） | **有り（非線形上昇あり）。**<br>非線形性の記事あり |
| **フルボキサミン**<br>**（ﾙﾎﾞｯｸｽ）** | 25～150mg | **２Ｄ６**。（1A2、2C19 への阻害強く、2D6 も阻害する）<br>25⇒50⇒100⇒200<br>（Cmax；**1**→1.9→4.8→**10**） | **有り（非線形っぽいか）。**<br>非線形の記事無し。 |
| **テオフィリン**<br>**（ﾃｵﾛﾝｸﾞ）** | 400mg<br>増減 | **１Ａ２**<br>投与量別 Cmax 記載無し | **無し（非線形類推データ無し）。**<br>非線形の記事無し。 |
| **アプリンジン**<br>**（ｱｽﾍﾟﾝ）** | 40～60mg | **２Ｄ６**<br>25⇒50⇒100（Cmax；**1**→2.2→**10.7**） | **有り（非線形性上昇あり）**<br>肝代謝酵素飽和の記事あり。 |
| **シベンゾリン**<br>**（ｼﾍﾞﾉｰﾙ）** | 300～<br>450mg | **２Ｄ６**、３Ａ４<br>100⇒150⇒200（Cmax**1**→1.5→**2.4**） | **有り（但し、線形的な上昇）。**<br>非線形の記事無し。 |
| **プロパフェノン**<br>**（ﾌﾟﾛﾉﾝ）** | 450mg<br>増減 | **２Ｄ６**、３Ａ４、１Ａ２<br>100⇒200⇒300（Cmax**1**→5.5→**8.3**） | **有り（非線形上昇有り）**<br>肝代謝に飽和記事あり。 |
| **テルミサルタン**<br>**（ﾐｶﾙﾃﾞｨｽ）** | 20～80mg | **ＵＧＴ酵素（グルクロン酸抱合）**<br>20⇒40⇒80（Cmax**1**→2.3→**10.8**）<br>CYP は関与せず。 | **無し（非線形上昇あり）。**<br>小腸、肝臓でのグルクロン酸抱合の飽和の記事あり。 |
| **クラリスロマイシン（ｸﾗﾘｼｯﾄﾞ）** | 400～<br>800mg | **３Ａ**。かつ阻害作用あり<br>200⇒400（AUC 比；**1**→**2.3**） | **無し（線形的上昇っぽい）。**<br>非線形の記事無し。 |

## 4. まとめ

・ＣＹＰ２Ｄ６の対象薬は１０剤中５剤でしたが、シベンゾリンは用量内では線形型と思われたので実質４剤といった所でしょうか。**上昇型非線形型薬剤ならばＣＹＰ２Ｄ６の被代謝薬と即断はできません**が、**ＣＹＰ２Ｄ６**で代謝される薬は**非線形になりやすそう**だという結論にはなりそうです。

・**フェンタニル、テオフィリン、クラリスロマイシン**は２Ｄ６とは無関係ですが、ほぼ線形性を示したり、非線形性を示すデータがなかったりで、用量内増量では特別な注意喚起は不要な印象でした。

・**フェニトイン**は比較的量の多い**ＣＹＰ２Ｃ９**と量の少ない**２Ｃ１９**で代謝されますが、**非線形性**が指摘されています。ＰＭの存在（それぞれ日本人で４％と２０％）が関係しているのかもしれません。

・**テルミサルタン**は１０剤の中で唯一ＣＹＰが関与せず、**ＵＧＴ酵素**がらみの飽和によることが分かりました。かなり血中濃度が高くなるので**ＵＧＴ酵素の存在量の少なさ**が示唆されます。

・表には無い抗不整脈薬**ベプリジル（ﾍﾞﾌﾟﾘｺｰﾙ®）**も主に**ＣＹＰ２Ｄ６で代謝**される薬剤で**増量以上の血中濃度増加**の危険性を不整脈治療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2020 年版は指摘しています。また抗不整脈薬**フレカイニド（ﾀﾝﾎﾞｺｰﾙ®）**も**２Ｄ６で代謝**されますが用量範囲内では**非線形性は見られません**でした。とは言え**抗不整脈薬**は**ハイリスク薬**でもあり**遺伝子多型**もあるので増量時には要注意になります。

（終わり）

## 300）体重と血中濃度　（2020 年 4 月 1 日）

体重別に薬用量が明確に設定されている薬は数が限られ、多くの薬は『**成人 1 回 1 錠を 1 日〇回服用。**(薬によっては、**症状に応じて増減する)**』という表現になっているかと思います。

成人といっても小柄な人から大柄な人まで様々ですから、１回１錠で本当に大柄な人でも効果があるのか、小柄な人では副作用が出やすくならないかと単純に思ってしまう人は私だけではないのではと思います。今回は私自身を納得させるための自己暗示的考察です。

### 1. 仮想の薬「アダック(adac)錠 750ｍｇⓇ」の紹介

**・アダック錠の効能又は効果**

顔は思い出せるが名前が思い出せない症候群の諸症状の緩和。

**・アダック錠の用法及び用量**

１回７５０ｍｇを１日２回、１２時間ごとに投与する。

**・アダック錠の薬物動態パラメーター**

半減期は１０時間、最高血中濃度到達時間は１時間、吸収速度定数(Ka)は３．９/ｈ、
分布容積は０．６４L/ｋｇ、薬物の血中からの消失は１次速度式に従う。

**・アダック錠の有効血中濃度（または安全域）**

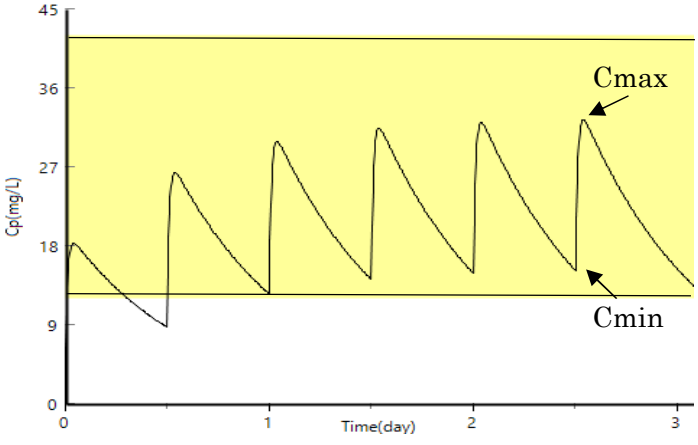
１２～４２ｍｇ/Ｌ(＝μｇ/ｍＬ)　☛参考にした薬はありますが伏せておきます。

### 2. アダック錠を体重６０ｋｇの人に用法用量通り投与した時の血中濃度推移

・フリー血中濃度シミュレーションソフト **Qflex** を利用したところ右図のグラフができました。

・有効血中濃度の範囲を黄色で示します。また、横軸の時間は日単位、縦軸の血中濃度Ｃｐはｍｇ/Ｌ(=μｇ/ｍＬ)で現わしています。

・定常状態は半減期の４～５倍(４．５倍とします)で達しますのでアダック錠の**定常状態到達時間**は４５時間後のほぼ**２日後**になります。




・**体重６０ｋｇ**の人ではアダック錠の**有効血中濃度の範囲内**で血中濃度が推移しており、めでたしめでたしという結果になりました(もっとも、そうなるようにパラメーターを調整したのですが)。

### 3. 体重が６０ｋｇではない人の場合はどうなるのでしょうか？

上記の**６回目投与の直前**の血中濃度を定常状態の最低血中濃度 **Cmin**、**６回目投与直後**の最高値を定常状態の最高血中濃度 **Cmax** として、体重**３０ｋｇ**から体重**１００ｋｇ**までの人の血中濃度推移を Qflex シミュレーションソフトで測定した結果が次のグラフになります。

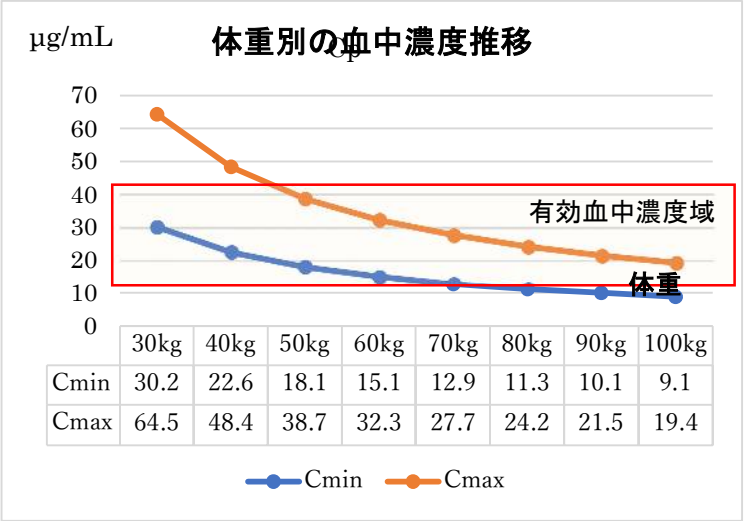
・**同じ投与量**であれば**体重の重い人**ほど血中濃度が下がり**効果が薄れ**ていく傾向になり、**体重が軽い人**ほど血中濃度が上がり**副作用の出る**可能性が高くなることが分かります。まあ、**当たり前の話だ**と言えばそうなのですが、**体重の軽い人**ほど血中濃度の**振れ幅が大きい**ことは分かります。

このようになる原因は多くの薬の血中濃度(Cp)の理論式が次で表現されることにあります。

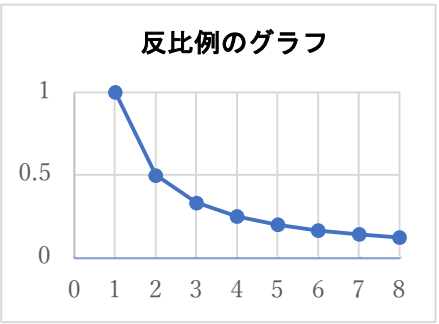
$$Cp = \frac{F \cdot Dose \cdot Kab}{Vd \cdot (Kab - Kel)} \cdot (e^{-Kel \cdot t} - e^{-Kab \cdot t})$$

・この式の詳細は他の薬物動態学関連書籍に譲りますが、この式で**体重**に関連する部分は**Ｖｄ（分布容積）**になります。単位は通常**Ｌ／ｋｇ**になるのでＶｄは体重が重いほど大きな値をとります。言い換えれば**血中濃度**Ｃｐと**体重**Ｋｇは**反比例の関係**になります。

極論的に$Cp = \frac{1}{体重}$　とすると**右下のグラフ**になり、前述のグラフと同様、軽い体重になるほど変化が大になります。




| | 30kg | 40kg | 50kg | 60kg | 70kg | 80kg | 90kg | 100kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cmin | 30.2 | 22.6 | 18.1 | 15.1 | 12.9 | 11.3 | 10.1 | 9.1 |
| Cmax | 64.5 | 48.4 | 38.7 | 32.3 | 27.7 | 24.2 | 21.5 | 19.4 |




## 4. まとめ

あくまでも**仮想薬剤アダック錠が体重６０ｋｇの人で丁度よい有効血中濃度域に入っている時の話**になりますが、日本人の男女を合わせた体重分布で**４０ｋｇ～８０ｋｇ**の範囲の中に**多くの人（約７０％近く）**がいるだろうと考え、かつこの体重分布が正規分布するなら**平均値±標準偏差**で表現すると**６０ｋｇ±２０ｋｇ**となります。アダック錠の場合、４０ｋｇ～８０ｋｇの範囲であれば両サイドに**若干のはずれ**はあるものの有効血中濃度内にほぼほぼ治まっており、多くの人がアダック錠を有効かつ安全に利用できるとみなせます。一方でＣｍａｘの高い低体重の人やＣｍｉｎの低い高体重の人がそれぞれ**１５％**前後存在していることは見逃せません。以上を一般論としてまとめますと、

**①薬の常用量は、有効血中濃度幅もしくは安全域の平均値と日本人の体重の平均値が合致した付近に結果的に設定されており、多くの人にとって利用価値のある量になっている。**

☛と考えると多くの人用に同じ薬用量が設定されている訳が理解できるという強引な結論です。

**②有効血中濃度幅や安全域の狭い薬は許容できる体重幅も狭くなるため、体重別や表面積別の投与量設定が必要になる。**

**③個人として激太りや激やせには血中濃度に変化がでてきて注意が必要である。特に激やせの場合には血中濃度の上昇率が大きいので薬の副作用に注意する必要がある。**

（終わり）

## 299）あるかもしれない選択　（2020 年 3 月 22 日）

今回は時々織り込む**薬とは無関係のお話**になります。

### 1. 地球の歴史（諸説あり私が調べた範囲内での記載になりますので間違いはご容赦を）

**４６億年前**：太陽系の一部として、**地球**という一つの惑星が宇宙に**誕生**した。

**４０億年前**：原始的な海洋と陸地が出現する。陸地は太陽からの**強烈な紫外線**が降り注ぎ、**火山活動**で揺らぎ、岩すら焼け焦げている。海洋の底では**大規模なプレート移動**が起こり、大陸の集合と分離が数億年単位で繰り返される。

**３８億年前**：紫外線の影響を受けない**海中**で、核を持たない**原核単細胞生物**が生まれた。自分と同じ個体を複製できる**遺伝子**を細胞内に収納している生物だ。

**３５億年前**：原核単細胞生物の仲間から**光合成**ができる生物が現れたので、**酸素**が作られ大気中の酸素量が増加してきた。すると**酸素を利用**して効率良くエネルギーを作って生きていく原核単細胞生物が出現し、十数億年の歳月をかけて**海の中**で着実に**進化**をしていった。

**２０億年前**：小規模の集合と分離を繰り返していた陸地が、初めて大きな集合体である**ヌーナ大陸**と呼ばれる**超巨大大陸**を形成した。しかし、まだ**地上に生物はいない**。

**１５億年前**：原核単細胞生物の一部で細胞内の遺伝子を更に膜(**核膜**)で包み込んだ生物が誕生する。**真核生物**の登場だ。しかし、その真核生物も**単細胞生物**にしかすぎない。

**１０億年前**：単細胞真核生物が集合し始めて**多細胞真核生物**を形成し始めた。多細胞生物は個体を維持できる力が単細胞生物より有利であったため、進化を続けて**大型化**した。

**５億５千万年前**：それまで数十種しかいなかった生物が**一気に１万種以上**になる**カンブリアの大爆発**と呼ばれる時期を迎え、奇妙な形をした多く生物が出現するが**生物**はまだ**海の中**にいた。

**５億年前**：酸素と紫外線が反応し**オゾン**となり上空で**オゾン層が形成**され、地上への**紫外線量が減り**始め安全な環境になると、生物が**海から地上へと移動**し始めた。まず**植物**の**コケ類**が現れ、次に**シダ類**が続いた。**海中**では**脊椎動物**が出現し、彼らはやがて**魚類**へと進化した。

**４億年前**：**地上**では植物以外に無脊椎動物の**昆虫**類が姿を現わす。また海に棲むオウム貝等に追われた一部の**魚類**が**海から淡水**の川へと移動し始め、**淡水魚類**となっていく。

**３億６千万年前**：**淡水魚類**から進化した**両生類**の祖先が地上に進出する。脊椎動物の**地上への初進出**だが、両生類は常に水を必要としたため棲息地は**水辺に限定**された。さらに進化は続き、棲息に水辺を必ずしも必要としない**爬虫類が出現**する。

**２億５千万年前**：**ヌーナ超大陸**出現以降も分離と集合を繰り返していた大陸が再び**パンゲア大陸**と呼ばれる**超大陸**を形成する。現在の**ユーラシア大陸、南北アメリカ大陸、アフリカ大陸、オーストラリア大陸、インド半島、南極大陸**を含む赤道をまたいだ**三日月状の巨大大陸**だ。この頃、爬虫類が大型化した**恐竜**や**小さな哺乳類**が出現する。この時期は三畳紀と呼ばれる。

**２億年前**：**パンゲア超大陸**が**南北に分離**する。南部は南アメリカ大陸、アフリカ大陸、南極大陸、オーストラリア大陸を含む**ゴンドワナ大陸**、北部は残りの大陸を含む**ローラシア大陸**となる。この頃、**恐竜が地上を支配**するジュラ紀を迎え、最初の**鳥類**も出現する。

**１億６千万年前**：**ゴンドワナ大陸**が**東西に分離**した。**東ゴンドワナ大陸**には南極大陸、オーストラリア大陸、インド部分があり、**西ゴンドワナ大陸**には南アメリカ大陸とアフリカ大陸があった。

**６５００万年前**：メキシコのユカタン半島に**直径１０ｋｍの巨大隕石が衝突**した。その影響で地上が塵に覆われ天候が長期間悪化した。その環境変化に**恐竜達**が対応できずに**絶滅**する。巨大化していた哺乳類も絶滅し、小型の生物達だけが生き残ったこの時期は**ＫＴ境界**と呼ばれる。

**７００万年前**：チンパンジーと系統を分かつ最初の人類**サヘラントロプス・チャデンシス**がアフリカに現れる。その後、少なくとも２３種類(2012 年当時の発見)の人類が現れては消えていく。

**１５０万年前**：現在の大陸の位置関係になっていたと考えられる時期だ。日本もこの頃、大陸から切り離され島国となったとされているが、氷河期が終わり**完全に孤島**となったのは**１万３千年前**と考えられている。なお大陸の移動は地球内部でのマントル移動があるかぎり**億年単位で集合と分離**を繰り返し、**現在は分離の時期**とされている。

**２０万年前**：我々の祖先にあたる**ホモ・サピエンス**がアフリカに誕生する。当時、共に生息していたとされる人類は**１８０万年前**に登場した**ホモ・エレクトス**と**３５万年前**に登場した**ホモ・ネアンデルタレンシス(ネアンデルタール人)**だ(本ニュース 141 号参照)。

**１０万年前**：アフリカにいた**ホモ・サピエンス**が**世界各地へ**と大移動を開始する(ｸﾞﾚｰﾄｼﾞｬｰﾆｰ)。

**３万年前**：**１７７万年**もの長き歳月を生き抜いていた**ホモ・エレクトス**が**絶滅**する。我々**ホモ・サピエンス**は、まだたったの**２０万年しか**生きていないのだ。

**２万８千年前**：**ホモ・ネアンデルタレンシス**が**絶滅**し、人類は**ホモ・サピエンスのみ**となった。

**１万５千年前**：１０万年前からアフリカを出始めた**ホモ・サピエンス**は南極を除く**世界各地への移動を終える**。そして世界各地で独自に進化し、固有の文化を形成して現在に至る。

## 2. ある天文学者の憂鬱

あなたは非凡な天文学者だとします。そして宇宙を観察していたところ、小惑星の一つが１年後に地球に衝突する事実を緻密な計算式によって導き出したとします。さらに１年後の何月何日何時何分、地球のどの位置に衝突するかも分り、そして小惑星の大きさも分り、衝突時の衝撃も計算でき、それが６５００万年前にメキシコのユカタン半島に落ちた巨大隕石より遙かに大きな規模であるとします。そして、あなたは恐竜が絶滅した以上の影響が地球上に住むあらゆる生物に及ぶことを悟ります。つまり人類を含めたほとんど全ての生物の滅亡です。生き残る生物はコケやシダ類、細菌類だけで、動物を宿主とするウイルスさえ生き残れないかもしれません。ここで、あなたは考えます。

今問題になっている新型コロナウイルスはパンデミック状態で世界中に拡散していますが、これまで人類が経験してきたウイルス感染症から学んだ手段(対症療法、予防対策、抗ウイルス薬やワクチンの開発等)によって、不幸にして何%かの人の犠牲を伴うものの、人類として何%かの人が生き残る事実を知っています。しかし小惑星の衝突は物理的に全人類を滅亡へと導きます(**“君の名は。”**どころの規模ではありません)。それを救う手段はあるのか？宇宙へ逃げる手はあっても極少人数でしかなく、たとえ宇宙へ逃げ出しても、その後生き残る生活手段は現在ありません。外国映画にありましたが、核ミサイルを小惑星に撃ち込んで軌道を変化させる手段は果たして現実的なのでしょうか。

**そこで問題です。**あなたは人類を滅亡させる小惑星が１年後に地球に衝突する事実を公表しますか？その時、人類は助かるすべがないので世界中が想像もできない大パニックに陥るでしょう。それとも誰にも事実を公表せず、突然起こる悲劇を黙って待ちますか？

(終わり)

## 298）グルコン酸カルシウムとＯＴＣ薬　（2020 年 3 月 19 日）

登録販売者用学習会用に、ある薬局においてある**アレルギール®錠**を対象にして資料づくりをしていた際の話になりますが、決してＯＴＣ薬を誹謗中傷するつもりはありません。

### 1. アレルギール錠とは

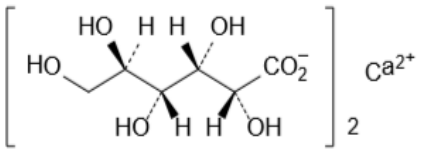
第２類医薬品で、効能効果は**皮膚のかゆみ、湿疹、蕁麻疹、皮膚炎、かぶれ**。並びに**鼻炎**となっています。抗ヒスタミン剤と何かの配合薬であろうと想像できますが、成分は次の４つの成分が入っています。**クロルフェニラミンマレイン酸塩、ピリドキシン塩酸塩（Ｖｉｔ Ｂ６）、グリチルリチン酸カリウム、グルコン酸カルシウム水和物**。

想像通り、いわゆる第一世代の抗ヒスタミン剤クロルフェニラミンを中心とした配合薬でしたが、添付文書の「**はたらき**」の項目を見ますと、**グルコン酸カルシウム**は「**じんましん、湿疹の症状をしずめます**」とありました。

グルコン酸カルシウムに抗アレルギー作用があったか？と、早速、医療用の相当薬「**カルチコール末®**」の添付文書を見てみましたが、効能効果には「**低カルシウム血症に起因する下記症候の改善；テタニー，テタニー関連症状。 小児脂肪便におけるカルシウム補給**」とあり、抗アレルギー作用を推測させる適応はありませんでした。では、このＯＴＣ薬は何を根拠にしてグルコン酸カルシウムに抗アレルギー作用があるとしているのでしょうか？

### 2. グルコン酸カルシウムとは

**ブドウ糖を酸化開環**した物質が**グルコン酸**で、その**カルシウム塩**となります(右図)。薬効分類はカルシウム補給剤で構造からみても薬理作用を発揮するとしたら**カルシウム**になるでしょう。




**①登録販売者用テキスト**

手元に４冊のテキストがあるのですが、どれを見ても**カルシウム成分**として紹介されており、抗アレルギー作用には触れられていませんでした。

**②優秀処方とその解説（安藤鶴太郎著、１９８０年版）**

この本は、私が富山医科薬科大学附属病院薬剤部に入職した１９８０年、薬剤師１年生の時に購入した本で、薬と病気の関係を知りたくて当時は夢中になって読んでいました。当時の私にとってバイブル的存在でしたが、**あれから４０年**、断捨離計画に入ることも無く、今も本棚の片隅に残っていたその本を開いてみました。そこにはグルコン酸カルシウム自体の記載はありませんでしたが、**アスパラＣＡ®（アスパラギン酸カルシウム）**がカルシム剤として紹介され、その中で**Ｃａ$^{2+}$**の作用が５つ書いてあり、その中の一つに「**抗アレルギー作用・消炎作用がある**」とありました。詳細については触れられておらず、じんましん等に利用されていたかどうかも書いてありませんでしたが、少なくとも**４０年前はカルシウムに抗アレルギー作用がある**という認識があったことになります。

**③富山医科薬科大学附属病院医薬品集**

私が入職した１９８０年４月は大学病院が開院して半年が経過したばかりで、当時渡された医薬品集はいわゆる採用薬リスト集で薬効別に商品名、一般名、製薬会社名が記載されている程度の簡素なものでした。３年ほど経過した頃に、適応、用法用量、簡単な機序や副作用を付記した厚みのある医薬品集を薬剤部で作成しました。これもまた断捨離計画を免れて手元にあり、そこから**グルコン酸カルシウム**

**（カルチコール®）**を下記に抜き出してみました（スキャンしたので見にくいですが）。

**【１９８３年版】**

| | | |
|---|---|---|
| グルコン酸カルシウム（局）<br>Calcium gluconate<br><br>カルチコール<br>Calcicol　（大日本） | Ca補給源．<br>他のCa剤のような不快な味がなく，吸収もよい．<br><br>禁忌　強心配糖体投与中．<br>副　食欲不振，便秘，嘔吐，胃潰 | テタニー，痙れん，小児脂肪便，低Ca血症，血清病，結草熱，じん麻疹などのアレルギー状態のCa補給<br>〔経口〕<br>1日　1～5ｇ　小児は2ｇ以下 |

右の欄には今の適応症にはない「**じん麻疹などのアレルギー状態**」があります。その他のカルシウム製剤をみても、**乳酸カルシウム末**には「**湿疹、じん麻疹、喘息などのアレルギー体質**」、**塩化カルシウム注射**には「**じん麻疹、薬疹、湿疹、掻痒症など**」の記載がありました。そこで断捨離活動を免れたもう一冊の**１９９２年版**医薬品集を見てみました。

| | | |
|---|---|---|
| グルコン酸カルシウム（局）<br>Calcium gluconate | Ca補給源．<br>他のCa剤のような不快な味がなく，吸収もよい． | テタニー・テタニー関連症状，小児脂肪便におけるCa補給．<br>〔経口〕 |

すると**アレルギー関連の項目が見事に？削除**されていました。他の２製剤も同様にアレルギー関連の項目が削除されていました。

１９８３年から１９９２年の９年間のどこかで再評価が行われ、**臨床的には有意な効果がないことが判明し、効能・効果から削除**されたと考えるのが妥当でしょう。

## 3. ＯＴＣ薬の品位

**アレルギール錠**の成人１日量は９錠で、その中にグルコン酸カルシウム水和物は**１３５０ｍｇ（１．３５ｇ）**含まれています。医療用**カルチコール末**の１日量は水和物として**１～５ｇ**となっており、ＯＴＣ薬は最低量の１ｇに近い量になっています。結論としては、以下のようになるでしょうか。

**『医療用薬の用量範囲で少ない用量のＯＴＣ薬が、医療用薬では少なくとも３０年近く前に効能が削除された抗アレルギー効果を今でも謳っている』**

そこで個人的な感想ですが、医療用薬の常用量では無いと判断された抗アレルギー効果を**ＯＴＣ薬ではあるかのように利用**するのは**詐欺行為**と言っても良いではないでしょうか？

１９８０年には発売されていた武田薬品の消炎酵素剤**ダーゼン錠®（ｾﾗﾁｵﾍﾟﾌﾟﾁﾀﾞｰｾﾞ）**は風邪薬のＯＴＣ薬にも配合され販売されていましたが、平成２３年(2011 年)にプラセボとの比較試験で有意差を示すことができず**販売中止**となり(本ニュース 77 号で紹介)、その後、同成分を含むＯＴＣ風邪薬も市場から消えてしまいました(ニセ薬を長年にわたり販売していた行為は何故か詐欺罪に問われていません)。

それからも分かるように医療用で効果が確認されないことが分かった以上、同じ成分を配合したＯＴＣ薬もそれに沿った対応や表現にすべきで、常用量で**効果が証明されなかった「はたらき」**をいつまでも標榜し続けるのは**ＯＴＣ薬の品位を落とす**行為だと思います。

なお、アレルギール錠に限らず、他のグルコン酸カルシウムを含む抗アレルギー効果を標榜するいくつかのＯＴＣ薬でも同様の説明がされています。

（終わり）

## 297）居宅療法管理指導とハイリスク薬　（2020 年 3 月 12 日）

今回は、とある薬局で話題となっていた二つの四方山話(世間話)になります。

### 1.居宅療養管理指導対象の範囲はどこまで？

**介護保険**で保険薬局が契約を結んだ利用者さん宅(もしくは施設)へ薬剤師が訪問して、処方薬を届けて服薬指導をするほかに様々な薬の管理をする業務を「**居宅療養管理指導**」と言いますが、この対象となる利用者さんとはどこまでを言うのかという問題です。

ちなみに**医療保険**上で同じような薬剤師業務をする名称は「**在宅患者訪問薬剤管理指導業務**」と言います。薬剤師にとっては内容的には同じような業務ですが**医療保険上**では**在宅**や**患者**という言葉が、**介護保険上**では**居宅**や**利用者**に変化します。

広辞苑によれば「**在宅**」は「**外出せずに自分の家にいること**」(人の行為)であり、「**居宅**」は「**いつも住んでいる家**」(物体)となります。**医療保険**が適用される以上、往診対象となる患者さんは**医学的な治療**が主な目的となりますから、やたらと外出されては治療にならないので家にいてくれという意味で在宅という言葉も理解できます。一方の**介護保険**は**日常的な生活のサポート**が主な目的になりますから、必ずしも自宅に閉じこもる必要はなく、むしろ外出して気分転換を図る必要のある人たちになるので居宅という言葉も理解できるかもしれません。しかし、日常的な生活のサポートが必要になるのは高齢者で多く、また高齢者ほど慢性疾患等の患者さんである場合が多く、**医療と介護が同時に必要**な人が多いくらいです。**介護保険が医療保険より優先**されるという規則があるので、実際に薬剤師が患者さん宅へ訪問して薬学的管理・指導をするのは、**６５歳以上の場合は介護保険利用者がほとんど**です。

ですから在宅と居宅を使い分ける必要がどこまであるのかと説明をする際にはいつもイライラとしてしまうわけです(私の個人的な感想です)。

**①在宅患者訪問薬剤管理指導の対象者**

介護保険対象も含めて薬剤師が患者さん宅を訪問して薬学的管理をする対象についてですが、かつて私自身が某薬剤師会で講演した際に参考にさせて頂いた**徳島県薬剤師会の手順書(2008 年)**によると、訪問指導対象の**明確な定義があるわけでは無い**とした上で、次のようにありました(１０年以上も昔の記事になりますから解釈も変わっているでしょうが)。

**１）在宅診療および往診を受けている者**：医師の在宅診療や往診を受けている者。

**２）自立した通院のできない者**：寝たきりの状態，自立歩行困難，認知症などにより一人では通院が困難な者。単に交通手段がないなどのケースは明らかに範疇外である。

**３）介護認定を受けている者**：要支援，要介護の如何に関わらず介護認定を受けている者。介護認定審査を経て認定された方は，自立性に乏しく何らかの介助を必要としているのである。ただし，この場合は全て居宅療養管理指導費として請求を行う。

**②居宅療養管理指導の対象者**

①-３)の定義によると、介護保険で**介護認定を受けている人たち**は全て**居宅療養管理指導の対象**になりますが、介護認定を受けている人達の中には、ある程度自立性があり自分で病院を受診し、薬局にも来られそうな人もいます。例えば**介護認定を受けている人が１人でタクシーを利用して自力で病院受診はできるが、薬局に寄るには手間や時間もかかるので、薬剤師に訪問指導をしてもらいたいという場合に、薬局側は居宅療養管理指導費を算定できるのか？**という問題が発生します。算定できない場合は薬局で行う**薬剤服用歴管理指導料(以下、薬歴管理指導料)**という通常の服薬指導の算定で、訪問して服薬指導するという手間の割には採算に合わない指導料を選択せざるを得ないことになります。

で、Ｔ県薬剤師会の見解は、受診時のタクシー利用でも**介護タクシー利用**であれば、薬剤師がその後

患者宅を訪問指導しても介護保険の居宅療養管理指導費を算定できるというものでした。普通のタクシー利用も介護タクシー利用も利用者からすれば同じではないかと思うのですが、現状はそうらしいです。

保険請求の解釈は**都道府県により見解が異なる**というのは良くある話で、この件もどうやら地方により見解が異なるようで、注意が必要となりそうです。新型コロナウイルスの検査に関しても当初の都道府県により対応が違ったため、疫学的な検討は遅れそうです。

それと個人的な要望ですが、日本薬剤師会が編集している「**保険薬局業務指針**」では医療保険がらみの記載が中心で、**介護保険とのリンク解釈**が全くなく解説する際に非常に不便に感じているので、今年の調剤改定反映の同業務指針では是非とも介護保険とのリンク記事も載せてもらいたいものです。

## 2. ハイリスク薬加算の算定について

ハイリスク薬加算は通称で正式名称は**「特定薬剤管理指導加算」**で、厚労省が定める**特に安全管理が必要な薬剤**について所定の薬学管理指導などを実施した時に薬歴管理指導料に**１０点が加算**されるものです。対象となる薬品は病院薬剤師が算定する際の薬品と注射薬を除き同じになります。

算定する際には**“日本薬剤師会編の「薬局におけるハイリスク薬の薬学的管理指導に関する業務ガイドライン」などを参照し・・・”**とあります。それを見ると患者さんと接するにあたり注意すべき点が共通項と薬効別にいろいろと書かれており、それに従って指導するようになっています。

２０２０年は調剤報酬改定が行われ、この４月から施行されます。**物から人へのシフト**が叫ばれている中、日経ドラッグインフォメーションという雑誌の２０２０年３月号では特集「**一歩進んだハイリスク薬管理**」が掲載されていました。そのコラムの一つで２０１８年６月の調剤基本料が約６７０７万件に対して特定薬剤管理指導加算は約６７４万件と**１割という算定率の低さ**を指摘し、その低さの要因が処方箋に記載された**ハイリスク薬についてすべてをチェック**しなければならないという**ハードルの高さ**にあると強調していました。さらに算定要件には前述の業務ガイドラインを参照する旨が記載されているものの**ガイドラインではすべての薬をチェックすべきとは書かれていない**のだから、薬剤師が必要だと判断した管理指導を行った上で**堂々と算定すべき**との意見が記載されていました。要するに一つの処方箋に複数のハイリスク薬があっても**１つのハイリスク薬について十分に管理すれば算定すべき**だと解釈できます。以前、知り合いの薬剤師から「どこかの薬剤師が複数のハイリスク薬があったら患者が来る度に順番に１つずつのハイリスク薬のチェックをしているという今回のコラム通りの指導しているらしい」という話を聞きました。それはだめだろうと言う話をしていたのですが、確かに業務ガイドラインを見ているだけでは「全ての薬学的管理・指導を行うこと」とは書いてはありません。しかし、同じ日本薬剤師会が編集している「**保険薬局業務指針 2018 年版 107ｐ**」には「**そのすべてについて必要な薬学的管理及び指導を行うこと**」となっており、個別指導でも個々の薬剤名を明記するなどの指摘あります。今年の改定でより算定しやすいようにハードルを下げる見解がでれば別ですが、今の段階で**個人的な見解を但し書きもなく公にして**、その記事を信じた読者の薬局が算定し、その結果、その薬局が返戻をくらったらどう責任をとるのでしょうか？

（終わり）

## 296）１８員環マクロライド系抗菌薬はコロナウイルスに効く？　　（2020 年 3 月 9 日）

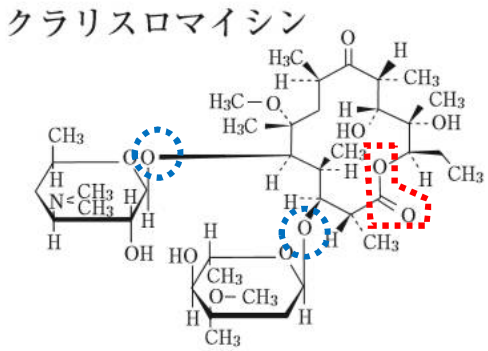
今回は、私のニュースを読んで頂いている知人から最近質問があり、それに回答すべく調べていた途中で出てきた薬の話になります。

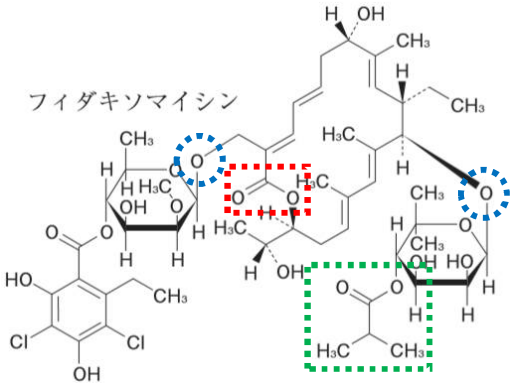
### 1. マクロライド系抗生物質の構造とは

この系統の抗生物質にはエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンなどがあり、分子構造としては**巨大なラクトン環**をもち、**ラクトン環構造**と**糖**の**グルコシド結合**が特徴になります。

**ラクトン環**とは**環状エステル**で、ＯＨ基とＣＯＯＨ基が脱水縮合(-O-CO-)して環状になったもので、右図のクラリスロマイシンでいえば**赤い点線**部分になります。

さらに**青色点線**で示したように二つの糖と**グルコシド結合**をしています。




従来から知られているマクロライド系抗生物質にはラクトン環を構成する炭素数で分類され、１４個の炭素で構成される**１４員環**にはエリスロマイシンやクラリスロマイシン、**１５員環**はアジスロマイシン、**１６員環**はジョサマイシンがあります。今回、紹介するのは**１８員環**構造をもつ**フィダキソマイシン(ダフクリア錠®)**になります(右図)。

ご存じの方も多いとは思いますが、クラリスロマイシンより構造が複雑な感じで、**１８個の炭素**で構成された**ラクトン環(赤点線)**と**２個の糖**が**グルコシド結合(青点線)**しているのが分かります。

### 2. 一般のマクロライド系抗生物質の作用機序

釈迦に説法、薬剤師に今さらのマクロライド系の作用機序説明になりますが、復習のつもりで見て下さい。マクロライド系抗生物質は**主にグラム陽性菌**に抗菌作用を示します。何故、**グラム陰性菌に効かないか**というと、グラム陰性菌が特徴的にもつ**外膜**には内部へ通じる穴があり、マクロライド系は**分子自体が大きすぎて、その穴を通ることができず**、作用部位に到達できないためでした。そのためヘリコバクタピロリ菌などごく限られたグラム陰性菌にしか効果がありません。

作用部位は細菌の**蛋白合成の場**である７０Ｓリボソームの中の**５０Ｓサブユニット**部分で、そこに結合して**ペプチド転移を阻害**して細菌に必要な**蛋白質の合成を阻害**します。その結果、細菌に対して**静菌的に作用**するとされています。高濃度では殺菌的に作用します。さらに**細胞壁のない**マイコプラズマやクラミジアにも有効なのが特徴です。

### 3. フィダキソマイシンの作用機序や特徴

**１８員環のフィダキソマイシン**は実は**バイオアベラビリティー**が犬で**３%未満**、人でもほとんど**吸収されない**とされています(１回投与量２００ｍｇに対してＣｍａｘは未変化体で８ng/mL、活性代謝物で１８ng/mL と ng オーダーとなっていますから、吸収の悪いことが分かります)。

従ってフィダキソマイシンは**腸内で有効な薬**となります。腸内の**エステラーゼ**で**イソ酪酸**部分(前図の緑色部分)が外れた**活性代謝物**が主に抗菌作用をもつとされています。一般のマクロライドと同様に

グラム陽性菌に選択的に作用し、かつ**クロストリジウム・デフィシル**などごく限られた菌種にしか効果のない**ナロースペクトルの抗生剤**で腸内細菌叢の撹乱を起こしにくいと考えられています。

その作用機序は一般のマクロライド系抗生物質と違い、細菌の**ＲＮＡポリメラーゼの阻害**にあります。一般のマクロライド系は細菌のｍＲＮＡの合成を許容し、そのｍＲＮＡを鋳型として蛋白質を合成する場所を阻害するのに対して、フィダキソマイシンはｍＲＮＡ自体を合成させないという作用を持ちます。

また１４員環マクロライドのクラリスロマイシンで問題となるＣＹＰ阻害作用関連では、インビトロ実験でＣＹＰ２Ｃ９を阻害するものの、**他のＣＹＰへの阻害作用は弱い**とされています。**ほとんど吸収されない薬**なので、この阻害作用もほぼ問題にはならないレベルだと思われ、添付文書でも**相互作用の項目が略**されています。

最後になりましたが、フィダキソマイシンの適応、用法用量を紹介します。

**適応菌種：本剤に感性のクロストリジウム・デフィシル**

**適応症：(偽膜性大腸炎を含む)感染性腸炎**

**用法・用量：１回２００ｍｇを１日２回経口投与(耐性菌の発現を防ぐため、原則感受性を確認し、投与期間は原則として１０日間とする)**

本剤は２０１８年９月に発売開始された比較的新しい薬剤で、それまで**偽膜性大腸炎**へ適応のある薬は**バンコマイシン**経口剤と**メトロニダゾール**製剤の２剤しかなかったので、それなりの価値はありそうですが、バンコマイシンとの比較試験では、今のところバンコマイシンを上回る効果は期待できないようです。

## 3. 今回のニュースは単なる新薬紹介だったのか？

確かに私の知識不足で、このフィダキソマイシン自体は、今回の知人からの質問がらみで調べるまでその存在すら知らず、マクロライドなのに作用機序が違うので紹介してみたくなったのも事実なのですが、調べるきっかけになったのが、この薬がプロドラッグでエステラーゼによって外れるのが**イソ酪酸**であるという点です。イソ酪酸は**(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＣＯＯＨ**の構造をもった単なる**短鎖脂肪酸の１種**です。

**イソブチリル**とも呼ばれますが・・・今、コロナウイルス感染症が流行し、その治療薬がやたらと騒がれ、その中の一つに**シクレソニド(オルベスコ吸入®)**が出てきました。シクレソニドはプロドラッグで活性体となる際に離れるのが実は**イソ酪酸**なのです。知人はこれが何か抗ウイルス的に作用しているのではないかと質問してきたわけです。

簡単に文献検索してもイソ酪酸自体に抗ウイルス作用があるとは思えなかったのと、オルベスコの吸入は他の吸入薬と比べると粒子径が小さくより肺胞まで届きやすいという話もありますので、他のステロイド吸入薬より抗炎症効果が強く出たのがコロナ肺炎改善効果につながったのではないかと思い、彼には、多分イソ酪酸説は無いのではないかと答えたのですが、もし抗ウイルス作用があったとしたら・・・彼の発想に脱帽です。

（終わり）

## 295）ＰＣＲ（ピーシーアール）　（2020 年 3 月 5 日）

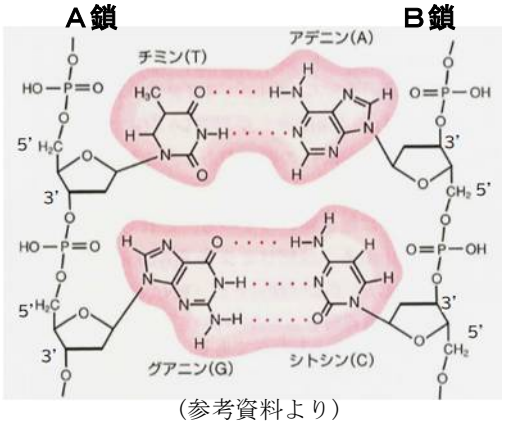
最近のコロナウイルス感染で、よく耳にする**ＰＣＲ検査**ですが、ＰＣＲ自体は特定の**ＤＮＡ断片**の数を増やして遺伝子工学やＤＮＡ鑑定に利用されるものだと私は思っていました。しかし**コロナウイルス**の遺伝子は**ＲＮＡ**なので、何故ＰＣＲが使われるのだろうと思ったのが今回の話題になります。

### 1. ＰＣＲとは

Polymerase Chain Reaction の略で直訳すると『**重合酵素連鎖反応**』になるので、何のこっちゃという感じです。よく利用される訳語は『**ポリメラーゼ連鎖反応**』ですが、これも「重合酵素」を「ポリメラーゼ」に代えただけで今一つ分かりにくいので、私なりに意訳をすると『**目的とするＤＮＡ断片をＤＮＡ合成酵素を利用して連鎖的にたくさん作る反応**』となります(長すぎる！)。

### 2. ＤＮＡ合成の基礎

ＰＣＲを理解するには多くの生物の遺伝子である**ＤＮＡ**(デオキシリボ核酸)の**合成**(複製)の仕方を理解する必要があります。それを専門外の私が分りやすく説明することは到底できるものではありませんが、大学院時代に分子生物学分野の研究を少しかじっていたので昔の記憶をたどりながら説明に挑戦です。



(参考資料より)

**①ＤＮＡの構造の特徴**

- **５炭糖**の**１位炭素**にチミン等の**４種の塩基**が結合。
- ５炭糖の**２位炭素**にはＯＨ基がない(**デオキシリボース**)。
- デオキシリボースの**３位炭素**は隣の**ヌクレオシド**の**５位炭素**の間で**リン酸とエステル結合**をしている。
- **デオキシリボース**と**塩基**と**リン酸**の三つの成分が１セットとなり、いくつも集まり**一本の鎖**を形成している。
- ＤＮＡは相反する方向性の**２本鎖**を形成し、向かい合う**塩基**が**水素結合**でゆるく結合しながら**らせん構造**を保っている。仮に片方をＡ鎖、相手をＢ鎖としておく(右上図)。
- 水素結合ができる塩基の組み合わせは決まっており、**チミン(T)**は**アデニン(A)**と２個の水素結合、**グアニン(G)**は**シトシン(C)**と３個の水素結合をしている。このお互いの相性を**相補性**と呼ぶ。
- どちらか一方のＤＮＡ鎖が蛋白質の情報を持っており、連続する**３つの塩基**の組み合わせが１種類の**アミノ酸**の情報を持っており**ｍＲＮＡ**を介して**蛋白質**を合成する。

**②ＤＮＡの合成**

ちなみに５ダッシュではなく、５プライムと読みます。

- ＤＮＡは合成開始地点を指定する**プライマーＤＮＡ**と呼ばれる短いヌクレオシドの集まり(約２０塩基分)の結合を発端にしてＤＮＡ合成酵素(**ＤＮＡポリメラーゼ**)が作用し向き合うＤＮＡを**鋳型**としてデオキシリボースの**５位の炭素(５’末端)から３位の炭素(３’末端)方向**に向かって合成される。

以上がＰＣＲの原理を理解する上での最低限のＤＮＡの知識になるでしょうか？

### 3. ＰＣＲの原理

- 増幅したい**目的のＤＮＡ断片**(数百～数千程度の塩基対)を決める(塩基配列が既知でないとダメ)。
- **目的とする二本鎖ＤＮＡ部分**のＡ鎖の**始まりの塩基配列と同じ塩基配列**とＡ鎖の**終わりの塩基配列と相補性の塩基配列**の２種類の５’末端側から２０個程度のヌクレオシドを予め**人工的に合成**しておく。これを**プライマーＤＮＡ**とする(説明が難しかったですが、以下下手くそな図と共に解説・・・)

①ＤＮＡを**９５℃**の反応液につける⇒２本鎖ＤＮＡ間の水素結合がはずれて**１本鎖**になる。

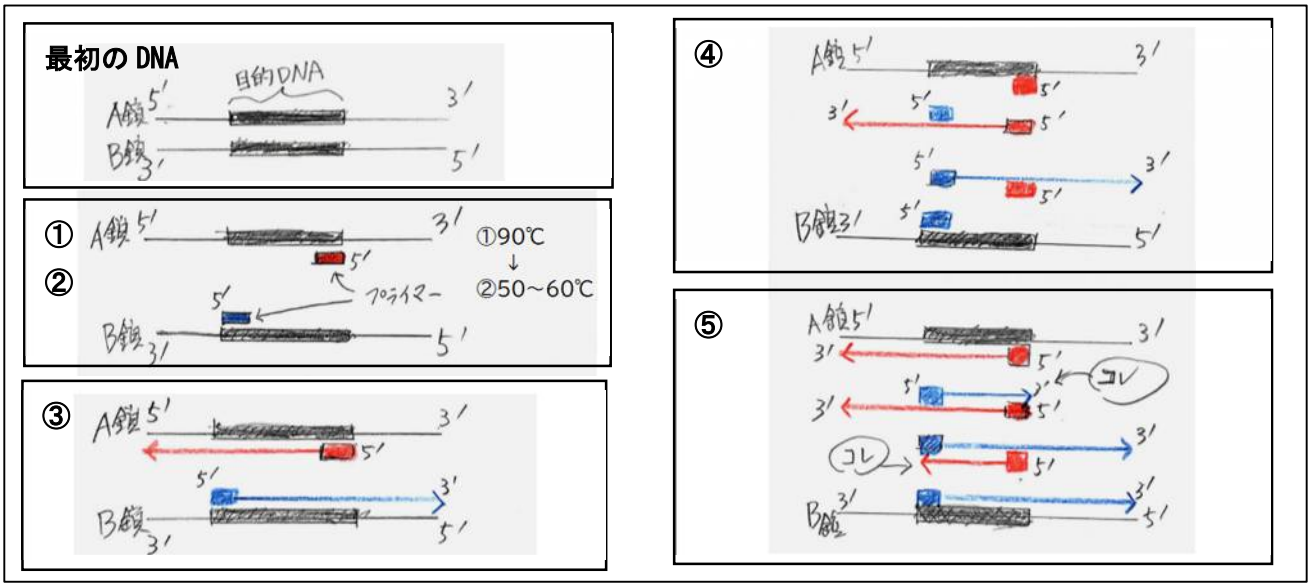
②２種類の**プライマーＤＮＡを投入**し、５０～６０℃まで反応液の**温度を下げる**と各プライマーＤＮＡ（**赤色**と**青色**で表示）はＡ鎖とＢ鎖の対応する相補性をもった部分に結合（**アニーリング**）する。

③耐熱性の特殊な**ＤＮＡポリメラーゼ**を投入してＡ鎖、Ｂ鎖に結合した各プライマーＤＮＡからＤＮＡ合成を開始させる（5’から3’方向）⇒目的のＤＮＡを含んだ**長めのＤＮＡが複製**される。

④**再度９５℃**にし**１本鎖ＤＮＡ**にして**プライマーＤＮＡ**を投入。温度下げ相補性の部位に結合させる。

⑤再びＤＮＡポリメラーゼを働かせると各プライマーＤＮＡの５’から３’方向へＤＮＡ鎖が伸びる⇒目的のＤＮＡを含んだ長いＤＮＡと共に**目的のＤＮＡ領域部分だけのＤＮＡ**（図中の**コレ**の部分）も出現し始める。

☛再び温度上昇させＤＮＡを解離、プライマーＤＮＡ投入して温度下げてＤＮＡ合成していく過程を何度か繰り返すと**目的のＤＮＡ部分**がわずかな時間で**大量に合成**される（と理解しているのですが）。




## 4. コロナウイルスのＲＮＡ遺伝子のＰＣＲ検査とは

手描きの下手くそな図で余計混乱されたかもしれませんが、目的とする**ＤＮＡの増幅（量産）**はとにかく**可能**なわけです。ＰＣＲ法もいろいろな手法が開発されており、実際にどの手法がコロナウイルスＲＮＡの増幅に利用されているかは分かりませんでしたが、一つの方法に**逆転写酵素**を用いてウイルスＲＮＡの塩基配列と**相補性のあるＤＮＡ（ｃＤＮＡ）を合成**して、そのｃＤＮＡを前述の**ＤＮＡ−ＰＣＲ法**を利用して増幅する方法があります。患者さんの検体を対応するＰＣＲ試薬に入れて機械にかけて中にコロナウイルスＲＮＡがいると、対応するｃＤＮＡがどんどん増えるので陽性、いなければ増えないので陰性となるわけです。ただ検査としての感度が**３０～７０％（平均５０％）**という話ですから、陽性は陽性と確定できますが、陰性の取扱いには慎重にならざるを得ないわけですね。

## 5. ＰＣＲ法とノーベル賞

ちなみにＰＣＲ法を開発した人はアメリカの**キャリー・バンクス・マリス**(1944 年生)で遺伝子工学関係の会社シータス社の一研究員でした。**１９９３年にノーベル化学賞**を受賞していますが、残念ながら昨年２０１９年８月に７４歳で亡くなりました。

（終わり）

参考資料：野島博著『遺伝子工学−基礎から応用まで−』東京化学同人（2017 年）

## 294）コルヒチンの作用機序　（2020 年 3 月 1 日）

今回も学習会資料を作成中に見つけた話題からです。コルヒチンは昔から痛風発作の治療薬として利用されていますが、私自身はあまり処方箋でお目にかかったことはありません。急性の痛みに対してはいわゆるＮＳＡＩＤｓを利用される場合が多いように思っているのですが・・・。

### 1. コルヒチンでよく見かける作用機序

コルヒチンの作用機序は添付文書やインタビューフォームで見ても、痛風発作時に関節内で白血球(好中球)の尿酸貪食作用や脱顆粒が起きている状態に対して、とくに**好中球の作用を阻止**すると説明されています。ラング・デール薬理学をひも解くと『**好中球のチュブリンに結合した結果、微小管の脱重合と細胞運動減少を起こし、好中球の関節内への移動を抑制する。また尿酸結晶を貪食した好中球による炎症性蛋白質の産生を抑制する**』とあります。

### 2. 最近見かけたコルヒチンの作用機序

**高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第３版(2019 年)**を見てみますと、**コルヒチンカバー**[1)]という私にとっては新しい言葉が使われており、さらに作用機序にも聞き慣れない蛋白質に作用するとあります。

コルヒチンのような古い薬(発売開始１９６４年)について、未だに新しい機序に関する知見があるのだとビックリした次第です。普通、古い薬の機序解明に研究資金を投入するとは思えなかったからです。２０１６年に**家族性地中海熱**[2)]への適応をとったことにも関連しているのかもしれませんが、機序解明に至った経緯や詳細は不明です。

尿酸結晶による痛風発作の機序は前出ガイドラインによれば次のようになっています。

『マクロファージが尿酸結晶(実際には尿酸１ナトリウム塩)を貪食すると、自然免疫機構に関わる複合蛋白質**ＮＬＲＰ３インフラマソームが活性化**されます。この複合蛋白質は細胞質内の異物を危険信号と認識して、最終的に**インターロイキン-１β（ＩＬ-１β）を産生**して、それが**関節の炎症**を引き起こします。**コルヒチン**は尿酸結晶の刺激で起こる微小管依存的に誘導される**ＮＬＲＰ３インフラマソームの会合を抑制**することで、結果的に**ＩＬ-1β産生を抑制**して**炎症症状を寛解**する』という説明になっています。従来の全体的な機序説明から、より細かい機序解明になっているなあと感心した次第です。医療の進歩の中で、薬の作用機序解明は、副作用が何故起こるのかの理解にもつながります。どの分野でもそうでしょうが、この仕事に就いている限り、**一生涯、学び考える姿勢**を貫く必要がありますね。

**1）コルヒチンカバー**：

尿酸降下薬開始後に急性痛風関節炎が起こることがありますが、この予防策の一つでコルヒチン１日０．５～１．０ｍｇを尿酸降下薬と併用し３～６ヶ月後にコルヒチンを中止する方法になります。コルヒチンカバーは長期間投与になるので相互作用や副作用に注意する必要があります。

**2）家族性地中海熱**：

指定難病の一つ。発作性に起こる発熱と腹部、胸部の疼痛や関節の腫れなどの症状が繰り返し起こる遺伝性の病気で、日本では約５００名の患者さんがいると推定(2009 年)されています。

(終わり)

## 293）抗インフルエンザ薬の授乳の可否　（2020 年 2 月 22 日）

今回は薬局薬剤師向けの学習会資料を作る中で見つけた日経ＤＩという雑誌のクイズ(2018 年 12 月号)からの話題です。生後６ヶ月の乳児とその母親が共にＡ型インフルエンザと診断されて、二人にタミフルドライシロップとタミフルカプセルが処方されました。完全母乳で育てている母親が母乳からタミフルの成分が赤ちゃんに移行してタミフルの**過剰投与にならないか**を心配しています。さてこの時、あなたはどのように考え、どのような指導を母親にしますか？という問題です。すでにこのクイズを見られた方はもうお分かりでしょうが、**授乳しても問題無いですよ**というのが正解になります。

### 1. 授乳の可否の判断で利用されるＲＩＤについて

既に本ニュース１５１号(2015 年)で菅野彊先生の「添付文書の読み方１０の鉄則」の話題に触れた際に紹介しているのですが、**ＲＩＤ**とは**相対的乳児薬物摂取量**(Relative Infant Dose)の略名で、母親の体重あたりの１日薬物摂取量に対する乳児の体重あたりの１日薬物摂取量の割合で次式になります。

$$ＲＩＤ(\%)=\frac{\text{乳児薬物摂取量(mg /kg/日)}}{\text{母親薬物摂取量(mg /kg/日)}} \times １００$$

一般にＲＩＤが**１０％以下**であれば、**授乳しても安全**とされています。

### 2. しかし、そう簡単ではないＲＩＤの計算

ＲＩＤの式の**分母**は、母親の体重と処方箋内容さえ分かれば**簡単に計算**できます。一方の分子の方はどうでしょうか？分子の乳児薬物摂取量は次式の内容になり、その値を知る必要がでてきます。

**乳児薬物摂取量＝(a)母親血漿中濃度×(b)Ｍ/Ｐ比×(c)１日当たりの哺乳量**

**(a)母親血漿中濃度**：**安全性**を考慮して添付文書の薬物動態に記載された**最高血中濃度**を当てはめます。

**(b)Ｍ/Ｐ比**：母乳中濃度(M)と母親の血漿中濃度(Ｐ)の比になりますが、添付文書やインタビューフォームをみても掲載されていない場合が多いため、母乳とくすり等の専門書や愛知県薬剤師会が公開している「妊娠・授乳と薬(2012 年)」、製薬会社等で確認する必要があります。あるいは**Ｍ／Ｐ比を５**と**最大に見積**もって計算する方法もあります(菅野彊監修,薬物動態ﾏｽﾀｰ術２版 157p)。

**(c)１日当たりの哺乳量**：乳児の１日あたりの平均哺乳量は**１５０ｍＬ/ｋｇ**になります。

☛容易に分かると思いますが、**分子の数値は他人のデータの流用**になりますから、ＲＩＤはあくまでも参考値と考えることになります。それでもＲＩＤが１０％よりかなり小さい値ならば安全に授乳ができると考えて良いと思われます。

### 3. 今回の問題例では(該当の雑誌を見れば分かるのですが、あえて記載します)

**母親**：体重 55ｋｇ　処方　タミフルｶﾌﾟｾﾙ７５　１日２ｶﾌﾟｾﾙ　分２朝夕食後　５日分

**乳児**：体重 7.5ｋｇ　処方　タミフルＤＳ3%　１日１．５ｇ　分２朝夕授乳時　５日分

手順としては①ＲＩＤを計算して母親だけが服用した際の授乳の安全性を判断します。そして②母乳から移行する薬物量と乳児の薬物量を比べて見て、過剰投与になるかどうかを判断します。

**①ＲＩＤの計算**

分母はタミフル１５０ｍｇ(１日分)÷５５ｋｇ(体重)＝２．７３ｍｇ/kg/日　となります。

分子を計算するには２)項で示した a)、b) 、c)を知る必要があります。そこでタミフルのインタビューフォームを調べてみます。すると外国人データですが、**乳児の薬物摂取量は０．０１２mg/kg/日**

と出ているではありませんか！手間が省けるのでこれを利用しましょう、

ＲＩＤ＝（０．０１２÷２．７３）×１００＝**０．４４％**となり、**基準値の１０％**を大きく下回っており、母親だけがタミフルを飲んで授乳しても問題がないことが分かります。

**②過剰投与になるのか**

母乳から乳児に移行する１日薬物量は０．０１２(mg/日/kg)×７．５(kg 体重)＝**０．０９ｍｇ**です。これは**ＤＳ換算**にすると**０．００３ｇ**になり乳児の処方量**１．５ｇ**のわずか**０．２％**に過ぎません。

こうして結論の**過剰投与にはならない**となります。

## 4. では他の抗インフルエンザ薬の授乳の可否はどうなのでしょうか

そこで添付文書やインタビューフォームを見てみました。タミフルでは幸運にも(？)、外国人データですが人での乳児薬物摂取量の値が出ていましたが、他の抗インフルエンザ薬では動物の試験データしかなく、それも具体的なM/Ｐ比が掲載されているのは２剤のみでした(下記表参照)。

| 商品名（成分名） | 授乳の可否 | 試験 | | M/P | ＲＩＤ(%) | 参　考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 対象 | 経路 | | | |
| **タミフル Cap（ｵｾﾙﾀﾐﾋﾞﾙ）** | **継続又は中止** | **人** | **経口** | ＞1 | **０．５** | 乳児投与量 0.012mg/kg/日、母体重 **60kg** とした時の RID(外国人データ) |
| **イナビル吸入（ﾗﾆﾅﾋﾞﾙ）** | **継続又は中止** | ﾗｯﾄ | 静注 | ＞1 | **－** | M/P の具体値は無し。吸入剤で局所作用に限定。愛薬会※)では使用可と判断。 |
| **ゾフルーザ錠（ﾊﾞﾛｷｻﾋﾞﾙ）** | 避ける | ﾗｯﾄ | **経口** | **－** | **－** | M/P の具体値は無し。乳汁移行し濃度推移は血漿濃度と同様とされる。 |
| **リレンザ吸入（ｻﾞﾅﾐﾋﾞﾙ）** | 避ける | ﾗｯﾄ | 静注 | 19 ⇒9 | **－** | 投与後６時間⇒２４時間の M/P を示す。外用薬のため愛薬会では使用可と判断。 |
| **ラピアクタ注（ﾍﾟﾗﾐﾋﾞﾙ）** | **継続又は中止** | ﾗｯﾄ | **静注** | 0.1～0.5 | **－** | M/P は Cmax で 0.1、AUC で 0.5 |

※)愛薬会：愛知県薬剤師会発行「妊娠・授乳と薬；対応手引き 2012 年」の内容より

**授乳の可否**は各添付文書に記載されている内容で「**継続又は中止**」は「**治療の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること**」を意味し、「**避ける**」は「**授乳を避けさせること**」を意味しています。

・人でのデータを明確にし、かつＲＩＤの値も出している薬はタミフル経口のみでした。

・「**継続又は中止**」の薬は基本的に**授乳ができる**と解釈でき、タミフル経口、イナビル吸入、ラピアクタ注は授乳婦にも安全に利用できると解釈できるでしょう。

・「**避ける**」扱いの**ゾフルーザ経口**は具体的な動物試験のデータも無いのですが、まだ新しい薬でもあり避ける扱いになっているのだと考えられます。

・同じく「**避ける**」扱いの**リレンザ吸入**は静注の動物試験ですが**M/Ｐ比がかなり高く**推移しています。吸入薬という性質上実際の吸収量は少ないと考えられ、安全に利用できるとも思われますが、添付文書にこだわるならば、他の「継続または中止」の薬を選択するのが無難かもしれません。

・このようにＲＩＤを計算する際に必要な**M／Ｐ比**は**動物の値しか**得られない場合も多く、あえて動物の値を使わざるをえない場合もあるでしょうし、2.－b で紹介した**最大５**と見積もる手もあるでしょう(今回調べたリレンザの１９や９の値が５より大きいのが私にはひっかかりましたが)。　(終わり)

## 292）飛沫（droplet）　（2020年2月15日）

私はノートパソコンをプロジェクターにつないでスクリーンにパワーポイント®の画像を投射しての薬局向け学習会をよくしていますが、数年前に(光のあたる加減にもよるのですが)ノートパソコン画面に乾いた水滴の跡がいくつも付いているを発見しました。

いつも自分のノートパソコンの前でスクリーンの画面を見ながらお話をさせて頂いているのですが、どうやら自分の唾液のしぶきがノートパソコン画面に付着していたようです。なので、少し水で湿らせたテッシュで画面をふきふきの生活をしている今日このごろです。

一方、普通に話をしていても**自分の唾液**のしぶきが**特に前方に届く**のだという事実に気がついてからというもの、スーパーで買い物をする際に、唐揚げや天ぷらなどの惣菜品が、むき出しで並べられているのを見た時に、この惣菜コーナーで何気に話をしているお母様方の姿や小さな子供がこれ欲しいと言っている姿を見るにつけ、どれだけたくさんの彼らの唾液が付着しているのだろうかと気になって仕方がなくなり、後で熱をかけないようなむき出しの惣菜食品は買わないようになりました。それはトングでつまむ形式のパン屋さんでも同様です。そして、ビュッフェ形式のレストランでも当然同じ条件になるですが、何故かそこでは食べてしまいます(どうも私は完全なる潔癖主義者ではなさそうです)。

唾液のしぶきのことを一般に**飛沫**と言いますが、今回はこの周辺のお話になります。

### 1. 飛沫とは

手持ちの国語辞典を見てみますと、**広辞苑**(第７版)では『**飛び散るあわ**』とあり、**新明解国語辞典**(第５版)ではより具体的な表現で『**せき、くしゃみなどの際に口から飛び散る微細な水滴**』とあります。

さらに日本環境感染学会、健栄製薬、日本医事新報社等のホームページの記事によると『**飛沫**とは直径**５μｍ**以上の**大きな水滴**で、１ｍから**最大２ｍ**の飛距離がある』、『無風状態での落下速度は３０～８０ｃｍ/秒なので大人が立った状態で咳などをした際に地面に落ちる距離は**２～５ｍ**になる』などとあります。

医学的感染に意味がある距離は最大２ｍですが、実際には５ｍ近くまで飛ぶと考えてよいのでしょう。

### 2. 飛沫と飛沫核

**飛沫**は**直径５μｍ以上**の大きめの**水滴**とされていますが、それが乾燥して水分の無くなった直径５μｍ未満の**小さな粒子(固形物質)**となったものは**飛沫核**と呼んで区別されています。飛沫は前述のように水分を含んで重いため感染医学的に意味のある最大２ｍ以内で落下しますが、**飛沫核**までになると軽いためかなり**長い時間空気中に浮遊**することになります(飛沫核の落下速度は０．０６～１．５ｃｍ/秒)。その乾燥している物質にウイルスや細菌が付着していれば、それが感染源となるため、飛沫核による感染を**空気感染**と呼んでいます。

### 3. 飛沫や飛沫核はどれだけの数が飛んでいくのか？

医事新報社で紹介されている文献(PMID:23762969)では、次のように紹介されています。

- １回の**くしゃみ**で、約**４万個**の飛沫と飛沫核が飛ぶ。
- １回の**咳**で、　約**３０００個**の飛沫と飛沫核が飛ぶ。
- **５分間の話**で、　約**３０００個**の飛沫と飛沫核が飛ぶ。

☞私は大体**３０分間**程度をしゃべり続けるので、**１万８千個**の飛沫や飛沫核が飛んでいる計算になります。私のノートパソコンの画面が汚れていても何の不思議もないというわけです。もし私が何らかのウイルスに感染していると一番の被害者は私のノートパソコンになるの

かもしれません。

## 4. 病原体の感染経路

専門外とは言え、やはり今問題となっているコロナウイルス感染にも少し言及しておく必要があるでしょう。細菌やウイルスによる感染経路は大きく３つあると言われています。

**①空気感染**

・水分が乾燥して残った粒子(**飛沫核**)にウイルスや細菌が付着したものを吸引もしくは目などの粘膜に付着した際に起こる感染形式。長時間空中に漂っているので感染しやすい特徴があります。

・結核菌、麻疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスなどがあります。インフルエンザウイルスも空気感染をしうると言われています。

**②飛沫感染**

・直径５μｍ以上で、飛沫核を含む水滴(**飛沫**)が原因の感染。咳などで排出された場合、２ｍ以内に落下しますが２ｍ以内でその飛沫を吸い込んだり、目の粘膜に付着すると感染が起こりえます。

・インフルエンザウイルス、風疹ウイルス、肺炎の原因となるマイコプラズマなどがあります。

☛**エアロゾル感染**：飛沫の水滴がさらに乾燥し軽くなったもので、飛沫核ほどではないにしろ、空中に漂う時間が長く、飛沫感染より感染が起こりやすくなります。一般の風邪の原因ウイルスでもあるコロナウイルスですが、今話題となっている**新型コロナウイルス**はエアロゾル感染をする可能性が指摘されています。

**③接触感染**

・病原体の細菌やウイルスが付着した部分に直接触れることで起こる感染で、**様々な病原体**が原因となり**様々なケース**が考えられます。多くの場合は汚染された部分を直接手で触り、その手で目や鼻や口に触れることで感染し**経口感染**の要因にもなります。あいさつ程度のキスや性行為も接触感染になります。前述したノートパソコン画面に触れても接触感染になりうると言えます。

・ちなみに落下した**インフルエンザウイルス**の感染力は**凹凸表面で８～１２時間**、平**滑表面で２４～４８時間**と言われていますので、十分に接触感染の原因になりえます。

・糞便中に排泄されるウイルスや細菌もあるので、トイレットペーパー使用後の手洗いやトイレの清掃状態が悪いと感染する場合があります。トイレ洗浄機(ウォシュレット®)での肛門洗浄も周囲に病原体をまき散らす原因になりうるので、感染時には利用しないよう奨める医師もいます。

☛下痢・嘔吐を引き起こすロタウイルスやノロウイルス、更に**新型コロナウイルス**も要注意です。

**④その他**

・母子感染などで母親の持っている病原体を出産時に新生児に感染する場合があります。

・なおＢ型肝炎ウイルスの母子感染はワクチンや抗体製剤の普及により頻度は激減しています。

（終わり）

## 291)ノセボ効果とバイオシミラー　（2020 年 2 月 6 日）

先日、ある保険薬局の薬剤師が「エタネルセプトのバイオシミラーで**ノセボ効果**が無いことが証明されたみたいですよ」と話しかけてきました。「ん、ノセボって何だっけ？」からのお話です。

### 1.ノセボ効果とは

**プラセボ**(placebo、プラシーボ)が、なんの**効果も無いはずの物質で効果がでる**現象を意味するのに対して、**ノセボ**(nocebo、ノシーボ)は、なんの**効果も無いはずの物質で副作用がでる**現象を意味します。これは以前から知られていた現象で私自身は勝手に「**負のプラセボ効果**」と呼んでいましたが、正式名称があることをやっと知ったわけです(かなり以前から存在していた用語だそうで・・・)。

### 2.バイオシミラーとは　(biosimilar；ＢＳと略される)

本ニュース 170 号でも載せましたが、遺伝子工学を利用して製造する**生物学的製剤(蛋白質製剤)**の後発薬を意味していますが、**アミノ酸組成こそ同じ**ものの**糖鎖の違い**や**高次構造の違い**などが生じる可能性があるため、**臨床試験**が要求されます。そのため後発薬とは呼ばずに**後続薬**と呼び、先発薬は**先行薬**と一般に呼ばれています。今回の話にでてくる薬は一般名**エタネルセプト**という関節リウマチに適応をもつ **TNFα と LTα 受容体製剤**(蛋白質です)になります。ファイザー株式会社が製造販売元で先行薬名は**エンブレル皮下注**で、自己注射も可能なことから取扱いのある保険薬局さんも多いと思います。

### 3.エタネルセプトＢＳ注の臨床試験

エタネルセプトのＢＳ製剤はどれだけあるか等をちょっと調べてみました。販売会社はいくつかありますが**製造元は３社**のみで、血中濃度比較試験や臨床試験結果の同一性から**②と③は共同開発**をしているとみなせ、エタネルセプトのＢＳ製剤は大きく**２系統に分類**できそうでした。

| | 製造会社 | 販売会社 | 臨床試験結果　(　)は 95%信頼区間(95%CI) |
|---|---|---|---|
| ① | **持田** | 同左<br>**あゆみ** | 指標：DAS28-ESR の減少　後続薬　先行薬<br>治療開始からの変化の平均値；　-3.01(-3.20,-2.82)　-2.86(-3.05,-2.67)<br>後続薬と先行薬の変化量の差；　-0.15(-0.38,0.08)<br>☛差の 95%CI が 0 をまたいでいるので同等(許容域±0.6) |
| ② | **共和** | **日医工** | 指標：ACR20 改善率　後続薬　先行薬<br>治療開始からの改善率；　83.3%　88.2%<br>後続薬と先行薬の改善率の差；　-4.8%(-10.81%,1.12%)<br>☛差の 95%CI が 0 をまたいでいるので同等(許容域±15%) |
| ③ | **YL ﾊﾞｲｵｼﾞｸｽ** | 同左<br>**陽進堂**<br>**帝人** | |

### 1.同等性試験

血中濃度比較試験では同等の条件をクリアし、臨床試験結果も若干数値が偏っている気がしますが同等と判断をせざるを得ない結果がでています。

### 2.副作用の頻度

**①　：全頻度；**後続 92.0%、先行 92.5%　**因果関係を否定できない頻度；**後続 51.3%、先行 62.0%

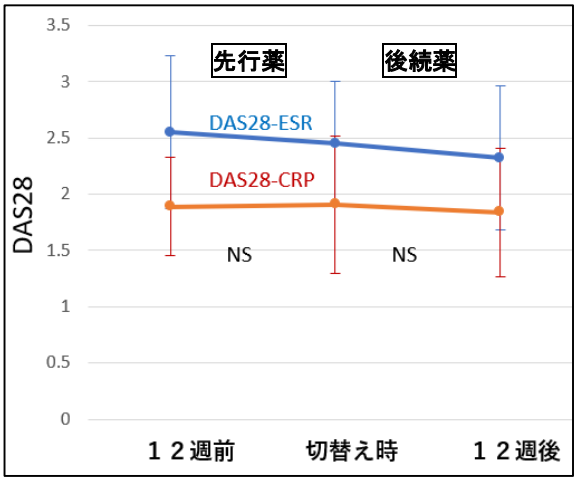
**②③：全頻度；**後続 66.9%、先行 78.0%　**因果関係を否定できない頻度；**後続 25.9%、先行 42.5%

副作用の頻度の違いに関する統計学的解析は残念ならが掲載されていませんでした(本ニュース 287 号でも言及)。ただし**①のグループ**では**プラセボ群、10mg 群、25mg 群**の二重盲検試験が実施されており、その時の**副作用発生率**はそれぞれ**54%、69%、61%**でした。

**プラセボ**とは言え**半数以上の人が副作用**を経験していることになり、通常の**二重盲検試験**でも**ノセボ効果の存在**がうかがえます。

## 4. 第３４回日本臨床リウマチ学会の発表から(下記②の報告)

①Hetland MLet.al. Ann Rheum Dis2019;78:192-200(PMID:30396903)ではエタネルセプト先行薬から後続薬に切替えると**継続率が有意に低く**患者評価による**ノセボ効果が出た**という報告がされ、それを受けて、**②松原司**氏らの医師グループが１４施設でエタネルセプトの先行薬から後続薬への切り替えに**同意した**９０例をDAS28-ESRと-CRPを指標として追跡調査した結果(右図;読み取りで実データとは若干違います)、後続薬に切替えた後も**低疾患活動性が維持**されていたとしています。つまり①の論文で見られたような**ノセボ効果は日本人では見られず**後続薬の有用性はあると結論づけています(これが今回の話の発端でした)。




## 5. ノセボ効果やプラセボ効果は主治医の言葉次第か？

### ①エタネルセプトの後続薬は先行薬と効果は同等か？

これは試験背景に不正が無い限り、**二重盲検試験**の実施によって**効果や副作用は同等**と言ってよいでしょう。二重盲検法はプラセボ効果やノセボ効果を相殺してくれるはずだからです。

### ②Hetland らと松原らの結果をどう評価するのか？

詳細は分かりませんが、二つの報告ともに背景となる患者さんには先行薬から後続薬に同意をしてもらった上での使用であり、いわゆる**オープン試験**になります。Hetland らや松原氏らの対象とした患者さんへの説明はどのようなものだったのでしょうか？

**仮に** Hetland らはある程度、**強引に**後続薬に切替えましょうと言い、松原氏らは**自分たちを信頼**してくれる患者さん**だけ**に同じ効果の薬であることを**強調**して、かつ患者さんも**十分に納得**した上で切替えたとしたらどうでしょうか？Hetland らの患者さんは後続薬への不信感を拭えないままに利用した可能性があり、松原氏らの患者さんは絶対効くはずという信心のもとに利用していた可能性があります。出てくる結果はどうなるでしょうか？Hetland らの結果は後続薬の継続率が悪くなり、ノセボ効果が出やすく、松原氏らの結果は後続薬の継続率は不変でノセボ効果は出にくいという結果になっても何の不思議も無いような気がします。そんな**仮にの疑い**を持ってしまうのも**臨床試験がオープン試験だったから**でしょう。開発段階での二重盲検試験の同等性評価と Hetland らと松原氏らの結果を合せて考えると、患者自身が**信頼する主治医からの説得**しだいで後発薬や後続薬の**効果は先発(行)薬と同じで副作用は出にくい**と言えるのではないでしょうか？

### ③結局・・・

医師の同意が前提とはいえ**保険薬局での後発薬の切替え**を推奨しているのが今の**国の方針**ですが、今回の報告は**主治医**の**「後発(続)薬でも効果はありますよ」**の**一言**が保険薬局で行う薬剤師のどのような**多弁・熱弁**より**よほど効果がある**という証拠を示しているのではないか！と思うと同時に、薬剤師が切替えに際して**補佐役に徹する**のも大事ではないかと思うのでした。

(終わり)

## 290) ウイルスについて　（2020 年 2 月 3 日）

本来ならこの時期はインフルエンザウイルス感染で騒いでいる時期ですが、最近の大きなウイルス感染の話題はもっぱら新型コロナウイルスで、連日、ニュースや新聞で話題になっています。

この新型コロナウイルスについては様々な情報が出て、また新しい知見も日々出ている最中ですから、専門家でもない私がこの話題を取り上げても知識不足をさらけ出すだけなので、以前学習会で使用した資料を基に**ウイルス全般**についておさらいをしてみたいと思います。

### 1. ウイルスとは

生物なのか非生物なのかというと明確な定義がないのが現状ですが宿主細胞以外では複製(増殖)できない非生物に限りなく近い**感染性物質**とは言えそうです。構造は単純で**遺伝子**とそれを包み込む**カプシド**と呼ばれる蛋白質でできた殻によって構成されます(このひと塊を**コア**と呼びます)。ウイルスによってはコアの周囲を脂質と糖蛋白質の被膜(**エンベロープ**)で覆われている種類もあります。

### 2. ウイルスの種類

遺伝子の種類(ＲＮＡかＤＮＡか)によって大きく２つに分けられます。**ＲＮＡウイルス**の多くは**１本鎖**ですが、例外的に２本鎖のウイルスもいますし、**ＤＮＡウイルス**の多くは**２本鎖**ですが、例外的に１本鎖のウイルスもいます。遺伝子、コアの形、エンベロープの有無などで大まかに分類すると次のようになります(岩本愛吉監訳;すぐわかるイラスト微生物学、丸善 2007 年より改編)。なお、表中の遺伝子の極性の＋とは蛋白質情報を持つ核酸、－は蛋白質情報を持たない核酸を意味します。

**①ＲＮＡウイルス**　（☛最近よく耳にするウイルスをゴシック体にしてみました）

| コアの形 | ｴﾝﾍﾞﾛｰﾌﾟ | 核酸の様態 | 遺伝子の極性 | 科名 | 病原ウイルス |
|---|---|---|---|---|---|
| 正二十面体 | 無 | １本鎖 | ＋ | ﾋﾟｺﾙﾅｳｲﾙｽ | Ａ型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス等 |
| | | | | ｶﾘｼｳｲﾙｽ | ノロウイルス |
| | | ２本鎖 | ２本鎖 | ﾚｵｳｲﾙｽ | ロタウイルス |
| | 有 | １本鎖 | ＋ | ﾄｶﾞｳｲﾙｽ | 風疹ウイルス |
| | | | | ﾌﾗﾋﾞｳｲﾙｽ | **Ｃ型肝炎ウイルス**、日本脳炎、デングウイルス、黄熱ウイルス等 |
| らせん形 | 有 | １本鎖 | ＋ | **ｺﾛﾅｳｲﾙｽ** | 一般の風邪の原因ウイルス。**SARS ｺﾛﾅｳｲﾙｽ**(SARS;重症呼吸器症候群)。**MERS ｺﾛﾅｳｲﾙｽ**(MERS;中東呼吸器症候群)、**COVID-19**(2019 年中国武漢発生の**新型ｺﾛﾅｳｲﾙｽ**) |
| | | | － | ﾌﾞﾆﾔｳｲﾙｽ | ｶﾘﾌｫﾙﾆｱ脳炎ｳｲﾙｽ等 |
| | | | | ｵﾙﾄﾐｸｿｳｲﾙｽ | **インフルエンザウイルス**（**Ａ**，**Ｂ**，Ｃ型） |
| | | | | ﾊﾟﾗﾐｸｿｳｲﾙｽ | ＲＳウイルス、ムンプス、麻疹等 |
| | | | | ﾗﾌﾞﾄﾞｳｲﾙｽ | 狂犬病ウイルス |
| | | | | ﾌｨﾛｳｲﾙｽ | **エボラウイルス(急性出血熱)**など |
| | | | | ｱﾚﾅｳｲﾙｽ | ラッサウイルス等 |
| 複雑形 | 有(複雑) | ２分子の+ＲＮＡ | ＋ | ﾚﾄﾛｳｲﾙｽ | **ヒト免疫不全ウイルス(ＨＩＶ)1 型、2 型**<br>ヒトＴ細胞白血病ウイルス(ＨＴＬＶ) |

**②ＤＮＡウイルス**

| コアの形 | ｴﾝｼﾝﾍﾞﾛｰﾌﾟ | 核酸の様態 | 科名 | 病原ウイルス |
|---|---|---|---|---|
| 正二十面体 | 無 | １本鎖・直鎖状 | ﾊﾟﾙﾎﾞｳｲﾙｽ | パルボウイルス(伝染性紅斑) |
| | | ２本鎖・環状 | ﾊﾟﾎﾟﾊﾞｳｲﾙｽ | ヒトパピローマウイルス、ＢＫポリオーマウイルス等 |
| | | ２本鎖・直鎖状 | ｱﾃﾞﾉｳｲﾙｽ | アデノウイルス(小児呼吸器疾患(風邪)、流行性角結膜炎) |
| | 有 | ２本鎖・直鎖状 | ﾍﾙﾍﾟｽｳｲﾙｽ | **単純ヘルペスウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス、**サイトメガロウイルス、ＥＢウイルス等 |
| | | ２本鎖・不完全環状 | ﾍﾊﾟﾄﾞﾅｳｲﾙｽ | **Ｂ型肝炎ウイルス** |
| 複雑形 | 有(複雑) | ２本鎖・直鎖状 | ﾎﾟｯｸｽｳｲﾙｽ | 天然痘、ワクチニア、伝染性軟属腫 |

## 3. とりとめの無いまとめ

・**ＲＮＡは**ＤＮＡより**突然変異**(塩基が代わる)する**確率が高い**と言われており、その結果できる蛋白質の性質も異なってくるため、より病原性が強くなる可能性があります。逆に生きていけない変異をする可能性もありＲＮＡを遺伝子としてもつ生物は絶滅に瀕する可能性も高いといえます。高等な生物として生き残っているのはすべてＤＮＡを遺伝子としてもつ生物だけなのも頷けるところです。

・**コロナウイルス**は**一般の風邪の原因**にもなっているウイルスですが、遺伝子がＲＮＡであるがために変異もしやすく、これまで**ＳＡＲＳ(サーズ)**や**ＭＥＲＳ(マーズ)**、そして今回の新型コロナウイルスとして出現した可能性があります(一端終息しても数年後新たな変異株が現れる可能性もあります)。

・表に上げたＲＮＡウイルスの中の**インフルエンザウイルス**には**ワクチン**と**抗ウイルス薬**があります。変異しやすいのでワクチンは毎年型を決めてから製造されるくらいですから、同じＲＮＡウイルスである新型コロナウイルスのワクチンを時間かけて製造しても、製造許可がおりた時のウイルスに効果があるかどうかの疑問が残ります。また、これまで利用してきた抗ＲＮＡウイルス薬のどれか(抗ＨＩＶ薬、抗Ｃ型肝炎ウイルス薬や抗インフルエンザウイルス薬)に効果があるかもしれません(現に**抗ＨＩＶ薬と抗インフルエンザ薬の配合**で劇的に効果が出たというタイ国の報告もあります)。

・**同時に複数のウイルスは共存しない・・・**という話を聞いたことがあります。たとえばインフルエンザウイルスが猛威を奮っている時期にはコロナウイルスは大人しく潜んで、やがて免疫力で駆逐されていく。これは逆も成り立ちますし、現在はインフルエンザワクチン接種者も多いでしょうからインフルエンザウイルスの勢いが弱められて、コロナウイルスが勢力をもつ可能性もあります。ともかく**基本的なウイルス対策**(手洗い、消毒、マスク着用)が**大事**なのは言うまでもないでしょう。

(終わり)

## 289）てんかん閾値を下げる薬　（2020 年 1 月 22 日）

先日、ある薬局の薬剤師さんから知り合いの歯科医師から相談を受けた話題を提供してもらいました。てんかん患者さんの家族からその患者さんの抜歯を頼まれたそうなのですが、患者ご本人は抜歯の際に行う麻酔がてんかん発作を起こすのではないかと心配して嫌がっていると言います。主治医に確認しようと歯科医師が家族に相談するとその主治医自身は単に大病院から紹介を受けて診ているだけだから、主治医に確認しても明解な回答は得られないだろうと言われたそうです。そこでその歯科医師は一般論としてどう考えるかと薬剤師としての意見を求めてきたようなのです。

どのようなてんかん発作を持っている患者さんなのか、どのような抗てんかん薬を利用しているかが全く分からない状態では、答えようもないのですが、**患者さんの安心・安全を追求**するのであれば、処方発行**源**の大病院の医師に何らかの形で確認をとるのが筋ではないかというのがとりあえずの結論となりました。とは言いながら薬剤師として、この様なケースでは、どのようなバックボーンを持っておくべきかを考え、調べた内容を紹介しておきましょう。

### 1. てんかん閾値とは

**てんかん閾値**とは**てんかん発作の発生しやすさ**を示す言葉で閾値が**低い**とてんかん**発作が起こりやすく**、**高い**と**発作が起こりにくい**という意味になりますが、具体的な数値は分かりませんでした。発作は発作発生部位の神経細胞の活動電位の無秩序な興奮性の変化によるので具体的で正確な閾値を定義づけるのはもともと困難なのではないかと思われます。

### 2. てんかん閾値を下げる薬とは

薬によって、どのような場合にてんかん発作を起こしやすくなるかというと、主に次の二つが考えられるでしょう。

**①薬の相互作用によって、使用している抗てんかん薬の血中濃度が低下する場合**

**②薬そのものの作用がてんかん閾値を下げてしまう場合**

①の相互作用に関しては教科書レベルや添付文書の相互作用欄を見ると分かります。抗てんかん薬では相互作用が意外と多く、酵素誘導などを起こすタイプの薬もあり、原則、てんかんは**単剤で治療**するという根拠にもなっています。

②のてんかん閾値を下げる薬は解説書レベルでは記載があるものの添付文書ではあまり見かけない(見つけにくい？)ような気がします。そこで今回は**「日本神経学会監修;てんかん診療ガイドライン 2018 年版(医学書院)」**の３６ｐに記載のある**「てんかん閾値を下げる薬物」**の表を利用して、閾値を下げるという表現が添付文書ではどのように反映されているかを調べてみました(次ページの表)。

添付文書では**重大な副作用**や**相互作用**に記載がある薬もありましたが、**重要な基本的注意**や**慎重投与**のみに記載がある薬もあり、どこに記載されているかじっくり読み取る必要がありそうでした。

実は今回の話題となった歯科医師が抜歯の際に利用するであろう**局所麻酔薬リドカイン**も一覧表に入っていましたが「**過量投与**時で**全身痙攣の可能性**あり」で普段利用では問題がないかもしれません。

### 3. 薬が体内から離脱・減少する際にてんかん閾値を下げる薬

| 薬効 | 成分名 | 商品名 | 添付文書の記載 |
|---|---|---|---|
| **アルコール** | エチルアルコール | 各種酒類 | 該当せず：深酔いから**覚める時**注意か？ |
| **バルビタール酸** | フェノバルビタール | ﾌｪﾉﾊﾞｰﾙ | 重基:連用中急な中止等てんかん重積状態 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ベンゾジアゼピン** | クロナゼパム | ﾘﾎﾞﾄﾘｰﾙ | 重基:連用中急な中止等てんかん重積状態 |
| | ジアゼパム | ｾﾙｼﾝ | 重副：連用中急な中止等痙攣発作 |
| | トリアゾラム | ﾊﾙｼｵﾝ | 重副：連用中急な中止等痙攣発作 |

## 4. 薬を投与した際にてんかん閾値を下げる薬

| 薬効 | 成分名 | 商品名 | 添付文書の記載 |
|---|---|---|---|
| **抗うつ薬** | イミプラミン、アミトリプチリン | ﾄﾌﾗﾆｰﾙ、ﾄﾘﾌﾟﾀﾉｰﾙ | 慎重：痙攣起こす恐れ、重副：てんかん等の表現あり |
| | SSRI(軽度とされる)例;パロキセチン<br>☛SNRI(ﾐﾙﾅｼﾌﾟﾗﾝ)、NaSSA(ﾐﾙﾀｻﾞﾋﾟﾝ)でも同様の記載有り。 | ﾊﾟｷｼﾙ | 慎重：てんかんを起こす恐れ<br>重副：痙攣 |
| | | ☛**抗うつ薬全般**に注意は必要と思われます。 | |
| **抗精神病薬** | クロルプロマジン | ｺﾝﾄﾐﾝ | 慎重：てんかん閾値を低下 |
| | リスペリドン | ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙ | 特背：てんかん閾値を低下 |
| | ☛抗精神病薬**全般に**閾値を低下させる傾向があるようです。 | | |
| **気管支拡張薬** | アミノフィリン<br>テオフィリン | ﾈｵﾌｨﾘﾝ<br>ﾃｵﾄﾞｰﾙ | 相互：ｹﾀﾐﾝ(痙攣;閾値低下)<br>重副：痙攣(中枢刺激) |
| **抗菌薬** | カルバペネム系全般<br>(例) ビアペネム | ｵﾒｶﾞｼﾝ注 | バルプロ酸の血中濃度減少<br>(原因不明だが相互作用関連) |
| | ﾆｭｰｷﾉﾛﾝ系全般　(例)ガレノキサシン<br>☛**NSAIDs 併用注意**(ﾌｪﾆﾙ酢酸系ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｯｸ等、ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸系ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ等) | ｼﾞｪﾆﾅｯｸ | 重副:痙攣(GABA 受容体阻害)<br>相互：NSAIDs(痙攣を増強) |
| **局所麻酔薬** | リドカイン | ｷｼﾛｶｲﾝ | **過量投与時に**全身痙攣 |
| **中枢性鎮痛薬** | フェンタニル | ﾌｪﾝﾄｽ等 | 重副：痙攣 |
| | モルヒネ | MS ｺﾝﾁﾝ等 | 慎重：痙攣誘発の恐れ |
| | オキシコドン<br>☛トラマドールでも同様記載あり | ｵｷｼｺﾝﾁﾝ等 | 禁忌：痙攣(脊髄刺激)<br>慎重：痙攣誘発の恐れ |
| **抗腫瘍薬** | ビンクリスチン | ｵﾝｺﾋﾞﾝ注 | 重副：痙攣(末梢神経障害) |
| | メソトレキセート<br>☛**ﾘｳﾏﾄﾚｯｸｽ**を含め内服では記載無し | ﾒｿﾄﾚｷｾｰﾄ注 | 重副：痙攣(中枢神経障害) |
| **筋弛緩薬** | バクロフェン | ﾘｵﾚｻｰﾙ | 慎重：てんかん誘発の恐れ |
| **抗ヒスタミン薬** | クロルフェニラミン、クレマスチン | ﾎﾟﾗﾗﾐﾝ、ﾀﾍﾞｼﾞｰﾙ | 重副：痙攣。(ﾀﾍﾞｼﾞｰﾙ)慎重：痙攣閾値低下 |
| | フェキソフェナジン、エピナスタチン | ｱﾚｸﾞﾗ、ｱﾚｼﾞｵﾝ | **記載無し** |
| | ☛上段の**第一世代**の抗ヒスタミン薬がてんかんに注意必要の印象があります。 | | |

**重基**；重要な基本的注意、**重副**；重大な副作用、**相互**：相互作用、**特背**；特定の背景を有する患者、**慎重**；慎重投与

**（終わり）**

## 288）手指の関節痛とエクオール　（2020 年 1 月 22 日）

先月、ある薬局の事務職員の方から某新聞社の一面記載された**サプリメント**の記事を見せてもらい、このサプリメントは試してみる価値があるだろうかと相談を受けました。自分がヘバーデン結節という変形関節症の１種を患っており、普段から痛みがあり仕事にも支障を来たすことがあるが、主治医からは根本的治療は無いと言われているそうです。そこで新聞記事のサプリメントは自分に試す価値があるだろうかという相談でした。今回はこの周辺のお話になります。

### 1. 新聞記事の内容

まず開業整形外科医の話が掲載。そこには女性の手指関節の痛みには女性ホルモンの低下が関与しているという解説がありました。その後に、サプリメント；**エクオール（商品名はエクエル）**を販売している大塚製薬の解説があり、エクオールが女性ホルモンの代替療法としてある程度の効果があると記載されていました。医師が直接そのサプリメントに効果があるとは言っていない形式ではありました。

### 2. 手指の関節の痛みと女性ホルモン

**女性ホルモン**が閉経を機に少なくなると出てくる病気で最も有名なものに**骨粗鬆症**があります。その他にも**更年期障害、関節リウマチ、変形性関節症**（第一関節に腫れ、痛み、変形を伴うヘバーデン結節、第二関節に同様の症状がでるブシャール結節など）などがあります。

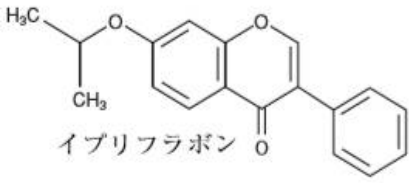
### 3. 女性ホルモンの作用

女性ホルモンは他のステロイドホルモンと同様に、標的細胞内に取り込まれると細胞質で受容体と結合し、そのまま核に移動して、ＤＮＡと特定の部分に結合し、ｍＲＮＡが合成され、細胞質に移動して、その**細胞特有の蛋白質が合成**されます。そして、特有の機能を発揮します。

女性ホルモンだからと言って、女性特有の臓器にだけ作用するわけではなく**、関節、腱、骨、神経などの様々な細胞に作用**することが知られています。従って、閉経による女性ホルモンの減少が様々な欠乏症を引き起こすことは容易に想像できます。

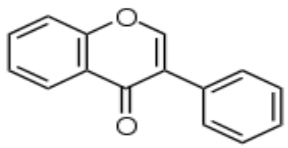
### 4. ホルモン補充療法（ＨＲＴ）

女性ホルモン減少に対して不足する女性ホルモンを体外から補充する療法を**ＨＲＴ**（hormone Replacement Therapy）とも表現されますが、特に**骨粗鬆症**や**更年期障害**に利用されます。しかしながら、女性ホルモンそのものの補充は女性特有の臓器のがん（**乳がんや子宮がん**）の発症リスクを増加させます。そのため骨粗鬆症では骨に選択性の高い**ＳＥＲＭ**と総称される**ラロキシフェン**や**バゼドキシフェン**が利用されています。



イプリフラボン

また女性ホルモン様作用をしめす**植物性エストロゲン製剤**という薬もあり、骨粗鬆症に利用されるものに**イプリフラボン**（右図）があります。これは**フラボノイド**系物質とも呼ばれ、**イソフラボン**（右下図）という基本骨格をもつ一連の化合物群の一つです。**大豆**はイソフラボン類を多く含んでおり、その中でも**ゲニステイン**や**ダイゼイン**（次ページ図）などが女性ホルモン様作用を持っているとされています。


イソフラボン

### 5. エクオールとは

前述のイソフラボン類が女性ホルモン様作用を持つとされていましたが、実際には**ダイゼイン**が**腸内細菌**によって代謝された**エクオール**が女性ホルモンであるエストロゲン作用を持つと言われています。構造も下右図にあるようにかなりエストロゲンに似ています。

大塚製薬のホームページで公開している臨床試験結果によると**エクオール１０ｍｇ**を毎日**３ヶ月間**食していると女性ホルモン不足による**痛みの改善効果(VAS)**が得られるとされています(**改善５８．８%、改善無し３０．３%**、無回答 10.9%)。この結果は一般医療機関からの報告ですが残念ながら**プラセボとの比較はありません**でした。(大塚製薬エクオールライフのＵＲＬ：https://equol.jp/)

大塚製薬が実施した臨床試験はプラセボとの比較試験で次のような結果も紹介されています。

| | | |
|---|---|---|
| **ホットフラッシュ回数(12 週後)；エクオール** | **－５８．７%** | プラセボ －３４．５% |
| **骨密度減少率(12 ヶ月後)；　エクオール** | **－１．１%** | プラセボ －１．９% |
| **シワの面積率(12 週間後)；　エクオール 10mg 群＋８%／30mg 群－２%** | | プラセボ ＋２０% |
| **HbA1c%変化量(12 週間後)；　エクオール** | **－０．２３%** | プラセボ ＋０．１% |
| **LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ mg/dL 変化量(12 週間後)；エクオール** | **－１２．５** | プラセボ ＋２．５ |

いずれもプラセボ群より良い結果となっていますが、残念ながら**有意差検定の評価記載はありません**。

## 6. 腸内細菌の個人差

エクオールはイソフラボンから腸内細菌によって合成されますが、人の腸内に生息する腸内細菌の種類は人により異なっていますから、人によってはエクオールを合成しにくい人の存在が予測されます。

実際にエクオールを産生できる**日本人女性は約５０%、若い女性は２０～３０%程度**と言われています。エクオールを十分に合成できる人で臨床効果のあった**エクオール１０ｍｇ**相当量を食品でとるには**大豆イソフラボン５０ｍｇ**が必要で**納豆ならば１パック分、豆腐なら３分の２丁**に相当します。

毎日これだけの大豆製品を食べられない人やそれだけ食べても専用の腸内細菌を持たない人では、エクオールの恩恵を受けられません。そこでサプリメントとしてのエクオールの補給が推奨されるわけです。エクオールを十分に産生できる人にはサプリメントを補給する必要はないので、大塚製薬ではその人にエクオールを十分に合成するだけの腸内細菌をもっているかどうかの**検査キット**を用意しています(詳細は https://www.otsuka-plus1.com)。

## 7. 結局、効果はあるのか？

**・手指関節痛・腫れへの効果：プラセボとの比較がないため、にわかに信用しがたい。**

**・その他の効果：プラセボとの比較はあるものの有意差検定結果が公開されていないため、これもまたにわかに信用しがたい。**

骨粗鬆症治療薬**イプリフラボン**は植物由来の女性ホルモン様作用をもつ薬ですが、効果に関するエビデンスは**骨密度上昇、骨折予防**ともに**Ｃランク(裏付ける報告が無い)**の薬であり、同系統のエクオールでも大きな期待はできないと考えるのが妥当だと思われます。しかし**対象療法しかなく**現存する治療が外科手術しかないような疾患であれば、一度試してみる価値はあるかもしれません。患者さんの**わらをもすがる気持ち**は尊重すべきでしょう。ただし、それなりに高い商品(２８日分で４，３２０円)なので**１２週間試して**みて変化がないようならきっぱり止めるべきでしょう。

(終わり)

## 287)イーケプラ錠の副作用－鼻咽頭炎-　　(2020 年 1 月 22 日)

前回の話題で出たイーケプラ®錠を服用している患者さんが、服用し始めて３週間ほど経った頃に喉の痛みや痰のからみ、咳が出るようになったと言ってきました。イーケプラの副作用に**鼻咽頭炎**とあるのでひょっとしたらイーケプラの副作用ではないかと心配しています。今回はこのお話。

### 1.イーケプラ(レベチラセタム)による鼻咽頭炎

早速、**添付文書**を見てみます。**その他の副作用**の**呼吸器**欄の**頻度３％以上**のところに確かに**鼻咽頭炎や咽頭炎、咽喉頭痛**などの記載があります。さらに**インタビューフォーム**の安全性に関する記事の成人部分発作での臨床試験で他剤と併用時の承認時の**鼻咽頭炎**の頻度は**５４３例中２８８例**と実に**５３％**の頻度となっています。これは**異常**とも言える値ではないでしょうか？

一般に鼻咽頭炎や咽頭炎はウイルス感染や細菌感染によるものが多いので、ひょっとしたらイーケプラには**免疫抑制効果があるのではないか**と疑ってしまいます。そこで添付文書を再度見直してみます。

**免疫抑制**や**ウイルス易感染**などの**警告はありません**し、重大な副作用は９項目ありますが、免疫抑制に関する項目はありません。重篤な血液障害として**白血球減少**などの感染症を引き起こしそうな項目はあるにはありますが頻度不明であり、鼻咽頭炎の５３％を裏付けるほどのものではないと思われました。

鼻咽頭炎は免疫抑制作用によるものではないのでしょうか？

### 2.イーケプラの作用機序は新しい機序

神経終末にある**シナプス小胞蛋白質ＳＶ２Ａ**は神経伝達物質を内包する小胞同士をドッキングさせたり融合させたりして小胞内の興奮性神経伝達物質をシナプス間隙に放出する働きがあるとされています。イーケプラはこの**ＳＶ２Ａと結合**することで**興奮性神経伝達物質の放出を抑制**して、てんかん発作を抑えるとされています。この他にも従来から知られている機序をいくつか持つとされていますが、**ＳＶ２Ａとの結合**は**新しい抗てんかん作用**として位置づけられています。

従って、この作用機序によって**未知の副作用が引き起こされる可能性**もあるわけですが、鼻咽頭炎発症への関与は不明というか分かりません。次に述べるように**鼻咽頭炎発症**は**用量依存性が無さそう**なので、薬理作用型の副作用機序とは考えにくく、ＳＶ２Ａへの結合作用と鼻咽頭炎発症は直接には関係しないような印象があります。

### 3.プラセボと比較すると

医薬品の開発過程では第Ⅰ相から第Ⅲ相までの臨床試験があります。特に第Ⅱ相と第Ⅲ相試験では**プラセボとの比較試験**が実施されます。そこで**プラセボでの鼻咽頭炎**の発症状態を見てみることにしました。参考にした資料はイーケプラの**審査報告書(2010 年 7 月 23 日)**です。ちなみに、この資料はＰＭＤＡで公開されています。その６４ｐに国内臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験と第Ⅲ試験)における有害事象発現率の表が示されており、その中で**鼻咽頭炎の項目のみ**を取り上げますと次のようになっています。

| | プラセボ群 | 500mg/日群 | 1000mg/日群 | 2000mg/日群 | 3000mg/日群 |
|---|---|---|---|---|---|
| **評価例数** | １４０ | ７１ | １４２ | ７０ | １４１ |
| **有害事象発現率** | 81.4(144) | 78.9(56) | 82.4(117) | 75.7(53) | 81.6(115) |
| **鼻咽頭炎発現率** | **25.0(35)** | **23.9(17)** | **26.1(37)** | **28.6(20)** | **28.4(40)** |

発現率％（例数）

**プラセボ群**の鼻咽頭炎の発現率は**２５％**で、**イーケプラ群**は**２３．９～２８．６％**です。この数値で

はイーケプラ群がプラセボ群より**有意に鼻咽頭炎が多いとは言えない**ようです。またイーケプラの用量依存的に鼻咽頭炎発現率が高くなるとも言えないようです。これ以外の臨床試験結果を見てもプラセボと差がありません(データは示しませんが)。

## 4. 結局どのように考えればよいのだろうか

添付文書の副作用の発現率はプラセボとの違いなどは考慮せず、二重盲検試験やオープン試験も含めた発現頻度の合計で記載されます。

イーケプラの場合、プラセボの鼻咽頭炎の発現頻度と変わらない以上、臨床試験をした季節が**たまたま風邪流行の季節**で被験者に鼻咽頭炎の発生が多かったと考えるしかないでしょう。

添付文書で**頻度が異常に高い副作用**には**疑いの目**を向けなければならない一例といえるかもしれません。その根拠を知るには**インタビューフォーム**でも足りず、たっぷりとボリュームのある**審査報告書**にまで目を通す必要があるということです。

その前にメーカーさんに確認するという手もありますが、まずは自分の手でできるだけ調べた上でメーカーさんに確認する方が良いでしょう(今回はメーカーさんには確認していませんが・・・)

ちなみに今回の患者さんは、正月休みに帰省していた咳風邪のピークだったお孫さんを相手にしていたそうで、恐らくイーケプラのせいではなく、お孫さんの風邪をそのまま受け継いでしまったのではないかという結論になりそうでした。

## 5. 余話：高齢てんかん発症での薬剤選択(てんかん診療ガイドライン 2018 より)

高齢になると**脳血管障害**や**認知症**の発症が増加し、それに伴う**脳神経障害**が原因で**症候性てんかん**が増えてきます。障害部位が限定されるため、多くは**意識消失を伴わない部分発作**が多いようですが、さらに発作領域が拡がって、**意識消失を伴う二次性全般発作**に進展する場合もあります。

高齢者では合併症も多く併用薬も多くなる可能性があり、合併症の有無で推奨される薬剤が若干異なってきます。

**①部分てんかん発作の推奨薬**

**合併症無し**：カルバマゼピン、ラモトリギン、ガバペンチン、レベチラセタム

**合併症有り**：レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチン

☛**レベチラセタム**は相互作用が無く使いやすいが腎排泄型。**ラモトリギン**は加齢で低下の影響の少ないグルクロン酸抱合で代謝される薬で、かつ蛋白結合率も低いため低アルブミン血症でも使いやすく高齢者向けだが併用薬の影響を受けやすい。

**②全般てんかん発作の推奨薬**

ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム、トピラマート(但し併用)

(終わり)

## 286）デパケンR錠とイーケプラ錠　（2020 年 1 月 10 日）

ある薬局での話題です。**デパケンR**でコントロールされていた患者さんが十年ぶりに意識障害を伴うてんかん発作を発症し入院中は**イーケプラ点滴注射Ⓡ**で対応し、退院後も**イーケプラ錠Ⓡ**が単独処方されました。そこでデパケンRとイーケプラでどのような違いがあるかを比較してみました。

### 1. 作用機序の違い

| デパケンR（ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑ） | イーケプラ（ﾚﾍﾞﾁﾗｾﾀﾑ） |
|---|---|
| 抑制系神経伝達物質 GABA 分解酵素の抑制と GABA 合成酵素系の活性化による **GABA 神経系の活性化**によるとされる。その他脳内ドパミン濃度上昇、セロトニン系代謝促進作用が知られる。 | てんかん発症に関連するとされる**シナプス小胞蛋白 2A(SV2A)**への結合、N 型 Ca チャネル阻害、細胞内 Ca 遊離抑制、GABA 及びｸﾞﾘｼﾝ作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制、神経細胞間の過剰な同期化の抑制等 |

### 2. 適応症の違い

| デパケンR | イーケプラ |
|---|---|
| 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療 | 二次性全般化発作を含むてんかん患者の部分発作。他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 |

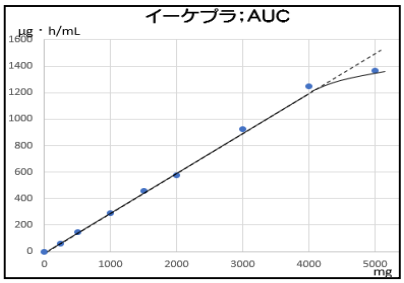
新規全般発作ではデパケンが第一選択薬、イーケプラは第二選択薬。高齢の全般発作では両者共推奨。

### 3. 用法用量の違い・線形性の違い、薬価の違い

| デパケンR | イーケプラ |
|---|---|
| 1 日400～1，200mg を分1～2<br>29．8～89．4円 | 1日1，000mg を分2(1日3，000mg 迄)<br>408．4～1225．2円(**患者負担は激増**) |

**デパケン**は *in vitro* 実験において人血清への添加濃度が増加すると蛋白結合率が低下することが示されています(上表)。投与量が増加すると遊離薬物濃度が増えて組織へ移行しやすくなり**血中濃度の増加が頭打ち**になると予想されますが、参考域の血中濃度上限相当の 100μg/mL 以下ですと**極端な血中濃度低下は無い**とも考えられます。**イーケプラ**は投与量が 1 回 4000mg を超えると頭打ち濃度になりますが(上右図)、**臨床用量内**(1 回 500～1500mg)では**線形性**が保たれていると言えます。

| μg/mL | 20 | 50 | 100 | 150 | 200 |
|---|---|---|---|---|---|
| 結合率% | 91.4 | 91.4 | 88.6 | 85.5 | 80 |




### 4. 参考域の血中濃度と血中濃度測定の有用性（てんかん診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2018 より）

| デパケンR | イーケプラ |
|---|---|
| 50～100μg/mL | 12～46μg/mL |

**デパケン**は血中濃度測定の有用性が**有用**の薬で、その範囲になるように投与量が設定されるのに対して、**イーケプラ**はまず１０００mg 分２から開始し発作が起こるようであれば１日３０００mg 分２迄増量できる薬で血中濃度測定の有用性が**限定的**もしくは**未確定**の薬になります。

**5. 体内動態と定常状態の有無そして排泄型(fu;尿中未変化体排泄率)**

| デパケンR | イーケプラ |
|---|---|
| Tmax:9.0h　　t1/2:12.2h<br>τ÷t1/2=12÷12.2＝0.98＜3<br>BA:100%　fu:0%　Rr=0/100=0 | Tmax:1.0h、　t1/2;7.9h(500mg)<br>τ÷t1/2=12÷7.9＝1.5＜3<br>BA:100%、fu:56.3～65.3%　Rr=60.8/100=0.6 |

**①定常状態**

いずれも**投与間隔(τ)÷半減期(t1/2)**が**３以下**なので**５半減期後**には**定常状態になる**薬で、**デパケンR**は**２．５日後**、**イーケプラ**は**１．５日後**には安定した効果が現れているはずです。

ただし、**イーケプラを増量**する際には**２週間以上**の間隔を空けてからとありますから、あくまで表現上の解釈ですが**安定した効果**が出るには少なくとも**１０日以上**を要する可能性があります。

**②排泄型「未変化体腎排泄寄与率 Rr から；Rr≦0.3(肝消失型)、0.4≦Rr≦0.6(肝腎両消失型)」**

**デパケンR**：**肝消失型**。肝機能障害患者では肝機能障害が強く現れる可能性あり。

**イーケプラ**：**腎排泄に近い両排泄型**。Ccr 別投与量設定あり。重度肝障害：血中濃度上昇で慎重投与。

**③バイオアベラビリティー(BA)**

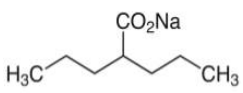
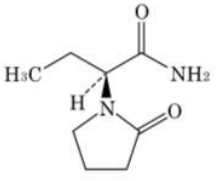
イーケプラ内服のバイオアベラビリティーは１００％のため、**静脈注射と同等の効果**が期待できます。同量投与の際、Cmax こそ静注の方が高い値ですが AUC はほぼ同じになっています。今回の患者さんも静注と同じ量から経口剤の同量同用法に切り替わっての退院処方となっていました。

**6. 薬物代謝・相互作用**

| デパケンR | イーケプラ |
|---|---|
| β酸化やω酸化を受け、尿中に主に 3keto 体 68%として排泄され、その他バルプロ酸グルクロン酸抱合体 12%、3OH 体 10%と続く。 | チトクローム P450 では代謝されない。<br>アセトアミド基の酵素的加水分解。<br>活性代謝物は無い。<br>CYP、UGT、ｴﾎﾟｼｷﾄﾞﾋﾛﾗｰｾﾞへの阻害作用無し |
| **併用禁忌**：カルバペネム系抗菌薬。<br>**併用注意**：9項目あり。 | 添付文書に**相互作用の項目が無い**！ |

イーケプラは薬にしては珍しく添付文書に**相互作用の欄の無い薬**です。本当に相互作用はないのでしょうか？薬物動態学的相互作用は極めて少ないのでしょうが、**薬力学的**相互作用には**注意**しておく必要があると考えるべきでしょう。ちなみに**重大な副作用は９項目**あり、**精神神経系**のその他の副作用には**多岐にわたる症状**が報告されています(添付文書参照)。

**7. 構造と物性**

| デパケンR | イーケプラ |
|---|---|
| logP=0.26(やや脂溶性)<br>**分子量＝１６６**<br>**水に極めて溶けやすい**<br>pKa＝4．6 |  |
| | logP＝－0.60(やや水溶性)<br>分子量＝**１７０**<br>水に極めて溶けやすい<br>pKa＜－2 |
| |  |

構造自体や作用機序は違いますが、比較的簡単な構造で、分子量も近く水に極めて溶けやすい点など**物性的には共通点が多い**と言えます。　（終わり）

## 285)核酸アナログ製剤と直接型抗ウイルス薬(ＤＡＡ)　　(2020 年 1 月 3 日)

今回も前号に続き、ウイルス肝炎に関連した話になります。最近はＢ型ウイルス肝炎にしてもＣ型肝炎ウイルスにしてもインターフェロン療法は第一選択では無くなってきたようです(日本肝臓学会編；慢性肝炎・肝硬変治療ガイド 2019 より)。代わりに何が使われるかというと**核酸アナログ製剤**であったり、**直接型抗ウイルス薬(ＤＡＡ)**という経口薬になります。その理由としては経口薬療法の方がインターフェロン療法より副作用が少なく、また効果もインターフェロンと同等というところにあるようです。

経口薬療法はインターフェロンを使わない療法という意味で、**インターフェロンフリー療法**とも呼ばれています。

### 1.核酸アナログ製剤とは

治療の目的は肝炎を引き起こしているウイルスの増殖を抑えることにありますから、ウイルス遺伝子を構成している核酸に類似した物質を投与して遺伝子の複製を途中で止めてしまう手段があります。

この作用機序は従来型の抗癌剤と同様の作用になります。癌細胞は人の正常細胞に似ているため従来型抗癌剤の核酸アナログは人の組織にもダメージを与えますが、ウイルス遺伝子の場合は、人の遺伝子と構造上の違いもあるため、アナログの構造次第によって人にあまりダメージを与えない製剤を合成することも可能です。ウイルス性肝炎で核酸アナログ製剤と呼ばれている製剤には下記のものがありますが、核酸アナログ製剤という用語はＢ型肝炎治療に限定された使われ方をしている印象があります。

**①Ｂ型肝炎ウイルス用**

・**エンテカビル**(バラクルード®)
・**テノホビル**(現在２種類のプロドラッグがあり、ジソプロキシルフマル酸塩「テノゼット®」とアラフェナミドフマル酸塩「ベムリディ®」があります)
・以上が第一選択薬ですが、既に一線から退いた感のある**ラミブジン**(ゼフィックス®)や**アデホビル**(ヘプセラ®)も販売はされています。

**②Ｃ型肝炎ウイルス用**

・**リバビリン**(コペガス®、レベトール®)
　作用機序はＢ型で利用される核酸アナログと大差が無いと思われますが、核酸アナログとは呼ばれず単に**リバビリン療法**と呼ばれるケースもあるようです。

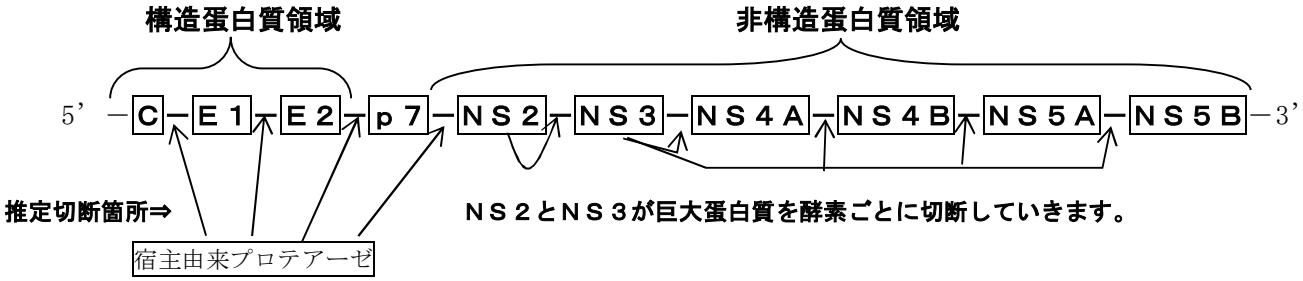
### 2.ＤＡＡとは

Direct acting antiviral の略で**直接型抗ウイルス薬**になります。特にＣ型肝炎ウイルスがＲＮＡ依存で産生するウイルス特有の蛋白質に対する阻害薬になります。現在販売されている製品としては

**①ＮＳ３/ＮＳ４Ａ遺伝子由来のプロテーゼ阻害薬**
**②ＮＳ５Ａ遺伝子由来の複製複合体阻害薬**
**③ＮＳ５Ｂ遺伝子由来のＲＮＡポリメラーゼ阻害薬**：ｿﾎﾌｽﾋﾞﾙのみ(ｿﾊﾞﾙﾃﾞｨ®、ﾊｰﾎﾞﾆｰ等の１成分)

の３種類があります。ちなみに**ＮＳ**は Non-Structural-protein(非構造性蛋白質)からきており、いわゆる酵素などを示します。この阻害薬の名称がややこしいので簡単にＣ型肝炎ウイルスについて解説しておきます(私なりに調べた結果なので、一度確認しておいてください)。

・Ｃ型肝炎ウイルスはＲＮＡを遺伝子にもつウイルスです。
・そのＲＮＡは遺伝子複製にも利用されますが、ウイルス特有の蛋白質をコードしており次のような配列構成をしており特有の蛋白質を合成します。四角で囲ったアルファベットが特有の蛋白質をコードする塩基配列になります。



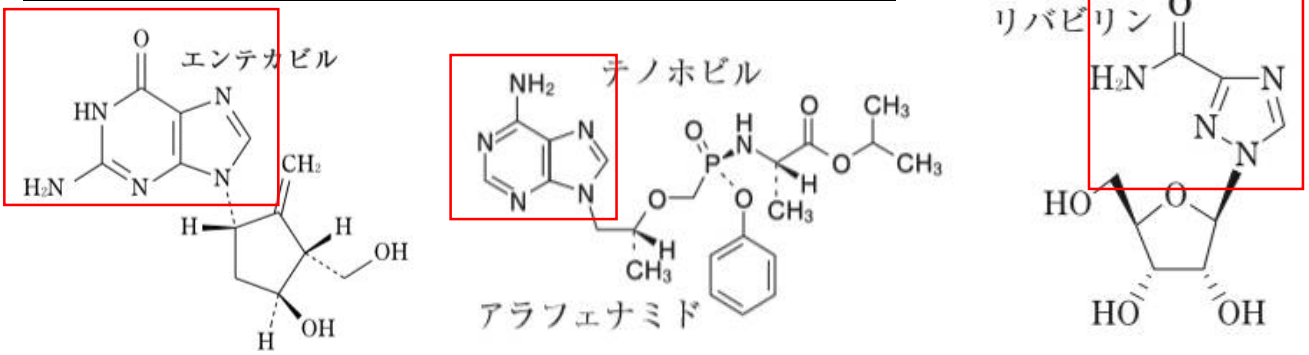

C：コア形成蛋白、E1&E2：コア蛋白付着蛋白、NS2：プロテアーゼの１種、NS3：セリンプロテアーゼ、メタロプロテアーゼ、ＲＮＡヘリカーゼ活性を有す酵素、NS4A：複製複合体の Cofactor、NS4B：複製複合体の Cofactor、NS5A：RNA 合成の中心 factor、NS5B：RNA ポリメラーゼ

・今回、注目するのはＤＡＡの薬の中で**ＮＳ５Ｂ**由来の**ＲＮＡポリメラーゼ阻害薬**についてです。これはいわゆる**核酸アナログ製剤**とどのように違うのでしょうか？

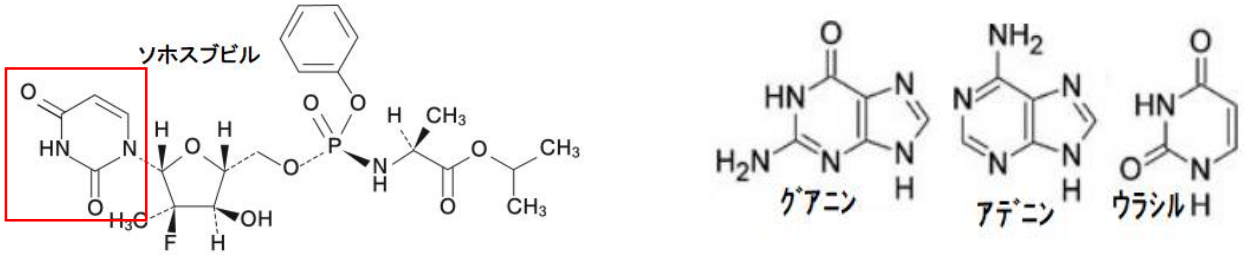
## 3.『核酸アナログ製剤』と『ＤＡＡの中のＲＮＡポリメラーゼ阻害薬』との違い

作用機序を見るといずれもウイルスが増殖時に利用する**アデノシン、グアノシン、ウリジン**の類似物で遺伝子複製の際にミスを起こさせ遺伝子の複製、つまりウイルスの増殖をストップさせるとあります。そこで、各薬剤の構造式を見てみましょう。

**①核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル（ｱﾗﾌｪﾅﾐﾄﾞ）、リバビリン）**




**②ＤＡＡのＲＮＡポリメラーゼ阻害薬（ソホスブビル）**　**③通常の塩基構造**




各薬剤の赤枠部分を見てみますと**エンテカビル**は**グアニン**型、**テノホビル**は**アデニン**型、**リバビリン**は**グアニンの変形開裂型**、**ソホスブビル**は**ウラシル**型になっており、構造式上はＤＡＡのＲＮＡポリメラーゼ阻害薬は、核酸アナログ製剤に他ならないと言えます。ＤＡＡと分類されてしまうと何だか特別な薬かと思ってしまいますが、そうではないのだという認識をもつ必要があるでしょう。

（終わり）

## 284）リファキシミンの体内動態　（2019 年 12 月 22 日）

今回はある肝硬変患者さんの処方内容検討会でででてきたお薬、**リファキシミン**の話です。

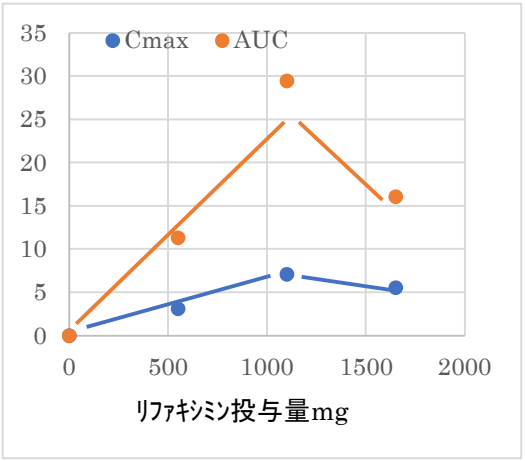
### 1. リファキシミンとは

商品名を**リフキシマ錠 200mg** といい「あすか製薬」の製造販売となっている医薬品です。適応症は「**肝性脳性における高アンモニア血症の改善**」で、**難吸収性**の**リファマイシン系**抗菌薬の位置づけです。比較的新しい薬で発売開始が２０１６年１１月になっています。

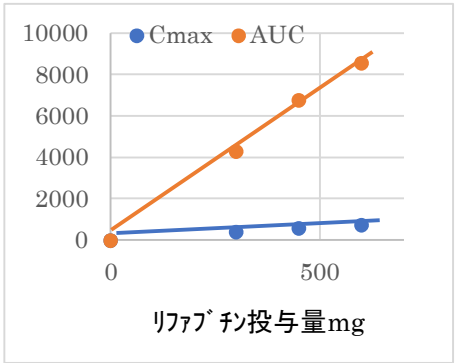
腸内で**アンモニアを発生させる細菌**のＤＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼに結合し、ｍＲＮＡの合成を阻害し、**殺菌的**に作用する薬です。もちろん、アンモニア産生菌ばかりでなく感受性があれば他の**好気性グラム陽性菌から通性嫌気性グラム陰性菌まで幅広く殺菌**してしまいます。リファマイシン系ですから抗結核薬の**リファンピシン(ﾘﾌｧｼﾞﾝⓇ)**や**リファブチン(ﾐｺﾌﾞﾃｨﾝⓇ)**と同じ系統で結核菌を含む**抗酸菌にも抗菌作用**を示します。リファンピシン等と交差耐性を示す可能性があるため結核かつ肝性脳症の患者さんへの使用はリファンピシン等の耐性を防ぐために他の治療法を選択するよう添付文書に記載されています。大腸に生息するアンモニア産生菌の駆除が目的なので難吸収性に価値があるのですが、添付文書には薬物動態パラメーターが記載されています。難吸収性なのに何故？から次に行きます。

### 2. リファキシミンの薬物動態

#### ①投与量と血中濃度の関係




**単回**投与量を**５５０ｍｇ→１１００ｍｇ→１６５０ｍｇ**と増量した時の Cmax と AUC の変化が右図になります(縦軸が濃度；各々ng/mL、ng・hr/mL)。**１１００ｍｇ迄**は**線形性**を示していそうですが、そこを越すと血中濃度が減少していきます。この現象はリファキシミンには他のリファマイシン系抗菌薬と同様に**ＣＹＰ３Ａ４を誘導**する作用があるからと思われます。**リファキシミン自体**も**ＣＹＰ３Ａ４で代謝**を受けるため、１回投与量が１０００ｍｇを越した付近で酵素誘導が**突然起こり始め**、自らの血中濃度を下げているように見えます。リファキシミンの常用量は**１回４００ｍｇ**なので、逆にいうと**通常の服用であるかぎり酵素誘導は起こりにくい**と言えます。一方、**リファブチン**は**３００ｍｇ→４５０ｍｇ→６００ｍｇ**の**単回**投与量別の血中濃度の記載がありますが**線形性**を保っていました(右図；単位は前図と同じ)。そして**４５０ｍｇを１０日間連続**投与した後は単回投与より**Ｃｍａｘ、ＡＵＣの低下(未載)**が認められたので、**リファブチンの酵素誘導**は**ゆっくり**起こると考えられます。ところで酵素誘導は薬剤が特定の受容体と結合し核内に移動しＣＹＰ遺伝子と結合し、ｍＲＮＡ転写が開始され、ようやくＣＹＰが合成されるので**時間がかかります**。一般には**数日から数週間後**に効果が現れるようです。**ステロイド**も同様の過程で種々の蛋白質を合成しますが、蛋白合成まで**約１時間程度**、十分な効果発現までには**数時間から数日間**を要するとされています。リファキシミンの **Tmax**(1100mg 投与時)は**１．５時間**なので**酵素誘導は１時間以内**に起こり血中濃度に反映していることになります。そして投与量こそ多いですが **Cmax はリファブチンの 1%、AUC は 0.3%**に過ぎません。分子量もリファブチンは 847、リフ



ァキシミンが 786 でさほど違いはなくモル濃度差も無視できるほど**リファキシミンの血中での割合は少ない**にも関わらず**異常な早さで酵素誘導が起きている**ようです。その理由は分かりませんが添付文書の併用注意には２項目しかないもののリファキシミンは元々**強力な酵素誘導剤**なのかもしれません。

**②どれだけ吸収されにくいか（バイオアベラビリティー）について**

インタビューフォームをみても直接バイオアベラビリティーに触れた項目はないのですが、薬物動態の排泄の項目に以下の記事がありました。

**(1)$^{14}$Ｃ標識した本剤４００ｍｇを単回投与した時、総放射能の回収率は９６．９４%、そのうち９６．６２%が糞便中からほぼ未変化体として回収され、０．３２%が尿中から回収された。**

体内に入った量は未回収分含め(100-96.62)=3.38%≒3.4%と考えられます。つまり**バイオアベラビリティー**（ＢＡ）は**最大３．４%**と考えても良いでしょう。

**(2)本剤６００～２４００ｍｇ/日を７日間反復投与した時の尿中未変化体排泄率（ｆｕ）は投与量の０．０６～０．１%(≒０．０８%)であった。**

未変化体の**腎排泄寄与率(Rr)＝fu÷BA**＝0.08÷3.4≒**０．０２４**　⇒Rr が 0.3 以下は肝消失型薬剤なので、本剤は**完璧なる肝消失型薬剤**と言えますが、**ＢＡが３．４%**と極端に低いので、肝硬変患者でも安全に利用できる薬と言えるでしょう。

## 3. 抗菌薬のバイオアベラビリティーの違い

**投与量に対するＣmax の比**で抗菌薬別の吸収のされやすさを暫定的に見てみました。本当は AUC での比が良いのでしょうが AUC の記載のない薬がありましたので Cmax で統一しました。

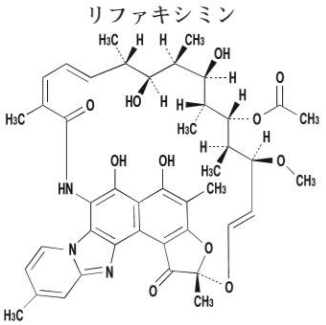
| 薬剤名 | ﾘﾌｷｼﾏ | ﾐｺﾌﾞﾃｨﾝ | ﾘﾌｧｼﾞﾝ | ｼﾞｪﾆﾅｯｸ | ﾌﾛﾓｯｸｽ | ｸﾗﾘｼｯﾄﾞ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cmax/投与量(×$10^{-6}$) | 0.02 | 1.3 | 18 | 22 | 12 | 5.8 |

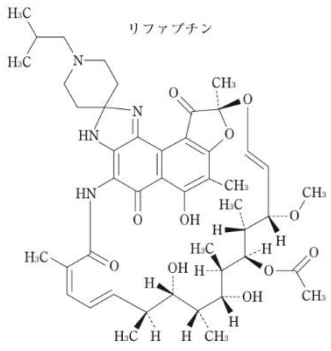
リフキシマは他のリファマイシン系やニューキノロン、セフェム、マクロライドと比べて遙かに吸収の悪いことが分かります。

## 4. リファマイシン系間の構造の違い

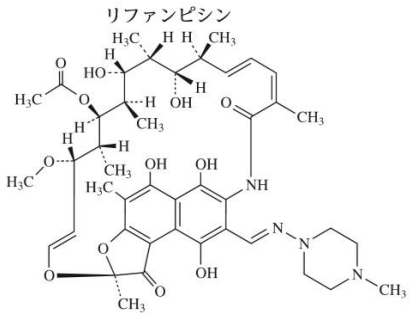
リファキシミン(ﾘﾌｷｼﾏ®)は他のリファマイシン系より吸収がかなり悪いわけですが、構造上にどれだけ違いがあるのでしょうか。

リファキシミン





リファンピシン



構造を見ても私にはさっぱり分かりませんが、いずれも**赤色系統の色素**でリファキシミンは水に**ほとんど溶けず**、他の２剤は水に**溶けにくい**とあります。どれも脂溶性で吸収されそうですが、構造のどこかに消化管吸収を拒む構造体があるのでしょうか？

分からないままに**終了**です。

## 283）血圧脳関門とくすり　（2019 年 12 月 14 日）

先日、パーキンソン病に関する症例検討の際に出た質問からです。パーキンソン病の**早期治療**では６５歳以上には**レボドパ製剤**、６５歳未満には**ドパミンアゴニスト/ＭＡＯ-Ｂ阻害剤**が第一選択薬となり、およそ**３～５年間は安定**した薬効が期待できるとされています。しかしそれを過ぎると個人差はありますば、**運動症状を合併**するようになり、それに対応するための薬が併用されるようになります。

今回は運動機能障害のうち**「ｎｏ-ｏｎ」、「ｄｅｌａｙ-ｏｎ」**と呼ばれる薬を投与しても効果が無い、もしくは効果が遅れてくるという場合の対処法の話になります。この運動機能障害対策としては**レボドパ製剤の吸収障害**が主に想定されるため、吸収を高めるために**①空腹時投与、②懸濁して投与、③消化管運動促進のためドンペリドンまたはモサプリドを併用**するとパーキンソン病治療ガイドライン２０１８年では記載があります。

### 1. 質問：抗ドパミン作用のドンペリドン投与はレボドパ製剤の効果を減弱するのでは？

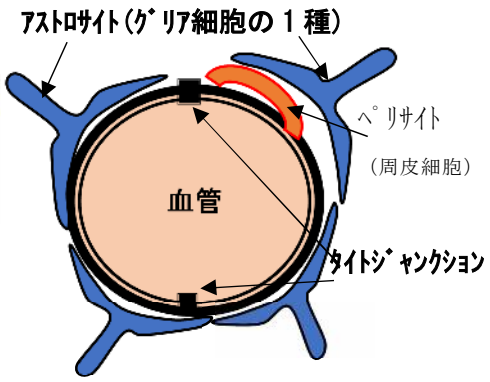
答えは「**ドンペリドンは血液脳関門をほとんど通過しないと考えられているのでレボドパ製剤の効果を弱めない**」です。同じく抗ドパミン作用をもつ**メトクロプラミド**は血液脳関門を通過し脳内に分布するため、消化管運動を動かす目的で利用するのは不適当な薬となります(各薬剤のインタビューフォームでは動物実験での報告が記載されています)。

ちなみに**メトクロプラミド**には**抗ドパミン作用以外**に**セロトニン５ＨＴ$_4$受容体刺激**による**腸管運動促進**作用と**５ＨＴ$_3$受容体拮抗**作用による**鎮嘔**作用もあるとされています。

**ドパミン**(レボドパの一部が末梢でドパミンに変換された分)は消化管神経叢に存在する**ドパミン受容体への刺激**で消化管運動を促進する**アセチルコリンの分泌を阻害**するため、**ドンペリドン**の**抗ドパミン**作用が**アセチルコリン分泌を促し**消化管運動が高まる方向に働きます。またドパミンによる消化管運動低下によって起こる嘔気もドンペリドンの同じ作用により改善され、さらに嘔吐を引き起こす延髄背部第４脳室底の**最後野**にある**化学受容器引金帯（ＣＴＺ）**のドパミン受容体にも拮抗作用を示し嘔吐を静めます。**最後野**には**血液脳関門が存在しない**のでドンペリドンでも効果があるという訳です。

ご存じのように**ドパミン**や**ノルエピネフリン**も血液脳関門を通過しないため、通過できるそれぞれの前駆体**レボドパ**もしくは**ドロキシドパ**でパーキンソン病に利用されるのでした。

### 2. 血液脳関門（ＢＢＢ）とは




話は前後しましたが、ここで血液脳関門について復習です。脳内の毛細血管は他の部位の血管と比べて**血管内皮細胞間の隙間がほぼ無く（タイトジャンクション**とも呼ばれる)、さらに血管の外側を**グリア細胞**(ｱｽﾄﾛｻｲﾄ)の突起により裏打ちされています。そのため、血管内から脳内へ有害な物質が容易に入っていかないようなシステムになっています。しかし何も通過できないと脳細胞は死んでしまいますから必要なものを取り入れ、そして不要なものは排出するシステムも存在しています。私の大学入学時同期で東北大学教授寺崎哲也氏がこの分野の専門家の一人ですが、以下は私の興味を持った点のみ様々な特集記事を参考にして示します。

**①脳内に入ってくる系(代表的なもののみ)**

1) **ブドウ糖**：脳細胞に栄養を与えるほぼ唯一の物質です。これは**ブドウ糖運搬体１(Glut1)**が血管に常在しておりインスリンの作用がなくても脳内に入っていきます。

2) **中性および塩基性アミノ酸**：専用の運搬体(トランスポーター)が存在しており、脳内に移動します。

3) **有機アニオン系**：トランスポーターＯＡＴＰなどが発現して基質となる薬が相互に移動します。

4) **水**：グリア細胞にアクアポリン４(AQP4)、血管内皮に AQP1 が発現され水の往来は自由にできます。

5) **酸素と二酸化炭素**：これはトランスポーター関係無く自由に往来できるようです。

6) **脂溶性物質**：血管内皮細胞膜は脂質二重膜で出来ているため拡散によって自由に移動できますが、**分子量は５００以下**、**分配係数 log２**程度が最適とされます。

7) **インスリンや鉄運搬蛋白質トランスフェリン**：**ＩｇＧ**などの**通常の高分子の蛋白質**は**血液脳関門を通過できません**が通過を許されたインスリンなどいくつかの蛋白質があるようです。それぞれ**専用の受容体**が血管内皮細胞にあり結合後、受容体ごと小胞となって血管内皮細胞に取り込まれ(**エンドサイトーシス**)、さらに脳細胞側に現われ脳内に放出されます(**エキソサイトーシス**)。他には**ＴＮＦα、レプチン**などが専用の受容体を持ち、脳内に移行でき、さらにアルツハイマー病の原因物質とされる**βアミロイド**も専用の受容体で往来ができるようです。

☛**インスリン受容体**等に対する**抗受容体抗体ＩｇＧ**を作成し、それに治療に有用な**蛋白質を結合**させたキメラ型の抗体製剤を作用させると、その抗体製剤が受容体を介したエンドサイトーシスを利用して脳内へ移行できるのではないかという研究がされているようです。

**②脳内から排出される系(こちらの代表的なもののみ紹介)**

血管内皮細胞の脳側に発現した**運搬体**が脳側から細胞内、さらに血管へと物質を移動していきます。

1) **神経伝達物質**：脳内で合成された神経伝達物質を血中へ放出します。抑制性伝達物質ＧＡＢＡ、交付線伝達物質グルタミン酸、セロトニン、ドパミン、ノルエピネフリンなど。

2) **中性アミノ酸**：プロリン、アラニン。

3) **有機アニオン類**：神経伝達物質代謝物(ホモバニリン；ドパミンの代謝物)、尿毒素(インドキシル酢酸)、エストロン１硫酸など

4) **鉄が離れたトランスフェリン**：これは**専用受容体**に結合後、血中へ戻され、再利用されます。

5) **ＩｇＧ**：脳内で合成された免疫グロブリンは専用の**Ｆｃ受容体**を介して血中に放出されます。

## 3. まとめ

血中の物質は血液脳関門によって厳密に脳内への移行は制御されていますが、実は一部高分子化合物も含めて色々な流入系路と排泄系路があることが分かります。我々が処方箋上で目にする薬が血液脳関門を通過するかどうかは種々の特集記事などに掲載がされていますが、主に**①-2)、①-3)、①-6)の条件**に合うかどうかになると思われます。

では前述のドンペリドンとメトクロプラミドはどうでしょうか、各物性は以下のようになります。

**ドンペリドン：分子量４２５．９。分配係数；ｌｏｇＰ=３．２。水にはほとんど溶けない。**

**メトクロプラミド：分子量２９９．８。分配係数；資料無し。水にはほとんど溶けない。**

**両方とも**脂溶性があり、分子量も５００以下と**①-6)の条件には合っているようですが、**ドンペリドンがなぜ血液脳関門を通過しにくいのかは謎です。

（終わり）

## 282）mm（ミリメートル）の話　（2019 年 12 月 6 日）

今回は薬の話とは全く無関係の話になります。

### 1. 降水量のmm

近年の大雨には異常さを感じますし、今年も大雨による痛ましい被害が数多くでた年でした。そしてニュースでは「**１時間あたりの降水量は〇〇mmでした**」とか、「**明日の朝までの降水量は〇〇mmになるでしょう**」などの表現が多くでていました。

先日もテレビを見ていましたら、あるアナウンサーが**１時間あたり５mmの雨**と言ったところ、気象予報士の資格を持った人が「**かなりの**雨じゃないですか」と突っ込みをいれていました。

しかし、私にはこの**mm**という表現がどうも馴染めません。どれ位ならどう酷いのか、自分の専門分野で取り扱う検査値等は何となく分かっても専門外の数字にはなんとも疎いものだと我ながら情けなくなります。そこで本屋さんに行き、天気に関する本『身近にあふれる気象・天気が３時間で分かる本(2019 年)』を購入した所、次のような区分けが載っていました。ある観測点で１時間あたりの降水量(容積ではなく高さに相当☛**三次元ではなく一次元**で表記されます)を測定した結果として見てください。

| 雨量mm/時間 | 状況や感じ方 |
|---|---|
| **０．２未満** | 傘無しでも我慢出来る程度。 |
| **０．２～２未満** | 弱～並の雨。 |
| **２～１０未満** | やや強い雨。地面に水たまりができる。 |
| **１０～２０未満** | 強い雨。会話が聞き取れない。 |
| **２０～３０未満** | どしゃぶり。車のワイパーが効かない。 |
| **３０～５０未満** | バケツの水をひっくり返した感じ。川が溢れるレベル。 |
| **５０～８０未満** | 滝のような非常に激しい雨。ゴーゴーと轟く音を立て恐怖を感じる。 |
| **８０以上** | 空が落ちてきたような猛烈な雨。耐えがたい息苦しさ、恐怖を感じる。 |

ちなみに今年８月２７日に九州北部で降った雨は**１時間**あたり**１１０mm**だったそうで上記の**最上級の上**を行くものですから、**耐えがたいような恐怖を感じる猛烈な雨**だったと分かります。しかし、上記表は**単位時間あたりの雨量**と**感じ方**を対応させるには便利ですが、実際にどれだけの雨が貯まっているかをイメージするには不十分だと思いました。ここからは自分なりに分かりやすいような換算方法を見つけていくしかないのですが、とりあえず次のような換算法を取り上げてみました。

**Ａ．自分が立った時に自分に降り注ぐ１時間あたり雨量(ｍＬ)を、よくキッチンにある５００ｍＬの計量カップを何個置くことになるのかでみた。**条件としては自分が立った時に降り注ぐ面積を５０ｃｍ×５０ｃｍ(２，５００ｃｍ$^2$)として計算した。

**Ｂ．富山県富山市(１，２４２ｋｍ$^2$)の全域に均一量の雨が１時間あたりに降った時の雨量の総容積が東京ドーム(容積１２４万ｍ$^3$)の何個分に相当するかでみた。**

☛ちなみに、富山県に占める富山市の割合は町村合併の影響で２９．２％と**３割**近くを占め、この％は都道府県庁所在地のある都市では全国都道府県の中で**トップ**だそうです。

結果は下記の通りですが、雨量数値は各欄の最小値(左側)を利用したので計量カップ個数はその個数以上のカップが頭の上に貯まると考えてください(計算も正しいと信じているのですが・・・)。

| 雨量mm/時間 | Ａ．自分・計量カップ換算 | | Ｂ．富山市・東京ドーム換算 | |
|---|---|---|---|---|
| | 雨量(ｍＬ) | 計量カップ個数 | 雨量(万$m^3$) | 東京ドーム個数 |
| 0.2 未満 | － | － | － | － |
| 0.2～2 未満 | ５０ | **1/１０個～** | ２４８～ | **２個～** |
| 2～10 未満 | ５００～ | **１個～** | ２４８０～ | **２０個～** |
| 10～20 未満 | ２５００～ | **５個～** | １２４２０～ | **１００個～** |
| 20～30 未満 | ５０００～ | **１０個～** | ２４８４０～ | **２００個～** |
| 30～50 未満 | ７５００～ | **１５個～** | ３７２６０～ | **３００個～** |
| 50～80 未満 | １２５００～ | **２５個～** | ６２１００～ | **５０１個～** |
| 80 以上 | ２００００～ | **４０個～** | ９９３６０～ | **８０１個～** |

Ｂの富山市・東京ドーム換算は規模が大きすぎて、逆にイメージが掴めず理解しづらいです(考えてみると私は東京ドームの中に入ったことがない(^_^;))。やはり自分を基準にした**Ａ**が判断には良さそうです。キリの良い数字で組み合わせると(私が覚えやすい部分でいうと)・・・・・

**１時間あたり**の雨量が**２０mm**は**どしゃぶり状態**になりかけで、自分の**頭の上**に**１時間以内**に**５００ｃｃの計量カップ**が**１０個**乗る。言い換えると私の登山用**リュック**に１時間で**５ｋｇの負荷**がかかる。

実際の雨は１時間では終わらず、ずっと降り続く場合があります。今後とも異常気象は続くでしょうから**命を守る行動を優先**する意味を事前に考えておく習慣も必要でしょう。

## 2. 水銀柱のｍｍ

血圧を測定する際にはかつては水銀柱を利用していましたが、今はデジタル血圧計がほとんどとなり水銀柱も製造中止になるという話です。それでもまだ血圧を表示する際には**水銀(原子記号Ｈｇ)**の文字が入った**mmＨｇ**(ミリメートルエッチジー。ミリマーキュリーと洒落た言い方をするドクターもおられましたが・・・)が利用されています。血圧は一般に**上腕の中動脈部分**に相当する圧力で測定します。そして血管を外側に押し広げる力(**血圧**)を液体金属である**水銀が何mm上昇するか**で現わします。

２０１９年改訂の高血圧治療ガイドラインでは高血圧の診断基準は１４０ｍｍＨｇと変更はないのですが、正常血圧の範囲内であった**収縮期血圧１２０ｍｍＨｇ～１２９ｍｍＨｇ未満**が**正常高値血圧**と正常だけど微妙に高い血圧として定義が変更されました。これらのポイントの血圧について考えます。

**水銀**は密度が**１３．５ｇ/ｃｍ$^3$**の液体金属で、液体だからこそ圧力に従って水銀柱の中で容易に上へ上昇します。つまり正常血圧の境の**１２０ｍｍＨｇ**は液体水銀を**１２ｃｍ上昇**させる血圧であり、高血圧の境の**１４０ｍｍＨｇ**は液体水銀を**１４ｃｍ上昇**させる血圧だと言えます。

そこでこの血圧を密度が**１ｇ/ｃｍ$^3$の水**に置き換えてみます。すると(単位面積１とします)、

**血圧１２０ｍｍＨｇ**→１２×１３．５÷１→１６２ｃｍ＝**１．６２ｍ(やや高身長の女性並)**

**血圧１４０ｍｍＨｇ**→１４×１３．５÷１→１８９ｃｍ＝**１．８９ｍ(高身長の男性並)**となり

**小さな噴水レベルの高さ**まで水が上がってしまいます。私たちの体の動脈(もちろん部位により圧は違います)は普段からそのような圧力に耐えて日々頑張っているのだなあと感慨にふけってしまいます。

ところで**血液**は様々な物質を含んではいるものの、その**比重は１．０～１．１**の間で**水の密度とほとんど同じ**です。ですから、どこか血流の豊富な動脈を切ってしまうと**噴水のように血が噴き出し**てくる計算になります。だからこそリスクの大きな**動脈注射や動脈採血**は、法的に明文化はされていないようですがナースには許されず**医師のみの行為**になるわけです。　　(終わり)

## 281)ＰＡ配合錠とＰＬ配合剤に軽～い依存性はあるか？　（2019年12月1日）

先日、ある薬局を訪問していた際に出た話題なのですが、高齢の患者さんで、いつも風邪薬を処方される**患者Ａさん**がいて、話を聞くと『**風邪薬が切れると風邪症状(例えば鼻水)が出てくるのでまた処方してもらった**』と言われるそうなのです。薬は**ＰＡ配合錠®**を中心として、その時の症状に応じて微妙に変化があるそうです。「風邪薬が切れたらまた風邪症状がぶり返すなんてありえますか？」というのがその薬剤師さんの素朴な疑問です。確かに虚弱なお年寄りで冬になるとすぐに風邪を引いてしまい毎回のように風邪薬(当時はＰＬ顆粒®)を処方された患者さんがいた経験は私にもありますが、患者Ａさんのような例は初めて聞きました。

また、もう二十年近く前になりますが、毎回**ＰＬ顆粒®**を処方される患者さんの中で『**夜寝る前に飲むと気持ちよく眠むれるんだよね**』という**患者Ｂさん**がいて、睡眠薬代わりにＰＬ顆粒を利用している患者がいると知りびっくりした経験があります。確かに**プロメタジン**という抗ヒスタミン薬が入っているので睡眠効果はあるでしょうが。どうも通常のベンゾジアゼピン系睡眠導入薬に対して抵抗があったようなのです。医師への情報提供はしましたが、その後どうなったかは記憶に残っていません。

### 1. ＰＡ配合錠®やＰＬ配合顆粒®を考える。

本ニュース２７７号で依存性薬物についてまとめましたが、今年９月には**一般用医薬品の風邪薬**での乱用ニュースがテレビや新聞で報道されていました。合法ドラッグの取り締まりが厳しくなったせいで近年、一般用医薬品風邪薬の乱用が急増しているというのです。実は風邪薬の乱用は１９９０年代から話題にはなっており、今さらとも思ったのですが、乱用で問題になっている成分は**ジヒドロコデインリン酸塩**や**メチルエフェドリン**などの**依存性のある成分**の入った風邪薬でした(登録販売者の試験問題テキストでも**依存性あり**との記載があります)。これらを大量に服用してしまうと**呼吸抑制**や**心臓停止**など生命に関わる危険性があるので心配です。また**無水カフェイン**も入っており、**連用による習慣性**への注意があり、大量に服用すると覚醒作用を引き起こします(機序の一つに脳内アデノシン受容体への阻害作用による興奮作用が知られています)。本題のＰＡ配合錠の成分を以下に示します。

**ＰＡ配合錠®の１回分（２錠分）の成分および含量**（ＰＬ配合顆粒®の１ｇと同じ）

| | | |
|---|---|---|
| **サリチルアミド** | ２７０ｍｇ | ＮＳＡＩＤｓ系解熱鎮痛消炎剤 |
| **アセトアミノフェン** | １５０ｍｇ | 中枢性解熱鎮痛剤 |
| **無水カフェイン** | ６０ｍｇ | 眠気防止 |
| **プロメタジンﾒﾁﾚﾝｼﾞｻﾘﾁﾙ酸塩** | １３．５ｍｇ | 抗ヒスタミン作用、抗コリン作用 |

無水カフェインは風邪薬で利用される場合は、風邪の時に感じる**だるさ**や**頭がすっきりしない**症状を治したり、**解熱鎮痛剤の作用を補佐**するために配合されます(登録販売者テキストより)。また配合されている**抗ヒスタミン薬による眠気を解消するものではない**としており(同テキストより)、プロメタジンによる脳内におけるヒスタミン受容体拮抗作用が、カフェインによる脳内におけるアデノシン受容体拮抗作用に勝っていることが示唆されます。脳内で何か悪さするなら**プロメタジン**かなという感じです。ちなみに**一般用医薬品の眠気を防ぐ薬**のカフェイン量は**１回分２００ｍｇ、１日摂取量は５００ｍｇ**が上限です。**ＰＡ配合錠**のカフェイン量で**１回６０ｍｇ、１日４回**服用しても合計**２４０ｍｇ**で、一般用医薬品の上限量よりも**かなり低用量**になり覚醒作用はあまり期待できないと考えられます。

本ニュース２７７号作成時に調査した中でも、これら４成分の中で依存性を示す成分はなく、連用による習慣性について注意喚起がされている**カフェインが要注意成分**になるのでしょうか。いずれにしても、ここまででではＰＡ配合錠は**依存症が出ない**と言えそうな感じです。

## 2. 薬物依存症の一般的な話

ここで薬物依存症についておさらいをしておきたいと思います(ラング・デール薬理学第８版より)。

①薬の**継続的な使用**の結果、薬の効果を再び経験したいという欲求が**強迫的**になる時に**依存**が生じる。

②依存は**精神依存**と**身体依存**に細分できる。

③**精神依存**では薬使用時の経験の**記憶が非常に強く長期間続き、**ストレスや以前の薬物摂取を連想する周囲の状況、薬物投与器具を見る等で、非常に**強い渇望**を引き起こし、薬を再使用する。

④**精神依存**を誘発する共通の特徴は、**報酬回路**と呼ばれる**中脳辺縁系**の**ドパミン作動性経路**(おそらくＤ１とＤ３受容体が関与)の活性化による。この活性化により得られる報酬は気分の上昇、多幸感、平穏感となって現れる。

⑤**身体依存**は**禁断症候群**によって特徴づけられ、薬の種類によって症状と強度が異なる。

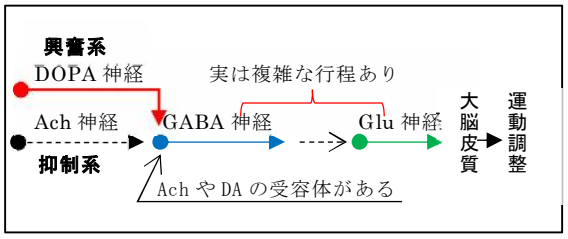
## 3. 再びＰＡ配合錠やＰＬ配合顆粒を連用している患者さんを考える(以下、想像・・・)

### 患者Ａさんのケース

**⑤の身体依存説**：ＰＡ配合錠服用終了後にでる症状を**鼻水と限定**するならば、プロメタジンの連用は鼻粘膜付近の血管にあるヒスタミン受容体を遮断し続けます。すると次第に**ヒスタミン受容体の感受性が高まり**、微量のヒスタミンでも反応しやすくなってしまい、その時にプロメタジンを**急に中止**すると周辺にある微量のヒスタミンが血管の**ヒスタミン受容体を過剰に反応**させ**鼻水**を垂らすという一種の**禁断症候**がでるのではないでしょうか。この**受容体感受性亢進**の機序はドパミン受容体遮断作用をもつ統合失調症治療薬の副作用の**遅発性ジスキネジア**でも言われています。

### 患者Ｂさんのケース

**④の精神依存説**：プロメタジンのもつ抗ヒスタミン作用が脳内のヒスタミン作用である**覚醒作用を抑制**して**眠気**を引き起こすのは一般に知られていますが、ここからは**『気持ちよく眠れる』**という患者の言葉に**依存性の匂い**を感じとるとすればの話になります。**プロメタジン**は脳内移行性がよく**抗コリン作用も強い**ので**パーキンソニスム**にも利用されます。単一製品として**ピレチア®**がありますが、パーキンソニスムには塩酸塩として**１日２５～２００ｍｇ**利用します。**ＰＬ配合顆粒**の１日量の塩酸塩換算量は**４０ｍｇ**になるので**パーキンソニスムに応用**しうる用量になります。錐体外路系は**ドパミン(DOPA)神経⇒GABA 神経⇒グルタミン(Glu)神経**を通じて運動調整が行われますが、その一部に**抑制系のアセチルコリン(Ach)神経が介在**しています。パーキンソン病では**ドパミン神経の変性**があり、すると抑制系のアセチルコリン作用が上回るため運動機能が障害されます。そこで**抗コリン薬**を投与すると症状改善につながります。健常状態の人が**ＰＬ配合顆粒**を服用すると**脳内ドパミンの作用が相対的に強くなり、報酬回路**にある**ドパミン受容体も刺激**され**快感**を得ながら**眠れる**説です。これは中脳辺縁系にもアセチルコリン介在ニューロンが有ればの話ですが、複雑な脳内ネットワークですから多分あるのではないかと思うわけです。**ＰＡ配合錠やＰＬ配合顆粒には、人によって依存性が発症しても全く不思議ではない**という大変な結論になってしまいました。

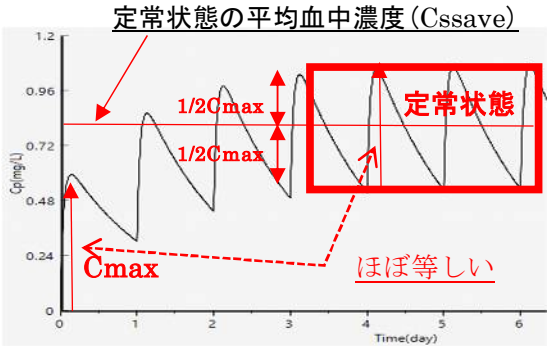



（終わり）

## 280) 定常状態での血中濃度の振れ幅　（2019 年 11 月 26 日）

私が尊敬する菅野彊先生監修の「どんぐり未来塾の薬物動態マスター術第２版(2019 年 9 月)じほう」[資料１]や遡って「わかる臨床薬物動態理論の応用(1998 年 10 月)医薬ジャーナル社」[資料２]などは私を薬物動態の世界に導いてくれ、理解を深めさせて頂いた愛読書なのですが、今一つ理解できていない(納得できていない？)部分があります(本ニュース 156 号でも言及)。今回はその話題についてです。

### 1. 定常状態の平均血中濃度（$C_{ssave}$）について




定常状態は次回投与時に薬物が血中に残っており、徐々に血中量が増えていき、やがて投与間隔中に血中に入ってくる薬物量と血中から消失する薬物量が等しくなった時に**一定の血中濃度**(定常状態の平均血中濃度 **Cssave**)を挟んで**上下**するようになった状態で、薬物投与開始後**５半減期ほど経過**すると成立します。右図は半減期２０時間の薬で５半減期後の１００時間(約４日)後に定常状態に達している図です。定常状態では投与間隔(τ)の間に入ってきた薬物量(Ｆ・Ｓ・Ｄｏｓｅ)とその時間に消失した薬物量が等しいのでτという時間間隔の中では次の式が成立します。

$$\frac{F・S・Dose}{\tau}=C_{ssave}・Kel・Vd$$　（式の誘導法は資料１や２を参照して下さい）

Ｆ：ﾊﾞｲｵｱﾍﾞﾗﾋﾞﾘﾃｨｰ、Ｓ：塩係数(何かの塩の時の補正係数)、Kel：消失速度係数、Vd：分布容積

よって定常状態の平均血中濃度は　$C_{ssave}=\frac{F・S・Dose}{\tau・Kel・Vd}$　と現わせます

右辺に添付文書やインタビューフォームから数値を探しだして代入すると**Ｃssave** の値が導きだせます。実際には平均値からの**振れ幅**があるわけですから、上限値、つまり**定常状態の最高血中濃度**が**もし中毒域**に達していると**副作用リスクが増加**して問題になります。そこで、その**振れ幅**がどれくらいになるかが次の問題になります。

### 2. 振れ幅は単回投与の最高血中濃度になる。

定常状態の時、次に服用する時の血中濃度は**定常状態の最低血中濃度**(Cssmin)を示します。その時に薬を服用すると次第に血中濃度が上がり**定常状態の最高血中濃度**(Cssmax)に到達します。計算上は**単回投与の最高血中濃度**(Cmax)を**定常状態の最低血中濃度**(Cssmin)にプラスした値(Cssmax=Cssmin＋Cmax)になるので、定常状態では**平均血中濃度 Cssave** に **Cmax の２分の１をプラスマイナス**した濃度を上下動していることになります。そこで、この **Cmax** を求める必要があるわけですが資料１や２では全て$Cmax=\frac{F・S・Dose}{Vd}$としています**(式１)。**これが私の納得できていない点になります。

### 3. 血中濃度を現わす式とは（「はじめての薬物速度論。南山堂。2008 年」から引用）

**１コンパートメントモデル**で**１次速度式**に従うとすると**経口薬**の**薬物血中濃度Ｃ**は次式になります。

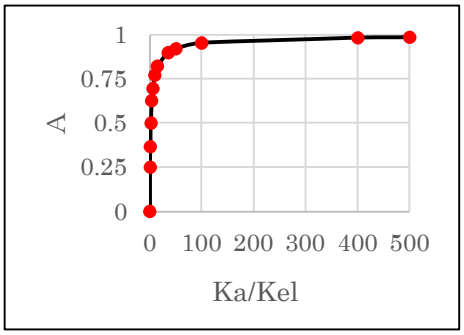
$$C=\frac{F・S・Dose}{Vd(Ka-Kel)}・(e^{-Kel・t}-e^{-Ka・t})$$　(新しく加わった **Ka** は**吸収**速度定数)

ここから　$Cmax=\frac{F・S・Dose}{Vd}・(\frac{Ka}{Kel})^{\frac{Kel}{Kel-Ka}}$　となるそうです。　**(式２)**

資料１と資料２等で紹介されている式と比べますと**赤字で示した項**が増えています。
そこで、**赤字の式**の部分を**A**として、**べき**の部分を Kel/(Kel－Ka)＝**1/(1-Ka/Kel)**と変形して **Ka/Kel** の変化に対して**A**がどのような変化をするかをエクセルで追跡してみました(但し、Ka≠Kel)。

| Ka/Kel | 0 | 0.5 | 0.99 | 2 | 4 | 6 | 10 | 15 | 35 | 50 | 100 | 400 | 500 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 0 | 0.25 | 0.37 | 0.5 | 0.63 | 0.7 | 0.77 | 0.82 | 0.9 | 0.92 | 0.95 | 0.99 | 0.99 |

上表に対応させたのが右図で **Ka/Kel の比**が右へ、つまり **Ka が大きく**、かつまたは **Kel が小さくなるほどＡの値が１に限りなく近づく**ことが分かります。**Ａが１に近づくということ**は赤字で示した**式２の Cmax** の値が限りなく**資料１～２**で示された**式１の Cmax に近づく**ことを意味します。つまり**式１の Cmax** を使える薬は**吸収速度定数(Ka)が消失速度定数(Kel)よりかなり大きい薬に限定**されるわけです。一般の薬では**ワンショットの静脈注射**をした時くらいに相当しますから**式１の Cmax** を**経口薬**に当てはめると、**定常状態の最高血中濃度を過大評価**しかねない危険性があるわけです。そのため**血中濃度**的には**本当は安全**なのに出現した**副作用のような症状**を**薬の副作用として誤って判断する**誤解を生み出しかねません。もし患者さんの過去の血中濃度の実測値でもあれば、それを利用した推算をするとかなり現実味を帯びるとは思いますが。




## 4. 式１のＣｍａｘを許容できる内服薬の条件とは

**資料１の例題**から８５歳女性身長１５０cm、体重３５kg、うっ血性心不全でジゴキシン錠１回0.125mg を１日１回服用中の患者が、最近調子が悪いので勝手に 0.25mg の倍を飲んだが大丈夫かとの質問があり、１）や２）の式を使って推算した所、0.25mg では Cssave＝1.328ng/mL、**振り幅=0.765ng/mL(式３)**、**Cssmax=１．７１**ng/mL となり、**ジゴキシン中毒域１．５**ng/mL **を超えた**ので**副作用に注意**が必要であるとしています。先の検討から**ジゴキシン内服**が**静注レベルの吸収速度定数 Ka** であれば(つまりＡがほぼ１の時)、このアセスメントは成立する訳ですが実際はどうでしょうか？

Kel はインタビューフォーム記載や半減期から推算もできますが、Ka は残念ながらインタビューフォームにもなかなか記載がありません。それでも**太陽ファルマ**の**ジゴシン散**では Ka=1.92$h^{-1}$、Kel=0.134$h^{-1}$ との記載がありました。すると Ka/Kel=14.3 になりますから**Ａ＝０．８２**です(表から)。

従って、**補正した振り幅＝式３の振り幅**（０．７６５）**×０．８２＝０．６２７ng/mL** になります。

定常状態の**最高血中濃度**は Cssave＋1/2・Cmax＝1.328＋0.627÷2＝**１．６４**ng/mL となり、**上限値は中毒域**に入りましたが、これはあくまでも**散剤でのデータ**であり、**錠剤**ですと Tmax が遅くなり、Cmax が低くなる代わりに半減期が長くなる傾向があるようです。より正確にＣｍａｘを評価するなら**錠剤**での**吸収速度定数 Ka を知る**必要があるでしょう。

とは言え、保険薬局での血中濃度評価に厳密性を要求されても困ってしまいますから、**あくまでも参考**にする程度の意識で良いと思いますし、**ジゴキシン**については**散剤での設定**とは言いながらも**中毒域を予測しうる**ことが分かりましたので、**Ａが０．８以上**ある薬が単回投与**Ｃｍａｘを振り幅**として**上限値推算**に**利用できる薬**と言えるかもしれません。ですが、すべての薬を**式１のＣｍａｘ**で**振れ幅扱い**していると**上限値を過大評価**してしまう**リスクがある**ことは理解しておきましょう。

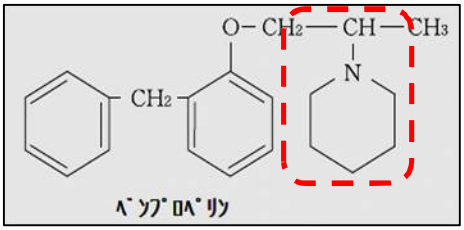
（終わり）

## 279) ベンプロペリンで音が高く聞こえた　（2019 年 11 月 21 日）

先日、ある薬局さんを訪ねた時に、鎮咳薬**ベンプロペリン**(フラベリック錠Ⓡ)を服用して「**音が１オクターブ高く聞こえる**」と言ってきた患者さんがいたという話を聞きました。薬を止めると元に戻ったという話でしたがメーカーに同じような副作用があるかを確認した所、現在までに**２例報告**があり、１例は薬中止で回復、１例は中止しても未回復(現在は分かりません)。症状も**半音低く聞こえる**という副作用で、今回の例とは逆に聞こえた例だったそうです。今回はこの周辺のお話。

### 1. ベンプロペリンとは

本ニュースの２１３号でも取り上げた**中枢鎮咳剤**の一つで**非麻薬性、非モルヒナン構造**系の薬です。モルヒネやデキストロメトルファンと同じく**延髄の咳中枢**に抑制的に作用して鎮咳作用を示すとされていますが､モルヒネなどの麻薬性鎮咳剤とは咳中枢の別部位に作用するとされています。




構造は右図になり､赤枠で囲んだ部分がリン酸コデインやデキストロメトルファンと良く似た構造をしていると２１３号では記載しました。そして似た構造を持つ薬は他にチペピジン、ノスカピンがあり、クロフェダノールは上記構造の開裂型で、ペントキシフェリンは構造的に関連性が不明でした。

### 2. ベンプロペリンの添付文書での表現

その他の副作用欄を見ますと、確かに頻度不明のところに聴覚異常の記載があります。

| 種類＼頻度 | 0.1～５％未満 | 頻度不明*1<br>＊１：自発報告のため頻度不明。 |
|---|---|---|
| 精神・神経系 | 眠気、めまい | |
| 消　化　器 | 口内乾燥、腹痛、食欲不振、胸やけ | |
| 過　敏　症*2 | 発疹 | |
| そ　の　他 | 倦怠感 | 聴覚異常（音感の変化等） |

### 3. その他の中枢性鎮咳剤の聴覚異常関連の副作用は

次に、その他の中枢性鎮咳剤でも同様の副作用が報告されているかが気になるところです。本２１３号で取り上げた以下の中枢性鎮咳剤のいずれも**聴覚異常関連副作用はありません**でした(2019/11)。

**①麻薬性鎮咳剤**：モルヒネ、リン酸コデイン

**②非麻薬性鎮咳剤**

**a. モルヒナン構造系**：デキストロメトルファン(ﾒｼﾞｺﾝⓇ)、ジメモルファン(ｱｽﾄﾐﾝⓇ)

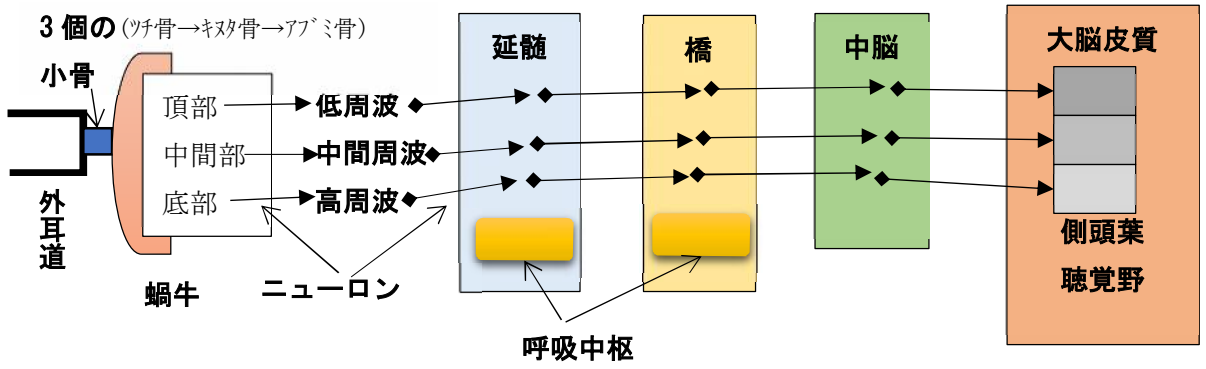
**b. 非モルヒナン構造系**：ノスカピン(ｱｽﾄｰﾏⓇの１成分)、チペピジン(ｱｽﾍﾞﾘﾝⓇ)、クロフェダノール(ｺﾙﾄﾞﾘﾝⓇ)、ペントキシベリン(ﾄｸﾚｽⓇ)

どうやら**聴覚異常**は**ベンプロペリン特有の副作用**になるようです。他の要因もあるかもしれませんが、薬を止めると回復した例が**３例中２例**あることから、ベンプロペリンの可能性を否定できませんから、本成分がどのような形で聴覚異常を起こすかを考えてみました。

以下、私特有の推論になるので、毎度不快になるようでしたら、読むのはここまでとして下さい。

## 4. 聴覚に関わる神経系

今回の副作用は音が高く聞こえたり、低く聞こえたりするということなので、人間のもつ**音の周波数の聞こえ方**に関連すると考えられます。ガイトン生理学によれば周波数の違いを感じるのは次の様な過程になるそうです(図は私が理解しやすいように作成しました)。




**外耳道**から入った音は**蝸牛**部分の**頂部で低周波音**を、**中間部で中間周波音**を、**底部で高周波音**を感知して、それぞれ**別の神経系**(ニューロン)に信号を送り、シナプスを介しながら複数のニューロンを伝わる。途中、**延髄、橋、中脳**を通り、最後は**大脳皮質**の**側頭葉聴覚野**にある各周波数を感じる領域に投射され音を区別して感じる。

**呼吸中枢(咳中枢)**は一般には**延髄**に存在するとされているが、ガイトン生理学によれば**橋**にも存在するとの記載があった。

## 5. ベンプロペリンの作用点は？

音が高く聞こえるのはどこかで高周波神経系に切り替わったとも考えられますが、例えば中間周波神経系路が途中で高周波神経系につながるというのは**不可逆的な要因**を伴う気がします。薬を止めると治まるのですから**可逆的な作用**と思われます。従って、切り替わるというよりは**低周波系路や中間周波系路**の機能が**抑制**され、**高周波神経系路**の機能は**維持**されていると考えると、周りの音が**より高周波**に聞こえる、つまり１オクターブ高く聞こえる場合もありうるのではないでしょうか(これは全ての音が高周波に聞こえるのではなく高周波音が特に強調されて聞こえる場合の説明にしかなりませんが)。

聴覚神経経路は蝸牛部の最初から区別されているので、ベンプロペリンが聴覚神経系のどこで悪さをしているのかは分かりませんが、**鎮咳作用がらみ**で考えますと、**咳中枢**が存在している**延髄での作用**が有力かもしれません。**延髄**にある**低周波聴覚神経と中間周波聴覚神経**の**シナプス間隙**に作用して、**神経伝達物質と受容体での競合反応**を引き起こしているかもしれません。そして**高周波聴覚神経シナプス**には**何らかの違い**で**影響を与えない**ため**高い音が鮮明化**されてくるのでしょうか。逆に低音に聞こえるのは高周波聴覚神経シナプスに悪影響を与えている可能性があります。聴覚障害の発症やその障害のパターンの違いは滅多に起こらない**聴覚神経の構造上の個人差**かもしれません。それゆえにベンプロペリンでもほとんど聴覚神経障害の報告がなく、他の中枢性鎮咳薬は元々その当該部位に作用しにくい構造なのかもしれません。副作用の機序別分類で言えば、**薬理作用型**の**副次的反応型**に**特異体質**の**併存型**と言えるでしょうか。また薬を中止しても回復しない例は、どのような使い方をしていたかは不明ですが、シナプスにある受容体の不可逆的な障害(ある一定時間あれば受容体新生で回復するはず・・)、聴覚神経自体が変性した**薬物毒性型**と言えるような副作用でしょうか(機序不明の分類かな)。

～終わり～

## 278）ＡＤＨと利尿薬に関する雑談　（2019 年 11 月 10 日）

今回はこれまで薬局さん相手の勉強会の下調べをしていた際に見つけた、勉強会に出すには、はばかられるようなちょっとした短い話題の特集です（３番目は長くなりました）。

### 1. お酒を飲んだ時におしっこに行きたくなるのはどうして？

お酒に含まれるエタノールには血管拡張による**数時間続く降圧効果**が知られていますが、長期間の飲酒習慣は**血圧を上げる**ことも知られています。ですから、お酒を飲むと**腎臓の血管拡張**により糸球体ろ過量が増えて**尿量も増える**のだと思っていましたが、どうやらそれだけでは無いようです。

エタノールは実は**抗利尿ホルモン**（ＡＤＨまたはバソプレシン）の**分泌を抑制**する作用があるというのです。抗利尿ホルモンの作用が抑制されるということは**利尿作用が勝ってくる**ということで、標的になる腎臓の**集合管での水の再吸収が抑制**されて、どんどん出て行くという結果になります。バソプレシンの拮抗薬トルバプタン（サムスカ®）の副作用を身近に体験できる飲料と言えるでしょう？しかし、飲んだ翌日顔が浮腫むのは・・・ＡＤＨの分泌抑制が効いていなかったと言うことでしょうか。

### 2. お酒を飲んでいる時に煙草を吸いたくなるのはどうして？

私自身は煙草を止めて数十年になりますが、禁煙を始めた頃は、お酒を飲みに行くと、特に二次会辺りから無性に煙草を吸いたくなり、よく喫煙者から分けてもらったりその場で買ったりしていたものです。この煙草の中に含まれる**ニコチン**には**抗利尿ホルモン**（ＡＤＨ）の**分泌を促進**するという作用があります（エタノールとは逆作用です）。つまり**煙草**を吸うと**体に水分をためる**方向に働くという訳です。お酒を飲み過ぎてたっぷりと尿排泄して脱水した後、渇水気味になった体を潤そうと本能的に煙草を求めていたのかもしれません。単なる**とても強い**煙草の依存性のせいかもしれませんが（ﾆｭｰｽ 277 号）。

### 3. ループ系とサイアザイド系利尿薬で血中Ｃａ濃度への影響が違うのはどうして？

薬理学を習いたての若い薬剤師や精通した薬剤師の皆さんなら常識の話となりますが、ループ系フロセミド（ﾗｼｯｸｽ®）とサイアザイド系トリクロルメチアジド（ﾌﾙｲﾄﾗﾝ®）の添付文書の副作用を見ますと

**【ラシックスのその他の副作用から】**

| | |
|---|---|
| 代謝異常[注2)] | 低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス、高尿酸血症、高血糖症、 |

**【フルイトランのその他の副作用から】**

| | |
|---|---|
| 代謝異常 | 電解質失調（低クロール性アルカローシス、血中カルシウムの上昇等）、 |

**【フルイトランの重大な副作用から】**

11.1.2 低ナトリウム血症（頻度不明）
11.1.3 低カリウム血症（頻度不明）

ループ系、サイアザイド系に共通するのは**ナトリウム、カリウム、クロル**（ラシックスの代謝性アルカローシスは恐らく低クロル血症によるとして）の３つのイオンの**血中濃度が低下**するとあります。これは薬理作用から考えても概ね理解できるところです。その一方で血中の**カルシウム値**に関しては構造や作用点が異なるものの同じ利尿薬にしては**全く正反対**の様相を呈しています。

余談ながら血中カルシウム値を上げる方向に作用するサイアザイド利尿薬は骨粗鬆症患者さんには従来積極的適応の位置づけになっていましたが、今年出版された『高血圧診療ガイドライン 2019』では削除されていました。おそらく臨床的なエビデンスが無かったのでしょう。

そこでカルシウムの尿細管における再吸収についておさらいしながら検討していきましょう。

## (1)近位尿細管

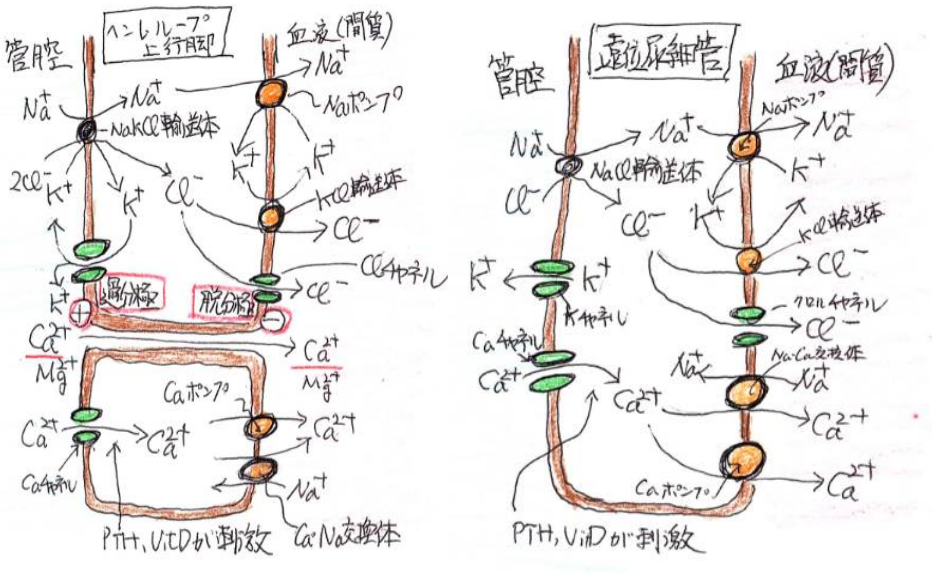
この部位での細胞間の結合はゆるゆるで水に溶け込んだ大部分のＣａ$^{2+}$（８０％）は水と共に細胞間隙を通じて再吸収されます。残りの２０％は尿細管細胞内が負電荷になっているのを利用してＣａチャネルを利用して再吸収されます。ここでは上記２種類の利尿薬は関与しないので、お話はここまで(％はこの部分で吸収される量の中での％を示します。以下、同様)。

## (2)ヘンレループ（下図左）

図があった方がわかりやすいと思い下に示しておきます(著作権問題もあるかもしれないので下手くそな手書きで我慢してください)。**Ｃａ$^{2+}$の再吸収**はヘンレループの**上行脚でのみ**行われます。**５０％**が**細胞間隙**を通じて、残りの**５０％**が細胞膜上の**Ｃａチャネル**を介して**再吸収**されますが、この行程を**副甲状腺ホルモン**（ＰＴＨ)や**ビタミンＤ３**が**活性化**します。**細胞間隙**を通じてＣａ$^{2+}$が血中へ入る機序としては以下が考えられています。ここには**Ｎａ・Ｋ・Ｃｌ共輸送体**が存在しており、普段なら３つのイオンを再吸収します。**Ｎａ$^{+}$**と**Ｃｌ$^{-}$**はさらに**血液内**へと移動しますが、**Ｋ$^{+}$**は一部がＫチャネルを介して**尿細管管腔側**に出て行きます。管腔側に出たＫは＋(膜として過分極)で、血液側に出たＣｌは－(膜として脱分極)ですから尿細管の**細胞内外で電位差**が生じて＋電荷をもつ**Ｃａ$^{2+}$を細胞間隙の中へ**と電気的反発力で押し込んで最終的に血中へと行かせます(血清Ｃａ値を上げる方向)。しかし**ループ系利尿薬**は**Ｎａ・Ｋ・Ｃｌ共輸送体を阻害**するため、Ｃａ$^{2+}$を細胞間隙に押し込むまでの電位差が生じなくなり血中へ行けず**血清Ｃａ値を下げる**方向に作用します。

## (3)遠位尿細管(下図右)

ここでは細胞間隙を通じて入ることは無く**チャネルや輸送体**を通じてのみＣａ$^{2+}$は再吸収されます。Ｃａ$^{2+}$は管腔側に存在する**Ｃａチャネル**から**細胞内**に入り、さらに血管側に存在する**Ｃａ・Ｎａ対向輸送体**を通して**Ｃａ$^{2+}$を血中**へ、**Ｎａ$^{+}$を尿細管細胞**内へ取り込みます。また血管側に存在する**Ｃａポンプ**によっても血中へ移動させます。ここのＣａチャネルも**ＰＴＨ**や**ビタミンＤ３**によって**活性化**されます。この部位には**サイアザイド系利尿薬**の作用点である**Ｎａ・Ｃｌ共輸送体**が存在します。サイアザイド系が**Ｎａ・Ｃｌ共輸送体を阻害**すると**尿細管細胞内のＮａ$^{+}$が少なく**なります。細胞内のＮａ$^{+}$を増やそうとして**Ｃａ・Ｎａ対向輸送体を活発化**させ**Ｃａ$^{2+}$を血中へ、Ｎａ$^{+}$を血中から細胞内に**取り込もうとする結果、**血清Ｃａ値を上げる**方向に作用します。




（終わり）

参考資料：ラング・デール薬理学第８版(2018 年)、ガイトン生理学第１３版(2018 年)

## 277）依存性薬物について　（2019 年 11 月 8 日）

つい最近、元タレントの覚醒剤所持(使用も？)や元オリンピック選手の大麻所持(使用も？)のニュースがありました。日本では医療用として麻薬や覚醒剤の一部が厳重な法規制の基で利用される以外は、全ての一般使用が禁じられています。しかし大麻は米国では合法的に利用も可能な状態になっているようで国により規制の程度が違っています。今回は自分自身の頭の中の整理のため、依存性薬物についてまとめてみました(内容はラング・デール薬理学第８版 2018 年をほぼ全て参考にしたものです)。

### 1. オピオイド類

**①モルヒネ(麻薬)**：医療用製品あり

依存性：**とても強い。**ページのスペースの関係もあり、皆さんご存じの薬なので略します。

**②ヘロイン(ジアモルヒネ、麻薬)**：医療用は無い。

依存性：**とても強い。**

機序：モルヒネのプロドラッグ。体内でモルヒネと６モノアセチルモルヒネに速やかに変換されるためモルヒネの作用を想定すればよいがヘロインは**脂溶性が高い**ためモルヒネより早く血液脳関門を通過して**より強い作用や依存性**を引き起こす。英国以外の全ての国で使用禁止。

### 2. 中枢神経抑制薬

**①エタノール(いわゆるお酒類を含む)**

依存性：**強い。**１）-①と同様に皆さんご存じの飲料でもありますので略します。

### 3. 抗不安薬・睡眠導入薬

**①ベンゾジアゼピン系薬（抗不安薬、睡眠導入薬、抗てんかん薬）**

依存性：**中程度。**これも皆さんご存じの薬なので略します。

### 4. 精神刺激薬

**①アンフェタミン(覚醒剤)**：同系統メタンフェタミン(ヒロポン®)が医療用で各種昏睡などに利用

依存性：**強い。**精神依存が強。身体的離脱症状はモルヒネより少ないとされる。

機序：神経終末からの**ドパミン**、ノルアドレナリン放出促進、およびそれらの再取り込み抑制。

作用：自発運動増加、強い多幸感と興奮、性的欲求亢進、不眠症、疲労の減少、長期使用(精神病的症状、不安、抑うつ、認知機能障害)

**②コカイン(麻薬)**：医療用で原末があり表面麻酔用の製剤原料として利用される。

依存性：**とても強い。**多幸感や興奮作用を求める精神依存が強い。離脱症状は少ない。

機序：**ドパミン**とセロトニンの神経終末への再取り込み抑制

作用：少量で多幸感、多弁、活動性の亢進、頭が冴えて精力的で身体的に強くなったと**思い込む**。過剰投与で震え、痙攣、呼吸障害、頻脈、血管収縮。運動活動亢進による発熱。

**③ＭＤＭＡ(エクスタシー。アンフェタミンの誘導体。かつて合法ドラッグと言われた一つ)**

依存性：**弱い、又は無い。**耽溺性は無いが、少量でも突然死が起こりうる。

機序：脳内特定領域におけるセロトニン放出促進。**ドパミン**とノルアドレナリンにも同様に作用。

作用：多幸感、抑制の消失、力の充実感を得る。初期の多幸感、後に不快感。急性高熱症や水分の過剰摂取と過剰な水分貯留(抗利尿ホルモンの異常分泌を惹起する)。

**④ニコチン(煙草)**

依存性：**とても強い。**精神依存、身体依存があり依存による強迫的な摂取をする。

機序：脳内の**ニコチン性アセチルコリン受容体**（**α4β2** 等）を刺激し**中脳辺縁系ドパミン作動神経**を活性化して**報酬効果（多幸感など）**につながり、かつ**耽溺性**につながる。

作用：「中枢作用」報酬効果。眠い時に覚醒、緊張時に鎮静。「末梢作用」頻脈、心拍出量増加、血圧上昇、胃腸運動の減少（喫煙での吐き気・悪心⇒覚えのある人もいるのでは）、発汗減少

## 5. 精神異常発現薬

### ①ＬＳＤ（リゼルグ酸ジエチルアミド、麻薬）

依存性：**弱い、又は無い。**身体的な離脱症候群は起こらない。

機序：さまざまな**セロトニン受容体のサブタイプに作用**するが、精神異常性の発現は**５−ＨＴ$_{2A}$への刺激作用**によるとされる（５−ＨＴ$_2$受容体刺激は陰性症状発現や不安・焦燥につながる）。

作用：幻覚剤としても知られる。視界や音がひずみ異様に感じる知覚変化。幻覚、幻聴、幻触、幻匂。被害妄想。思考過程が非論理的になる思考障害など。

### ②大麻類（主にΔ$^9$−テトラヒドロカンナビノール）：大麻取締法により医療用も無い。

依存性：**弱い。**過度な使用者に軽度な身体依存性。禁断症状はエタノール、オピオイドに似ているが比較的軽度（悪心、不穏、易怒性、錯乱、頻脈、発汗等）。精神依存は他の乱用薬剤ほどではないが、長期にわたり心理的影響を与える場合がある。

機序：脳内に含まれる**カンナビノイド受容体**を介する作用。ＫチャネルおよびＣａチャネル抑制（過分極による神経伝達物質放出抑制）。ＭＡＰキナーゼ活性化による遺伝子発現の変化。

☛脳内のカンナビノイド受容体の発見は**内在性の刺激物質**の発見につながり、数種類の**エンドカンナビノイド**が知られている。

作用：中枢神経作用は**抑制**と**精神異常発現**の両方をもつ。多幸感、リラックス感覚。短期記憶と単純な作業学習障害（常習者は自信と創造性が高められていると感じているが実際の行動と乖離がある）、運動協調障害（車の運転障害）、低体温、無痛覚、制吐作用、食欲増進、血管拡張（特に目の充血）、気管支拡張。眠気と錯乱。呼吸器系や心血管系への抑制作用はオピオイドやエタノールより影響が少ないとされる。

## 6. 今回の大麻所持（利用？）に関連した感想

覚醒剤に関しては、その再発率の高さに驚きを禁じ得ません。中脳辺縁系ドパミン神経の活性化が報酬効果を異常に高め、そして１度形成され活性化されたドパミン神経系の連絡網は中々衰退していかないのでしょう。その一方で今回の一連のニュースを見ていますと大麻に関して寛容な（？）発言をするコメンテーターがいるのが気になりました。米国では大麻の扱いが規制緩和されて、日本の法整備が遅れている（規制が厳しい）というのです。その背景には医療用にも応用されているからという理由があるのでしょう。資料によると大麻抽出物が多発性硬化症に伴う痙攣や神経因性疼痛治療や抗がん剤服用に伴う嘔吐予防に対して利用されているとあります。カンナビノイド受容体を刺激するアゴニストの開発も行われているという記載もあります。

確かに耽溺性のある他の薬と比べると習慣性も低いようですが、精神異常発症のリスクがある以上、法規制下で臨床利用するのが精一杯のところでしょう。利用価値があるのであればより安全性が高いかもしれないカンナビノイド受容体選択性のある薬剤の開発が求められると思うのですが。

（終わり）

## 276)婦人用薬のＯＴＣ医薬品　（2019年11月1日）

今回は登録販売者用の学習会資料を作っていた際の話題からです。薬を批判するつもりはなかったので商品名を出しても良いのですが、ここではやはり出さないことにします。

### 1. ２種類ある婦人用の一般用医薬品ＭＬ（第２類医薬品）

ＫＢ製薬さんから出されている商品名が同じで語尾の異なる**ＭＬ・ホワイト**と**ＭＬ・Ａ**が対象薬になります(ML：Mother of Life)。ＫＢ製薬さんのホームページによると２つの違いは次のようです。

**ＭＬ・ホワイト：生理に伴う諸症状の改善。対象は２０～４０代の女性。**

**ＭＬ・Ａ　　：更年期の諸症状の改善。　対象は４０～５０代の女性。**

適応症や成分が異なっていそうなので、両者を比較してみていきましょう。

### 2. 適応症の違い（添付文書から）

| ＭＬ・ホワイト | ＭＬ・Ａ |
|---|---|
| 生理に伴う諸症状の改善（２０～４０代） | 更年期の諸症状の改善（４０～５０代） |
| **（ほぼ共通する適応）**<br>月経痛、月経不順、腰痛、頭痛、貧血、冷え性、血の道症、肩こり、めまい、動悸、こしけ<br>**（Ａにない適応）**<br>ヒステリー | **（ほぼ共通する適応）**<br>生理痛、生理不順、(下腹)腰痛、頭痛、貧血、冷え性、血の道症、肩こり、めまい、動悸、帯下<br>**（ホワイトにない適応）**<br>更年期障害、更年期神経痛、のぼせ、生理異常、肌荒れ、耳鳴り、にきび、**産前産後**、血圧異常、頭重、下腹(腰)痛 |

**ＭＬ・Ａ**には**更年期障害に伴う多くの症状**が記載されていることが分かります。いわゆる更年期での不定愁訴に対応できる効果が期待でき、そのような成分が入っていると思われます。ただＭＬ・Ａには**産前産後の適応**がありますから**若い世代での利用も可能**ということでしょう。

### 3. 成分の違い（２つの薬の成分の構成をみてみましょう）

| ＭＬ・ホワイト | ＭＬ・Ａ |
|---|---|
| **１１種類の生薬**のみで構成 | **１３種類の生薬**、８種類のビタミン剤<br>１種類のカルシウム剤、２種類のその他の成分 |
| **（共通する成分）**<br>当帰(ﾄｳｷ)、川芎(ｾﾝｷｭｳ)、芍薬(ｼｬｸﾔｸ)、茯苓(ﾌﾞｸﾘｮｳ)、蒼朮(ｿｳｼﾞｭﾂ)、桂皮(ｹｲﾋ)、人参(ﾆﾝｼﾞﾝ)、大黄(ﾀﾞｲｵｳ)。<br>**（Ａになくホワイトにある成分）**<br>沢瀉(ﾀｸｼｬ)、牡丹皮(ﾎﾞﾀﾝﾋﾟ)、桃仁(ﾄｳﾆﾝ)。<br>下線と二重下線＝当帰芍薬散※<br>波線と二重下線＝桂枝茯苓丸<br>※当帰芍薬散の朮は白朮の場合が多い。 | **（共通する成分）**<br>当帰(ﾄｳｷ)、川芎(ｾﾝｷｭｳ)、芍薬(ｼｬｸﾔｸ)、茯苓(ﾌﾞｸﾘｮｳ)、蒼朮(ｿｳｼﾞｭﾂ)、桂皮(ｹｲﾋ)、人参(ﾆﾝｼﾞﾝ)、大黄(ﾀﾞｲｵｳ)。<br>**（ホワイトになくＡにある成分）**<br>紅花(ｺｳｶ)、鹿子草(ｶﾉｺｿｳ)、香附子(ｺｳﾌﾞｼ)、呉茱萸(ｺﾞｼｭﾕ)、半夏(ﾊﾝｹﾞ)。<br>ビタミンＢ１，Ｂ２，Ｂ６，Ｂ１２。パントテン酸Ｃａ、葉酸、ビタミンＥ、ビオチン。<br>リン酸水素Ｃａ。タウリン、大豆レシチン。 |

**ＭＬ・ホワイト**の生薬の構成をじっくりと見てみますと**当帰芍薬散**と**桂枝茯苓丸**という婦人病の代表的な漢方薬が潜んでいることが分かります(下線部参照)。その２種類の**漢方薬の合方**製剤に**人参**と**大黄**

が加法されている処方とみなせます。

一方の**ＭＬ・Ａ**の生薬構成は当帰芍薬散には沢瀉が足りず、桂枝茯苓丸には牡丹皮と桃仁が足りない処方でその代わりに５種類の生薬が加わった処方になります。**どのような漢方薬処方が隠れているかは私には見えてきません**でした。そして体力消耗時に不足しがちないくつものビタミン類やその他成分が配合されています(タウリンは体内合成可能なのでビタミン類には分類しませんでした)。

## 4. 医療用との含有量の違い

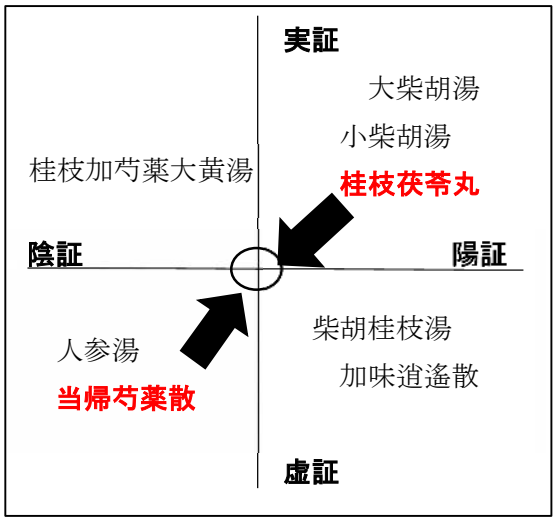
ＭＬ・ホワイトの漢方薬成分と医療用のクラシエの製品との１日分のエキス総量で比較してみました。

| | **ＭＬ・ホワイトの相当分** | **クラシエのエキス顆粒** | **ホワイト/クラシエ比** |
|---|---|---|---|
| **当帰芍薬散エキス** | １，３５０ｍｇ | ５，０００ｍｇ | **０．２７** |
| **桂枝茯苓丸エキス** | １，０００ｍｇ | ２，３００ｍｇ | **０．４３** |

医療用漢方薬のエキス含有量と比べると約**１/３～１/２量**となっています。ＯＴＣ医薬品に特徴的な低用量ですが、**本当に効くのか問題**がつきまといます(本ニュース１８４号)。**ＯＴＣ医薬品の目的の一つ**が**「軽度な疾病に伴う症状の改善」**にあるにしても、有効血中濃度に達するかどうか分からないような含有量の少ない医薬品はどれだけの人に効くのでしょうか？薬を飲んでいるから効いているのだという心理的効果の方が強く出ているのではないかと疑ってしまいます。

## 5. ささやかな疑問

私の浅い漢方医学的な知識からみますと、**ＭＬ・ホワイト**の**当帰芍薬散**は太陰病(**陰証**)で**虚証**、そして**桂枝茯苓丸**は少陽病(**陽証**)で虚実間～**実証**の患者さんが適応になるはずで、全く**真逆の患者さん用の薬が合方**されていることになります。漢方薬の**治療には方向性**があり**桂枝茯苓丸**は**左ななめ下方向**に作用し**正常状態の原点〇**へ、**当帰芍薬散**は**右ななめ上方向**に作用し**原点に**向かわせる(右図：寺沢捷年著；症例から学ぶ和漢診療学から)と考えると方向性が相殺されて現時点を動けない**不思議な処方**です。**まれに２つの証を併せ持った患者**さんがいるかもしれませんが**多数の利用者対象**のＯＴＣ医薬品の処方として**妥当な処方なのか**疑問が残ります。おまけに**エキス含有量も少ない**ときています。




一方の**ＭＬ・Ａ**は婦人病に効きそうな生薬を**体系づけもなく**いくつかピックアップして**配合**し(ホワイトと共通する生薬の**エキス量はホワイトを超えません**)、さらに消耗性疾患には有効そうなビタミン類を配合した、いかにも**とってつけたような印象のある医薬品**です。いずれの医薬品も臨床効果のエビデンスはないでしょうから**『経験的に良かった』、『悪くはならなかった』、『飲んでいるうちに飲まなくなったら逆に悪くなるんじゃないか』**という感じで飲み続けられているのではないでしょうか。

次第に根拠の無い話になってきましたが、国が**医療費抑制政策**の一環で推進する**セルフメディケーション**ですが**医薬品のラインナップ**は本当に**大丈夫なのでしょうか？**

(終わり)

## 275）デスモプレシンの経口剤　（2019 年 10 月 22 日）

今回は学習会の話題というよりも最近**デスモプレシン経口剤（ミニリンメルト®）に低用量規格**が新発売（2019 年 9 月）になったことに関連します。**デスモプレシン**自体は昔（私が病院薬剤師をしていた時代を指す）から**尿崩症**に対して点鼻薬（チューブを使った変わった使用法）として利用されていました。

**デスモプレシン**は**８個のアミノ酸**からなる**ポリペプチド**製剤で、脳下垂体後葉ホルモンの**バソプレシン（９個のアミノ酸）**の**類似体**です。**オクタ**ペプチドで分子量も大きいので鼻粘膜から本当に吸収されるか疑問でしたが、どうやら**鼻粘膜ならば吸収される**ようです。鼻には蛋白質の消化酵素も無いのが強みかもしれません。昔問題にしていた**セラペプチダーゼ内服**製剤（ダーゼン錠®等：４７０個のアミノ酸で構成され分子量は約５万、詳細は本ニュース**７７号**で）が結局エビデンスを証明されずに**発売中止**になったのが８年前になります。巨大蛋白質が消化酵素の分解を受けず、かつ消化管吸収されること自体無理があるのですが、デスモプレシンのような小さなペプチド製剤であれば**消化管吸収も可能**なのは、実際に薬理作用や血中濃度試験などからも確実なようです。

それでも・・・消化酵素の影響はもろに受けるのでは無いかと筆者は思った次第です。

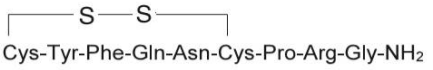
### 1. ミニリンメルトの低用量規格発売に至った経緯

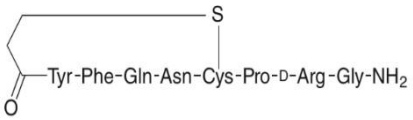
従来品の適応は**尿浸透圧等の低下による夜尿症**に**眠前１２０～２４０μg**、**中枢性尿崩症**に**１回６０～１２０μg** を**１日１～３回**が利用されていましたが、**高齢者**での夜間多尿に伴う夜間頻尿に利用するには**用量が多く安全性に問題**が提起されていました。それに対応すべく臨床試験が実施されて**男性夜間頻尿**に**眠前５０μg** の適応が新たに設定されたわけです。

この記事を見て、より少量にしたペプチド製剤が消化酵素で分解されずに本当に効くのか？と思ったのが今回の話題なります。

### 2. デスモプレシンの元化合物のバソプレシンとは抗利尿ホルモン（ＡＤＨ）

**左下**が生体内ホルモンの**バソプレシン**で**９個のアミノ酸**からなりシステイン間でＳ−Ｓ結合をしています。**右下**の**デスモプレシン**は左端の部分がシステインではなく炭素と水素で構成され、良く似てはいるのですが最終的に**８個のアミノ酸**で構成された、生体内ホルモンのバソプレシンとは少し異なった構造をしています(Arg が D 体である点も含めて)。




バソプレシンの受容体は$V_{1A}$、$V_{1B}$、$V_2$の３種類があり次のような特徴があります。

| 受容体名 | バソプレシンが結合した時の主な作用 |
|---|---|
| $V_{1A}$ | 平滑筋収縮（血管では血圧上昇、狭心症誘発）。血小板凝集促進。第Ⅷ因子増加。 |
| $V_{1B}$ | 脳下垂体前葉からＡＣＴＨ放出促進（主に糖質コルチコイド分泌促進につながる）。 |
| $V_2$ | 腎集合管（ｱｸｱﾎﾟﾘﾝ２発現促進⇒抗利尿）、遠位尿細管（$Na^+$再吸収の一過性増加） |

☛バソプレシンの製剤は注射剤（ﾋﾟﾄﾚｼﾝ®）があり止血や消化管収縮に関する適応がある。

☛**デスモプレシン**は**$V_2$受容体選択性**になるが、他の受容体に関連する副作用や注意もある。

### 3. デスモプレシンの薬物動態

**【用量】**デスモプレシン製剤には**経口薬**の他、**点鼻スプレー剤**と**注射薬**（筋注/皮下注）があります。**注射薬のみ適応症が異なり**血友病Ａの出血予防等ですが、海外の注射薬での**尿崩症へ用量で１日用量を比較**してみると次図のようになります。恐らく同じ臨床効果を得るためには**経口投与の場合は大量に投与**

**する必要がある**ことを物語っています。

| 剤形 | １日用量（μｇ） |
|---|---|
| 経口 | ６０～３６０ |
| 経鼻 | ５～２０ |
| 注射 | １～８ |

**【生物学的利用率】**カッツング薬理学によると**注射薬は経鼻薬より１０倍高い生物学的利用率**を示すとあります。またミニリンメルトのインタビューフォームから**経口薬の絶対的バイオアベラビリティーは０．２５％**とありますから、いかに経口薬が吸収されづらいかが分かります(前表で単純に注射薬最小量１と経口最大量３６０を比較しても０．２８％のバイオアベラビリティーになります)。おそらく消化酵素達が口を開けて彼らを待っているのでしょう。食事の影響も気になるところです。**食後と空腹時の比較**では**食後**で**ＡＵＣが２７％へ減**、**Ｃｍａｘで２６％へ減**と食事下の消化酵素の影響をもろに受けている感じです。しかし用法は**眠前**なので消化酵素の影響は回避できているのでしょう。

**【半減期】**血中濃度半減期は**２時間**です(ラングデール薬理学では７５分)。元化合物の**バソプレシン**の半減期はインタビューフォームから**１０分～３５分**(ラングデール薬理学では１０分未満)となっています。この違いは**肝臓や腎臓**にある組織**プロテアーゼ**の作用を**バソプレシンがより強く受ける**ためと説明されています。つまり**デスモプレシン**は**持続型Ｖ$_2$受容体選択的刺激薬**という位置づけになります。

☛トルバプタン(サムスカ錠®)はＶ$_2$受容体阻害薬なのでデスモプレシンとは敵同士になります。

**【排泄】軽度**腎障害(Ｃｃｒ５０～８０)で**ＡＵＣが１．５倍**で**慎重**投与、**中等度**腎障害(Ｃｃｒ３０～４９)で**２．４倍**と**禁忌**扱いとなっています。**尿中未変化体排泄率**は静注時で**５２％**となっていますから**腎・肝両排泄型**と言えるのですが、**腎障害の影響をより強く受ける**ようです。ペプチド製剤は一般に腎臓と肝臓のプロテアーゼにより分解されるので、その影響が出ている可能性があります。

## 4. 臨床効果は

オクタペプチドであれば何とか**微量でも吸収**されて**ホルモン**だからこそ**微量でも作用を発揮**しそうだとは理解できそうでした。では実際の臨床試験はどうなのか？右はインタビューフォームから取ってきた日本人における第３相試験結果です。５０μｇを寝る前に毎日飲めば**夜間排尿回数**を確実に**０．４５回減らし**ています。これは**目出度し、めでたし**なのでしょうか**？**０．４５回ってどういう事なの？２日に１回は確実にトイレに行く回数を１回減らしているのか？就寝中に１回でもトイレに行けば夜間頻尿とされてしまいますが、特に困っている人は何回も行く人でしょう。その人達にとって**統計学的には有意な数値もＱＯＬでは無意味に近い数値**ではないでしょうか？

投与12週間の平均夜間排尿回数における
ベースラインからの変化量

| | n | プラセボ群との比較 | |
|---|---|---|---|
| | | 群間差<br>(95%信頼区間) | p値* |
| 50μg群 | 108 | -0.45<br>(-0.61, -0.28) | ＜0.0001 |
| 25μg群 | 113 | -0.20<br>(-0.36, -0.04) | 0.0143 |

## 5. 余話；２ページ内に収めるため、中途半端に終わらせてますｍ(_ _)ｍ

蛋白質やポリペプチドの体内吸収の話をしたつもりなのですが、**インスリンの点鼻薬**の話題もありますね。昔は糖尿病治療で注射より手軽な手技の点鼻薬の開発がされていましたが、最近では**認知症治療薬**としての研究開発が進んでいるようです。インスリンは５１個のアミノ酸からなる**分子量５，８００**の蛋白質ですが、点鼻をすると鼻粘膜の**鼻静脈叢**を介して**脳内**に移行して**末梢血中にはほとんど移行しない**とされています(つまり**糖尿病では意味がない**？)。**アルツハイマー型認知症**では**インスリン作用不足**との関連が指摘されているため、点鼻をすると改善効果が見られるというものですが・・・

**(終わり)**

## 274）抗パーキンソン病薬の重大な副作用　（2019 年 10 月 9 日）

今回の症例検討会のテーマはパーキンソン病の患者さんでしたが、以前実施した**重大な副作用から何か特徴が見えないか**(NEWS158;抗不整脈薬、NEWS168;NSAIDs)をパーキンソン病治療薬でも実施してみました。身近にありそうな薬剤を選択しての検討になります(３ページ以降の表参照)。

### ー表から見たまとめー

「当り前の内容をさも最もらしく書いている」と批判されそうですが、以下のようにまとめてみました。

**1. 悪性症候群**

機序の詳細は不明とされていますが、**脳内ドパミン作用の急激な減少**によるとされています。いずれの薬剤もドパミン作用を示しますから急激な減量・中断により起こりえます。また中断がなくとも**脱水、便秘、発熱、感染症**などを機に発症するとされています。唯一記載のない**イストラディフィリン**は**非ドパミン作用**を持つ薬のため他の**ドパミン系薬の副作用を回避**するのに有用とされており、悪性症候群の報告が上がっていないと思われますが、レボドパ製剤との併用が原則の薬ですからレボドパがらみでの発症には注意が必要と思われます。

**2. 突発的睡眠**

非麦角系ドパミンアゴニストでは**警告**となっており(但しﾀﾘﾍﾟｷｿｰﾙ「ﾄﾞﾐﾝⓇ」は警告ではなく重大な副作用のみに記載)、麦角系と比べて頻度が高いと考えられます。資料１によればレボドパ製剤より発症率は高いものの、**ドパミンアゴニスト間での差異は明らかでない**としています。セレギリン、アマンタジン、ゾニサミドとも「**その他の副作用**」に**眠気**の記載はありますが、レボドパとの併用時には注意が必要でしょう。

突発的睡眠に対する有効な治療のエビデンスはなく、経験的にドパミンアゴニストの減量および変更が試みられます。

ちなみに突発的睡眠や日中過眠などの睡眠障害は薬剤性ばかりでなく**パーキンソン病の非運動症状の１つ**ともされています。

**3. 幻覚、錯乱、せん妄など**

これらの精神症状はすべての薬剤で出現しうる副作用と思われます。**脳内ドパミンの過剰**は統合失調症の**陽性症状発症機序**ですから理解しやすい副作用になります。**イストラディフィリン**は脳内で抑制性に作用する**ＧＡＢＡ神経系を抑制**するため、作用としては**脳内神経を興奮**させるための副作用と思われますし、併用されるレボドパの副作用の可能性もあるかもしれません。

これらの精神症状もパーキンソン病の**非運動症状の１つ**でもあります。

**4. 衝動制御障害(重要な基本的注意)**

セレギリン、アマンタジン、ゾニサミドを除くすべての薬剤で記載があります。これらの３つの薬剤は単独利用であれば問題は無いかもしれませんが、本作用がドパミンが原因とすれば起こりうる作用として考えた方良いので、レボドパ併用時は注意した方が良い副作用でしょう。これらの行動障害もパーキンソン病の**非運動症状の１つ**でもあります。

**5. 起立性低血圧(重要な基本的注意)**

血圧低下に絡む副作用が１１薬中７種類で見られています。話はわき道にそれますが、**ドパミンの注射薬**(例えばイノバン注射)は用量により薬理作用が異なり、**低用量では腎血管拡張**作用をもつため**乏尿や無尿に対する利尿効果**が期待できますが、臨床的有用性のエビデンスが無くその目的での利用は少ないようです。パーキンソン治療薬の末梢性ドパミン受容体への作用は少ないと考えられるので**腎血管拡張から血圧低下**に結びつけるのも妥当ではないでしょうか？本表では記載のないレボドパ

製剤では「**その他の副作用**」に**起立性低血圧と低血圧**が記載されています。**起立性低血圧**も**パーキンソン病の非運動症状の１つ**とされており、発病初期から見られる場合も多く収縮期血圧 20mmHg 、拡張期血圧 10mmHg 以上の低下を認め、メタ解析によると頻度は約３０％とされています。

**6. 心臓弁膜症などの心疾患**

**麦角系ドパミンアゴニスト**の**特徴的な副作用**として知られているように、他の薬剤では副作用に上がってきていません。発症機序の詳細は不明ですが、米国では**麦角系ドパミンアゴニスト**の**カベルゴリン**は**心臓弁膜症発症率の高さ**から**発売中止**になっています。ただ**カベルゴリン**は少用量で**高プロラクチン血症のみ**の適応で利用されています。麦角系ドパミンアゴニストの中でもカベルゴリンの発症率が最も高いとされており、危険な薬が今もなお日本では販売され続けているのは問題ではないかと思うのですが、資料１によると「**第１選択薬としてはならず、他剤での治療を優先すべきである**」としています。

処方する場合**も定期的な心エコー検査**が必要とされ、薬局での服薬指導時には『**定期的な心エコー検査の実施をしていますか？**』と確認するべきとされています。

**7. 間質性肺炎、肺線維症など**

ゾニサミドで見られるものの、心臓弁膜症と同様に**麦角系ドパミンアゴニストに特徴的な副作用**となっています。その他にも胸膜線維症、後腹膜線維症と**線維症**関連の副作用を惹起している様子がうかがえます。**線維症**とは**細胞外蛋白質のコラーゲン**が**必要以上に貯まり**近隣の組織と置き換わる症状で**臓器の機能障害**につながります。前号２７３号(歯肉肥厚)の検討内容を応用すると、コラーゲンを分解するべき酵素(マトリックスメタロプロテアーゼ；ＭＭＰ)の生合成を麦角系ドパミンアゴニストが直接的、間接的に阻害してコラーゲンが分解されずに貯まっていくのかもしれません。

麦角系と非麦角系の重大な副作用の表を見ていても、非麦角系の空欄部分の多さが眼に着きます。**非麦角系ドパミンアゴニストが第一選択薬**とされているのもうなずけるところです。

**8. ＴＥＮ、皮膚粘膜眼症候群、過敏性症候群～血小板減少**

これらはいずれも**アレルギー型副作用**と考えられており、**ゾニサミドで特徴的**に現れています。ゾニサミドが処方された際には**アレルギー型副作用の発症**に使用当初(菅野彊先生流では**使用開始半年間**)は注意する必要があるでしょう。

**9. 閉塞隅角緑内障**

若干の余白が空いたので記載してみます。**レボドパ製剤にのみ**見られる副作用です。これは末梢血で酵素阻害薬の影響を免れた脱炭酸酵素により**レボドパ**が**ドパミン**へ変化し、さらに**ノルアドレナリン**へと代謝された結果、ノルアドレナリンが**瞳孔散大筋**に**散瞳**(つまり**隅角を狭める**)する方向に作用して**閉塞隅角緑内障**を引き起こしたと考えてよいでしょう。

他にも色々と検討すべき点もあろうとは思いますが今回はここまでとします。（終わり）

**薬効分類**：①ドパミン前駆体、②麦角系ドパミンアゴニスト、③非麦角系ドパミンアゴニスト、④ＭＡＯＢ阻害薬、⑤ＣＯＭＴ阻害薬、⑥ドパミン放出促進薬、⑦抗てんかん薬、⑧アデノシン$A_{2A}$受容体阻害薬

**資料１**：日本神経学会監修「パーキンソン病診療ガイドライン 2018」医学書院。

**その他の参考資料**：グッドマンギルマン薬理学第 11 版 2009 年、ラングデール薬理学第 8 版 2018 年、U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE 等

| 成分名 | ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ | ﾍﾟﾙｺﾞﾘﾄﾞ | ｶﾍﾞﾙｺﾞﾘﾝ | ﾌﾟﾗﾐﾍﾟｷｿｰﾙ | ﾛﾋﾟﾆﾛｰﾙ | ﾛﾁｺﾞﾁﾝ | ｾﾚｷﾞﾘﾝ | ｴﾝﾀｶﾎﾟﾝ◎ | ｱﾏﾝﾀｼﾞﾝ | ｿﾞﾆｻﾐﾄﾞ◎ | ｲｽﾄﾗﾃﾞﾌｨﾘﾝ◎ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 先発薬品名 | ﾒﾈｼｯﾄ | ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ | ｶﾊﾞｻｰﾙ | ﾋﾞ・ｼﾌﾛｰﾙ | ﾚｷｯﾌﾟ | ﾆｭｰﾌﾟﾛ | ｴﾌﾋﾟｰ | ｺﾑﾀﾝ | ｼﾝﾒﾄﾚﾙ | ﾄﾚﾘｰﾌ | ﾉｳﾘｱｽﾄ |
| 薬効分類(欄外参照) | ① | ② | | ③ | | | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ |
| 悪性症候群 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 突発的睡眠 | ● | ● | ● | ●(警) | ●(警) | ●(警) | | ● | | | ●! |
| 極度の傾眠 | | | | | ● | | | | | | |
| 傾眠 | | | | | | | | ● | | | |
| 幻覚 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 錯乱 | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| せん妄 | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 妄想 | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | | ● |
| 幻視・幻聴 | | | | | | | | ● | | | ● |
| 被害妄想 | | | | | | | | | | | ● |
| 体感幻覚 | | | | | | | | | | | ● |
| 激越 | | | | ● | | | | | | ● | ● |
| 興奮 | | | | | ● | | | | | | |
| 躁病 | | | | | | | | | | | ● |
| 異常行動 | | | | | | | | | ● | | |
| 衝動制御障害[#1] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | | | ●(重副) |
| 痙攣 | | | | | | | | | ● | | |
| ミオクロヌス | | | | | | | | | ● | | |
| 抑うつ | ● | | | | | | | | | | ● |
| うつの悪化 | | | | | | | | | | | ● |
| 不安障害 | | | | | | | | | | | ● |
| 起立性低血圧[#2] | | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | | | ● |

| 成分名 | ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ | ﾍﾟﾙｺﾞﾘﾄﾞ | ｶﾍﾞﾙｺﾞﾘﾝ | ﾌﾟﾗﾐﾍﾟｷｿｰﾙ | ﾛﾋﾟﾆﾛｰﾙ | ﾛﾁｺﾞﾁﾝ | ｾﾚｷﾞﾘﾝ | ｴﾝﾀｶﾎﾟﾝ◎ | ｱﾏﾝﾀｼﾞﾝ | ｿﾞﾆｻﾐﾄﾞ◎ | ｲｽﾄﾗﾃﾞﾌｨﾘﾝ◎ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 先発薬品名 | ﾒﾈｼｯﾄ | ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ | ｶﾊﾞｻｰﾙ | ﾋﾞ・ｼﾌﾛｰﾙ | ﾚｷｯﾌﾟ | ﾆｭｰﾌﾟﾛ | ｴﾌﾋﾟｰ | ｺﾑﾀﾝ | ｼﾝﾒﾄﾚﾙ | ﾄﾚﾘｰﾌ | ﾉｳﾘｱｽﾄ |
| 失神（血圧低下） | | ● | ●（原因?） | | | | | | | | |
| 意識障害（血圧低下） | | ● | | | | | | | | | |
| 意識障害（昏睡含む） | | | | | | | | | ● | | |
| 肢端紅痛症（血管拡張） | | | ● | | | | | | | | |
| 心臓弁膜症 | | ● | ● | | | | | | | | |
| 心膜炎 | | ● | ● | | | | | | | | |
| 心膜滲出液 | | ● | | | | | | | | | |
| 心嚢液貯留 | | | ● | | | | | | | | |
| 狭心症 | | | ● | | | | ● | | | | |
| 心不全 | | | | | | | | | ● | | |
| 間質性肺炎 | | ● | ● | | | | | | | ● | |
| 肺線維症 | | ● | ● | | | | | | | | |
| 胸膜線維症 | | ● | ● | | | | | | | | |
| 胸膜炎 | | ● | ● | | | | | | | | |
| 胸水 | | ● | ● | | | | | | | | |
| 後腹膜線維症 | | ● | ● | | | | | | | | |
| 消化性潰瘍悪化＄ | ● | | | | | | ●（胃） | | | | |
| 腸閉塞 | | ● | | | | | | | | | |
| 肝機能障害・黄疸 | | ● | ● | ●* | | ●* | ●* | | ●* | ● | |
| 腎障害 | | | | | | | | | ● | ●（急性） | |
| 腎尿路結石 | | | | | | | | | | ● | |
| 閉塞隅角緑内障 | ● | | | | | | | | | | |
| ＳＩＡＤＨ& | | | | ● | | | | | | | |

| 成分名 | ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ | ﾍﾟﾙｺﾞﾘﾄﾞ | ｶﾍﾞﾙｺﾞﾘﾝ | ﾌﾟﾗﾐﾍﾟｷｿｰﾙ | ﾛﾋﾟﾆﾛｰﾙ | ﾛﾁｺﾞﾁﾝ | ｾﾚｷﾞﾘﾝ | ｴﾝﾀｶﾎﾟﾝ◎ | ｱﾏﾝﾀｼﾞﾝ | ｿﾞﾆｻﾐﾄﾞ◎ | ｲｽﾄﾗﾃﾞﾌｨﾘﾝ◎ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 先発薬品名 | ﾒﾈｼｯﾄ | ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ | ｶﾊﾞｻｰﾙ | ﾋﾞ・ｼﾌﾛｰﾙ | ﾚｷｯﾌﾟ | ﾆｭｰﾌﾟﾛ | ｴﾌﾋﾟｰ | ｺﾑﾀﾝ | ｼﾝﾒﾄﾚﾙ | ﾄﾚﾘｰﾌ | ﾉｳﾘｱｽﾄ |
| 横紋筋融解症 | | | | ● | | | | ● | ● | ● | |
| 低血糖 | | | | | | | ● | | | | |
| ＴＥＮ% | | | | | | | | | ● | ● | |
| 皮膚粘膜眼症候群% | | | | | | | | | ● | ● | |
| 紅皮症 | | | | | | | | | | ● | |
| 過敏症症候群 | | | | | | | | | | ● | |
| 溶血性貧血 | ● | | | | | | | | | | |
| 再生不良性貧血 | | | | | | | | | | ● | |
| 無顆粒球症 | | | | | | | | | | ● | |
| 赤芽球癆 | | | | | | | | | | ● | |
| 血小板減少 | | ● | | | | | | | | ● | |
| 発汗減少・熱中症 | | | | | | | | | | ● | |
| 視力低下$ | | | | | | | | | ● | | |
| 排泄型 | 肝消失 | 肝腎両？ | 肝消失 | 腎排泄 | 肝消失 | 肝消失 | 肝腎両 | 肝消失 | 腎排泄 | 肝腎両 | 肝消失 |

**$**：消化性潰瘍悪化は胃潰瘍もしくは十二指腸潰瘍を含む表現。

**#1**：衝動制御障害は重大な副作用に分類されていないが**重要な基本的注意**に記載があり患者の QOL を大きく損なうため併記した。

**#2**：投与開始に起こりやすい**起立性低血圧**は重大な副作用に分類されていないが**重要な基本的注意**に記載がある薬のみ併記した。

**！**：イストラデフィリンの突発睡眠は**重要な基本的注意**に記載はあるが副作用欄に記載はない。

**＊**：黄疸の記載は無い。

**&**：SIADH とは抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の略称。

**%**：ＴＥＮは中毒性表皮壊死融解症の略。皮膚粘膜眼症候群の別名は Stevens-Johnson 症候群。

**$**：視力低下の具体的な表現は「視力低下を伴うびまん性表在性角膜炎、角膜浮腫様症状」。

## 273）歯肉肥厚　（2019 年 9 月 26 日）

最近購入した菅野彊先生監修の「**どんぐり未来塾の薬物動態マスター術第２版**」をつらつら眺めていると**アムロジピン**(Ca 拮抗薬)の副作用の機序別分類で「**歯肉肥厚**」が**薬理作用型**に分類されているのが眼につきました。以前は確か「**薬物毒性型**」に分類されていたはずなのに。で、今回は**歯肉肥厚**です。

### 1. 歯肉肥厚とは

**歯茎が腫れ**てくる症状で、口の中が痛んだり、食事がしにくくなります。局所的な副作用のため軽度の副作用分類になりますが、患者さんの**ＱＯＬに大きな影響**を与える副作用でもあります。ある医療系団体の副作用モニター情報(319)[1)]を見ますと、１年３ヶ月間でのアムロジピンの副作用報告が１３０件あり、そのうち皮疹：１５件、**歯肉肥厚：１５件**、めまい・たちくらみ：１０件、ほてり：１０件、その他となっており、**歯肉肥厚が決してまれな副作用ではない**ことが示されています。また２症例が紹介されており１例はアムロジピンの**中止後４ヶ月で治癒**、もう１例は**中止後歯科受診して歯肉部切除**により治癒とあります。一旦、歯肉肥厚になってしまうと中止しても治りが遅いことがうかがえます。**歯肉肥厚が発症**した場合は多くの添付文書で**薬剤を中止する指示**が出ています。なお歯肉肥厚は**歯垢（プラーク）が増悪因子**とされ３)-②と矛盾しますが**プラーク管理で予防・治療に効果**があるとされています。

### 2. 歯肉肥厚の副作用のある薬とは

アルフレッサの SAFE-DI で副作用検索してみたところ、前記のアムロジピンを始めとする**全てのジヒドロピリジン系**のＣａ拮抗薬、他系統のＣａ拮抗薬である**ジルチアゼム**や**ベラパミル**と**Ｃａ拮抗薬で共通**の副作用になっています。その他では**シクロスポリン**(免疫抑制剤)、**ミコフェノール酸モフェチル**(免疫抑制剤)、**バルプロ酸ナトリウム**(抗てんかん薬)の**３成分**しかありませんでした(2019 年 9 月現在)。従って、**歯肉肥厚はＣａ拮抗薬に特徴的な副作用**と言えそうです。

### 3. 歯肉肥厚の発症機序

前記の副作用モニター情報の記事によると機序の詳細は不明ですが、次のような**２つの機序**が考えられるとしています(他の機序もあるかもしれませんが今回はこの２機序に絞って検討します)。

①歯肉にある線維芽細胞への**Ｃａ流入が減少**し**コラーゲン**の分解が抑制されるため。

②歯肉における**末梢動脈（より拡張）と末梢静脈の拡張がアンバランス**になり歯茎での**浮腫やうっ血**となり、それに**ブラッシング**などの刺激が加わり**炎症**が起こるため。

①②ともにまさに**カルシウム拮抗薬の特徴的な薬理作用**と言えるので、**歯肉肥厚**は薬物毒性型ではなく**薬理作用型の副作用**と言えそうです。

### 4. コラーゲンの復習

#### ①コラーゲンとは

３）-①から歯肉肥厚にコラーゲンが関わっていそうなので、コラーゲンの基礎的な部分をおさらいしてみましょう。コラーゲンは**線維性蛋白質**で体の中の蛋白質の実に**３０％**を占め、**真皮、靭帯、腱、骨、軟骨**に存在して、**細胞外の蛋白質**として細胞や組織を支える役割をしています。

#### ②コラーゲンの構造の特徴（大学時代に生化学で学習したはず・・・）

コラーゲンはアミノ酸が約１０００個つながった蛋白質が３本寄り集まった**３重らせん構造**を取っています。分子量は**約３０万の巨大な蛋白質**になります。特徴的な構成アミノ酸として**ヒドロキシプロリン**と**ヒドロキシリジン**が含まれています。また**グリシン**含有量が**３０％**、**プロリン**と**ヒドロキシプロ**

**リン**の含有量が**１０～３０％**(生化学の本により異なる)と特徴的に多く、さらに特徴的な配列として「**-X-プロリン-グリシン-**」と「**-X-ヒドロキシプロリン-グリシン-**」の**繰り返し構造**が多く存在しています(Xは任意のアミノ酸)[2]。

**③コラーゲンの生合成**

コラーゲンは主に**線維芽細胞で合成**されます。**コラーゲン専用のＤＮＡ**があり、そこから**ｍＲＮＡ**が転写され**コラーゲン分子が合成**されます。**ヒドロキシプロリン**は通常存在しないアミノ酸なので**特殊な水酸化酵素**が蛋白質合成後に**プロリンに作用**して出来上がります。

**④コラーゲンの新陳代謝[3]**

体内の蛋白質は古くなり機能しなくなると**異常な蛋白質と認識**され除去され、新しい蛋白質に置き換わるシステムがあります(たとえば**ユビキチンプロテアソーム系**の分解酵素は古くなった**細胞内蛋白質の８０％を除去**すると言われます)。**細胞外**蛋白質のコラーゲンも例外ではなく分解されます。但し、コラーゲンは頑丈なタンパク質なため通常のプロテアーゼでは分解されません。そこで作用するのが、活性中心に**金属イオン**が配位した**マトリックスメタロプロテアーゼ(以下、ＭＭＰ)**になります。この必須の金属イオンが**亜鉛(Ｚｎ)**や**カルシウム(Ｃａ)**になります。MMPは複数の種類が存在しており、大きく膜結合型と分泌型に分かれます。そして、MMPはコラーゲンの３重らせん構造の特定部位を**３本同時に切断**できると言われ、その後変性しゼラチン化し、さらに分解されていきます。

## 5. 結局、カルシウム拮抗薬による歯肉肥厚とは？　（個人的な推測になります）

**３）-①の発症機序**では線維芽細胞内へのＣａ流入阻害が歯肉肥厚を起こすという説明でしたが、おそらく**Ｃａ拮抗薬**によって歯肉にある**ＭＭＰを合成する細胞内**(必ずしも線維芽細胞とは限らない)に酵素活性に必須のＣａの供給が減少し**不完全なＭＭＰ**ができあがるため、**古くなった細胞外コラーゲン**が分解されなくなり**歯肉内に蓄積**して、それが**肥厚**として現れてくると考えられます。また活性のある**ＭＭＰの寿命**(どれ位かは不明ですが)も関連するので、その酵素の寿命が尽きて細胞外へ供給できる酵素数が減ってきた時期(つまりカルシウム拮抗薬をある程度**連用**している内に)に肥厚が起こりやすくなると言えます。連用した後に発現する副作用なので**毒性型と勘違い**しやすいかもしれません。

## 6. それでも残る疑問

MMPを合成できる細胞(線維芽細胞も含めて)は体のどこにでもある細胞ですし、**コラーゲン**自体も**色々な細胞の外**に存在している訳ですから体の**あちらこちらで似たような症状**が出てもよいのではないか？何故、**歯肉にだけ肥厚**という副作用が出てくるのか？そう思いながらアムロジピンの添付文書の副作用欄を再度見直してみましたが、無いような・・・あえて言えば**「関節痛」、「筋肉痛」**がコラーゲンの蓄積で生じた関連症状かなと思いましたが不明です。

そもそも３）-①の機序の関与は薄くて、それより**３）-②の動脈拡張と静脈拡張のアンバランス**による**歯肉浮腫説**が納得しやすい気がしてきました。実際に**浮腫**という副作用が特に高用量時に見られ、また下肢浮腫も多いと言われているのですから。しかし、こちらの薬理作用型だと**連用後に発現**するという歯肉肥厚の特徴が少々説明しづらくなりますが・・・・・・結局、問題提起だけになりました。

(おわり)

**参考にした資料：** 1）民医連新聞 1461 号(2009 年 10 月)、2)キャンベル・ファーレル生化学、3)「コラーゲン分解の総説」高知大学海洋生物生産化学講座。4)ガイトン生理学、5)小山,天然素材コラーゲンの機能性,皮革科学 Vol56(2010)、各種添付文書などなど。

## 272)薬剤耐性菌は普段どこにいるのか？　（2019年9月20日）

抗微生物薬の利用は感染症治療で大きな貢献をしてきたのは間違いの無いところですが、その一方で安易な利用により抗微生物薬に抵抗力のついてしまった微生物(**薬剤耐性菌**)が出てきているのも事実です。『**抗微生物薬適正使用の手引き第一版**／厚生労働省健康局結核感染症課(2017年６月)』の序論によると、**２０５０年**には**全世界で年間１，０００万人**が**薬剤耐性菌により死亡**すると推定されており、一方、１９８０年代以降、**新たな抗微生物薬の開発は減少**する一方で、病院内を中心に新たな薬剤耐性菌の脅威が増加しているため、抗微生物薬を適正に使用しなければ将来的に**感染症に有効な抗菌薬が存在しなくなる**という事態が憂慮されています。

### 1.薬剤耐性率の現状について

『**薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016-2020)**／閣僚会議(2016年４月)』の解説によると日本における薬剤耐性率は以下のようになってきます(２０１４年集計)。

| | |
|---|---|
| **黄色ブドウ球菌メチシリン耐性率** | **５１％** |
| **肺炎球菌のペニシリン耐性率** | **４８％** |
| **大腸菌フルオロキノロン耐性率** | **４５％** |
| **大腸菌第３世代セファロスポリン耐性率** | **１８％** |
| **緑膿菌カルバペネム耐性率** | **１７％** |
| **大腸菌・肺炎桿菌カルバペネム耐性率** | **０．１～０．２％** |

個々の薬剤別、個々の細菌別ではないので詳細は分かりませんが、耐性率の高いことが分かります。また、同プランの別の記事によるとある大学附属病院では１９７０年代には分離されなかった**メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)**の耐性率は**１９８４年に６．２％**でしたが**１９８７年には５８％**に急増したとの報告が記載されています。一方で、その後に推進された『**院内感染対策サーベイランス事業**』などを通して医療機関におけるＭＲＳＡの分離率は２００９年の**５８．７％**から２０１４年の**４９．１％**まで低下しているとされています。

### 2.薬剤耐性菌はどのようにして生まれるのか？

ここでは**常在菌**と**耐性菌が発生する仕組み**を大まかに復習してみましょう。

**①いわゆる健康な人**

**胎児**の時は一般に**無菌状態**で過ごし、生まれる際に**産道**や**外界**から来た細菌が**消化管の粘膜、生殖器の粘膜、皮膚**で増殖して住み着くようになり、鼻腔、咽頭、口腔、胃、腸管、膣、尿道、皮膚など外界と接している人の体の部位では**常に沢山の種類と数の細菌(常在菌)**が住み着いています。

それらの部位に定着するには一定の条件が必要で、**腸内**を例にとると**体温、ｐＨ、酸素供給量、消化酵素、胆汁酸、分泌抗体(IgA)**などの**生体側の環境問題**と、周囲にいる**他の細菌間との力関係問題**に適した細菌達だけが定住できます。同様に体の各部位では条件が異なるため、定住できる菌(常在菌)の種類や数は部位ごとで異なってきます。そして常在菌は**生体と共存**できる細菌ですから、**生体の免疫的な攻撃を受けない細菌**のみが常在菌となり得ると言えます(何らかの**免疫寛容**が作用しているのでしょう)。

ここで**Ａ菌**という**弱い病原性**を持った細菌がいたとします。健康な人では他の**非病原性**細菌が優勢になっているためＡ菌は少数派に抑えられて病原性を発揮できません。他の細菌との力関係以外にも人の免疫の影響が他の**非病原性細菌よりは許容されていない**可能性はあります。

**②弱病原性Ａ菌感染症を発症した人(体外から来る強毒性細菌は除きます)**

弱病原性Ａ菌が感染症を発症するには、(a)普段住んでいる場所以外の体の部位にたまたま移動したと

ころ、そこの環境が自分が繁殖するのに都合が良かった場合(普段は大腸に住んでいるのに腎盂に移動して腎盂腎炎を起こす等の**日和見感染**)や、(b)今まで住んでいた部位で自分の繁殖を邪魔していた他の細菌の数が急激に減ってしまい、かつ何らかの原因で体の免疫力が下がり、これまで少数派だった弱病原性Ａ菌が急増して人体にダメージを与える場合(**菌交代症**)があります。

(b)の急激に周囲の細菌がいなくなる要因の１つが抗生剤の投与になりますが、Ａ菌が増殖するためにはさらに**抗生剤に抵抗性**を持つ必要があります。細菌の**染色体ＤＮＡ**は核内ではなく細胞質にあるため、ＤＮＡがダメージを受けやすい一方で、変異もしやすく薬剤耐性を獲得した変異Ａ菌が増える確率が高くなります。変異の頻度と抗生剤への曝露のタイミングで薬剤耐性菌が増加すると考えられます(**薬剤耐性**の情報は**染色体ＤＮＡ**以外に、別に存在する**プラスミド**と呼ばれる**ＤＮＡ**にも組み込まれており、**プラスミド**は自由度が高く同種細菌間、時には異種細菌間を問わず**広く急速に伝播**していきます)。

ともあれ、なんとか対症療法的に体力の回復に努めて免疫力を回復させたとします。その際元々人の体があまり許容していなかったＡ菌は人の免疫力によって消滅させられ感染症が治癒します。

## 3. 薬剤耐性菌は普段どこにいるのか？　（個人的な推測が入ります）

先ほどの薬剤耐性Ａ菌は人の免疫力で本当に消滅したのでしょうか？全滅したのであれば薬剤耐性問題は起きないはずです。どこかに潜んでいるはずです。抗菌薬が周囲から無くなるとＡ菌以外の環境に適した他の**非病原性細菌が復活増殖**してくるでしょう。ひょっとしたら**薬剤耐性**を獲得した**非病原性細菌**が増加しているかもしれません。その結果薬剤耐性を獲得したと言っても元々立場の弱いＡ菌は**元通りの少数派常在菌として体の中に潜んでいる可能性**があります。Ａ菌が活発だった感染症時期に病院であれば**多数の医療関係者や患者に伝搬**して、繁殖力が弱く少数派ゆえに感染しても症状がでない**不顕性感染**として**人々の体の中に潜み**、いつの間にか**世の中に広く伝搬**していくのではないでしょうか。

## 4. 薬剤耐性菌を増やさないために

前述の『**抗微生物薬適正使用の手引き第一版 4～5ｐ**』によれば「**耐性菌を増やさないためには不必要、不十分な使い方をしないで耐性菌を出現させない**」ことに尽きます。

周囲に非病原性の常在細菌が優勢に存在していれば、元々弱い立場の病原性常在細菌は増えないのですから、抗生剤を細菌に極力曝さずにしておけば、病原性細菌に薬剤耐性の淘汰の機会を与えないことになります。抗生剤の利用を休止している間に**薬剤耐性へ変異していた細菌**が変異頻度によっては**薬剤感受性に戻る菌**も出てくるかもしれません。それがＭＲＳＡの分離率が**５年で僅かですが９％減少**した理由かもしれません(１項の『**アクションプラン**』では先に紹介した耐性率を２０２０年**(来年！)**に約**半分**にする目標を立てているのですが、果たして実現可能な目標なのでしょうか？)。

また感染症にならない予防対策も必要で、**手洗い、ワクチン接種、咳エチケット**(人から人への微生物伝搬予防)が推奨されています。上記の『**手引き**』では**急性気道感染症**のほとんどが**ウイルス感染**なので抗菌薬では効果がなく初期症状における**抗菌薬の投与は推奨されていません。急性下痢症**も**ウイルス感染が多い**ことと、抗菌薬の投与で**腸内の菌交代症が起こり反って症状を悪化**するという理由で**抗菌薬投与は推奨されず**、水分や電解質の補給を奨めています。さらに『**手引き**』では以上の症状で抗菌薬が処方されていない場合を想定した**薬剤師の患者への説明方法**なども紹介されています。

（終わり）

## 271)抗甲状腺薬の薬理作用　（2019 年 9 月 1 日）

何か疑問を持った時に、直ぐに質問をする行動(もちろん良く考えてからしないと相手に失礼)は、そんな事も君は知らないのかと思われるのを怖れて躊躇する場合も多いですが『**知るは一時の恥、知らぬは一生の恥**』なのも事実で、質問して**納得することは大切**です。私も若い頃は講演会などに参加すると直ぐに手を上げて質問するタイプでしたが、年齢を重ねると、その歳になってもまだそんな事を知らないのかと若い人達から思われそうで、質問や言葉を発するのも億劫になることも増えてきます。しかし、さらに歳を取ると図々しくなってきて、そんな躊躇や億劫さも無くなってきます。物忘れという加齢的、生理的な現象も加勢してくれているのかもしれません。そのような状況だからこそ、図々しく我が業務は後輩の薬剤師さん達に向けて発信できているのかもしれません。

今回は甲状腺疾患に関する学習会のために資料作成していて今さらながら一つ疑問(これも若手の薬剤師さんなら知っている課題なのかもしれませんが)が出てきたのでその紹介です。

### 1. 甲状腺機能障害

甲状腺機能障害には**甲状腺ホルモンが過剰**になる**バセドウ病**を代表とする**機能亢進疾患**と、逆に**甲状腺ホルモンが不足**する**橋本病**を代表とする**機能低下疾患**があります。

両者ともに**甲状腺に関連する蛋白質**(糖蛋白質含む)に対する**自己抗体**ができるために発症する疾患と言われています。

### 2. 甲状腺疾患の関係する自己免疫抗体について

**①バセドウ病に関与する自己免疫抗体**

**(1)抗ＴＳＨ受容体抗体(TRAb)：**TSH 受容体は、甲状腺の上位にある器官である脳下垂体前葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)に対する甲状腺上にある受容体で TSH が受容体を刺激すると甲状腺ホルモンの分泌が促進されます。TRAb は TSH 受容体に対する自己抗体で TSH 受容体に結合することで刺激もしくは抑制する抗体があります。バセドウ病患者の場合は刺激する受容体抗体が９９％とされています。

**(2)抗ＴＳＨ受容体刺激抗体(TSAb)**：上記の TSAb のうち、受容体刺激作用をもった自己抗体を意味しています。バセドウ病患者では TRAb の９９％以上が刺激型なので TRAb の検査をすれば十分とも言えます(ちなみに TRAb と TSAb の同時検査は保険適用になりません)。

**☛バセドウ病の診断では上記の TSH 受容体に対する自己抗体量が診断に利用されています。**

**(3)抗サイログロブリン抗体：**サイログロブリンは甲状腺内にある甲状腺ホルモンの原料になる糖蛋白質でチロシンが豊富で、このチロシンにヨウ素が結合することが甲状腺ホルモン合成のきっかけになります。そのサイログロブリンに対する抗体で陽性率は橋本病が７５～８０％、バセドウ病でも５０～６０％と言われています。甲状腺機能を低下させる方向に作用します。

**(4)抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体**：この酵素も甲状腺細胞内に存在し、サイログロブリンにヨウ素を付加する際に必須の酵素になります。陽性率は橋本病でほぼ１００％、バセドウ病で９０％と言われています。これも甲状腺機能を低下させる方向に作用します。

**②橋本病に関与する自己免疫抗体**

**(1)抗サイログロブリン抗体**：前出

**(2)抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体**：　前出

☛これらの自己抗体がバセドウ病ではどれほど関与するかは調べ切れませんでしたが、**橋本病**で

はこれらの自己抗体が抗原抗体反応を起こし、**甲状腺に炎症**を起こさせ**甲状腺腫**や**甲状腺ホルモン合成低下**を招くことが知られています。

## 3. 治療薬への疑問

ここまでで、ざっくりとした基本的な知識をまとめてみましたが、私が疑問に感じたのはそれぞれの**治療期間**についてです。下記に示すように**バセドウ病は治療薬服用途中で寛解状態**になる場合がある一方、**橋本病では治療薬を生涯服用**する必要があるというのです。**両者ともに同じ機序の自己免疫疾患**であるにも関わらず・・です。

**①バセドウ病**

甲状腺機能亢進なので、薬物治療としては**チアマゾール**(メルカゾール®「MMI」/こちらが**第一選択薬**)や**プロピルチオウラシル**(プロパジール®「PTU」)のどちらかの**抗甲状腺ホルモン剤**を使います。自己免疫疾患のため**自己抗体が消失するまで**服用を続ける必要があり、**年単位**の服用が必要になります。**ただ２年ほどで症状が寛解**することもあり、チアマゾールの場合では**最小量（５ｍｇを１日おき投与）を半年以上**続けても検査値が正常を維持していれば、**薬の中止**を考えてもよいとあります(バセドウ病治療ガイドライン/南江堂/2019 年)。

**②橋本病**

甲状腺機能低下なので薬物治療としては**レボチロキシン**(チラージン S®；こちらが**第一選択薬**)や**トリヨードチロニン**(チロナミン®)のどちらかの**甲状腺ホルモン剤**を使います。さらに橋本病の多くは甲状腺ホルモン剤の**生涯服用**となるので、その不安を和らげ、服薬の必要性、飲み忘れ時の注意、相互作用について十分に患者に説明をする必要があるとあります(入門甲状腺疾患/南山堂/2018 年)

## 4. 治療薬の作用機序

レボチロキシンなどの甲状腺ホルモン剤は生体内の成分なので、特別な作用は持たないと考えるとバセドウ病治療の**途中寛解作用**は**抗甲状腺ホルモン剤特有の作用**ではないかと考えられます。

ただ２種類の抗甲状腺ホルモン剤のインタビューフォームを見ても昨年私が購入したラング・デール薬理学(2018 年)を見ても作用機序は以下の通りで自己抗体消失を匂わす記載はありません。

①甲状腺内でのサイログロブリンへのヨウ素化の阻害作用(MMI、PTU)

②甲状腺内でのサイログロブリンの分子内縮合の阻害作用(PTU)

③末梢組織における T4 から T3 への弱い変換阻害作用(PTU)

それでも本を物色していると、先に紹介した「入門甲状腺疾患 2018 年 68 ページ」の中に「**抗甲状腺ホルモン剤がリンパ球の機能を抑制して抗体産生を甲状腺内で抑制し、正常化される。これはサプレッサーＴ細胞機能が正常化されるためで、他に接着分子、インターロイキン２受容体、ＨＬＡクラスⅡの発現など免疫機構に及ぼす作用も報告されている**」という記事がありました。

どうやらチアマゾールやプロピルチオウラシルは甲状腺ホルモン合成抑制作用以外に**甲状腺自己抗体を減少させる作用**も持っているため治療中に**自己抗体が消失しうる効果**があるのだと分かったような気がしました。加えてこれらの薬には重大な副作用に**顆粒球減少**がありますが、これも逆説的ですが免疫機能に影響を与えた結果、出てくる副作用なのかもしれません。

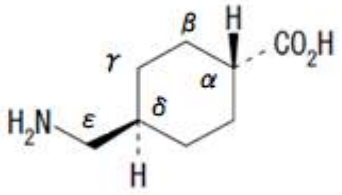
（終わり）

## 270)トラネキサム酸とシミ　(2019年8月23日)

元職場の山の会の仲間達と夏山に登っていた際に**日焼けやシミ**の話をしていた中で、医療用で利用されているトラネキサム酸がシミに効くという話が出たのですが、今回はその周辺のまとめになります。

### 1.トラネキサム酸(トランサミン錠/Cap®)の概要

**【構造】**




右図の通りで変形アミノ酸の人工化合物です。通常のアミノ酸がα位の炭素にカルボキシル基とアミノ基が結合しているのに対してε位の炭素にアミノ基が結合しているため**εアミノ酸**に分類されます。

**【作用】**

トラネキサム酸は体内の線溶成分プラスミンの作用を阻害(抗プラスミン作用)して、プラスミンの持つ下記の作用を抑制します。

**①フィブリンの融解作用**（血流の改善、出血）

**②キニンやヒスタミンなどの起炎症物質分泌促進**（炎症の亢進、アレルギー症状の発現）

**【医療用医薬品の適応症】**

止血ならびに抗炎症・抗アレルギー作用を期待した適応症になっています。

**①全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向**(白血病、再生不良性貧血、紫斑病等、及び手術中・術後の異常出血)、**②局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血**(肺出血、鼻出血、性器出血、腎出血、前立腺手術中・術後の異常出血)、**③下記疾患における紅斑・腫脹・そう痒等の症状**;湿疹及びその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹、**④下記疾患における咽頭痛・発赤・充血・腫脹等の症状**;扁桃炎、咽喉頭炎、**⑤口内炎における口内痛及び口内粘膜アフター**

### 2.トランシーノⅡ（第一三共ヘルスケア製）について

トランシーノⅡはトラネキサム酸を含む**肝斑**に適応をもった**第一類医薬品**で一般用医薬品になりますが、肝斑に対する臨床試験が実施されています(以下、第一三共ヘルスケアのホームページから)。

**【臨床試験】**

１１５名の肝斑患者にトラネキサム酸として**７５０ｍｇを１日２回**内服させ**投与８週後**まで調査をしています。判定はスキントーン・カラースケール判定による色素沈着の程度を比較する方法です。やや改善以上の改善率の推移を見ると２週後(２９．５%)、４週後(６２．６%)、６週後(７３．７%)、**８週後(８５．２%)**と経時的に上昇し、８週後では著明改善(４０．０%)、改善(２２．６%)、やや改善(２２．６%)、不変(１４．８%)、悪化(０%)になっています。さらに肝斑部分の肌画像解析システムによる**明度を比較**した試験もあり、投与開始前が**１６９．２３**に対して投与８週後が**１７１．５９**と明度が明るくなり、ｔ検定では有意な差($p<0.0001$)があるとしています。

**【肝斑とは】**

治りにくいとされるシミの一種です。左右対称にほぼ同じ形や大きさで現われ、頬骨付近の比較的広い範囲に輪郭がはっきりしない形で現れるのが特徴ですが人によって出方も異なります。女性ホルモンの関与が指摘されており、**女性に多い**のも特徴です。

**【他のシミの知識】**

**①日光黒子(老人性色素斑)**：平らで境界がハッキリした黒っぽいシミ。中年以降に増加し、一般に左右対称性はない。

**②そばかす**：雀卵斑ともよばれ、直径数ミリ以下の丸い小さなシミで頬や華の周りに多く出、思春期に目立つようになります。

**③炎症後色素沈着**：ニキビや化粧品などによる肌の炎症が治った後に生じる褐色のシミ。

**【シミのできる機序】**

皮膚の**表皮**の最下層は**基底層**と呼ばれ**ケラチノサイト**と呼ばれる多くの細胞があります。これは２０日毎に分裂して１個は上昇して別の細胞へと変化し角質層となり、残る１個は同様の分裂を繰り返します。この**ケラチノサイト**に**女性ホルモン**や**紫外線**などの刺激誘因物質が作用すると**プラスミンが合成放出**されます。この**プラスミン**が表皮の中に含まれる**メラノサイト細胞**に作用すると細胞内の**メラノソーム小胞内**の**チロシン**に**チロシナーゼ**が作用し始め**ドーパ**となり、さらに**ドーパキノン**が合成され、やがて２種類の**メラニン色素**ができ、**ケラチノサイト**に過剰供給されると**シミ**になります。

**【トラネキサム酸の機序】**

トラネキサム酸は**抗プラスミン作用**をもっていますから、**シミ生成過程の初期段階プラスミンの作用を抑制**することで**しみを作るのを防止**する効果があると言えます。トランシーノⅡに含まれる他の成分、**Ｌシステイン**と**ビタミンＣ**は**Ｌシステインがチロシナーゼの生成を阻害**し、**ビタミンＣがドーパキノンを還元して反応を後戻り**させる作用があるためトラネキサム酸に相加的な効果を与えます。

**【トランシーノⅡの効果の持続性について】**

上記のような機序ですからケラチノサイトへの**メラニンの補給が減少**してシミは薄くなっていくと考えられますが、**服用を中止すると再びメラニンは蓄積**していくと考えられます。医療用と同量を毎日継続することになるので投与制限が設定されています。４週間継続して効果がありそうなら更に４週間継続で、**２ヶ月間を超えて使用しない**ようにとの注意がされています。中止後の再開については**再開までに最低２ヶ月は空ける**ようにと指示があります。

☛抗プラスミン作用は**血液凝固へ導く**可能性がありますからその点も要注意です。

**3. トラネキサム酸の外用薬について**

トラネキサム酸は内服と同様に外用でも他の標準薬(ヒドロキノン等)と同等のシミへの効果があるとの海外報告があります(PMDI28283893)。日本では小林製薬から**メンズケシミン®**(クリーム、化粧水、乳液)が発売されています。これは**医薬部外品扱い**でドラッグストアでは男性化粧品コーナーに置かれています。メンズのみにトラネキサム酸が配合されているのは男性のシミの色は女性より濃い傾向があり、シミ部分の**プラスミン活性は男性の方が高い傾向**(有意差は無い)があり、男性のシミ部分と非シミ部分の**プラスミン活性は有意にシミ部分で高い**($p<0.01$)という報告があるためで、この現象は女性と比べて男性は日頃のスキンケアをしていないことや、こまめにヒゲを剃る習慣が皮膚に炎症を起こしやすくしているためと言われています(メンズケシミンを女性に使用してももちろん構いません)。

**【臨床効果について】**　ﾄﾗﾈｷｻﾑ酸は水溶性で皮膚吸収されにくいので製剤的な工夫がされているか等

医薬部外品といえども皮膚からの吸収性の問題、実際の効果の程度について気になるので小林製薬に直接確認したところ、試験はしているが**結果については公開できない**という回答でした。「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ」という効能・効果の表記は医薬部外品で認められているので、その根拠となる試験結果が非公開では効果を信じて良いのか疑わしい結果になりました。

（終わり）

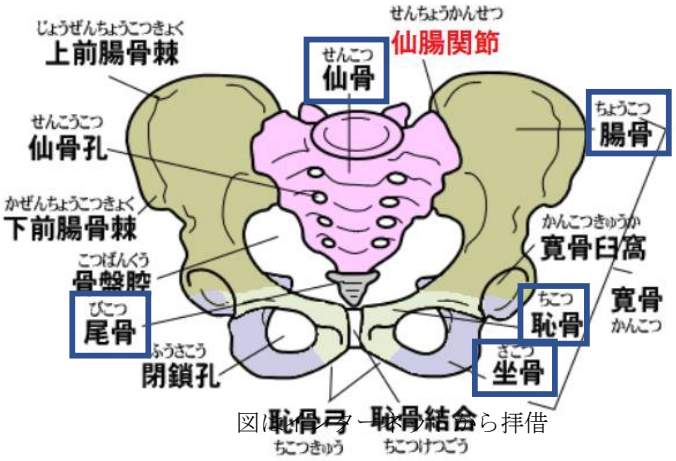
## 269）仙腸関節障害　（2019 年 8 月 14 日）

本ニュースの２５４号では**トリガーポイント注射**を取り上げ私自身の体験を紹介しました。私の腰痛に対して劇的に効果があった注射ですが、何故治るのかは不明でした。当時は確かに主治医から**ブロック注射**という言葉も聞いていたのですが、トリガーポイント注射という私には耳慣れない言葉も耳にして、その注射に興味が集中してしまいてっきり自分が筋膜性腰痛症だと思い込んでいました。

最近、主治医に詳細に話を聞く機会があったのですが、実際には**仙腸骨関節障害**に伴う腰痛で、**仙腸骨関節へのブロック注射**だという話でした。今回は薬とは直接関係ありませんが主治医の話や私なりに調べた仙腸関節に関する話題です(日本仙腸関節研究会ホームページ記事も参考)。

### 1. 仙腸関節とは

右図は**骨盤**を示した図です。今回の話題を書くまで私自身は骨盤が色々な骨で形成されているとは知らなかったのですが、**腸骨、恥骨、座骨、仙骨、尾骨**で形成されています。仙骨は**背骨**を形成している下の方の骨になります(上から**頸椎⇒胸椎⇒腰椎⇒仙骨⇒尾骨**)。仙骨は元々椎骨状であったものが成長過程で融合したもののようです。



図は整形外科ナビゲーターから拝借

そして**仙骨と腸骨の間**にあるのが、**仙腸関節**(右図赤字部分)で、周囲の**靭帯**により**強固に連結**されています。そしてこの関節は**３～５mm程度**の**わずかな動き**しかしない体の関節の中では希有な存在になります。

### 2. 仙腸関節障害とは

仙腸関節は骨盤部分の根元から脊髄のバランスをとっていると考えられており、**中腰での作業**や**不用意な動作**(ぎっくり腰の原因の一部も含まれるようです)により、もしくはその**繰り返しの負荷**で**微小な不適合**が生じて、**痛みが発生**します。同様に痛みを感じる腰部脊柱管狭窄症や腰椎椎間板ヘルニア等との区別も必要になるため鑑別できる医師も多くはいないようです。

### 3. 治療

仙腸関節にキシロカインのような**局所麻酔薬**を注射する**ブロック注射**があります(以前、私が受けた治療法で、その注射のポイントを見つけるのも技術がいるようです)。これで痛みが軽減すると**仙腸関節の適合が良くなり**回復に向かうのですが、何故、キシロカインのような作用時間の短い薬で効果が出るのかはやはり不明です。注射以外には**骨盤ゴムベルト**で骨盤を支える方法や**関節運動学的アプローチ**の方法もあり、これらの治療をしても日常生活に支障を来すようなケースでは仙腸関節の微小な動きを止める**手術**もあるそうです。

(終わり)

## 268）ＡＴＰとＯＴＣ薬　（2019 年 7 月 24 日）

私は、その薬局で販売している一般用医薬品を利用した**登録販売者向けの学習会**もしているのですが、今回はその話題になります。商品は興和新薬の「**パニオンコーワ錠**」で**ＡＴＰ**の他に**ビタミンＢ１、Ｂ２、Ｂ６、Ｂ１２**が入っており**全体としてはビタミン剤**という感じですが**第２類医薬品**の位置づけになっているのは**ＡＴＰ**という医療用医薬品でも利用されている**スイッチＯＴＣ医薬品**だからでしょう。

### 1. 医療用薬（アデホス®）と一般用薬の適応、用法用量の違い

| 一般用（パニオン錠） | アデホス錠 | アデホス顆粒 | アデホス注射 |
|---|---|---|---|
| ・疲労回復、脚気様症候群（全身倦怠、しびれ、むくみ、めまい、食欲不振、心悸亢進）、脚気、熱性・消耗性疾患の補助療法<br>・神経痛、腰痛、背痛、関節痛、関節炎、五十肩、肩こり | ①頭部外傷後遺症に伴う諸症状改善<br>②心不全<br>③調整性眼精疲労<br>④消化管機能低下の慢性胃炎 | ①同左<br>②同左<br>③同左<br>④同左<br>⑤メニエル・内耳障害によるめまい | ①②③④<br>⑥筋ｼﾞｽﾄﾛﾌｨｰ<br>⑦急性灰白髄炎<br>⑧脳性小児麻痺<br>⑨進行性脊髄性筋萎縮<br>⑩耳鳴・難聴<br>⑪慢性肝炎 |
| 1 回 20mg 1 日 3 回 | 1 回 40～60mg<br>1 日 3 回 | ①～④同左<br>⑤1 回 100mg<br>1 日 3 回 | 静注;1 回 5-40mg1 日 1-2 回。点滴;1 回 40-80mg1 日 1 回。 |

医療用薬は病名記載になっていますが、一般用薬は症状記載が主となっており、直接的な関係がないような記述にはなっています。しかし、**神経細胞活動の是正・調整**などの作用からくる適応は共通しているように思います。**用量**は一般用医薬品らしく医療用の**１/３～１/２量**となっています。

### 2. 根拠となる作用の説明

**①パニオン錠（添付文書のＡＴＰの働きから）**

体のすみずみの血流を増加させ、体内の代謝を活性化します

**②アデホス®（内服薬のインタビューフォームから）**

**【薬理作用】**

(1)血管拡張・血流増加作用、(2)代謝賦活作用、(3)胃運動改善・胃粘液分泌促進作用、(4)内耳機能障害改善作用の４つが上げられています。この内容がパニオンの説明文とリンクしていると思われます。これらの薬理作用は**動物への静脈注射**実験であり臨床用量より多量に用いられています。１例を示すと脳血流増加実験（ネコ；3mg/kg 静注）での作用持続時間は、約**４～３０分**でした。

☛単回静注の場合は**超短時間しか効果がない**点に注目です。持続投与では効果も持続していました。

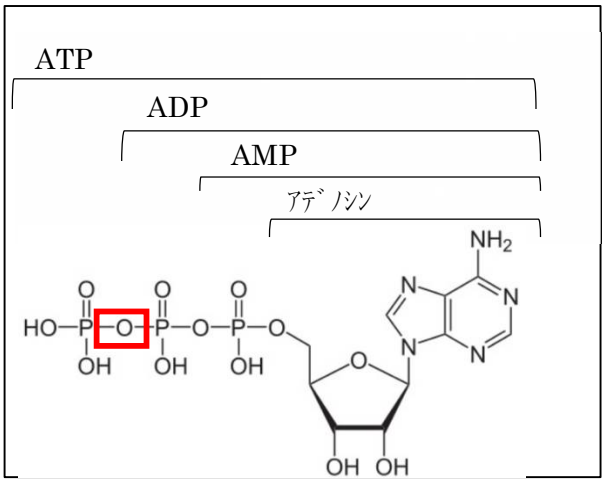
**【臨床試験】**

いくつかの臨床試験が実施されており、メニエール病・内耳障害に基づくめまい（顆粒を用いた２用量間二重盲検法）、メニエル・末梢めまい（顆粒を用いたベタヒスチンとの二重盲検比較試験）、頭部外傷後遺症（プラセボとのクロスオーバー二重盲検法）、心不全（プラセボとの二重盲検法）、慢性胃炎（プラセボとの二重盲検法）などが実施されており、いずれも**アデホス群に有意な効果**があったとしています。

### 3. ＡＴＰの働きとは（構造式は次ページに）

**ＡＴＰ**は一般に**エネルギー物質**と呼ばれていますが、ＡＴＰの**第３番目のリン酸**部分の結合（図**赤枠**）が**高エネルギー結合**をしており、**ＡＴＰからＡＤＰに**分解される際にエネルギーが放出されます。

通常ＡＴＰは**細胞内**で**ブドウ糖**や**脂肪酸**からできた**アセチルＣｏＡ**が**ＴＣＡ回路**に入り**電子伝達系**と連動して合成されます。**細胞内でのＡＴＰの働き**として良く知られているものに**筋肉の収縮**があります。




また**リン酸化酵素（キナーゼ）**が反応する際に利用され様々な**生体反応**や**細胞分裂**にも関わります。さらに**膵臓β細胞**では細胞内で生じた**ＡＴＰ**が**細胞膜にあるＫチャネル**に作用し、そのチャネルを閉鎖して**脱分極**を起こし**インスリン分泌**を促すのもよく知られた機序になります。近年では**細胞外**へ出て**神経伝達物質**として作用する事実が分かってきました。つまり、ＡＴＰは**細胞内部で作用**するものと、**細胞外にでて作用**するものがあり、経口もしくは静注される外から来た**医薬品のＡＴＰ**は**細胞外で作用**するＡＴＰと考えて良さそうです。

## 4. 神経伝達物質としてのＡＴＰなどのプリン体

ここでは神経伝達物質としてのＡＴＰの役割を、その関連物質も含めてラング・デール薬理学(2018年)から引用して紹介しますが、まだ詳細が分かっていない部分も多いようです。

**①ＡＴＰ**：細胞から放出されると相手側の**Ｐ２Ｘ受容体**(7種)に結合する。

例1)**侵害受容器**の**Ｐ２Ｘ$_2$受容体**に作用すると**疼痛**を引き起こす。この疼痛はアスピリンで緩和されるので疼痛にはプロスタグランジンの関与も示唆されている。

例2)**平滑筋**の**Ｐ２Ｘ受容体**に作用すると**Ｃａ$^{2+}$の細胞内流入**が起こり**平滑筋を収縮**させる。

⇒この**ＡＴＰ**は**直ぐにＡＤＰ**へと変換される。

**②ＡＤＰ**：細胞から放出された分とＡＴＰから変換された分が相手側**Ｐ２Ｙ受容体**(14種)に結合する。

例) **血小板**の**Ｐ２Ｙ$_{12}$受容体**に作用すると**血小板凝集**が起こる。**クロピドグレル**(プラビックス®)はこの受容体を阻害して**抗血小板作用**を示す。

⇒この**ＡＤＰ**は**直ぐにアデノシン**へと変換される。

**③アデノシン**：細胞から放出された分とＡＤＰから変換された分が相手側**Ａ受容体**(4種)に結合する。

例1)**気管支Ａ１受容体**に作用すると肥満細胞を活性化し**気管支収縮**に作用し**喘息**を誘発する。
**テオフィリン**で受容体阻害が起こり**喘息症状を改善**する(他の機序にＰＤＥ阻害作用もあり)。

例2)**中枢神経Ａ$_{2A}$受容体**に作用すると**抑制的**な効果を示す。
(1)**テオフィリン**で阻害が起こり**興奮作用**を引き起こす(テオフィリンの副作用の機序)。
(2)**イストラデフィリン(ﾉｳﾘｱｽﾄ®)**で阻害が起こり**運動亢進**して抗パーキンソン病作用となる。

例3)**心臓Ａ受容体**に作用すると**電気伝導抑制効果**(**徐脈**の方向に作用する)。
**ＡＴＰの急速静注**は発作性**頻脈性不整脈**に利用されるが、アデノシンへ変化後の作用である可能性が示唆される(ただし効果持続は**数分内**)。

例4)**血管平滑筋Ａ受容体**に作用すると細胞内で**ｃＡＭＰが増加**して**血管拡張**作用を示す。
**ＡＴＰ製剤**の血管拡張・血流増加作用はアデノシンへ変化後の作用である可能性が示唆される。

☛以上のように、この薬理学書の記載からみる限り**ＡＴＰは平滑筋を収縮**(これが血管であれば血管収縮)、ＡＴＰの代謝物**アデノシンは血管拡張**作用となり、**相反する作用**を示すことになります。しかし細胞外に出た**ＡＴＰ関連物質**は酵素により**素早く分解**されていきますから、**ＡＴＰ**の

血管収縮作用は**ほとんど分からない**位のレベルで、分解物**アデノシン**による血管拡張作用も動物実験からみて実際には**一瞬の出来事**かもしれません。

## 5. ＡＴＰの体内動態

アデホス錠®やアデホス注射®のインタビューフォームから得られた体内動態は以下になります。

**①内服によるＴｍａｘは１時間。　②静注されたＡＴＰは速やかにアデノシンに変換。**

非常に少ない情報しかなかったですが、３）-③アデノシンの例 3)から見ますとＡＴＰ注の頻脈性不整脈への効果は**アデノシンに変化してからの薬効**であり、かつその**作用時間は極めて短い**ことが分かります。つまりアデノシンも急速に次の代謝物**イノシン**に変換されてしまうと考えられます。

## 6. 以上のことから見えてくること

ＡＴＰを内服すると何%が吸収されるかは不明ですが、約１時間後には血中濃度のピークを迎えます。しかし、その後の消失は早く速やかにアデノシンに変換され、さらにそのアデノシンの作用時間も極めて短いため、**ＡＴＰを内服**しても**あっという間に体の中から有効な成分は消えていく**という流れが浮かび上がります。パニオン錠の説明ではＡＴＰが体のすみずみの血流を増加して代謝を活性化するとありますが**ＡＴＰが体のすみずみに行き渡る前に無くなってしまいそう**です。

以上を考えると**組織細胞内で合成されているＡＴＰがあれば十分**でないかと思えてしまいます。となるとパニオン錠はＡＴＰでは効果が期待できないため、他の**４種類のビタミンＢ剤**で効果を出させる薬と言えそうです。さらに言えば**医療用経口薬**も効かないのではないか？という疑問も生じてきます。医療用内服は一般用より**用量が多い**から効くのか？**注射**では直接静脈内に入れ**血中濃度が一気に高くなる**から突発難聴などに有効なのか？そして、何故、**臨床試験では有意に効果が出た**のか？・・・

**（終わり）**

### 【参考のための怪しげな計算式とあくまで個人の感想】

薬として投与されたＡＴＰの数(モル数)と食事で炭水化物を取った時に合成されるＡＴＰの数をざっくりと比べてみようと思います。

①**アデホス**(MW605.2)**1 回 20mg** 服用した時のＡＴＰ数は **33μmol**(0.02g÷605.2)になります。②**ご飯１膳(100g)**を食べた時に、100g のご飯(炭水化物、でんぷん)が全て **100ｇのブドウ糖**(MW180)に消化されブドウ糖の分子数が **556mmol**(100g÷180)となって吸収されたとします。血糖値は食後一時的に上昇しますがインスリンの作用で再び下がり基の値に戻るので、血中に入ってきた 100ｇのブドウ糖は全身の細胞に取り込まれると解釈します。そして細胞内に吸収されたブドウ糖は更に代謝されて**全てＡＴＰに変換**されたとします。**1 分子のブドウ糖**は筋肉で**３６分子のＡＴＰ**が合成可能(条件により数は異なる)なので１００ｇブドウ糖から**２０mol のＡＴＰ**(36×556mmol)が出来ます。

よって**アデホス 20mg のＡＴＰ数**は**ご飯１膳分でできるＡＴＰ数**の**１．６５×１０$^{-6}$倍**(①÷②)という極わずかな数にしかなりません。バイオアベラビリティーの情報はありませんが**吸収されても血中でＡＴＰは速やかに分解**されるので、この**存在比率はさらに小さくなる**でしょう。すべてのブドウ糖がＡＴＰに変換される訳ではありませんから最終的にどうなるか分かりませんが、恐らく**圧倒的に少ない外から加えられたＡＴＰ**に活躍の機会は無いような気がしてきます。また、たとえ食事をしなくても蓄積していた中性脂肪やグリコーゲンからＡＴＰが合成されますから、よほどの栄養障害でも無い限り、外から投与されたＡＴＰの有効利用はない気がします。　**（本当の終わり）**

## 267）検査表付き処方箋　（2019 年 7 月 14 日）

今でこそ全国的には散見されているようですが、我が**富山県**では医薬分業が進まなかった時と同様に私の知る限りは**民間、公的病院含めて発行には至っていません**(保守王国の面目躍如と言った感じでしょうか？)。一方で日本薬剤師会の今後２年間の重点事業「**薬薬連携**の一環として**検査表付き処方箋発行に向けての事業**」に**富山県薬剤師会**が手を上げ、**２つの公的病院**との話し合いが正に行われようとしています。そして、その間隙を突くかのように**済生会富山病院**が８月１日から検査表付き処方箋を発行するという通達を富山県薬剤師会にしてきました。電子カルテ更新に伴っての対応らしいです。

### 1. 検査値の有効活用について

**日病薬会誌 2019 年 7 月号**に**市立札幌病院**が検査表付き処方箋の実態調査した結果を報告していたので、まずその簡単な紹介をしてみます。まさにグッドタイミングの報告と感じました。

①2015 年１月から臨床検査値付き処方箋発行開始(**身長、体重の身体情報**も記載)。

②その後、検査値に関連するような疑義照会件数は少なく、**有効活用されていない**状況が判明。

③近隣薬局との**検査値に関する勉強会を実施**（ほぼ毎月、合計７回）。

④疑義照会がしやすいと考えられる**腎機能に焦点を絞り**、病院採用品のうち腎排泄型薬７９品目の**腎機能別投与量一覧表**を作成し各薬局に配布。

⑤一覧表運用開始前後３ヶ月平均で比較したところ、疑義照会内容の**検査値関連**の照会率は**４倍**に上昇(６件/全 1256 件⇒２４件/1238 件)、**腎機能関連**の照会率は**６．７倍**に上昇(３件⇒２０件)した。

☛この上昇した後の**２０件**という数字は全処方箋枚数２２，１１０枚に対し**０．１%程度**に過ぎません。その数が多いか少ないかの判断は時期尚早と思われますが、勉強会の実施や一覧表の作成によって確実に検査値表が有効活用されてきたという事実は伝わってきます。

つまり、いくら**病院側が良かれと思って**検査表付き処方箋を発行しても、**受け手側の保険薬局側の認識や知識が不足**していると**全く患者さんの役に立てられない**ことを如実に現わしていると言えます。それも一薬局が突出していてはだめで、各保険薬局、各保険薬剤師の認識と知識が**平均的にレベルアップ**していないと意味がありません。

### 2. 腎機能関連臨床検査値の有効利用

市立札幌病院の報告にあったように、**腎機能関連臨床検査値**は他の検査値と異なり、腎機能低下者の薬理作用の延長型副作用発生リスクの指標になったり、適正な投与量を求める際の指標にもなり、**薬剤と関連性が最も深い検査値**とも言えます。本ニュースでも過去に 105 号～107 号、109 号その他幾度となく取り上げてきたテーマです。

私自身が済生会富山病院の患者でもあるため、先日受診した際に診察室前にお知らせと共に処方箋のひな形がカラー印刷で掲示されていました。公開される検査値一覧は文字が潰れて読み取るのに苦労しましたが、基本的な検査値は記載されているようです。腎機能関連では**ＣＲＥ**(血清クレアチニン値)と**ＢＵＮ**(尿素窒素)が読み取れました。**腎排泄型薬**の用量設定では基本的に**Ｃｃｒ(クレアチニンクリアランス)別**に投与量が決められ、添付文書の「**用法用量に関連する使用上の注意**」に記載があります(中にはエリキュース®のようにＣＲＥで制限のある薬剤もあれば、ミネブロ錠やメトアナ配合錠のようにｅＧＦＲで制限のある薬剤もあります)。しかし検査表には**Ｃｃｒの記載は無さそう**でした。**市立札幌病院**の場合も**Ｃｃｒの記載はありません**が、**身長や体重**の身体情報が**ありました**。一方の**済生会富山病院**ではその記載は**無いよう**です。

## 3. どのように活用するか

「**薬剤師は薬を副作用の側面からまず見ていくべきだ**(山本雄一郎著:今さら聞けない実践薬歴より)」という視点から患者さんのために検査値を有効利用していく必要があります。

**①多忙な業務の中で容易に、どれが腎排泄型薬剤なのかを知る(重要な薬は覚えてしまおう)。**

これは各薬局で工夫するしかないでしょう。いちいち添付文書を拡げていても作業効率が悪いので**「腎機能別薬剤投与量 POKETBOOK(日本腎臓病薬物療法学会編集、じほう、2018 年)」**の一覧表から自分の薬局で繁用される薬剤を抽出し電子薬歴の薬品名の横に付記する。以前、私がパートで入っていた薬局では投与量変更のある薬剤には院内薬品名に**【腎】**という記号を付記させて頂きました。

**②患者さんの腎機能低下状態を知る。**

**(1)ｅＣｃｒを求める（ｅは推算という意味で、実測値ではなく計算で求めた値という意味）**

検査表の**ＣＲＥ**を利用するわけですが、投与量と関連付けするためには**Ｃｃｒ**を導き出す必要があります。一般には **Cockcroft-Gault の式**で計算します(本ニュースでも何回か登場していますが)。

**男性のｅＣｃｒ(mL/分)＝(１４０－年齢(歳))×体重(kg)÷(７２×ＣＲＥ)**

**女性のｅＣｃｒ(mL/分)＝男性のｅＣｃｒ(mL/分)×０．８５**

☛ここで年齢は処方箋から、ＣＲＥは検査表から分かりますが、**体重**の情報は済生会富山病院の場合記載がありませんから、**患者さんとのインタビューで聞き取る**ことになります。

**(2)ｅＧＦＲを求める（１８歳以上が対象）**

一般に ｅＧＦＲの方がより実際の糸球体ろ過量を反映する推定式とされていますが、これでも**７５%の症例が実測ＧＦＲ±３０%の範囲に入る程度の正確度**とされているので、あくまで目安と考えるべきで、ｅＧＦＲを利用した場合でも後のフォローが重要になります。

**男性のｅＧＦＲ(ｍＬ/分/1.73m²)＝１９４×ＣＲＥ$^{-1.094}$×年齢(歳)$^{-0.287}$**

**女性のｅＧＦＲ(ｍＬ/分/1.73m²)＝男性のｅＧＦＲ(ｍＬ/分/1.73m²)×０．７３９**

式から分かるようにｅＧＦＲの場合は**体重の情報が必要ない**代わりに計算が煩雑にはなります。また１．７３ｍ$^2$は**身長１７４ｃｍ、体重６３ｋｇの人**の体表面積で、算出したｅＧＦＲの値はこの体型・体格の人に換算した際の糸球体ろ過量となります(**体表面積を補正した値**と呼ばれる)。添付文書の用法用量で ｅＧＦＲの記載が１．７３ｍ$^2$ で記載されていれば、このまま利用します。

**(3)ｅＧＦＲ(ｍＬ/分/1.73m²)からｅＣｃｒ(ｍＬ/分)を推測できるか**

一般に用量はＣｃｒ別に記載されていますので、ｅＧＦＲの値をそのまま使用するのは不都合ですから、その人個人の**体表面積を補正しない値に変換**する必要があります。

**ｅＧＦＲ(mL/分)= ｅＧＦＲ(mL/分/1.73m²)×個人の体表面積(m²)÷1.73m²**

**※個人の体表面積(m²)=0．007184×身長(cm)$^{0.725}$×体重(kg)$^{0.425}$**

**実測Ｃｃｒ(mL/分)=ｅＧＦＲ(mL/分)÷０．７１５** の式で換算も可能になりますが、**身長や体重**の情報が必要になりますから、患者さんから**体重**だけを聞き出して **Cockcroft-Gault の式**で**簡単に算出**した方が実際の業務上では簡便で有用だと思われます。

**③最後に患者さんのＣｃｒと投与量が腎排泄型薬のＣｃｒ別投与量と比較して適切かを確認する。**

（終わり）

## 266）ω３系脂肪酸製剤の作用機序とは　（2019 年 6 月 30 日）

次回の症例検討会のテーマが脂質異常症なのですが、治療薬の作用機序で私にとって今一つ理解できないのがω３系脂肪酸製剤(イコサペント酸エチル「**EPA**」やドコサヘキサエン酸エチル「**DHA**」)です。今回はそのＥＰＡの話題になります。

### 1. ロトリガ®(ｲｺｻﾍﾟﾝﾄ酸ｴﾁﾙとﾄﾞｺｻﾍｷｻﾝｴﾝ酸ｴﾁﾙ配合剤)での作用機序の説明紹介

最近の添付文書には珍しく(？)薬効のみで作用機序が記載されていません。そこでインタビューフォームをみると作用機序の図が書いてあり、説明文では以下のようになっています。

**①トリグリセライド(ＴＧ)合成の抑制**

(1)脂肪酸合成酵素やＴＧ合成酵素の活性化を抑制し、ＴＧ合成を抑制

(2)β酸化を亢進し、脂肪酸の代謝を促進することで、ＴＧ合成を抑制

**②ＶＬＤＬ代謝の亢進**

(3)リポ蛋白リパーゼ(LPL)の活性を亢進することでＴＧの代謝を促進してＶＬＤＬの異化亢進

**③質の改善**

(4)ＣＥＴＰ(ｺﾚｽﾃﾛｰﾙｴｽﾃﾙ転送蛋白)の発現を抑制してsdＬＤＬを低下し、ＨＤＬを増加する。

以上のように中性脂肪関連酵素を抑制もしくは亢進すると記載はありますが、他の脂肪酸と同じような構造を持つEPAやDHAが各酵素に何故、選択的に作用するのかの説明はありません。

### 2. ＥＰＡと他の脂肪酸との構造上の違い・・

体内で多く存在している脂肪酸は**ステアリン酸**(18：0)、**オレイン酸**(18:1)、**パルチミン酸**(16：0)です(ｶﾞｲﾄﾝ生理学第 13 版)。**ＥＰＡ**は必須脂肪酸**αリノレン酸**(18:3)から体内合成される炭素数 20 個、二重結合数は 5 個の**ω３系**(cis 構造の二重結合開始がメチル基末端から**３番目**)の**不飽和脂肪酸**(二重結合がある脂肪酸)です。**ω６系**不飽和脂肪酸(二重結合開始が**６番目**)は必須脂肪酸**リノール酸**(18:2)から合成される一連の脂肪酸で**アラキドン酸**が生理上重要と思われますので下記に構造を示します。

**パルチミン酸(16：0)**　$CH_3$-$(CH_2)_{14}$-COOH　←(16：0)は炭素 16 個、二重結合 0 個の意味です。

**ＥＰＡ(20：5)**　$CH_3$-$(CH_2$-CH=CH$)_5$-$(CH_2)_3$-COOH

**アラキドン酸(20：4)**　$CH_3$-$(CH_2)_3$-$(CH_2$-CH=CH$)_4$-$(CH_2)_3$-COOH

それぞれ構造は若干違いますが体内動態は同じなので一般的な脂肪酸の体内動態を再確認します。

### 3. 脂肪酸の体内動態

**①吸収過程**

脂肪酸は食事では脂肪分として**中性脂肪**(トリグリセリド：TG)の形で摂取されます。消化管で**胆汁酸**と**レシチン**により**乳化**され微細化されたものが膵臓**リパーゼ**により**脂肪酸**と**グリセオール**(正確には **2-ﾓﾉｸﾞﾘｾｵｰﾙ**の形)に分解されて小腸細胞内に取り込まれます。

**②小腸細胞内での出来事**

小腸細胞内にあるＴＧ酵素系により**脂肪酸**は再びグリセオールと結合して**中性脂肪**に戻り、コレステロール、リン脂質、アポ蛋白Ｂなどと集合体(**カイロミクロン**)を形成して**リンパ管**内に移行してやがて**静脈**と合流し**全身**を巡ります。☛ＥＰＡはエチルエステル製剤なので小腸で**脱エステル化**を受け、脂肪酸の形となり**中性脂肪に**姿を変えます。以降は**一般の脂肪酸と同じ行動**をとることになります。

**③循環系での出来事**

血流に乗っていた**カイロミクロン**は各組織の**血管壁**に発現しているＬＰＬ(リポ蛋白リパーゼ)の働

きにより内部の**ＴＧが再び分解**され**脂肪酸**と**グリセオール**に分離し各組織に吸収されます。**ＴＧpoor** のカイロミクロンは**カイロミクロンレムナント**となり肝臓の専用受容体から**肝臓内**に取り込まれます。

**④肝臓や筋肉での脂肪酸の動態**

肝臓や筋肉ではブドウ糖や脂肪酸の代謝で**アセチルＣｏＡ**ができています。これはＴＣＡ回路に進みＡＴＰ合成に役立ちますが、**脂肪酸合成酵素**系を利用して**脂肪酸を合成**することもできます。さらに**脂肪酸**から**ＴＧ合成酵素**系を利用して**ＴＧ**を合成し、コレステロール、リポ蛋白質と一緒になり**ＶＬＤＬ**となって血中へと放出される流れもあります。さらに**筋肉**では**脂肪酸**を**β酸化**して大量の**ＡＴＰ合成**をすることも可能です。**β酸化**は脂肪酸の長鎖を**２個の炭素**ごとに切り取り**アセチルＣｏＡ**を作り出す反応でした。ちなみに途中に二重結合(不飽和)があろうと奇数の炭素鎖であろうとβ酸化は可能です。

**⑤ＨＤＬの話（一見、ＴＧとは関係なさそうですが）**

**ＨＤＬ**は主に**肝臓**、一部小腸からコレステロール含有量の少ない**前駆体**の形で血中に放出されて末梢組織を回る間に組織からコレステロールを引き抜きながら**ＨＤＬ３⇒ＨＤＬ２**と次第に**コレステロール Rich** な状態に変化して肝臓の専用受容体に結合して**肝臓内に**取り込まれます。また一部の**ＨＤＬ２**は**コレステロールエステル転送蛋白(CEPT)**を介して**ＶＬＤＬ**や**ＬＤＬ**に**コレステロール**を送り込み、代わりに**ＴＧを受け取り**ます。そして**ＴＧrichＨＤＬ**は肝臓の専用の受容体を介して**肝臓内に**取り込まれます。

## 4. ＥＰＡは自己犠牲型薬剤？

ＥＰＡも数多くある脂肪酸の１つなので、３）項の**赤色で示した酵素系**の働きを受けて代謝され、やがてリン脂質の構成要員となり細胞膜に取り込まれたり、β酸化で代謝されて消えて無くなります。

一方でＥＰＡは**赤色の酵素系を抑制または亢進**する作用があるわけですから、ＥＰＡは自らの代謝にも影響を与えながら薬効を果たすという自己犠牲型のお薬と言えるかもしれません。

## 5. ＥＰＡの作用機序をもう少し調べてみると

生理学や薬理学の教科書を見ても機序が分からないので文献検索をかけてみると、いくつか機序にからむ記事が出てきました(今回参考にした文献は PubMed 検索 PMID:25255786。培養細胞系実験)。

細胞核内には**ｍＲＮＡ転写に影響する受容体**がいくつか存在しています(ステロイドの核内受容体等)。その中に**ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(ＰＰＡＲ)**があります。**α、β、γ** の３種類があり**脂質代謝に関わる酵素の遺伝子制御**をします。**ベザフィブラート系**薬が**ＰＰＡＲα**に結合して脂質代謝を制御する蛋白質を発現して中性脂肪値を下げる機序は有名です。**刺激物質(リガンド)**はベザフィブラートだけではなく**脂肪酸**もその一つです。**ＥＰＡ**の機序もベザフィブラートと同様に**ＰＰＡＲα に結合**して関連する遺伝子部分のｍＲＮＡ転写を促進し発現した蛋白質が３）項で示した酵素系に作用(もしくはそのもの)しているようなのです。ちなみにﾋﾟｵｸﾞﾘﾀｿﾞﾝは PPARγに作用しｲﾝｽﾘﾝ抵抗性を発揮します。

参考にした文献によると、**すべての脂肪酸**が何らかの影響を**ＰＰＡＲα** に与え、その種類によっては反応を**促進**するし、**抑制**もする、または**影響しない**脂肪酸もあります。**ＥＰＡは低濃度では活性化、高濃度で抑制**となる分類と紹介されており、**脂肪酸**は**核内(遺伝子発現レベル)**で実は**トンデモナイこと**をしているのだと知り正直びっくりしました。これ以上の深入りはしない方が無難なようです。数ある脂肪酸の中で**たまたま中性脂肪を下げる効果があった**のが**ＥＰＡ**や**ＤＨＡ**だったのでしょう。

（終わり）

## 265）朝から夕への用法変更は妥当か？　（2019 年 6 月 27 日）

**・８８歳男性Ａ氏、施設入所で、常時おむつを利用。**
**・前立腺肥大にてナフトピジルを１回５０ｍｇ、１日１回朝食後に服用。**
**・紹介病院から数年にわたり漫然と投与が継続されている様子あり。現在、別病院の往診対象患者で、保険薬局の薬剤師が訪問指導中。**

ある日、上記の患者さんの担当薬剤師Ｄさんから相談を受けました。併用薬、病歴など詳細を私は聞いておりませんが、彼女の話を基にして少し経緯を創作してみました。

### １．施設職員Ｂさんの憂鬱

最近、Ａ氏の夜間排尿量が多いのよね。おむつも確実に重くなっているし、おむつ交換も頻繁にしないといけないから、職員の少ない夜間の負担が大変だわ。薬の効果が夜には切れているみたいだから、ナフトピジルを朝から夕に変更してみたらどうかしら。早速、往診医師に提案書を送ってみよう。

**提案書要点**：Ａ氏の夜間尿量が多くなり、職員数の少ない夜間のおむつ交換も負担になってきているので、利尿薬のナフトピジルを朝から夕に服用時間の変更をしてもよろしいでしょうか？

### ２．主治医Ｃ氏の戸惑い

ナフトピジルはそもそも利尿薬ではないし、たとえ利尿薬だとしても夕に変更するとますます出てしまうし、何を言っているのか分からないなあ。おむつで何とかなっているのだから現在のままで問題は無いと思うけどなあ。

### ３．保険薬局薬剤師Ｄさんの戸惑い

（施設職員のＢさんからナフトピジルを朝から夕に替えてもらうように薬剤師さんからも医師に提案してもらえないかという相談を受けました）ナフトピジルはα１遮断薬だから前立腺肥大で尿道の通りが悪くなった状態を改善して尿の通りをよくする薬だし、夜間になるとむしろその効果が薄れて尿量は減るんじゃないかしら。今度、泌尿器外来受診予定があるそうだから、そこまで辛抱できないのかしら。でも、Ｂさんからの夜間対策の要望も無視はできないし、かと言ってＣ医師に夕に変更してもらう合理的な説明もできないし・・・（と迷ってしまいました）。

というざっくりとした内容ですが、どのような対応が良いのでしょうか？

**①メーカーに確認して夕食後投与での有効性のデータを出してもらい、医師に提案する。**
**②泌尿器科受診を前提にして施設職員が納得する投与法に当面だけ変更してもらう。**
**③泌尿器科受診まで現在のままの処方にしましょうと施設職員を説得する。**
**④その他、私には別に妙案がある。**

我々は薬剤師ですから、まずは薬からアプローチする必要があります。

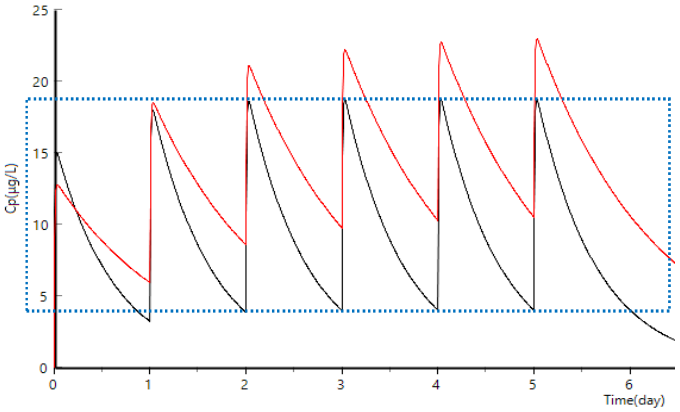
**基本：ナフトピジル（先発薬フリバスＯＤ錠Ⓡ）について確認してみます。**

**用法用量**：１日１回食後２５ｍｇから開始し、効果不十分時には５０～７５ｍｇに増量。
**機序**：前立腺および膀胱頸部のα１受容体を遮断し、尿道の通りを良くして尿を出しやすくする。
**薬物動態**：最高血中濃度到達時間；０．７５時間、血中濃度半減期；１０．３時間
尿中未変化体排泄率；０．０１％以下、代謝；主にＣＹＰ２Ｃ９、３Ａ４。

肝消失型薬剤(肝障害時には健常人と比較してCmaxが２倍、AUCが４倍)

**応用**：定常状態について：投与間隔÷半減期＝２４時間÷１０．３＝２．３(＜３なので**定常状態有り**)
定常状態到達時間は４～５半減期後なので約４６時間後(約２日後)になる。
☛この薬は定常状態があるので一般的には２日以降は１日中安定した薬効があると考えます。

**・ナフトピジルの血中濃度推移のシミュレーション**：上記のパラメーターを基にシミュレーションしてみました(**黒線**)。そして**青い点線**が**定常状態の上下動区域**で、この辺りをキープしていれば薬効があるだろうという領域です。とは言え、朝服用したナフトピジルが夜間にはかなり濃度が下がり効きが弱くなっている(≒尿が出にくくなっている)と思われるので、A氏の症状とは矛盾します。




**・A氏は８８歳の高齢でした。**当然、彼の若い時と比べて薬の**吸収量や代謝量・排泄量は落ちている**はずです。高齢者の場合、差し引き**体内に蓄積される量が多くなる**と言われています。一般に**半減期の４～５倍で体内から薬物が消失**するとされますが、**高齢者の場合には１０半減期は必要**という話もあります(山本雄一郎著：「現場で役立つ実践薬学」の１７ページ)。

☛そこで半減期が**若年者の２倍**(ここでは２０時間)になったとしてシミュレーションをしたものが上図の**赤線**になります。ここでは吸収率を黒線と同じにしましたが、血中濃度は**高めの濃度で上下動**をしていきます。しばらく泌尿器関係は放置状態だったというA氏のナフトピジルの血中濃度も実際には**かなり高めを上下動**しているのではないでしょうか？(Qflex ソフト利用)

**考察**：夜間もかなり薬効が出ていることになり、睡眠中の**無意識状態での尿道の開きやすさ**は**尿量の増加**につながると考えても間違いではないような気がします(この辺りは私の想像です)。日中は本人の意識もあるので、ある一定時間排尿を我慢できたりして尿量の抑制が図れていると考えるのも可能でしょう(これも私の想像)。また日中の血中濃度が治療域以上に高くなっている可能性があるので**α１遮断作用による過剰な副作用**が日中に出ていないかも押さえておきたいポイントです(例えば低血圧傾向、ふらつき、過剰鎮静など)。そう考えてくると薬剤師から医師への提案はおのずと決まってくるような気がします。

**結論**：④その他の妙案として「**ナフトピジルを減量する**」です。当たり前の結論と言ってしまえばそれまでですが「やっぱり最初から朝から夕への変更の提案はないよねえ」と担当薬剤師のDさんと話をしながら減量の提案の方が薬剤師として医師に報告しやすいという結論になりました。

ちなみに**①メーカーさんに確認**したところ「夕食後投与で尿量が減少したという報告がある」そうです。その資料が届くには数日かかるようでしたが、まずは理論的、薬学的にアプローチしていきたいと思った案件でした。　(終わり)

## 264)オルメサルタンで色がつく　（2019年6月26日）

ある薬局さんを訪問した時、**メトホルミン**と**オルメサルタン**の一包化指示が出た患者さんがいて、変色するから一包化はできない・・という話題で盛り上がっていました。今回はこの話題。

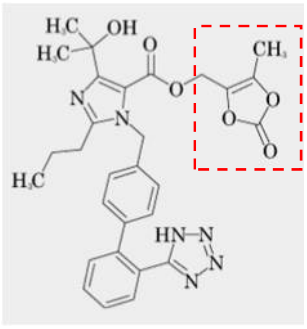
### 1. オルメサルタンとメトホルミンの配合変化

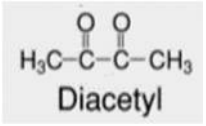
先発薬「オルメテックＯＤ錠」の添付文書を見ますと最後の最後５ページ目の「取り扱い上の注意」に「**高温多湿条件下で本剤をメトホルミンやカモスタットと一包化するとメトホルミンやカモスタットが変色するので一包化はしないように**」との記載があります。

当然、ジェネリック薬でも同様の注意があり、さらに配合試験結果を公開しているメーカーさんもあります。また、**２０１５年**６月号の日経ＤＩデジタルではオルメサルタン配合剤のレザルタス配合薬®とメトホルミンを一包化して変色したという**監査での見落とし注意**記事も掲載されていました。つまり話題としては**「古くて今さらなんですが・・・」**という話をあえて取り上げてみました。

### 2. オルメサルタンの製剤的特徴

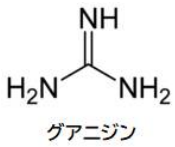
成分名はオルメサルタン・メドキソミル**(右図)**でエステル化合物となっています。服用後、消化管、門脈血、肝臓において**加水分解**されて、活性体オルメサルタンとなって降圧作用を発揮します。一方、赤色四角で囲んだ部分が**メドキソミル**部分で、これが開環しながら変化し途中**ジアセチル(下図)**という揮発性の物質が生成し、特有の**ヨーグルト臭**になると言われています。この変化は体内ばかりでなく**製剤の中でも**少なからず起こっているため、人によってはオルメサルタンが不快な臭いとなって感じられるようです。

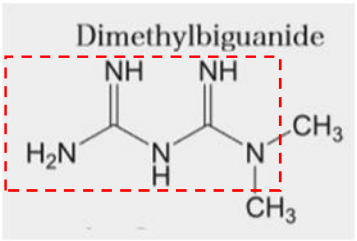





### 3. メトホルミンの製剤的特徴

一般名は**メトホルミン**(化学名：**ジメチルビグアナイド**)で、２個の**グアニジン**(右図)が１つに縮合し２個のメチル基が付いた形をしています(下図)。点線で囲んだ部分を**ビグアナイド基**と仮に呼びますが、この部分とオルメサルタン由来の**ジアセチルが反応**することで**黄変色**するとされています。

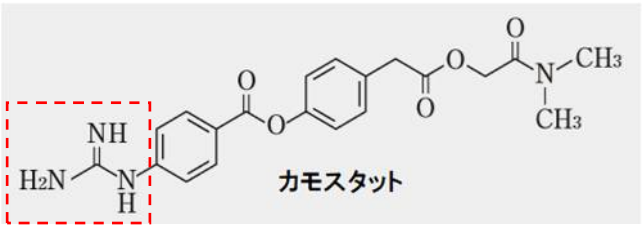



しかし、ジアセチルとビグアナイド基があるだけでは反応せず、**高温多湿の条件**が必要とされています。いくつかのジェネリックメーカーさんの配合試験は、**４０℃、湿度が７５％**という条件で実施され、その結果からみますと、早くて**２～３日**、遅くとも**１週間**でごく**薄い黄色**への変化が**メトホルミン錠側**で見られ、１ヶ月程度で**黄変**します。一方のジアセチルを放出している側の**オルメサルタンの変色はありません**。また同時に実施された**室温での実験では変化はなかった**とされています。変色したメトホルミンに効果があるのか、何か副作用を引き起こすのかの詳細は不明ですが、患者さんに怪しげなものを与えるようなことをしてはいけないでしょう。

### 4. カモスタットメシル酸(フオイパン®)の場合

同様の配合試験結果から、**高温多湿条件下**でオルメサルタンには変化なく、**カモスタット**に**１ヶ月後ごく薄い紅色**に変化したとしています。こちらも**室温条件では変化はありません**でした。カモスタットではビグアナイド基ではなく似た構造の**グアニジノ基**(右図)が端についており、ここに**ジアセチルが反応**すると考えられています。



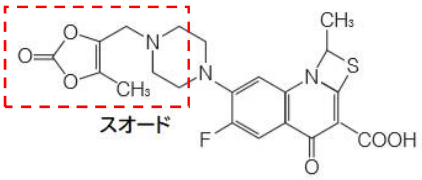
## 5. 同じような構造をもった薬剤は他にないのか？気になるところです。

そこで SAFE-DI(アルフレッサ社)を利用して全文検索で 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol(ﾒﾄﾞｷｿﾐﾙ部分に相当)、biguanide、guanidino で検索してみたところ下記のようになりました(検索漏れはご容赦)。

**項目の意味**　・**位置**：ビグアナイド基やグアニジノ基の位置が構造の**端**にあるか**途中**にあるか

・**注意**：オルメサルタンとの**一包化注意記載**があるか無いか

**①メドキソミルの検索結果：オルメサルタン**とその配合錠、**スオード®**が出ました。スオードには注意はありません。体内では代謝により**ジアセチル**が生じるようですが、オルメサルタンのような**エステル結合になっていない(右図四角部)**ため**製剤中ではかなり安定**で**ジアセチル生成は無視**できるのではないかと考えられました。




**②ビグアナイド基の検索結果（知識として無関係と思われる消毒液まで含めました）**

| 商品名(一般名) | 位置 | 注意 | 商品名(一般名) | 位置 | 注意 |
|---|---|---|---|---|---|
| ジベトス/ジベトンＳ錠(ﾌﾞﾎﾙﾐﾝ) | **端** | **有り** | ヒビテン消毒液(ｸﾛﾙﾍｷｼｼﾞﾝ) | 途中 | 無し |
| マラロン配合錠(内ﾌﾟﾛｸﾞｱﾆﾙ) | 途中 | 無し | オラネジン消毒液(ｵﾗﾈｷｼｼﾞﾝ) | 途中 | 無し |

☛ビグアナイド系**ジベトス/ジベトンＳ**のシェアは少ないとは思いますが**気をつけましょう**。マラロンは抗マラリア薬で一包化はまずありえず、また途中にある対象基が反応するかどうか不明です。

**③グアニジノ基の検索結果（知識として無関係と思われる吸入薬、注射薬も含めました）**

| 商品名(一般名) | 位置 | 注意 | 商品名(一般名) | 位置 | 注意 |
|---|---|---|---|---|---|
| アルギU注、顆粒(ｱﾙｷﾞﾆﾝ) | **端** | 無し | ウルグート/ロンミール Cap (ﾍﾞﾈｷｻｰﾄ) | **端** | 無し |
| イナビル吸入(ﾗﾆﾅﾐﾋﾞﾙ) | **端** | 無し | リレンザ吸入(ｻﾞﾅﾐﾋﾞﾙ) | **端** | 無し |
| ラピアクタ注(ﾍﾟﾗﾐﾋﾞﾙ) | **端** | 無し | スパニジン注(ｸﾞｽﾍﾞﾘﾑｽ) | **端** | 無し |
| スロンノン/ノバスタン注 (ｱﾙｶﾞﾄﾛﾊﾞﾝ) | **端** | 無し | エフオーワイ注(ｶﾞﾍﾞｷｻｰﾄ) | **端** | 無し |
| フサン注(ﾅﾌｧﾓｽﾀｯﾄ) | **端** | 無し | | | |

☛**ウルグート**は対象基が端にあるので反応しうる気がします。カプセル剤なので中身の変化が分からないだけかもしれませんから、注意は必要かもしれません。アルギ顆粒は特殊な適応(先天性尿素サイクル異常症等)のため一包化自体がほぼ問題にならない印象があります。

☛**余話**：イナビルとリレンザの構造の一部がメトキシ基か水酸基だけの違いなだけでほぼ同構造のためどちらかにアレルギーがあるともう一方は利用できない可能性が高くなります。

**④メトホルミンの配合錠（(　) 内は配合相手薬）**

・一包化注意記載あり：イニシンク(ｱﾛｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ)、メトアナ(ｱﾅｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ)、メタクト(ﾋﾟｵｸﾞﾘﾀｿﾞﾝ)

・一包化注意記載無し：エクメット(ﾋﾞﾙﾀﾞｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ)

☛エクメットに関しては、配合したところ不都合はなかったというメーカーからの回答があったという情報もありますが詳細は不明です。起こりうると考えた方が無難でしょうか？

(終わり)

## 263）てんかんと登校問題　（2019 年 6 月 19 日）

今回の話題は、ある薬局の薬剤師さんからの問い合わせからです。『夜間てんかん発作時に**ダイアップ坐薬（ジアゼパム）**を頓用で利用している学童のお母様からの訴えで、ダイアップ坐薬を使用した翌日はダイアップ坐薬による**呼吸抑制が心配**なので**登校させないで欲しい**と小学校から言われたそうです。果たして、翌日まで呼吸抑制を問題にすべきなのでしょうか？』という質問でした。

発作がどの程度の発作なのか詳細は分からず、小学校側のこれまでの歴史の中でそういうルールがあるのかどうかの詳細も不明で何とも言えないのですが、とりあえず**ダイアップ坐薬の薬としての性質を抑えておく**ことにすれば今後の対応に役立つのかもしれないと思い、ダイアップ坐薬ならびにその周辺の知識をまとめてみました。

ちなみに私の娘が特別支援学校の教諭を５年前までやっていたので、話題を拡げて一般的なてんかん発作後の対応について聞いてみると、ハッキリ覚えていないが親と医者の許可があれば受け入れていた気がするとの返事がありました。どうやら学校によって受け入れは異なるようです。

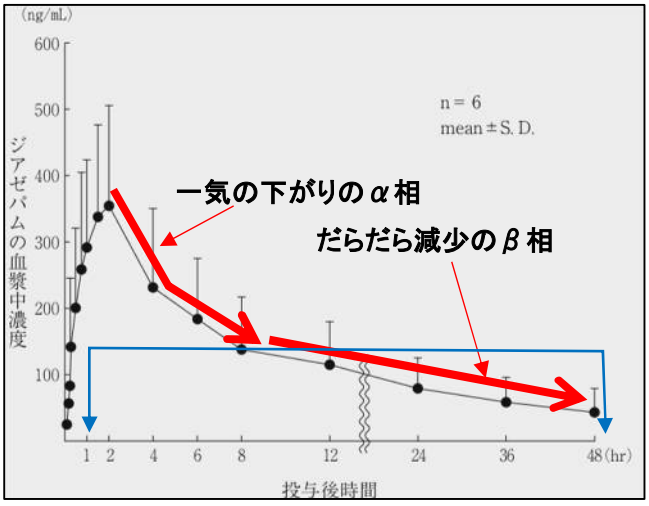
### 1. ダイアップ坐薬の適応・用法用量

小児の熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善。通常ジアゼパムとして１回０．４～０．５ｍｇ/ｋｇ体重を１日１～２回、直腸内に挿入。適宜増減するが１日 1ｍｇ/ｋｇは超えない。製品としては４ｍｇ、６ｍｇ、１０ｍｇの３規格があります。

患児は体重２０ｋｇで６ｍｇ坐薬を利用しているため、少なめの処方にはなっています。

### 2. ダイアップ坐薬の体内動態について

翌日までどの程度の影響があるかの指標になります。インタビューフォームによると最高血中濃度到達時間は１．５時間、血中濃度半減期（β相）は**３３時間**となっていますから、夜間挿入してから**日中はピーク時の半分以上**の濃度が存在している計算になります。ただし**２コンパートモデルでのβ相**の半減期の記載がありますから、最初一気に下がり、その後だらだらと減少していくと考えられ**午前中には半分以下**に到達しているかもしれません（右図参照）。とは言え、頓用での１回使いとしても、意外と翌日まで何らかの影響が残りそうな血中濃度の動態です。



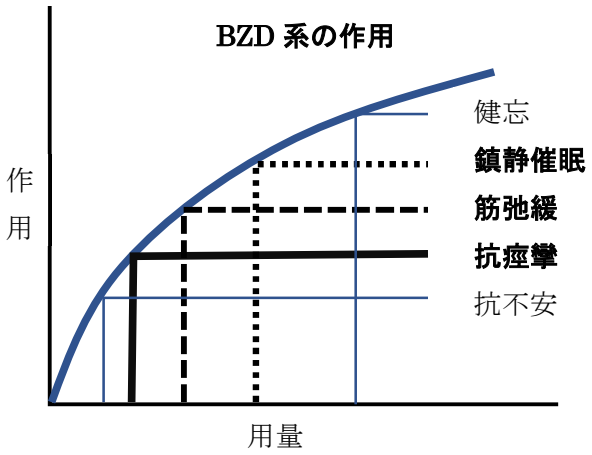

### 3. 有効血中濃度を知る

インタビューフォームによると治療上の**有効な血中濃度の下限は１５０ｎｇ／ｍＬ**となっています。前図の青い線より下では抗てんかん作用が期待できない濃度域となります。夜中の１２時頃に坐薬を投与すると午前８時以降には抗てんかん作用を期待できないレベルに血中濃度は下がっていることにはなります。

### 4. 抗てんかん作用と呼吸抑制作用について

ベンゾジアゼピン系薬は用量と作用に違いがあることが知られています。山本雄一郎著：薬局で

使える実践薬歴 2017 年に掲載されている**用量–作用曲線**は右のようになっています(著作権問題に触れるかもしれないので転記した形にします)。おおまかな図ですが**筋弛緩作用**や**鎮静催眠作用用量**レベルが**呼吸抑制**の原因となるのであれば、**抗痙攣作用≒抗てんかん作用**と考えると抗てんかん作用を期待する用量では**呼吸抑制を引き起こす用量に到達していない**となります。かつ本患児の処方量は少なめなので呼吸抑制はなおさら起こりにくい・・もちろん個人差は大きいので一般論としての話になります。




## 5. ダイアップ坐薬による呼吸抑制の頻度は？

次に実際にダイアップ坐薬で呼吸抑制はどの程度の頻度で起きうるかの問題です。添付文書には**重大な副作用**に頻度が不明ながら**呼吸抑制**が記載されています。しかし、慢性気管支炎などの**呼吸器疾患患者に用いた場合**という但し書付きになっています。この患児に呼吸抑制になりやすい呼吸器系疾患の下地があるかどうかも判断材料になるかもしれません。

さらにインタビューフォームの副作用の項目を見てみますと、承認時(３８２例)と使用成績調査期間(４１７８例)の合計**４５６０例**の報告が掲載されており、**呼吸抑制例は１例**のみとなっています(0.02%)。関連するかどうか分かりませんが喘鳴例は 9 例(0.2%)となっています。また筋弛緩作用(当然中枢抑制作用の影響も考えられますが)も関連していると思われる**ふらつきは 229 例(5%)**と多くなっていますから、ダイアップ坐薬の筋弛緩作用ならびに中枢抑制作用は気管支平滑筋系より骨格筋系に大きな影響を与える可能性が示唆されます。

## 6. 対　応

以上が薬剤師として抑えるべき点かなと私が思いついたダイアップ坐薬の性質になります。この性質を念頭に置いて、今後の対応に当たることになります。

とは言っても患児個人の問題に薬剤師として立ち入るには限界があり、個々の問題にはやはり主治医の介入が必要でしょう。話を聞いた時点では主治医の診断書があれば大丈夫かなと思ったのですが、そうであれば既に学校側から親御さんにその旨の連絡が行っているはずなので、学校側の過去の歴史・経験に基づく規則なのかどうか、色々と複雑な問題をはらんでいそうな事案でした。

その後の経過はまだこれからのようです。

（終わり）

## 262）ＳＵ薬とＤＰＰ-４阻害薬の安全性比較　（2019 年 6 月 18 日）

つい最近、米国糖尿病学会学術集会（ＡＤＡ2019）の紹介記事の中で『**スルホニルウレア薬(SU 薬)のグリメピリド(アマリール®)とＤＰＰ－４阻害薬のリナグリプチン(トラゼンタ®)で安全性比較試験を実施したところ、心筋梗塞、脳卒中、心血管死、総死亡の発生で群間での有意差はなかった(ハザード比０．９８、９５．４７%信頼区間０．８４-１．１４、P<0.0001)。一方で低血糖の発生はリナグリプチンで有意に低かった(ハザード比０．２３、９５%信頼区間０．２１-０．２６、P<0.0001)**』という記事を見かけました。その他のデータは略しますが、今回はこの周辺のお話。

### 1. スルホニルウレア薬と心血管系障害による死亡率について

この話題は古く１９６０年代**トルブタミド**(ﾗｽﾁﾉﾝ®；2015 年に発売中止)で報告されており、今でもグリベンクラミド(ﾀﾞｵﾆｰﾙ®等)、グリクラジド(ｸﾞﾘﾐｸﾛﾝ®)、グリメピリド(ｱﾏﾘｰﾙ®)の添付文書の薬物動態の項目の前にある「**その他の注意**」で“**スルホニルウレア薬（トルブタミド１日１．５ｇ）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して、心臓血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある**」として心臓血管系への悪影響を示唆する項目があるものの、いずれの薬剤も禁忌、使用上の注意、重要な基本的注意にも一切心臓血管系への注意書きは記載されていません。

### 2. ＳＵ薬への心臓への影響について

トルブタミド以外のＳＵ薬で慎重投与への注意書きが無いからと言って決して安全ではなさそうです。山本雄一郎著「**薬局で使える実践薬学** 2017 年 360ｐ」を覗いてみましょう。この本は保険薬局薬剤師の皆さんにはお馴染みの本だと思うのですが、**かなり薬学っぽく？**て読み切れないという薬剤師の方もおられるようです。私もその一人ですが頑張ってみてみましょう。この 360p の章では、**心筋梗塞**が起こる前に先行する**軽い虚血状態**があり、その虚血状態の存在が心臓に、その後に起こるさらなる虚血状態への進行をある程度防ぐという**心保護作用の存在**（虚血プレコンディショニング）を紹介しています。さらに**ＳＵ薬**がその**心保護作用を阻害**するため**心臓血管障害が起こりやすくなる**というのです。

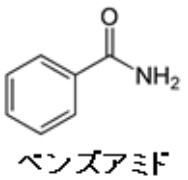
その説明のために一つの文献(PubMed 検索 ID⇒PMDI:16634115)を引用し、**グリベンクラミド**投与群は**グリクラジド**や**グリメピリド**と比較して**心血管死が多い**としています。私もＰｕｂＭｅｄで文献検索して、そのサマリーだけを見たのですが、心血管死とは書かれておらずMortality と単なる**死亡率**という表現になっていました。またＳＵ剤単独ではなく、**ビグアナイド薬と併用**した試験になっていました。その違いはともかくとして１年間の死亡率は**グリベンクラミド（８．７%）、グリクラジド（２．１%）、グリメピリド（０．４%）**となり、**グリベンクラミド**は**他のＳＵ薬**と比較して**オッズ比２．０９**、95%信頼区間（1.07-4.11）と**有意に死亡率が高く**なっていました（オッズ比の場合は、具体的に２倍多いのではなく、あくまでも**有意に多い**という解釈でした☛News154 号）

### 3. グリベンクラミドは何故心血管死が多くなるのかについて

**「実践薬学」**では**ＳＵ薬の構造**上の違いと標的分子である膵臓 β 細胞にある**$K_{ATP}$チャネルの構造**の違いによるとしています。

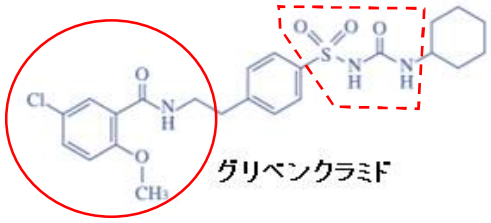
#### ①ＳＵ薬の構造上の違い

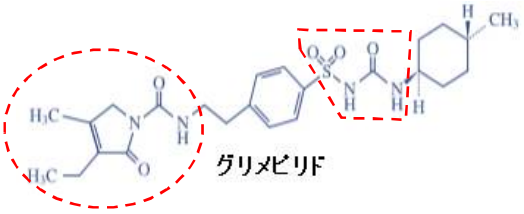
スルホニルウレア薬と言われる位ですから、各薬剤とも**スルホニルウレア骨格（点線部分）**を持っています。さらに**ベンズアミド（類似）骨格**(右図)を持つ薬と持たない薬に分けられます。



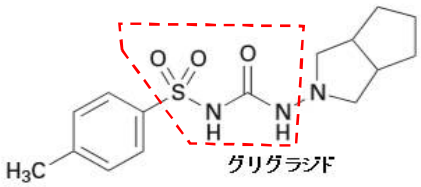
ベンズアミド

a.ベンズアミド**骨格を持つ**薬　　：グリベンクラミド(ﾀﾞｵﾆｰﾙⓇ等)
b.ベンズアミド**類似骨格を持つ**薬　：グリメピリド(ｱﾏﾘｰﾙⓇ)
c.ベンズアミド**骨格を持たない**薬　：グリクラジド(ｸﾞﾘﾐｸﾛﾝⓇ)




☛グリベンクラミドの丸で囲った部分がベンズアミド骨格に側鎖が付いた構造、グリメピリドの丸部分はベンズアミドに似てはいるが**微妙な形**のベンズアミド類似骨格になります。




**②$K_{ATP}$チャネルの構造上の違い**

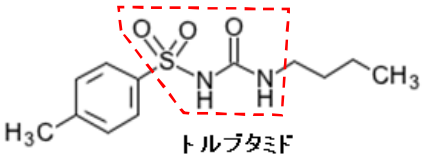
$K_{ATP}$ チャネルは膵臓以外の**全身の臓器にも**存在しています。また、このチャネルは$K^+$を通す部分(Kir)とＳＵ薬が結合する部分(SUR)から構成され、さらに Kir と SUR には３種類ずつの亜型があり、臓器によってその組み合わせが異なっています。**膵臓のβ細胞**には **SUR1** という結合部位があり、**心筋細胞**には **SUR2A** という結合部位があります。

**③何故、グリベンクラミドで心血管死が多くなるのかの推論**

**スルホニルウレア骨格**は **SUR1** に結合するので、**すべてのＳＵ薬**が**膵臓 β 細胞の受容体に結合**してインスリン分泌を促します。一方の**ベンズアミド骨格**は **SUR2A** に結合するため**グリベンクラミド**と**グリメピリド**の２成分は**心臓の受容体と結合**してＫチャネルを遮断して本来心臓が持っていた**心保護作用を打ち消し**てしまう(心筋細胞内部を＋電位にしてより興奮しやすい方向にシフトするためでしょう)と説明しています。

同じベンズアミド(類似)骨格を有するにも関わらずグリメピリドで心血管系障害が少ないのは心筋細胞のミトコンドリア膜 SUR2A にグリベンクラミドは結合するものの、グリメピリドは結合しないからだろうという仮説が紹介されていましたが、単純に**グリメピリドのベンズアミド骨格が不完全構造**だから心筋細胞への作用が弱かったと考えた方が理解しやすいように思います。

**④トルブタミドは？**




半世紀以上も前に心臓への悪影響のレッテルを貼られた感のある**トルブタミド**の構造を右に示しました。スルホニルウレア骨格は当然のようにありますが、今回議論していた**ベンズアミド骨格はどこにもありません**。むしろグリグラジドと似たような構造であることが分かります。当時のトルブタミドの心臓への悪影響が真実だとすれば、今も**すべてのＳＵ薬は弱い強いはあるものの心臓への悪影響**があると考えるべきでしょう(だからこそ実践薬学のテーマになったのでしょう)。

**4. ＡＤＡ２０１９の報告が意味するものとは(ﾘﾅｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝを DPP-4 阻害薬の代表としてはいけないが)**

**ＤＰＰ－４阻害薬**は基礎研究から**心血管保護**作用などの臓器保護が知られていましたが、**心血管系の安全性**に関する臨床結果からは**ＳＵ薬より優れているとは言えない**ことが分かりました。また低血糖になりにくいという従来からの定説が臨床的に実証された(**だけ？**)と言えます。逆に**低血糖に注意**すれば**ＳＵ薬もまんざら捨てた薬ではない**という延命的研究結果だったのかもしれません。

(終わり)

## 261）高ＬＤＬ-Ｃ血症と食事性コレステロール　（2019 年 6 月 14 日）

脂質異常症の勉強会の資料作りで「脂質異常症治療ガイド 2018 年版(日本動脈硬化学会)。以下、**ガイド**とする」の食事療法の実際を見ていたのですが高 LDL-コレステロール血症(以下、高 LDL-C 血症)の際の食事上の注意として『コレステロール摂取量の目安として**１日２００ｍｇ未満**を目指す(51p)』とありました。以前から**ガイド**ではこの記述が続いているのですが、2015 年の厚生労働省が発表した「日本人の食事摂取基準 2015 年。以下、**基準**とする」では、『コレステロールの摂取は低めに抑えることが好ましいと考えられるものの目標量を設定するのに**十分な科学的根拠が得られない**ため**目標量の算定は控えた**(125p)』とあります(当時、卵はどれだけ食べても大丈夫だという話が出ていました)。

ちなみに厚生労働省は 2010 年の**基準**では食事の 1 日当たりのコレステロールの上限を男性 750mg、女性 600mg としていました(この**基準**はどうやら５年ごとに改正されており、2020 年版の報告書も既に厚労省のホームページで発表されていますので、興味のある方はそちらをごらん下さい)。

今回の話題は 2018 年版日本動脈硬化学会の**ガイド**と 2015 年版厚労省の**基準**の差についてです。

### 1. 結論

まず結論から書いてしまいます。**ガイドのＱ＆Ａ２２**(152ｐ)で言及しているのですが**『2015 年の厚労省の見解は「食事性のコレステロールが血中のコレステロール値に与える影響は個人差が大きく、どこまでが大丈夫かという数字が出せないために上限値が無くなっただけ」であって、どれだけでもコレステロールを摂って良いという意味ではない。現在でも高ＬＤＬ-Ｃ血症は動脈硬化性疾患発症の危険因子であることに変わりなく、食事性コレステロールと共に飽和脂肪酸の摂取を控えることが推奨されるため、日本動脈硬化学会としては、ＬＤＬ-Ｃ低下効果が期待できる「１日当たりのコレステロール摂取量は２００ｍｇ未満、飽和脂肪酸摂取量は総エネルギー量の７％未満を目指す」とした』**。

ということです。

### 2. 食事性コレステロールの話題

結論は以上なのですが、せっかくなので「基準 2015 年版」から**食事で摂るコレステロール**の性質について復習してみましょう。

**①コレステロールは体内で合成される。**

・食事と言いながら別の話ですが、スタチン系(ﾌﾟﾗﾊﾞｽﾀﾁﾝ等)の薬剤は肝臓でコレステロール合成を抑える薬でしたから、**コレステロールは体内(肝臓)でアセチルＣｏＡから合成される**事実は、皆さん知っての通りだと思います(本ニュース 189 号「ｺﾚｽﾃﾛｰﾙはどこから来るのでしょう」参照)。

・体内で合成されるコレステロール量は**１２～１３ｍｇ/ｋｇ体重/日**で、体重５０kg の人であれば６００～６５０ｍｇに相当するコレステロールが肝臓で合成されます。

**②食事によるコレステロール摂取量と吸収量**

・日本人(30～49 歳)のコレステロールの摂取量は 2010 年と 2011 年の調査結果によると**男性が２９７mg/日、女性が２６３mg/日**となっています(☛平均して**２８０mg/日**とします)。

・食事の中に含まれている**コレステロールの吸収率は４０～６０％**ですが、ここにかなりの**個人差が出てくる**とされています(遺伝的背景や代謝状況の変化など)。

・日本人の平均的なコレステロール摂取量と吸収率４０～６０％から、実際に**血中へ移行するコレステロール量は１１２～１６８mg/日**になります。

・食事によるコレステロール量と先ほどの５０kg の人の体内合成によるコレステロールの比をとって

みますと**１７～２８％**(一般には１４～３３％と言われています)になります。

☛**食事**によるコレステロール量は**体内合成の多くて３０％程度**でしかないことが分かります。

☛一方、卵のコレステロール含有量は１００ｇ当たり４２０ｍｇ(文部科学省；食品成分表 2015 年)で、**卵１個**は約５５ｇなのでコレステロール含有量は**２３０ｍｇ**前後となり、１日摂取量の８０％近くを占めるほど多く含まれていることが分かります。

**③体内で起こるコレステロールのフィードバック機構**

・体内ではコレステロールを多く摂取すると、肝臓合成コレステロール量が減少し、逆に少ない量の摂取は肝臓合成コレステロールが増加するというフィードバック機構が働き、末梢組織へのコレステロールの補給が**一定に保たれる**ようになっています。

☛コレステロール摂取量が直接血中の総コレステロール値に反映するわけではないので、健常な人はあまりコレステロール摂取量にこだわらなくても良いという根拠になりますが、このフィードバック機構は個人差があったり、脂質代謝機能が異常になった人では、どうやら正常に働かないようなので注意が必要になります(この部分は**私見**です)。

**3. 食事性コレステロールと動脈硬化疾患発症との関係報告について列記しておきます。**

コレステロールを多く含む**卵**の摂取と**動脈硬化**疾患発症の研究が多くなっています。

**①卵摂取と冠動脈疾患・脳卒中発症との関連は無い。**

**②卵の摂取量と冠動脈疾患発症に関連性は無い。**

**③１日に卵２個以上食べた群とほとんど卵を食べない群で死亡率に有意な差は無かった。**

**④卵の摂取量と冠動脈疾患発症に関連性は無かった。**

**⑤糖尿病患者でも卵の摂取と冠動脈疾患発症に関連は無かった。**

以上のように、卵摂取(≒コレステロール摂取)と動脈硬化疾患発症には否定的な報告ばかりで、厚労省としても食事性コレステロールと動脈硬化疾患との関連性は認められず上限値を設定できなかったという根拠にしています。しかし、あくまでも**健常人での話**として捉えるべきとするのが日本動脈硬化学会の見解になります。

**⑥食事性コレステロール摂取量と虚血性心疾患死に正の相関性がある。**

これは唯一コレステロールと動脈硬化疾患との関連性を示す報告のように思えますが、飽和脂肪酸も同時にとっており、**飽和脂肪酸の関与が大きい可能性**があるとしています。この報告も根拠の一つだと思われますが、日本動脈硬化学会としては、高ＬＤＬ-Ｃ血症患者にコレステロール(２００ｍｇ未満/日)と共に飽和脂肪酸の制限(総カロリーの７％未満)をもうけています。

**4. 食事性コレステロールで気になる報告**

実は厚労省ガイド 2015 年では食事性コレステロールで次のような気になる報告も紹介しています。

**①卵を１日２個以上食べる女性は１個食べる女性と比べて有意差は無いが発がん率が２倍になった。**

**②コレステロール摂取量と卵巣がんと子宮がんに正の相関性が認められた。**

**③コレステロール摂取量の多い群は少ない群より肝硬変や肝臓がんになるハザード比が２．４５と有意に高い。**

(終わり)

## 260）セロトニン受容体関連あれやこれや　（2019 年 5 月 31 日）

薬歴に書く事が無く(裏返せば適切な服薬指導ができていない)、しょぼい薬歴しか書けない状況は根本的に問題ですが、逆に**長々と書いて**(最近では入力)、後から見る人が**読み取るのに時間がかかる**ケースもあります。これも**時間の無駄**であり、薬歴をためる原因にもなり、後から書くことで時期にもよりますが**調剤報酬の不正請求**と解されてしまう場合もあります。できるだけ効率良く入力して時短につなげたいという思いから薬歴の書き方についてレクチャーして欲しいという依頼も度々あります。最近もその話題がでたので何か参考になるものはないかと**山本雄一郎著「実践薬歴」(じほう、2018 年)**をつらつらと眺めていましたら**『ＳＳＲＩ/ＳＮＲＩによる上部消化管出血、眠気もしくは不眠、骨折リスクの上昇』**が山本氏の最近注意している点であるとの記載がありました(154p 付近)。今回はこれらの薬効群の対象となる**セロトニン**について自分なりに復習してみようと思います。

**1.セロトニン(5-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾄﾘﾌﾟﾀﾐﾝ、5-HT)とは**

・**セロトニン**は**神経細胞**や胃腸管粘膜に多く存在する**クロム親和細胞**(腸管神経叢に近く、そこに影響を与える)で必須アミノ酸である**トリプトファン**を出発物質として合成されます。

・血小板や一部の神経細胞では**セロトニンを取り込む機構**が存在しており、特に**血小板**では**セロトニンを合成できない**ため、$Na^+$と共輸送によりセロトニンを**取り込み、貯蔵**して、刺激により**遊離**します。

・セロトニンはどの受容体に結合するかによって生理活性が異なってきます。

**2. セロトニン受容体とは**

・現在、**７種類の受容体**が知られており、いくつかの受容体にはサブタイプが存在しています。しかし現在、薬と関連していそうな受容体は**５-ＨＴ１～５-ＨＴ４の４種類**の受容体のようです。

**3. セロトニン受容体の機能と関連する薬剤など**

・セロトニン受容体の種類とセロトニンが結合したときの反応や刺激薬と遮断薬になりうる薬剤を私なりに分かる範囲で次ページに一覧表にしてみました。さらに気になる点を以下に書き留めます。

・**５-ＨＴ１Ａ受容体**は抑制系セロトニン神経の**樹状突起**に存在し、セロトニンが結合すると**終末からのセロトニン分泌が減少**しますので、**セロトニン再取込み抑制薬**による神経間隙でのセロトニン増加はさほど期待できません。しかし**２～３週間継続投与**により**受容体の感受性がなくなると**セロトニン分泌が十分に起こり、更に**セロトニン再取込み抑制薬の効果が**発揮され**抗うつ効果**が出てきます。

＊「実践薬歴」では**SSRI/SNRI による血小板への直接作用**で**出血リスクが高まる**との記載があります。どういう薬理作用なのでしょうか？私にはピンときませんでした。血小板は血管の微小な傷を見つけては反応して血小板内から **ADP、ﾄﾛﾝﾎﾞｷｻﾝ A2、ｾﾛﾄﾆﾝ**を分泌し血小板の各受容体に結合して凝集が開始され止血します。血小板はセロトニン合成ができないため SSRI/SNRI の存在は血中からのセロトニン取込みができなくなり細胞内セロトニン量が減少します。それで止血が減弱し出血するという意味なのでしょうか？ADP やﾄﾛﾝﾎﾞｷｻﾝ A2 があるというのに・・です。おそらく他の出血リスクの高い薬との併用では問題になるのでしょう。山本氏が注目している副作用を機序別分類してみると、**出血**は抗血小板併用で**薬理作用の増強型**、**不眠**は**薬理作用型**、**骨折**は**機序不明**の分類となりそうです。

主に参考にした資料：ラング・デール薬理学 2018 年、ガイトン生理学 2018 年、山本著実践薬歴 2018 年

| 受容体 | 存在部位 | セロトニンの作用 | 刺激薬・作用増強薬（作用/副作用） | 遮断薬・作用減弱薬（作用/副作用） |
|---|---|---|---|---|
| **5-ＨＴ１** | | | | |
| **１Ａ** | 中枢神経 | 抗不安<br>抗うつ | **ｾﾃﾞｨｰﾙ**(抗不安)<br>**ﾄﾚﾄﾞﾐﾝ**等(抗うつ) | **ｸﾛｻﾞﾘﾙ等**統合失調症薬(部分作動薬のため、ある程度抗不安・抗うつ作用が残されている) |
| **１Ｂ** | 脳血管 | 脳血管収縮(片頭痛改善) | **ｿﾞｰﾐｯｸ等ﾄﾘﾌﾟﾀﾝ系、ｼﾞﾋﾄﾞﾛｴﾙｺﾞﾀﾐﾝ**(片頭痛改善) | |
| **１Ｄ** | 脳血管 | 脳血管収縮<br>血管作動性ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ放出抑制 | **ｿﾞｰﾐｯｸ等ﾄﾘﾌﾟﾀﾝ系、ｼﾞﾋﾄﾞﾛｴﾙｺﾞﾀﾐﾝ**(片頭痛改善) | |
| **5-ＨＴ２** | | | | |
| **２Ａ** | 中枢神経<br>中枢神経<br><br><br>血小板 | 中脳皮質系での作用<br>大脳皮質系での作用<br><br><br>凝集促進作用 | (統合失調症陰性症状)<br>(不安・焦燥・不眠)<br>☛**SSRI/SNRI**[3]は不眠になる可能性あり<br>(血小板凝集・血栓形成) | **ｼﾞﾌﾟﾚｷｻ**等統合失調症薬(陰性症状改善)<br>**ﾚｽﾘﾝ**[1](不眠に良い)、**ﾘﾌﾚｯｸｽ**[2](不眠に良い)<br><br>**ｱﾝﾌﾟﾗｰｸﾞ**(血小板凝集抑制) |
| **２Ｃ** | 中枢神経 | 食欲抑制 | (食欲不振)<br>☛**ﾊﾟｷｼﾙ**等で食欲不振副作用有り | **ｼﾞﾌﾟﾚｷｻ**等(食欲増進、体重増加の副作用)<br>**ﾘﾌﾚｯｸｽ**(食欲亢進の副作用) |
| **5-ＨＴ３** | | | | |
| | 腸管神経 | 求心性嘔吐中枢刺激 | (悪心・嘔吐)☛**ﾊﾟｷｼﾙ**の副作用に有り。 | **ｿﾞﾌﾗﾝ**、**ｶｲﾄﾘﾙ**等(制吐作用) |
| | 腸管神経 | 腸管運動亢進 | (下痢)☛**ﾊﾟｷｼﾙ**の副作用に有り。一方で便秘もある(抗ｺﾘﾝ作用も有り) | **ｲﾘﾎﾞｰ**(止瀉、下痢型過敏性腸症候群に)<br>**ﾘﾌﾚｯｸｽ**(便秘；抗ﾋｽﾀﾐﾝ・抗ｺﾘﾝ作用も有り) |
| **5-ＨＴ４** | | | | |
| | 腸管神経 | ｱｾﾁﾙｺﾘﾝ遊離促進による腸管運動亢進 | **ｶﾞｽﾓﾁﾝ**(抗悪心・嘔吐☛機序的に便秘にもよい)<br>**ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ**(胃十二指腸を動かす抗嘔吐。抗ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ作用による中枢性の抗嘔吐もあり) | |
| **不明** | 脊髄 | 下行抑制神経系による鎮痛 | **ﾄﾚﾄﾞﾐﾝ**(SNRI)、**三環系抗うつ薬**等(鎮痛) | |

1)ﾚｽﾘﾝは 5HT2 も阻害する。2)ﾘﾌﾚｯｸｽ等(ﾐﾙﾀｻﾞﾋﾟﾝ)は 5HT1 受容体を阻害せず、5HT2 と 5HT3 受容体を阻害する。抗ﾋｽﾀﾐﾝ作用や抗ｺﾘﾝ作用もあり。3)ﾊﾟｷｼ

ﾙﾄﾚﾄﾞﾐﾝ等(SSRI/SNRI)は 5HT1、5HT2、5HT3 受容体を阻害しない。

## 259) モノからヒトへ（保険薬局業務の変化）　（2019 年 5 月 21 日）

数年前から**真の医薬分業**をめざして保険薬局の業務を**物中心業務**から**人中心業務**へと転換する動きが国策として出てきています。それは近年の調剤報酬にも反映されており、さらに今年度に入ってから薬剤師の物中心業務の軽減を図るために調剤の一部を非薬剤師が行うことが容認されました（薬生総発 0402 第 1 号/2019 年 4 月 2 日。病院薬剤部のテクニシャンも正式に容認されれば良いのですが）。この業務変化をどのような視点でとらえていけば良いのでしょうか？今回はこの周辺のお話になります。

### 1. 物中心業務と人中心業務とは

**『物』**とは**『薬』**であり、**『人』**とは**『患者さん』**であるのは分かりますが、その定義もどきを私なりに整理すると下記のようになるでしょうか。

| 項目 | 業務の対象 | 業務の内容 | 業務の流れ |
|---|---|---|---|
| **物** | 薬そのもの | 調剤と情報の提供 | 薬剤師から患者さんへの一方向性 |
| **人** | 患者さんそのもの | 薬学的な管理 | 薬剤師と患者さんとの双方向性 |

**物**：薬には**物質的側面**と**情報的側面**の二面性があり、その２つの要素を提供するのが物としての業務になると思います。

**人**：薬には**主作用**と**副作用**の二面性があり、それらを総合的にチェックして患者さんにとって何が必要かを考えていくのが薬学的管理であり、人中心業務になると思います。

では、物中心業務から人中心業務になる場合に、どのような視点でとらえていけば良いのでしょうか？私の蔵書や経験の中からヒントになりそうな５人の方の文章やお話を紹介してみましょう。

### 2. ヒントになりそうな文章やお話

#### ①菅野彊先生（どんぐり工房）

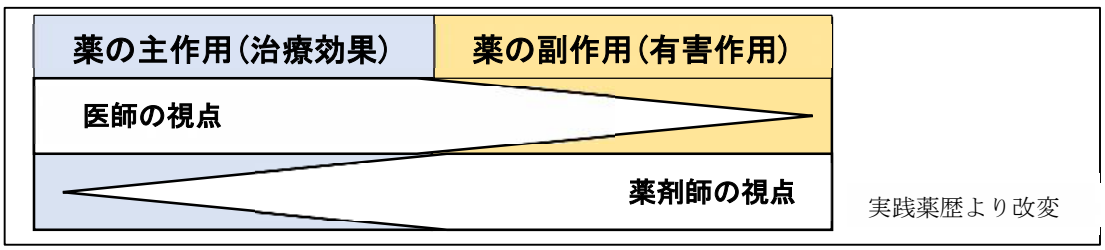
**『臨床チームの中で患者さんに対する薬の副作用の番人は薬剤師しかいません』**

字面だけ追っていると不思議に感じるかもしれません。医師だって副作用を考えながら治療をしているじゃないかと思う人も沢山いると思います。しかし、医師は目の前にいる患者さんの病状軽減のために何ができるかをまず主眼におきます。決して副作用を軽んじるわけではないですが、時には副作用承知で大量の薬投与を行うこともあるかもしれませんし、併用薬の存在を知らないかもしれません。薬剤師は薬の効果を追うのを主眼にするのではなく副作用のチェックを主眼にしなさいよという提唱なのです。

#### ②山本雄一郎先生（アップル薬局代表取締役）

**『医師は主に薬の主作用をターゲットとし、薬剤師は薬の副作用に重きを置くからこそ医師と連携できるし、薬剤師の仕事がなくなることはない』**

これもどんぐり工房の菅野彊先生と同様の内容になっています。薬を見る立ち位置が異なっているからこそ医師と薬剤師は連携できるという考え方です。前述したように医師は決して副作用を軽んじているわけではないですが、薬剤師が医師と同じ目線で薬の効果についてのみチェックすることに警鐘しているとみます。症状が安定している患者さんへの服薬指導や薬歴記載は単調になりがちですが、それでも副作用をとらえ



実践薬歴より改変

る観点から継続的に、経年的にフォローすることが大切であると次に紹介する先生の著書も引用して述べています(次図は医師と薬剤師の薬のとらえ方の違い)。

**③川添哲嗣先生（南国病院薬剤部長）**

**『何かあった時との比較のために、過去の問題が無かった時の記録を残しておくことが大切』**

川添先生は『生活機能と薬からみる体調チェック・フローチャート』で有名な先生ですが、単に副作用が無いことのチェックだけではなく食事、睡眠、排泄、運動、認知のどれに影響が無かったかをチェックし記録しておく必要性を述べています。**病状の安定**と**日常生活が快適に送れる**ことは大切であり、薬が影響するのであれば当然薬剤師がチェックしてあげなければいけないからです。Ａ薬は食事に関するＢという副作用があるからＢにターゲットを絞って聞くのではなく食事全体についてざっくり聞く方法もありだと思います。

逆説的ですが①～②は副作用の存在をチェックし記録するという意味合いでしたが、③では副作用が無かったこと、どの副作用が無かったかを記録することの重要性を説いています。

安定した長い服薬歴の中で、併用薬が増えたり、経年的に腎機能が低下したりして体調変化が起こることもあるでしょう。その際に薬の副作用と関連づけられるかの資料になるはずです。

**④近藤剛弘先生（元日本薬剤師会常務理事）**

**『医師はマイナスをゼロに戻すが、薬剤師はゼロをマイナスにしないように守る』**

医師は治療によってマイナスになっている体調をゼロの状態に戻し、さらに病状が悪化しないように見守るが、薬剤師は薬による副作用によって患者さんが体調不良にならないように見守る必要があるという意味合いだと思います。つまり①と②の考え方であり、薬剤師の視点はやはり副作用を基盤にして展開しましょうという考え方だと思います。

**⑤五味保男先生（元金沢大学薬学部教授）**

**『君はミニ医者になりたいのか？薬剤師の仕事は別のところにあるよ』**

私が大学２年生か３年生の時にあった学内セミナーで、私の青くさい発言に返された教授の言葉でした。当時の私は今思えば医師と同じ目線で医療を見ていたので衝撃を受けた思い出がありますが、じゃあ何をすれば良いのかと結論は出ていなかったような・・・遠い記憶で忘れました。しかし、教授は恐らく「**薬の持つリスクの番人であれ**」と言いたかったのだと思います。

## 3. まとめ

現場業務で私自身が副作用を発見した時ってどれくらいあるかなあと思い返してみると案外少ない気がします。患者さんが医師に受診した段階で副作用が発覚して**処方が変更**になり、それで**初めて副作用を知った**という経験はいくらでもありますが・・・自ら発見するにせよ、医師が始めに発見したにせよ、該当薬が患者さんに**今後不利益を与えないよう**副作用の機序を理解し、同一成分薬、同効薬の処方監視ができる工夫をしておきたいものです。

【終わり】

## 258)エンテカビルの飲み忘れ　（2019年5月20日）

月刊薬事2018年10月号に『**薬物療法問題集**』というのがあり、最近の私はこの問題集を利用して保険薬局の勉強会をしています。内容はどちらかというと(ほぼ)病院薬剤師向けと言って良いような内容になっていますが、私なりに保険薬局バージョンに仕立て直して解説、問題提起をしているところです。

今回はこの学習会をしていた中である薬剤師から出てきた質問です。課題は慢性腎不全(CKD)だったのですが、質問は課題で扱っていた**エンテカビル(先発薬名バラクルードⓇ)**でした。

**『バラクルードⓇを利用している患者さんがいるのですが、しばしば服用を忘れるみたいなんですけど、どうなんでしょうね』**と、ざっくりとした質問でしたが背景には『**頻回の飲み忘れは服薬中止と同等であり、服薬中止はB型肝炎の再燃のリスクがあるのではないか**』という不安感があると見てとりました。

### 1.エンテカビルとは（先発薬はバラクルードⓇですが、すでにジェネリック薬も発売）

**①適応**：B型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルス増殖抑制

**②用法**：1日1回0.5mg(ラミブジン不応時1.0mg)を**空腹時**に投与(高脂肪食によりCmax44～46%減、AUC18～20%減)。腎排泄型薬剤のためCcr50mL/分未満では投与間隔で調整。

**③警告**：**投与中止**により肝機能悪化もしくは**肝炎の重症化**を引き起こすことがある。

**④作用機序**：エンテカビルは細胞内でリン酸化されエンテカビル3リン酸(ETV-TP)に変化。ETV-TPはデオキシグアノシン3リン酸(dG-TP)と競合し、B型肝炎ウイルスのDNA合成酵素の開始反応、mRNAからのマイナス鎖DNAの逆転写、プラス鎖DNA合成の3つの段階を阻害し、B型肝炎ウイルスの増殖を抑制する(遺伝子：HBVは2本鎖DNA、HCVは1本鎖RNA)。

**⑤薬物動態**

1.血中濃度：先発薬は14日間連続投与後の情報でTmaxは0.63～0.75時間、t1/2は83.3～96.6時間。線形性(0.5mgと1.0mg投与)あり。投与後6～10日で定常状態。累積係数は約2。

2.代謝：エンテカビルはCYPの基質ではなく、また阻害や誘導もない。

3.排泄:未変化体の尿中排泄率は78～80%。バイオアベラビリティーは70%以上(問題集では100%としていた)なので、活性体の腎排泄寄与率Rr＝78～80÷70＝100超え(計算上)となり、完璧なる**腎排泄型薬剤**と言えます。

☞1.の半減期が約90時間と非常に長くなっていますが、ジェネリック医薬品同等性試験で利用されている標準製剤(先発薬)の**単回投与**半減期は下記のように**２０～６２時間**と幅はあるものの９０時間という長い薬はありません。定常状態に達した後の半減期は長めになるのを反映している可能性があるかもしれません。ちなみに各ジェネリック薬メーカーの標準製剤の半減期は以下になります。

| ﾌｧｲｻﾞｰ | 小林 | ｴｽﾌｧ | 日本ｼﾞｪﾈ | ｻﾝﾄﾞ | ｴﾙﾒｯﾄﾞ | ﾄｳﾜ | ｹﾐｯｸｽ | ｻﾜｲ | ﾀｶﾀ | 武田ﾃﾊﾞ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 28 | 28 | 30 | 40 | 43 | 46 | 47 | 47 | 54 | 62 |

### 2.飲み忘れの多さと警告の問題

・**飲み忘れが多いと抗ウイルス効果を示す濃度に達しているか**どうかが問題となり、投与中止と同じ状態となるならば肝機能悪化、肝炎の再燃・重症化のリスクが高まることになります。

・**治療上有効な血中濃度**を知りたいところですが、インタビューフォームを見る限り**該当する資料はなく**、従って血中濃度がどの程度落ちると抗ウイルス効果が無くなるのかを予測することはできません

・そこで、**定常状態にある時が抗ウイルス作用を十分に発揮**できていると仮定して、飲み忘れた時の血

中濃度シミュレーションをしてみました。利用したデータは先の１１後発薬メーカーの値の中間程にあるサンド社製です**「0.5mg 錠　AUC;14.1ng・hr/mL、tmax;0.84h、t1/2;40h」**。

☛入力する他の諸条件により血中濃度は異なるため濃度は無視して傾向のみ見てください。

**・定常状態に達している濃度範囲**が**抗ウイルス効果を十分に期待できる範囲**と仮定すると

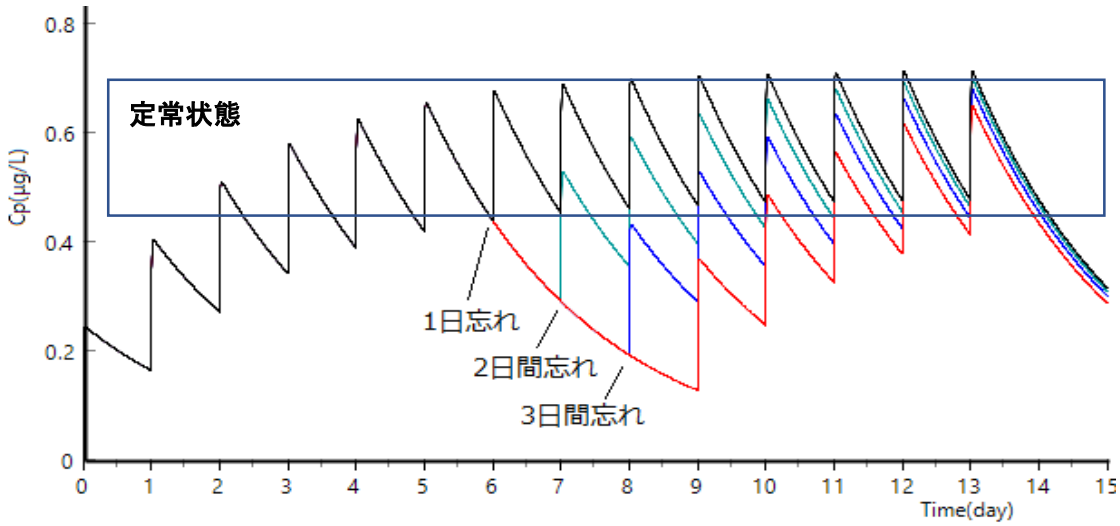
(1)１日忘れた場合(緑線)：定常状態から逸脱している期間は約５日間

(2)２日間忘れた場合(青線)：定常状態から逸脱している期間は約７日間

(3)３日間忘れた場合(赤線)：定常状態から逸脱している期間は約９日間

と図からは読み取れます。

**【エンテカビルの血中濃度シミュレーション図】**




連日飲み忘れるケースは少ないと思いますが、１回飲み忘れると血中濃度を元の定常状態レベルに戻すまでに概ね５日間かかることを考えると、５日以内の次なる飲み忘れは、さらに血中濃度を下げて抗ウイルス効果の減弱につながる可能性があるかもしれません。

以上をまとめるとあくまでも**計算上の解決法**ですが、１回飲み忘れた場合は**『元の血中濃度に戻すために５日間は忘れないよう飲み続けてください』**という指導になるでしょうか。

また先発薬バラクルード錠資料から定常状態に達した後の血中濃度半減期が**90時間と延びている**ので**『元の血中濃度に戻すために２日間程度は忘れずに飲んでください』**でも良いかもしれません。

なんだか上に書いた日数を超えると再び飲み忘れても良いような表現になったかもしれませんが、飲み続けるのが基本であり、メーカーの患者さんへの指導文では『飲み忘れに気がついた時に直ぐに服用し、決して２回分を一度に飲まないように』という典型的な文章になっています(付け加えるならば食事の影響も考えて！となります)。

また中止にあたっては医師の十分な判断が必要で有り、中止後も十分に観察する必要があります。

（終わり）

## 257）羊水過少と薬　（2019 年 5 月 15 日）

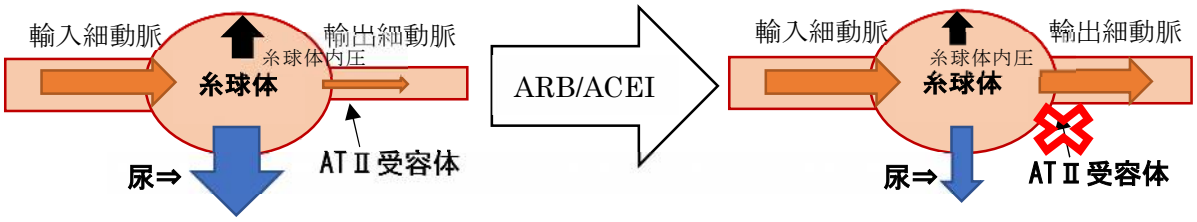
今回も症例検討会で出た話題から。**妊婦さん**への薬の投与で問題となるのは**催奇形性リスク**ですが、その他にも**胎児環境の悪化**があります。最も有名なものは**羊水過少**で頭蓋の変形等や死亡例も報告されています。薬としては**アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)**が有名ですが、**非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)**でも報告があります。今回はこの周辺の再確認と復習になります。

### 1. ＡＣＥＩとＡＲＢの羊水過少

ブロプレス錠®(ｶﾝﾃﾞｻﾙﾀﾝ)の添付文書「**妊婦・産婦・授乳婦等への注意**」の項目を見ると『妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び**羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成**等があらわれた』との記載があり、妊婦への投与は**禁忌**となっています。

#### ①腎保護作用について

次図はＡＣＥＩやＡＲＢの腎保護作用を説明する際によく利用される腎臓の糸球体周辺の図です。左は薬剤を利用しない場合で、**輸出細動脈**側には血管収縮性のアンジオテンシンⅡの受容体が相対的に多く存在しており輸入細動脈よりも**血管がより収縮**しています。つまり**糸球体内部に圧**がかかり、尿がろ過されていく訳です。ところが**腎障害を持っている人**にとってみると糸球体内圧の上昇は**より腎障害を悪化**させるリスクにつながります。そのような患者さんにＡＣＥＩ/ＡＲＢを投与すると輸出細動脈側の血管拡張が起こり、**糸球体内圧が下がり**、腎臓に対する負荷も軽減されて**腎保護的に作用**する・・・というのが一般的な説明です。腎臓のろ過量(ＧＦＲ)が低い人は逆に尿が出づらくなるため、少量から投与するという注意が必要なことも理解できます。




#### ②胎児の生活環境との関係について

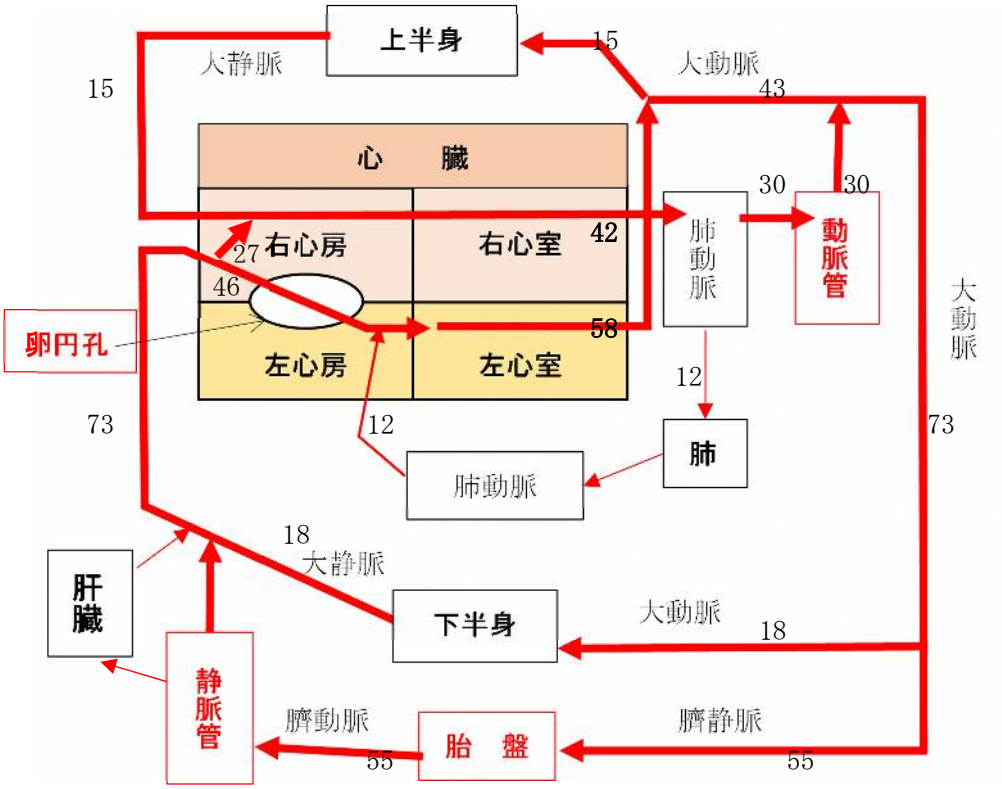
妊娠後、５ヶ月もすると胎児は尿の生成ができるようになっています。一方、胎児は子宮の中では羊水という液体の中で暮らしています。その羊水の出所は妊娠５ヶ月もすると**１００%が胎児尿由来**となると言われています。もともと高血圧治療を受けていたり、妊娠高血圧症候群になった妊婦さんがたとえばＡＣＥＩやＡＲＢで治療を開始するとどうなるでしょうか？これらの薬が胎児に移行して、①腎保護作用の機序で胎児尿の生成を抑制し、その結果、羊水が不足する状態となり胎児の環境を劣悪なものにする・・・という流れになります。なお、高血圧治療ガイドラインで、妊婦さんにも推奨されている薬剤はメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール、長時間作用型ニフェジピンがあります。

### 2. ＮＳＡＩＤｓの羊水過少

NSAIDs の胎児への悪影響は添付文書では『**胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている**』との記載があります(ボルタレン錠®より)。ただ NSAIDs の場合は、**妊娠期間中禁忌**(ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｸ、ｲﾝﾄﾞﾒﾀｼﾝ等)と**妊娠末期や後期禁忌**(ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝ、ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ等)の少なくとも２系統の取り扱いがあります。

## ①動脈管収縮とは

まずは動脈管収縮についてです。胎児は肺を利用せず酸素や栄養素を母親の胎盤を通じて補給します。そのため胎児は独特の循環器系(**胎児循環**)になっています。見づらいかもしれませんが概略を以下に示します(ガイトン生理学第 13 版 2018 年より改変)。




**赤枠・赤字：**
胎児特有の血管等

**数値：**
左右心室から拍出される血量を 100 とした時の各血管に流れる血流量比

・肺へ血液が流れる必要はほとんど無いので**胎盤**から来た酸素化血・栄養血は右心室から肺動脈の途中にある**動脈管**を通じて全身に流れていきます。また**卵円孔**を通り直接左房・左室へも流れます。

・肺への血流は動脈管と比べると**１２：３０と半分以下**になっています。また肝臓も１部しか機能していないため血流はわずかになっています。**胎盤**へは酸素・栄養補給、老廃物排泄ために多くの血流が流れています(心臓から出る量の実に**５５％**が臍静脈を通じて胎盤へ流れる)。

・**動脈管の開存**は血管拡張系の**プロスタグランジンＥ$_2$**(PGE$_2$)に依存していますので妊婦さんにＮＳＡＩＤｓが投与されますと胎児に移行して動脈管付近のＰＧＥ２の生成が減少し、動脈管が収縮・閉鎖します。すると上図から分かるように肺動脈に逆流し本来行かないはずの**肺にうっ血**を引き起こしたり、**右心室にうっ血**を起こし心不全の症状を引き起こすことが理解できます。

## ②羊水過少について

ＮＳＡＩＤｓによって腎臓における血管拡張性成分**プロスタグランジンＥ$_2$やＩ$_2$の合成が減少**し、腎臓では血管収縮性の**アンジオテンシンⅡの作用が優位**になります。腎臓全体として血液の流れが悪くなり、薬剤性の高血圧の誘因ともなりますが、**腎臓への血流が減少**して、胎児にとっては**尿量減少**につながり、１）の②と同様に羊水減少につながる可能性が高くなります。

(終わり)

## 256）対の検査値で一方だけが異常値の時　（2019 年 4 月 24 日）

今回も症例検討会での話から・・・肝機能検査値や腎機能検査値にはいくつかの項目がありますが、たとえば肝臓全体に障害があるとＡＬＴが上昇していれば、多くの場合、ＡＳＴ、ＡＬＰ、γＧＰＴも上昇しますが、肝臓の実質細胞に限局した障害の場合は、ＡＬＴとＡＳＴは上昇しても、胆道系の異常を知らせるＡＬＰやγＧＰＴはあまり上昇しない・・・と言った大まかな特徴があります。今回はこの周辺のお話になります。

### 1. ＡＬＴとＡＳＴ

エンテカビルを継続投与されている**Ｂ型肝炎**患者がいます。腎機能が低下してきたため**Ｂ型肝炎ウイルス関連腎症**と診断され治療が開始されました。その時の血液検査値がＡＳＴ：**６５**Ｕ/Ｌ、ＡＬＴ：１７Ｕ/Ｌでした。**ＡＳＴ**（≦４０）は**基準外**、ＡＬＴ（≦４５）は基準内でした。

さて、この時ＡＳＴとＡＬＴの値がなぜ乖離しているのでしょうか？という問題です。実はこの症例は『**月刊薬事 2018 年 10 月号薬物療法問題集**』の中に出てきます（この本を利用して学習会をしている薬局があると思ってください）。今回の課題はこの問題集の問題ではないのですが、気になるので取り上げてみました。さて、ここで各検査値について復習です。

**①ＡＬＴ**

正式にはアラニンアミノトランスフェラーゼといい、**グ**ルタミン酸のアミノ基を**ピ**ルビン酸に転移して**アラニン**とαケトグルタル酸を合成する酵素になります。かつての**ＧＰＴ**になります。以前は反応**出発物質**の２化合物の頭文字をとっていましたが、現在は反応**生成物質**の１化合物の頭文字をとって酵素名としています。ＡＬＴは、ほぼすべての臓器に含まれているのですが、特に**肝臓に多い**ため、ほぼ肝臓特異的な酵素と言える酵素になります。ＡＬＴ値が高くなると、ほぼ肝障害によると考えて良い酵素と言えます。

**②ＡＳＴ**

正式にはアスパラギン酸トランスフェラーゼといい、**グ**ルタミン酸のアミノ基を**オ**キサロ酢酸に転移して**アスパラギン酸**とαケトグルタル酸を合成する酵素になります。かつての**ＧＯＴ**になります。酵素名の付け方はＡＬＴと同様になっています。

ＡＳＴも**肝臓、骨格筋、心筋、腎臓、赤血球**などに含まれていますが、相対的に**肝臓に多い**ため、肝障害の診断に利用されます。しかしＡＳＴ単独での判断は他臓器障害の関与が否定できないためＡＬＴと比較しながら判断することになります。

**【今回の症例の場合】**

ＡＬＴが基準内で、**ＡＳＴが異常値**を示していることから、**肝臓以外の障害**を疑うべき事案でしょう。つまり、Ｂ型肝炎のため本来肝由来で漏出してくるはずのＡＬＴとＡＳＴはエンテカビルが効を奏して炎症が抑えられている。よって肝由来のＡＬＴとＡＳＴは基準内に押さえられている。しかし、今回Ｂ型肝炎ウイルスが腎臓に悪さをして腎炎を起こしているため、**腎臓由来のＡＳＴ**が血液中に漏出してしまっている。ＡＬＴは肝臓特異的なため腎炎では高くならない。という判断が妥当と考えられます。

### 2. 血清クレアチニン値（ｓＣｒ）と血中尿素窒素（ＢＵＮ）

次は８０歳近い往診患者さんの事例で往診医が情報提供書に「**腎検査値異常が気になるので要観察して次回もまた腎検査をする**」と書いてあり、患者さんにもそのように話をしているとのこと。**血清クレアチニン値**を見てみると**１．２ｍｇ/ｄＬ**（基準値≦１．０４ｍｇ/ｄＬ）くらいで、**クレアチニンクリア**

**ランス（ｅＣｃｒ）**も**４５ｍＬ/分**との記載があります。「**往診医がどうしても気にするような腎機能低下レベルなのでしょうか？**」というのが今回訪問指導から帰ってきた薬剤師からの質問でした。

「腎機能レベルの評価はその人によるだろうしなあ」というのが最初の感想で、**ｅＣｃｒ**の他に**ｅＧＦＲ**の値も書いてありましたが、それらは**血清クレアチニン値**から算出した値なので、１．２ｍｇ/ｄＬと同じ穴のムジナのような値だしと思いながら、**ＢＵＮ値**を見てみると**３６ｍｇ/ｄＬ**（基準値≦２０ｍｇ/ｄＬ）となっていました。血清クレアチニン値よりもＢＵＮ値が異常に高めの印象がありました。それは一般的に、腎機能障害では**血清クレアチニン値の上昇よりもＢＵＮ値の上昇は遅れてくる**という話を聞いていたからです。そこでまず各検査値の復習です。

## ①血清クレアチニン

・**腎臓**でアミノ酸の**グリシン**と**アルギニン**から**グアニジノ酢酸**が合成され、さらに**肝臓**でグアニジノ酢酸から**クレアチン**（☞ｸﾚｱﾁﾆﾝではない）が合成されます。１種の非蛋白質性の窒素化合物になります。

・クレアチンは**ＡＴＰ**によりリン酸化されて**クレアチンリン酸**として**筋肉**に蓄えられます。筋肉で瞬時に多量のエネルギーを必要とする時、**クレアチンリン酸**はＡＤＰと反応して**クレアチン**と**ＡＴＰ**になりエネルギー源となる**ＡＴＰを筋肉に供給**します。

・クレアチンは再びクレアチンリン酸に戻るか、**クレアチン**から非酵素的**脱水反応**により**クレアチニン**となって腎臓から尿中へ排泄されます。クレアチニンは主に糸球体から濾過されますが、３０％程度が尿細管からも排泄されます。つまり実測Ｃｃｒは実測ＧＦＲより高く出ることになるため、次のような換算式もあります。推算ＧＦＲ（mL/分）＝推算Ｃｃｒ×０．７８９

## ②ＢＵＮ（血中尿素窒素）

・体内に存在する蛋白質は分解されアミノ酸になり、**アミノ酸**はさらに代謝されて炭素**Ｃ**は**二酸化炭素**、水素**Ｈ**は**水**、窒素**Ｎ**は**尿素**となって尿中に排泄されます。血中尿素窒素は血液中に存在する尿素濃度を反映します。本来、尿素は腎排泄されるため、腎障害進行でＢＵＮ値は高くなっていきます。

**【今回の症例の場合】**

・血清クレアチニンの低めは筋肉量の少なさを反映するかと思い確認したところ、結構がっちりした体型の人で痩せてもいないとのことで**筋肉量の少なさの原因は否定**されるでしょう・・・

・「臨床検査値ハンドブック第３版 2017 年」からＢＵＮ値が高くなる場合は**『ＢＵＮ/クレアチン比は、およそ１０程度であるが、１０を超す場合は腎臓以外の次のような原因も考慮する』**とあります。

☞基準値上限が 20mg/dL なので比としては**20 迄**とするのが妥当では？と個人的には思いましたが・・・

1. **高蛋白食**（食事による変動は０～３ｍｇ/ｄＬ程度なので、あまり参考にならないか？）
2. **筋肉の１００ｇ崩壊で約４ｇのＢＵＮが生じるので、火傷、悪性腫瘍など組織異化が進む状態では軽度～中等度高値になる。**
3. **消化管出血の存在は消化管内で血液から生じたアンモニアが体内に入り尿素サイクルを経て尿素となるのでＢＵＮ上昇につながる。**

・今回の患者さんのＢＵＮ/クレアチニン比は３６/１．２＝**３０**と、かなり高いため何らかの**腎外性因子**が関与している可能性もあります。往診医は腎障害ではなく、実は**他の疾患の可能性**を考えて心配していたのかもしれません（その後の経過は不明ですが・・・）

-終わり-

## 255）ループ系利尿薬の短時間＆長時間作用型　（2019 年 4 月 24 日）

今回は久しぶりにある薬局での症例検討で出た話題になります。ループ系利尿薬は肝性浮腫、腎性浮腫、心性浮腫などに利用されていますが、今回は心不全の症例検討、慢性腎臓病の症例検討で共通して出てきた話題になります。

### 1. 心不全症例検討会での話題

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017 年改定版)によると**ループ系利尿薬**は**浮腫の症状を軽減する最も有効**な薬剤として位置づけています。ただループ系利尿薬の心不全に対する治療は古くから実施されていたため、ＥＢＭが話題となった時点ではルーチン治療に加えられて、**心不全治療効果のエビデンスはほとんど存在していない**とされます。予後改善に良いとされていますが、低Ｋ血症に伴う不整脈への影響、併用ジギタリス製剤の中毒惹起などもあり予後悪化につながるという報告もあります。

ただガイドラインでは**利尿作用が長く続くタイプのループ系**は短時間作用型と比べて**心不全増悪などが少ない**という報告を掲載しています(かと言って推奨するとの記載はありません)。

#### (1)短時間作用型と長時間作用型の分類

**①短時間作用型**

**フロセミド**(ラシックス®)：利尿効果は約６時間。Tmax：１～２時間、t1/2：０．３５時間

**②長時間作用型**

**アゾセミド**(ダイアート®)：利尿効果は約１２時間。Tmax：３．３時間、t1/2：２．６時間

#### (2)作用機序

**近位尿細管から分泌**(排泄)されて、**尿細管側から**ループ係蹄上行部の **Na-K-Cl 輸送体を阻害**して **Na の再吸収**を抑制し、尿細管内 Na 濃度を上げ結果的に水の再吸収を抑制して利尿効果を発揮します。

#### (3)臨床効果(CircJ2012.76(4)833-．PMID22451450 より)

アゾセミドとフロセミドの臨床比較試験で、評価を心臓血管死と心不全増悪による入院回数で比較したところ、ハザード比、９５％信頼区間、Ｐ値が下記のようになりました。

**ハザード比；０．５５、９５%信頼区間[０．３２、０．９５]、Ｐ値=０．０３**

１５５号修正版(2019/4/12 付)で説明したようにハザード比は前向き試験に利用されるリスク比に時間的要素を加味したものでした。アゾセミドはフロセミドで発生する心臓血管死などの発生を０．５５倍抑制するという結果となっています。またその比の９５％信頼区間の上限(0.95)が１より小さいので、この比には意味があることになり、また９５％信頼区間の確率自体も０．０５より小さいため(Ｐ値＝0.03)、**アゾセミドの抑制効果は本当**と考えてよいだろうという解釈になります。

#### (4)何故、利尿効果が長い薬の心臓血管死等が少ないのか

心不全時には体内の様々な因子の変動が起こりますが、心不全時に心臓に最も負荷を与えて悪さをしそうな**交感神経系**の代表**ノルアドレナリン**と**アドレナリン**について考えます。

①心不全時、心臓は血液を全身に送りにくくなり血液が貯留傾向になり、血液中の水分が血管外へ漏出して浮腫を生じます。また余剰傾向になった血液は心臓に負荷をかけるため、治療薬として余剰な水分を体外へ排出するループ系の利尿薬が利用されます。

②一方で、弱った心臓を動かそうとして交感神経が活発になり、**心臓β１受容体**への**ノルアドレナリン**による直接刺激作用や**副腎髄質で合成されたアドレナリン**が血流にのって**心臓β１受容体**を刺激して心臓を動かそうとします。この作用自体は良いのですが、長く続くと弱った心臓を更に弱め

かねない作用になります。そこで**過度なβ１受容体への作用を軽減**するためにβ遮断薬(ビソプロロール、カルベジロール)を少量から投与します。

③このような環境の中で①のループ系薬剤で短時間作用型フロセミドを利用すると、利尿効果が６時間と短いため、残りの**１８時間**で**徐々に浮腫の傾向**になって**心臓に負荷**をかけて**心機能が落ち**てきます。すると**交感神経系が活発**になりさらに**心臓に負荷**をかける②の状況が再現されます。そこで長時間作用型アゾセミドを利用すると、利尿効果が１２時間と長いため、**浮腫の傾向になる時間帯**は**１２時間**と**少なくて済み**ます。つまり**ノルアドレナリン等に曝される時間帯が少なく**て済むため**心臓への負荷も軽減**され、それが臨床効果に現れるのではないか・・・と推測されています。

## 2. 慢性腎臓病(ＣＫＤ)での話題

エビデンスに基づくＣＫＤ臨床ガイドライン(2018 年)によると、**ＣＫＤ**における**高血圧管理**での第一選択薬は**ＡＲＢ**もしくは**ＡＣＥ阻害薬**となっています。それでも効果がないようであれば第二選択薬として**心血管病のリスク**の高い場合は**Ｃａ拮抗薬の併用**、**浮腫**が強ければ**利尿薬の併用**を推奨しています。

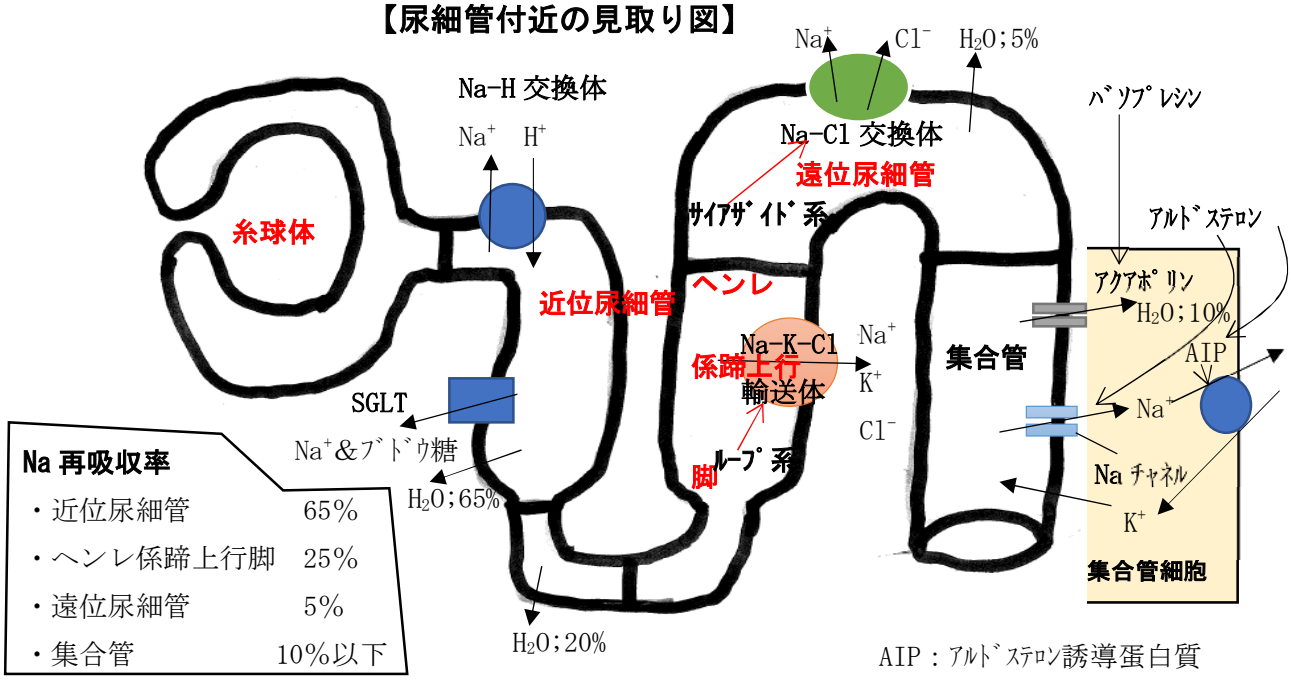
**利尿薬**では、糸球体ろ過量(ＧＦＲ)の違いによって**Ｇ１～Ｇ３ではサイアザイド系**、**Ｇ４＆Ｇ５では長時間作用型ループ利尿薬**が**推奨**されています。ＧＦＲが落ちてくるとサイアザイドの効果が落ちるため、より強力な利尿薬であるループ系が利用されるのですが、何故、単にループ系ではなく**長時間作用型**が推奨されるのでしょうか？この場合も**慢性心不全と同様の考え方**なのかもしれません。

つまり慢性腎臓病は心臓疾患と密接に関連しているため(**心腎連関**)、少しでも心臓への負荷を軽減するためだと思われます。

☛ＣＫＤが進むと尿量が減少し、尿細管側から作用する利尿薬は効果が次第に薄くなってきます。透析患者さんであっても初期で尿が少しでも出るならループ系利尿薬の内服が実施されます。

☛下記に尿細管見取り図を記載。糸球体ろ過された原尿は**水、ナトリウム**ともに**９９%が再吸収**されます。また Na-Cl 交換体の Na 再吸収関与は 5%程度なのでｻｲｱｻﾞｲﾄﾞ系の利尿作用は弱くなります。

**【尿細管付近の見取り図】**




おわり

## 254) トリガーポイント注射　(2019 年 4 月 21 日)

最近自分自身が初めて経験した注射なので周辺の薬剤師に聞いてみると意外と皆さんはご存じで、知らないのは私だけ？という状況なのですが、私の知識の整理ということでまとめてみました。

### 1. トリガーポイント(Trigger Point)とは

直訳すると「**引き金点**」という意味ですが、痛みの原点となる部分を圧迫すると(離れた部位も含めて)痛みが周囲へ拡がる**引き金**になる**点**という意味で「**発痛点**」とも呼ばれているようです。筋・筋膜性疼痛症候群に属する肩や肩甲骨部のこり・痛み、首の痛み、筋膜性背部痛、**筋膜性腰痛症**(←私はどうもこれらしい)などでみられます。

トリガーポイントの具体的な場所は筋肉繊維がバラバラにならないように包んでいる**筋膜**が**癒着して厚くなった部分**と言われており、原因としては筋肉を動かなさ過ぎの『**不動**』と、逆に筋肉の『**使い過ぎ**』で**筋肉に起こる損傷や炎症**によると考えられているそうです。

ちなみに東洋医学の鍼灸治療でいう所の「**ツボ＝経絡**」は、８割程度が**トリガーポイントとなり得る部位と一致**しているそうで先人の経験知も侮れません。

### 2. トリガーポイント注射とは

上記のトリガーポイントに**局所麻酔薬**(リドカインなど)を注射することですが、その結果、トリガーポイント部分を含め関連する周辺への痛みの放散が抑制されます。一般には1週間に1回程度の注射を続けている内に完治するケースもあると言います。

私の場合、近年、腰をかがめて(中腰などで)作業して、起き上がろうとすると腰を中心にして脱力感を伴う痛みがあり、今年に入りその症状が顕著になって尾籠な話ですが、トイレで屈んで作業するのも立ち上がるのも痛みが走るようになりました。普段動作は問題がないのですが、屈む動作をした後の動作で痛みが走るという感じです。

そこで整形を受診して右腰背部側の所定の位置にキシロカイン注(ﾘﾄﾞｶｲﾝ)ポリアンプ１%5mlを注射してもらったところ、十分も経たないうちに痛みの軽減を感じ、その日は腰をかがめて起こす動作をしても腰に少し違和感がある程度で痛みは無く、この数ヶ月の悩みが一気に解消されたかのようでした(どこかのサプリメントの宣伝のような表現ですが)。その効果は当日を含め、この文章を書いている現時点の５日間まだ持続しています。

リドカインの効果はインタビューフォームによると表面麻酔のデータで**効果発現が１０～４５秒、作用持続時間は６～２５分**となっています。また、外国人データですが250mgの経口投与(適応外投与)で24時間以内に投与量の87%が尿排泄されており、キシロカインの直接的な効果はどう考えても1日は持たないと考えられますから、トリガーポイント注射は**薬物動態とは別の機序で効果の持続性**が期待できる治療法と言えそうです。また正確にトリガーポイントを押さえることも必要で、トリガーポイントに関連する痛む部分にいくら注射しても短時間で効果が消えてしまう可能性があります。ただ何故関連痛が生じるかの機序は詳しく分かっていないようです(痛みに関する信号が筋膜を伝わって他の部位に送られるという話もあります)。

### 3. 骨格筋の収縮・弛緩について簡単な復習とトリガーポイントの形成

#### ①骨格筋は運動神経の支配を受ける

運動神経では**電位依存性 Na チャネル**の開閉の繰り返し(細胞内の±の変化)からなる電気信号(**活動電位**)が神経内を伝わり、その信号が**運動神経終末**に届くと **Ca チャネル**付近の電位が**プラス**側に傾き

**Ca チャネルが開いて**、シナプス間隙にある **$Ca^{2+}$が神経終末内に流入**する。

⇒運動神経終末には**アセチルコリンを含む小胞**があり、流入してきた $Ca^{2+}$により小胞が終末の膜に移動して内包されていた**アセチルコリンがシナプス間隙に放出**される

⇒向かい側にある筋肉には**アセチルコリン受容体連動型のイオンチャネル(ニコチン性受容体)**があり、そこにアセチルコリンが結合すると受容体が変形して**イオンチャネルが開く**

⇒このチャネルはいくつかのプラスのイオンを透過しうるが、**細胞外に多量**に存在する **$Na^{+}$を優先的**に筋肉**細胞内**へ取り込む。そして筋肉細胞内の電位がプラス側に傾き**活動電位が発生**する

⇒活動電位の発生により筋肉細胞内の**小胞体**から **$Ca^{2+}$**が**筋肉細胞質内**へ**放出**される。そして **$Ca^{2+}$**と **ATP** の存在は**ミオシン-アクチンの滑り込み(筋肉の収縮)**を引き起こす

⇒やがて骨格筋が**弛緩**する際には、細胞質内の多量な $Ca^{2+}$は **ATP 依存 Ca ポンプ**により筋小胞体へ取り込まれて筋肉内濃度は減少する（**筋弛緩にもＡＴＰの消費が必要**という意味になります）

☛**骨格筋の収縮にＣａ$^{2+}$とＡＴＰが必要で、骨格筋の弛緩もＡＴＰが必要である**となります。

**②トリガーポイントの形成と運動神経の関係**

**筋肉が損傷**を受けると**筋小胞体も損傷を受けてＣａ$^{2+}$が漏出**し**筋が収縮**する方向に作用します。筋緊張(収縮)が起きると**筋肉内部の血管を圧迫**して**血流を減少**させるわけですが、持続的に血管が圧迫されると血液中の**酸素やブドウ糖が筋肉に供給されず、ＡＴＰの合成が減少**していきます。**ＡＴＰ**は**筋弛緩**に非常に重要な役割を果たしていますから、その**ＡＴＰが不足すると筋緊張状態がずっと続く**ことになり**トリガーポイントを形成**していくことになります(**エネルギー危機仮説**：つまりＡＴＰ不足説)。

**③その他の関与**

上記のようなＡＴＰ不足説のほか、筋損傷などの反射反応で運動神経終末からの**過剰なアセチルコリン放出**する仮説、上記が複合的に起こり加えて**精神的なストレス**が交感神経系を興奮させてトリガーポイント形成を促進する仮説などがあります。

## 4. リドカイン(キシロカイン注射Ⓡ)の作用機序

**リドカイン**は局所麻酔薬や抗不整脈薬としても利用され**電位依存性 Na チャネルの直接阻害薬**として作用します。つまり**運動神経の電位依存性 Na チャネルを阻害**して、その後のアセチルコリンの放出抑制から筋収縮にいたる一連の反応を抑制して筋緊張状態を改善します。神経ブロックの一つと言えます。

☛なお、リドカインは**アセチルコリン受容体連動型 Na チャネルを阻害しない**ようです。

ただ、このリドカインの作用時間は前述したように短時間であり、効果が１日もつレベルの薬ではないはずでした。一体、何が持続性を担保しているのでしょうか？

筋肉損傷からのＡＴＰ不足説のみではリドカインの持続作用は説明できないでしょう。機序として自律神経系の関与も取り上げられているので、トリガーポイントを形成している**疼痛環境**は自律神経系などが**痛みのある側へ状態を保つ一種のホメオスターシス**(生体恒常性；Homeostasis)を形成しており、トリガーポイント注射をすることで部分的に歪んだ自律神経系のバランスを崩して、**良い方向にホメオスターシスをずらす**のではないでしょうか・・・

完全な空想話になりましたが、今の私の状態を考えるとそう思わざるを得ませんでした。ただ、いつ痛みが復活するかという不安はありますが。

（終わり）

## 253）Giusti-Hayton 法と腎排泄型薬　（2019 年 4 月 1 日）

これまでも何度も本ニュースで取り上げてきた話題の再確認ニュースになります。

**未変化体**に**薬理活性**があり、**代謝物**に**薬理活性がほぼ無い**ような薬剤に限定した話になりますが、尿中へ未変化体のまま排泄される率(**尿中未変化体排泄率**)がほぼ**７割以上**あるような薬剤は**腎排泄型薬剤**と呼ばれ、腎機能低下と共に血中濃度が上昇して短期的には薬理作用型の副作用が出やすくなるという周辺の話になります。ちなみに尿中未変化体排泄率の略号として fu、fe、Ae などが利用されていますが、ここでは **fu** として統一します。(今日はエイプリルフールですが、中身だけは真剣なつもり・・)

### 1. 判断基準となる尿中未変化体排泄率とは

腎排泄型かどうかを判断するには**血液中**に存在した未変化体がどれだけ**腎臓を介して**排泄されやすいかをみなければいけません。添付文書に記載されている**尿中未変化体排泄率**は**投与量**に対する**尿中に排泄された量**の比率なので、静脈注射のようにダイレクトに血液中に投与される場合はその値を信じればよいのですが、内服薬では１００％消化管吸収されなかったり、肝臓での初回通過効果を受けたりすると投与量のすべてが血液中に入ってくるとは限らず、添付文書の尿中未変化体排泄率を信じると腎排泄性を過少評価してしまう可能性があります。そこで私は評価の対象となる**真の尿中未変化体排泄率**を**fu(真)、添付文書記載**の尿中未変化体排泄率を **fu(添)**と区別して、内服薬が未変化体のまま血液中に入ってきたかを示す指標**バイオアベラビリティー(F)**を利用して、**fu(真)＝fu(添)/Ｆ**として表現してきました。最近は真も、添付文書も同じく尿中未変化体と言うため言葉で説明する混乱する気がして、fu(真)を未変化体腎排泄寄与率(Ke)と勝手に名称を付けて使うようになりました。

現に腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト(2016 年)でも**腎排泄寄与率(Rr)**という用語が利用されているので、以下 **Rr＝fu/F** として、fu は単に「添付文書」の表現として扱います。

### 2. 腎排泄型薬と肝消失型薬

これは菅野先生の書籍・講演等に詳しく紹介され、本ニュースでも何度か出てきますので概略のみ。

**腎排泄型：0.7＜Rr≦1.0　　混合型：0.4＜Rr＜0.6　　肝消失型：0≦Rr＜0.3**

ただし、数値の境界はおおまかなものであり、実際の血中濃度の推移に着目しなければならない。

### 3. 腎機能低下時における腎排泄型薬の用量用法決定

腎機能が下がると腎排泄型薬の血中濃度が上昇してきますから、**投与量の減量**や**投与間隔の延長**が検討されます。この問題を解決する際に利用されるのが、**Giusti-Hayton 法**になります(添付文書にクレアチニン・クリアランス(Ccr)別の用法用量が記載されていれば、それを利用した方が便利なのは言うまでもありません)。この方法によれば、**補正係数Ｇ**を、腎排泄寄与率 **Rr**、患者の**推算 Ccr**(**Cockcroft-Gault** の式から)、**腎正常時**の **Ccr を 100mL/分**として下記式で定義した時

**Ｇ＝１－腎排泄寄与率(Rr)×(１ － 患者の推算 Ccr/１００)**

**①腎機能低下者の用量＝腎機能正常者の用量×Ｇ**

**②腎機能低下者の投与間隔＝腎機能正常者の投与間隔×（１／Ｇ）**

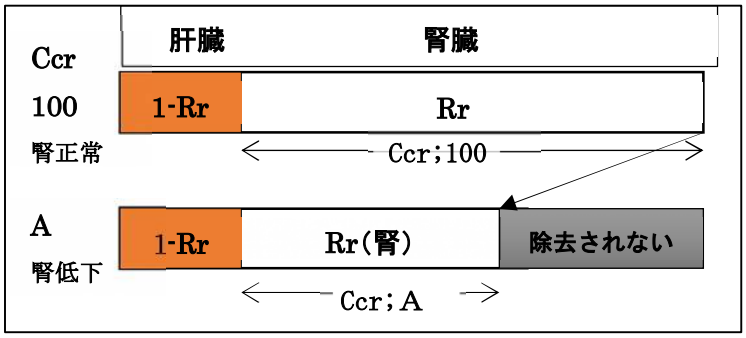
というように非常に単純に表現することができます。

### 4. Ｇの意味がとても気になるというあなたに

血中の未変化体は主に肝臓と腎臓から排泄され、その比率の違いが Rr として表現できます(次図)。

1)腎機能正常時(左図上 Ccr が 100mL/分)、血液中の**未変化体量を１**とした時、**腎から**の排泄量は腎排泄寄与率 **Rr** に等しく、**肝から**の排泄量は **1 - Rr** となる。

2)腎障害時(左図下)：Ccr が **AmL/分**になると **Rr も下がり**、**腎から除去されない分**(右端部)が血中濃度を上げる。




3) この患者は**肝臓**と**残された腎の排泄能力(Rr(腎))**の**和**で血液中の未変化体量を除去するようになるので、逆に言えば、この量の相当分を投与しておけば過剰分(図中の除去されない分)が生じることがない。

4)残された腎の排泄能力**「Rr(腎)」**はクレアチニンクリアランスの比で **Rr×(A/100)**と表現できるので、全体の薬物排泄能力は肝臓での排泄分を合せて

**Ccr が A の時の正常時に対する排泄能力比＝肝臓分(1－Rr)＋腎臓分(Rr×(A/100))**

**＝１－Ｒｒ×(1－Ａ/１００)**

となって**G**と定義した式がでてきました。排泄能力の大小は用量の大小と比例するので

**腎機能正常用量×G**の式で腎機能低下時の用量が計算できるわけです。

## 5. もう１つの解釈と「まだ１／Gが残っているぞ！」と思っているあなたに

ここで**定常状態のある薬**を考えてみます。定常状態は投与間隔(τ)中に血液に**入ってくる薬の量**と**出て行く量**が**同じ**になった時に現われます。さらに１回投与量 D、ﾊﾞｲｵｱﾍﾞﾗﾋﾞﾘﾃｨ F、投与間隔 τ、定常状態の平均血中濃度 Cssave、分布容積 Vd、消失速度定数 Kel とした時、次の等式が成立します。

**単位時間に血中に入る量「F×D/τ」　＝　単位時間に血中から出て行く量「Cssave×Vd×Kel」**

腎機能低下者に薬を投与する際には腎機能正常者と**同じ Cssave** でないといけませんから、腎機能正常者(正)と腎機能低下者(腎)の血中濃度を Cssave で合わせると下記の等式が出来上がります。

$$Cssave=\frac{F\times D(正)}{\tau(正)\times Vd\times Kel(正)}=\frac{F\times D(腎)}{\tau(腎)\times Vd\times Kel(腎)}$$　(ここで F と Vd は定数になります)

**①投与間隔(τ)を腎機能正常者と腎機能低下者で同じにした時**

上の式に当てはめて整理すると、D(正)/Kel(正)＝D(腎)/Kel(腎)となり、さらに整理すると

D(腎)＝D(正)×[Kel(腎)/Kel(正)]　となって腎機能低下時の用量設定ができます。

かつ **Kel(腎)/Kel(正)**は **Giusti-Hayton 法**の**補正係数G**と同じだということも分かります。

**②投与量(D)を腎機能正常者と腎機能低下者で同じにした時**

同様に当てはめて整理すると、**1/(τ(正)×Kel(正))＝1/(τ(腎)×Kel(腎))**となり、さらに整理すると

**τ(腎)＝τ(正)×Kel(正)/Kel(腎)**となって、腎機能低下時の**投与間隔設定**もできてしまいます。

そして **Kel(腎)/Kel(正)**は補正係数**G**と同じでしたから、今回は**逆数**となって

３項の②の**腎機能低下者の投与間隔＝腎機能正常者の投与間隔×(１／G)**

という関係式も証明できました。

(終わり)

## 252）テオフィリンとエリスロマイシン　（2019 年 3 月 26 日）

今回は前回に続いて、ＣＯＰＤ関連の話題になります。**ＣＯＰＤ**では**気管支拡張の吸入薬が第一選択**として利用されますが、ある程度ＣＯＰＤの症状が進んだ際には経口徐放性**テオフィリン製剤**を追加併用することでＣＯＰＤ症状改善に**上乗せ効果**があるとされています(ＣＯＰＤ治療ガイドライン)。実際の臨床の現場ではＣＯＰＤの初期段階から気管支拡張吸入薬とテオフィリンの併用例が見られるようですが・・・。さらにＣＯＰＤの炎症の鎮静化のために**マクロライド系抗生物質**（１４員環および１５員環)の少量長期投与が行われることもガイドラインでは推奨されています。相互作用の問題がなければ安価なエリスロマイシンが長期投与で利用されるケースが多いようですが、その際、**テオフィリン製剤とエリスロマイシンとの相互作用**が問題になってきます。今日は、その付近のお話になります。

### 1. テオフィリンの代謝

**テオフィリン**は主に**ＣＹＰ１Ａ２**によって代謝されます。**テオフィリンの相互作用**でよく話題となるのは**喫煙**でしょうか？喫煙は**ＣＹＰ１Ａ２を誘導**しますから、喘息患者にしろＣＯＰＤ患者にしろ、喫煙者の場合は最初から体内**ＣＹＰ１Ａ２の酵素量は多め**になっていると考えられます。現在のテオフィリン処方で、副作用もでず症状が安定しているとしたら有効血中濃度域にあると判断できます。

ところが喫煙は喘息にしろＣＯＰＤにしろリスク因子になります。そこで一念発起した喫煙患者さんが**禁煙を決意して実行**したとします。すると今まで誘導されていた**ＣＹＰ１Ａ２の酵素量が徐々に少なく**なってきます。つまり**テオフィリンの血中濃度が徐々に高く**なり中毒域である２０μｇ/ｍＬを超える血中濃度になると初期症状の**悪心・嘔吐、頭痛、興奮、痙攣、頻脈**などが出てきかねません。

ちなみにこれらの症状は禁煙してすぐには現れずＣＹＰ１Ａ２が十分に少なくなってきた**１ヶ月後**くらいに現われるそうです。禁煙してすぐになら、出てきた症状も禁煙したせいかと思いますが、１ヶ月も間があいていると、一体何のせいなのだろうかと不思議に思ってしまいますね。

テオフィリンはＣＹＰ１Ａ２による代謝が主たるものですが、**一部、ＣＹＰ３Ａ４やＣＹＰ２Ｅ１**によっても代謝を受けます。

### 2. エリスロマイシンの代謝酵素阻害作用

**エリスロマイシン**の他、同じく１４員環のマクロライド系抗生物質である**クラリスロマイシン**もですが、ＣＹＰ３Ａ４によって代謝されると共に、**ＣＹＰ３Ａ４の強力な阻害剤**として知られています。その阻害作用たるや相手の薬剤の**ＡＵＣを１０倍以上**上昇させる薬剤群に属しているくらいです。

一方で、他のＣＹＰに対する阻害作用は知られていません（というか私が知らないだけかもしれませんが）。

### 3. テオフィリンとエリスロマイシンの相互作用

この２剤の添付文書を見てみますと、**エリスロマイシン**(同様にクラリスロマイシンも)が**テオフィリンの血中濃度を上昇させるため併用注意**が喚起されています。

しかし、１）と２）で示したように、**エリスロマイシン**は**ＣＹＰ３Ａ４の強力な阻害剤**であっても、テオフィリンのメイン代謝酵素である**ＣＹＰ１Ａ２の阻害剤ではありません**。なのに何故、相互作用で強調されているのでしょうか？次に各添付文書の相互作用での表現を示します。

テオロング®(ﾃｵﾌｨﾘﾝ)：エリスロマイシン等併用

⇒テオフィリン中毒が**現われる**ことがある。

エリスロシン®(ｴﾘｽﾛﾏｲｼﾝ)：テオフィリン併用

⇒テオフィリン血中濃度上昇に伴う悪心・嘔吐、不整脈等が**報告**。

クラリシッド®(ｸﾗﾘｽﾛﾏｼﾝ)：テオフィリン併用

⇒血中濃度上昇に伴う作用状況等の**可能性**がある。

あくまでも添付文書上の表現にこだわればの話ですが、マクロライドの内、エリスロマイシンは**臨床で**も実際にテオフィリンと併用した場合に**副作用が発生**したと分かります。ごくわずかな関与でしかないはずのＣＹＰ３Ａ４の阻害が関係しているということなのでしょうか。

## 4. テオフィリンとエリスロマイシン併用によるテオフィリン中毒発生の可能性

テオフィリンの体内からの消失は個人差が大きく血中濃度の測定結果でもないかぎり単独時も併用時も血中濃度を予測するのは不可能に近いでしょう。そこで添付文書から次のように考察した成書がありました(堀美智子著「薬剤師の臨床判断」じほう/平成２７年)。

・添付文書からテオフィリン１回２００ｍｇを１２時間ごとに9回連続した時

健康非高齢者Ｃｍａｘ：８．７μg/mL、健康高齢者Ｃｍａｘ：１０．３μg/mL　である。

・エリスロマイシンによりテオフィリンの消失具合(クリアランス)が１５％程度落ち込んだとしても１０～１２μg/mL、５０％まで落ちこんでも１７～２０．６μg/mLとぎりぎりクリアとなります。

またテオフィリンの主代謝酵素ＣＹＰ１Ａ２はエリスロマイシンで阻害されないので、予測される血中濃度まで上昇しない可能性が高いと考えられます(下線部は筆者の加筆)。

・成人でのテオフィリンの投与量が１日４００ｍｇ程度で、肝障害、腎障害やうっ血性心不全がなく、痙攣性疾患や甲状腺機能亢進※がなければ併用によるリスクはあまり心配するレベルではないかもしれません。

上記の※については次のように考えられます。**肝障害**(テオフィリンは肝消失型薬のため血中濃度が上昇)、**腎障害**(腎機能悪化時投与で尿蛋白増加)、**うっ血性心不全**(肝血流量低下による薬物代謝抑制からの血中濃度上昇)、**痙攣性疾患**(興奮等の中枢神経刺激作用もあるため発作リスク上昇)、**甲状腺機能亢進**(カテコールアミンの作用増強)。エリスロマイシンとテオフィリンで相互作用の報告のあった例は上記※のような背景が患者にあったのかもしれません。

## 5. テオフィリンとエリスロマイシン(またはクラリスロマシン)が併用された時の対応

(1)リスクは低いかもしれませんが併用による**血中濃度上昇の恐れは無いとは言えない**ので、テオフィリン中毒の初期症状を患者へ注意、そしてフォローの必要性はあります。

(2)**薬の手帳**に『**血中濃度上昇の恐れ、患者への説明内容、血中濃度の測定結果**』などを記載してもらえるようなコメントを記載して、医師に手帳を確認してもらうよう患者に勧めるのもアドヒアランス向上につながり、これは**薬の手帳の有効活用の一つにもなるでしょう。**

終わり

## 251）抗コリンとβ２刺激とステロイドの吸入薬　（2019 年 3 月 18 日）

今回は、ある薬局さんで実施予定の慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）の症例検討の資料作りをしていた際に、絶対でるかもしれない質問かなと思った件に関する内容になります。

**質問１：ＣＯＰＤの治療には気管支拡張の吸入薬が第一選択薬として利用されますが、その際、同じ持続性の気管支拡張作用なのに、抗コリン吸入薬の方がβ２刺激吸入薬よりＣＯＰＤの増悪抑制効果が有意に強いのはなぜでしょうか？**

**質問２：ＣＯＰＤの咳発作で利用される短時間性気管支拡張薬では抗コリン吸入薬の気管支拡張作用が強くて、β２刺激吸入薬の作用発現時間が早いのは何故でしょうか？**

**質問３：ＣＯＰＤでは持続性ステロイド吸入薬の臨床的な有用性が何故ないのでしょうか？**

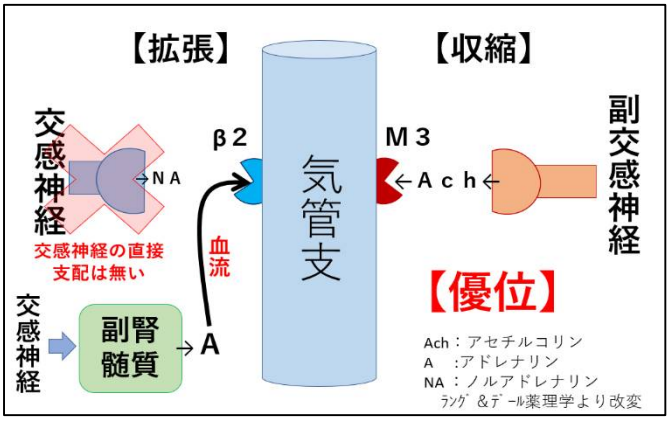
いずれも『ＣＯＰＤ診断と治療のためのガイドライン２０１８』に記載された内容になります。何か薬理学的に説明ができれば薬剤師の皆さんを納得させることができるかもしれないと思い、重い薬理学の本を紐ときながら考えてみました。

参考資料：カッツング薬理学第９版(2005 年)、ラング・デール薬理学第８版(2018 年)

### 1. 気管支の自律神経支配

質問１と質問２の回答に必要なのは気管支に関する薬理学的知識になります。

気管支周辺の自律神経の概略を右に示しました。人の臓器は交感神経系と副交感神経系の二重支配を受けていますが、一部で例外もあります。気管支もその例外の一つと言ってよいでしょう。**気管支**は**交感神経の実効支配を受けず、副交感神経の支配を優位に受けて**います。つまり**アセチルコリン**が気管支の**Ｍ３受容体**を刺激して気管支収縮方向に傾いていると言えます。




交感神経の実効支配を受けないにも関わらず気管支には交感神経の受容体であるβ２**受容体**が存在しています。実は交感神経で刺激を受けて**副腎髄質**で合成された**アドレナリン**が血流に乗って**気管支β２受容体**を刺激して**気管支を拡張**します。

☛副腎髄質ではアドレナリンとノルアドレナリンが８：２の割合で合成されます。仮にノルアドレナリンが気管支β２受容体を刺激したとしてもノルアドレナリンのβ２への作用は極めて弱いので拡張効果には至らないでしょう。

ここから見えてくるのは、普段気管支は副交感神経系優位となり収縮傾向にあり、交感神経が活発になると収縮傾向だった気管支を**なんとかこじ開けよう**とする姿が浮かびあがります。

またＣＯＰＤでβ２刺激薬を投与した時は**アセチルコリンの作用（気管支収縮）が効いた状態**での投与なので双方のせめぎ合いが存在する分、β２刺激薬の効果が**見かけ上弱くなる**のではないでしょうか。

そこで**質問１に対する回答**として**『元々収縮方向に傾いている原因であるアセチルコリンの作用を阻止する抗コリン薬の方が、無理にこじ開けようとするβ２刺激薬よりも、効率よく気管支を拡げる』**のではないかという回答はいかがでしょうか。

質問２の前半の回答は、質問１と同じ回答でよろしいかと思います。つまり短時間作用性抗コリン吸入薬も気管支収縮原因物質アセチルコリンの作用を直接阻害するため気管支拡張作用が強く出てくる。

質問２の後半の質問「短時間作用性β２刺激薬に速効性があるのは何故か」への回答は、**『抗コリン薬の場合、拮抗する相手のアセチルコリンが存在しており、その作用を上回る濃度に達しないと十分な**

**効果がでないため、効果発揮まで時間が必要となる。一方のβ２刺激薬は周辺にβ２受容体を阻害する物質が存在しないため、邪魔されることなく、すぐに効果がでる**(アドレナリンはあっても相加的に作用して問題なし)』からではないでしょうか。しかし、(臨床効果的には十分なのでしょうが)気管支拡張は最大限にはならないということになります。

**2. 糖質コルチコイドの抗炎症作用**

質問３の回答に必要なのは糖質コルチコイドの抗炎症作用の知識になります。

一般にステロイド吸入薬と呼んでいるステロイドは糖質コルチコイドで本来糖代謝に関係していますが、抗炎症作用を持っているため様々な炎症反応を抑える薬として利用されています。

ＣＯＰＤは喘息と同様に気道の炎症反応が見られます。しかし喘息ではステロイド吸入薬が第一選択的に利用されますが、ＣＯＰＤでは臨床効果がなく**喘息を合併した２割程度のＣＯＰＤ患者さん**に**気管支拡張薬とステロイド吸入薬の併用**が推奨されています。気道の炎症は**炎症遺伝子**の活性化がおこり各種の炎症性蛋白質が合成されて引き起こされます。その遺伝子活性化とステロイドの効果をＣＯＰＤと喘息で比べると下表のようになります。

| | **ＣＯＰＤ** | **喘息** |
|---|---|---|
| **炎症遺伝子の活性化** | 有り | 有り |
| **ステロイド効果** | 弱い/無効 | 強い |

・ＣＯＰＤ、喘息ともに**炎症遺伝子の活性化**が認められ、炎症物質の合成が亢進している状態は共通しています。

・抗炎症効果のあるステロイド吸入薬の効果は喘息では強く見られるのに対してＣＯＰＤでは弱いかもしくはほぼ無効とされています。

**【炎症遺伝子の活性化と何か】**

少し分子生物学的な話になりますが、炎症遺伝子のＤＮＡはコアヒストンと呼ばれる塩基性タンパク質に巻き付き電気的な引力で結合して存在しています(参照：本ニュース 108 号)。そのヒストンがアセチル化されますとＤＮＡとヒストンの結合が緩みｍＲＮＡの転写が開始されます。つまり炎症蛋白質の合成開始です。一方、近くには**ヒストン脱アセチル化酵素**も存在しており、これが**活性化**されますと転写が起こらなくなり炎症蛋白質の合成も抑制され**抗炎症**という結果となります。

**ステロイドホルモン**は**ヒストン脱アセチル化酵素を活性化**して、炎症遺伝子ＤＮＡへと呼び寄せる働きをします。つまり炎症遺伝子ＤＮＡでの転写を抑制し、**抗炎症作用**をもたらします。

**【ＣＯＰＤと炎症遺伝子の関係】**

ＣＯＰＤの主な原因である喫煙は**酸化ストレス（活性酸素の存在）**をもたらします。酸化ストレスは**ヒストン脱アセチル化酵素**を**阻害**する作用があるとされています。つまりステロイド吸入薬によるヒストン脱アセチル化酵素の活性化と相反する作用をすることになり、ＣＯＰＤにはステロイド吸入が効かないという一つの根拠になるというわけですが、禁煙してもこの影響がどれほど続くものかは不明です。

（終わり）

## 250）妊婦へのステロイド外用薬塗布　（2019 年 2 月 28 日）

アトピー性皮膚炎をテーマにした学習会をある薬局さんで実施していた時に、妊婦さんで「**ステロイド外用薬**」を長期にわたって使うことで胎児への影響は無いでしょうかという質問がありました。合わせて利用される保湿剤「**ヘパリン類似物質外用薬**」の長期投与も問題はないでしょうか？という質問もありました。そこで日本皮膚科学会「**アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 年版**」Ｑ＆Ａや各薬剤の添付文書を参考にしてまとめてみました。

### 1. 日本皮膚科学会のガイドラインでの評価

①**妊娠中**のステロイド外用薬は**通常の使用**であれば胎児への影響を心配することなく**使用してよい**。

**根拠**：過去にさかのぼった大規模研究により分娩様式、先天奇形、低出生時体重、早期産、胎児死亡、分娩異常について**ステロイド外用薬との関連性は無い**という結果がある。

②但し、**強いランク**のステロイド外用薬を**大量・長期投与**することは**出生児体重を低下**する可能性があるので**避ける**べきである。

**根拠**：英国の大規模研究において日本での Strong 以上に相当する Potent 以上のランクでの**妊娠期間中**の**３００ｇ以上**の使用と**低体重児出生**の**関連性が観察**されている。

③授乳中のステロイド外用薬も通常の使用であれば乳児への影響を心配する必要はない。

**根拠**：外用薬は全身への吸収が非常に少ないという理論的根拠がある。ただし、乳房への塗布は授乳直前を避け、授乳前には清拭するなどの指導をする。

☛授乳中に関しては大規模調査研究の結果では無いようです。

### 2. 添付文書では妊婦や授乳婦への注意はどのようになっているのでしょうか

以下に代表的な先発薬をクラス別にまとめてみました。

**①表現の項目の内容について**

**使用しない望**：使用しないことが望ましい。⇒「原則、使用しない」と解釈できる。

**授乳避ける望**：(動物実験で授乳中へ移行するため)授乳を避けることが望ましい。

**大長広避ける**：大量または長期にわたる広範囲の使用は避けること。

**②表現の項目の印について**

**＊：「動物実験で催奇形性が認められた」**との表現のある薬。具体例として皮下への投与(例えば 0.5mg/kg/日)を示した薬剤(ビスダーム)もあり、50kg の人であれば連日 25mg のステロイドを皮下注射した時に相当する。

**無印：「妊婦に対する安全性は確立されていないため」**との表現のある薬。

| クラス | 先発商品名 | 表現 | 先発商品名 | 表現 |
|---|---|---|---|---|
| Strongest | デルモベート | 使用しない望＊ | ダイアコート | 使用しない望＊<br>授乳避ける望 |
| Very Strong | フルメタ | 使用しない望＊<br>授乳避ける望 | リンデロンＤＰ | 使用しない望＊ |
| | アンテベート等 | 大長広避ける＊ | トプシム等 | 大長広避ける＊ |
| | ネリゾナ等 | 大長広避ける＊ | パンデル | 大長広避ける |
| | ビスダーム | 大長広避ける＊ | マイザー | 大長広避ける＊ |
| Strong | エクラー | 大長広避ける | フルコート | 大長広避ける＊ |

| クラス | 先発商品名 | 表現 | 先発商品名 | 表現 |
|---|---|---|---|---|
| | ベクラシン | 大長広避ける | ボアラ | 大長広避ける |
| | リンデロンⅤ等 | 大長広避ける | メサデルム | 大長広避ける |
| Mild | アルメタ | 大長広避ける | キンダベート | 大長広避ける |
| | リドメックス | 大長広避ける | レダコート | 大長広避ける* |
| | ロコイド | 大長広避ける* | | |
| Weak | プレドニゾロン | 大長広避ける | | |

※授乳に関する注意のあったステロイド外用薬はダイアコートとフルメタの２種類のみでした。

**③添付文書からみたステロイド外用薬の妊婦への使用についてのまとめ**

**1. 原則使用しない外用薬**

Strongest クラスは全てで、**デルモベート**と**ダイアコート**

Very Strong クラスでは２種類あり、**フルメタ**と**リンデロンＤＰ**

**2. 大量または長期にわたる広範囲の使用を避ける外用薬**

上記 1. 以外のすべてのステロイド外用薬が対象になりますが、

ガイドラインから読み取れるのはアトピー性皮膚炎の炎症の強い時期は、強いタイプを極力短期のみ使用して症状がある程度まで緩和したら Mild 以下のステロイドに切り替えて様子を見るという流れになります。

☛計画的な妊娠をするのであれば「炎症状態を十分に寛解状態(つまり弱いステロイドでもコントロール可能な状態)にしてから妊娠に」が良いとガイドラインには記載されていました。

## 3. アトピー性皮膚炎における保湿剤利用の意義と妊婦への利用について

アトピー性皮膚炎では皮膚は乾燥しており、それが皮膚炎の悪化要因もなります。一見正常に見える肌も乾燥している場合があるため、保湿剤は正常に見える部分も含めて広範囲に塗るのが良いとされています。保湿剤の妊婦への記載はガイドラインにはなく、以下は**添付文書**の情報になります。

**①保湿剤**

**1. ヒルドイド軟膏**(ヘパリン類似物質)：**妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。**

**一般論として：**以前は本記載が無く、試験をしていないための表現として追記されました。本成分による抗凝固作用は塗布部位から吸収されて胎児へ移行する前に体内で利用され尽くすため胎児への影響はほとんど作用しないと一般には考えられます。また副作用の項目に出血関連記載は有りませんし、妊娠線発生予防のため妊婦に使用される例もあるようです。

**2. ウレパールクリーム**(尿素製剤)：妊婦・授乳婦への注意**記載無し**。

**②皮膚保護剤**

**1. 白色ワセリン**：妊婦・授乳婦への注意**記載無し**。

**2. 亜鉛華軟膏**：妊婦・授乳婦への注意**記載無し。**

※妊婦さんへの服薬指導での注意点は**おそらく安全とされる薬でも奇形は絶対に起こりませんと言わないこと**とされています。自然分娩でも奇形の発生率は**２～３％**と言われているからです。

(終わり)

## 249）ゾフルーザ耐性インフルエンザウイルス　（2019 年 1 月 31 日）

昨年の３月に新しい作用機序をもつ抗インフルエンザウイルス薬として登場したのが、**ゾフルーザ®（バロキサビル・マルボキシル）**で、今年の冬には大活躍しそうな予感もありましたが、『国立感染症研究所の発表によると今年の１月２１日の時点で解析していた検体２１株のうち２株（**９．５％**）で**ゾフルーザ耐性株**が見つかった』というニュースは皆さんもご存じのところだと思います。

医師から１回飲むだけで良い薬があり効果も高いなどと言われると、手間や服用日数の多い薬は避けたいのが人情でゾフルーザを選択する患者さんも多いと聞きます。今回はこの周辺の話です。

**1. インフルエンザウイルスとは（いまさらながらの復習ですが）**

・ウイルス粒子の中に**８本に分かれた一本鎖のＲＮＡ**を遺伝子に持つウイルスです。

・それらのＲＮＡ遺伝子から合成されるウイルス独自の蛋白質は**１０種類**と言われています。

**ヘマアグルチニン、ノイラミニダーゼ、ＲＮＡポリメラーゼ**などがあります。

・これら自前だけの蛋白質だけではとても**自己増殖ができません**ので、ウイルスは人の細胞の中に侵入して、人の細胞の機能を利用して増殖していきます。

・人の健常な気管支**細胞表面にある糖蛋白質**に、ウイルス粒子表面に飛び出している**ヘマグルチニン（ＨＡ）**が結合します。それをきっかけとしてウイルスは人の細胞内に侵入します。さらに独自の蛋白質や人の酵素や蛋白質合成場所などを利用して**ＲＮＡの複製、独自蛋白質の合成**を行い、沢山のウイルス粒子を健常な人の細胞内で作り出します。この時点ではウイルスに内部を食い尽くされて健常な細胞とはもはや言えないかもしれません。そしてウイルス粒子は人の細胞から外へ飛び出していこうとしますが、人の細胞表面の糖蛋白質とウイルス表面のヘマグルチニンが結合して飛び出せない状態になっています。その結合を切断するのがウイルス表面のもう一つの蛋白質である**ノイラミニダーゼ（ＮＡ）**になります。かくして大量のウイルス粒子が外へ飛び出し、次々と他の正常な細胞に侵入していきます。ウイルス自体も異種物質、破壊された人の細胞も異種物質と見なされ免疫系が活発に作用して、破壊された人の細胞が多ければ多いほど炎症反応も強くでます。一般の風邪ウイルスよりも感染力が強い分、高熱や痛みなどが強くでるものと考えられます。

**2. インフルエンザウイルスの種類**

現在、**Ａ型**と**Ｂ型**に大きく分類されていますが、A型はさらに亜型が多く存在しています。前述した**ヘマグルチン（ＨＡまたはH）**には**１６種類**の亜型が、**ノイラミニダーゼ（ＮＡまたはN）**には**９種類**の亜型が存在しており、組み合わせは**Ｈ１Ｎ１～Ｈ１６Ｎ９**まで実に**１４４種類**もあることになります。通常、人に感染していわゆるインフルエンザ症状を起こす亜型は**Ｈ１Ｎ１**の組み合わせと**Ｈ３Ｎ２**の組み合わせになります。また**Ｂ型**は亜型が存在せずＨＡもＮＡも**１種類**ずつになっています。ただ、どれも**極めてマイナーな変異**はあるようですが分類を代えてしまうほどの変化は無いようです。

**3. インフルエンザの予防薬：インフルエンザワクチンについて**

ワクチンにはウイルス本体を弱毒した**生ワクチン**とウイルスの特徴的な部分（蛋白質）だけを取り出した**不活化ワクチン**があります。**インフルエンザワクチン**は不活化ワクチンでウイルス粒子表面に存在する抗原性の強い**ヘマグルチニン（ＨＡ）**を精製したものを使います。ただ不活化ワクチンの場合は生ワクチンと比べて接種後にできた**抗体の残存期間が短い**のが特徴で３～４ヶ月程度しか有効ではないといわれる理由です。生ワクチンと比べるとできる抗体が１種類しかないのがその原因かもしれません。

ワクチンは昨年度流行したウイルスの型を参考にして作られます。大きな型の違いはありませんが若

干のマイナーな違いを反映したワクチンが作られるようです。今期のワクチンは次の構成になっています（最近のワクチンはA型、B型各２種、**合計４種類で構成**されています）。

**A型**：ｼﾝｶﾞﾎﾟｰﾙ/GP1908/2015(H1N1)pdm09、ｼﾝｶﾞﾎﾟｰﾙ/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)

**B型**：ﾌﾟｰｹｯﾄ/3073/2013(山形系統)、ﾒﾘｰﾗﾝﾄﾞ/15/2(ﾋﾞｸﾄﾘｱ系統)

予防効果については皆さんご存じのように、重症化を防いだり、短期間で症状改善がはかれるという点であり症状はなくても感染している場合があるので注意が必要です。

**4. 治療薬について**

これも皆さんご存じのところなので概略のみ。

**①ノイラミニダーゼ阻害薬：タミフル、リレンザ、ラピアクタ、イナビル**

増殖したウイルスが人の細胞から出て行く時に必要なウイルス蛋白の**ノイラミニダーゼ（ＮＡ）**を阻害して、**増殖したウイルスを人の細胞内に封じこめる**薬になります。人細胞表面にはウイルス由来の蛋白質も多数出始めていますから免疫系が、感染されてメロメロになった細胞をウイルスごと破壊して症状の悪化を防ぎます。感染した細胞の数が少ないほど効果がでる理由です。

**②キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬：ゾフルーザ**

ウイルスが自分の蛋白質を合成するためには粒子の中に温存していた**ウイルス自身のＲＮＡポリメラーゼ**を使い、ウイルスＲＮＡからｍＲＮＡを合成します。ウイルスの**ＲＮＡポリメラーゼ**は**ＰＡ、ＰＢ１、ＰＢ２**の３つの蛋白質で構成されています。ｍＲＮＡを合成するには**5'末端側**に特殊な構造(**キャップ構造**)の付加が必要になります。ウイルス自体はこれを付加できないため、人のキャップ構造が付いているｍＲＮＡから**キャップ構造部分付近を切り出し**て自分のｍＲＮＡを合成しようとします。この切り出しを担う酵素が**キャップ依存性エンドヌクレアーゼ**なのですが、これはウイルスＲＮＡポリメラーゼの構成蛋白質の１つ**ＰＡ**そのものになります。**ゾフルーザ**は、この**ＰＡ部分を阻害**してウイルス**ｍＲＮＡの合成を阻止**し、ウイルス増殖に必要な蛋白質の合成をできなくして**人の細胞内でのウイルス増殖を止める**薬になります。

**5. ゾフルーザ耐性株について**

今回発見された２例の耐性株は**Ａ/Ｈ３Ｎ２型**で、先ほどの**ＰＡ蛋白質**の**３８番目のアミノ酸**に**置換**がみられ、培養系でのウイルス増殖のＩＣ$_{50}$値は野生株の７６倍、１２０倍高いという結果になったそうです(この耐性株はタミフルには感受性があり、**交差耐性はない**と言えそうです)。今回の発表によると現段階では**Ａ/Ｈ１Ｎ１型、Ｂ型**に対する**ゾフルーザ耐性株はみられず**、また**すべてのノイラミニダーゼ阻害薬で耐性株は発見されていません**。一方でA型のみに適応のある**アマンタジン**では３６株中３６株**(１００%)に耐性株**が見られ、もはや代替薬としての役割は失われた印象があります。

**ゾフルーザ**の第３相臨床治験における耐性株の出現は**１２歳以上で９．７%、１２歳未満で２３．４%**と高かったのですが、今のところ耐性株が個人の中で発生しても、そのまま終焉して他には伝搬していないようです。しかし放置するとゾフルーザ耐性株が蔓延しかねません。**もっと大事に使いたい！！**

日本国内における過去５シーズンの**ノイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性株の検出率は０～１．９%**で推移していることを考えると、ウイルスにとって生命線に近い核内でのｍＲＮＡ合成を邪魔する薬は耐性化が早く進み、外への出口での阻害という生命線から遠い部分での薬には耐性化の反応が遅いような印象をもってしまいます。

（終わり）

## 248）ＤＭＡＲＤｓと高血圧　（2019 年 1 月 30 日）

先日、ある薬局さんの症例検討の際に、**アクテムラ皮下注**Ⓡと**プログラフカプセル**Ⓡを利用している８６歳の患者さんの血圧がかなり高くなっているという話がでました。もともと高血圧だった可能性もあるのですが、**カンデサルタン錠**を１日４ｍｇ服用しており、血圧が１６０mmHg を超し始めたのを期に**アムロジピン錠**１日２．５ｍｇが追加されました。さらに１ヶ月後病院での血圧が１８７mmHg と測定されたため**カンデサルタン錠**２ｍｇが追加され１日**合計６ｍｇ**と**アムロジピン錠２．５ｍｇ**の**併用**で様子を見ることになったそうです。

併用薬としては骨粗鬆症で**テリボン注**Ⓡと**エディロールカプセル**Ⓡ、その他痛み止めで**セレコックス**Ⓡ、慢性疼痛で**トラマールＯＤ錠**、外来処置で**ヒアルロン酸ナトリウム**の関節腔内注射や腰痛用に**ネオビタカイン注**Ⓡを定期的に注射してもらっているようです。

この患者さんの高血圧増悪が薬剤性と考えるならば、どれが被偽薬になるのか？ということで今回は、ＤＭＡＲＤｓに注目して副作用の高血圧発症頻度がどれくらいあるのかを調べてみました。何故、血圧が上がるのかは分かりませんが、結果だけを表にして示しておきましょう。

頻度は各先発医薬品のインタビューフォームに記載された承認時や使用成績調査時での数値を基にしました。

### 1.従来型抗リウマチ薬(ccDMARDs)

**①免疫調整薬**

| 先発医薬品名 | 一般名 | 高血圧または血圧上昇の頻度 |
|---|---|---|
| **リマチル** | ブシラミン | **記載無し** |
| **アザルフィジン** | サラゾスルファピリジン | **記載無し** |
| **ケアラム※** | イグラチモド | 高血圧(**０．５%**)、血圧上昇(０．９%) |

※ケアラムは**ＣＯＸ２阻害**作用もあるため、例えば腎での血管拡張系ＰＧＩ$_2$合成が抑制され、相対的にＡＴⅡの作用が勝って血管収縮からの高血圧になった可能性あるかもしれません。

**②免疫抑制薬**

| 先発医薬品名 | 一般名 | 高血圧または血圧上昇の頻度 |
|---|---|---|
| **リウマトレックス** | メソトレキサート | **記載無し** |
| **アラバ** | レフルノミド | 高血圧(**５．９６%**) |
| **プログラフ※** | タクロリムス | 高血圧(**１．２２%**)、血圧上昇(０．３５%) |

※**プログラフ**は用量が増加する臓器移植時に利用した場合の高血圧頻度は**６．６%**と上昇します。したがって**プログラフ**は**用量依存的に高血圧**になる傾向があるのかもしれません。

**③ヤヌスキナーゼ阻害薬**（新規の作用機序ですが、作業上ここの分類にしました）

| 先発医薬品名 | 一般名 | 高血圧または血圧上昇の頻度 |
|---|---|---|
| **ゼルヤンツ** | トファシチニブ | 高血圧(**０．９～１．７%**) |

### 2.生物学的抗リウマチ薬（bDMARDs）→すべて注射薬

**①ＴＮＦαとＬＴαの受容体薬**　TNFα：がん壊死因子α、LTα：リンホトキシンα

| 先発医薬品名 | 一般名 | 高血圧または血圧上昇の頻度 |
|---|---|---|
| **エンブレル** | エタネルセプト | 高血圧(**２．１%**) |

**②抗ＴＮＦα抗体薬**

| 先発医薬品名 | 一般名 | 高血圧または血圧上昇の頻度 |
|---|---|---|
| **レミケード※** | インフリキシマブ | 関節リウマチ：**記載無し**。全疾患（０．４％） |
| **ヒュミラ※** | アダリムマブ | 関節リウマチ（**６．５％**）。全疾患（３．４％） |
| **シンポニー※** | ゴリムマブ | 関節リウマチ（**１．７％**）。全疾患（１．３％） |
| **シムジア** | セルトリズマブ | 高血圧（**１．６％**） |

※複数の疾患に適応があるため関節リウマチと全疾患に分けた。いずれも高血圧発生頻度。

**③抗ＩＬ－６受容体抗体製剤**　IL-6：インターロイキン-６

| 先発医薬品名 | 一般名 | 高血圧または血圧上昇の頻度 |
|---|---|---|
| **アクテムラ** | トシリズマブ | ※高血圧（**６．４～６．９％**）、＃（０．５％） |
| **ケブザラ** | サリルマブ | 高血圧（**１．８％**） |

※治験終了時母数（皮下注４２０例～静注６２５例）、＃市販後調査時母数（８７４７例）

☛アクテムラの市販後調査での高血圧発症率は治験終了時の８％近くまで減少している結果をどう捉えればよいか？は難しい問題ですが、副作用の観点からみてよりリスクの高い数値に目を向けて考えた方がよいかもしれません。

**④Ｔ細胞選択的共刺激調節薬**

| 先発医薬品名 | 一般名 | 高血圧または血圧上昇の頻度 |
|---|---|---|
| **オレンシア** | アバタセプト | 高血圧（**５．８％**） |

**3. 関節リウマチの薬は血圧を上げやすいか否か**

５％以上の頻度をもつ薬は内服薬では**アラバ**、注射薬では**ヒュミラ、アクテムラ、オレンシア**となり１５成分中４成分程度ですが、どの程度の血圧上昇を認めるかの詳細は調べようがありませんでした。

また、各薬剤の添付文書の慎重投与の項目にも**高血圧患者への注意書きはなく**、添付文書上では高血圧発症は重要視されていないことが分かります。一言でいえば、関節リウマチの薬全般では高血圧になるリスクは少なく、一部の薬で高めになる患者さんが**でるかもしれない・・・**という所でしょうか。

**4. 本症例の場合**

**アクテムラ**皮下注は臨床治験時に**５％以上**の頻度で高血圧の副作用が見られ、また**プログラフ**は用量依存的に高血圧発症リスクが高まりそうなので、もともと高血圧傾向だった本患者さんには血圧を上昇させる**被疑薬になりうる**のかもしれません。

アクテムラの前に利用していたｂＤＭＡＲＤｓは**オレンシア®**で、これもまた高血圧頻度が５％を超えており、この患者さんにとっては不都合だったかもしれません。変更理由は効果がなかったからのようですが、週１回から２週に１回になり手間が減って良かったという感想もあったようです。

ちなみに併用している骨粗鬆症用の**テリボン注射®**は週１回投与ですが、その血管平滑筋拡張作用により**投与直後から数時間**にかけて**血圧が低下**するケースがあるため、めまい、立ちくらみ、動悸などに対する注意喚起があります。　（終わり）

## 247)ベタヒスチンとヒスタミン　（2019年1月26日）

先日テレビを見ていましたら**ベタヒスチン**(メリスロン錠Ⓡ)が**物忘れの改善効果**があるというニュースが流れていました。ネットで検索すると、北大、東大、京大の研究者達が共同で実施した実験結果が米国科学誌電子版に発表されたようです。実際のデータを見たわけではないのではっきりとした事は分かりませんが、大体以下のようです。

・健康な２０代の男女３８名に写真１００枚以上の写真を見せる。
・ベタヒスチンを常用量の３～６倍服用した群と飲まない群に分ける。
・１週間後、どれくらいの写真を覚えているかを確認する(試験の詳細は不明)。
・その結果

**①ベタヒスチンを飲んだ群の正答率がわずかに上昇した。**
**②もともと正答率が２５%と低かった群の正答率は５０%にまで上昇した。**

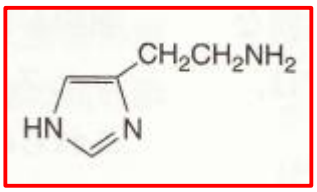
・機序としては、**ベタヒスロンによる脳内ヒスタミン神経の増強**が考えられるとされています。

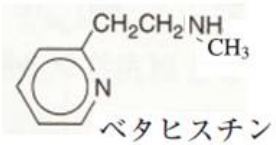
☛主に**視覚に関する記憶実験**なので、現段階では、これらをもって認知症に役立つとは到底思えませんが、最近覚えた**短期の視覚記憶**はすべてが消去されるのではなく、**脳内のどこかに保管**されており、**脳内ヒスタミン作用増強**により**映像復活**も可能だということは言えそうです。

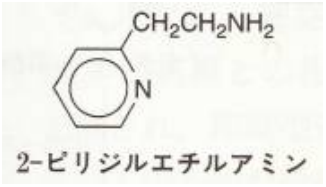
そこでヒスタミンについて古い資料からの引用ですが最近の知見などを交えながら、改めて復習してみようと思います。

### 1. ヒスタミンの構造と関連物質

**ヒスタミン**はイミダゾール環と２つのメチレン基を介したアミノ基からなる親水性分子(左)です。




**ベタヒスチン**(中央)は**ヒスタミン類似作用**を示すとされていますが（メリスロンⓇインタビューフォームから)、ヒスタミンのイミダゾール環がピリジン環に代わっている点とアミノ基の１つの水素がメチル基に置き換わっている点が異なります。Ｈ１受容体刺激物質の一つ**2-ピリジルエチルアミン**(右)はアミノ基の**メチル基以外**はベタヒスチンと同じ骨格なので**ベタヒスチン**は主に**Ｈ１受容体を刺激**すると推測されます。

### 2. ヒスタミンの体内動態

ヒスタミンは体の**ほとんどの組織に存在**しています。その多くが**肥満細胞(マスト細胞)**で合成・貯蔵され、**好塩基球**にも存在します。また非肥満細胞系として**表皮細胞、胃粘膜細胞、再生・急速成長組織細胞**でも合成・遊離されます。さらに中枢における**神経伝達物質**としての働きもあります。

**①肥満細胞のヒスタミン**

ヒスタミンは合成されると肥満細胞内部の**顆粒(小胞)**に貯蔵されます。顆粒内はｐＨ５．５の酸性状態でヒスタミンは**＋の電荷**を帯びます。同じ顆粒内には**－電荷のヘパリン**等の物質が存在しており、**ヒスタミンとイオン結合**しています(結合型ヒスタミンは非活性)。顆粒内での**代謝回転(合成と分解)速度は遅く**、一旦、顆粒内からヒスタミンが枯渇すると回復するまで何週間もかかります。

**②非肥満細胞系細胞のヒスタミン**

表皮細胞などで合成されるヒスタミンは貯蔵されるのではなく、**持続的に遊離**されます。そのため合成と分解の**代謝回転は一般に早く**なっています。

**③神経伝達物質としてのヒスタミン**

中枢神経系や末梢神経系の**神経伝達物質**としても作用します。

### 3. ヒスタミンの放出と作用

**①肥満細胞の場合**

細胞表面に抗原に対する**ＩｇＥ抗体が受容体**として存在しており、対応する抗原が再度体内に侵入した際に細胞表面のＩｇＥ交代兼受容体に結合すると**肥満細胞内からヒスタミン**が放出されます。放出されたヒスタミンは周辺組織に作用して最悪の場合はアナフィラキシーショックを引き起こすレベルの反応を示します。

**②非肥満細胞の場合**

自律神経支配下にある組織細胞から遊離したヒスタミンが周辺の細胞に存在するヒスタミン受容体を刺激することで**掻痒、疼痛、血管拡張、発赤拡張、気管支収縮、胃酸分泌**などを引き起こします。組織細胞に存在するヒスタミンは寒冷刺激や物理的な刺激によっても遊離する場合があります。

**③神経伝達物質の場合**

脳内のヒスタミンＨ１受容体への刺激で、**食欲の抑制、覚醒**に作用します。従ってＨ１受容体遮断薬（いわゆる**抗ヒスタミン薬**）は**食欲増加、眠気**という副作用を引き起こします。

今回の視覚領域における**物忘れ改善効果**は脳内ヒスタミンの**覚醒に関わる部**分が何らかの形で作用しているのではないか？と私の少ない知識の中では**想像**してしまいます。

### 4. ヒスタミン受容体の種類

医薬品ではＨ１とＨ２受容体の２種類が有名ですが、実は４種類の受容体の存在が知られています。

**①Ｈ１受容体**：**平滑筋、血管内皮、脳（シナプス後膜）**などに存在しています。アセチルコリン対応の構造自体は**ムスカリン受容体**に似ています。このことはＨ１受容体遮断薬（いわゆる抗ヒスタミン薬）が、Ｈ１受容体と構造上似ているムスカリン受容体を遮断する抗コリン作用を有している説明になるかもしれません。

**②Ｈ２受容体**：**胃粘膜、心筋、肥満細胞、脳（シナプス後膜）**などに存在しています。セロトニン対応の**５ＨＴ１受容体**に似ており、Ｈ１受容体とは分子構造が明確に異なるとされています。

**③Ｈ３受容体**：**脳、腸筋神経叢、その他のニューロン**に存在しています。オートリセプターとして神経細胞の**前シナプス**に存在し、ヒスタミンも含めて、他の神経伝達物質の**合成・遊離を抑制**します。

**④Ｈ４受容体**：**骨髄、好酸球、好中球、ＣＤ４Ｔリンパ球**などに存在し、ヒスタミンによる**サイトカインの産生**に関与します。Ｈ３受容体とは構造上４０％の**相同性**は見られますが、Ｈ１受容体やＨ２受容体との関連性は薄いとされています。

**参考資料**：グッドマンギルマン薬理書第１１版(2007 年)、カッツング薬理学第７版(2005 年)
いつの間にか参考した手持ちの資料が古くなりました。

**（終わり）**

## 246） ｃｓＤＭＡＲＤｓの比較　（2019 年 1 月 10 日）

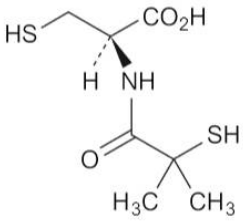
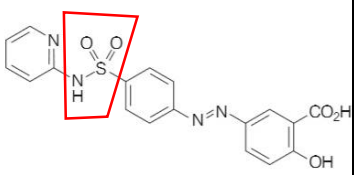
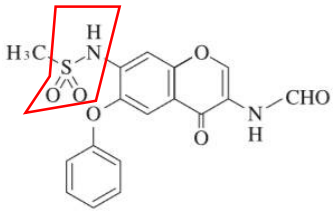
**csDMARDs** とは conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs の略で、日本語読みとして**従来型疾患修飾性抗リウマチ薬**と呼ばれています。先日、ある薬局のメーカー学習会でのテーマが csDMARDs **イグラチモド**(ケアラム®/コルベット®錠；エーザイさん)でした。今回は、このクラスの他の代表的な薬剤である**ブシラミン**(リマチル®)と**サラゾスルファピリジン**(アザルフィジン EN®)の３つで比較して、それぞれの特徴を見直してみようという試みです。

### 1. 添付文書やインタビューフォームからなどから項目別に表にしてみましょう。

コルベットはケアラムに一本化されるため、以下、ケアラムにて比較します。

| 項　目 | ブシラミン | サラゾスルファピリジン | イグラチモド |
|---|---|---|---|
| **商品名** | **リマチル** | **アザルフィジン EN** | **ケアラム** |
| **用法など** | 1 回 100mg を 1 日 3 回食後<br>効果に応じ 100～300mg/日 | 1 回 500mg を 1 日 2 回朝夕食後 | 1 回 25mg1 日 1 回朝食後 4 週以上投与後 1 日 2 回増量 |
| **効果発現** | １～３ヶ月*1<br>８週目有意差(ﾌﾟﾗｾﾎﾞ) | １～２ヶ月(速効性)*1<br>４～８週目有意差(ﾌﾟﾗｾﾎﾞ) | １６週(４ヶ月)までに発現<br>８週目有意差(ﾌﾟﾗｾﾎﾞ) |
| **半減期 t1/2** | 未：1.03h(1)*3<br>活代 SA981：不明(1.4) | 未：3.84～3.77h | 未：73.3h(1)*2<br>活代 M1：43.5h(0.5)<br>活代 M2：52.8h(2.7) |
| **定常状態** | 8÷1.03=7.8≧4　⇒無し | 12÷3.8=3.2　>3　⇒微妙 | 24÷73=0.3≦3　⇒有り |
| **代　謝** | CYP 等の該当資料無し | 小腸で未変化体で吸収、大腸でｽﾙﾌｧﾋﾟﾘｼﾞﾝと 5ASA に | CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 、3A4 |
| **活性代謝物** | **活性代謝物有り**<br>SA981 が強いが弱い他種有 | **活性代謝物無し**<br>ｽﾙﾌｧﾋﾟﾘｼﾞﾝと 5ASA 活性無 | **活性代謝物有り**<br>M1 と M2(活性程度不明) |
| **分　布** | Vd：不明<br>血漿蛋白結合率：74% | Vd：8.99L<br>血漿蛋白結合率：99%以上 | Vd：20.4～26.1L<br>血漿蛋白結合率：93.1% |
| **吸収(BA)** | 該当資料無し | 5.6% | 95%(ﾗｯﾄ) |
| **尿中排泄** | 尿中 42%(未と代謝物) | fu：3～8%<br>真の fu=fu/BA=0.53～1.42 | M3,M4(活性無)；20%、<br>未、M1,M2；1%未満 |
| **排泄型** | 腎肝両排泄型 | 腎排泄型 | 肝消失型 |
| **腎障対応*4** | 重篤腎障害惹起恐れで禁忌 | 腎正常者と同じ | 腎正常者と同じ |
| **分配係数 P (中性付近)** | Po/w=0.09(pH7.0)<br>**(水溶性)** | 水にほとんど溶けない<br>P 値記載無し。**(脂溶性)** | Po/w=46(pH7)<br>**(脂溶性)** |
| **警告** | 無し | 無し | **過量投与・緊急時対応可** |
| **禁忌** | ・**血液障害**<br>・**骨髄機能低下**<br>・**腎障害**<br>・本剤過敏症 | ・新生児・低出生体重児(高ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症)<br>・ｻﾙﾌｧ・ｻﾘﾁﾙ酸に過敏 | ・妊婦<br>・重篤な肝障害<br>・**消化性潰瘍**<br>・**ワルファリン投与**<br>・本剤過敏症 |
| **慎重投与** | ・血液障害既往<br>・腎障害既往 | ・**血液障害**<br>・肝障害 | ・貧血・白血球減少・血小板減少、骨髄機能低下 |

| 項　目 | ブシラミン | サラゾスルファピリジン | イグラチモド |
|---|---|---|---|
| | ・肝障害患者 | **・腎障害**<br>・気管支喘息<br>・急性間歇性ﾎﾟﾙﾌｨﾘﾝ症<br>・ｸﾞﾙｺｰｽ６ﾘﾝ酸脱水素酵素欠<br>・妊娠・授乳婦<br>・他の薬剤に過敏症<br>・高齢者 | ・授乳婦<br>・肝障害、その既往<br>・消化性潰瘍既往<br>・低体重<br>・腎障害 |
| **重大副作用** | ・再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少<br>**・肝機能障害、黄疸**<br>・間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎<br>**・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、天疱瘡様症状、紅皮症型薬疹**<br>・ショック、ｱﾅﾌｨﾗｷｼｰ<br>・急性腎障害、ネフローゼ症候群<br>・過敏性血管炎<br>・重症筋無力症、筋力低下、多発性筋炎 | ・再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)<br>**・劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**<br>・間質性肺炎、薬剤性肺炎、PIE 症候群、線維性肺胞炎<br>**・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、紅皮症型薬疹**<br>・ショック、ｱﾅﾌｨﾗｷｼｰ<br>・過敏症症候群、伝染性単核球症様症状<br>・消化性潰瘍、Ｓ状結腸穿孔<br>・脳症、無菌性髄膜炎<br>・心膜炎、胸膜炎<br>・SLE 様症状 | ・汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症<br>**・肝機能障害、黄疸**<br>・間質性肺炎<br>**・消化性潰瘍**<br>**・感染症**<br>共通と思われる大項目で区分け。３剤共通項目と２剤共通項目とそれ以外 |
| **併用禁忌** | 無し<br>**実は併用注意が無い** | **ワルファリン(併用注意)**<br>(代謝の抑制) | **ワルファリン(作用増強)**<br>機序不明 |
| **作用機序** | ・T 細胞増殖抑制、サプレッサーT 細胞比率上昇<br>・T 細胞の血管内皮細胞接着抑制<br>・滑膜細胞からの IL-1β、IL-6、IL-8 産生抑制<br>**・B 細胞抗体産生抑制(IgM)** | ・好中球の内皮細胞接着抑制、白血球凝集抑制<br>・T 細胞依存性抗原に対する免疫応答抑制<br>・IL-1、IL-2、IL-6 産生抑制<br>・樹状細胞成熟化抑制、破骨細胞分化抑制、軟骨細胞変性抑制 | ・単球/マクロファージ、滑膜細胞による炎症性サイトカイン(TNFα、IL-1β、IL-6、IL-8、MCP-1)の産生抑制<br>**・B 細胞による IgG、IgM の産生抑制。**<br>以上の作用に転写因子 NFκB の抑制が示唆。 |

| 項　目 | ブシラミン | サラゾスルファピリジン | イグラチモド |
|---|---|---|---|
| | | | ・COX-2 選択的阻害 |
| 化学構造 |  |  |  |

＊1；ガイドラインより引用。＊2；非高齢者、()内は AUC の比率、活性代謝物 M1&M2 の活性度は不明
＊3；()内は AUC の比率。＊4；腎機能別薬剤投与量 POCKETBOOK 第 2 版より

## 2. 項目の検討

**①効果の発現時期について**

効果の最も早い薬剤は第一選択薬のリウマトレックス®の２～４週間で、それに次ぐ効果発現の早い薬がアザルフィジンとされていました。アザルフィジンはプラセボとの二重猛検試験で２ヶ月後に有意差が出て、長期試験では１ヶ月後に有意な改善が見られ、効果発現は１～２ヶ月とされていました。リマチルはプラセボとの比較試験では２ヶ月後に有意差がみられますが、一般には１～３ヶ月に効果発現が見られるとされアザルフィジンより若干遅い効果発現のイメージです。

一方、ケアラムは１６週(４ヶ月)までには効果発現がみられるので１６週での効果判定が望ましいとの使用上の注意があるため、効果発現が遅いイメージがあります。しかし、ケアラムとプラセボとアザルフィジンを対象とした二重盲検試験では投与後８週でプラセボとの有意差が出ており、またアザルフィジンとは投与期間中を通して同じ反応推移をたどっていたことから、ケアラムの効果発現時期はアザルフィジンと同様に１～２ヶ月と早い方ではないかと思われます。

**②定常状態と効果発現時期について**

血中濃度と薬理効果に相関性のある場合は、定常状態がある薬は定常状態付近に達したあたりから安定した薬理作用が期待できて、定常状態の無い薬は投与したその日から薬理作用が期待できるのが一般的な考え方になります。定常状態の有無の判断は、投与間隔(τ)÷半減期(t 1/2)が３以下の場合が定常状態有り、４以上の場合が定常状態無しとなるのを踏まえて、csDMARDs の定常状態の有無と定常状態に達する時間は下記のようになります。なお定常状態到達時間は「4.5×t1/2」とした。

| 商品名 | 未変化体(t1/2) | τ ÷ t 1/2 | 定常状態の有無(定常状態到達時間) |
|---|---|---|---|
| リマチル | 1.03h | 8÷1.03＝8.2 | 無し（－） |
| アザルフィジン | 3.8h | 12÷3.8＝3.2 | 無し（－）と判断したが欄外参照＊ |
| ケアラム | 73h | 24÷73＝0.33 | 有り（約２週間後） |

＊添付文書では「**４日目に定常状態に達した。また７２時間後に血中からほぼ消失した**」とあることから実際の半減期は約４時間ではなく**１８時間前後**と考えた方がよいかもしれません。

定常状態の無いリマチルやアザルフィジンはもちろんのこと、２週間で定常状態に達するケアラムでは、効果発現までにさらに１ヶ月以上はかかることが分かります。つまり**血中濃度と効果発現は相関しない**タイプの薬であることがわかります。

関節リウマチに悪影響を与えるインターロイキン類やＴＮＦαの血中半減期自体は数分から２０分程度と短く、それらを産生する**種々の免疫系細胞に対する作用に時間がかかる**ようです。

また、**Ｂ細胞を抑制**して自己抗体産生(ＩｇＧ抗体)を抑えるのが機序の１つと説明されている**ケア**

**ラム**の場合、一旦出来上がったＩｇＧ抗体の半減期は大体**３週間**くらいなので、元の自己抗体が体から消えるのは４．５半減期後として**約１４週後(約３ヶ月半)**になり、この機序であってもやはり効果が出るまでには時間がかかりそうです。

**③排泄・消失型と腎肝機能障害**

いずれの薬剤も腎肝機能障害時における血中濃度の上昇などの注意ではなく、**肝障害ならびに腎障害のさらなる悪化**を来すのが原因とされる。

**アザルフィジン**は薬物動態的には腎排泄型と思われましたが、腎障害時にも健常時と同量投与扱いとなっていました(腎機能別薬剤投与量 POKETBOOK より)ので、実際には腎排泄型ではないかもしれません。なお**ケアラム**はシクロオキシゲナーゼ(ＣＯＸ)阻害作用(**ＣＯＸ２**選択性)があるため、付加的に**腎機能を低下**させる可能性があります。逆にこの作用があるためにケアラムは、おそらく**エトドラグ**並みの関節リウマチに伴う**鎮痛作用**が期待できます。

**④禁忌と慎重投与の特徴**

**リマチルの禁忌事項**の**血液障害関連・腎障害**が**アザルフィジンでは慎重投与事項**になっているため、**リマチルの作用の強さ**をうかがわせます。**アザルフィジン**の慎重投与の対象となるのは最近ではあまり利用されない合成抗菌剤**サルファ剤**(バクタ配合錠など)の特徴になります。

また**ケアラム**では**重篤な肝障害**、**消化性潰瘍**ならびに**ワルファリン服用者**という**特徴的な禁忌**があると共に、**警告**の存在が他の２剤よりも**作用(≒副作用)の強さ**をうかがわせます。

**⑤重大な副作用の特徴**

**リマチル、アザルフィジン**で多く、**ケアラム**で少ない印象を与えますが、ケアラムが市場に出てからの歴史が浅く、まだ**多くの副作用が潜在化**されている可能性がありますので、現時点をもってケアラムの重大な副作用が少ないという判断は危険と思われます。

３剤とも**肝障害**が重大な副作用として挙げられていますが、重大な副作用の肝障害では、**多くはアレルギー型**と言われています。アレルギー型肝障害の場合は、ＡＬＴやＡＳＴが短期間の間に３桁を越えるという特徴があるので、そのような事例が発見されたら受診勧奨が必要になります。

**ケアラム**の特徴的な重大な副作用として、**消化性潰瘍**と**感染症**があります。**消化性潰瘍**はＮＳＡＩＤｓと同様のＣＯＸ阻害による胃保護作用のあるプロスタグランジン合成阻害によると考えられていますが、ＣＯＸ２選択性があるのでリスクは**エトドラク並み**と思われます。またエトドラクと同様の副作用が出ると考えて対応すべき薬剤になります。**感染症**は他の２剤では重大な副作用にありません。これは他の２剤より**Ｂ細胞への効果**(抗体産生抑制)が大きく関与している可能性があります。

そこで浮かぶのはインフルエンザワクチンなどの**予防注射で抗体が十分にできるかどうか**になります。今回の学習会ではメーカーさんからは明確な回答はありませんでしたが、気になるところではあります。

**⑥構造式の共通性について**

**アザルフィジン**と**ケアラム**には**スルホンアミド構造**(赤枠で囲んだ部分)が共通しています。これは合成抗菌剤**サルファ剤**の一部であり、本ニュース No242 号で紹介した**ジアゾキシド、スルホニルウレア剤、チアジド剤、ループ系利尿剤**にも見られる共通構造になります。副作用で敢えて共通項を指摘するならばアザルフィジン**(糖尿)**、ケアラム**(尿糖)**があるので、ジアゾキシドと利尿薬の**耐糖能異常(血糖上昇)**の副作用が共通しているようです。

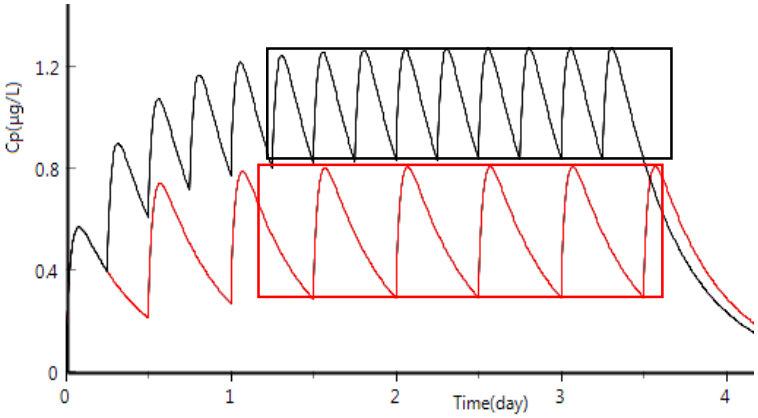
(終わり)

## 245) 蓄積率と血中濃度　（2018 年 12 月 20 日）

ある薬局での症例検討会での話題になります。**『血中濃度半減期(t1/2)が６．５時間、最高血中濃度到達時間(Tmax)が２時間の、本来１日３回の薬が最初に１日２回で投与されました。しかし効果発現があったものの効果の持続が見られなかったため１回量を同じにして１日４回の処方変更が行われました。ところが副作用が出てしまったため、他の薬に変更になってしまいました』**。背景にはもっと細かい点もありましたが、大体、こんな話でした。そこでまずシミュレーションソフト(Qflex)を利用して血中濃度がどのような推移をしていたかを確認してみることにしました。

### 1. シミュレーションソフトからみた１日２回と１日４回の血中濃度の違い

１回量を同じとすると下記のような血中濃度推移が得られました。話を簡単にするために**１日２回**(赤色)は**１２時間**ごと、**１日４回**(黒色)は**６時間**ごとの服用にしました。




半減期が６．５時間ですから４～５半減期後(**１．２日後**付近)に**定常状態**に達していることが分かります(各四角で囲っている部分)。

シミュレーションでは**１日４回**にすると**最低血中濃度**でさえ**１日２回**の時の**最高血中濃度**に匹敵する血中濃度を示していることが分かります。ちなみに**１日２回**の**定常状態の最高血中濃度**(Cssmax)は**単回投与 Cmax** の**１．４倍**、**１日４回の Cssmax** は**単回投与 Cmax の２．２倍**で、**Cssmax 間では１．６倍**になっていました。

１日３回であれば、もう少し血中濃度が下がり、副作用もでず効果が出ていたかもしれません。何故、１日２回から一気に１日４回にしてしまったのか？不思議な処方でした。

ところで実業務現場ではシミュレーションソフトなどを駆使できる状況はないでしょう。何とか簡単に予測できる方法はないかと考えたのが次になります。以下、**線形性の薬**の場合に限定します。

### 2. 蓄積率の利用

**蓄積率**とは**定常状態の Cssmax** が**単回投与の Cmax の何倍になるか**を示すものです。用法が同じであれば１回の投与量を倍にすれば血中濃度は倍になるので単純ですが、今回のように**１回量が同じ**で**用法を変えた時**の Cssmax がどうなるかは単純ではありませんので蓄積率を利用します。蓄積率は下の式で示せます(Kel は消失速度定数、τ は投与間隔(時間)。Kel は後で 0.693/t1/2 と置き換えます)。

$$\text{蓄積率}=\frac{1}{1-e^{-Kel\cdot\tau}}$$

となり、結構気持ちが引いてしまいます。そこで、下の表を使う方法があります(菅野彊先生の著書；「臨床薬物動態理論の応用」にも紹介されている表です)。

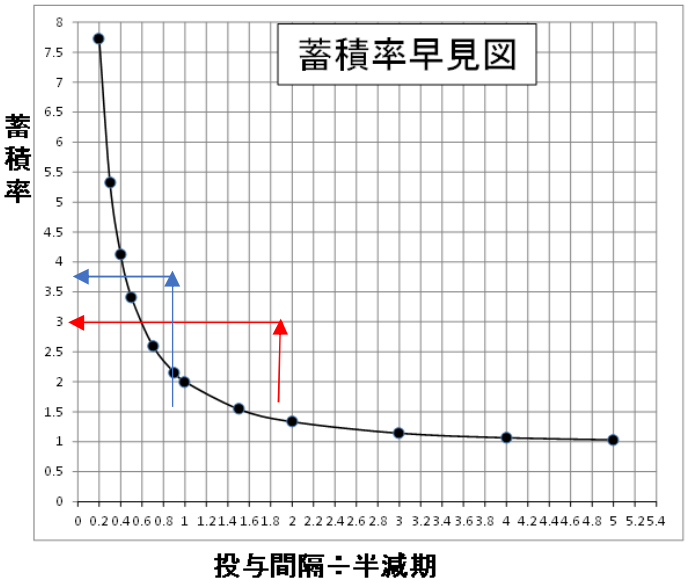
| $\tau/t_{1/2}$ | ＞4.0 | 2.0 | 1.6 | 1.0 | 0.9 | 0.7 | 0.5 | 0.4 | 0.3 | 0.2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 蓄積率 | 1.0 | 1.3 | 1.5 | 2.0 | 2.2 | 2.6 | 3.4 | 4.1 | 5.3 | 7.7 |

しかし、τ/t1/2 は断続的なので間の数値が出た時は戸惑います。そこで先の式をグラフで示してみた

ものが次図になります。

１）の問題で**１日２回**の時は投与間隔(τ)÷半減期(t1/2)=12 時間÷6.5 時間なので**１．８５**になります。グラフの横軸の１．８５を探し、垂直に上に行き曲線の交点を左に進むと大体**１．４**と読めます(赤矢印)。つまり**単回投与 Cmax の１．４倍**になります。同様に**１日４回**の時はτ÷t1/2=6÷6.5=**０．９２**になるので縦軸は大体**２．２**と読めます(青矢印)。これはシミュレーションソフトで出した値とほぼ同じです。

こちらだと現場で使いやすいのではないでしょうか。




## 3. 定常状態の最低血中濃度も知りたいが？

定常状態の最高血中濃度が比較的簡単に求まった以上、**定常状態の最低血中濃度(Cssmin)も求めたい**と思うのが人情でしょう。薬がその時の濃度に依存して体から消失していく時、最初の血中濃度を$C_0$とした時、ｔ時間後の血中濃度$C_t$は次式で現わせます。

$$C_t = C_0 \times e^{-Kel \cdot t}$$　　ここでも Kel を 0.693/t1/2 に変換して利用します。

**Cssmin** は**次の投与時間の直前**の濃度なので、Cssmax の時間から Cssmin までの時間ｔは**「投与間隔τ－最高血中濃度 Tmax」**になります。そこで先の式を並べかえて・・・

$$Cssmin/Cssmax = e^{-0.693 \cdot (\tau - Tmax)/\ t1/2}$$　　とします。

そうして横軸に(τ－Tmax)/t1/2、縦軸に Cssmin/Cssmax 比をとりグラフにしたのが下図です。

さて、１）の薬で**１日４回投与**の時の定常状態の最低血中濃度を求めます。

(τ－Tmax)/t1/2＝(6hr－2hr)/6.5hr

＝**０．６２**

横軸の０．６２を上にたどり、交点から左に行った先の値をみると大体**０．６４**になります(赤矢印)。つまり

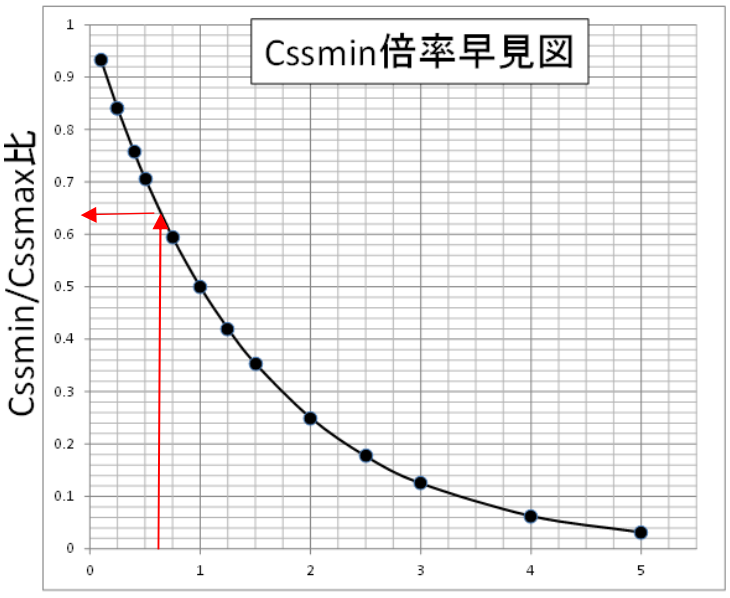
**Cssmin＝Cssmax×０．６４**

**１日４回の Cssmax は２．２×単回投与時の Cmax** だったので

Cssmin=**０．６４**×(**２．２**×Cmax)

＝**１．４**×Cmax

これは**１日２回の時の Cssmax の１．４×Cmax** と同じ血中濃度となります。




つまりシミュレーションで得られた数値と同じ数値をはじきだせました。グラフを利用しても定常状態の最高血中濃度(Cssmax)と最低血中濃度(Cssmin)を**ほぼ正確**に求めることができそうです。

**正確な数値ではなく単回投与の何倍になるかが正確に分かる**という意味ですが・・・　（終わり）

## 244）ＳＧＬＴ２阻害薬の作用機序　（2018 年 12 月 14 日）

今回は１８２号にも紹介した糖尿病の薬の一つのＳＧＬＴ２阻害薬の話になります。作用機序は近位尿細管に存在するナトリウム-ブドウ糖共輸送体のうち、その９０％を占める２型タイプをブドウ糖と競合的に阻害してブドウ糖の再吸収を抑制し尿糖として排出することで血糖値を下げる作用機序を持っています(皆さんご存知のとおりのことですが)。

### 1. ＳＧＬＴ２阻害薬はＳＧＬＴ２にどのようにアタックするのか？

尿細管にあるブドウ糖の再吸収を阻害するわけですから、本剤も**尿細管側からブドウ糖と競合**すると考えていたのですが、インタビューフォームの作用機序図(*は図の無い製品)を見ていると中には血中からあたかも作用するかのように記載されている製品($)もありました。確認のために尿細管側からアタックする図を示している田辺三菱さんに照会したところ『製品自体での確認試験は実施していないが、ＳＧＬＴ２阻害薬の発想元になった**フロリジン**の挙動が**糸球体から排泄されて管腔側からＳＧＬＴ２に作用する**と**示唆**される結果があり、本剤も同様の機序を持っていると**推測**している』との話でした。

どうも決定的な証拠というものは無さそうな言い方でしたので、管腔側から作用するのであれば、さぞかし**尿中の未変化体排泄量**も多いだろうと思って調べてみたものが下の表になります(**赤字**に注目)。

**【ＳＧＬＴ２阻害薬の尿中未変化体排泄率など】**

| 一般名<br>(商品名) | t1/2(hr)<br>定常状態 | 尿%<br>未/代 | 糞%<br>未/代 | BA<br>% | $IC_{50}$<br>nM | 腎障害<br>AUC 比 | 腎障害<br>UGE 比 | 代謝物<br>活性比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トホグリフロジン<br>(ｱﾌﾟﾙｳｪｲ/ﾃﾞﾍﾞﾙｻﾞ) | 5.4<br>無し | 16.1<br>66.1 | 0.87<br>19.9 | 97.5 | Ki<br>2.9 | 1.22 | 0.26 | 主代謝<br>0.001 |
| イプラグリフロジン<br>(ｽｰｸﾞﾗ) | 15.0<br>有り | 1<br>66.9 | ﾄｰﾀﾙ<br>で<br>32.7 | 90.2 | 7.38 | 1.21 | 0.54 | M6<br>0.018 |
| ダパグリフロジン<br>(ﾌｫｼｰｶﾞ)＃ | 12.1<br>有り | <2<br>73 | 15<br>6 | 78 | Ki<br>0.55 | 1.52 | 0.21 | 脱ｴﾁﾙ<br>1.0 |
| ルセオグリフロジン$<br>(ﾙｾﾌｨ)※ | 11.2<br>有り | 4.47<br>15.6 | $^{14}$C ｲﾇ<br>65.1 | ｲﾇ<br>93 | Ki<br>1.10 | 1.05 | 0.52 | M2<br>0.56 |
| カナグリフロジン<br>(ｶﾅｸﾞﾙ) | 10.2<br>有り | ≒0<br>30.5 | 41.5<br>10.2 | 65 | 4.2 | 1.29 | 0.32 | M5<br>0.004 |
| エンパグリフロジン＊<br>(ｼﾞｬﾃﾞｨｱﾝｽ) | 14.3<br>有り | 22.1<br>32.3 | 38.3<br>2.9 | 不明 | 1.3 | 1.43 | 0.77 | ≒0 |

**尿%未/代**：投与量に対する排泄率%で上段が未変化体、下段が総代謝物。**糞%**：同様に糞中排泄率。**腎障害 AUC 比**：中等度腎障害者(30≦eGFR<60mL/min/1.73m$^2$)と腎正常者との AUC 比。

**腎障害 UGE 比**：中等度腎障害者と腎正常者との１日当たりの尿糖排泄量比。

**＃フォシーガ**：脱ｴﾁﾙ体の活性は強いが血中、尿中にほとんど存在しない。

**※ルセフィ**：M2 は 10.3%の尿中存在比率で影響は少ないと判断。中等度腎障害は２段階の平均値。

### 2. 尿中未変化体排泄率は意外と小さい！

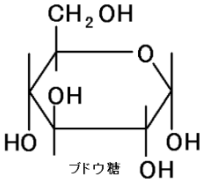
ご覧のように、尿中にある未変化体量は**かなり少ない**と言えます。エンパグリフロジンのバイオアベラビリティは不明ですが、それを考慮してもあたかも**完全なる肝消失型薬剤**(尿中未変化体排泄率＜３

０％)の様相を呈しています。にも関わらず**中等度腎障害時には血中濃度(AUC)は上昇**しており、**腎排泄型薬剤の特徴**を示しています(腎障害が重度になると AUC は更に上昇します)。また腎障害時における尿糖の出具合も悪くなっており腎排泄されてから管腔側から作用する機序を支持しているようです。

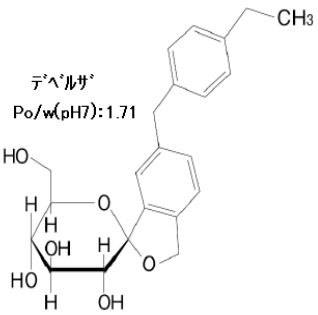
しかし、尿細管側からアタックするには量的に少なくないでしょうか？スーグラ、フォシーガ、カナグルではほぼゼロ状態になっていますが、ごく微量でも効くのでしょうか？

## 3. ＳＧＬＴ２への阻害形式

各薬剤のインタビューフォームの薬理作用の記載を見て、阻害形式に相当する記述をしているのは下記の３製品でした。フォシーガ：**競合的**かつ**可逆的**な選択的阻害、ルセフィ：**拮抗的**阻害、ジャディエンス：選択的な**競合**阻害。つまりＳＧＬＴ２阻害薬は運搬体付近でくっ付いては離れるという動きをとることが分かります。

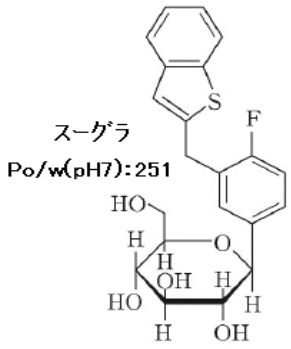



各薬剤の構造を見ても分かるように**ブドウ糖に似た部分**を必ず持っており、その部分がＳＧＬＴ２の入り口付近でブドウ糖と競合して、そして余分に持っている側鎖部分が運搬体のどこかと緩くかきつくか分かりませんが結合してブドウ糖が入って来るのを**しばらく**邪魔をするという構図が浮かびます。そして、その後、**阻害剤自体**も運搬体を介して**再吸収され**て、再度血中に戻って肝臓などで代謝されるものや糸球体でろ過されて再び効果を発揮するものがでてくるのではないでしょうか。そう考えると糸球体でろ過された薬剤が**尿中にまで達しない(体外に出てこない)**ことも理解できます。



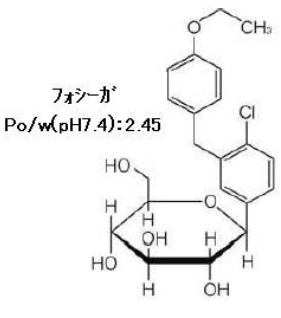

分配係数を見る限り、６製剤とも程度の差はありますがＰo/w が１より大きく**脂溶性の薬剤**になっています。

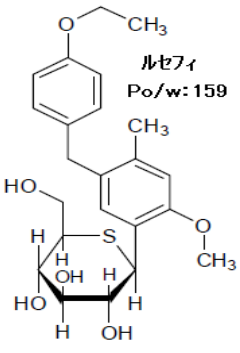
尿中未変化体排泄率が比較的大きな**トホグリフロジン**(fu：16.1%)と**エンパグリフロジン**(fu：22.1)は**あまり再吸収されず**にそのまま尿中へと移行しやすい薬剤の可能性があります。トホグリフロジンの血中濃度半減期が最も短い(5.4ｈ)のも納得がいきます。一方のエンパグリフロジンは脂溶性がそれなりにある(Po/w：50.1)ため、体内のどこかに残りやすく血中濃度半減期は他の薬剤と同レベル(10h 前半)ですが、一旦糸球体ろ過されると作用を発揮した後は再吸収されにくく、そのまま尿と共に流されやすい薬と言えるかもしれません。

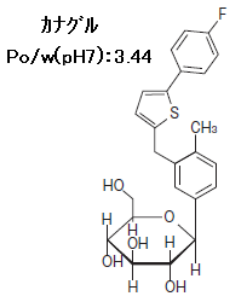


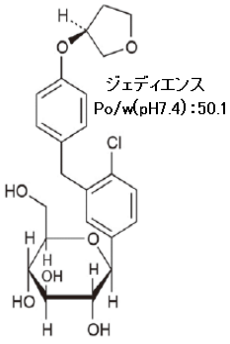

## 4. まとめ

細かくみると違いがありそうですが、**６剤すべて**が尿中排泄率からみると**一見肝消失型薬剤**に見えますが、実は**すべて腎排泄型**薬剤であり、**尿細管管腔側から作用**する薬であるというのは確かなようです。そして**腎機能障害時には効果が期待できない**という結論になります。




【終わり】

## 243）インスリンと等電点　（2018 年 12 月 8 日）

インスリンの注射薬が色々と医療現場に出てきていますが、一度、頭の中を整理したいというのでインスリン注射の学習会を依頼されました。その中で分かったつもりでいて、いざ詳しい説明をと言われると窮してしまった話題が今回のテーマです。

### 1. 持効型インスリン製剤グラルギン（商品名ランタスとランタスＸＲ）

インスリンの**基礎分泌**に対応させるために合成された３種類の薬剤の内の１つですが、持続性を持たせるために人のインスリンのアミノ酸配列の一部を加工した製品になります。

**グラルギン**の場合は、インスリンのＡ鎖２１位のアスパラギンをグリシンに変換、さらにＢ鎖のＣ末端側にアルギニンを２分子結合させた形になっています。

そのような変換をすることによって、人のインスリンの**等電点**が**５．５**なのを**６．７**まで上げています。血液や体液のｐＨは約**７．４**ですから、等電点を体液のｐＨに近づけた合成インスリンになります。

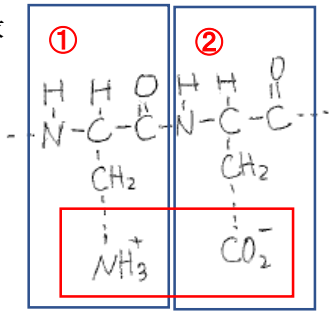
製剤としては無色透明な液ですが、皮下に注射するとグラルギンの等電点に近いｐＨに曝されるため、**等電点沈殿**を起こし白濁化して、インスリンがそこから徐々に溶け出して血液中へと移行して持続性が保たれることになります。分類としては**持効性**と呼ばれています。

### 2. 等電点とは

さて等電点ですが、Isoelectric point(IEP)とも**ｐＩ**とも表現されます。インスリンの様な蛋白質では周囲の液体の**ｐＨ**によって**正の電気**を帯びたり、**負の電気**を帯びたりする**アミノ酸**が何種類か含まれています。そして**蛋白質全体**として差し引き、**正の電気**や**負の電気**を帯びたり、もしくは**電気的に±ゼロ**にもなったりします。

**等電点**とは蛋白質全体として**±ゼロの電気状態**になる**周囲の液のｐＨ**を言います。グラルギンの場合ですと、ｐＨ６．７の時にインスリン全体として電気的に±ゼロになります。**電気的にゼロ**状態は**水に最も溶け込みにくい状態**でもありますから、蛋白質のように比較的大きな分子では**析出しやすく**なります。つまり**等電点で沈殿**するという現象が起こります。

### 3. 等電点の求め方（一般論として）




以上でグラルギンと等電点の関係のお話は終わりにして、後は等電点の求め方へ話を移します。

話を簡単にするために、ある蛋白質に右のような２つの官能基(電気を帯びる可能性のある基$NH_3^+$と$CO_2^-$)があったとします(下手な絵ですが)。

それぞれの解離式を次のように現わします。

①　$HA^+ \Leftrightarrow H^+ + A$　（解離定数Ｋ１）

②　$HB \Leftrightarrow H^+ + B^-$　（解離定数Ｋ２）

本当は濃度なので[ＨＡ]の表現にしないといけないのですが、面倒なので省略します。また本当は①と②の$H^+$の濃度は違うので区別しないといけないのですが、これも面倒なので同じに書きます。

さらに Henderson-Hasselbalch の式より下記のように表現します。

③　$pH - pK1 = log(A / HA^+)$

④　$pH - pK2 = log(B^- / HB)$

さらにさらに、それぞれの官能基は１つの分子内にあるので、２つの官能基の解離していない濃度と解離した濃度の和は等しいはずです。

⑤　$HA^{+}+H^{+}+A=HB+H^{+}+B^{-}$

さて等電点の条件は、全体として電気的に±ゼロになるｐＨでした。
ここで③と④を足してｌｏｇも含めて式を揃えて⑥にします。

⑥　ｐＨ＋ｐＨ＝（ｐＫ１＋ｐＫ２）＋ｌｏｇ[(Ａ×$B^{-}$)／($HA^{+}$×ＨＢ)]

等電点の時のｐＨは等しいですから左辺のｐＨは

２×ｐＨ　　とまとめられます。

また等電点の時に電気は±ゼロになりますから、電気を帯びた２つの分子は

$B^{-}=HA^{+}$　と同じ濃度になります。

残りの電荷をもっていない成分は⑤式から残り者同士で、

Ａ＝ＨＢ　　と同じ濃度になります。

これらの条件を⑥式に当てはめてみるとｌｏｇの中は１となるためｌｏｇの値は０になります。
でまとめますと

⑦　２ｐＨ＝ｐＫ１＋ｐＫ２　　この時のｐＨがｐＩなので

**ｐＩ＝（ｐＫ１＋ｐＫ２）／２**　　とでました。

蛋白質全体のｐＩを求めるには、官能基のもつ個々の解離定数ｐＫを足して、その数で割れば、全体のｐＩが算出できるという訳です。

## 4. 塩析

余白が空いたので、蛋白質が沈殿するもう一つの現象について記載してみましょう。

**塩析**とは塩濃度(たとえば塩化ナトリウム)を増やした時に、**蛋白質が析出**する現象になります。蛋白質は構成されるアミノ酸の種類によって**親水性**の部分があったり、**疎水性**の部分があるのは前述のとおりです。水溶液は**水分子**で構成されていて、水分子は**H−O−H**になりますが、一般に**酸素Ｏ**には**ーの電子**が偏りがちになり、相対的に**水素Ｈ**には**＋**に偏ります。蛋白質が水溶液に溶けている状態は**蛋白質の親水性**の部分が**水分子**の**＋の偏り部分**や**ーの偏り部分**が取り囲んでいる状態になります。つまり水分子が蛋白質を小さな分子レベルで取り囲んで、水の中に上手に**溶け込んでいる**状態になっています。

そのようなところに**高濃度の塩化ナトリウム**が入ってくるとナトリウム**Ｎａ$^{+}$の＋**が**水分子のー傾向部分**を引き寄せて、塩素**ＣＩ$^{-}$**が**水分子の＋傾向部分**を引き寄せ、結果的に蛋白質から水分子を引き離します。すると行き場を失った蛋白質の親水性部分が隠れて水を避けるのが上手い**疎水性部分**がでてきます。その結果、蛋白質の**疎水性部分同士**が水を避けるようにして仕方なく寄り集まって起こる**疎水結合**が蛋白質間で始まり、**集合して沈殿**するというのが塩析の原理になります。

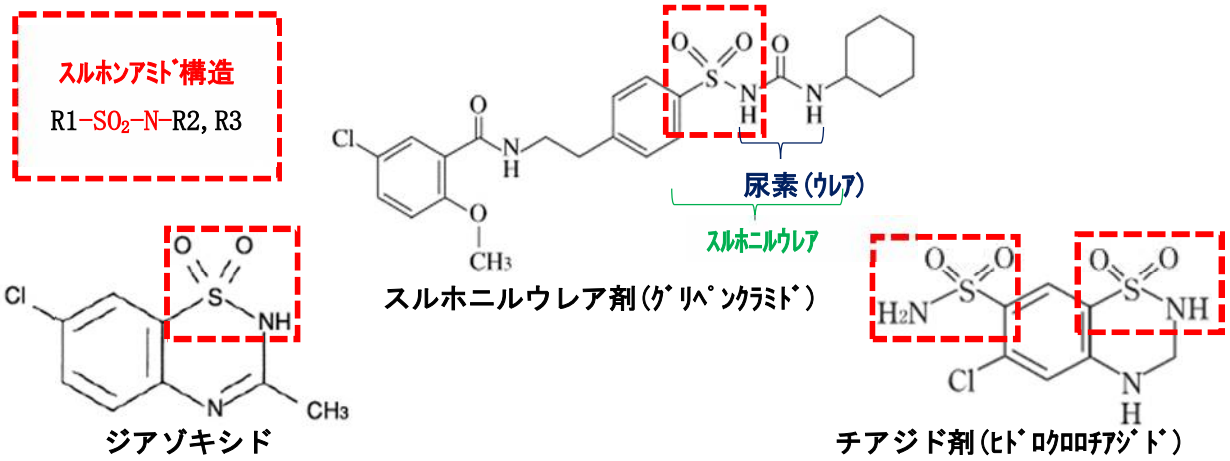
（終わり）

## 242）ジアゾキシドと類縁薬剤　（2018 年 11 月 24 日）

今回もある薬局での症例・薬歴記載検討会での話題からになります。**ジアゾキシド**という薬剤は高インスリン血症用のお薬で、適応対象の一つとなる先天性高インスリン血症は小児で難病指定されているのですが、日本では長く認可されておりませんでした。その分、個人輸入が増えてきたため、急きょ日本でも２００８年から導入されたお薬のようです。

今回はジアゾキシドの作用部位が膵臓β細胞の$K_{ATP}$チャネルで、スルホニルウレア剤と呼ばれる血糖降下剤と同じ部位であること、ジアゾキシドの禁忌項目にチアジド系薬(サイアザイド系)に過敏症のある患者とありましたので、３薬剤で化学構造上どう違うのかを検討してみました。

### 1. 化学構造の相違　；スルホンアミド構造が共通しています。




### 2. 薬理作用の相違

| 薬剤名 | 血　糖 | 血　圧 | 尿酸値 | 浮　腫 |
|---|---|---|---|---|
| **ジアゾキシド**(インスリン低下剤) | ↑ | ↓ | ↑ | ↑（抗利尿） |
| **チアジド剤**(降圧利尿剤) | ↑ | ↓ | ↑ | ↓（利尿） |
| **スルホニルウレア剤**(血糖降下剤) | ↓ | ― | ― | ― |

### 2. まとめ

**１．過敏症**

構造から３剤とも**スルホンアミド構造**を持っていることが分かります。特に**ジアゾキシドとチアジド剤**は**全体の形**もベンゼン環に複素環が結合した**非常に良く似た形**をしており、片方に過敏症があると**交差アレルギー反応**が起こる可能性が高くなることが理解できます。**スルホニルウレア剤**はスルホンアミド部分が環状になっていない点や**全体的にバラケた構造**をしているので交差アレルギーを起こしにくく、薬理作用も**血糖降下にのみ特化**しているのかもしれません。

**２．血糖値への影響**

**①ジアゾキシド**：膵臓β細胞の$K_{ATP}$チャネルの**開口**作用により過分極を起こし、その後のＣａイオンの細胞内流入を抑制。その結果、インスリン分泌を抑制して血糖値を上げます。

**②チアジド剤**：一般にループ系も含めてインスリン分泌低下作用によるとされています(昭和学士会誌第 75 巻第 4 号 426p2015 年)。構造がジアゾキシドに酷似しているので同様の機序かと推察

されます。

**③スルホニルウレア剤**：ジアゾキシドと全く逆の作用でβ細胞のKATP チャネルの**閉口**作用により脱分極を起こし、Ｃａイオンを流入させて**インスリン分泌を促進**して血糖値を下げます。

**３．血圧への影響**

**①ジアゾキシド**：海外では当初注射薬として**緊急高血圧症**に利用されていました。**細動脈の拡張作用**とされていますが、血管平滑筋のKチャネルの開口作用による過分極が、その後のＣａイオン流入を抑制して血管拡張に作用するとされます。反跳的に動悸・頻脈が見られます。

**②チアジド剤**：利尿作用の寄与ではなく、弱い血管拡張作用により降圧効果を示すとされています。機序はジアゾキシドと同様Kチャネルの開口作用による脱分極の可能性が指摘されています。

**４．尿酸値への影響**

**①ジアゾキシド**：機序については不明ですが、血清尿酸値の上昇が知られています。

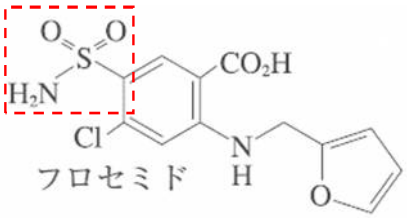
**②チアジド剤**：Ｎａ利尿効果による血中Ｎａ減少が、反ってレニンアンジオテンシン系を賦活させて尿細管でのＮａの再吸収を促します。その際Ｎａは尿中の有機酸(ニコチン酸、乳酸等)と共輸送されます(a)。細胞内にたまった有機酸は尿細管側に発現する尿酸トランスポーター(b)によって再び尿に戻ると同時に尿から尿酸が入り血液側にＧＬＵＴ９を通じて入り高尿酸血症を形成します。ちなみにジアゾキシドは血中Ｎａ値を上げる方向に作用しますので、上記機序(a&b)は当てはまりません。しかしジアゾキシドもチアジド剤もスルホンアミド化合物で**有機酸**なので、その辺りで(b)に解決のヒントが隠されているかもしれません。

**５．浮腫への影響**

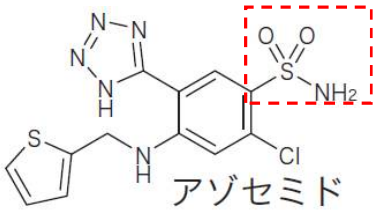
**①ジアゾキシド**：ナトリウム、水分の貯留が副作用として報告され、**抗利尿作用**があるとされています。機序は不明ですが、構造上、チアジド剤に似ているため遠位尿細管のＮａＣｌ輸送体を活性化して、Ｎａ再吸収を促進して最終的に水分再吸収を増加させるのかもしれません**？？**。

**②チアジド剤**：降圧利尿薬とされている位ですから**利尿効果あり**です。遠位尿細管ＮａＣｌ輸送体を阻害してＮａ再吸収を阻害、それが最終的に水分再吸収を阻害して利尿効果につながります。ただし、遠位尿細管より上流にあるヘンレ係蹄部分でのＮａ−Ｋ−Ｃｌ輸送体の再吸収が強力なため、チアジド剤の利尿効果は弱いとされています。

**【参考までに、ループ系利尿薬の構造にはベンゼン環の外側にスルホンアミド構造が入っています】**



フロセミド



アゾセミド

**終わり**

## 241）チラーヂンＳのジェネリック薬　（2018 年 11 月 20 日）

私の業務の一つに、ある医療機関グループのジェネリック医薬品の選定に関する意見提出があるのですが、今回はその中の話題になります。

### 1. 生物学的同等性試験について

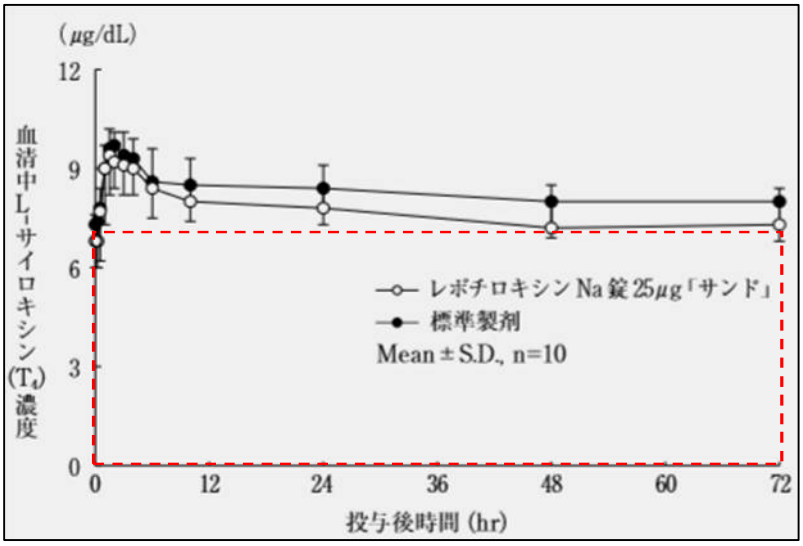
ジェネリック医薬品は先発医薬品との同等性を評価するために、内服薬の場合は血中濃度動態を先発医薬品と比較する手法がとられます。比較対象となるのは AUC と Cmax の二つのパラメーターになります。その他の Tmax や t1/2 は参考データとなり比較対象とはなりません。時間的な要素は、おそらく変動が大き過ぎるからでしょう。

### 2. チラーヂンＳのジェネリック薬

今回はチラーヂンＳのジェネリック薬（サンド社しかありません）の評価を依頼されたのですが、評価する前にちょっと待てよと違和感を覚えたわけです。

何故かというとチラーヂンＳは一般名レボチロキシン（L-サイロキシン）で、人が甲状腺で生合成して血液中に放出している**甲状腺ホルモンそのもの**だからです。通称**Ｔ４**と呼ばれるヨウ素が４分子結合した**弱活性型**で、末梢組織で**Ｔ３（リオチロニン）**と呼ばれる**強い活性型**に変化して作用します。

もともと血中には生体で**生合成されたレボチロキシンが存在**しており、チラーヂンＳはそのレボチロキシンに**上乗せされるタイプの医薬品**になります。下記は 25μg 錠を８錠**(200μg)**、健常人に単回投与した時の血中濃度の推移を**並行群間比較法**(一般にはクロスオーバー法)でみた結果です。




**０時間**の出発時点で既に０ではなく**７．０μg/dL 前後**となっており、生体由来のＴ４に上乗せになっていることが分かります。

そして「**0 時間から 72 時間までの AUC と Cmax について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された**」とあります。

添付文書に記載されたＡＵＣの数値を見てみますと、実は、この値は**生体由来のＴ４量を含めた**計算になっています。外から加えたＴ４の変化をみるのに生体由来部分を加えた数値で判断してよいのだろうか？という疑問をもってしまいます。

| | ＡＵＣ$_{0\text{-}72h}$（μg・hr/dL） | Ｃｍａｘ（μg/dL） |
|---|---|---|
| **後発薬（サンド）** | ５４８．５±８５．２ | ９．５±０．８ |
| **先発薬（あすか製薬）** | ５９５．１±８０．２ | ９．９±１．３ |

生体由来のＴ４も外から加えたＴ４も**血液中に入れば区別が付かない**ので、せめて生体由来部分を除いた部分（つまり**ベースラインより増加している部分**）で比較した方がより正確性を保てるのではないかと思う次第です。

### 3. 生体由来部分の推定

| | AUC$_{0\text{-}72h}$（μg・hr/dL） | Cmax（μg/dL） |
|---|---|---|
| **後発薬** | ４４．５ | ２．５ |
| **先発薬** | ９１．１ | ２．９ |

ベースラインの設定ですが、**０時間**のＴ４濃度が図から読み取って約**７．０μｇ/ｄＬ**が適当でしょうか。するとＡＵＣ$_{0\text{-}72h}$は７．０×７２時間＝**５０４μｇ・ｈｒ/ｄＬ**になります(前図の赤色点線で囲んだ四角の部分)。そこで外から加えた薬剤のＡＵＣとＣｍａｘを補正すると上表のようになります。後発薬のＡＵＣが**先発薬のＡＵＣの半分以下**になってしまいました。単回投与では時間経過するほど**次から次へと合成される生体由来のＴ４の影響**がでやすく、さらに**日内変動もある**はずで、外から加えた薬剤の血中濃度の判断が難しくなることが予想されます。さらに**並行群間比較法**では１０人ずつ後発薬を飲む群と先発薬を飲む群の二つに分けて同時進行で試験を実施するため、Ｔ４の**日内変動の個人差の影響が強くでる**可能性があります(群間比較するのに１０名は少な過ぎかな？)。

一般に利用されている**クロスオーバー法**であれば１０名を最初は先発薬のちに後発薬、別の１０名のグループでは最初は後発薬のちに先発薬を服用して比較するため、Ｔ４の**日内変動の個人差の影響は少なくなる**かもしれません。**生体内物質**を薬として外から投与するタイプのジェネリック薬の生物学的同等性試験結果は少し注意して見る必要があるなと思ってしまいました。今回の例では生体由来のＴ４の影響を受けにくい時間(たとえば１２時間未満)のＡＵＣで比較しても良かったかもしれません。

本ニュース５４号で紹介しましたが、セディール錠(タンドスピロン)のジェネリック薬の同等性試験の際にはクリアランスの大きな薬は結果が同等なのに非同等と判断される場合があるため同位元素 $^{13}C$ のジェネリック薬が利用されていました。今回も生体由来が $^{12}C$、試験薬を $^{13}C$ として区別すれば良かったのかもしれません。しかし、開発費にかなりお金が必要になると思われます。

### 4. 余白ができたので、ついでに「甲状腺ホルモンのおさらい」をしましょう。

・甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンは**弱活性型のＴ４が圧倒的に多い**。

・**Ｔ４**は**末梢組織**細胞に取り込まれ**Ｔ３**に変化してから**核内に移動**し、**ＤＮＡ上にある受容体**と結合し**ｍＲＮＡ**を発現する。さらに組織**特有の蛋白質**を合成して、それが様々な**生体反応**を引き起こす。

・甲状腺ホルモンの分泌は甲状腺より上位組織の制御を受ける。

**視床下部**への刺激⇒**TRH放出⇒下垂体前葉**への刺激⇒**TSH放出⇒甲状腺**への刺激⇒**T4合成**(>>T3)

＊視床下部は急性精神ストレス、長期間の低温暴露、**日周リズム**などにより刺激を受ける。

＊Ｔ４が多くなりすぎると視床下部や下垂体に**負のフィードバック**をかけて甲状腺ホルモン合成を抑制する。

| | Ｔ４(レボチロキシン) | Ｔ３(リオチロニン) |
|---|---|---|
| **甲状腺外の量** | ８００μｇ（**T4 が多い!!**） | ５４μｇ |
| **血清濃度** | 5～11μg/dL(64～132nmol/L) | 95～190ng/dL(1.5～2.9pmol/L) |
| **遊離血清濃度** | 0.7～1.86ng/dL | 0.2～0.52ng/dL |
| **血中濃度半減期** | ７日間**（長い!!）** | １日間 |
| **血清蛋白結合率** | ９９．９６％ | ９９．６％ |
| **分布容積 Vd** | １０L | ４０L |
| **ホルモン活性比** | １（弱活性型） | ４**（強活性型!!）** |

※表のデータはカッツング薬理学より　　（終わり）

# $\frac{1}{1-e^{-Kel\cdot\tau}}$ と $\frac{Ct}{Kel}$

今回の話は日常の業務からは少し離れた話になります。それでもこの奇妙な式たちは意外と日常業務の身近なところに潜んでいたりする式でもあります。

## 1. $\frac{1}{1-e^{-Kel\cdot\tau}}$ とは　・・・（式１）

### ①蓄積率

**式１**は**蓄積率**と呼ばれます。**定常状態**の存在する薬では定常状態に達すると、定常状態での**最高血中濃度(Cssmax)**と定常状態での**最低血中濃度(Cssmin)**の間を行ったり来たりします。

その薬の**単回投与**で示した最高血中濃度 Cmax と**定常状態**での最高血中濃度 Cssmax との関係を示すのが**式１**になります。どういう関係かというと次のようになります。

Cssmax＝Cmax×(式１)

つまり、**定常状態の最高血中濃度**が**単回投与時の最高血中濃度**の**何倍**になるかを示す式になります。この式が成立するのは血中濃度の減少がその時の薬物濃度に比例するという**一次速度式**に従う時になります。大抵の薬はこの方式で減少しますから、**式１**も大抵の薬で間に合うことにはなります。

この式で、kel は消失速度定数(1/h)、τは投与間隔(h)を現わしています。

### ②蓄積率の形が、なぜ逆数になっているのかが、とても気になるあなたへ

**式１**の誘導法は「本ニュースの**１４５号**や**１５６号**」で詳しく紹介していますので**概略のみ紹介**します。**初回**投与後の最高血中濃度を**Ｃ１**とします。これは**単回投与時**の最高血中濃度**Ｃｍａｘ**と同じものになります。最高血中濃度に到達した後、薬は**一次速度式で減少**していくとします。２回目の投与は１回目に投与された薬がなくなる前に投与されます(そうしないと定常状態は生まれません)。

**２回目**に投与された時の最高血中濃度を**Ｃ２**としますと、**１回目の残薬**は次式の下線部となり

**Ｃ２＝Ｃｍａｘ＋**$\underline{Cmax\cdot e^{-Kel\cdot\tau}}$ になります。　$e^{-Kel\cdot\tau}$ は投与間隔τ時間後の減少率です。

同様に何回(ｎ回)も繰り返していきますと最終的な最高血中濃度Ｃｎ(定常状態のＣｍａｘ)は、

**Ｃｎ＝Ｃｍａｘ・(**$\underline{e^{-Kel\cdot(n-1)\tau}+e^{-Kel\cdot(n-2)\tau}+\cdots+e^{-Kel\cdot0\tau}}$**)** になります。

上の式の下線部は**公比**が $e^{-Kel\cdot\tau}$ の**等比級列**になっていますから、**高校数学**の手法で解き明かすと

**Ｃｎ＝Ｃｍａｘ・**$(1-e^{-Kel\cdot\tau\cdot n})/(1-e^{-Kel\cdot\tau})$　となるのです。

（$e^{-Kel\cdot\tau\cdot n}$ → １に）

ここで分子の**波線**部分は**ｎが大きく**なるほど(つまり定常状態に近づくほど)に**１に近づき**ますので、**定常状態の最高血中濃度**Ｃｎは**単回投与Ｃｍａｘの(式１)倍**になるというわけです。

## 2. $\frac{Ct}{Kel}$ とは　・・・（式２）

この式も**式１**と同様に**一次速度式**で減少する薬に限定される式で、ある時間ｔの血中濃度**Ｃｔ**を消失速度定数**Kel**で割った式になります。何を現わしているのだろうか？と思ってしまいますが、とりあえず**単位**を確認してみましょう。

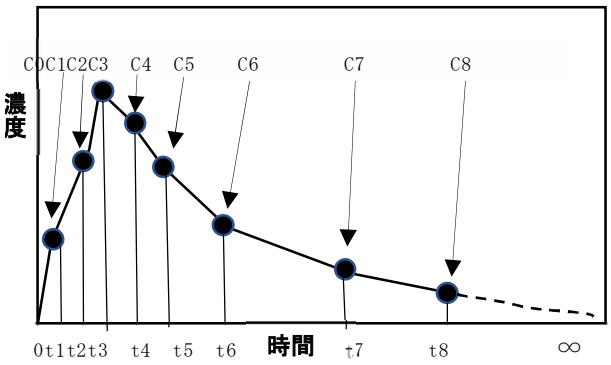
Ｃｔは濃度ですから、たとえば mg/mL、kel は消失速度定数で単位時間あたりの減少率を現わします

から 1/h。この割り算になるので単位は**ｍｇ・ｈ/mL** となります。ここで日常業務で良く使う**添付文書にも載っている単位**になってきました。つまり**ＡＵＣ(血中濃度曲線下面積)**の単位にほかなりません。

結論からいうと、**式２**はＡＵＣを手計算で求める際に利用する式になります。

## ①台形計算法

ＡＵＣは実際に測定した血中濃度を測定時間毎にグラフに書いてできた点をつないでできた**線の下の面積**になります。たとえば右図になったとします。測定点から垂直に線を下ろしてみると時間０から三角形が１つ、台形が７つになっています。ｔ８時間までしか測定していないため、最後の三角形っぽい部分は無限時間まで**外挿するしかない**(破線部分の下)ことが分かります。




では計算しましょう。

**三角形の面積＝底辺×高さ÷２**

＝C1×(t1－0)÷２　・・・　**(a)**

**台形の面積＝｛(上底＋下底)×高さ÷２｝**の７つ分を足したもの

＝(C1＋C2)×(t2－t1)÷２＋・・・・＋(C7＋C8)×(t8－t7)÷２　・・・　**(b)**

**(a)**と**(b)**を足し合わせるとＡＵＣがほぼ求まりました。しかし、**最後の三角形っぽい部分**の面積が残されています。一次速度で消失する時、無限時間で血中濃度は限りなくゼロに近づきますが、この残りの部分を解決してくれるのが**式２**になります。**式２**のＣｔをＣ８と置き換えると全ＡＵＣは、

$$AUC_{0-\infty} = (a) + (b) + \frac{C8}{Kel} \quad \text{・・・（式３）}$$

となります。

## ②最後の三角形っぽい部分の面積が、なぜ式２になるのかが、とても気になるあなたへ

薬が消失していく過程が一次速度式に従うと、ある時間ｔの時の血中濃度$C_t$は

$C_t = C_0 \cdot e^{-Kel \cdot t}$　・・・(式４)　　$C_0$：ｔ時間経過する前の元の血中濃度

ｔ８以降無限大時間までのＡＵＣは**式４**を**ｔ8～無限大**時間まで**積分**した値になります。

ｔ８は出発点になるので０とします。すると積分の式は次のようになります。

$$\int_0^{\infty} C0 \cdot e^{-Kel \cdot t} dt = C_0 \cdot \left[\frac{e^{-Kel \cdot t}}{-Kel}\right]_0^{\infty} = C_0 \cdot \left\{\frac{e^{-Kel \cdot \infty}}{-Kel} - \frac{e^{-Kel \cdot 0}}{-Kel}\right\} = \frac{C0}{Kel}$$

０に　１に

こんな公式があるのです。

今回の台形計算ではＣ０はＣ８なので、**式３**でＡＵＣが計算できるわけです。

もし、Kel 値が分からない時は「Kel＝0.693÷半減期」と半減期から求めることも可能ですね。

もっとも三角形っぽい部分の面積が小さいようなら三角形として面積計算してもよいのですが・・・

（終わり）

## 239）ワーファリン®は投与量で何故半減期が違う？　（2018 年 11 月 14 日）

先日、菅野先生の富山研修会に参加してきた薬剤師から「ワーファリンの血中濃度半減期が０．５ｍｇ服用と５ｍｇ服用では２倍以上も違うのは何故でしょうか？」という質問がありました。

この違いは以前から気になってはいましたが、自分の中では**投与量が少なく血中濃度の数値が小さいので測定に誤差がでやすいせいだ**と決めつけていましたが、今回はこの周辺のお話になります。

### 1. 添付文書の血中濃度の推移

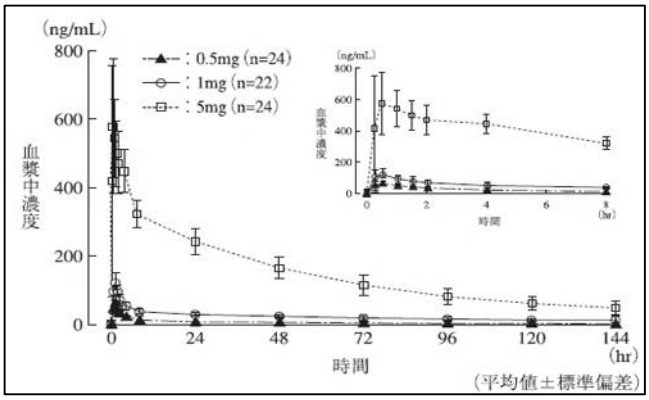
下記にエーザイ「ワーファリン錠®」の添付文書に記載されたデータを示します。

投与量が０．５ｍｇでは半減期が**１３３時間**、１０倍量の５ｍｇでは**５５時間**と無視できないくらいに減少している印象があります。しかし右グラフの中に示した８時間までの推移を見ると０．５ｍｇや１．０ｍｇでは血中濃度がかなり低く、どこからどこまでの時間で半減期を測定するかでも、かなり誤差が出てきそうな印象があります。一方、５ｍｇでは血中濃度がしっかりと確認できて半減期を算出するのも誤差が少なさそうです。

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 例数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) | $AUC_{0-144}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 | 24 | 69±17 | 0.50 (0.25－2.00) | 1734±321 | 133±42 |
| 1 | 22 | 135±32 | 0.50 (0.25－1.00) | 3442±570 | 95±27 |
| 5 | 24 | 685±173 | 0.50 (0.25－4.00) | 21669±3851 | 55±12 |

平均値±標準偏差、$t_{max}$は中央値（最小値－最大値）




### 2. ワルファリンのジェネリック薬の標準薬からみる半減期

ジェネリック薬の**生物学的同等性試験の対照薬**の標準品は**先発薬**になりますから、その先発薬の半減期を調べてみますと次のようになりました。各社とも**１ｍｇ錠**を投与した時の結果です。

| メーカー | 東和 | テバ | ニプロ | 富士製薬 | 日新製薬 |
|---|---|---|---|---|---|
| **半減期（時間）** | １０９時間 | ９２．１時間 | ６２．８時間 | ４５．２８時間 | ３５．６時間 |

ご覧のようにバラバラです。ジェネリック薬の同等性試験では AUC と Cmax を比較対象としますが、**Tmax** や **t1/2** は**参考値扱い**で正式な比較対象としていません。これらの時間的要素は誤差を生じやすいためと考えられます。ワーファリンは**低用量で半減期を測定するにはバラツキが出やすい薬**と解釈しても良いのではないでしょうか。被験者が異なるだけでも２０％数値変動するのが当たり前とされています。グッドマンギルマンなどの薬理学書では半減期は約４０時間と記載があります。

### 3. ワーファリン®（ワルファリンカリウム）の薬物体内動態について

何となく感覚的なお話になってしまいましたが、この際ワルファリンの体内動態について、おさらいしてみましょう（ワーファリン®の添付文書、インタビューフォーム記載やその他資料から）。

**①バイオアベラビリティ(BA)**：１００％　☛消化管吸収が極めて良好。

**②分布容積**：約０．１４L/ｋｇ（アルブミン・スペースと呼ばれる）

☛体重６０ｋｇの人で分布容積は８．４Ｌ。この人の血液量（体重の８％）は４．８Ｌなので組織移行は悪く、６割近くがアルブミンと結合して血中に存在している傾向がある。

**③血清蛋白結合**：９０～９９％（in vitro 試験：９７％）。

☛血清蛋白質アルブミンと結合性が非常に強いタイプの薬である。

**④薬理活性**：ワルファリンは光学異性体の混合物で、**Ｓ体**がＲ体の約**４倍の薬理活性**がある。

**⑤代謝酵素**：Ｓ体は主に **CYP2C9**、Ｒ体は CYP1A2 と CYP3A4 によって代謝される。

☛CYP2C9 は遺伝子多型の IM が日本人で 20％程度いる(PM と EM の中間型)。

**⑥活性代謝物**：ワルファリン本体と比べて無視できる程度の活性

**⑦肝抽出率Ｅ**：**＜０．３**のグループに属し、値が低いため**初回通過効果を受けにくい**薬である。

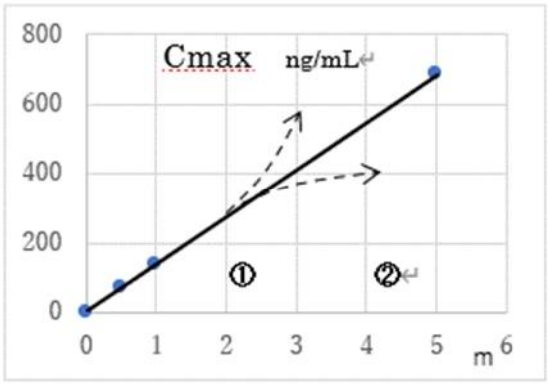
**⑧尿中未変化体排泄率(fu)**：ほぼ０％　(⇒真の尿中未変化体排泄率も０％(fu)÷１．０(BA)＝０％)

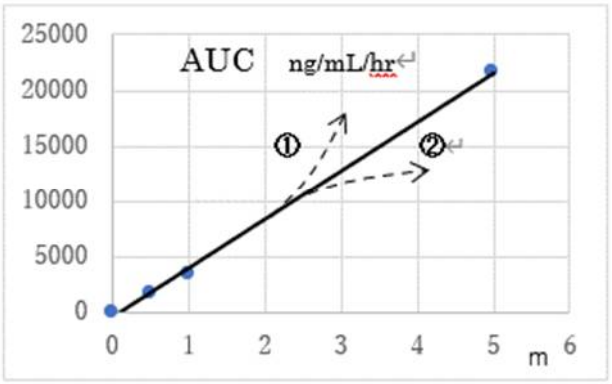
☛完璧といえるほどの**肝消失型**薬剤ですが、**肝抽出率が悪い**(肝での代謝が遅い)ため、血中に残る傾向が高い(半減期が長い特徴につながる)。

☛肝消失型薬剤ですが Ccr＜30 では出血傾向が増大する(重度腎障害時に蓄積する**尿毒素**の一部が **CYP2C9 の合成を抑制**⇒活性の大きな**Ｓ体を増加**させる)。

**『参考』**：**「肝消失型**でかつ**肝抽出率の悪い薬」**は肝障害や高齢者で**薬物代謝能が落ちた時**、未変化体がいつまでも血液に残る形となるため**Ｃｍａｘの少しの増加**、**ＡＵＣの大きな増加**と**半減期の延長**が見られる。ワーファリンも重度の肝障害時にはそのような傾向が見られると思われる。またビタミンＫ依存性凝固因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)の肝臓での合成も低下するため出血傾向がより増してしまう。

**⑨線形性**：前ページの血中濃度パラメーター表から Cmax と AUC を横軸の投与量に対してプロットする(**実線**)と、下記のように投与量に比例したグラフを示すので**線形性薬剤**と考えて良い。




**『参考』**：非線形性とは**①投与量比以上に上昇するタイプ**(主に薬物代謝酵素が過飽和となり未変化体が血中に残存する)と**②頭打ちになるタイプ**(主に血清蛋白質との結合が過飽和となり遊離型薬分が直ぐに組織移行や排泄され投与量以上に血中濃度が上がらない)がある。

## 4. 考察

最後の**⑨線形性の話**だけの判断ですが、もしワーファリンの**投与量が増加すると半減期が短くなる**のが真実とすれば、増量に応じて血中から早く薬が抜けていくので**ＡＵＣが頭打ち型**タイプの非線形性を示すかもしれません。しかし**線形性を保っている**ので投与量によって半減期が変わるというのは考えにくいタイプの薬ではないかというのが現段階での判断になります。

結局、ワーファリンの血中濃度半減期は**４０時間～６０時間付近**といったところでしょうか。

（終わり）

**助言**：金本郁男城西大学薬学部元教授

## 238) ベラパミルは血清ＬＤＨ値を上げるか？　（2018 年 11 月 14 日）

前回２３７号の続きというより、前回の話題の発端となった症例検討会での話になります。

弁膜症で僧房弁の置換手術をした後の患者さんで、術前からかどうかは分かりませんが、ワーファリン、パラミジン、アゾセミドなど心不全や心房細動を示唆する処方がでています。術後に心房細動をよりコントールするためかレートコントロール用にベラパミルが処方されました。

### 1. 薬歴からのＳ情報（患者さんのお話）の流れ

①**ＬＤＨ値が３００と高め**だった（基準値は１２０～２４０U/L）。

②医師は**ベラパミルのせいでＬＤＨが高くなった**のかもしれないと言っていた。

③医師は手術後で血液（赤血球）が壊れたせいかもしれないと言っていた。

④ＬＤＨ値が高めを推移して心配なので別病院に転院した。

⑤ＬＤＨ値が３００→９００→１２００U/L と推移したため、再度の僧房弁置換手術をした。

⑥前回の人工弁では隙間が開いており、血液が逆流して、それが原因で赤血球が壊れてＬＤＨが血中に漏出したらしい。

### 2. 医師の話②からベラパミルはＬＤＨ値を上げる副作用があるかのチェック

先発薬のワソラン錠ならびにワソラン注射Ⓡの添付文書を見ても、ＬＤＨ値の上昇もしくはそれに関連するような副作用の記載はありません。

では、医師は何故『**②ベラパミルが原因かもしれない**』と言ったのでしょうか？

今回は、この付近の理由を私の手前味噌流の推測で展開してみます。

### 3. ベラパミルとはどんな薬か

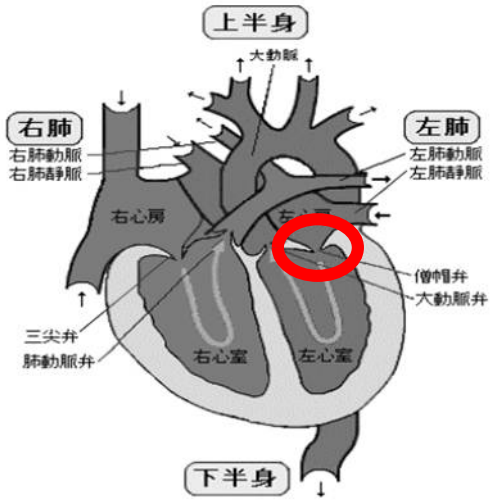
Ｃａチャネル拮抗薬の一つです。心臓血管系のＣａチャネルのうち、**ベラパミル**は特に**心臓のＣａチャネルを選択的に阻害**します。ちなみに**血管のＣａチャネルに選択性の高い薬**が**ジヒドロピリジン系**の薬(アムロジピンなど)で末梢血管の拡張薬として**高血圧**用薬や**狭心症**用治療薬として利用されています。また**心臓と末梢血管の中間位の選択性**の**ジルチアゼム**(ヘルベッサーⓇ)では、**内服薬**はジヒドロピリジン系よりは**マイルドな末梢血管拡張**作用を期待して**軽症～中等症高血圧**と**狭心症**に、**注射薬**は直接静脈に薬剤を入れることから心臓への作用の強さを期待して**上室性頻脈**にも適応を持っています。

心臓の収縮・拡張は心臓にある**刺激伝導路**を伝わる**電気信号**によります。始まりの**洞結節**から**心房筋**へ延び、さらに心房と心室の中間地点の**房室結節**に収束してさらに下降して**心室筋**へと伝導していきます。一般の**心房筋**や**心室筋**収縮は**Ｎａチャネルの開口**から発生する**脱分極**から始まり、そのあとＣａチャネルやＫチャネルの開口があって**心筋が収縮**していきます。一方、収縮開始の電気信号の出発点である**洞結節**や中間地点の**房室結節**ではＮａチャネルではなく**Ｃａチャネルが最初の脱分極**に関与してきます。従ってベラパミルのような**Ｃａチャネル拮抗薬**は**洞結節や房室結節**に**主に作用**することになり、心臓の上部(**上室性**)に起因する**頻脈**に対応することになります。

**ベラパミル**は**心室**性頻脈への効果は**弱く**、適応は「**心房細動・粗動，発作性上室性頻拍**」と上室性になっています。また**ジルチアゼムの注射**の適応も「**頻脈性不整脈（上室性）**」と上室性に限定されています。

## 4. 僧房弁の弁膜症とは

左心房から左心室の間にある血液の逆流を防ぐ弁が**僧房弁**になります（図の○印）。弁膜症には弁が閉じにくくなるタイプと開きにくくなるタイプがありますが、今回は患者さんとのやりとりから**弁が閉じにくくなっていたタイプ**と考えられました。




僧帽弁の人工弁が閉じにくくなるとどういう状況が出てくるでしょうか。

①全身に血液を送り出そうとして**左心室が収縮**する。

②僧帽弁が閉じ切っていないので、左心室が収縮した際に**一部の血液が左心房へ逆流**する。全身への**血流量が十分でない**ため、その分**左心室が頑張って収縮**し大動脈へ血液を送り出そうとする。時間が経過するとやがて**左心室が肥厚**し**疲弊**し始め、場合によっては**心不全**状態になる。

③左心室から逆流を受ける**左心房も血液が滞留**し、血液を左心室へも送り出しにくくなり、**肺へ逆流圧**をかけることになる。やがて**左心房も疲弊し心不全状態**になる。また心不全は**心房細動と連動**し心房内に**血栓形成リスク**を生じる。

④**左心房**からの**肺への逆流**は**肺水腫**(肺に水がたまる)が起こり、さらに**右心にも逆流圧**を生じて、血液量の排出量の多い肝臓へも影響を与えて**うっ血肝（肝肥大）**を引き起こす・・・・

## 5. 再び医師の話②の検討

2.から**ベラパミル**に血清**ＬＤＨ値を直接上げるような副作用はありません**でした。**医師の話②が正しい**とするとベラパミルがＬＤＨ値を上げるのはどのような機序が考えられるのでしょうか？

この患者さんはもともと人工弁が閉じ切らずに**血液の逆流傾向**がありました。この血液の逆流過程で赤血球が壊れて、中に存在するＬＤＨが血中へと漏れ出して血清ＬＤＨ値が高くなっていた背景があります。

そのような背景の中でベラパミルを投与された状況を考えます。ベラパミルは３）で示したように**心房の動き（収縮）を抑制**します。すると心房は心室からの逆流を抵抗なくそのまま受け止めて**肺への逆流を許してしまう環境**を作ってしまう。そして血液の逆流の機会がさらに増えることで**赤血球の破壊も進み**、中に含まれていたＬＤＨが血液へたくさん流出して、ＬＤＨのさらなる高値という結果を導いた。

というのが私の推論でしたが・・・果たしてどうでしょうか？

（終わり）

## 237）ＬＤＨとＡＳＴとＡＬＴ　（2018年11月5日）

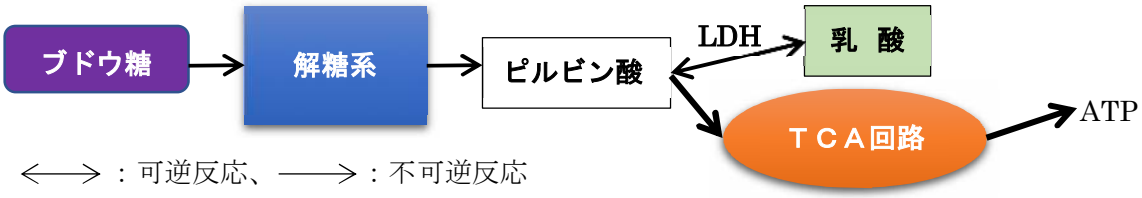
薬局での症例検討会に参加していると臨床検査値がたびたび出てきます。今回はこの周辺のお話。

### 1.ＬＤＨ（基準値１２０～２４０U/L：JSCC標準化対応法）

・**高値原因**：溶血性貧血、悪性貧血、心筋梗塞、白血病、悪性腫瘍、急性肝炎、感染症など

・**事例**：ＬＤＨが１２００U/L まで上昇した例(かなり危ないレベル)。心臓の弁置換手術後の弁膜症患者さんでしたが、僧房弁が閉じ切らず血液の逆流がおこり赤血球破壊が起こり、そのため赤血球内のＬＤＨが大量に血液内に出てきたのが原因のようでした。結局、再手術により軽快したそうです。

・**特徴**：ＬＤＨはLactate Dehydrogenaseの略で**乳酸脱水素酵素**になります。役割は**ピルビン酸**から**乳酸**を生合成する際に必要な酵素になります(逆反応も可)。位置関係としては下記の様になります。




解糖系に関連する酵素になりますから体のほぼ**あらゆる組織にある酵素**になります。どこかの臓器に損傷があると、そこからＬＤＨが血液中に漏れ出してきて血清濃度値が高くなり臓器の異常を知らせてくれます。ＬＤＨには構造の一部が異なる**アイソザム**が**５種類**存在しており、臓器によって構成比に違いが見られるため、アイソザムの構成比を調べることでどこの臓器に損傷があるかがある程度分かります。今回の原因となった赤血球にはアイソザム**１型、２型**が多く含まれています。

さらにＡＳＴの検査値が分かっていれば**ＬＤＨ/ＡＳＴ比**をとることで、高値（１０～２５）であれば溶血性疾患や悪性腫瘍を疑い、低値であれば感染症、肝実質細胞障害、悪性腫瘍を疑います。**赤血球の中のＡＳＴ量はＬＤＨよりも相対的に少ないため**溶血性が主たる原因であれば**ＬＤＨ／ＡＳＴ比は大きく**なりますし、**肝実質細胞障害**では**ＬＤＨもＡＳＴの双方**が血液中に漏れ出しますから**ＬＤＨ／ＡＳＴ比は小さく**なります。

・**その他の余計な話**：筋肉は激しく運動する組織ですからＡＴＰを要求します。ＴＣＡ回路は酸素があって初めて回る回路なので、激しい運動が続いて筋肉への酸素の供給が不足しがちになるとＴＣＡ回路の動きが鈍くなります。すると最初の出発物質である**ピルビン酸が増加**します。すると**ＬＤＨが働き**乳酸の合成が高まり**乳酸が増加**します。これが筋肉疲労(筋肉痛)につながります。過剰な**乳酸**は血液中に入り**肝臓**で取り込まれて、やはりＬＤＨの働きで**ピルビン酸**に戻されます。肝臓は大きな臓器で様々な酵素が豊富なためピルビン酸から解糖系の酵素の一部やその他の酵素を利用しながらブドウ糖にまで変化させます。解糖系の逆反応で、これを**糖新生**と呼びます。そして新生ブドウ糖を栄養分として筋肉に送り出します(酸素も必要ですが)。

### 2.ＡＳＴ（基準値：１０～４０U/L：JSCC標準化対応法）

・高値原因：劇症肝炎などの各種肝炎、肝硬変、肝がん、胆汁うっ滞、閉塞性黄疸など

・特徴：aspartate aminotransferaseの略で**アスパラギン酸アミノ基転移酵素**になります。役割は酸の構造体にアミノ基を転移してアミノ酸を合成する酵素でＡＳＴは**アスパラギン酸**を合成します。肝炎などで肝細胞が障害された時に細胞内にあるＡＳＴが血中に漏れ出し血清濃度が高くなるため肝臓障害を知らせてくれます。ただし、この酵素は**相対的に肝臓に量が多い**ものの、骨格筋、心臓、腎臓、赤血球にも含まれているため判断には注意が必要です。

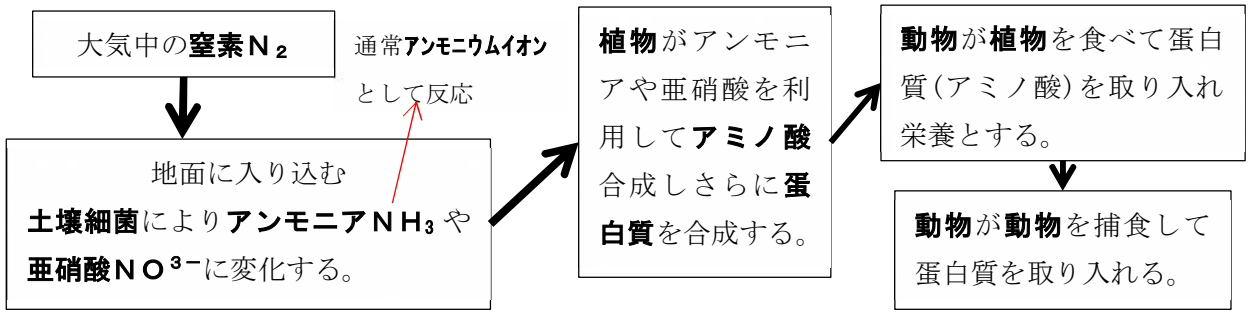
**3.ＡＬＴ（基準値：５～４５U/L：JSCC 標準化対応法）**

・高値原因：劇症肝炎などの各種肝炎、肝硬変、肝がん、胆汁うっ滞、閉塞性黄疸など

・特徴：aranine aminotoransferase の略で**アラニンアミノ基転移酵素**になります。ＡＳＴと同様にアミノ基を酸の構造体に転移させて**アラニン**というアミノ酸を合成する酵素になります。ほぼすべての臓器に含まれていますが、**特に肝臓に多く**含まれ**肝臓に特異的**とされます。

**4. その他の余計な話：ＡＳＴとＡＬＴなどのアミノ基転移酵素の役割について**

これらの酵素はアミノ酸を合成すると前述しましたが、アミノ酸は蛋白質の構成成分でもあり体を維持するために必要な物質になります。三大栄養素は**炭水化物(CHO)、脂肪(CHO)、蛋白質(CHON)**ですが、蛋白質が他と異なるのは**窒素Ｎ**を含んでいる点です。この窒素はどこからくるかというと**大気**中の**窒素$N_2$**になります。窒素が動物(つまり人)に取り込まれる流れは大体以下のようになります。動物は窒素やアンモニアをアミノ酸に直接変えられないので植物を食べざるを得ないわけですね(草食動物)。そして植物を食べられない肉食動物は草食動物を食べざるを得ないわけです。




・植物におけるアンモニアの取り込み反応とは、まずグルタミン酸ができることから始まります。

**$NH_4^+$＋α ケトグルタル酸(ブドウ糖由来 TCA 回路の１成分) ⇔ グルタミン酸＋$H_2O$**

・次にグルタミン酸のアミノ基をＴＣＡ回路や解糖系で生じるα ケト酸(一般名称)に転移させることでアミノ酸が合成されます。この時の酵素がＡＳＴであったり、ＡＬＴだったりするわけです。

**ＡＳＴ：グルタミン酸＋オキサロ酢酸(TCA 回路の一成分) ⇔ α ケトグルタル酸＋アスパラギン酸**

**ＡＬＴ：グルタミン酸＋ピルビン酸(解糖系の一成分) ⇔ α ケトグルタル酸＋アラニン**

☛ちなみにかつては**グ**ルタミン酸と**オ**キサロ酢酸の頭文字からＡＳＴはＧＯＴ、同様に**グ**ルタミン酸と**ピ**ルビン酸からＡＬＴはＧＰＴと呼ばれていました。

・植物はアミノ基転移酵素を利用してアミノ酸を合成しますが、**動物にも同じ酵素が存在**しており植物から取り入れたアミノ酸を利用して**別の非必須アミノ酸を合成**しています。

・ＡＳＴやＡＬＴ、その他のアミノ基転移酵素は体内ではアミノ酸の合成に欠かせない酵素と言えます。

**5. 最後に（ダジャレか親父ギャグか？）**

ＡＳＴとＡＬＴどちらがより肝臓特異的だったかなと思いだすのに苦労しませんか？私は次のように覚えて苦労を回避しています。**ＡＬＴのＬ**は Liver つまり**肝臓**、**ＡＳＴのＳ**は Shinzo つまり**心臓にもある・・・**と。ちなみにＡＬＴはかつてのＧＰＴなのですが、**ＰＬ顆粒**として覚えます。**Ｐ**と**Ｌ**が共通しているわけですね。そして残りはＡＳＴとＧＯＴになります。

（終わり）

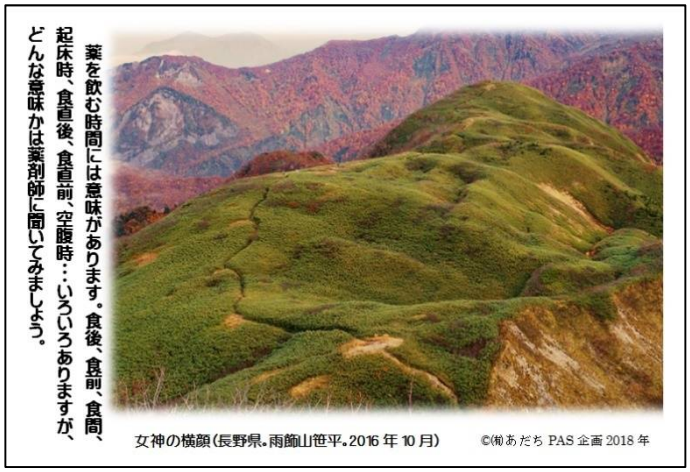
## 236）お薬絵はがき　（2018 年 11 月 2 日）

お薬手帳には患者さんがこれまで使用してきたお薬の歴史が刻まれていますが、お薬絵はがきは薬剤師から患者さんへのメッセージポストカードです。
私がこれまで撮りためてきた写真と㈲あだちＰＡＳ企画とのコラボレーション企画です。

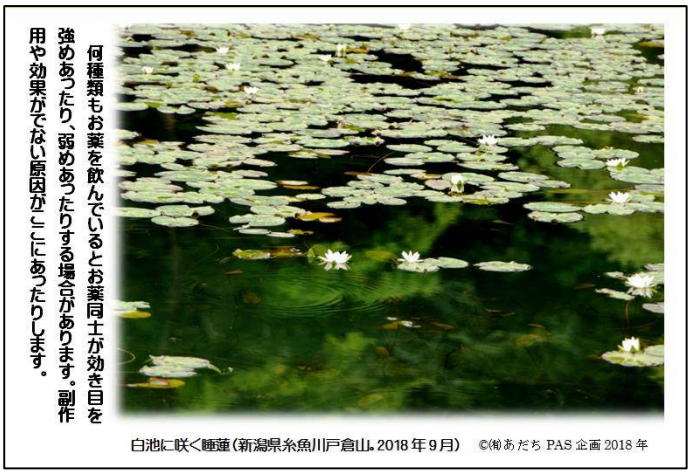
＊**価格**：１枚１００円（＋消費税）
＊**メッセージ**：メッセージは３行６６文字以内で希望に応じて変更可能です。
＊**シリーズ**：四季の山シリーズ、桜シリーズ、富山地方鉄道駅シリーズ、動物シリーズ、観光地シリーズなど５枚１セットのシリーズものもあります。
＊**注意点**：写真用はがきにインクジェット印刷するため、サンプルのイメージと異なる場合がありますのでご容赦ねがいます。
＊**発売予定日**：全くの未定でございます。

---

**【サンプル集】**



女神の横顔（長野県。雨飾山笹平。2016 年 10 月）　©㈲あだち PAS 企画 2018 年



白池に咲く睡蓮（新潟県糸魚川戸倉山。2018 年 9 月）　©㈲あだち PAS 企画 2018 年

富山市魚津市:観覧車と桜（2014 年 4 月）　©㈲あだち PAS 企画 2018 年

白馬大池に揺れる紅葉（長野県。2018 年 10 月）　©㈲あだち PAS 企画 2018 年

☛**最近は、はがきを使う頻度も減ってきており、この企画も無意味になっています。別の手法での利用を考えていく必要があります。**

## 235) 酸性薬物と塩基性薬物　（2018 年 10 月 26 日）

前号の中で、酸性薬物はアルブミンに結合しやすく、塩基性薬物はアルブミン、α１酸性糖蛋白質、リポ蛋白質に結合しやすいと記載しましたが、今回はこの付近の話になります。

### 1. 酸性薬物と塩基性薬物とは具体的にはどんな薬物なの？

カッツング薬理学第９版(2005 年)に代表薬の一覧表がありましたので、その一部とインタビューフォームからの数値も併せて表にしなおすと下記のようになります(pKa が複数ある薬は略しました)。

MW:分子量、pKa/Ka：酸解離定数、PB：血清蛋白質結合率(%)、AGP：α１酸性糖蛋白質

結合蛋白：インタビューフォームに特に記載があった場合に記載

| 弱酸性薬物 | MW | pKa | PB | 結合蛋白 | 弱塩基性薬物 | MW | pKa | PB | 結合蛋白 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ | 151 | **9.5** | 24 | | ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝ | 682 | 9.0 | 96 | ｱﾙﾌﾞﾐﾝ、ﾘﾎﾟ蛋白 |
| ｱﾝﾋﾟｼﾘﾝ | 403 | 2.5 | 18 | | ｱﾛﾌﾟﾘﾉｰﾙ | 136 | 9.3 | 0 | |
| ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ | 206 | 5.2 | 99 | | ｸﾛﾙｼﾞｱｾﾞﾎﾟｷｼﾄﾞ | 300 | **4.7** | 94 | |
| ﾃｵﾌｨﾘﾝ | 180 | **8.8** | 60 | | ｺﾃﾞｲﾝ | 406 | 8.2 | 7 | |
| ﾌｪﾆﾄｲﾝ | 252 | **8.3** | 90 | | ｼﾞｱｾﾞﾊﾟﾑ | 285 | **3.4** | 98 | |
| ﾌﾛｾﾐﾄﾞ | 331 | 3.9 | 99 | ｱﾙﾌﾞﾐﾝ | ﾋﾟﾝﾄﾞﾛｰﾙ | 248 | 9.3 | 57 | |
| ﾍﾞｻﾞﾌｨﾌﾞﾗｰﾄ | 362 | 3.4 | 94 | ｱﾙﾌﾞﾐﾝ | ﾒﾄﾌﾟﾛﾛｰﾙ | 392 | 9.7 | 12 | ｱﾙﾌﾞﾐﾝ |
| ﾜﾙﾌｧﾘﾝ | 346 | 5.0 | 99 | ｱﾙﾌﾞﾐﾝ | ﾘﾄﾞｶｲﾝ | 234 | 7.9 | 65 | AGP、ｱﾙﾌﾞﾐﾝ |

水素イオン($H^+$、プロトン)を放出しやすい薬がより酸性度が強い薬になりますから、次の一般式で表した場合、反応が右側に大きく偏って平衡状態になっている薬が酸性薬物になります。

$$HA^{□} \underset{}{\overset{Ka}{\rightleftharpoons}} H^+ + A^{○}$$　(但し□が中性なら○は－、□が＋なら○は中性)

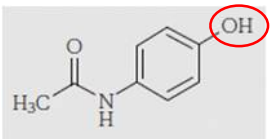
この式を Henderson-Hasselbalch(ﾍﾝﾀﾞｰｿﾝ・ﾊｯｾﾙﾊﾞﾙﾋ)の式で表すと以下になります。

$$pKa - pH = \log \frac{HA^{□}}{A^{○}}$$　これは薬物が分子型かイオン型かを判別する際によく出てきますね。

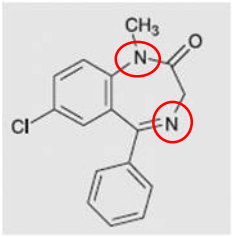
有名な式なのでご存知だと思いますが、この時の pKa は log(1/Ka)なので、酸性度が強い(Ka が大きい)とは表の pKa が小さいほど酸性度が大きいという意味になります。

### 2. そもそも酸性薬物とか塩基性薬物とは何？

pKa の小さい薬が酸性薬物で、pKa の大きい薬が塩基性薬物のような印象をもってしまいますが、表から明らかなように必ずしもそうではないようです。たとえば酸性薬物アセトアミノフェンの pKa は９．５と大きく、塩基性薬物ジアゼパムの pKa は３．４と小さくなっています。



アセトアミノフェン



ジアゼパム

そこで私の個人的理解ですが、次のように考えます。

**酸性薬物**：$H^+$が付いた時の HA が**中性**である。

**塩基性薬物**：$H^+$が付いた時の HA が**＋電荷**である。

こう考えるとアセトアミノフェンは pH9.5 以上でやっと○印の OH 基の $H^+$が外れた $A^-$が多くなる**弱～い酸性薬物**、ジアゼパムは２個ある三級アミンのどちらかに $H^+$がついて HA が+となるタイプで pH3.4 以下の低 pH で $HA^+$が多くなる**弱～い塩基性薬物**となります。なお医薬品には**塩基性薬物が多い**とされおり、カッツング薬理学の一覧表では酸性薬物が２５種、塩基性薬物が５７種紹介されています。

さて**血液の pH は 7.4** ですから、**酸性薬物**で pKa が 7.4 より大きいと**分子型の存在比率が大きく**なり

血液から細胞への移動がしやすくなると考えられます。逆に**塩基性薬物**は pKa が 7.4 より小さくなると**分子型の存在比率が大きく**なります。血液中で分子型比率が大きいものを赤字ｺﾞｼｯｸ体で示しました。

薬品数が少ないので早急な結論は出せませんが、酸性薬物では分子型の蛋白結合率が低く、塩基性薬物ではイオン型の蛋白結合率が低いような印象です。しかし血清蛋白質との結合を決定する因子は複数あるため、蛋白結合率には分子型やイオン型は、あまり関係しないかもしれません。

### 3. 血清蛋白質と薬物の結合様式のいろいろ

実際の血清蛋白質と薬との結合は下記の要素が複雑に関与しているので、ある薬物の結合様式を一言では説明できないのでしょう。

**①イオン結合**：イオン化した＋部分と－部分が電気的な引力で引き付けあう。

**②水素結合**：分子内で水素側に＋要因が集中し、外部の分子の－要因と引き付けあう。

**③疎水結合**：水溶液の中で水に溶けない油性部分同士が行き場所が無くなり寄り添ってくる。

**④ﾌｧﾝﾃﾞﾙﾜｰｽ力**：普段は中性の分子の中が揺らぎ＋と－要素が分かれ外部と電気的に引き付けあう。

**⑤ＣＨ－π結合**：電気的に中性なＣＨ結合のＨとベンゼン環に生じるπ電子が引き付けあう。

### 4. 薬物と血清のタンパク質の関係とは

血清蛋白質には**アルブミン**（**５０～６５％**。肝臓で合成。分子量６６，０００）、**グロブリン**（**約３０～３５％**。肝臓や骨髄などで合成されるが薬物との結合性は弱い。γグロブリンの分子量は１５０，０００）、**α１酸性糖蛋白質**（**約３％**。シアル酸を含む糖蛋白質で主に肝臓で合成。分子量は４４，１００）、その他**リポ蛋白質**や**フィブリノーゲン**などが含まれています。

塩基性薬物はアルブミン、α１酸性糖蛋白質、リポ蛋白質に結合しやすいとされ、酸性薬物はアルブミンに結合しやすいとされます。そしてグロブリンはあまり薬物とは結合しないようです。

またアルブミンの薬物結合部位は主に３カ所あり、それぞれ次のように呼ばれています。

**サイトⅠ（ワルファリンサイト）**：ワルファリン、フロセミド、インドメタシン、アスピリン等が結合。

**サイトⅡ（ジアゼパムサイト）**：ジアゼパム、イブプロフェン、フルルビプロフェン等が結合。

**サイトⅢ（ジギトキシンサイト）**：ジゴキシン、ジギトキシン等が結合。

### 5. あなたが血管の中にいる薬だったら

あなたの体重が６５キログラムとすると、アルブミンは体重１４．３トンの巨大な怪物である。それはアフリカ象の倍以上の大きさで、あなたを１０メートル以上の高さから見つめているだろう。その巨大な怪物の表面には様々な形をした突起物が数多く出ているはずだ。それらはアミノ酸の側鎖でカルボン酸やアミノ基、そして疎水性のアルキル基であったり、π電子をもったベンゼン環であったりするだろう。あなたはどの部位に結合してもおかしくなく、どこを休み場所にするか戸惑うことだろう。しかし、あなたの行き着く先は限定的で三か所しかないのだ。

あなたは怪物の表面から一定の確率で離れてから電気的に中性になると、直ぐに近くにある細胞の中に入っていこうとするだろう。そして、その中であなたは一生懸命に仕事を始める。その後のあなたの辿る運命は・・・あなたが腎排泄型か肝消失型か胆汁排泄型かによって変わっていくのである。

（終わり）

## 234）肝消失型と腎障害　（2018 年 10 月 20 日）

一般に肝臓で代謝されて薬効を失う薬物を**肝消失型薬**とよび、**腎障害**があっても未変化体(活性体)の血中濃度は上がらず**基本的に減量の必要はない**と言われています。とは言え、これは一般論であり、症例検討をしている時に薬の性質を調べると例外を見つける時があります。

今回は例外的な薬剤を２つ紹介してみます(例によって内容の評価は皆さんにお任せです)。

### 1. シロドシン（ユリーフ®）

選択的α１A 遮断薬で“前立腺肥大に伴う排尿障害”に適応のある薬です。添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を見ますと**『肝機能障害のある患者では血漿中濃度が上昇する可能性があり・・腎機能障害のある患者では血漿中濃度が上昇する・・』**との記載があり、シロドシンが**肝腎両排泄型**薬剤であることを思わせます。

そこで、この薬の薬物動態を確認してみますと以下のようになっています。

**・尿中未変化体排泄率：**２．３～２．４％　　**・バイオアベイラビリティ：**３２％

**・未変化体の腎排泄依存率**＝（２．３～２．４）÷０．３２＝**７．２～７．５％**

☛肝消失型薬の目安は**３０％以下**なのでシロドシンは**肝消失型薬**になります。

次に代謝物の活性が気になるので確認してみますと、主な代謝酵素は CYP3A4 の他、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素で、２種類の代謝物には未変化体の 1/8、1/24 程度の活性があるものの尿中への排泄率は１．６％、４．５％と極めて少なく腎障害時に代謝物が影響を与えることはほぼ無いと考えられます。つまりシロドシンは未変化体や代謝物の動態からみても**完全なる肝消失型薬剤**と考えてよさそうです。にも関わらず、何故、腎機能障害時に血中濃度が上昇するのでしょうか？

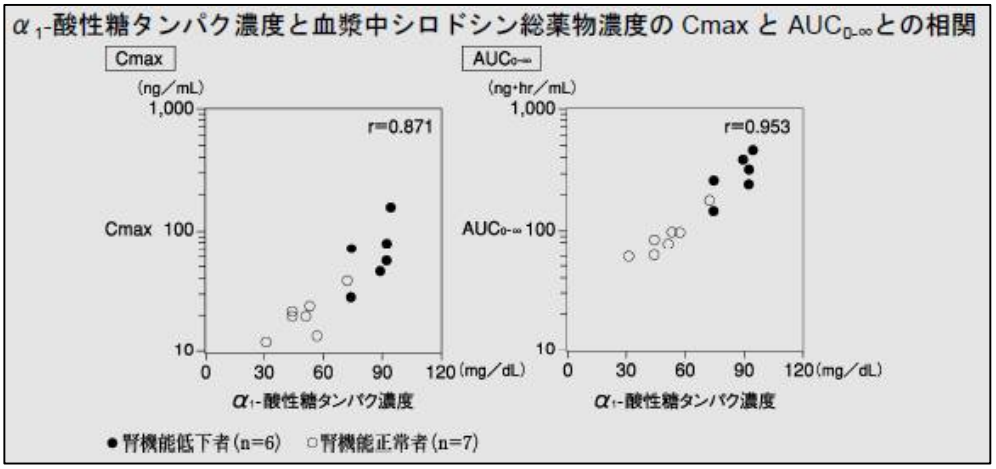
腎機能低下者及び腎機能正常者における薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng／mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng･hr／mL) | Tmax (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|
| 腎機能低下者 (n=6) | 72.22±44.12 (1.48±1.30) | 305.76±115.38 (6.34±3.43) | 0.67±0.26 (0.83±0.26) | 7.55±1.50 (8.71±3.94) |
| 腎機能正常者 (n=7) | 21.51±8.52 (0.71±0.13) | 94.75±41.28 (2.96±1.09) | 0.86±0.56 (0.86±0.56) | 3.94±1.57 (4.39±1.34) |

Mean±SD　（　）内の値は血漿中非結合形シロドシン

原因は**血清蛋白質の種類と結合率**にあるとされています。ユリーフ®のインタビューフォーム(上表＆次図)を参考にしながら解説を進めます。

シロドロンは**塩基性薬物**で、血清蛋白質との**結合率が９５．６％**とかなり結合性が高く、主に**α１酸性蛋白質(AGP)**と結合します。α１酸性蛋白質は分子量４４，１００のシアル酸を含む糖蛋白質で、**塩基性薬物と強く結合**する性質があります。血清中の存在比率は６０％近くを**アルブミン**、３０％近くを**グロ**



**ブリン**で占めますが、**α１酸性蛋白質はわずか３%程度**しかありません。しかし外傷、手術、火傷、心筋梗塞、腫瘍、炎症、感染症などで激増する**急性蛋白質**と言われています。つまり**腎臓障害の存在はα１酸性蛋白質の量を増**やします。

前図は○が腎機能正常者、●が腎機能低下者を示していますが、**腎機能低下者**では横軸の **AGP 濃度が上昇**し、それに伴い **Cmax と AUC も上昇**していることが分かります。

腎障害に伴い増加した AGP にシロドシンが結合して血清中濃度が高くなり、それに伴いフリーの血中濃度も上昇しており(前ページ表)、腎障害時にはシロドシンの副作用が増える可能性があるという結論になるわけです。ちなみに AGP が結合しやすい**塩基性薬物**は酸性薬物より数が多いので、量の少ない AGP とは言え状況によっては予期せぬ悪影響を与えるかもしれません。

## 2. エプレレノン（セララ®）

抗アルドステロン薬で“高血圧”と“慢性心不全”に適応をもつ薬です。この薬も薬物動態から見ると**肝消失型**薬剤で、**重度な肝障害で禁忌、軽度～中等度肝障害で慎重投与**と納得の注意になります。

エプレレノンの薬物動態は以下のようになります。

- **代謝酵素**：主に CYP3A4、代謝物の活性は 1/25 以下でほぼ無視できそう。
- **尿中未変化体排泄率**：２．５%未満　　**バイオアベイラビリティ**：６９%
- **未変化体の腎排泄依存率**：２．５未満÷０．６９＝**３．６%未満**

☛肝消失型薬剤の目安は**３０%以下**なので、エプレレノンは**肝消失型**薬剤になります。

一方、腎障害では **Ccr３０mL/分未満の場合は禁忌、軽度で慎重投与**となっています。

肝障害時も腎障害時のいずれも血中濃度が上昇するためという理由ではなく**「高Ｋ血症を引き起こす可能性が高くなるため」**という記載があります。

肝障害の時は肝消失型薬であるエプレレノンの血中濃度が高くなるため、本来の**薬理作用型副作用**としての高Ｋ血症が出やすくなるのは理解できますが、腎障害の時の高Ｋ血症のリスク上昇はどのような機序によるのでしょうか。

鉱質ステロイドのアルドステロンは腎集合管細胞内にある受容体と結合して核内に移動します。特定のＤＮＡ部位に結合して mRNA の転写が始まり、アルドステロン誘導蛋白質(AIP)が合成されて、その蛋白質が**「ナトリウムと水の再吸収とカリウムの排泄」**作用を促進します。この反応は腎臓機能が正常であればうまく進みますが、腎障害があると**アルドステロンに対する反応が低下**してくるはずです。つまり腎障害があると**カリウムの排泄が鈍りがち**となり、そこに**抗アルドステロン薬を投与**すると**ますますカリウムの排泄が鈍り高カリウム血症**になってしまうという背景がありそうです。

## 3. まとめ

**肝消失型薬は腎障害時にも安心して利用できる**という原則はしっかりと把握しておいて、中には例外もある。そして、その背景には**意味のある機序が存在**していることを理解しておくと薬の副作用の理解もさらに進むのではないでしょうか。

（終わり）

## 233)非小細胞肺がんの治療薬　（2018 年 10 月 2 日）

最近、ある薬局さん用に**非小細胞肺癌**の薬歴検討会の資料を作成していた時、京都大学の**本庶佑**特別教授がノーベル医学生理学賞を受賞したというニュースが流れてきました。基礎研究予算が国家的に削られ優秀な科学者が海外に出てしまうという背景もありながら誠に喜ばしいことです。

そして今回話題になっている**オプジーボ点滴静注薬®**は**非小細胞肺癌**にも適応を持っています。今回はこの周辺のお話になります。

### 1. オプジーボ点滴静注の作用機序

一般名は**ニボルマブ**。実はこの範疇に入る薬剤には**キイトルーダ点滴®、**類するものとして**イミフィンジ点滴®、テセントリク点滴®**がありますが、何故かオプジーボばかりがテレビで目につきます。

もともと人には癌細胞を排除する能力(免疫力)があり癌特異的Ｔ細胞や細胞障害性Ｔ細胞などが働きかけます。しかし免疫が強くなりすぎると自己にも悪影響を与えますので**抑制的に働く機構**があり、その一つが今回話題になっている**ＰＤ-1(Programmed cell death 1)**という名前の**受容体**です。

活性化した**Ｔ細胞表面**には**ＰＤ-1 受容体**が存在しており、体内の**血管内皮細胞**や**抗原提示細胞**などから放出される**リガンド**（**ＰＤ-Ｌ１もしくはＰＤ-Ｌ２**）が**ＰＤ-1 受容体に結合**すると**活性化したＴ細胞の働きが抑制**されて**免疫過剰状態が是正**されます。ところが**癌**の中には、この**ＰＤ-Ｌ１を盛んに分泌できる癌細胞**があり、癌細胞を攻撃する**Ｔ細胞の働きを弱めて**、**癌細胞がどんどんと増殖**していくという現象が分かってきました。この現象を逆手にとった癌治療薬として**①ＰＤ-Ｌ1(リガンド)の動きを抑える薬**（イミフィンジのような**リガンドへの抗体**製剤）、もう一つは**②ＰＤ-１受容体にリガンドが結合しないようにする薬**（オブジーボのように**受容体への抗体**製剤）ができました。

つまり自分の**免疫力を強化する薬**とも言えるわけですが、私が病院薬剤師をやっていた若き頃には今でこそ利用数は少ないですが**免疫力を強化して抗癌作用を示す**として「**クレスチン**（カワラタケ抽出物）」、「**ピシバニール**(溶連菌製剤)」、「**丸山ワクチン**(結核菌抽出物)」などが盛んに利用されました。これらの薬剤もひょっとしたら今回のＰＤ-１の機序に**少しはかかって**おり、ただ根本的な部分を突いていないため、効果に疑問符がついたまま歳月を経ているのかも知れません。

### 2. 非小細胞肺癌に利用される薬剤(2018 年 10 月現在)　※肺癌に適応拡げると数は多くなります

最近は癌末期の緩和療法に私自身の知識を求めていた関係で、抗癌剤自体には疎くなってきておりました。そこで今回の症例検討会を期にとりあえず機序別に調べてみました(**ｺﾞｼｯｸ体商品名は内服**)。

| 類 | 商品名 | 一般名 | 機　　序 |
|---|---|---|---|
| 1 | ジェムザール点滴 | ゲムシタビン | 2 ﾌｯ化ﾃﾞｵｷｼｼﾁｼﾞﾝ(dFdC)が代謝後 **dFdCTP** となり、dCTP と競合し **DNA に取り込まれ**細胞死を誘発。 |
| | **ティーエスワン錠** | フトラフール<br>配合剤 | ﾌﾄﾗﾌｰﾙから生じる 5FU による**代謝拮抗抗癌剤**。5FU 異化防止、消化器症状軽減用の 2 酵素阻害薬を配合。 |
| 2 | パラプラチン点滴 | カルボプラチン | **DNA と結合**しその後の細胞分裂を阻止。プラチナ製剤と呼ばれる。 |
| | ﾌﾞﾘﾌﾟﾗﾁﾝ/ﾗﾝﾀﾞ点滴 | シスプラチン | |
| 3 | ｱﾌﾞﾗｷｻﾝ/ﾀｷｿｰﾙ点滴 | パクリタキセル | **微小管**蛋白**重合促進**し微小管安定・過剰形成により紡錘体能障害。 |
| | アリムタ点滴 | ペメトレキセド | |
| | ﾀｷｿﾃｰﾙ/ﾜﾝﾀｷｿﾃｰﾙ点滴 | ドセタキセル | |
| | ナベルビン点滴 | ビノルビン | **微小管**チュブリンの**重合を抑制**し抗癌作用。 |

| 類 | 商品名 | 一般名 | 機　　序 |
|---|---|---|---|
| 4 | アバスチン点滴 | ベバシズマブ | **血管内皮増殖因子(VEGF)**に対する抗体で腫瘍組織内での血管新生を阻害。 |
| | サイラムザ点滴 | ラムシルマブ | **血管内皮増殖因子**の**受容体 2(VEGFR-2)に対する抗体**で VEGF の受容体への結合阻害、癌**血管新生阻害。** |
| 5 | カルセド点滴 | アムルビシン | 癌細胞 **DNA 塩基間への挿入**(ｲﾝﾀｰｶﾚｰｼｮﾝ)**、ﾄﾎﾟｲｿﾒﾗｰｾﾞⅡ阻害**、DNA 切断作用などにより抗腫瘍。 |
| | ｶﾝﾌﾟﾄ/ﾄﾎﾟﾃｼﾝ点滴 | イリノテカン | **トポイソメラーゼⅠ**を阻害して抗腫瘍。 |
| 6 | **アレセンサ Cap** | アレクチニブ | 癌細胞分裂に関与する ALK 融合遺伝子産物の **ALK チロシンキナーゼ**活性の阻害。 |
| | **ジカディア Cap** | セリチニブ | |
| | **ザーコリ Cap** | クリゾチニブ | 癌細胞分裂に関与する ALK 融合蛋白質、ROS1 融合蛋白質の**各チロシンキナーゼ**活性を阻害。 |
| | **イレッサ錠** | ゲフィチニブ | 癌細胞分裂に関与する**上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ**に対する抗体。VEGF 産生抑制作用。 |
| | **ジオトリフ錠** | アファチニブ | 癌細胞分裂に関与する上皮成長因子受容体**(EGFR)チロシンキナーゼ**の他、**HER2** や **HER3 のチロシンキナーゼ**活性を**不可逆的**に阻害し抗癌作用。 |
| | **タグリッソ錠** | オシメルチニブ | 癌細胞分裂に関与する上皮成長因子受容体**(EGFR)チロシンキナーゼ**を阻害。 |
| | **タルセバ錠** | エルロチニブ | |
| 7 | **タフィンラーCap** | ダブラフェニブ | 細胞内の細胞分裂信号伝達のキナーゼの1つb-raf の遺伝子異常で生じる変化型 b-raf が癌細胞分裂に関与する。その**変異型 b-raf の阻害薬。** |
| | **メキニスト錠** | トラメチニブ | 癌細胞分裂に関わる細胞内に存在するキナーゼである **MEK1 と MEK2 の酵素活性**を阻害して抗癌作用。 |
| 8 | イミフィンジ点滴 | デュルバルマブ | **PD-L1(リガンドの方)**に対する**抗体**。免疫能を減弱する PD-1 活性を弱め癌細胞に対する免疫能強化。 |
| | テセントリク点滴 | アテゾリズマブ | |
| | オプジーボ点滴 | ニボルマブ | 癌特異 T 細胞等の免疫能を減弱する**受容体 PD-1** に対する**抗体**で癌細胞が産生する PD-L1 や PD-L2 との結合を阻害して癌に対する免疫強化。 |
| | キイトルーダ点滴 | ペムブロリズマブ | |

左欄の分類**(類)**は**私の独断**も入れて分類しましたが、**１**は**代謝拮抗薬**と呼ばれるものでＤＮＡの塩基類似物質、**２**は**ＤＮＡと共有結合**する薬。**３**は細胞分裂の際に重要な**微小管(ﾁｭｰﾌﾞﾘﾝ)に作用**する薬。**４**は癌細胞が栄養補給するために自ら**血管新生するツールを断つ**薬。**５**はＤＮＡが分裂する際に必要な**酵素の阻害**薬。**６**は癌細胞が増殖する際に必要な**受容体に関連したチロシンキナーゼを阻害**する薬。**７**は細胞内にある**中継役のリン酸化酵素の阻害**薬。そして**８**が今回話題の**ＰＤ-１関連**薬になります。今回薬価は掲載していませんが、いや～高い薬が多いですよね・・・・

**（終わり）**

## 232）経口補水液　（2018 年 8 月 27 日）

今年の夏は全国でかつてない程の高温状態が続いており、熱中症で救急搬送される人も後を絶たない状態です。重い脱水症状の際には点滴が基本ですが、**軽度から中等度脱水症**では**経口補水液**の利用も有効と言われます。今回はこの付近のお話です(News196 号「熱中症」も参考に)。

### 1. 脱水症状とは

夏場や過度な運動による脱水症状では**過剰な発汗**により体内の水分と塩分(塩化ナトリウム)が大量に奪われ『**強い喉の渇き、動きが鈍る、疲労・傾眠、吐き気、精神不安定、手足の震え、筋肉けいれん、ふらつき、混迷、頭痛、頻脈、体温上昇、幻覚、めまい、呼吸困難、循環不全**』など様々な症状が出て死亡する場合もあります。発汗量が体重の**３％を超える**と**運動能力や体温調節能が低下**するので発汗による体重減少を**２％以内**に収まるように水分と塩分を補給するのが基本と言われています。

### 2. 発汗の効果と体内の電解質バランスについて

汗の成分は血漿とほぼ同じ構成と考えると主に**水**と**塩化ナトリウム(0.9%)**と考えられます。電解質類は体の中では**偏って存在**しており**血漿中にはナトリウムイオンと塩素イオン、細胞内にはカリウムイオンとリン酸イオン**が多く存在しています(５項の表中血漿と細胞内液参照)。したがって**血管内の浸透圧**は主に血清蛋白質アルブミンと塩化ナトリウムが担っています。

暑くなると体がオーバーヒートを起こして様々な機能を低下させないようにと血液から汗がしみだしてきて、汗が蒸発する際に必要な気化熱が体温を奪い、体を冷やしてくれます。この発汗量が過剰になると**塩化ナトリウム**と**水**が体内から**大量に出て**いき体内の電解質バランスが崩されます。

**血管内の水分量が減少**すると血圧は低くなり体の隅々にまで十分な血液が行きとどかなくなり体の活動に支障が生じるため血圧を保とうとして**細胞内の水分が血管内へと移動**します。その結果、血液中の**ナトリウム濃度は低め**になります。

また血圧を維持しようとする情報も脳へと伝わり、交感神経を通して**レニン・アンジオテンシン系**や**抗利尿ホルモン分泌**を亢進させてナトリウムと水分の尿細管からの再吸収を促進させたり、口が渇くという意識を起こさせ人に水を飲ませ血管内にナトリウムと水分を保持して血圧を維持しようとします。

ふつうは暑くても適度な水分補給と食事(ナトリウムの補給)で何とか正常を保てるわけですが、今年のような酷暑での作業や山登りでは意識的な水分補給をしないと異常な状態になってしまいます。

### 3. 酷暑での作業や山登りで過度な発汗をしている時に水分補給すると何が起こるのか

**①水だけを過剰に(!!)補給してみると**

一般に胃から十二指腸への水の移動は１時間当り１Ｌで吸収量は１回 600mL の飲水が限度とされています。飲んだ水はある限度量まで血液中へと移動しますが、既に血液中で少なくなっている**ナトリウム**はさらに薄まり**血液の浸透圧は下がる**ため**血液の水は細胞内へと移動**します。もともと**渇水状態の細胞**にとっては**救いの水**ですが、血液中のナトリウムが少ないとさらに水が細胞内に移動します。いわゆる**低ナトリウム血症**と呼ばれる状態になり**水中毒**の症状も出てきます。吐き気・嘔吐、倦怠感、筋こむら返り、さらに脳浮腫、肺水腫と重症になっていきます。また**口渇感が失われ飲水行動が停止**し血中ナトリウム濃度を上げようと**排尿活動が活発**となり反って**脱水状態**になる場合もあります(**自発的脱水**)。

**②水と同時に塩化ナトリウム(塩分、食塩)をとってみると**

経口した**ナトリウムは水と共に血液中に入っていく**性質があります。血液中に入ったナトリウムはほとんどが血液中に存在し細胞内には移動しませんから血液中の浸透圧をある程度上げます。すると**細胞**

**内と血液中に水分を供給**するので血圧をある程度維持して体の機能を保つことが可能になります。かと言って**塩化ナトリウムを多く取りすぎると**血液中の**浸透圧が上がり過ぎ**ます。するとそれ以上浸透圧を上げないようにと細胞内の水が血液へと移動すると共に、**血液内の水を確保するため汗として外へ出そうとしなくなります**。つまり体温を下げるための汗が出なくなって**体に熱をこもらせ**悪影響が出てしまいます。

**③水と同時に塩化ナトリウムとブドウ糖も同時にとってみると**

消化管には**ナトリウム・ブドウ糖共輸送体１(SGLT1)**が存在しており、ナトリウムの消化管吸収にはブドウ糖が共にあると効率よく吸収されます。またナトリウムは水と共に吸収されますから**ブドウ糖の存在**は三段論法で**水の吸収も良く**します。さらに**ブドウ糖**は熱中症での疲労した体の**エネルギー補給**にも役立ちます。しかし糖分濃度も**１０%を超える**と胃からの排出が遅れるため反って**水分吸収が悪く**なるとされています。☛ちなみに尿細管にある SGLT2 への阻害は糖尿病薬の一つの作用機序でした。

## 4. 熱中症予防のための水分補給方法

前項で記したように水の過剰摂取は良くなく、塩分も取り過ぎると良くなく、塩分とブドウ糖を水と同時に取るのは水分吸収に効率が良いと分かりましたが、それらの最適な濃度はどの程度なのでしょうか？日本スポーツ協会(旧日本体育協会)の推奨では以下のようになっています。

**①適切な水分補給組成**

**・塩化ナトリウム**：０．１～０．２％　　**・糖分（ブドウ糖含む）**：４～８％（２．５%説もあり）

**②飲水間隔と量**

・喉の渇きを覚えてからの飲水は水分吸収が追いつかない場合があるので、行動前に４００～５００mL を飲用する(山登りでは登る前に２００mL 程度でもよい)。

・行動中は大量に飲んでも吸収されないので１５～２０分ごとに１００～２００mL の飲用が目安。しかし、この頻度は山登りではハイドレーションシステムを装着していない限り無理なので３０分に１回、最長でも１時間に１回程度が目安となります。

**③必要な飲水量**　「山本正嘉著；登山の運動生理学とトレーニング学（2016 年）より」

・脱水した量を補給するのが原則ですが、実際の補給量はそれより少なくても良いとされています。

**行動中の脱水量(mL)＝体重(Kg)×行動時間(hr)×５**

**☛暑い時期は５ではなく６～８と多めに設定**

**実際の水分補給量(mL)＝行動中の脱水量(mL)－体重(kg)×１０　⇒５×体重×(時間－２)**

**☛登り慣れた人では１０ではなく２０でも可能**

**【例】体重７５Kg** の人が**１０時間**の山歩きをする時の水分補給量は**３，０００mL**。のどの渇きを覚えてから飲水するのでは遅いので**登る前に２００mL** を飲水しておくと総量**２，８００mL** を１０時間の行動の中で分服すればよいことになりますから最低でも**３０分ごと**に**１４０mL**(2,800mL÷20 回)を飲水する必要があります。この式では行動が２時間以内だと補水する必要無しとなるので軽い山登りをする際の目安の式と考えた方が良いでしょう。

## 5. 脱水予防のための飲料、血漿・細胞内液および脱水治療の注射薬の組成比較

次に実際に脱水症の予防に利用されている経口できる商品についての話に移ります。以下に大塚製薬の**ＯＳ－１®、ポカリスエット®**「(　)内は**イオンウォーター®**」、体液(**血漿**と**細胞内液**；輸液療法小事典から)、電解質補液(**ラクテック注®**と**ソルデム３Ａ注®**)の組成を示します（単位は mEq/L)。

| | 電解質等 | OS-1 | ポカリスエット（イオンウォーター） | 血漿 | 細胞内液 | ラクテック注 | ソルデム3A |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 陽イオン | $Na^+$ | **５０** | **２１(23)** | **１４２** | １５ | **１３０** | **３５** |
| | $K^+$ | ２０ | ５(5) | ４ | **１５０** | ４ | ２０ |
| | $Ca^{2+}$ | ０ | １(1) | ５ | ２ | ３ | ０ |
| | $Mg^{2+}$ | ２ | ０．５(0.5) | ３ | ３ | ０ | ０ |
| 陰イオン | $Cl^-$ | **５０** | **１６．５(16.5)** | **１０３** | １ | **１０９** | **３５** |
| | $HCO_3^{2-}$ | ０ | ０ | ２７ | １０ | ０ | ０ |
| | $HPO_4^{2-}$ | ４(換算値) | ０ | ２ | **１００** | ０ | ０ |
| | $SO_4^{2-}$ | ０ | ０ | １ | ２０ | ０ | ０ |
| | 有機酸 | 配合 | １１(13) | ５ | ０ | ２８ | ２０ |
| | クエン酸 | 配合量？ | １０(12) | | | － | － |
| | 乳酸 | | １(1) | | | ２８ | ２０ |
| | 蛋白質 | ０ | ０ | １６ | ６３ | ０ | ０ |
| 炭水化物 | | **２．５%** | **６．２%(2.7%)** | | | ０ | **４．３%** |
| ブドウ糖 | | １．８% | | | | | ４．３% |
| | | +果糖 | +砂糖、果糖 | | | | |
| 熱量(100mL) | | １０Kcal | ２５Kcal(11Kcal) | | | | １７Kcal |
| 浸透圧(mOsm/L) | | ２７０ | ２８６ | ２８５ | ２８５ | ２７７ | ３０８ |

**①電解質補液の注射薬について**

・**ラクテック注**：**細胞外液を補充**でき、脱水を含めて循環血液量が不足した場合に利用されます。ナトリウム(塩化ナトリウム)濃度が血漿とほぼ同じ(等張)のため点滴した場合にほとんどの量(塩化ナトリウムと水分)が細胞内へ移行せずに循環血液などに保持されます。

・**ソルデム３Ａ注**：脱水などで不足した**細胞内液の補充**目的で利用されます。**ナトリウム(塩化ナトリウム)濃度が低く**設定されていますが**ブドウ糖が４．３%分追加**されて**全体としては血液と等張**になっており点滴してもトラブルは起こりません。しかし点滴後すぐにブドウ糖は細胞内へ移動して代謝(ＡＴＰを供給して**水**と二酸化炭素に変化)されるため血液は残された塩化ナトリウムと水によりわずかに**低張**状態となります。すると等張にするために**水だけが細胞内へ移動**します。**細胞内**にはブドウ糖が代謝されてできた**代謝水**と等張化のために移動した**自由水**の**水分が増える**ことになります。

**②経口補水液について**（組成は大塚製薬のデータから）

・**ＯＳ－１**：組成の全体を見ますと陰イオンの数が足りませんが**細胞内補充液のソルデム３Ａに近い**ことが分かります。服用した時にこの組成のまま血液中に補充されたとしますとソルデム３Ａに近い効果(血管内へのナトリウム補給と脱水状態の細胞内への水分とカリウム補給)が期待できます。液体自体は等張なので胃腸への負担は少ないでしょう。ソルデム３Ａと比べて**塩分濃度が高め**なので**細胞外液への水分補給力も強い**と考えられます。他のイオンサプライ商品と比べて細胞外液と細胞内液の両方に水分を供給する性質があるように思われます。ただ$Na^+$の 50mEq/L は**食塩水**としては約**０．３%の水溶液**となるため**塩辛さを感じる人**もいるかもしれません(生理食塩液０．９%なので３倍希釈にはなるのですが)。**糖類**(ブドウ糖+果糖)は２．５%と低い濃度ですが配合比率では最適という報告もあり、この程度の濃度であれば**甘すぎる感じはない**でしょう。ＯＳ－１は**消費者庁**が許可を与え

る個別評価型**病者用食品**で**軽度から中等度の脱水症**に利用される経口補水療法用の食品になります。

☛簡易経口補水液の作り方：砂糖(20~40g)、食塩(3g)を１Ｌの水に溶かす。レモン水を適宜添加。

**③イオンサプライ**

・**ポカリスエット**：こちらも細胞内補充液の**ソルデム３Ａに似た**構成になっていますが、**塩分濃度**が**低め(０．１２%)**に、**糖分濃度**が**高め(６．２%)**に設定されています。この構成のまま吸収されると**細胞内への水分補給**がＯＳ－１より**多く**なると予想されます。浸透圧は血漿と同じなので胃腸への負担も軽いとは思われますが、糖分の比率が高い分**甘ったるくて飲みにくい**と感じる人もいるのではないでしょうか。私も山歩きでよく持参しますが**飽きてくる甘さ？**ですね。

☛甘ったるい感じを受ける人は塩分濃度が半分に下がりますが、２倍程度に薄めて利用するのも一つの手法でしょう。

・**イオンウォーター**:ポカリスエットと同じ大塚製薬が販売している製品ですが、こちらは塩分濃度(０．１３%)がほぼ同じで、**糖分**濃度を**２．７%まで下げた**製品になっています。**糖分**濃度では**ＯＳ－１と同程度**の濃度で水分吸収に適切な**２．５%以上**をクリアしています。羅漢果エキスを配合して飲みやすさを追求している製品といえます。この成分構成のまま吸収されたとすると、ポカリスエットと同様、**細胞内液への水分補給に役立つ**商品といえるでしょう。

**参考１**：ペットボトルのお茶の**塩化ナトリウム濃度**は大体**０．０２%**程度になります。

**参考２**:お菓子の**ラムネ**は９０%がブドウ糖でできており**４粒**で約**２．３ｇのブドウ糖**になります。

## 6. 熱中症防止の登山のために　～まとめ～

①**必要とする水分量を予測**する。　**５×体重(kg)×(行動予想時間(hr)－２)**　・・・・(１式)

②**登山前**に**２００mL 程度**を飲水しておく。

③登山中、約**３０分ごと**に**[(１式)mL－２００ｍＬ]÷(行動予想時間×２)**を飲水する。

④何を飲めば良いのか？

日本スポーツ協会では行動が３時間以上になったら塩分入り飲料の補給を推奨しています。

1. **イオンウォーター**が濃度的には飲みやすいかもしれません(私はまだ試していませんが)。
2. **お茶**のペットボトル**１リットル**に**食塩１～２ｇ**を溶かしこんだものを作っておき、３０分ごとの休憩時に**塩入お茶１００mL** に対して**ラムネ４粒**を食べるという手もあるでしょう(お腹の中で糖分２．３%になり水分を効率良く吸収できるかもしれません)。

⑤**必要な水分量を担げない人**は**登山をすべきではない**（→体力にあった山を選びましょう！）。

**補足；分鎖枝アミノ酸(BCAA：バリン、ロイシン、イソロイシン)の飲料について**

大塚製薬には**アミノバリュー4000** というＢＣＡＡ含有の**機能性表示食品**があります。体は本来エネルギーの原料として**ブドウ糖**や**脂肪**を利用しますが、これらが不足するような疲弊状態になるとエネルギー効率の良い**ＢＣＡＡ**が代謝されます。筋肉は特にエネルギー消費が激しいですから周囲に**ブドウ糖や脂肪が不足**してくると**筋肉タンパク質を分解**して、出てきたＢＣＡＡをエネルギー源として利用しはじめます。一方で**筋肉自体は分解され衰え**ますから、ますます疲労困憊になっていきます。そうならないように**予めＢＣＡＡを補給**しておくと筋肉蛋白質分解の予防になり筋力保持が期待できるわけです。この製品の**食塩濃度は０．１２%、糖分濃度は３．６%**でイオンウォーターに類似していますから熱中症予防登山にはこの飲料を利用する方法もあるでしょう。ＢＣＡＡは 500mL 中にバリン１ｇ、ロイシン２ｇ、イソロイシン１ｇが含まれており、この成分は医薬品でいうと**リーバクト®**になります。

いつの間にか私の趣味の山歩きを中心にした話に切り替わってしまいましたが、今回の話題は**補水の取り方の話**で登山中の**補食(栄養)の取り方**はまた別のお話になります。　（終わり）

## 231）副作用の機序別分類（テトラサイクリン）　（2018 年 8 月 11 日）

前号で紹介した**慢性疲労症候群**の患者さんはいろいろな薬に副作用がありました。慢性疲労症候群は感染症(たとえばマイコプラズマ肺炎)をきっかけに発症するという報告もあり、今回の患者さんも何種類かの抗生物質が過去に投与されています。テトラサイクリン系も利用されており、現在ビブラマイシン®(ドキシサイクリン)が投与されています。テトラサイクリン系の中でも副作用歴があり、それは投与順に以下のようになっていました。なお副作用の機序別分類は暫定的なものになります。

| 投与順 | 薬剤名(一般名) | 副作用(推定機序分類) | 転帰 |
|---|---|---|---|
| １回目 | ミノマイシン(ﾐﾉｻｲｸﾘﾝ) | ３日間続く強いめまい(毒) | 中止し２へ |
| ２回目 | アクロマイシン(ﾃﾄﾗｻｲｸﾘﾝ) | 顔発疹(敏)。めまい・呂律回らず(毒) | 中止し３へ |
| ３回目 | ビブラマイシン(ﾄﾞｷｼｻｲｸﾘﾝ) | 軽い下痢「ﾐﾔBM 併用で軽快」(薬) | 継続中 |

今回はこれらの副作用を講演会や書籍などで学んだ**菅野彊先生の副作用の機序別分類**で考察してみようという試みです。(毒)；薬物毒性型、(敏)；薬物過敏型、(薬)；薬理作用型

### 1.副作用の機序別分類の復習

菅野先生の資料から分類は次のようになります。

**１．薬理作用型**；本来の薬理作用に基づくものなので頻度が高く、次の３種類があります。

①**適応症の薬理作用**が強く現れたもの

②適応症とは無関係の**副次的な薬理作用**が強く現れたもの

③薬を中止した時に現れる**離脱症状**(退薬症状ともいわれる)

**２．薬物毒性型**；薬と臓器が直接触れて生じる通過傷害なので長期間投与や大量投与でややすい。

**直接的に傷害**する物理的傷害や化学反応(薬物代謝時等)による傷害が考えられます。

**３．薬物過敏型**；微量な薬で起こる症状になるので次の２タイプがあります。

①アレルギー型：薬に対するＩｇＥ抗体やＩｇＧ抗体や感作Ｔリンパ球が発生する**免疫学的機序**によるもので**微量**でも起こりえ特有のアレルギー反応が起こる。

②特異体質型：代謝酵素の**遺伝学的**な不足(ＰＭ)や作用部位の**感受性亢進**などにより**少量**でも薬理作用型副作用が強く出てくるもの。薬理作用型との**複合型的な位置付け**。

**４．不明**；現段階では上記のいずれにも分類できないもの

### 2.今回のテトラサイクリンの副作用を機序別分類してみる。

**①ミノサイクリン(ﾐﾉﾏｲｼﾝ®)**

**・3日間続く強いめまい**：**中枢へ移行**してめまいを引き起こすような**通過傷害**を引き起こしたと考えられたので**薬物毒性型**としました。薬理作用や薬物過敏では説明がつかないことも要因です。

**②テトラサイクリン(ｱｸﾛﾏｲｼﾝ®)**

**・顔発疹**：発疹などは**アレルギー**と一般には考えられますから、**薬物過敏型のアレルギー型**と判断できます。ミノサイクリンでは発現していないのでミノサイクリンが抗原(ハプテン)となってテトラサイクリン骨格に対する抗体が産生し**交差アレルギー**が発生したと考えられます。

**・めまい＆呂律回らず**：ミノサイクリンと同様に脳内移行して**中枢へ悪影響**を与えた**薬物毒性型**と考えました。

**③ドキシサイクリン(ﾋﾞﾌﾞﾗﾏｲｼﾝ®)**

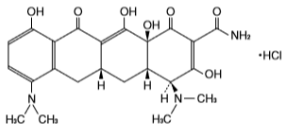
**・軽い下痢**:本剤の**抗菌作用**が腸内細菌叢を攪乱して下痢を引き起こしたと考えらますので、**薬理作**

**用型**と判断できます。

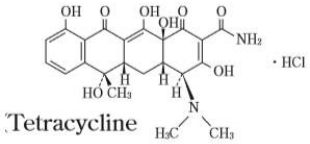
## 3.では、上記判断で本当によいのでしょうか？

２番目のテトラサイクリンは１番目のミノサイクリン投与中に生じたテトラサイクリン構造に対する抗体によってアレルギー反応性の発疹が出た可能性がありました(今回の３薬剤間で高度の交差性を認めた報告が紹介されています*)。しかし構造がほぼ同じテトラサイクリン骨格(下図参照)を持っている３番目のドキシサイクリンでは何故アレルギー性の副作用が起きていないのでしょうか？アレルギー性であれば**微量**でも起こりうるというのにです。

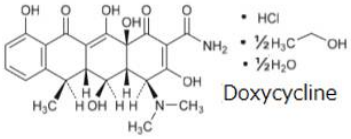
**ミノサイクリン**




**テトラサイクリン**




**ドキシサイクリン**




テトラサイクリンで起きた顔の発疹がアレルギー性と考えたことに間違いがあったのでしょうか？つまりミノサイクリン投与時にテトラサイクリン骨格への抗体ができていなかったのでしょうか？

発疹や蕁麻疹などの原因は主に**肥満細胞**から放出される**ヒスタミン**によるとされています。ＩｇＥ抗体が関与する肥満細胞からのヒスタミン放出という**免疫学的な機序**は有名ですが、一方で肥満細胞への**直接的・物理的な刺激**によるヒスタミンの放出も知られています。免疫的機序を介さないもので有名なものに**寒冷じんましん**があります。つまり免疫的機序でなくとも肥満細胞からヒスタミンが放出される事実があるということです。

## 4.結局のところ

詳細は分かりませんし、機序別分類からの推論でしかないのですが・・・**ミノマイシン**の脳内移行で強いめまいが生じたものの、投与期間中には**免疫学的な感作は起こらなかった**。次にアクロマイシンを投与したところ顔の肥満細胞に直接的な傷害を引き起こしてヒスタミンが放出されて発疹を起こした。通常量で肥満細胞に傷害を与えたという意味から、この患者の肥満細胞にとってアクロマイシンを受け入れるには構造的にあまりに脆弱すぎた可能性があるのかもしれません。逆に他の２薬で物理的障害の顔発疹が起きなかったのは薬物動態の相違が関連しているのかもしれません。アクロマイシンは１日４回投与製剤なので、Ｃｍａｘが１日４回も肥満細胞にスパイクのように突き刺さるのですから・・・。

副作用の機序別分類は、いつ頃その副作用が起こりうるのかとか、その副作用が起きた時にはどのような対応をするのが良いのかを教えてくれる便利な分類法と思われますが、実際に起こる副作用は機序を特定するのが難しい場合も多いと考えられます。今回のアクロマイシンの例は**薬物過敏型**と考えられるのですが、小分類では**特異体質型**で肥満細胞の患者特有の脆弱性を原因として、通常量(本患者は低体重で過量だった可能性もあり)でも**薬物中毒型**が強くでたと推測しました。

それにしてもアクロマイシンで**即中止扱いのアレルギー性を疑う副作用**が出たにも関わらず、交差アレルギーのある同骨格薬剤の投与は普通は躊躇すると思われるのですが、ビブラマイシンをあえて投与された処方判断はいかなるものだったのかが気になるところではあります。　　（終わり）

＊）宇野勝次著：薬剤過敏症、139ｐ、南山堂（2016 年）

## 230）慢性疲労症候群　（2018 年 8 月 6 日）

先日、ある薬局を訪問していた時に、次回の症例検討会で**慢性疲労症候群**の患者さんを検討したいという申し出がありました。その患者さんは他県からわざわざ富山県にいる専門医を頼って通院しているとのこと。その薬局でも初めて扱う病気であったのと私自身も初めて聞く病気だったので、今回はこの病気について紹介したいと思います。

本項目の内容は慢性疲労症候群の疾患啓発・患者支援・研究推進をしている任意団体**「ME/CFS AID Japan」**のホームページ&パンフレットの記事、ウィキペディアなどの資料を参考にしています。

### 1. 慢性疲労症候群の概略

**筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群**(ME/CFS)とも呼ばれ、健康だった人が**突然、原因不明の激しい全身倦怠感**に襲われる病気で、睡眠をとってもなかなか疲労が回復しません。**強度の疲労**とともに**微熱、頭痛、筋肉痛、脱力感、思考力の障害**などが長期間にわたって続くため、**健全な社会生活を送れなくなります**。病因・病態が未解明で治療法も確立しておらず、診断・治療できる医師も全国で十数名しかいないという病気で、多くの患者さんが**他の診断名を付けられ適切な治療を受けられていない**可能性も示唆されています。難病指定されても良さそうな疾患ですが、現在(2018 年４月)、厚生労働省が指定している難病３３１疾患の中には含まれておらず、**治療上の恩恵も受けられない現状**がある疾患でもあります。

### 2. 慢性疲労症候群の疫学

日本における推定**患者数**は**約３６万人**、**発症年齢**は２０代～５０代で**平均は３２歳**と弱年齢層に多い傾向があり、**女性**の罹患率が高く**（６～７割）**なっています。また薬を含む**アレルギー症状を併発**するケースも多い傾向があります。

### 3. 慢性疲労症候群の症状

肉体的精神的疲労(８８．８%)、疲労回復しない睡眠障害(８８．０%)、回復に２４時間以上かかり悪化傾向がみられる(８６．３%)、微熱・悪寒等の体温調節障害(７９．９%)、広範囲の筋肉等の痛み(７８．７%)などとなっており、その他にも咽頭痛、リンパ節腫脹、筋量低下、羞明、思考力・記憶力の低下、関節障害、精神障害(感情が変りやすい、不安、むずむず脚症候群、うつ等)、口内炎、頻尿、動悸・不整脈、寝汗、過敏性腸症候群、甲状腺炎など様々な症状が併発します。

### 4. 原因

原因は不明ですが、発症の原因と思われるきっかけに関する調査(重複回答)によると、**各種感染症**(３４．４%)、**発熱**(ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ等感染症含む３０．０%)、**過労**等(２５．６%)、不明(２２．５%)となっています。

また最近は色々な研究もおこなわれるようになってきて、**ストレス、トラウマ、外傷、遺伝子異常、内分泌系異常、脳内神経細胞活動低下**、脳内ミクログリア活性化に伴う**脳神経の炎症**などの原因説が上がっています。

### 5. 重症度（%は存在比率）

**重症（３０．２%）**：身の回りのことができず介助を要し、１日半分以上を横になっている。重症例の４３%は自力で**１０m未満しか歩けない**。９４．６%が就業できていない。

**中等症（３５．１%）**：介助は不要だが、通常の日常生活や軽作業ができず、ほぼ自宅で休息状態。８８．２%が就業できていない。

**軽症（３１．５%）**：軽作業はできるが、通常の日常生活ができず生活の数割は自宅で休息状態。

## 6. 治療法

詳細な原因も分かっていないため**対症療法**にならざるを得ませんが、次のような治療で対応しているようです。また本人は決してサボっているわけではないので**周囲の理解も必要**になります。

**①認知行動療法**

病気を悪化させる活動や行為の調整法を学び、新たな症状の誘発を防ぎ、活動量を増やすします(具体的な方法については分かりませんでした)。

**②運動療法**

適度な運動は肉体的、精神的健康を保つのに有効になります。しかし、**やり過ぎ**ると疲労や痛みが増すため**逆効果**となりますから、慎重な対応が必要になります。

**③温熱療法**

新陳代謝を促し血流を良くして免疫を高める効果がありますが、体力に合った範囲内にしないとやはり逆効果になりかねません。

**④薬物療法**

対症療法になるため**症状にあった薬を選択**する必要があるのと、**薬剤に過敏の患者さんも多い**ので**少量から開始**するなど慎重な対応が必要になります。

1. **漢方薬**：特に気を益す働きのある**補中益気湯**は「微熱、全身倦怠感」のある病態に適しており CFS 患者の**４割に有効**との報告もありますが、漢方薬は**証にあった薬を選択**する必要があります。
2. **ＮＳＡＩＤｓ**：痛みの軽減に利用されます。
3. **抗うつ薬**：三環系抗うつ薬は睡眠の改善や軽い全身疼痛改善に、SSRI は抑うつ症状を示さない患者にも抑うつ傾向の患者にも症状改善に有効との報告があるそうです。
4. **抗菌薬・抗ウイルス薬**：感染症が引き金となり現に感染症を併発している際には有効とされます。
5. **リツキシマブ**：抗がん剤。免疫系の異常から発症している場合に有効。海外では臨床治験実施中。
6. **ビタミン剤：ビタミンC**(1g 毎食後で活性酸素除去、微熱軽減を期待)、**メコバラミン**(1000μg 毎食後で神経炎の他、睡眠障害、脱力感・疲労感の軽減)の報告があるようですが、エビデンスには乏しいようです。
7. **サプリメント系(コエンザイム、カルニチン、ＮＡＤＨ、必須脂肪酸、リンゴ酸、マグネシウム)**で症状緩和の報告もあるようですが、これもエビデンスには乏しいようです。ちなみに今回の症例では**ノイキノン錠®(ﾕﾋﾞﾃﾞｶﾙﾉﾝ=ｺｴﾝｻﾞｲﾑ 10)**が処方されていました。

## 7. 専門医

参考にしたホームページには**秋田県、栃木県、埼玉県、東京都（２施設）、新潟県、富山県、三重県、京都府、大阪府（４施設）、鹿児島県**の１０都府県１４施設が紹介されていました。結構数が少ないことが分かります。筆者の近隣でいえばミワ内科クリニック(http://www.miwa-naika.com/index.html)になります。興味のある方は本ホームページの**慢性疲労症候群**のタグもご覧ください。

（終わり）

**☛近年の例ですと新型コロナ感染の後遺症に慢性疲労症候群が関与しているとの報告があります(2024 年 6 月現在)。**

## 229）肝硬変患者への鎮痛薬は何が良いか？　（2018 年 7 月 26 日）

肝硬変患者さん、特に非代償性肝硬変患者さんの場合は肝臓機能が極端に落ちていると考えてよいでしょう。たとえば薬物代謝酵素なども健常人より少ないでしょうから肝クリアランスもかなり落ちていると考えられますし、アルブミン合成能も落ちて蛋白結合力の強い薬は遊離型となって直ぐにいろいろな組織に取り込まれてしまう可能性があります。

そのような肝硬変患者さんに整形領域の疼痛が生じた場合に選択すべき鎮痛薬は何がよいのでしょうか？という質問をある薬局の薬剤師さんから受けました。彼女なりに文献を見つけて結論は出ているのですが、より良い薬はないものか？という難しい質問でした。

### 1.添付文書からみた重篤な肝障害と鎮痛剤の関係

鎮痛薬をアセトアミノフェン、ＮＳＡＩＤｓ、オピオイド類の３分類に分けると次のようになります。

**①アセトアミノフェン：禁忌**

**②NSAIDs：禁忌　（ジクロフェナック、ロキソプロフェン、インドメタシン、イブプロフェン、メロキシカム、セレコキシブの添付文書）**

**③オピオイド類（禁忌と慎重投与に分かれました）**

**禁忌：モルヒネ、トラムセット(トラマドールとアセトアミノフェンの配合剤)**

**慎重投与：オキシコドン、フェンタニル、トラマドール**

### 【添付文書からの結論】

・肝硬変患者さんへの鎮痛薬の利用は意外と限定されていることが分かります。整形領域で「慢性疼痛」に利用するのであれば、**フェンタニル(フェントス、デュロテップⓇ)**と**トラマドール(トラマール、ワントラムⓇ)**になり、その他の鎮痛薬は禁忌で利用できないという話になります。

・特に**アセトアミノフェン**は**中毒性薬物肝障害**で有名な薬なので、肝障害患者さんに対して鎮痛目的で利用するには敬遠される医療関係者も多いという報告があります。

・一方で**アセトアミノフェンが最も安全**であるという報告があります。次にこれを紹介しみましょう。

### 2.「肝硬変患者における鎮痛剤の投与：文献とエビデンスに基づく推奨」から

(Hepat Mon.2014Oct11;14(10):e23539　Author；Imani F, Motavaf M, Alavian SM)

この報告は２００４年から２０１４年までの間で肝硬変患者に対する鎮痛薬に関する報告の内容をまとめたものになります。これによると以下のような結論が導かれています。

**①アセトアミノフェン**

・**最も安全に利用できる**鎮痛剤の一つと考えられる。

・実際には**過剰投与**による**肝毒性**の事例があるために肝硬変患者への利用が回避される例が多くなっている。しかし、これは次ページ図の機序を理解していない上の**誤解である**と結論づけています。

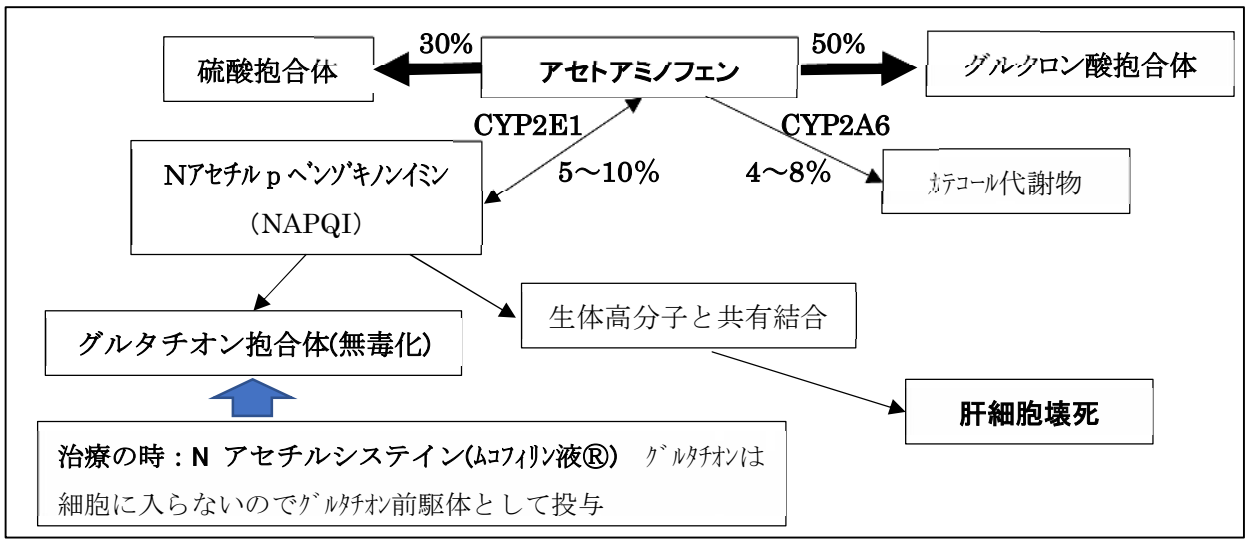
・アセトアミノフェンのほとんど(80%)が**グルクロン酸抱合**と**硫酸抱合**で**非活性**となる。**10%未満**の割合で CYP2E1 が関与して生体高分子と共有結合できて**肝細胞壊死の原因**となる NAPQI ができるが、直ぐに**グルタチオン抱合**されて**無毒化**される。

☛**用量依存性**に NAPQI が溜まりやすくなって**大量投与時には劇症肝炎**を起こしうる。

☛**慢性飲酒者**は **CYP2E1 が誘導**され、かつ**ｸﾞﾙﾀﾁｵﾝ濃度低下**もあり**肝障害**を起こしやすい。

・肝硬変患者では **CYP2E1 量**が健常者より、むしろ**少なく**、ｸﾞﾙﾀﾁｵﾝも相当量存在しているので低用量(２～３ｇ/日)を利用している限り **NAPQI が必要以上にたまることはなく安全**である。

【アセトアミノフェンの肝毒性機序(PMDA 重篤副作用疾患別取り扱いマニュアルより)】




**②NSAIDs**

・主にＣＹＰ酵素により代謝され、また血中では高度にアルブミンと結合している。肝硬変患者ではＣＹＰの活性が落ちており、かつアルブミン合成も落ちているため、ＮＳＡＩＤｓの血中濃度が上昇するリスクが高まる。血管拡張性プロスタグランジ合成を抑制するため**腎機能の低下**や血小板凝集性トロンボキサンＡ２の合成も抑制され**出血傾向**を示し全般的に**危険度が増す**。

・炎症時に誘導される**ＣＯＸ$_2$を選択的に阻害**するＮＳＡＩＤｓ(セレコキシブ等)は有用ととらえがちであるが、**腎臓ではＣＯＸ$_2$が恒常的に発現**しているとされており、このタイプのＮＳＡＩＤｓも**腎機能に悪影響**を与えることが示唆されている。それでもＮＳＡＩＤｓを選択するならＣＯＸ$_2$阻害薬となるが**添付文書上は禁忌**である。

**③オピオイド**

・ほとんどのオピオイドが肝臓で代謝される。そのため肝硬変時には血中濃度が上昇する危険性が高まる。またオピオイドは一般的に**肝性脳症の症状を誘発**するとされるため、門脈圧亢進症状や脳症が見られる肝硬変患者ではオピオイドは避けるべきとされる。

・**フェンタニル**は蛋白質結合率が高く、肝硬変患者に投与する際には**減量が必要**であるが、毒性のある代謝物は生じず、**忍容性も高い**ため、状況によっては利用価値があるかもしれない。

## 3.おおまかに私が感じた結論

**・軽度～中等度の疼痛**：**アセトアミノフェンを屯用**として利用。肝機能がさらに悪化しないかチェック。もしくは血中への移行の少ない**ＮＳＡＩＤｓ貼り薬**で対応

**・重度の疼痛:フェントステープ**などフェンタニル製剤を**減量して投与**。肝性脳症の出現に注意する。

（終わり）

## 228）腎機能低下患者の水分摂取　（2018 年 7 月 23 日）

今回は、ある薬局さんで透析患者さんの症例検討会を実施していた時にでた話題になります。

**『腎機能が落ちてきた患者さんに水分摂取を大いに奨めるのは尿毒素を排出するためにも良いことなのでしょうか？』**という質問でした。

### 1. 腎機能低下の指標について

基本的なおさらいになりますが、腎機能が低下するとはどういう事なのでしょうか？

もっとも良く使われる指標は、腎臓の**糸球体**で**血液から原尿をどれだけ作れるか**という指標になります。

いわゆる**糸球体ろ過量(ＧＦＲ)**と呼ばれるもので、**１分間あたりのろ過量（ｍＬ）**で表現されるものです。

正確にＧＦＲを測定するには手間がかかりますので、実際には**血清クレアチニン濃度**と**年齢**から算出した推定値を利用します。推算した(estimated)値ということで**ｅＧＦＲ**と呼ばれます。

> この時の単位は**ｍＬ/分/1.73m²**で表現されますが、この**1.73m²**は**身長１７０cm、体重６３kg** の人の**体表面積**を表しており、先に計算して出したｅＧＦＲは身長 170cm、体重 63kg の人として算出された値になります。この体型からずれる人では、その人の体表面積(BSA)で次のように修正する必要があります。
>
> その人の eGFR(mL/分)=eGFR(mL/分/1.73m²)×(その人の BSA(m²)÷1.73)

**腎機能の低下**を糸球体の**ろ過量（ｅＧＦＲ）の低下**で現わしたものが、**ステージＧ１～Ｇ５**と呼ばれるものになります（以下の数値の単位は mL/分/1.73m²)。

**Ｇ１：≧９０、Ｇ２≧６０、Ｇ３ａ≧４５、Ｇ３ｂ≧３０、Ｇ４≧１５、Ｇ５＜１５**

ステージＧはｅＧＦＲだけで腎機能低下を現わしたものですが、これに尿中にどれだけ**アルブミンが漏れ出ているか**を評価した**アルブミン尿区分（Ａ１～Ａ３）**を組み合わせて、**腎症の期**が決定されます（**第１期～第５期**）。

### 2. ステージＧからみた水分摂取について

腎臓からの排泄能力が低下すると体内で生じた**尿毒素**(本来、体に良い物質でも貯まってしまうがために体にとって悪い影響を与える物質も含む)がスムーズに排泄されなくなります。従って、なるべく水分を摂取して**尿毒素を尿と一緒に排出**させるという考え方もありますが、無理矢理多くの水を飲ませて排尿させるというのは腎臓に負担を強いることになり良いとは言えないでしょう。

一般には**ステージＧ４まで**、つまり**ｅＧＦＲ≧１５**までであれば、尿の排泄に障害が無い限り健常者と同様に**自然の渇感に任せて水分摂取**すればよいとされています。

多くの水を飲ませるのではなく**１日に必要とされる水分の補給**で十分だということになります。

### 3. では、成人が１日に必要とする水分量とは

**体重１ｋｇ**あたり**５０ｍＬ**と言われています。つまり５０ｋｇの体重の人であれば２．５Ｌ、７０ｋｇの体重の人であれば３．５Ｌになります。

ただし、この必要とする水分量の中には、**直接飲水する水分**、**食事として摂取する水分**、さらに体内で物質代謝される際に生じる**代謝水**が入っています。

これらの水分比率は概ね次のようになっていると言われます。

**直接の飲水分　　４８％**
**食事中の水分　　４０％**
**代謝で出た水分　　１２％**

したがって、**食事をしっかり摂っている人**であれば、必要とする水分量の**約半分の量を飲水**で補給すればよいことになりますから、前述の例ですと

体重５０ｋｇの人であれば、１．２Ｌ
体重７０ｋｇの人であれば、１．７Ｌ
の飲水をとっていれば大丈夫だということになります。

## 5. では、水分制限が必要となる段階とは

**ステージＧ５**（ｅＧＦＲ＜１５）が対象となります。**透析導入が検討される時期**であり、各種尿毒症、貧血、高血圧、浮腫による呼吸困難なども出現し、**塩分・水分制限が実施**されます。

ここで肝心なのは、**塩分制限をしないと水分制限もできない**という点です。たとえば、１日８ｇの食塩を摂取すると１Ｌ分の水を飲むまで口渇が持続することになり、ついつい水分補給をしてしまい水分制限がうまく行かないからです。

この理由としては次のように考えればよいでしょうか。ナトリウムイオンと塩素イオン（合わせて食塩）は血漿を含む**細胞外液**の主要成分で、細胞内との濃度比は**１０倍も差**があります。食塩を摂取して、それらが血液内に入ったとしても**細胞内へはほとんど移動しません**から、血漿の**浸透圧は上昇**します。その時、周囲の組織から水分を血液の中に移動させようとするでしょうが、その結果、喉や口が渇いて、体内に水分を入れようという欲求が止まらなくなります。

**通常の浸透圧になるまで水分を欲しがる**という結果につながります。１日８ｇの食塩を摂取した場合には水１Ｌを服用すれば血漿の浸透圧が通常とおりになるわけです。

ということで、水分制限をする際には減塩も合わせてする必要があるわけです。

ちなみに、血漿浸透圧は２８０mOsm/L ですが、食塩はこの内の２３０～２５０mOsm/L を占めるほどになっています。この浸透圧は食塩８ｇを血漿１Ｌに溶かした圧力に相当します。

**＜おわり＞**

**【参考資料】**本内容は以下の資料並びにその他の資料を基に構成しました。
・日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2018-2019（2018 年）文光堂
・堀美智子著：続処方箋・店頭会話からの薬剤師の臨床判断（2018 年）じほう
・平田純生編：腎疾患の服薬指導Ｑ＆Ａ-ＣＫＤから透析患者まで-（2008 年）医薬ジャーナル

## 227）重症筋無力症について　（2018 年 7 月 7 日）

前回の栄養ゼリーの記事を見たある薬剤師の方から重症筋無力症(myasthenia gravis：MG)に効果的な健康食品はないかという質問を受けました。どうやら典型的な薬物治療で副作用が出たため薬物治療が休止状態となった患者さんからの相談からの質問のようでした。重症筋無力症は国が定める難病の 1 つであり自己免疫疾患でもあり、健康食品レベルで自己抗体が発生しにくくなり重症筋無力症の症状が軽くなるとはとても思えません(現段階では)。病気の症状や治療については難病センターのホームページ(www.nanbyou.or.jp/)に詳細が掲載されていますのでそちらを参照して頂きたいと思いますが、私自身の知識蓄積のためにまとめてみたいと思います。(他の参考資料；薬局増刊号「病気とくすり 2018」)

### 1. 重症筋無力症とは

神経と筋肉の接合部分の神経伝達に障害がおきて筋肉の収縮に障害が起きてしまう病気です。

症状としては**筋力低下**と**易疲労**がでやすく、頻度が高いものは、**眼瞼の下垂**や**複視**などの眼の症状になります。そのほか、全身性の**四肢筋力低下、顔面筋力低下**や**発語**や**嚥下障害**が目立つ患者さんもいます。症状が悪化すると呼吸筋麻痺により**呼吸困難**に陥ることもあります。なお、眼の症状だけの場合を**眼筋型**、全身症状のある場合を**全身型**と呼んで区別しています。

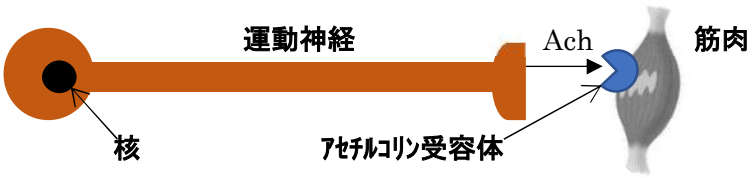
### 2. 重症筋無力症の疫学

日本では２０１３年現在、推定２万人以上の患者さんが存在しており、調査のたびに患者数は増加しているようです(1987 年約 6,000 人、2006 年約 15,100 人)。

男女比は１：２で**女性に多く**、発症年齢の平均値±標準偏差は**４２．７歳**±２１．２歳ですが、５歳未満に１つの発症ピークがあるとされています。

### 3. 重症筋無力症の発症機序

いわゆる**運動神経**(α運動ニューロン)の神経伝達異常によるものになりますが、運動神経と筋肉の関係は以下のようになっています。




運動神経終末から放出されるアセチルコリン(Ach)が筋肉上の受容体に結合すると筋肉の収縮が起こる

重症筋無力症では筋肉上にある**アセチルコリン受容体**に対する**自己抗体**が出来てしまい、本来の神経伝達物質であるアセチルコリンが受容体と結合するのを妨害することで**筋肉の収縮が十分にできない状態**になります。筋肉細胞膜表面にはアセチルコリン受容体以外にも筋肉収縮に関係する蛋白質があり、それらに対する抗体ができても筋無力症を引き起こすことが知られています。それらの自己抗体の検出頻度は以下のようになりますが、アセチルコリン受容体への自己抗体が圧倒的に多いようです。

**①アセチルコリン受容体(AchR)抗体：８５％**
**②筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体：５％**
**③低比重リポ蛋白受容体関連蛋白４(LRP4)抗体：１％**
**④上記抗体が検出されないタイプ：９％**

## 4. 重症筋無力症の治療

根本的な治療はなく対症療法となります。完全寛解はなかなか得られないため、**長期の治療**になることを意識した患者さんへのフォローが必要になるとされます。

### ①最初の到達目標

経口プレドニゾロン５ｍｇ/日以下。これを早期に達成するような治療戦略がとられます。

### ②実際の治療

#### 1. 全身型ＭＧ

早期から免疫療法を積極的に行い QOL に影響を与える MG 症状の改善を短期間で達成する。

コリンエステラーゼ阻害薬は補助的役割として有効とされています。

中等～重症例には免疫グロブリン大量静注療法が有効とされます(0.4ｇ/Kg/日を５日間)。

#### 2. 眼筋型ＭＧ

早期にステロイドパルス療法を実施(メチルプレドニゾロン注射 0.5ｇ ２～５日間)、その後プレドニゾロン 10～20mg 経口投与継続してから症状により漸減します。

#### 3. 血液浄化療法

血漿交換法、免疫吸着療法などがあり、血液中の自己抗体を除去するのが目的となります。

## 5. 治療薬の種類

### ①コリンエステラーゼ阻害薬

神経筋接合部におけるアセチルコリンの分解を防ぎ、少しでも筋力を上げる役割になります。

・メスチノン(60mg)　　３錠　分３食前１時間　：少量から開始し漸増

・マイテラーゼ(15mg)　１錠　分１　寝る前

### ②免疫抑制薬

#### (1)経口副腎皮質ステロイド薬

副作用予防のため漸増し、高用量で十分な効果が得られるまで維持、改善後は漸減します。

・プレドニゾロン(5mg)　１錠　分１　朝食後

初期増悪に注意しながら１～２週間かけて２０ｍｇまで増量

#### (2)カルシニューリン阻害薬

ステロイドと併用する。

・ネオーラル(50mg)　1 日 5mg/kg

・プログラフ(1mg)　3cap　夕食後

## 6. 健康食品の入る余地は・・・

以上のような薬を見ていると重症筋無力症に健康食品の入る余地は無さそうです。食品の観点からいうと**嚥下困難**の症状に対して食事の際には気を付ける必要はありそうです。

（終わり）

## 226）栄養ゼリー剤　（2018 年 6 月 14 日）

６月、私は急こう配の登山道を登っていた。その日の私は普段より汗の量が多く、足も重かった。連れとの会話も無くなりペースも次第に遅くなる。「今日の足立さん、なんか変だわ。休みましょう」背後から連れの声が聞こえる。「最近始めたダイエットが逆に体力を奪っているのかもしれない」と本当は年齢のせいかもしれないのに言い訳しながらリュックを下して腰かける。水分補給をしていると連れが「これを試してください」と渡してくれたのが今回の話題のゼリー状の栄養剤だ。

１０分も経たないうちに出発したが心もち足どりが軽い。会話も軽くなり、栄養剤の即効性にビックリする。栄養剤の中に含まれる何か一部を、もしくはすべてを私の体が欲していたのだろうか・・・

**1.栄養剤の成分表示から（１パック中）**

**蛋白質**：０．８ｇ　　**炭水化物**：４４．３ｇ　　**脂質**：０ｇ

**食塩相当量**：０．２２ｇ　　**ロイヤルゼリー**：１５０ｍｇ

**ビタミン類**：ナイアシン、パントテン酸、ビタミンＡ、ビタミンＢ１、Ｂ２、Ｂ６、Ｂ１２、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、葉酸

**総カロリー数**：１８０Ｋｃａｌ

**2.蛋白質（０．８ｇ）**

**バリン(100mg)、ロイシン(200mg)、イソロイシン(100mg)、アルギニン(200mg)**

実際に入っているのはアミノ酸である。この総量は０．６ｇで残りの０．２ｇは不明である。

・**バリン、ロイシン、イソロイシン**は**分枝鎖アミノ酸**(BCAA)と呼ばれる必須アミノ酸で、この組み合わせの薬として「非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善」に利用される「**リーバクト®**」がある。しかしリーバクトの１包に含まれる量と比べると**１０分の１程度**の量しかない。

・リーバクト投与の背景には肝機能が極度に低下して糖新生不足とグリコーゲン分解が不足し、エネルギー源としての**ブドウ糖補給が不足**する。するとエネルギー効率の高い**分枝鎖アミノ酸**が優先的に利用され相対的に不足する。その結果、肝臓でのアルブミンの合成不足となる・・・がある。

・いずれにせよ**分枝鎖アミノ酸はエネルギー効率が良い**ので、今回のような疲労困憊時にもエネルギー補給に貢献してくれると考えられる。

・**アルギニン**は必須アミノ酸ではないが血管拡張性**一酸化窒素（ＮＯ）の原料**となるアミノ酸であり、ＮＯのもつ血管拡張作用、血小板凝集抑制作用などが疲労した体の血流を改善して疲労回復に役立つのであろう。その他に成長ホルモンの放出促進作用などいくつかの作用が知られている。

**3.炭水化物（４４．３ｇ）**

・**クエン酸**（１，０００mg)を除くと、**果糖ブドウ糖液糖**と**マルトデキストリン**が４３．３ｇ相当含まれている計算になる。

**①クエン酸**

・ブドウ糖は解糖系により代謝されてアセチルＣｏＡとなって**ＴＣＡ回路**(別名クエン酸回路)に移り、代謝を繰り返す過程で電子伝達系と共役して**エネルギー供給物質ＡＴＰを産生**するのは生化学の分野で習ったところだ。外からのクエン酸がそのままミトコンドリア内膜内にあるＴＣＡ回路に入るとすれば即効的に私のエネルギーとなってくれるはずだが、この付近のエビデンスはあまり無いようだ(クエン酸の輸送体が内膜内部から外側に向かっているのも有効利用できるか疑問な点)。

**②果糖ブドウ糖糖液**

・果糖ブドウ糖液糖は**果糖**と**ブドウ糖**という単糖類の混合液である。当然、エネルギー源になるはずだが甘味料として飲料に含まれている場合が多い。

・食品添加物としての果糖ブドウ糖糖液の製法は以下のようになっている。

原料はじゃがいも、さつまいも、トウモロコシの**でんぷん**である。でんぷんはブドウ糖の重合体なので工業的に**αアミラーゼ**と**グルコアミラーゼ**という酵素により**ブドウ糖にまで分解**する。ここからさらに**グルコイソメラーゼ**という酵素で**果糖へと変換**する作業が行われる。その結果**ブドウ糖**と**果糖**の混合液ができあがるが、果糖の含有率が５０％未満のものを**ブドウ糖果糖糖液**、果糖の含有率が５０％以上９０％未満のものを**果糖ブドウ糖糖液**と呼び区別している。

・ブドウ糖だけで良いと思われるが、**果糖はより甘さが際立つ**性質がある。**砂糖**(ブドウ糖と果糖の二糖類)の甘さを１００とするとブドウ糖は６５～８０、果糖が１２０～１７０となるため、ブドウ糖単味より**果糖ブドウ糖糖液の方が甘味は強くなる**(１００～１２０)。量がより少なく甘味を感じるため企業の利益が得られやすいかもしれないし、人工甘味料の問題点を回避する目的もあるかもしれない(本 News115 号参照)。また、血糖値上昇が急になるため**糖尿病の方は慎重**にとなる。

☛**果糖**は**４０℃以下**でないと甘味は砂糖より強く感じないため**冷やして飲む飲料に適**する。

☛原料に米国産の**遺伝子組み換えトウモロコシ**を利用している場合が多いため遺伝子組み換え食品への危険性を訴える意見もある。原料利用の場合、表示はされないのが通常である。

☛ちなみに**ラムネ菓子**は**９０％以上がブドウ糖**でできており山歩きの補食には重宝する。

**③マルトデキストリン**

・でんぷん(ブドウ糖の重合体)の加水分解物で**ブドウ糖が３～１９個**の範囲でつながったもの。ある程度まで分解されているので体内での**ブドウ糖までの分解が早く吸収も早い**。**砂糖の甘さの１０分の１**程度で、ほどよい甘味を感じる程度なので栄養補給としてはブドウ糖そのものを飲料するより飲みやすい。今回の栄養ゼリーのマルトデキストリンと果糖ブドウ糖糖液の量の比率記載はないが、４３．３ｇのうちの**多くをマルトデキストリン**が占めている可能性はあるだろう。

**4. ビタミン類**

・体力を消耗した際には必要なビタミンが不足しているのは確かであろう。特にブドウ糖の解糖系からＴＣＡ回路をつなぐ位置で働く**ビタミンＢ１**の不足は、エネルギー源ＡＴＰ不足に直接つながる可能性がある。バランスのとれたビタミン類の補給も今回の私の復活に役だったはずだ。

**5. ロイヤルゼリー（１５０ｍｇ）**

・ミツバチが花粉や花の蜜を基にして体内で合成し分泌する乳白色のクリーム状の物質で**女王蜂の専用のエサ**となる。これによって通常の働き蜂の２～３倍の大きさになり卵を産む能力も備えられる。様々な糖質、アミノ酸、電解質、特殊な蛋白質、特殊な脂質を含むとされ健康食品として珍重されているが１回 150mg 程度の含有量では私に即効性の効果を示したとは思われない。

**6. まとめ**

・今回、疲弊した私に即効性の効果を示した栄養ゼリーの主な要因は**吸収効率のよい炭水化物系**(クエン酸はおそらく除く)の存在**(約 173Kcal)**によるものであろう。それを補佐的に**ビタミンＢ１**と**ＢＣＡＡ**の必須アミノ酸(アルギニンの関与は?)が作用してくれたものだと思われる。

(終わり)

## 225）ＤＰＰ－４阻害薬と類天疱瘡（その３）　（2018 年 6 月 1 日）

本ニュース２２２号にて紹介したＤＰＰ-４阻害薬と水疱性類天疱瘡の続編になります。ときおり本ニュースに鋭い突っ込みをいれてくださる私の友人のＫＮＭＴ教授から早速情報提供をして頂きましたので、その紹介になります（私の解釈の仕方が間違っていたらごめんなさい）。

### 1. ＤＰＰ-４阻害薬が引き起こす水疱性類天疱瘡の遺伝子背景

２０１７年１２月に北海道大学や理化学研究所統合生命医科学研究センターの研究結果が発表されたのですが水疱性類天疱瘡発症にはいくつかある**ＨＬＡ（ヒト白血球抗原）**の遺伝子の亜種のうちの１つが関与しているというものです。そのＨＬＡの遺伝子の名前はずばり「**HLA-DQB1*03:01**」と言います(以下、“**問題の遺伝子**”と呼びます)。

### 2. ＤＰＰ-４阻害薬によって引き起こされる水疱性類天疱瘡の特徴

水疱性類天疱瘡は全身の皮膚や粘膜に**水疱、びらん、紅斑**が生じますが、大きく２種類に分けることができ、紅斑の多い「**炎症型**」と紅斑の少ない「**非炎症型**」に分類されます。

今回の報告ではDPP-4阻害薬を服用して水疱性類天疱瘡は発症した患者さんの数は**３０例**でしたが、そのうち非炎症型水疱性類天疱瘡は**２１例（７０%）**、炎症型水疱性類天疱瘡は９例(３０%)でした。

つまり **DPP-4 阻害薬で発症する「水疱性類天疱瘡」の多くが「非炎症型」**と言えます。

### 3. 問題のＨＬＡ遺伝子を保有している比率

ＤＰＰ-４阻害薬を服用して非炎症型類天疱瘡を発症した患者２１例のうち**問題の遺伝子を保有**している患者数は**１８例（８６%）**とかなりの高率になっていました。一方の炎症型類天疱瘡患者９例のうち問題の遺伝子を保有している患者は４例(４４%)でした。

問題の遺伝子とＤＰＰ-４阻害薬の関連性を調べるにはＤＰＰ-４阻害薬を服用していない場合などいくつかの場合と比較しないといけませんから、以下の調査もしています。

**①一般的な日本人の集団での問題の遺伝子の保有率**

８７３例を調査したところ、１５６例に問題の遺伝子があった。⇒**１８%**

☛一般的な日本人集団がもつ問題の遺伝子の保有率を示す。

**②ＤＰＰ-４阻害薬を服用していない水疱性類天疱瘡発症例（他薬の服用の有無については不明）**

７２例を調査したところ、１９例に問題の遺伝子があった。⇒**２６%**

☛統計学的に①の一般的な日本人集団と有意な差はなく問題の遺伝子との関連性は否定。

**③ＤＰＰ-４阻害薬を服用している２型糖尿病の人で水疱性類天疱瘡を発症していない例**

６１例を調査したところ、１９例に問題の遺伝子があった。⇒**３１%**

☛２型糖尿病自体と問題の遺伝子の関連性は否定されます。

以上を踏まえて、

**HLA-DQB1*03:01 の遺伝子の存在とＤＰＰ-４阻害薬服用者の水疱性類天疱瘡の発症は密接に関連することが分かった**とされています。さらなる機序の詳細は不明ですが、この問題の遺伝子と細胞膜蛋白質**ＣＤ２６のＤＰＰ-４部分**の**阻害**が複雑に関与して副作用の発症に至るのでしょう。

しかしながら**問題の遺伝子を保有する人の何%が水疱性類天疱瘡を発症するかの確率**は明らかではないため今後の報告や研究が待たれるところです。

また、遺伝子解析が日常診療で実施されるならば、予めＤＰＰ-４阻害薬投与の危険予知も可能になるのですが・・・実際には難しいでしょうか。

## 4. ＨＬＡについての補足説明

**①ＨＬＡ：ヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigen)**

最初、白血球の血液型として発見されたため、このような名前になっていますが、今では赤血球以外のほぼ全ての細胞と体液に存在していることが分かっており、ヒトの免疫に関係する重要な分子（組織適合性抗原）として働いています。

**②ＨＬＡの多様性**

今回紹介したＨＬＡは **HLA-DQB1*03:01** という名前でしたが、実際には A,B,C,DR,DQ,DP などの多種の抗原(蛋白質)が存在しており、さらにそれぞれが数十種類のタイプ(アレル)をもち、その組み合わせは数万通りとも言われています。ちなみに今回の例では **HLA-DRB1*12:01** も関与するとされています。

**③骨髄・臓器移植とＨＬＡの適合性**

ＨＬＡは自己と非自己を認識する手段にもなり、骨髄や臓器移植の際はＨＬＡの型が一致している必要があります。一致していないと移植された骨髄や臓器が免疫的な攻撃を受けて、いわゆる拒絶反応を引き起こします。

ＨＬＡは両親からその半分ずつを受け継ぐため、親子や兄弟の間でも一致する確率は低く、まして非血縁間では数百～数万分の１の確率でしか一致しないといわれています。従ってかなりの程度の一致で免疫抑制剤を投与しながら臓器移植が行われる場合もあります。

**④ＨＬＡと病気の関連性**

今回の話題はＤＰＰ－４阻害薬の副作用がＨＬＡのある特殊な型に関連性があるという話でしたが、別の特殊な型のＨＬＡの存在と病気の関連性も知られています。

・糖尿病に他人より４倍なりやすい(HLA-B54、-DQB1*04:01、-DRB1*04:05)
・潰瘍性大腸炎を４倍発症しやすい(HLA-DPB1*09:01、-DR2、-B52 など)
・ベーチェット病(Behcet 病＝眼病)に９．３倍かかりやすい(HLA-B51)など

**【参考資料】**

①北海道大学、理化学研究所統合生命医科学研究センター；HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors(Journal of Investigative Dermatology 2017 年 12 月 6 日)
②ＨＬＡ Labolatory のホームページ記事

（終わり）

## 224）ドロキシドパとα１遮断薬　（2018 年 5 月 30 日）

今回もある薬剤師さんの質問からの話題です。**「ドロキシドパ（ドプスⓇ）と前立腺肥大の薬α１遮断薬が併用されるのですが、大丈夫なのでしょうか？一応疑義照会をかけてみたのですが、そのまま継続になりました」**という内容でした。

### 1. ドロキシドパ（ドプスＯＤ錠・細粒Ⓡ、ジェネリックＣａｐ）について

適応症は 1)パーキンソン病におけるすくみ足など、2)シャイドレーガー症候群などによる起立性低血圧など、3)起立性低血圧を伴う血液透析患者のめまい、立ちくらみなどが適応になっています。いずれの適応症も不足する**ノルアドレナリンの補給**が目的になります。

**ドロキシドパ**は脳内や全身に存在する**芳香族Ｌ-アミノ酸脱炭酸酵素**によって**ノルアドレナリン**に変換されて本来の作用を発揮します。特にパーキンソン病における脳内のノルアドレナリン不足ではノルアドレナリン自体が血液脳関門を通過できないため、血液脳関門を通過できるドロキシドパを投与して脳内でノルアドレナリンへ変換させる方法が有用になります。

作用の機序を要約すると、各**神経細胞**に**ドロキシドパ**が取り込まれ細胞内にある**芳香族Ｌ-アミノ酸脱炭酸酵素**により**ノルアドレナリン**に変換され、さらにそのノルアドレナリンが**神経終末から放出**されて向こう側にある**アドレナリン受容体を刺激**するという構図になります。**副作用**もノルアドレナリンの薬理作用による全身性の**血圧上昇、動悸、尿閉**などが報告されています。

この尿閉の機序：膀胱平滑筋には**β３受容体**が多数存在しており、そこをドロキシドパから変換されたノルアドレナリンが刺激して**膀胱を弛緩**し、さらに膀胱の出口付近にある**尿道括約筋**や**前立腺平滑筋**にある**α１受容体**を刺激して**出口を閉める**ため**尿閉**につながるわけです。

### 2. 前立腺肥大治療薬α１受容体遮断薬について

**前立腺肥大症**では尿道括約筋や前立腺平滑筋に存在する**α１受容体の数が増加**して、ノルアドレナリンの刺激を受けやすくなっており、その結果、前立腺などが収縮し尿道をふさいで尿を出にくくしています。この状態を改善するためにシロドシン(ユリーフ)、タムスロシン(ハルナール)、ナフトピジル(フリバス)などの**α１受容体遮断薬**が利用され、尿路の閉塞を改善します。一方で血管のα１受容体の刺激は血管収縮になるため、その**遮断作用**は血管拡張からの**低血圧**という副作用を引き起こします。

### 3. ドロキシドパとα１受容体遮断薬の併用について

さて本題のきっかけとなった併用ですが、ドロキシドパの添付文書を見ますと、ドロキシドパから変化したノルアドレナリンとα１受容体遮断薬がα１受容体で**相反する作用**を示しますから、その程度は分かりませんが**ドロキシドパの作用が減弱**するため**併用注意**の扱いになっています。

一方、α１受容体遮断薬のフリバス、ユリーフ、ハルナールなどの相互作用の項目にはドロキシドパの記載はありませんでした。

添付文書での相互作用の整合性が取れていない一例なのでしょうが、併用注意の記載のあるドロキシドパを基準にして対応すべきでしょう。

### 4. 過活動性膀胱（ＯＡＢ）の治療

話は飛びますが、**過活動性膀胱**は**尿意切迫感**を必須とし、**頻尿**や**尿失禁**などの蓄尿障害を伴う泌尿器疾患です。**副交感神経系のアセチルコリン**は膀胱の**ムスカリン受容体**を刺激して膀胱を収縮し**排尿**

**に作用**するため、過活動膀胱の治療には**蓄尿を目的**とした**抗コリン薬**のイミダフェナシン(ｳﾘﾄｽ/ｽﾃｰﾌﾞﾗ)、オキシブチニン(ﾎﾟﾗｷｽ)、ソリフェナシン(ﾍﾞｼｹｱ)などが利用されます。また膀胱を拡張して**蓄尿**に作用する**β３受容体作動薬**のミラベグロン(ﾍﾞﾀﾆｽ)も利用されています。基本的には抗コリン薬かβ３受容体刺激薬の**単独療法**ですが、効果不十分時には両薬剤の**併用療法**も考慮されます。

## 5. 前立腺肥大症に過活動膀胱を伴う場合の治療

**前立腺肥大症患者**のうち**５０～７５%**は**過活動性膀胱症状**を伴うとされています。この場合、前立腺肥大で閉塞気味の尿道を開くのが優先か、過活動膀胱で尿失禁になるのを防ぐのが優先かという問題が出てきます。ガイドラインによると、まず閉塞気味の**尿道を開いて尿路を確保するのが優先**されます。つまり**α１受容体遮断薬をまず先に投与**して様子をみることになります。そして、過活動膀胱症状が改善されないようであれば、**抗コリン薬が併用**されます。ただし、**排尿困難や尿閉のリスク**が発生するので**慎重な投与**が望まれます。この併用療法の推奨グレードは**Ａランク**になっており**『強く奨められる治療法』**になっているようです。

また**β３受容体刺激薬**も抗コリン薬と同じ目的で**α１受容体遮断薬と併用**されます。

## 6. 再び、ドロキシドパとα１受容体遮断薬の併用について

ドロキシドパは**交感神経刺激系**の薬として、前項のベタニスと同様に過活動膀胱を伴う前立腺肥大症にα１受容体遮断薬と併用してよさそうな印象を持ってしまいます。

しかしドロキシドパは代謝されて**ノルアドレナリン**になり膀胱のβ３受容体を刺激し**膀胱を拡げ**、さらに前立腺平滑筋のα１受容体を刺激して**尿の出口を閉める**ため、尿を膀胱にためる方向に作用します。**完璧な蓄尿型薬剤**と言ってもよいでしょう。これに**α１受容体遮断薬**を併用しても**尿の出口での競合**が起こり十分な効果は得られない可能性があります。

一方、**ミラベグロン**は**β３受容体を刺激するだけ**で、たぶん尿の出口のα１受容体を遮断もしなければ刺激もせず悪さをしません。もちろん抗コリン薬も同様に出口には悪さをしません。出口はα１受容体遮断薬がしっかりと開いてくれていますので、**ドロキシドパと併用するよりは蓄尿にはなりにくい**という話になるのではないでしょうか。

## 7. まとめ

以下は、あくまで私見で上記のような根拠しかないのですが、**α１受容体遮断薬**と**抗コリン薬もしくはβ３受容体刺激薬**との併用は過活動膀胱症状を伴う前立腺肥大患者には**強く推奨**できるものの、**排尿困難や尿閉に注意**が必要になります。**強く推奨**の組み合わせでさえ**注意が必要**なのですから、**α１受容体遮断薬とドロキシドパ（ドプス®）の併用**は、前者の組み合わせ以上に**排尿困難や尿閉になる確率が高い**と思われますので、併用後のフォローが**強く必要**と考えられます。

-終わり-

## 223）抗精神病薬とアドレナリン製剤　（2018 年 5 月 29 日）

平成３０年４月に蜂毒・食物・薬物に起因するアナフィラキシー反応への補助治療に利用される**エピペン注射®(アドレナリン)**の**抗精神病薬**および**α１遮断薬**との併用禁忌の記載がなくなり、相互作用でも**「併用禁忌」**から**「併用注意」**に格下げされました。今回はこのあたりのお話になります。

### 1. これまで併用禁忌だった理由

**α１遮断薬や抗精神病薬**が持っている大なり小なりの血管**α１受容体遮断作用(血管拡張)**と**アドレナリン**が持っている血管**α１刺激作用(血管収縮)**と血管**β２刺激作用(血管拡張)**が合わさることで、α作用が相殺されるような形となり、その結果**β２刺激作用が優位**になり、血管拡張が強調されて**過度な血圧低下**がおこり危険であるため**併用禁忌**とされていました。

### 2. 今回の改定の背景には

抗精神病薬などを投与中の患者さんが蜂に刺された時にエピペンも使えず致死的な**アナフィラキシーショック**を起こす危険性とエピペンとの併用で起こる**低血圧**を起こす危険性を天秤にかけると**アナフィラキシーショックへの対応が優先**すると判断されたためです。

国内の報告によると併用により低血圧を起こした例は５例ありますが、いずれも回復していますし、海外でもエピペンの利用に対しては抗精神病薬との併用は禁忌になっておりません。

もちろん使用した場合には**低血圧になるリスク**を抱えていることには十分な注意が必要になります（**併用注意**）。

### 3. チェックが大変だ～

ＤＳＵ（Ｎｏ．２６９/2018.5）の記載によるとエピペン®(アドレナリン)の併用禁忌の対象となる抗精神病薬は２４成分にもなり、それらがずらりと並んで記載されています。今回の改訂は抗精神病薬やα１遮断薬側から見るとアドレナリン製剤との併用は**元々の禁忌**には違いないのですが、アナフィラキシーショックという**致死的な症状改善の場合には併用が許される**というものでした。

しかし改めてアドレナリン製剤と併用禁忌となる抗精神病薬が**多い**と痛感させられます。そこで、ある薬剤師さんから**「どうやってこの抗精神病薬を覚えたら良いでしょうか？」**と質問を受けました。

### 4. チェックは意外と大変じゃないんじゃないかな？

**①アドレナリン製剤と併用禁忌となる対象薬剤の特徴とは**

ＤＳＵに掲載されている抗精神病薬の成分を調べてみますと、**非定型**と呼ばれる最近の抗精神病薬はすべて含まれていました。さらに**定型**と呼ばれている旧来からの抗精神病薬もざっとチェックしたところすべてを含んでいると考えられました。要するに**すべての抗精神病薬**が対象になります。

抗精神病薬の**メインの作用**は**ドパミン受容体遮断作用**や**セロトニン受容体遮断作用**になりますが、広く大なり小なりの**α１受容体遮断作用**を持っていると考えておけばよいでしょう。

**②アドレナリン製剤にはどのような製品があるのでしょうか**

実際に注意すべきアドレナリン製剤にはどういう薬があるのでしょうか？

1. **アドレナリン単一製剤：アドレナリン注射とボスミン注射**(アナフィラキシー使用時以外は併用**禁忌**)、**エピペン注射**(これは適応症的に**例外的に使用**できる)
2. **リドカインとの配合注射薬：歯科用キシロカインカートリッジ**など(併用注意)、**エピレナミン含有**

**キシロカイン注射**(併用**禁忌**)

☛上記のようにアドレナリン製剤**すべてが注射薬**であり、**保険薬局では**どのような抗精神病治療薬やα１遮断薬を調剤していようが相互作用に**注意を払う必要はほぼ無い**といえるでしょう。ただし、入院や外来(歯科診療含む)でアドレナリンの注射治療を受ける際には禁忌や慎重投与となりうるので、**薬手帳などで情報提供**しておく必要があるでしょう。

☛ちなみにエピペンと歯科用を除く**アドレナリン製剤**では**α１受容体遮断薬とは併用禁忌**の扱いになっていますが、**α１受容体遮断薬(ミニプレス、ハルナールなど)**からは**アドレナリン製剤は併用注意にもなっていません**。このあたりの整合性のなさは単に情報共有が遅れているのかどうなのかが分かりませんが、掲載されているほうに着目してチェックすべきでしょう。

**③クロザピン（クロザリル®）について**

実は、抗精神病薬の中の**唯一例外**といえるものに**クロザピン**があります。クロザピンはアドレナリンの他に**ノルアドレナリン**にも**併用禁忌**がついています。

ノルアドレナリンはアドレナリンと異なり**β２受容体刺激作用(血管拡張)**は**とても弱く**、主に**α受容体刺激作用(血管収縮)、β１受容体刺激作用(心収縮)**を有していますので、α１受容体遮断作用を有する抗精神病薬と併用してもあまり影響が無いと思われるのですが記載されています。

ノルアドレナリン製剤としては**ノルアドレナリン注射®**(低血圧時のショック症状改善)しかなく病院でしか利用されないので、**保険薬局では**アドレナリンと同様にチェックできなさそうです。

ちなみにノルアドレナリン注射の添付文書にはクロザピンとの併用注意は掲載されておりません。

## 5.処方箋上のチェックについて

以上の考察？から、抗精神病薬とアドレナリン製剤との併用禁忌で気をつけるべきことは下記のようになるでしょうか。

**①チェックすべき対象の抗精神病薬はすべての種類にわたる。**

☛すべてが対象になるので、逆に言うと『どれが対象薬だ』と覚える必要が無い。

**②アドレナリンは注射薬しかないので医療機関での使用に限定される。**

☛保険薬局ではチェックができないので諦める・・・しかし、突っ込めばできないわけではない。患者が「病院で注射をしてきた」と言った⇒病院の明細書をみせてもらう⇒薬品名が書いてある⇒チェックできる・・・の流れ。

**③薬手帳で抗精神病薬の注意事項に、せめて「アドレナリン注射(禁忌)」を入れておく。**

☛保険薬局でチェックできない以上、薬手帳による医療機関への情報提供は有用と言えます。

**（終わり）**

## 222）ＤＰＰ−４阻害薬と類天疱瘡（その２）　（2018 年 5 月 22 日）

この話題は本ニュースの１９７号(平成 29 年 7 月)でも紹介した内容ですが、**２０１６年**に５成分の製品に**「類天疱瘡」**が重大な副作用として添付文書に追加されました。残りの４成分(アナグリプチン、トレラグリプチン、サキサグリプチン、オマグリプチン)については報告がない、もしくは極めて少ないため掲載されていませんでした。

ところが**平成３０年**になり３月にはアナグリプチン、４月には他の３成分についても類天疱瘡が重大な副作用として添付文書に記載され、今では**９成分製品すべてに記載**されています。

### 1. 類天疱瘡の報告数

独立行政法人「医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）」が公開している副作用報告を調べてみますと類天疱瘡の報告数は次表の様になっています（類天疱瘡の一部とされる後天性表皮水疱症も２例ほど含めています）。

重大な副作用として認定された**２０１６年から２年間で報告数が急増**していることが分かります。副作用として認識されるようになり報告例が多くなったようです(総数は６００例を超えています)。

| 成分名 | 発売年月 | 副作用報告年 | | | | | | | | | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 | 2009 | |
| **シタグリプチン** | 2009/12 | 27 | 53 | 6 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 88 |
| **ビルダグリプチン** | 2010/4 | **110** | **200** | 16 | 13 | 2 | 1 | 1 | 0 | | **343** |
| **アログリプチン** | 2010/6 | 13 | 15 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 29 |
| **リナグリプチン** | 2011/9 | 19 | 42 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | | | 66 |
| **テネリグリプチン** | 2012/9 | 43 | 38 | 4 | 1 | 0 | 0 | | | | 86 |
| **アナグリプチン** | 2012/11 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | **7** |
| **トレラグリプチン** | 2015/5 | 5 | 1 | 1 | | | | | | | **7** |
| **サキサグリプチン** | 2015/11 | 2 | 1 | 0 | | | | | | | **3** |
| **オマリグリプチン** | 2015/11 | 6 | 1 | 0 | | | | | | | **7** |
| | **合計** | **231** | **352** | 27 | 19 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | **636** |

製品対応：ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ｼﾞｬﾇﾋﾞｱ&ｸﾞﾗｸﾃｨﾌﾞ)、ﾋﾞﾙﾀﾞｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ｴｸｱ&配合薬)、ｱﾛｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ﾈｼｰﾅ&配合薬)、ﾘﾅｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ﾄﾗｾﾞﾝﾀ)、ﾃﾈﾘｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ﾃﾈﾘｱ)、ｱﾅｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ｽｲﾆｰ)、ﾄﾚﾗｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ｻﾞﾌｧﾃｯｸ)、ｻｷｻｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ｵﾝｸﾞﾘｻﾞ)、ｵﾏﾘｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(ﾏﾘｾﾞﾌﾟ)

### 2. ２０１５年以前、類天疱瘡はほとんど発症しなかったのか？

ビルダグリプチンを除くと年数件もしくは０件になっています。類天疱瘡に似たような症状、たとえば水疱症、多形紅斑、天疱瘡などの報告も散見されるのですが、類天疱瘡という診断名がつかず、これらの副作用として処理されたとしても報告数は非常に少ないものでした（ビルダグリプチンで 2013 年２件、2012 年０件、2011 年３件、2010 年１件）。

最も頻度の高いビルダグリプチンは２０１４年あたりから２桁の報告になっていますから、**使用を開始してから数年間経過**して初めて類天疱瘡が発症する印象をもってしまいます。

### 3. 類天疱瘡は実際には服用開始からどれくらいで発症するのか？

ＰＭＤＡが公開している症例報告があるので丹念に調べると分かるのですが、ざっくりと見た印象で

は**数ヶ月から１年未満の発症**が多い印象でした。早い例では服用後**２ヶ月**がありましたし、遅い例では１年半とか５年など**数年単位で発症**している例もありました。

類天疱瘡は皮膚の表皮と真皮の境にある**基底膜部分**の数種類の蛋白質に対する**自己抗体**ができて発症すると言われています。

以前にも紹介しましたが、**ＤＰＰ−４**は細胞の膜蛋白質**ＣＤ２６**の**細胞外**に出ている部分に相当するペプチドで、このＣＤ２６を有する細胞は体内に広く分布しています。免疫系の細胞Ｔリンパ球やＢリンパ球、マクロファージにも存在しており、ＤＰＰ−４阻害薬が**免疫細胞のＤＰＰ−４部分を阻害**することで免疫系に何らかの異常を及ぼして**自己抗体**を産生するのではないかと指摘されています。

薬物自身が生体の蛋白質と結合して抗体を作るのは２週間からせいぜいで半年程度とされています。今回の自己抗体を産生する正確な期間は分かりませんが、症例報告からみても大体半年から１年と薬のアレルギー性副作用の発症時期と同じになるような印象があります。

ではＤＰＰ－４阻害薬の服用開始から類天疱瘡発症迄を**大体１年とすると**どうなるのでしょうか？

## 4. 副作用報告の空白期間の意味するものとは？

服用後１年前後で類天疱瘡の多くが発症すると考えるならば、ジェヌビア/グラクティブ、エクア、ネシーナ、トラゼンタ、テネリア、スイニーでは発売後**４〜７年間**の類天疱瘡発症の**空白期間の存在**が浮かび上がります。発売当初はＤＰＰ−４阻害薬の売り上げ数が少なかったとしても、近年の２年間の報告件数からみて異常な少なさと言えるのでは無いでしょうか？

きっと空白期間の間も報告がなかっただけで、実は**薬剤性**類天疱瘡である**原因不明の皮膚疾患**に悩まされていた**患者さんが多くおられた**のではないかと推察されます。そして医療関係者は**薬剤性と判断できず**に他に原因を求め続け、重大な副作用としてやっと認定されたのが２０１６年だった・・・。

未知の薬剤性副作用を見つけ出すのは中々困難とは思われますが、薬剤師がもっと早期に解明できなかったのだろうかという可能性をついつい考えてしまいます。

## 5. ＤＰＰ−４阻害薬による類天疱瘡の疫学

私が解析したわけではありませんが、次のようなことが分かり始めているようです。

・発症時年齢は**７０歳代、８０歳代**の高齢者に多い。
・男女比は６：４と**男性**が多い。
・類天疱瘡治療にステロイドを使用された結果、糖尿病治療に悪影響を与えた例の報告がある。
・副作用の転帰では「回復」は１８％、「軽快・未回復」が６０％と**症状が長引く**傾向がある。
・副作用発症から**投与中止までの期間が短いほど予後が良い**傾向があり、回復例では平均９４日、軽快・未回復例では平均１５６日とされている。

☞明確な副作用予防策はありませんが、**副作用の早期発見・早期治療が患者さんの負担を減らす可能性があることを念頭におくのが大切だ**と指摘されています。

（終わり）

## 221)リン吸着薬併用のお話＋α　（2018年5月14日）

末期腎不全患者(透析患者含む)さんの血清リン値の管理は**異所性石灰化**を防止する上でも重要ですが、血清リン値低下薬として消化管におけるリン吸着薬が使用されています。

食事由来のリンの体内流入を少しでも防ごうという目的になります。今回はこの周辺のお話になります。

### 1.リン吸着薬の多剤併用は有効なのか？

ある薬剤師さんからの質問で「透析患者さんの処方でリン吸着薬が２種類や３種類併用されるケースがありますが、本当に有効なのでしょうか？」というのがありました。

専門書籍店で透析治療の本を見ても明確に推奨する旨の記事もなく、結局バイエル薬品さんのくすり相談係にお願いして資料を提供してもらいました。それを基にした話になります。提供された２つの資料はいずれも**炭酸ランタン**の効果を検証したもので、従来のリン吸着薬を使用していてもＣａ×Ｐ積値が低下しない症例に対して、炭酸ランタンに切替え、もしくは**炭酸ランタンの追加併用**を試みた試験でした。以下、**併用された結果のみ**を示します。

**①炭酸カルシウム(Ca)と炭酸ランタン(La)を併用した例（８２例）**

| | 炭酸La併用前 | 炭酸La追加併用１ヶ月後 |
|---|---|---|
| 血清Ｐ値 | **６．３２**±１．１７mg/dL | **５．４９**±０．９８mg/dL |
| | 有意な減少(ｐ＜0.001) | 炭酸Caの減量が可能だった。 |

竹内和久ら.Therapeutic Research 2010;31:727-733

**②炭酸Caと炭酸Laならびにセベラマーのいずれか又は全てを併用した例**

（但し、炭酸La&炭酸Ca：11例、炭酸La&ｾﾍﾞﾗﾏｰ：２例、三剤併用：５例）

| | 炭酸La併用前 | 炭酸La追加併用２週間後 |
|---|---|---|
| 血清Ｐ値 | **６．９３**±０．９２mg/dL | **５．６０**±１．６５mg/dL |
| | 有意な減少(ｐ＜0.01) | 炭酸Ca､ｾﾍﾞﾗﾏｰの減量が可能だった。 |

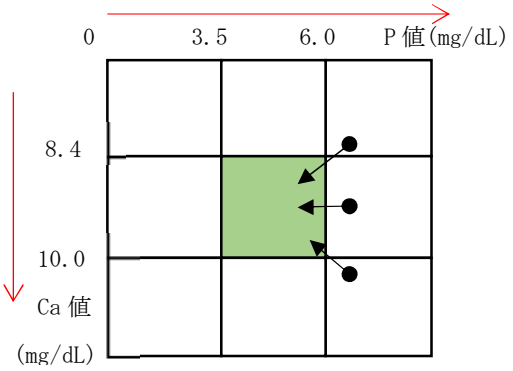
菊池修一ら.Therapeutic Research 2010;31:1741-1747

### 2.日本透析医学会が提唱する血清Ｃａ値と血清Ｐ値とは

適正なそれぞれの血清中濃度を組み合わせ右記のような９つに区分された表を作り中心のマス目にコントロールするよう提唱されています。

血清Ｐ値：**３．５～６．０mg/dL**

血清Ca値：８．４～１０．０mg/dL




### 3.結論

今回の資料は炭酸ランタン発売された頃の検証試験でしたが、従来のリン吸着薬治療では治療抵抗性だった症例に２剤併用、３剤併用することで血清リン値が是正されたともいえるでしょう。　　☛リン吸着薬の**併用は臨床上有益性がありそう**です。

今回の２つの報告では前記**マス目の真ん中にくる率**は併用前が**２５～２８％**から併用４～６か月後で**５１～５２％**に上昇してはいますが、まだ**半数の人たちがリン吸着薬を併用しても是正されていない**という現状も見てとれます。

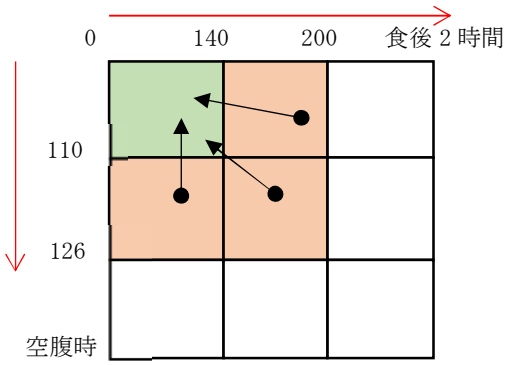
☛リン、カルシウムの**コントロールの難しさ**が感じとれます。

ちなみに、資料を提供していただいたバイエル薬品の方の話では２剤併用ではレセプト上問題はなさそうですが、３剤併用すると県によってはレセプトで返戻をうけるという報告があるそうです。

## 4. 余話

基準値で上限値と下限値のある検査値を組わせて９つの区分に分ける前記の方法は何かに使えそうな予感がしましたが、実際には良いモデルが浮かびませんでした。

### ①空腹時血糖値と食後２時間血糖値では

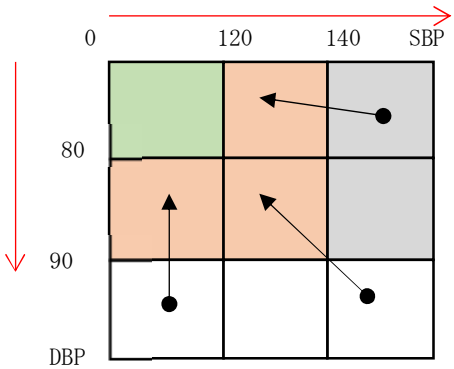



血糖値の場合の真ん中の枠は境界型になりました。糖尿病の場合は左上への管理になります。

・緑ゾーンが基準値内
・オレンジゾーンが糖尿病予備軍
・白ゾーンが糖尿病

よく見る絵になりました。

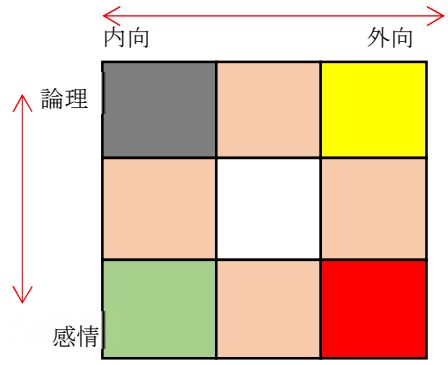
### ②収縮期血圧(SBP)と拡張期血圧(DBP)では




・緑ゾーンが至適血圧領域(理想ゾーン)
・オレンジゾーンは高値も含む正常血圧
・グレーゾーンは孤立性高血圧
・白ゾーンがⅠ～Ⅲ度高血圧

今回も治療の方向性は左上方向になります。

### ③患者の気質別服薬指導では




本ニュース８１号(平成23年)より

・ｸﾞﾚｰｿﾞｰﾝ：数値を使い論理的な説明
・緑ｿﾞｰﾝ：共感的態度で説明
・黄色ｿﾞｰﾝ：了解とり必要な情報のみ
・赤色ｿﾞｰﾝ：多く説明せずメリット強調
・白ゾーン：最も指導しやすい？

～終わり～

## 220）中枢性鎮咳剤（その 2）　（2018 年 4 月 24 日）

本ニュース２１３号で中枢性鎮咳剤の構造と作用機序について報告しましたが、今回はそれぞれの効力の比較検討になります。

### 1.『ジヒドロコデインリン酸塩』の処方箋が舞い込んできた！

ある薬局に**ジヒドロコデインリン酸塩１%散**の処方箋を持参した患者さんが来ました。私自身は該当薬剤の存在自体は知っていましたが、これまで扱った経験はありませんでした。

その薬局に在庫はなく、処方元の近くの薬局や数件の薬局に照会しても在庫は無いといいます。そこで在庫のあったコデインリン酸塩散に変更可能か疑義照会をしたところＯＫの回答が出たため、同じ用量で調剤して患者さんに渡してホッとしたのも束の間、処方元の診療所さんから１日量について確認があったそうなのです。１日用量が違うにも関わらず疑義照会した側と回答した側も用量確認まで言及していなかった・・・という話でした。

すぐに作り直して交換という結果となりましたが、今回はいくつかの中枢性鎮咳薬の効力を調べて比較してみようという企画です。

### 2. 主な中枢性鎮咳薬の効力比

効力比は各薬品のインタビューフォームに記載された動物実験の結果を**コデインの効力を１**にして再計算した値になります。なおノスカピンのデータは無かったので**？**としました。

| 構造 | 成分名 | 商品名 | １回量<br>（ ）は平均値 | 効力比 | 分子数 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 分子数 | 比率 |
| モ | **コデイン**<br>リン酸塩水和物 | 同左 | 20mg | **１．０** | 49.2μmol | **１．０** |
| モ | **デキストロメトルファ**<br>臭化水素酸塩水和物 | メジコン | 15～30mg<br>(22.5mg) | **０．９** | 60.8μmol | **０．８** |
| 非 | **チペピチジン**<br>ヒベンズ酸塩 | アスベリン | 22.14～44.28mg<br>(33.21mg) | **１．０** | 64.2μmol | **０．８** |
| 非 | **ベンプロペリン**<br>リン酸塩 | フラベリック | 26.4mg | **１．０** | 64.8μmol | **０．８** |
| 非 | **ノスカピン** | 同左 | 10～30mg<br>(20mg) | **？** | 48.4μmol | **１．０** |
| 非 | **ペントキシベリン**<br>クエン酸塩 | トクレス | 30mg | **１．５** | 57.1μmol | **０．９** |
| モ | **ジヒドロコデイン**<br>リン酸塩 | 同左 | 10mg | **２．０** | 25.0μmol | **２．０** |
| モ | **ジメモルファン**<br>リン酸塩 | アストミン | 10～20mg<br>(15mg) | **２．４** | 42.4μmol | **１．２** |

**構造**：**モ**はモルフィナン構造(モルヒネと基本骨格が同じ)の薬。その中でコデイン、ジヒドロコデインは光学異性体の１体で麻薬指定(１%散は劇薬)され鎮痛作用がある。メジコン、アストミンはｄ体の非麻薬で鎮痛作用は無い。**非**はモルフィナン構造とは別の構造体をした薬。

**商品名**：フラベリックの１回量はベンプロペリンとして 20mg に相当する。

**分子数**：用量の１回量を分子数(マイクロモル)で換算したもの。

**分子数比率**：１回当たりの分子数が少ないほど鎮咳作用がより強い薬と考え、分子にコデイン、分母に対象薬とした時の比率で示した。値が大きいほどコデインより鎮咳作用が大きいと想定。

## 3. まとめ

効力比は各薬剤を直接比較した動物実験結果ではないので**間接的な効力比較**になります。また分子数比率は投与量からの比較なので、ますます実際の効力比とは異なる結果になりそうです。しかし、ジメモルファンの値が最も乖離しているものの、おおむね効力比と似ているようです。**ジヒドロコデイン以外**の薬は全体的に見ると**鎮咳効果は同程度**ではないかと思わせる結果となりました。

今回問題となったジヒドロコデインはコデインより効力比(分子数比率とも)が２倍となっており同じ量で調剤してしまうと副作用(**便秘、悪心・嘔吐、眠気**等)が出る可能性が高くなってしまいます。

**【参考にしたデータなど】**

**・コデインリン酸塩水和物**

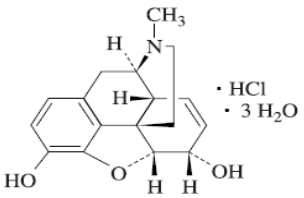
分子量：406.37

**・ジヒドロコデインリン酸塩**

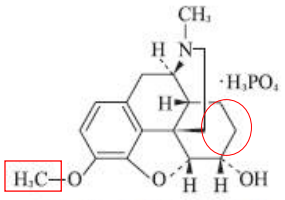
分子量：399.38

作用はモルヒネ＞ジヒドロコデイン＞コデインだが、コデインにより近い(構造違いは下記)。

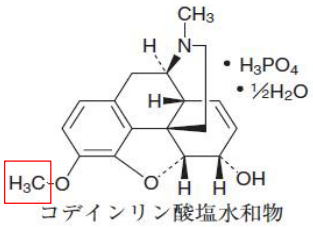
鎮痛作用はモルヒネの１／３、コデインの２倍。鎮咳作用はコデインの２倍。



モルヒネ塩酸塩水和物



ジヒドロコデインリン酸塩



コデインリン酸塩水和物

**・デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（メジコン®）**

分子量：370.32

コデインの 0.75～1.26 倍効力比(犬の鎮咳実験；同投与量で 60 分後比較)平均 0.94 倍

**・チペピジンヒベンズ酸塩（アスベリン®）**

分子量：517.66

コデインの 1.0 倍（動物鎮咳実験）

**・ベンプロペリンリン酸塩（フラベリック®）**

分子量：407.45

動物実験でコデインと同等以上。表では効力比を１倍とした。

**・ノスカピン**

分子量：413.4

**・ジメモルファンリン酸塩（アストミン®）**

分子量：353.39

メジコンの 1.2～2.3 倍効力比(動物鎮咳試験 5 試験)　平均 1.6 倍

コデインの 1.3～3.9 倍効力比(動物鎮咳試験 5 試験)　平均 2.4 倍

**・ペントキシベリンクエン酸塩（トクレス®）**

分子量：525.59

コデインの 1.5 倍（動物咳反射抑制試験）、抗コリン作用がある。

## 219) 遠志エキス製剤（物忘れに効く？）　（2018 年 4 月 22 日）

### 1. 遠志エキス製剤

２０１５年に厚生労働省は「**中年期以降の物忘れ改善**」薬として「遠志エキス」製剤を**第３類医薬品**の一般用医薬品として認可しました。第３類医薬品といえば、ビタミン剤や酸化マグネシウム製剤を中心にした**リスクの低い安全性の高い医薬品**の位置付けになります。

遠志製剤の主な製品には下記のようなものがあります。用法はみな１日３回(食前又は食間)です。

| 商品名 | 販売会社 | １日遠志エキス量 | 抽出前遠志量 | １日量(剤型) |
|---|---|---|---|---|
| **アレデル顆粒** | クラシエ | ５３７ｍｇ | ３ｇ | ３包(４．５ｇ) |
| **遠志の恵み** | エーザイ | ５３６ｍｇ | ３ｇ | ３錠 |
| **キオグッド顆粒** | ロート製薬 | １３００ｍｇ | ３ｇ | ３包(３ｇ) |
| **メモリーケア** | 大正製薬 | １３５０ｍｇ | ３ｇ | ６錠 |
| **ワスノン** | 小林製薬 | ７５０ｍｇ | ３ｇ | ６錠 |

ところで、これら製品の“**してはいけないこと**”（医療用医薬品の**禁忌**に相当する）には「**認知症の診断を受けた人や認知症の疑いのある人には服用しないでください**」との記載があります。

つまり遠志エキス製剤は**加齢と共に発生する単なる物忘れには有効**ですが、認知症レベルの物忘れには効果がないというわけです。加齢による物忘れは第三者がヒントを与えると思い出すレベルであり、認知症の物忘れは記憶自体が欠落して決して思い出せないタイプと言われていますから、遠志エキスは前者の段階での**思い出す時間を短縮**してくれる薬だと解釈できます。

### 2. アレデル顆粒での検証

私の先輩薬剤師が遠志エキスを３カ月ほど服用していると効果が実感できたと言います。私もお年頃なので早速**アレデル顆粒**で試してみました。**１ヶ月半**ほど服用してみましたが、特になるほどというような実感は感じられませんでした。ちなみに知り合いの病院薬剤部長との話の中で画期的な効果があれば教えてと言われていましたが無かったので報告もしませんでした。

添付文書を見ると**『1 ヵ月位服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し，この文書を持って医師，薬剤師又は登録販売者に相談してください』**とあります。

以前、和漢診療の先生が慢性疾患に漢方薬を投与した時、証が合っていれば２週間ほどで何かしらの改善徴候が感じられ、４週間で処方の妥当性の判断をすると言っておられましたが、今回、私と遠志エキスは全く証が合ってなかったと言えそうです。

さて添付文書通りに**効果が感じられない**という利用者さんが薬剤師に**相談**しにきたら、**どう対応すれば良い**のでしょうか？　　→５）へ

### 3. そもそも「遠志」とはどういう生薬なのか

**①日本薬草全書(新日本法規)によれば**

ヒメハギ科イトヒメハギの根の生薬名。**初心を呼び戻し**志を遠きに持つ薬草と言う意味で遠志と呼ばれるそうです。**呼び戻す**という所から**物忘れに良い影響**を与えそうな印象があります。薬理作用としては鎮静、去痰、抗炎症、強壮薬として精神安定、神経衰弱、病後の不眠、動悸、気管支炎・喘息に応用されるとあります。漢方薬では加味帰脾湯や人参養栄湯の構成生薬になります。

**②親農本草経解説(源草社)によれば**

遠志は味は苦、温。咳逆、傷中を治す。不足を補い、邪気を除き、九竅(ｷｭｳｷｮｳ※)を利し、智慧

を益し、耳目を聡明にし、**忘れず**、志を強くし、力を倍す、**久しく服せば**、身を軽くし、**老いず**」とあります。　※九竅：人の体の９つの穴(両眼、両耳、両鼻腔、口、尿道、肛門)

**③クラシエのホームページのアレデル顆粒の関連記事によれば**

「漢方」では物忘れを、**認知機能**を含めた意識・精神活動を行っている**「心（ｼﾝ）」**（五臓の一つ）の機能が低下したことが原因と考えます。現代医学で心臓を血液を送り出すポンプとしての働きがあると考えますが、漢方では「心理学」や「心境」という用語があるようにポンプとしての働きだけではなく、認知機能を含めた意識・精神活動を担っている所と考えるのです。

「心」の機能を保つのに重要なのが**「血（ｹﾂ）」**であり、血が不足すると「心」が十分に滋養されず不調が現れます。加齢や虚弱体質、慢性疾患などで栄養が不足することで**「血」の不足**が生じ認知機能の一部である**記憶力の低下**が生じてしまうのです。

漢方では**「血」の不足から生じた物忘れ**には**「血」を補い**、精神を安定させること(養心安神)での治療を中心とし「心」を滋養して機能を正常にすることで改善していきます。このタイプは年齢とともに物忘れが生じるほかに不眠や気力がなくなったりするなどの症状が生じることがあります。**遠志**は**「心」の栄養状態を改善**することから「心を安らかにし、智を益す（精神を安定させ、智恵を益す）」といわれています。精神を安定させる薬能などから物忘れの改善などに用いられました。

**④まとめると**

遠志は**昔から**心身の疲れを癒し、**加齢による物忘れに用いられてきた**という訳です。

## 4.遠志エキスのＥＢＭ

最近は薬の効果や治療法に**エビデンス**が求められる時代になっています。遠志エキスの加齢に伴う物忘れへのエビデンスにはどのようなものがあるのでしょうか？文献検索をしたところ動物実験でアルツハイマーの原因物質であるアミロイドβ濃度を下げたとかいうものが１件見つかっただけで物忘れに関する報告は分かりませんでした。そこでアレデル顆粒を販売しているクラシエの担当者に**物忘れの抑制に関する臨床データ**（たとえば物を思い出すのにかかる時間の短縮など）があるかを問い合わせてみたところ**臨床試験データは「無い」**とのことでした。

どうやら遠志は「**昔から**心身の疲れを癒し、加齢による物忘れに**用いられてきた**」という**経験的な判断**から第三類医薬品として認可されたようなのです。

これでは健康食品などのコマーシャルで良く見かける「**あくまで個人の感想です**」と大差のない話になってしまいます。前頁表から１日量の遠志エキス含有量が製品によって**２倍以上**も異なっている点からも、この製品は本当に有用なのだろうかと疑ってしまいます。さらに遠志エキス剤が属する第三類医薬品全体に対しても「あくまでも個人の感想」レベルのエビデンスしかないのではないかと考えてしまうのは私だけでしょうか・・

## 5.遠志エキスに効果がないと訴えてきた利用者さんへの対応

何事も早期の対応が一番と考えるならば、認知症の可能性も視野にいれて認知症外来の受診勧奨になるでしょうか。　（終わり）

## 218）散剤調剤の落とし穴　（2018 年 4 月 13 日）

今回は当たり前の話・・と思われがちだけれども処方する側と処方を受ける側の思い込みで思わぬ医療過誤につながるかもしれない怖いお話です。

**1. 今は昔、手書きの処方箋で病院内で外来を調剤していた時代**

**処方）　テグレトール　　０．７　　２×(ｎ)　　１４Ｔａｇ**

・用量に何錠(T)と書かれていないので、１日用量が０．７ｇの散剤と考えます。

・テグレトール散は５０％濃度の製品で、１日量は適応症にもよりますが、成分のカルバマゼピンとして**２００ｍｇ～１２００ｍｇ**と幅広く設定されています。

・この処方の場合の０．７ｇはどう解釈できるでしょうか？

①５０％製品の０．７ｇと考えると、カルバマゼピンとして１日**３５０ｍｇ**になります。

②成分量の０．７ｇと考えるとカルバマゼピンとして１日**７００ｍｇ**となります。

☛とらえ方によって**２倍**も量が違ってきます。そして、いずれの量も**１日適応範囲内**の量になるので調剤する側としては判断に迷います。

☛怖いことに調剤の判断はその時の医師の流儀によりましたが、基本的には疑義照会でしょう。

☛調剤事故を防ぐために、その病院では１日量は必ず**成分量**で表示しましょうという**院内ルール**を作りました。　つまり　**テグレトール　３５０ｍｇ　２×(ｎ)　　１４Ｔａｇ**　というように。

**2. 外来が院外処方箋となり処方箋も印刷して発行される時代になりました。**

・院外処方箋ですから**商品名、規格**などもしっかりと明記されるようになりました。

そして、その病院は**これまでの流儀を守り**次のような院外処方箋を発行するようになりました。

**処方）テグレトール細粒５０％　　３５０ｍｇ　　１日２回　朝夕食後　１４日分**

・処方医はこれまでの経緯から**３５０ｍｇを成分量**と解釈します。

・この処方箋を受け取った保険薬局の薬剤師はどう解釈するでしょうか？

☛一般に**５０%製品の３５０ｍｇ**だと受け止めてカルバマゼピンとして**１７５ｍｇ**と解釈します。常用量と比べると少ないので、場合によっては疑義照会をすることになるかもしれません。

☛病院側は何故疑義照会されるのか？と最初は理解できないことになります。

自己流の院内のルールを外に出してしまったために誤解を引き起こしかねない例になりました。

**3. 前記とは逆に解釈している場合（仮想の薬剤で検証）**

・３歳児に次の処方がされました。

**処方）カリノクスリ細粒１０％　　５０ｍｇ　　１日２回　朝夕食後　１４日分**

ただし、**成人**１日量は成分量として**１０ｍｇ～２０ｍｇ**を１日２回。

**３歳児**への投与は成人量の約**３分の１**なので**３．３ｍｇ～６．７ｍｇ**の範囲が妥当。

・この時、保険薬局は**５０ｍｇを成分量**と考え、３歳児で５０ｍｇは量が多いため疑義照会をする。

・処方医は**５０ｍｇを製品量**と考えているので、そのままで良いと回答する。

処方医は１０％細粒の５０ｍｇ、つまり成分として**５ｍｇ（妥当量）**のつもりだった。

・保険薬局の薬剤師は**疑義照会をしたのだから**と通常の１０倍量の調剤をしてしまった・・・

☛疑義照会の際には直接処方医が出てくるのはまれで多くは間に**事務職員をはさみます**。事務職員にもしっかりと理解できる疑義照会をしなければいけない一例といえるでしょう。

どういう過誤が起こりうるのかを予知できる能力も必要となりそうです。　　（終わり）

## 217) 花粉症の点眼薬と授乳について　（2018 年 3 月 8 日）

今回もある薬局さんで学習会をしていた時に出た話題になります。花粉症の授乳婦の患者さんがパタノール点眼液(抗ヒスタミン薬)の処方箋を持ってきました。パタノール点眼液の添付文書には『**授乳中には投与を禁止**』と書かれていましたから、疑義照会をして禁止注意のないリザベン点眼液に変更したといいます。そもそも点眼薬のように主成分の血液中への移行が極めて少ない剤型の薬に授乳禁止の意味があるのかどうかという疑問が湧いてきます。**成分の種類や移行量にもよります**が、最近は『**母乳に薬が移行しても授乳を続けさせる方が乳児の育成にも好影響を与える**』という流れになっています。

**1. パタノール点眼液のメーカーに照会をした回答の内容**

1. 動物実験で**大量に経口投与**した場合に乳汁中移行がみられたことを根拠にした注意書きである。
2. オロパタジン自体は**乳汁移行が少ない**(☛筆者注：M/P 比は 1.5 で決して少ない訳ではない）。
3. 点眼による母乳移行に関する資料は動物でも人でもない。
4. パタノール点眼液**５mL１本分**(5mg)が同じ成分の錠剤、アレロック錠 **5mg１錠分**に相当し、血中濃度では**１/２６０**程度(約 0.4%)にしかならない
   ☛ただし、私の計算では次ページの表にあるように点眼した薬剤が**全て血中に移行**するとして約 **1.2%**になりましたが、限りなく血中濃度がゼロに近く**薬効を無視**できる低さです。メーカーのデータは点眼した成分が全て血中に入らないことを見越した数字だったのかもしれません。
5. これまで授乳婦に点眼して、乳児に因果関係を疑うような**副作用の報告は上がっていない。**
6. (微妙な言い回し方でしたが)万が一のリスクを避けてメーカーとしては避けることと表記をしているが**禁忌とはしていない。**☛「投与を避ける」とあるが、**「授乳はしっかり禁止」**と書いてあるので、ちょっと質問の主旨からははずれている？

**2. 他の花粉症の薬では**

次ページに代表的な点眼薬をまとめておきましたが、経口剤のある薬の場合と比較するといずれも点眼の際の推定血中濃度比は最大でも３%以下となるのですべて使えそうです。

**3. 患者さんへの説明と疑義照会について**

以上の内容をまとめて**患者さんに説明する要領**は以下のようになりそうです。

・ごく微量が母乳に移行する可能性はありますが、乳児には**おそらく**安全と考えられます。
　☛**『絶対安全』**という表現はさけたほうが良い（これはメーカーの担当者も言っていました）。
　☛アレルギー性の副作用は微量でも起こり得るので要注意です。
・メーカーに確認したところ授乳しても乳児に不都合なことはこれまで起きていないそうです。
　☛他のメーカー品であれば『他の花粉症の目薬でも不都合なことは起きていないそうです』
・点眼したら目頭を押さえましょう。鼻へつながる管を押さえて腸からの薬の吸収を防ぎます。
・母親には医師に授乳中であると伝えているかの確認をとる程度で、疑義照会まであえてしなくても良いかなという印象があります（☛責任転嫁のようですが状況によって適宜対応してください）。
・もし上記の説明でも心配する母親がいれば、疑義照会という感じでしょうか。

☛次ページに代表的な点眼薬の一覧表を示しています。

## 【代表的な花粉症に使用される点眼薬の特徴について】

(CM:ｹﾐｶﾙﾒﾃﾞｨｴｰﾀｰ)

| 分類 | 一般名 | 商品名 点眼薬 | 商品名 内服 | 授乳[1] | 母乳移行根拠[2] | 点眼薬１本含有量 | M/P 比[3] | 点眼 １回量①[4] | 内服 １回量② | 血中濃度比%[5] (①÷②)×100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗ヒスタミン薬 | ｴﾋﾟﾅｽﾁﾝ | **アレジオン** | ｱﾚｼﾞｵﾝ | **中止** | 動物・**経口** | 2.5mg/5mL | ? | 0.03mg | 5～10mg | 0.6-1.2% |
| | ｵﾛﾊﾟﾀｼﾞﾝ | **パタノール** | ｱﾚﾛｯｸ | **中止** | 動物・**経口** | 5mg/5mL | 1.5a | 0.06mg | 5mg | 1.2% |
| | ﾚﾎﾞｶﾊﾞｽﾁﾝ | **リボスチン** | 無し | **中止** | 人・**経口** | 1.25mg/5mL | 0.5-0.8h | 0.015mg | 0.5mg[6] | 3% |
| | ｹﾄﾁﾌｪﾝ | **ザジテン** | ｻﾞｼﾞﾃﾝ | 無し# | ― | 2.5mg/5mL | 3.0a | 0.03mg | 1mg | 3% |
| CM遊離抑制薬 | ｱｼﾀｻﾞﾉﾗｽﾄ | **ゼペリン** | 無し | **未確立**$ | 移行無し(動物) | 5mg/5mL | 0a | 0.06mg | ― | ― |
| | ﾄﾗﾆﾗｽﾄ | **リザベン** | ﾘｻﾞﾍﾞﾝ | 無し# | ― | 25mg/mL | ? | 0.3mg | 100mg | 0.3% |
| | ﾍﾟﾐﾛﾗｽﾄ | **アレギサール** | ｱﾚｷﾞｻｰﾙ | 無し# | ― | 5mg/5mL | 2.7a | 0.06mg | 5～10mg | 1.2～2.4% |
| | ｸﾛﾓｸﾞﾘｸ酸 | **インタール** | 無し[7] | 無し | ― | 100mg/5mL | ― | 1.2mg | ― | ― |

**1)授乳**：添付文書に記載された授乳婦に対する注意で、薬剤利用中の授乳の中止有無に関する事項。

＃は点眼薬では中止の指示はないが、内服では中止扱いとなっている薬を現わす。

☛中止もしくは安全性未確立の記載のある点眼薬は４種類で半数を占めている。

☛＄未確立のゼペリンは有益性が危険性を上回る時に使用。動物の経口アイソトープ実験では母乳への移行は無しとされている。

**2)母乳移行根拠**：中止などとなった根拠を示すもので対象が動物か人かや投与経路を示す。中止の根拠はすべて経口投与のデータによる。

**3)M/P 比**：母乳中薬物濃度と血漿中薬物濃度の比。この値が大きいほど母乳への移行量が多い。主に内服薬のインタビューフォームから引用した。

表中の記号はａ：動物、ｈ：人間。？：M/P 比を推定させるような数値がないもの。

**4)主成分の点眼時の量**：目が収納できる量を 30μL(0.03mL)として両眼に１滴ずつ点眼するとして計算した。計算式＝濃度(mg/mL)×0.03mL×2 眼

**5)血中濃度比率**：実際の比率は１回に点眼した時の薬物量が**全て吸収されたと仮定**した時の薬物量と内服の１回薬物量の比であるが、各薬剤を**線形性の薬剤**と考えた時の血中濃度比率%である。点眼された量がすべて血中へ吸収されるはずはなく実際の数値はこれより**かなり低くなる**はずである。それでも内服量の３%以下なので、血中濃度は限りなくゼロに近いと考えてよいと思われる。

**6)リボスチンの国内内服薬**：販売されていないため、インタビューフォームから海外の内服データを引用した。

**7) インタール内服用**：食物用アレルギー用で吸収されて効果のある薬ではないのでこの表の内服の対象外とした。なお吸収率は 1%程度と極めて低い。

## 216) 注射用電解質製剤と院外処方箋　（2018 年 3 月 7 日）

在宅医療が始まって久しいですが、その中で注射薬も処方箋で処方されるようになってきました。従来はインスリンがメインでしたが、最近は在宅で使う点滴用の注射薬も処方されています。インスリンは自己注射ですが、在宅医療で利用する注射薬は主に訪問する看護師などが点滴する形になります。

ある薬局さんで電解質補液の**ソルデム３Ａ**が処方されたため問屋さんに発注したところ『**ソルデム３Ａなら処方箋で処方が可能です**』と言われたそうです。ソルデム３Ａと同様の低張電解質液には**１号液から４号液**までありますが、何か処方する上で制限があるのでしょうか？

今回はその薬局の薬剤師さんがメーカーに確認した結果と周辺の小話を書いてみました。

### 1. 処方箋で処方できる注射薬について

保医発 0304 第 3 号(平成 28 年 3 月 4 日)の通達文書に処方箋に記載可能な注射薬の種類が掲載されています(2016 年保険薬局業務指針 541p。今年の改定でさらに追加になるかもしれません)。

**「イ　注射薬のうち在宅医療における自己注射等のために投与される薬剤」**と書かれた後に続く(　　)内に注射薬の種類が書かれています。ここで注目するところは「**自己注射等のため**」と書かれている点です。素直に解釈すると患者や家族が自分たちで注射するための薬剤であって、医師や看護師が在宅で注射をする薬剤とは書かれていません。数年前の疑義では県によって解釈が異なるとなっていたようですが、実際には**自己注射等**の**等**が医師の指示を受けた看護師が患者もしくは家族が行う自己注射に代わって注射ができる根拠になると解釈されているようです。それにしても、かなりの種類の注射薬が在宅医療に利用できるものだと驚いてしまいます。

今回話題に出た**ソルデム３Ａ**は**３号液**と呼ばれている**低張電解質液**になります。イの中で『**電解質製剤**』と書かれている部分です。しかし電解質液にはいろいろな種類があるので、**制限**が加えられています。その制限項目が同上の通達文書の**エの項目**の中の次の文章になります。

**「経口摂取不能または不十分な場合の水分・電解質の補給・維持を目的とした注射薬(高カロリー輸液を除く)をいい、電解質製剤以外に電解質補正製剤(電解質製剤に添加して投与する注射薬に限る)、ビタミン剤、高カロリー輸液用微量元素製剤及び血液凝固阻止剤を投与することができる」**

制限は波下線部でしめした目的を持った電解質製剤であることになります。つまり**適応症が波下線部に対応**する必要があります。主な電解質液と特徴を次に示しますが、対象となる適応をもった電解質製剤は低張電解質製剤の**３号液だけ**になります(電解質補液の詳細は本 NEWS136 号参照）。

### 2. 主に細胞内への水分補給する電解質製剤（実際には細胞外液にも補給できる）

目的別に４つに分類される低張電解質液があります。低張電解質液は**５％ブドウ糖**と**生理食塩液(0.9%NaCl)**を一定の比率で混合した液で、注射すると**ブドウ糖**はすぐに細胞の中に入り代謝され**細胞内で水**となり細胞内に水を供給します(**代謝水**)。一方血中に残された**生理食塩液**部分は相対的に薄まり血液内は**低浸透圧状態**になります。細胞内と浸透圧を合わせるため**血管内の水が細胞内に移動**して結局細胞内の水分が増えます(**自由水**)。これらが低張電解質液の細胞内への水移動のメカニズムになります。

**a. １号液（ソリタＴ１号、ソルデム１）**

**適応**：脱水症及び病態不明時の水分・電解質の初期補給、手術前後の水分・電解質の補給

**特徴**：生理食塩液と 5%ブドウ糖液の１：１の混合液で乳酸を含む。Ｋを含まない。

**b. ２号液（ソリタＴ２号、ソルデム２）**

**適応**：脱水症及び手術前後の水分・電解質の補給・補正

**特徴**：生理食塩液と 5%ブドウ糖液の１：１の混合液で乳酸、リン酸塩（+炭酸塩）、Ｋを含む。

**c. ３号液（ソリタＴ３号、同Ｔ３号Ｇ、ソルデム３Ａ、同３ＡＧ、**同３ＰＧ）G&PG には(　)の適応あり

**適応**：**経口摂取不能又は不十分な場合の水分・電解質の補給・維持、**（エネルギーの補給）

**特徴**：生理食塩液と 5%ブドウ糖液の１：２～３の混合液で、乳酸、Ｋを含む。体に無難な電解質量になるため使用頻度は高い。３ＰＧにはリン酸塩が追加されている。

別名、維持液と呼ばれており、ある程度安定した状態の患者さんに利用できるという意味合いで３号液のみが許可されているのかもしれませんね。

☛メーカーの話では３ＰＧは都道府県によっては対象になるかどうか見解に差があるようです。リン酸塩の有無が何か問題なのでしょうか？

**d. ４号液：ソリタＴ４号、ソルデム６**

**適応**：術後早期及び乳幼児手術に関連しての水分・電解質の補給、カリウム貯留の可能性のある場合の水分・電解質の補給

**特徴**：生理食塩液と 5%ブドウ糖液の１：３の混合液で、乳酸を含むがＫを含まない。３号液でＫが使えない場合に利用される。

**3. 主に細胞外液(循環血液など)の水分補給する電解質製剤**

適応症からみると**処方箋で処方できない電解質製剤**ですが紹介しておきます。ベースは生理食塩液になります。$Na^+$は血中で多く細胞内では少なく均衡を保っています。そのため乳酸リンゲル液や生理食塩液を点滴すると血液中にのみ存在して循環血液などの細胞外液の補充に利用できます。

**a. 乳酸リンゲル液(ラクッテク、ラクテックＧ、ラクテックＤ)**　　ＧとＤは(　)内の適応もあり

**適応**：循環血液量及び組織間液の減少時における細胞外液の補給・補正、代謝性アシドーシスの補正、(エネルギーの補給)

**特徴**：Na、Ca、K、Cl、乳酸を配合。ＧとＤ製剤は糖質を配合してカロリー供給タイプ。

**b.生理食塩液（0.9%ＮａＣｌ）**

**適応**：細胞外液欠乏時，ナトリウム欠乏時，クロール欠乏時。他注射の希釈や溶解時には利用可能。

**4. 電解質製剤と共に利用できる他の製剤について**

**a. 電解質補正製剤**

電解質製剤のみでは不足する電解質を補充し、電解質量を調整するための注射液で様々な電解質の液が用意されており２０ｍＬの規格が多い。

**【製品】**塩化Ｎａ補正液(塩化ナトリウム)、ＫＣＬ補正液(塩化カリウム)、塩化Ｃａ補正液(塩化カルシウム)、塩化アンモニウム補正液(塩化アンモニウム)、リン酸Ｎａ補正液(リン酸水素ナトリウム等)などが販売されています。

**b. 高カロリー輸液用微量元素製剤(エレメンミック注キット、エレジェクト注キットなど)**

適応は経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で**高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない**場合の**亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素**の補給となっています。高カロリー輸液の場合はかなりの長期間その成分だけで栄養を補給するため、体にとって必須な微量元素が不足して欠乏症になる場合があるので、それを補給するための製品になります。

しかし、今回のように「**経口摂取不能または不十分な場合の水分・電解質の補給・維持**」を目的した点滴の時は原則として**長期間にならない**ので、果たして微量元素が不足するのだろうか？という疑問は残ります。またエレメンミックなどは高カロリー輸液用の適応しかないので電解質液に配合するのは適応外になるのではないだろうか？という疑問も残りますが、そう書いてある以上保険請求上の問題無いのでしょう。　　**（終わり）**

**※ちょっと思い出したこと**：病院薬剤師時代、注射薬をそろえて病棟に渡すことを**『払い出し』**と言っていた。払い出しとは支払いのために**金銭を支出**することであるが何故注射薬をそろえて出す業務を**払い出す**というのかが分からなかった。生産管理部門での**払出**は原料や資材を**倉庫から出す時**に使う言葉だそうで確かに不特定多数の人用の注射薬を箱単位で**薬品倉庫から出していた**から**払出**なんだなあと納得した。注射箋をもとにして個人別に揃える時は**注射箋調剤**と言っていた・・かな。

## 215) 日本の歴史始め(薬とは全く関係のない話になります)　　(2018 年 3 月 4 日)

これまでに多くの人達がこの分野の研究に関わり王道の説や突拍子もない新説や珍説が発表されているが、なにせ大昔の話で物証となる遺跡や遺物が発掘されないかぎり何も証明されない分野である。だからこそ誰もが珍説を出せる楽しい学界だ。で、私は単に復習して大昔に思いを馳せてみたい。

**1. Ｓ：主観的資料；古事記と日本書紀**

日本国の歴史書として良く知られているのは**古事記**と**日本書紀**で(合わせて**記紀**と呼ばれている)、それぞれ西暦**７１２年**と**７２０年**の完成である。**古事記は日本国内向け**の支配者(天皇)の正当性を記したものであり、**日本書紀**は**海外(特に中国)向け**の国書としての歴史書の位置付けになる。古事記以前にも書物は存在しており、引用例に「**一書に曰く**」とされているように多くの他の歴史書の存在が示唆されているが、残念ながら現存していない。この背景には当時の支配階級である天皇が自分達に不都合な記録を抹消して自分達に都合のよい文書(記紀)だけを残した可能性が指摘されている。

結局、日本の古代の歴史を知るには「**記紀**」に頼らざるを得ないが、西暦年号との一致性を認める古い記事でいうと**聖徳太子(厩戸皇子)**などが活躍した西暦**５９３年**頃とか、更に遡り西暦**５２７年**、近畿地方に拠点をおいていた**継体天皇**の軍が朝鮮半島へ出兵するのを九州で**筑紫君磐井**(ツクシノキミイワイ)が阻止して起きた**磐井の乱**の戦いまでだろうか。

さらに**実在すら疑わしい**とされるが、**逆算**して西暦の分かる最も古い記録は**カムヤマトイワレビコノミコト**(のちの初代天皇の**神武天皇**)が九州宮崎県の高千穂から奈良県の大和地方へと侵略を開始し、少なくとも**１６年以上の歳月**をかけて移動して**奈良県大和地方**を征服した**東征**の記録である。

何故、奈良県大和地方を目的地としたのか？そこには既に日本を平定するのに十分な権力の存在があり、それを奪い取れば日本を平定したことになったのか？いろいろと分からないことだらけであるが、その地で天下を治めた**紀元前６６０年**にカムヤマトイワレビコノミコトは正式に**初代天皇、神武天皇**として即位した。正確な年はともかく大和の地から天皇家の歴史が開始されたのは間違いないだろう。

**2. Ｏ：客観的資料；魏志倭人伝**

中国の歴史書は客観性からいうと日本書紀よりも格段と上になると思われる。最初に日本の記述が現われるのは**魏志倭人伝**である。日本という名前は当時まだ使われておらず、**倭国**(ﾜｺｸ)と呼ばれていた。

当時というのは大体**紀元前１世紀**なので中をとって**紀元前５０年前後**といったあたりだろう。その時、倭国は**１００余りの国**に分かれていたという。

「**倭**」という漢字は**従順な**という意味なので、１００もある倭のどこかの国が中国に従順な態度を示していたのであろう。すると地理的に中国に一番近い**九州の北部にある最も力のある国**が中国と親密に国交をしていたとどうしても考えてしまう。ちなみに「**倭**」**の読み**は漢和辞典では「イ(ヰ)」と出てくるが中国語読みで「wei」または「wo」である。最後の「**wo**」音がウォとなりワに近くなる。

神武天皇が東征して奈良県大和地方を平定した**紀元前６６０年**が真実だとすると、そこから**６００年後**には日本は１００余りの国に分裂していたことになり、神武天皇の子孫の**天皇家の勢力**は**大和地方に限定**されており中国との国交は一番遠い存在であった可能性がありそうだ。

西暦**１４７年**頃に**倭国は大いに乱れた**という。その後の西暦**１８９年**頃に**邪馬台国の卑弥呼**が倭の**連合国家**の元首として現れる。邪馬台国の位置については現在でも色々な説があり確定していないと言って良いだろう。奈良県大和説が有力とされるが、北九州説も捨てがたい。その他だという学者もいる。

決定的な遺跡かタイムマシーンが発明されない限りやはり楽しい議論が続く学界だ。やがて卑弥呼も死を迎えて男の王を立てるが国が乱れたため、西暦**２６６年**までには卑弥呼と同族の娘、**壱与**(イヨ)「一説に臺与(トヨ)」が１３歳で連合王国の元首となって、ようやく国内の乱れも収まる。

中国との関係は良好で卑弥呼の時代から壱与の時代まで中国とのやり取りは常になされていた。

**3. 中国資料と日本書紀の共通点はあるのか**

日本書紀の記録を逆算すると西暦**２００年**に**神功皇后**が**朝鮮に出兵**をしている。時期的には**卑弥呼**が現われた時期(**１８９年**)とほぼ一致するので女王**卑弥呼**を**神功皇后**とみなす説もあるが、卑弥呼の**弟王**

や後継者**壱与**に相当する人物が**大和朝廷の皇族にいない**など謎が多いため**別の組織（王朝）**と見た方が合理的かもしれない。２～３世紀ごろは日本国と言う統一国家はまだ存在せず、いくつかの国が群雄割拠していた時代で、卑弥呼の邪馬台国グループ(倭)は北九州を中心にして主に中国との交易を重視し、大和朝廷の天皇家グループは１つの強大な豪族の１つとして朝鮮半島への関わりに重点を置いていたのではないだろうか。中国側資料によると西暦**２６６年**から中国と倭国とのつながりを示す記事は無くなり、次に現われるのは**１４７年後**になるが西暦**４０４年**迄に**倭**は**朝鮮半島**へ出兵し半島へも関与する。

その後、西暦**４２１年**から西暦**４７９年**にかけて中国の歴史書の中に再び**倭の記事**が出てくるが、それは中国に使いを出してきた**倭国の五王**の名前で年代順に並べると**讃→珍→済→興→武**となる。

いずれも一文字名なので中国側が倭の国王に対して中国名を与えてそれらを記録したと思われる。この名も日本の天皇の誰に相当するのかと色々と議論が分かれているが正確な対応は不明である。おそらく中国と位置的に近い**北九州を中心とした強大な勢力**の豪族か王朝の王の名前ではないだろうか。

以上の話は実は古田武彦氏の著書「**失われた九州王朝(昭和 54 年)**」からの引用改変で、彼は**『卑弥呼からつながる九州王朝と神武天皇からつながる大和朝廷の大きな二つの勢力が日本に存在していた』**と考えた方が合理的であるという理論を展開した。そして「**盗まれた神話(昭和 54 年)**」では九州王朝の業績が**、**自分達大和朝廷が行なった業績のように**「記紀」**に組み込まれていると述べているが、いずれも彼の説を裏付ける物的証拠が何もない。いわゆる状況証拠のみである。楽しい分野である。

西暦**５２７年**に**磐井の乱**があったと先に書いた。日本書紀に**筑紫君（つくしのきみ）**と書かれている**磐井**という人物が起こした**大和朝廷に対する反乱**である。**君**とは『**人を治める**』という意味のある漢字で**王**と解釈して良いだろう。つまり磐井は**筑紫王国（北九州）の国王**だった。**倭の五王**が**筑紫王国の先帝達**であったかは分からないが、そうだとして最後の「**武**」王が中国と通じていた頃の強大な勢力は**半世紀近く経つと失われ始め、**東からきた**強大な勢力の大和朝廷**の前に屈してしまった。そして、その時、**大和朝廷は真に日本を統一**したのだろう。聖徳太子が活躍するのはその約７０年後になる。

**4. その他の情報**

**①日本という国名：**倭国から日本国と呼び名が代わったのは西暦**７０１年**の**大宝律令**あたりだと言われているが、はっきりとは分かっていない。日本は中国にとって**日が出てくる方向の国**、東の国という意味合いだったとも言われている。『日出る処の天子から・・』というフレーズは有名だ。

**②天皇の祖先：**カムヤマトイワレビコノミコト(後の神武天皇)が高千穂で東征を開始する際の会議で「天祖**ニニギ**が天降って**１７９万２４７０余年**たつ・・」と発言している。私はこの約１８０万年という歳月自体があり得ない数値だと思っていたが、**本 NEWS141 号**の人類史をふと思い出した。

日本列島は２万年前までは大陸と地続きであった。**アフリカ**で**約２０万年前**に誕生した我々**ホモ・サピエンス**は１０万年以上をアフリカで過ごしてから、アフリカを出て世界各地へと移動を開始する。日本の近くには**２万５千年前**に来ており彼らは当時地続きだった日本に十分に到達している。しかし**ニニギ**は**１８０万年前**に存在していた人物なので**ホモ・サピエンスではありえない**。一方、３万年前に絶滅した人類の一つ**ホモ・エレクトス**は約**１８０万年前**に**ホモ・エルガスター**からアフリカと**アジア**で進化して誕生した。この年代は**ニニギ**が存在した**１８０万年前とよく一致**する。

つまり天祖**ニニギ**は現代では絶滅した人類**ホモ・エレクトス**になる。ホモ・エレクトスには北京原人とかジャワ原人も含まれる。ホモ・サピエンスとホモ・ネアンデルタレンシスとの交配は確認されているがホモ・サピエンスとホモ・エレクトスは交配の形跡がないとされている。しかし、意外と**天皇**は**ホモ・サピエンスとホモ・エレクトスの交配の末裔**なのかもしれないし、また我々日本人の多くもホモ・エレクトスのＤＮＡが無限希釈されたホモ・サピエンスかもしれない・・・・**（終わり）**

**次ページに自分なりの年表を記載**

## 【日本の歴史始めの参考年表】

| 年代 | 中国の歴史書 | 古事記･日本書紀 | 備考 |
|---|---|---|---|
| BC180 万年 | | ニニギ命の天孫降臨(高千穂) | ホモ・エレクトス誕生(アジア) |
| BC35 万年 | | | ホモ・ネアンデルタレンシス誕生 |
| BC20 万年<br>BC10 万年 | | | ホモ・サピエンス誕生(アフリカ)<br>ホモ・サピエンス出アフリカ→世界各地へ |
| BC2 万 6 千年<br>BC2 万 4 千年 | | | ホモ・エレクトス絶滅<br>ホモ・ネアンデルタレンシス絶滅<br>そして人類はホモ・サピエンスのみに |
| BC680 年頃 | | 後の神武天皇が東征開始 | 宮崎県高千穂から奈良県大和へ |
| BC660 年 | | 神武天皇、大和にて即位 | 大和朝廷の初代天皇 |
| BC50 年頃 | 倭国100余国あり | | 中国では全体を倭国としていた。 |
| AC147 年 | 倭国、大いに乱れる | | |
| 189 年 | 邪馬台国に女王卑弥呼誕生 | | 男王(弟)と二人体制で統治<br>連合国家の首長的立場 |
| 200 年 | | 神功皇后が朝鮮出兵 | 卑弥呼の可能性(矛盾も多い) |
| ？年 | 卑弥呼死後倭国乱れる | | 連合国家ゆえの乱れらしい |
| 266 年 | 壱与が立ち倭国安定へ | | 大和朝廷に対応する女帝なし |
| | 100 年近く倭の新たな記録無し | | |
| 369 年 | 倭が南朝鮮へ出兵 | | この頃より倭国の朝鮮半島へ干渉が多くなる。この倭は倭国のどの国なのだろう？ |
| 404 年 | 倭が高句麗へ出兵 | | |
| 421 年 | 倭王　讃の記載(宋) | | 当時の大和朝廷の天皇との当てはめも行われるが矛盾が生じている。中国側資料に該当する大和朝廷の天皇がいない？この倭王は大和朝廷とは別の王朝の王か？ |
| 438 年 | 倭王　珍の記載(宋) | | |
| 443 年 | 倭王　済の記載(宋) | | |
| 462 年 | 倭王　興の記載(宋) | | |
| 479 年 | 倭王　武の記載(宋) | | |
| 527 年 | | 筑紫君磐井の乱(磐井敗北) | 九州で大和朝廷軍との戦い |
| 538 年 | | 仏教伝来(552 年説あり) | |
| 593 年 | | 聖徳太子が摂政となる | |
| 607 年 | | 小野妹子　遣**隋**使 | 法隆寺創建 |
| 630 年 | | 犬上御田鍬　遣**唐**使 | |
| 663 年 | | 白村江の戦い(朝鮮半島にて) | 倭軍が唐軍に敗れ朝鮮利権放棄 |
| 701 年 | | 大宝律令 | この頃日本国名を使い出す |
| 712 年 | | 古事記できる | 当時、魏志倭人伝は日本にも伝わっていたが卑弥呼が記紀に反映されていないという謎がある。 |
| 720 年 | | 日本書紀できる | |

**お詫び：数多い歴史書の記事を 2 枚にまとめること自体困難な話で自分に都合のよい記事を選択しました。**

## 214）ベルソムラ®とオレキシンと　（2018 年 2 月 9 日）

先日、ある薬局のメーカー学習会に参加した際に**①ベルソムラは頓用でも効果があるのか、②ベルソムラはしばらく服用していないと効果が十分にでないと聞いたことがあるが**、という質問がでました。今回はこのあたりのお話。

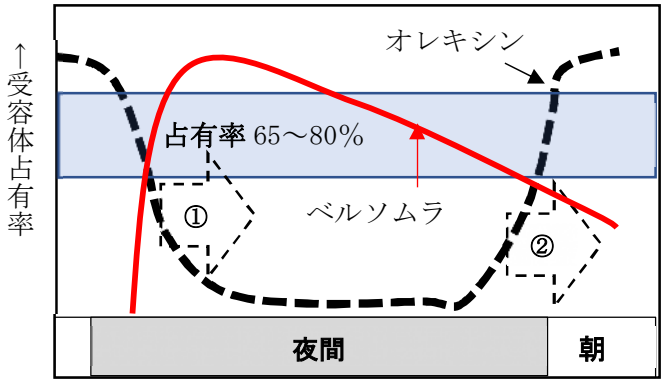
**1. 序章**

**睡眠と覚醒**は**体内時計機構と恒常性維持機構**の二つによって制御されていますが、睡眠系に関わる体内物質としては**メラトニン、GABA、ガラニン**などが知られ、覚醒系に関わる体内物質では**オレキシン、セロトニン、ヒスタミン、副腎皮質ホルモン、アセチルコリン**などが知られています。

**ベルソムラⓇ**（スボレキサント）は覚醒系に関わる**オレキシンと拮抗**することで睡眠導入を誘導してくれる薬剤になります。

**2. オレキシンの１日の分泌サイクル**

**オレキシン**を分泌する神経細胞（ニューロン）は**視床下部**にほぼ限局されおり、**夜間になると分泌が減少**し睡眠を誘導し、**朝になると分泌が増加**して覚醒につながります。右図はオレキシン分泌サイクルを示したものです。縦軸が**オレキシン受容体への占有率**、横軸が時間軸になります。




オレキシン受容体の**７～８割**がオレキシンで占有されると覚醒機構が働き、約７割を切ると覚醒機構が弱まるという図になります（実践薬学より改変）。　不眠症の方はおそらく黒点線矢印①のようにオレキシンの下がりが夜中にずれてしまって中々眠りにつけないことが推察されます。

☛ベンゾジアゼピン系睡眠剤の中間作用型では日中でも血中濃度がある程度保たれているにも関わらず、すべての人で眠気が起きないのは、日中ではオレキシンを始めとする強力な覚醒機構が存在するためとされています。

**3. ベルソムラの作用機序**

そのような不眠症の方にベルソムラを投与しますと、その血中濃度が徐々に上がり、やがてオレキシン受容体を占拠するようになります。オレキシンは下降線、ベルソムラは上昇線なので**占有率がやがて７～８割を越えて**オレキシンの作用を打ち消し覚醒機構が弱まり自然の眠りに導いてくれるという機序になります。

一方、ベルソムラの**半減期は１０～１２時間**と比較的長く、**朝起きた時にはまだ半分以上の薬が体の中に残ったまま**になっています。しかし体内物質オレキシンの分泌が朝にかけて一気に増えてくるためベルソムラが血中に残っていてもオレキシンの占有率が勝るため覚醒に導いてくれます。従って、ベルソムラによる**持ち越し効果（日中の眠気）は非常に少ない**とされています。しかし体内サイクルには個人差があるためオレキシンの分泌が黒矢印②のように午前中へずれる、もしくはベルソムラの半減期が個人差で長くなっているような患者さんですとベルソムラの影響が残り持ち越し効果につながります。現に日中の眠気を訴える患者さんもおられるわけです。

**4. ベルソムラの体内動態の確認**

**<u>①目覚めた時のベルソムラの残存量</u>**

血中濃度半減期が**１２時間**、最高血中濃度到達時間１時間という数値を利用し、服用してから朝目覚めるまでに**７時間**とすると、目が覚めた時は最高血中濃度からどれ位下がっているかの式が次式で

$$C_{7h} = C\max \times e^{-0.693 \div 12 \times (7-1)} = 0.71 \times C\max$$　となります。

つまり３）項でも記載したように朝起き時には最高血中濃度の**７割近く**ものベルソムラが体の中に存

在しているわけです。

**②定常状態の有無**

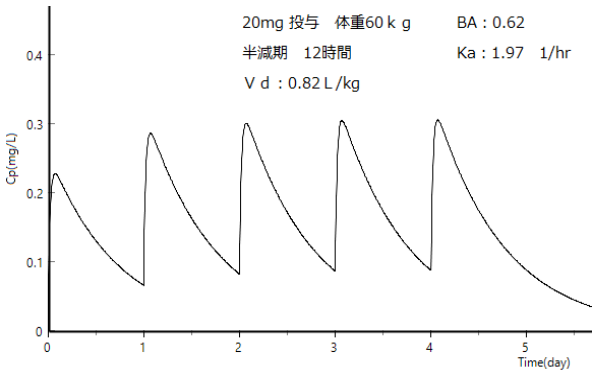
投与間隔を半減期で割った時の値が３以下なら定常状態あり、４以上なら定常状態がない(次の投与の時に体内に薬がほぼ無い)と言えますので、

投与間隔２４時間÷半減期１２時間＝**２≦３**　なので**定常状態がある薬**になります。

いつ定常状態に達するかというと投与してから**４～５半減期後**になりますから４８時間から６０時間後になり、大体**２～３日のうちには定常状態**に達することになります。

添付文書でも３日までには定常状態に達するという記載もあり**理論値とよく合致**します。

インタビューフォームの薬物動態パラメーターとQflex シミュレーションソフトを利用した血中濃度のモデル図は右のようになります。２日を過ぎるとほぼ定常状態に達していることが分かります。




**③蓄積係数について**

蓄積係数とは定常状態の時の最高血中濃度 Cssmax が単回投与した時の Cmax の何倍あるかを示したものです。次のような理論式で表せます。τは投与間隔でここでは２４時間。

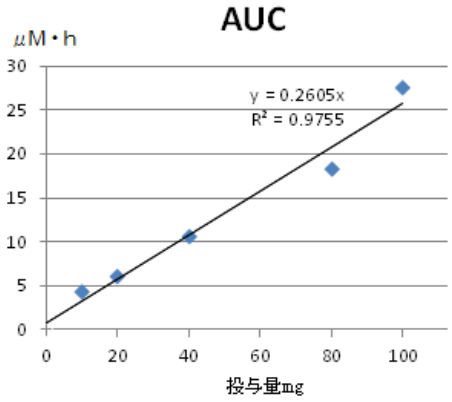
蓄積係数＝１／（１－ｅ$^{-(0.693\div 半減期)\times\tau}$）　　同様にして算出すると１．３３

つまり定常状態での Cmax は単回投与時の**１．３３倍**になります。添付文書にも蓄積係数の値が明記されており、１．２１～１．６(**中間１．４**)となっており、**理論結果とほぼ合致**しています。②と合わせて理論結果と一致するとは**ベルソムラは素直な薬？**のようです。

①の時の式を応用して翌日の投与直前の血中濃度を求めるとCssmin＝０．２５×Cssmax となりベルソムラ血中濃度は連日投与すると単回投与 Cmax の**０．３３倍～１．３３倍**の間を往復するパターンとなるはずです。

**④線形性について**

外国人のデータになりますが、１回 10mg から 100mg を投与した際の Cmax や AUC のデータがあります。AUC で代表すると投与量と AUC の間には**線形性**の関係があります(右図)。




Cmax でも同様の関係がありますから、投与量を倍にすると血中濃度が倍になるという典型的な薬のタイプだと解釈できます。やはりベルソムラは素直な薬のようです。

**⑤代謝・排泄について**

ベルソムラは主に CYP3A で代謝され主な代謝物薬理活性のある M9 になります。未変化体のベルソムラは分配係数 logD(pH7)=3.73 で脂溶性で脳内へ移行しやすいですが、M9 は水溶性を増しているため脳内に移行できず実質的に薬理作用を示すのはベルソムラ本体のみと考えられます。一方未変化体の尿中並びに糞中への排泄率は 1%未満、代謝物の 66%が糞中、23%が尿中へ排泄されるため、本剤は**肝消失型**薬剤と考えてよいでしょう。添付文書では**重度の肝障害患者では慎重投与**となっています。

**5. 臨床効果**

**①ベルソムラは頓用でも効果があるのか**

終夜睡眠ポリグラフを用いた日本人を含む国際臨床試験結果によると入眠時間短縮、中途覚醒時間短縮に第１日目の夜からプラセボと比べても有意に効果があったされています。メーカー説明会で配

られたパンフレットには２種類の第三相試験結果を併合したデータをプラセボ群とベルソムラ群の２つに分けて比較していますが、平均値のみで９５％信頼区間などは掲載されていません。

臨床試験 029 の結果から

**⑴入眠までの時間短縮（第一夜目）**

プラセボ群と 15mg/20mg 群の最小二乗平均の差(95%CI)　**-12.4(-20.7，-4.0)　P=0.00392**

**⑵中途覚醒時間短縮（第一夜目）**

プラセボ群と 15mg/20mg 群の最小二乗平均の差(95%CI)　**-37.0(-45.1，-28.8)　P<0.00001**

☛95％信頼区間の範囲がすべてマイナス(入眠時間短縮)になっているので**第一夜目から有意な効果**が認められることが分かります。第一夜目は頓用に置き換えても良いのでベルソムラは**頓用でも効果はあり**となります。

**②ベルソムラはしばらく飲まないと効かないのか**

メーカーさんの回答は明確ではありませんでしたが、ベルソムラはオレキシンとオレキシン受容体と**可逆的に、かつ拮抗的**に阻害します。ベルソムラが相対的にオレキシンより多くなり受容体占有率の８割を越すとベルソムラの効果が、逆にオレキシンが受容体占有率の８割を越すとオレキシンの効果が出てきます。ベルソムラを持続的に使うことによって**受容体の構造が変化して感受性が高まるという話ではなさそう**です。

ベルソムラの効果は**血中濃度に依存**すると考えると遅くとも定常状態の最高血中濃度に達した時に効果が出ると考えた方が合理的なようです。

ということで、ベルソムラは少なくとも**３日間服用**して定常状態に到達すれば効果はでるはずであるという結論になります。

もし効果が出ないとなると、その時の血中濃度が個人差で十分に上がっていない、もしくはその人にとって効果のでる血中濃度ではなくもっと高い血中濃度が必要だということになるだろうと思われます。

**6.ちょっとしたお遊び　（ここから先は私の妄想コーナーになります）**

さきほどの①頓用で飲んだ人のうち、**何割くらいの人**で効果がでるのでしょうか？メーカーさんの資料ではこの辺りが読み取れません。おまけに、この種類の薬はプラセボ効果も結構あるので難しい問題です。そこで血中濃度と睡眠効果が単純に比例するとして遊んでみましょう・・・

**⑴ベルソムラの定常状態の振れ幅**

Cmax で表現すると４）-③より

０．３３×Cmax～１．３３×Cmax　　でした。

**⑵定常状態の平均血中濃度 Cssave**

定常状態の振れ幅のちょうど真ん中と考えればよいので

Cssave＝０．８３×Cmax　　になります。

**⑶効果が出始める血中濃度を想定してみる**

Cmax をあまりに下回ると効果はないと考えられますので、

効果のでる最低血中濃度＝Cssave＝０．８３×Cmax　　とします。

**⑷ベルソムラを飲んだ人が効果を現わす分布について**

ベルソムラを飲むと**ほとんどの人（８６％程度**としましょうか）で効果はでるでしょうが、中には効果が出ない人もいるはずです。**血中濃度が上がらなくて効果がでない少数派**の人たち（**７％程度**にしましょう）、定常状態の最高血中濃度より**高い血中濃度でなければ効果が出ない少数派**の人たち（**７％程度**にします）もいるはずで、これらの人達の分布を血中濃度に対して**正規分布**をすると考えます。

この正規分布は実は**平均値±１．５標準偏差(SD)**の範囲に入る人と入らない人で表現できます。

**・効果の出る人の分布は⑴~⑶の考え方から**

０．８３×Cmax～１．３３×Cmax の範囲に８６％(平均値±SD)が入ります。

**・各値を整理すると**

平均値：１．０８×Cmax　　←(0.83+1.33)÷2

標準偏差：０．１７×Cmax　←(1.33-1.08)÷1.5

**(5)頓用にした時にどれくらいの人に効果があるのか。**

**１回服用後の Cmax** と**定常状態の平均血中濃度 Cssave** の**間**に含まれる人たちの割合を求めればよいわけなので標準正規分布表の数値から拾ってくると

(1)０．８３×Cmax と１．０８×Cmax の間の面積比率：０．４３３２

(2)１×Cmax と１．０８×Cmax の間の面積比率：　　０．１８０８

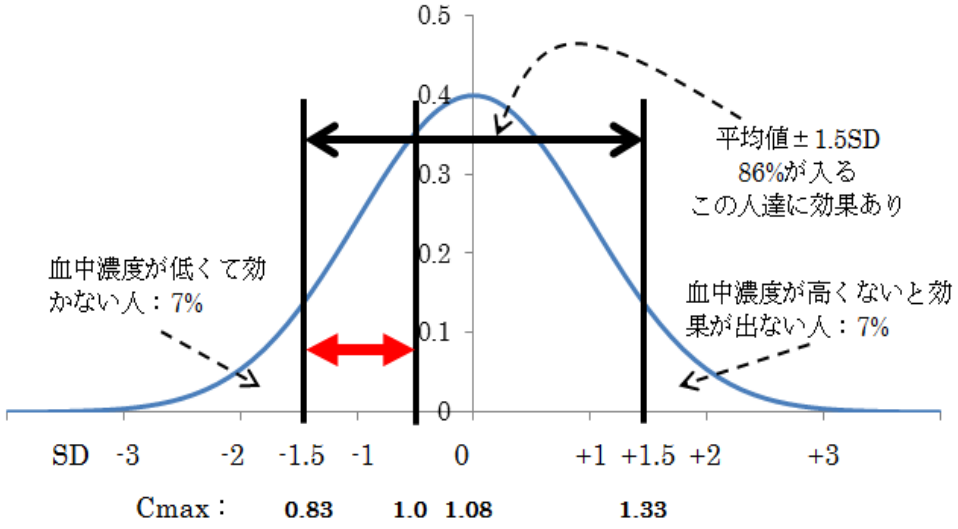
よって、０．８３×Cmax と１×Cmax の間の面積比率は(1)－(2)になるので

**０．２５２４（約２５%、４分の１）**

つまり**頓用**で効果の出る人は**全体の約４分の１の人だけ（次図の赤⇔の部分）**・・という結果となりました。あとはプラセボ効果を期待して服薬指導をすればよいのでしょうか？

**【ベルソムラ服用後の想像効果分布図】**

横軸を血中濃度、縦軸を頻度分布とします。




※以上はいつもながら大胆な推測を元にした非科学的な、かつ独断の推論なので信じる信じないは皆さん、ご自由に　となります。

終わり

## 213）中枢性鎮咳剤の構造と作用機序　（2018 年 2 月 3 日）

先日ある薬局の症例検討会に出席した時の話。『風邪処方で**メジコン錠®**と**アスベリン錠®**が併用されましたが併用効果はありますか』という話が出ました。アスベリン錠で効果弱ければメジコン錠へ変更と思われるのですが。いずれも**延髄咳中枢の抑制**なので作用部位が同じであればより強い結合力のある薬の方が弱い薬を追い出してしまう可能性があり併用効果はないと考えてよさそうです。ちなみに堀美智子著「**薬剤師の臨床判断**」という本の例で「**メジコンで調子が悪くなった患者にアスベリンが替わりに処方された**」とありました。どちらか一方を使うのが一般的ということがうかがい知れます。

という話題から今さらながら中枢性鎮咳薬ってなんだろう・・という素朴な疑問からのお話です。

### 1. 中枢性鎮咳薬の作用機序

**モルヒネ**や**コデイン**はオピオイド受容体（とくに**μ受容体**）を介した強力な**鎮痛**作用を持つ薬として有名ですが、一方で**延髄の咳中枢**を抑制して**鎮咳**作用も示します。鎮咳作用は鎮痛作用と異なり**μ受容体を介さない複雑な機序**で発現するとされています。ともかく知覚神経から延髄に流入した刺激に対する咳中枢の閾値を高めて強力な鎮咳作用を示します。

非麻薬性中枢性鎮咳剤**メジコン**®（デキストロメトルファン）の構造はモルヒネと同様の**モルヒナン構造**ですがμ受容体への作用は消え鎮痛作用や耽溺性は失われて**鎮咳作用のみ**が残ります。これは立体構造の違いによるもので**メジコン**は**d 体**、**モルヒネ**などは **l 体**と呼ばれる鏡像体という関係にあるからです（右手と左手は同じ形状ですが、同じ形ではないというイメージ）。

### 2. 延髄咳中枢への選択性（グッドマンギルマン薬理書第１１版より）

・d 体のメジコンの結合部位には l 体のコデインやその他の麻薬性オピオイド類は結合しない。
・コデインの鎮咳作用にオピオイド類の拮抗薬ナロキソンは拮抗するが、メジコンの鎮咳作用には拮抗しない。（手持ちの第１１版は平成 19 年の発売で古いため要確認ですが・・・）

### 3. 中枢性鎮咳薬の作用機序のまとめ

1.と 2.から機序を大胆にまとめると以下のようになるでしょうか。

①延髄咳中枢に対する鎮咳作用はμ受容体を介さない。
②モルヒネと同類骨格の麻薬性鎮咳薬には専用の作用部位がある。
③メジコンなどの非麻薬性鎮咳薬は麻薬性鎮咳薬とは別の専用の作用部位がある。

### 4. 中枢性鎮咳薬の分類と構造上の違い

**①麻薬性鎮咳薬**

塩酸モルヒネ（ﾓﾙﾋﾈ）、リン酸コデイン（ｺﾃﾞｲﾝ）

☛いずれもモルヒネの基本骨格であるモルヒナン構造で l 体の形。

**②非麻薬性鎮咳薬**

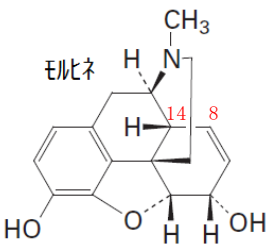
a．メジコン（ﾃﾞｷｽﾄﾛﾒﾄﾙﾌｧﾝ）、アストミン（ｼﾞﾒﾓﾙﾌｧﾝ）

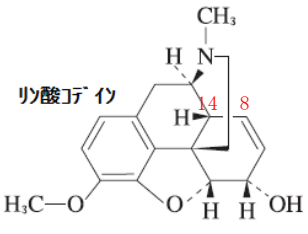
b．アストーマの１成分（ﾉｽｶﾋﾟﾝ）、アスベリン（ﾁﾍﾟﾋﾟｼﾞﾝ）、コルドリン（ｸﾛﾌｪﾀﾞﾉｰﾙ）、トクレス（ﾍﾟﾝﾄｷｼﾍﾞﾘﾝ）、フラベリック（ﾍﾞﾝﾌﾟﾛﾍﾞﾘﾝ）

☛ a はモルヒナン構造をもつもので d 体の構造。b はモルヒナン構造と異なるもの。

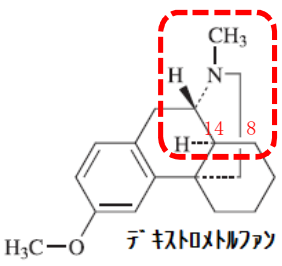
**【分類別の構造式】**

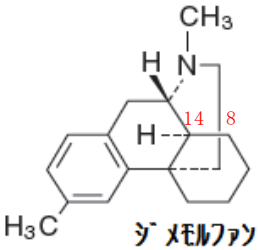
**①麻薬性鎮咳薬**




**②-a 非麻薬性鎮咳薬でモルヒナン構造**

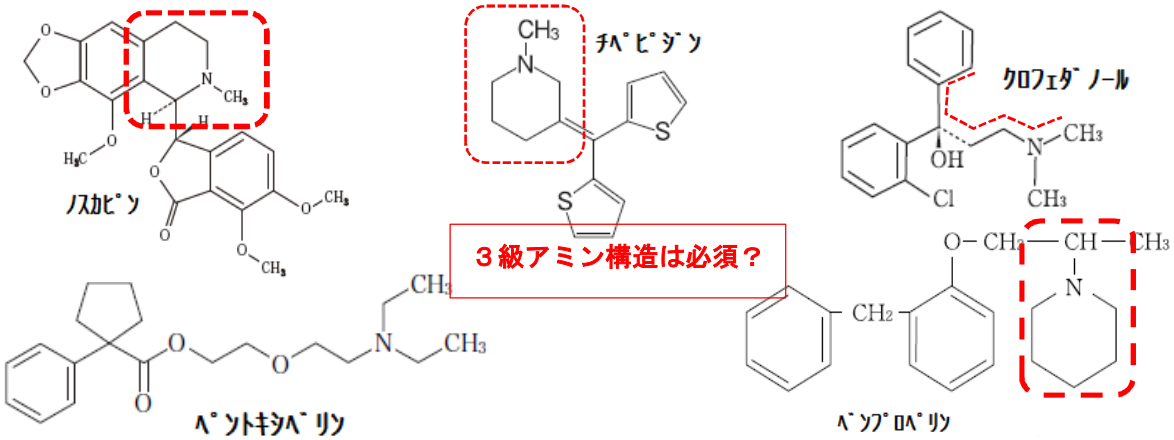



①と②-a の基本構造は非常によく似ていますが、14 位と 8 位の炭素からの結合の向きの違いが**鏡像**

**体**関係になってμ受容体との結合の有無の違いになります。そして延髄の咳中枢の結合部位の違いにもつながると考えられます。

**②-b 非麻薬性鎮咳薬で非モルヒナン構造**




これらの薬剤はμ受容体とは結合せず直接延髄の咳中枢に結合して咳を誘発する閾値を上げます。**おそらく**メジコン(ﾃﾞｷｽﾄﾛﾒﾄﾙﾌｧﾝ)と同じ咳中枢の部位に結合すると思われます。すると**メジコンと同じような構造**があっても良いわけで、それがどこかと見てみれば・・・・

1. **ノスカピンとチペピジンにはメチル基が結合したＮを含む６員環（赤枠点線）。**
2. **クロフェダノールでは赤点線部分がメチル基が結合したＮを含む６員環の開裂型。**
3. **ベンブロベリンでは赤破線部分がＮを含む６員環のメチル基の２つの水素が置換。**
4. **ペントキシベリンではＮの部分が６員環からはかなり崩れた形になっており関連性が不明**

☛２から４に行くに従いメジコンとの共通構造が薄れて行きます。鎮咳作用の機序は複雑なのでメジコンともモルヒナン系とも違う延髄咳中枢部位に結合するのかもしれません。

**5. 結局**

・メジコンなどの非麻薬性中枢性鎮咳薬はμ受容体に作用しないので**便秘などの副作用はモルヒネと比べて少ない。**

・メジコンなどのモルヒナン系はアスベリンなどの非モルヒナン系よりも**鎮咳作用**は動物実験からみて**強い**と思われ、また**眠気などの副作用が強い**（ただし運転禁止はメジコンのみ）。

**6. その他のμ受容体刺激薬の構造も気になりますね**

**オキシコンチン(ｵｷｼｺﾄﾞﾝ)**：ﾓﾙﾋﾅﾝ系。鎮痛適応のみだが鎮咳作用もあり。**デュロテップ(ﾌｪﾝﾀﾆﾙ)**：ﾌｪﾆﾙﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ系。ﾓﾙﾋﾅﾝ系ではないがモルヒネの１００倍強い鎮痛効果。**セレキノン(ﾄﾘﾒﾌﾞﾁﾝ)、ロペミン(ﾛﾍﾟﾗﾐﾄﾞ)**：消化管のμ受容体刺激薬。

☛同じ受容体刺激なのに構造式は意外と違っているようです。

（終わり）

## 212)低血圧の治療薬と前立腺肥大　　(2018年1月19日)

ある薬局での話題。『前立腺肥大を伴う患者さんに低血圧用の薬(昇圧薬)が投与されましたが、疑義照会の必要性は？』という内容でした(実際はもっと込みいった患者さんでしたが・・・)。
そこで透析時などに限定されるドロキシドパも含めた４製剤で下記の項目で比較してみました。

### 1. 前立腺肥大との関係

低血圧の適応症(一様ではありませんが)をもつ４種の薬剤(先発の商品名で紹介)ですが、前立腺肥大症への注意はまちまちで、注意の重要度順に記載すると次のようになるでしょう。

**リズミック(禁忌)＞メトリジン(慎重投与)＞ドプス(副作用で尿閉)＞エホチール(注意無し)**

注意の重要度順、言い換えれば**副作用の強さ順**は**薬理作用の強さの順**を示すかもしれません。

ちなみに各薬剤の**薬理作用に基づく**禁忌ならびに慎重投与の数は下記のようになります。

| | エホチール | ドプス | メトリジン | リズミック |
|---|---|---|---|---|
| **禁忌** | **２** | **２** | **２** | **５** |
| **慎重投与** | ２ | ８ | ４ | １ |

☛禁忌の多さからもリズミックの作用の強さがうかがえます。

### 2. 昇圧作用の違い

昇圧の薬理作用と言っても細かな点で４つの薬の作用は違っています。昇圧作用は**①血管α１受容体刺激による血管収縮、②心臓β１受容体刺激による心拍出量増加**の２通りがあります。

**エホチール**：**②の作用が主？**　α、β両受容体刺激薬なので①と②の作用があるはずですが、血管β２受容体刺激による血管拡張作用もあるため、差し引き②が主な昇圧効果と考えられます。

**ドプス**：**①と②の作用**。全身に存在する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素によりノルアドレナリン(NA)に変換され作用。NAはαとβ１受容体を刺激しますが血管β２受容体への作用が弱いのが特長。

**メトリジン**：**①の作用**。活性代謝物デスグリミトドリンが血管α１受容体を刺激して血管収縮する。

**リズミック**：**①と②の作用**。神経終末でNA再取り込み抑制やNA分解抑制でNAの作用を強化する。

### 3. 前立腺肥大患者に尿閉を起こす機序の違い

膀胱周辺は交感神経と副交感神経の支配を受けており、今回の昇圧剤が関連する部位としては

**A.内尿道括約筋と前立腺に存在するα１受容体**（NAによる刺激で収縮）→蓄尿→尿閉につながる。

**B.膀胱排尿筋(膀胱本体)に存在するβ３受容体**（NAによる刺激で拡張）→蓄尿→尿閉につながる。

**エホチール**：**ＡとＢの作用**。本剤のβ３受容体への選択性は不明。前立腺肥大への注意等がないことからエホチールのαやβ刺激作用はNAそのものと比べ**実際は**弱いのかもしれない。

**ドプス**：**ＡとＢの作用**。NAへどれだけ**変換されるかの程度**が作用の強さを左右すると考えられNAの作用を純粋に強化するリズミックと比べると作用は弱いのかもしれない。

**メトリジン**：**Ａの作用**。尿道括約筋**α１受容体刺激の単独作用**に限定されるため、両方の作用をもつリズミックと比べると作用が弱いのかもしれない。

**リズミック**：**ＡとＢの作用**。末梢神経終末におけるNA濃度を増加(作用強化)してα１とβ３受容体への安定した作用になるため尿閉になりやすい傾向がでるのかもしれない。

**※なお上の記述は添付文書記載の結果から類推した内容で、実際の実験結果の内容ではありません。**

### 4. 前立腺肥大患者への低血圧治療薬の疑義照会

原則とおり禁忌(リズミック)は疑義照会、慎重(メトリジン)は患者への注意・観察もしくは尿閉の既往があれば場合よっては疑義照会といったところでしょうか？

**次に低血圧治療薬の一覧表を示しておきます。**

| 一般名 | エチレフリン | ドロキシドパ | ミドドリン塩酸塩 | アメジニウムﾒﾁﾙ硫酸塩 |
|---|---|---|---|---|
| 商品名(先発) | エホチール錠 | ドプス OD 錠、細粒 | メトリジン錠、D 錠 | リズミック錠 |
| 先発ﾒｰｶｰ | サノフィ | 大日本住友 | 大正富山 | 大日本住友 |
| 適応症 | 本態性低血圧、症候性低血圧、起立性低血圧 | 起立性低血圧(ジャイドレーガー症等①、血液透析患者) | 本態性低血圧、起立性低血圧 | 本態性低血圧、起立性低血圧、透析時血圧低下 |
| 前立腺肥大/禁忌 | 無し | 無し | 無し | **残尿を伴う前立腺肥大の患者<br>(尿閉のおそれ)** |
| 前立腺肥大/慎重 | 無し | 無し | **前立腺肥大を伴う排尿困難者<br>(排尿困難の悪化)** | ― |
| 泌尿器の副作用 | 無し | 0.1%未満；頻尿、尿閉 | 0.1%未満；頻尿。不明；排尿困難 | 0.1～5%未満；排尿障害 |
| 昇圧の薬理作用 | ・エチレフリンは**α、β受容体の両受容体を刺激**。<br>・心臓β1 刺激による**心拍出量増加**による血圧上昇。<br>・α1 刺激(血管収縮)とβ2 刺激(血管拡張)の寄与もあり**末梢血管抵抗が減弱**し循環改善につながる作用もあり。 | ・全身に存在する芳香族Lｱﾐﾉ酸脱炭酸酵素によりノルアドレナリン(NA)に変換され作用。<br>・ノルアドレナリンが**血管α1 刺激**して血管を収縮、**心臓β1 刺激**による心拍出量増加し昇圧する。 | ・体内で脱ｸﾞﾘｼﾝ化されたデスグリミドドリン(DMAE)が**血管α1 受容体を刺激**して血管を収縮し昇圧する。<br>・β受容体刺激作用はない。 | ①ノルアドレナリン神経終末への再取り込み阻害。<br>②神経終末におけるノルアドレナリン不活性化抑制。<br>☛①と②の機序でノルアドレナリンが**血管α1、心臓β1 受容体刺激**して昇圧する。 |
| BA | 55% | 70% | 100% | 53% |
| fu<br>真 fu=fu/BA | 7%<br>真 fu=12.7% | 15%<br>真 fu=21% | 未：3.0～4.4%<br>DMAE：31.8～42.8% | 33～42%<br>真 fu=71% |
| 排泄・消失型 | 肝消失型 | 肝消失型<br>透析で一部除去 | 腎排泄型(重篤腎障害 t1/2 延長) | 腎排泄型。透析で一部除去<br>腎障害時注意記載無し |
| 代謝関連 | ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸/硫酸抱合。CYP 記載無 | NA&3 ﾒﾄｷｼ体。CYP 不詳。 | CYP 記載無 | 硫酸抱合。CYP 記載無 |
| Tmax／t1/2 | 約 0.5h／約 2.5h | 2.6h／2.0h | DMAE：1.5h／2.4h | 2.7h／13.6h(β相) |
| 用法 | 1 日 15～30mg 分 3 | ①1 日 300~600(900mg 迄)分 3 | 1 日 4mg(8mg 迄)分 2 | 1 日 20mg 分 2 |

fu：尿中未変化体排泄率、BA：バイオアベラビリティー、Tmax：最高血中濃度到達時間、t1/2：血中濃度半減期

## 209) 血中濃度シミュレーション　（2017 年 12 月 27 日）

最近、立て続けに２件、血中濃度の経緯を知りたいという質問がありました。実際に測定できないのであくまでも推論（シミュレーション）での検討になるわけですが、ここでは**Ｑｆｌｅｘ**という血中濃度シミュレーションの無料ソフトを利用して検討しました。

薬物がその時の薬物量に比例して吸収、消失が行われるとすると、その時の血中濃度Ｃは下記のような奇天烈な式で表されます。Qflex ではこの式に基づいた血中濃度パターンを導きだしてくれます。

ここでは詳細を省き、とりあえず必要なパラメーターを代入したとして話を進めていきます。

$$C = \frac{F \cdot Dose \cdot Kab}{Vd\ (Kab - Kel)} \cdot \left(e^{-Kel \cdot t} - e^{-Kab \cdot t}\right)$$

F:ﾊﾞｲｵｱﾍﾞﾗﾋﾞﾘﾃｨｰ、Dose:投与量、Kab:吸収速度定数、Vd:分布容積、Kel:消失速度定数、t:投与後時間

**1. カルデナリンを１日２回から１日１回に変更すると血中濃度はどのように変化するか**

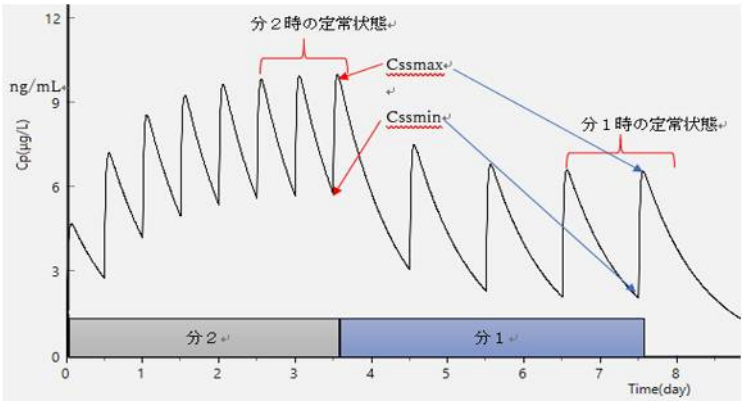
**①最初の処方：　カルデナリン 0.5mg 錠　　１回１錠、１日２回朝夕食後**

☛カルデナリンは本来１日１回製剤なので１日２回では適応外処方になるのですが、夜間の不眠があり、どうやらカルデナリンが被偽薬となり、夕食後をやめることになりました。

**②次の処方：　　カルデナリン 0.5mg 錠　　１回１錠、１日１回朝食後**

☛１日量が半分になりましたから当然、血中濃度は低くなります。どのようなパターンに変化するかを大まかに知りたいというのが今回の質問の主旨でした。

☛Qflex に適宜数値を入れてシミュレーションカーブを描くと下記のようになりました。




**①１日２回の場合**

定常状態の最高血中濃度：9.95ng/mL
定常状態の最低血中濃度：5.73ng/mL
定常状態の平均血中濃度：7.84ng/mL
定常状態時の血中濃度幅：4.22/ng/mL

**②１日１回の場合**

定常状態の最高血中濃度：6.53ng/mL
定常状態の最低血中濃度：2.08ng/mL
定常状態の平均血中濃度：4.31ng/mL
定常状態時の血中濃度幅：4.45/ng/mL

1. 本来、１日１回の薬を１日２回で服用すると定常状態での血中濃度の上下動の幅が狭くなる傾向がでて、**より安定した血中濃度を保てる**ようになります。血中濃度と降圧作用に比例関係があるならば、**より安定した血圧推移を維持**することも可能です。今回は逆なので血中濃度の振れ幅がより大きくなり血圧の変動が大きくなるかもしれません。本来、血圧の変動が大きいことは体にとって良くありませんが、**もともと１日１回製剤**なので気にしなくてもよいかもしれません。
2. 今回、１日１回に変更した際に１日量を倍量にしていないため、１日の平均血中濃度が約５０％近くまで下がっており、**降圧効果自体が期待できない**可能性があります。

といったところでしょうか？

**2.普段から１日１回の高血圧の薬を服用している患者さんがいたが、どうかすると一時的に血圧が高くなる傾向があるようで、血圧１５０mmHg を越えたらアダラートＬ錠を頓用で服用するようにとい**

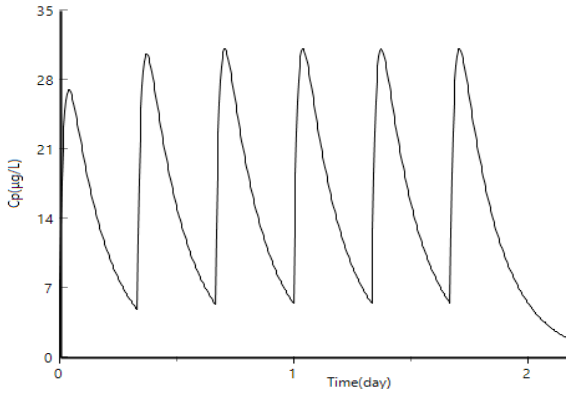
**う処方箋がでました。アダラートＬ錠を頓用で服用するのは意味があるのか？**

アダラートＬ錠は徐放性製剤で、徐々に成分が放出され吸収され血中濃度をある程度維持して１日２回の服用で安定した血圧を維持できるという製剤です。つまり徐々に吸収されるので**血中濃度の早い立ち上がりが期待できず頓用には向かない**のではないかという疑問につながります。

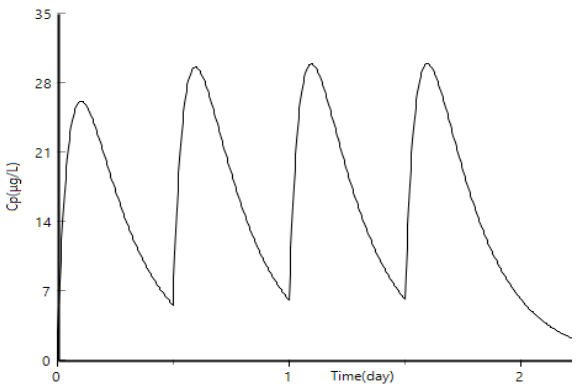
昔、速効性を期待して速効性アダラート Cap を舌下投与やかみ砕き投与で頓用利用していましたが、急激な血圧低下がかえって危ないため、今ではその使用は禁じられています(添付文書にも記載あり)。

そこで速効性アダラート Cap１０ｍｇと持続性アダラートＬ錠１０ｍｇを２日連続服用した際の相違を Qflex でシミュレーションして、頓用にするとどうなるかを考えてみました。

**【カプセル剤（速効性）】**




**【Ｌ錠（持続性）】**




上記のシミュレーションカーブから各血中濃度を読み取ると下記のようになります。

| 品名 (10mg) | 用法 | Tmax | t1/2 | ２回目 Cmax | ２回目 Cmin | Cmax/ Cmin | 変動/ 1h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アダラート Cap | １日３回 | 1.0h | 2.4 時間 (β) | 31.1 | 5.34 | 5.8 | 0.73 |
| アダラートＬ錠 | １日２回 | 2.5h | 3.5 時間 | 29.3 | 6.02 | 4.9 | 0.41 |

**<u>①アダラート Cap</u>**

Tmax と t1/2 がＬ錠より短い分、上下動の幅(Cmax/Cmin)が大きく、かつ１時間あたりの変動幅(変動/1h)も持続性と比べると約１．８倍(0.73÷0.41)大きく、血中濃度が早くあがり、効果発現も早いことがうかがえます。

**頓用使用の場合は第１のピークのみで考える**ことになりますが、鋭いピークの立ち上がりからも速効性を期待できそうですが、危険を伴う血圧低下も起こりそうです。

**<u>②アダラートＬ錠</u>**

速効性カプセル剤と比べると緩やかなピークの立ち上がりですが、１日１回製剤(**アダラートＣＲ錠**)と比べると、**思いのほか鋭い立ち上がり**の印象もあります(ＣＲ錠の図は略)。ちなみにニフェジピンの降圧作用における**最低有効血中濃度は 12ng/mL** とされています(アダラートのインタビューフォームより)。そして、アダラートＬ錠の添付文書から 12ng/mL を越すのは**０．５時間から１時間の間**と読み取れますのでアダラートＬ錠を**頓用で利用しても１時間前後で効果が現れてくる**計算になります。

アダラートカプセルによる急激な血中濃度の上昇が急激な血圧低下を招くのでダメだとすれば、緊急性高血圧でない限り、血中濃度を急激には上げないが、と言って、さほどゆっくり上げる訳でもない**アダラートＬ錠を頓用で利用するのもあり**かもしれません。

**（終わり）**

☞2024 年 6 月現在、先発薬のアダラートはＣＲ錠のみ販売されており、ジェネリック薬では速効カプセル、Ｌ錠、ＣＲ錠が販売されています。

**なお、次の 210)と 211)は過去の振り返り版になるため省略して 212)になります。**

## 208）キサンチンオキシダーゼ阻害薬のあれこれ　（2017 年 12 月 18 日）

先日、三和化学の方とお話する機会があり、いろいろと質問した中での回答と自分なりに調べてみた結果を報告してみます。

### (1) キサンチンオキシダーゼ阻害薬一覧

キサンチンオキシダーゼ阻害薬としては現在、**アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキスタット**の３種類が販売されており、その特徴は次の一覧に示したとおりになります。

| 一般名 | アロプリノール<br>(活代)オキシプリノール | フェブキソスタット | トピロキソスタット |
|---|---|---|---|
| **商品名(先発薬)** | **ザイロリック** | **フェブリク** | **ウリアデック**<br>**トピロリック** |
| **半減期** | (未)　1.6 時間<br>(活代)17.1 時間 | 6.2～7.3 時間 | 4.56～7.49h |
| **投与回数** | １日２～３回 | １日１回 | １日２回朝夕 |
| **定常状態有無(τ/t1/2)** | 8÷17.1=0.47：有り | 24÷6.8=3.5：微妙 | 12÷6=2：有り |
| **代謝** | 全身のｷｻﾝﾁﾝｵｷｼﾀﾞｰｾﾞにより ｵｷｼﾌﾟﾘﾉｰﾙになる | 複数 CYP<br>複数 UGT | 主に UGT1A9 による<br>グルクロン酸抱合 |
| **排泄** | 腎排泄型 | 肝消失型 | 肝消失型 |
| **尿中未変化体排泄率** | ｵｷｼﾌﾟﾘﾉｰﾙで 40%排泄 | ４％未満 | 0.1%未満 |
| **ﾊﾞｲｵｱﾍﾞｲﾗﾋﾞﾘﾃｨ** | 67～90% | 吸収率：84～92% | 吸収率：76.8%以上 |
| **分配係数 Po/w** | pH1.2：0.24<br>pH6.0：0.33<br>☛水溶性 | pH1.2：4.9<br>pH7.0：1.6<br>☛脂溶性 | pH2.0：logP=1.18<br>pH7.0：logP=1.41<br>☛脂溶性 |
| **pKa** | 9.34 | 記載無し | pKa1：3.88(ﾋﾟﾘｼﾞﾙ基)<br>pKa2：6.97(ﾄﾘｱｿﾞﾘﾙ基) |
| **骨格** | プリン骨格 | 非プリン骨格 | 非プリン骨格 |
| **XO 特異性** | 非選択性 | 選択性 | 選択性 |
| **阻害形式** | 記載無し | 混合型 | 競合型 |
| **痛風発作誘発（IF）** | 0.35%(5.8%,8.3%*) | 10.2% | 10.0% |

＊フェブリク、ウリアデックの臨床治験時での対象薬アロプリノールの頻度

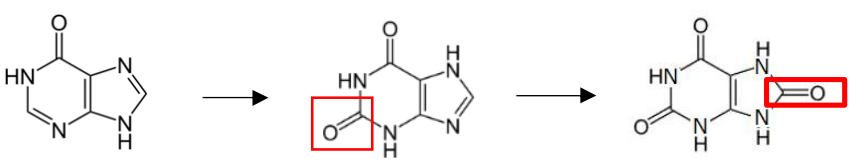
### (2)キサンチンオキシダーゼ（XO）とは

・キサンチン酸化還元酵素(XOR)とも呼ばれる酵素で、条件によって基質を酸化もしくは還元する。
・キサンチンオキシダーゼの分子量は約３０万と大きく、分子内に２個のモリブデン(Mo)原子と８個の鉄原子が含まれ**モリブデン原子が酵素活性の中心**となり、鉄原子は電子の移動に関係している。
・キサンチンオキシダーゼは主に肝臓、小腸、**腎臓**および**血管内皮**などの組織に存在する。
・反応形式は下記のとおりで、各基質の１か所の C-H を C=O へと酸化する。また、**酸素**を電子受容体とするため**過酸化物**が産生する。

ヒポキサンチン+$H_2O$＋$O_2$　⟷　キサンチン+$H_2O_2$

キサンチン＋$H_2O$+$O_2$　⟷　尿酸+$H_2O_2$

**ヒポキサンチン**　　**キサンチン**　　**尿酸**



☛過酸化物の存在が組織損傷を引き起こすため、特に血管内皮細胞での**過剰な**キサンチンオキシダーゼ活性の存在は心血管イベントの発生、腎臓でのその存在は腎障害の悪化につながる。

・キサンチンオキシダーゼは酸化型($Mo^{6+}$)の時にキサンチンと結合し尿酸に変換させ、自らは還元型($Mo^{4+}$)になり尿酸を離す。やがて酵素は再酸化されて $Mo^{6+}$に戻り、その酵素の寿命が尽きるまで繰り返し尿酸を合成し続ける。

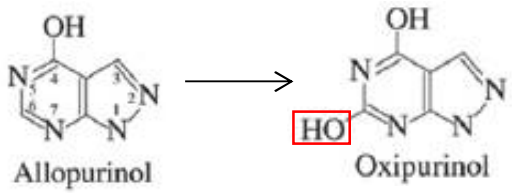
・キサンチンオキシダーゼの**寿命**は約**３６時間**と言われている。

**⑶ キサンチンオキシダーゼ阻害薬の特徴**

**①ザイロリック**

**【阻害の形式】**

アロプリノールは**酸化型キサンチンオキシダーゼ**($Mo^{6+}$)と**結合**し、酸化されて**オキシプリノール**に変換されると同時に**還元されたキサンチンオキシダーゼ**の $Mo^{4+}$と**共有結合**をする。この間、キサンチンはキサンチンオキシダーゼに近づけないため尿酸に変換されない。




しかし、$Mo^{4+}$は**３時間程度**で半分が $Mo^{6+}$へと**再酸化**される(半減期２～３時間)。**オキシプリノール**は酸化型の $Mo^{6+}$とは結合できないため**キサンチンオキシダーゼから離れて**しまう。一旦、酵素から離れたオキシプリノールは再酸化されたキサンチンオキシダーゼ($Mo^{6+}$)とは結合できなくなる。

その結果、オキシプリノールの血中濃度半減期は**１７時間**と長いが、酵素と離れてしまったオキシプリノールは血中にどれだけ残っていても効果はないことになる。

アロプリノールの効果は**オキシプリノールとキサンチンオキシダーゼが結合している時間**に相関するため、**１日２～３回**の頻度で薬を**補給しつづけないと効果が維持できない**わけである。

ときおり、１日１回の処方もみられるが同じ１日量であれば少なくとも１日２回投与にした方が効果的かもしれない(臨床データは検索していない)。

**【副作用関連】**

アロプリノールが核酸のプリン骨格を有しているため、免疫系細胞の核酸代謝に何らかの影響を及ぼし、スティーブンジョンソン症候群のような重篤な皮膚障害、肝障害、血小板減少症を引き起こすとされています。

プリン代謝酵素はキサンチンオキシダーゼばかりではなくグアニンデアミナーゼ、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT) 及びプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）などがあり、アロプリノールはこれらの酵素を広く阻害する可能性があるため副作用の範囲も広がり、**非選択性**として分類されています。

**重大な副作用：中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剝脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害、過敏性血管炎、ショック、アナフィラキシー、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症、劇症肝炎等の重篤肝障害、黄疸、腎不全、腎不全増悪、間質性腎炎、間質性肺炎、横紋筋融解症**と発売されて長い歴史がある以上に重大な副作用が多いように感じられます。

**②フェブリク**

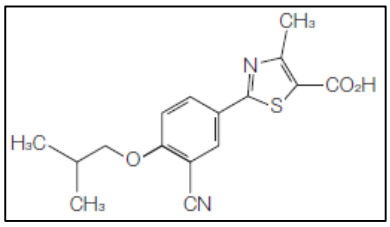
**【阻害形式】**

キサンチンオキシダーゼの**活性中心部分のポケット状の部分**に、すっぽりと入り込み基質のキサンチ

ンが入り込むのを邪魔する。

フェブリクは活性中心の**モリブデン**(Mo)と**共有結合はせず**、酵素の活性中心周辺にあるアミノ酸との**水素結合、疎水結合、π－π相互作用**などにより**酵素と強力に結合**している。したがって酵素の酸化型($Mo^{6+}$)、還元型($Mo^{4+}$)にかかわらず**常に**強く結合している。

その結果、フェブリックはキサンチンオキシダーゼが**分解するまで効果が続く**と考えられている。**キサンチンオキシダーゼが分解される時間**はおよそ**３６時間**とされているので、半減期７時間と短く定常状態がほぼ無いタイプの薬ですが**１日１回投与**でも十分に効果が期待できるようです。




IF によると混合型阻害とあるので、基質と酵素の結合形式が、「フェブリクーXO」と「フェブリクーキサンチンーXO」の２種類があり、それぞれが一定の率で解離している。その解離率が小さいため阻害作用も強くなっている。

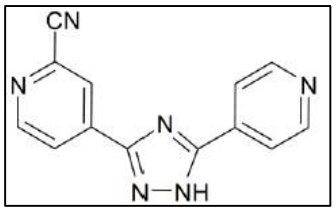
**【副作用関連】**

**重大な副作用**：**肝機能障害**(肝消失型薬剤のため、肝機能障害を起こす可能性がある)、**全身性皮疹**などの過敏症

**③ウリアデック/トピロリック**

**【阻害形式】**

フェブリクと同様にキサンチンオキシダーゼの**活性中心のポケット**に入り込み、基質キサンチンの侵入を阻止する。活性中心に存在する複数のアミノ酸残基と**水素結合、疎水結合、π－π相互作用、ファンデルワースカ**などにより結合すると共に、アロプリノールと同様に活性中心の**$Mo^{4+}$と共有結合**をするため、阻害形式はアロプリノールとフェブリクを合せたような形式になる（ハイブリット型とも呼ばれている）。




IF では競合型阻害とあるので、基質と酵素の結合形式が「ウリアデックーXO」で、一定の率で解離しており、その解離率が小さいため阻害作用も強い。

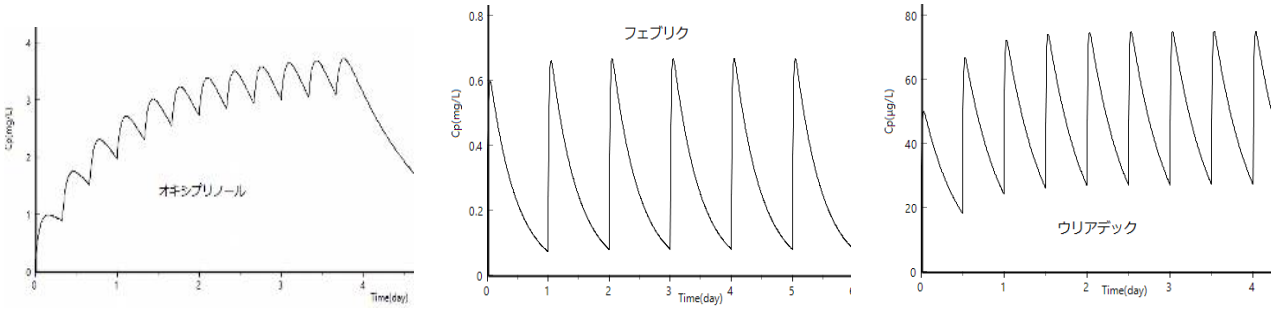
一方、酵素の残存活性から求めた**解離半減期は約２０時間**との報告があるため、キサンチンキナーゼの寿命に効果時間を依存するフェブリクと比べると、ウリアデックはキサンチンオキシダーゼから**若干離れやすい**可能性が示唆されます。また臨床試験から１日１回投与より**１日２回の投与の方が効果が高い**とされているのもフェブリクより酵素から若干離れやすそうなところが関係しているかもしれない。

**【副作用関連】**

**重大な副作用**：**肝機能障害**(肝消失型薬剤のため、肝機能障害を起こす可能性がある)、**多形紅斑**

**(4) キサンチンオキシダーゼ阻害薬の血中濃度パターン(シミュレーション)**

各薬剤の血中濃度パターンを示すと下記のようになります。




ザイロリックの活性代謝物**オキシプリノール**は１日３回とすると**３日後に定常状態**となる。**フェブリ**

**ク**は１日１回で**定常状態がなく**、**ウリアデック**は１日２回で**１日半後に定常状態**となる。

これらの薬が**血中濃度と薬効が相関する薬**と考えるとザイロリックは３日後に安定した効果が出て血中濃度の振れ幅も少ないので効果も安定する。フェブリックは定常状態がないので、その日の内から効果が出るが血中濃度の振れ幅が大きいので効果に日内変動がある。一方のウリアデックは多少なりとも定常状態が存在し血中濃度の振れ幅もフェブリックより少ないためより安定した効果が期待できるという話となる。

しかし、前項までの考察では、これらの薬剤の本来の薬理作用であるキサンチンオキシダーゼの**阻害作用は酵素の活性中心との結合力と酵素の寿命（３６時間）に依存するため、必ずしも血中濃度に依存しない**と考えられます。

ただ、次々と新たに生合成されてくるであろうキサンチンオキシダーゼへの阻害を考えると、この血中濃度のパターンにも意味があると思われ、その結果としてフェブリクは血清尿酸値の変動幅が大きく、アロプリノールとウリアデックは血清尿酸値の変動幅が小さくなる傾向がでてくるのではないかと予想できます。

**血清尿酸値の大きな変動**は関節に沈着した尿酸結晶が剥がれて反って**痛風発作を誘発**することが知られているので、痛風発作誘発はフェブリク＞ウリアデック＞ザイロリックと予測されますが、インタビューフォーム等の痛風発作誘発報告を見る限り、フェブリク≒ウリアデック＞ザイロリックとなっていました(1ｐの表参照)ので、フェブリクとウリアデック間での血中濃度の変動幅の差の影響は無いと考えられます。

また、これらの薬に血中濃度依存性の**副次的な作用**があるならば、それによる副作用が上記の下線部の要領で発現するでしょう。

### ⑸ キサンチンオキシダーゼ阻害薬の臓器保護効果とは

近年、キサンチンオキシダーゼ阻害薬の臓器保護作用が報告されているので、最後にそれについて概略を示しておきます。

**冠動脈疾患**時に**キサンチンオキシダーゼ活性の上昇**、**腎機能障害を伴う高血圧**の**心血管イベントをアロプリノールが抑制傾向**をしめすという報告があり、さらにトピロキソスタットが腎障害時のアルブミン尿を抑制するなど、単に尿酸値を下げるだけではない他の臨床効果が指摘されています。

その効果はおそらくキサンチンオキシダーゼの反応によって産生される過酸化物による**酸化ストレス**をアロプリノールなどのキサンチンオキシダーゼ阻害薬が抑制するためだろうと推測されています。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬やＡＣＥ阻害薬ならびにスタチン系薬で心血管イベントを十分に抑制しているにも関わらず、イベントを抑制できない事例も発生しており、その際には何らかのリスクが残されている(これを**残余リスク**とよぶ)のではないかと言われていますが、この原因の一つにキサンチンオキシダーゼ活性の亢進による酸化ストレスの上昇が上げられています。

血管内皮細胞や腎臓でのキサンチンオキシダーゼ活性を抑制することが重要とされ、今後のキサンチンオキシダーゼ阻害薬の付加的な効果が期待されているようです。

（終わり）

**【参考資料など】**

山本雄一郎：薬局で使える実践薬学、日経 BP 社(2017 年)
各薬剤のインタビューフォーム(IF)および審査報告書申請資料概要
三和化学情報担当者
岡本研ら：蛋白質核酸酵素、Vol49. 625~633(2004 年)
Terawaki H, et al. Clin Exp Nephrol. 2013;17:549-553.

## 207)スタチン系と制酸剤やイオン交換樹脂剤との相互作用　　（2017年12月1日）

今回もある薬局を訪問していた時に出た話題です。スタチン系は現在６種類が販売されていますが、その添付文書の相互作用で、制酸剤と(具体的にはマーロックスになるのですが)、同時に併用すると血中濃度が半分に低下するというので**クレストールのみ**が**併用注意**となっています。

さらに陰イオン交換樹脂であるコレバインやコレスチミドとの併用では、**ローコール、リピトール、リバロで併用注意の記載**がありますが、他の３剤では併用注意の記載がありません。構造でも６剤にさほど変わりが無いと思えるのですが、一体、何故このような違いがでるのでしょうか？

今回は各先発メーカーさんのお問合せ係に、私のお付き合いのある薬局さんの名前を使って確認をしてみました（私の会社の名前を言ってもどこ？と怪しまれるかもしれませんので・・・）・

**（1）添付文書の相互作用の記載と物性についてのまとめ**

**Al&Mg**：水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの合剤との相互作用で注意のあるスタチンはクレストールのみとなります。制酸剤の具体的な製品はマーロックス®になります。

**樹脂**：コレステロール低下作用のある陰イオン交換樹脂コレスチラミンやコレスチミドとの併用。具体的な表現としてはローコール：コレスチラミン等、リピトール：陰イオン交換樹脂、リバロ：コレスチラミンという表記になります。

| 先発薬 | メバロチン | ローコール | リポバス | リピトール | クレストール | リバロ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 成分名 | ﾌﾟﾗﾊﾞｽﾀﾁﾝ Na | ﾌﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ Na | ｼﾝﾊﾞｽﾀﾁﾝ | ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ Ca | ﾛｽﾊﾞｽﾀﾁﾝ Ca | ﾋﾟﾀﾊﾞｽﾀﾁﾝ Ca |
| Al&Mg | 注意無 | 注意無 | 注意無 | 注意無 | **注意有** | 注意無 |
| 樹脂 | 注意無 | **注意有** | 注意無 | **注意有** | 注意無 | **注意有** |
| ﾒｰｶｰ | 第一三共 | 田辺三菱 | ＭＳＤ | アステラス | アストラゼネカ | 興和 |
| logP | - 0.33 | 1.74 | 5.04 | 1.21 | - 0.30 | 1.50 |
| pKa | 4.6 | 4.34 | 解離基無し | 4.2 | 4.6 | 4.40&5.36 |
| 水溶性 | 溶けやすい | やや溶けやすい | ほとんど溶けない | 極めて溶けにくい | 溶けにくい | 極めて溶けにくい |

上記のようにまとめるとAlとMg合剤との併用注意はクレストールのみで、陰イオン交換樹脂との併用注意は６成分中３成分となっていることがはっきりと分かります。

**（2）各メーカーへの確認事項（以下、AlとMgは制酸剤と表記します）**

| | |
|---|---|
| **メバロチン** | **制酸剤**：報告がない<br>**樹脂**　：併用により40～50%血中濃度低下報告はあるので、併用には注意必要。 |
| **ローコール** | **制酸剤**：海外、国内を含めて報告がない<br>**樹脂**　：添付文書の通り。血中濃度低下あり３時間ずらして投与。 |
| **リポバス** | **制酸剤**：国内外で報告がない。構造上も相互作用を疑わせる問題はない。<br>**樹脂**　：ラット(ｼﾝﾊﾞｽﾀﾁﾝ 500mg/kg、ｺﾚｽﾁﾗﾐﾝ 600mg/kg の大量投与で AUC50%減)。臨床では併用でむしろ LDL コレステロール低下効果あり。☞表外の※ |
| **リピトール** | **制酸剤**：国内報告無し。海外(10mg1 日 1 回、ﾏｰﾛｯｸｽ 30mL1 日 4 回 15 日間併用、ｽﾀﾁﾝ単独と比較。AUC33%減、Cmax34%減の報告あるも脂質低下に影響無し)<br>**樹脂**　：添付文書の通り。血中濃度 25%低下するも LDL 低下率はむしろ大きい。 |
| **クレストール** | **制酸剤**：血中濃度 50%低下。理由について→３）<br>**樹脂**　：コレスチミドとの併用では併用注意に至るほどの吸収低下はない。 |
| **リバロ** | **制酸剤**：報告はなく、注意は必要無しと考えている。<br>**樹脂**　：添付文書の通り。時間をあけて投与。 |

※スタチンの最終的な作用はLDL受容体の発現になります。そのLDL受容体は一旦合成されると

ある程度長持ちして再利用されることが知られています。この仕組みがスタチン吸収阻害があっても効果継続になる理由かもしれません。

**(3) クレストールがマーロックスにより吸収抑制する理由**

詳細は分かっていないのが現状で、以下のような推論レベルだそうです。

①消化管内で Mg イオン等と結合して非吸収体となる。☛何らかの構造上の特徴が関係するのか？

②消化管内 pH 上昇でクレストールのイオン化が進み吸収が減少する。

☛クレストールの pKa と他のスタチンの pKa を比較しても大きな差はないので苦しい推論か。

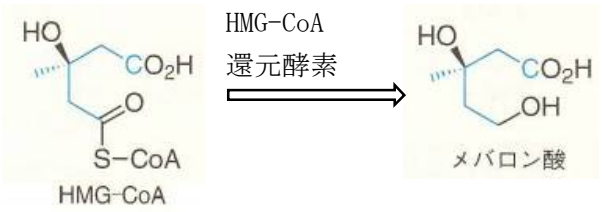
③制酸剤で消化管運動が亢進され吸収が遅れる。

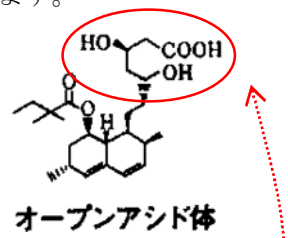
☛どのスタチンでも共通の話になるので、これも苦しい推論か。

**(4) 各スタチンの構造上の特徴**

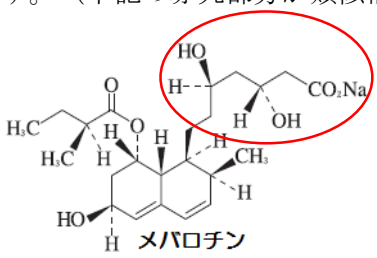
制酸剤との相互作用の推論で最もらしいのは３）①の金属イオンとの結合のようです。

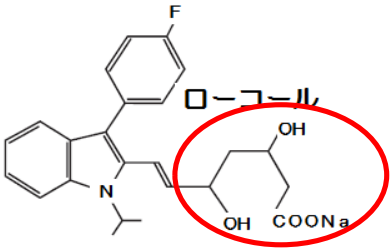
コレステロールは肝臓においてアセチル CoA から２０数段階の反応を経て生合成されますが、その律速段階酵素として HMG-CoA 還元酵素が知られ、スタチンはその酵素を阻害します。

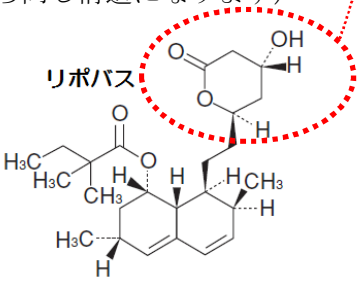


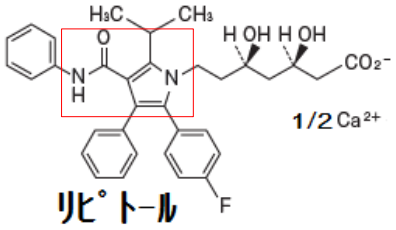



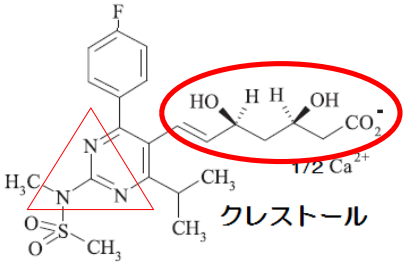

スタチンの構造には HMG-CoA 還元酵素の**基質 HMG-CoA** と**生成物メバロン酸**の構造に類似する部分（**3,5 ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼﾍﾌﾟﾀﾝ酸**構造）があり、そこが酵素の活性化部位にはまり競合的な阻害作用を示すとされています。（下記の赤丸部分が類似構造：但しリポバスは活性代謝物となってから同じ構造になります）

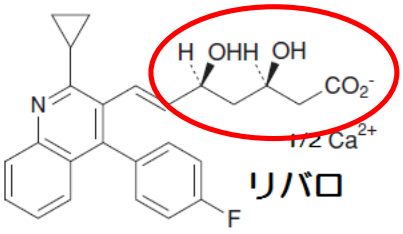



さて、クレストールには Mg や Al に結合しやすそうな部位はあるでしょうか？**金属イオンの正電荷**に対して一般に**非共有電子対**（N、O、F 等）が配位して**キレートを形成**するとされます。**窒素**が近隣に**３つ存在**しているは**クレストール**になります。**リピトール**も**２つの窒素と１つの酸素**が何気に近くにあるようです。ニューキノロンと金属では隣接する２つの酸素原子がキレートを形成していましたので、あり得ない話ではないかな？と思う次第です（PASkaraNews102 号参照）。

（終わり）

## 206）リズム＆レート　（2017 年 11 月 27 日）

音楽の世界ではリズム＆ブルース（R&B）という分野がありますが、それとは全く関係のないお話になります。

**(1)リズム（Rhythm）とは**

ライトハウス英和辞典第４版(研究社)によると、意味は①リズム・律動・調子、②リズミカルに動けること・のりの良さ、③周期的な動き・周期性とあります。

**(2)レート（Rate）とは**

同じ英和辞典によると、意味は①率・割合、②速度・進度、③料金・値段、④等級とあります。

**(3)心臓の動きでのリズム＆レートとは**

ここから、ある薬局の薬剤師の質問からの本題に移っていくのですが・・・先ほど一般的な語彙説明をしましたが、**心房細動**の治療の場面で、**リズムコントロール**とか**レートコントロール**という言葉が出てきます。この時のリズムとレートの意味はなんでしょうか？

**①リズム**

心房細動でのリズムの意味は**③の周期的な動き**を表していると考えてよいでしょう。つまり**心電図上の正常な波形**を意味しています。心房細動では心電図上で特徴的な波形を示します。たとえば**細動波**と呼ばれるランダムな小波が特徴になります。

したがって、**リズムコントール**とは**心房が示す異常な波形**を正常な波形に戻すという治療法になります。

**②レート**

心房細動でのレートの意味は**②の速度**になるでしょう。具体的には**心拍数**、つまり１分間に心臓の**心室が何回収縮したか**を反映します。

心房細動が示す高頻度の心房の興奮はそのまま心室に伝わるのではなく、房室結節を通過する際に、ある程度徐波されます。そして、その程度よって次の３つのタイプに分けられます。

1)　＜５０回/分　　：遅い心室応答
2)　５０～１００回/分：中等度の心室応答
3)　＞１００回/分　　：早い心室応答

したがって、**レートコントロール**とは**心室が示す早い心拍数**を抑制する治療法になります。

**(4)リズムコントロールとレートコントロールの具体的な治療法**

リズムコントロールとレートコントロールの違いは、**治療対象が「心房」なのか「心室」なのか**と極論できそうです。

**①リズムコントロールの治療法**

**・薬物療法**：

心房細動を止めるための除細動を抗不整脈薬の**Ｉａ群**(ジソピラミド、シベンゾリン)、**Ｉｃ群**（ピルシカイニド、フレカイニド、プロパフェノン）、**Ⅲ群**（アミオダロン）、**Ⅳ群**（ベプリジル；特に７日以上、心房細動が続く時）でします。

☛Ｉｂ群（メキシレチン）は上室性頻脈への抑制作用は弱いため選択されません。

☛**心不全を伴う心房細動**では**Ｉ群**はＮａチャネル遮断、**Ⅳ群**はＣａチャネル遮断がそれぞれ**心臓収縮力を低下**するので**禁忌**になります。一方、Ⅲ群アミオダロンのＫチャネル遮断作用は心臓の収縮力自体には影響を及ぼしにくいとされます。

**・カテーテルアブレーション**：

薬剤で除細動が不可能な場合は心房内で異常な信号を発生している部分を焼きつぶすカテーテルア

ブレーションという処置が利用されるケースもあります。

**②レートコントロールの治療法**

心拍数の１１０/分未満を目標にして、Ⅱ群のβ遮断薬、Ⅳ群の非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬(ベラパミル)、ジゴキシンなどの薬が利用されます。心房細動は手つかずになりますが、心拍数を軽減するので患者さんは動悸の軽減を感じると言われます。**抗凝固薬の併用は必須**です。

- **β遮断薬**：洞結節、房室結節ならびに心筋に存在するβ1 受容体を遮断して心拍数を低下させますが、心不全併発時にも心不全の適応をもつ**カルベジロール**や**ビソプロロール**を少量から利用すると良いとされています。
- **ベラパミル**：房室結節に存在する Ca チャネルを主に抑制するため房室伝導を抑制し上室性の心房細動に適応をもち心拍数を低下させます。心筋 Ca チャネル抑制による心収縮力低下作用もあるため、心不全(左室の駆出力が４０％未満)を伴う場合には禁忌扱いとなります。
- **ジゴキシン**：副交感神経を間接的に刺激し心拍数を低下させます。心不全を伴う心房細動での大規模ランダム化試験がなく解釈が難しいとされているものの、プラセボと比べてわずかに心不全入院患者数を減少させるという報告があります。ジゴキシンの利用には様々な制約が多く、今では第一選択薬ではなくなっていますが、心収縮力を変えない、むしろ増強させるため第二選択薬として位置はキープしているようです。
- **アミオダロン**：本来リズムコントロールに利用されますがβ遮断作用も有しているため、他剤無効例でレートコントロールにも利用されるようです。

**⑸ リズムコントロールとレートコントロールではどちらが優れた治療法か**

**①CAST1 試験（1991 年）：心室性不整脈抑制でⅠ群抗不整脈薬投与。**

・予後が不良であったが、心房細動にはリズムコントロールが優れているとされ続けた。

**②AFFIRM 試験（2002 年）：５年後の累積死亡率で評価。**

・レートコントロール群がリズムコントロール群よりわずかに死亡率が低い傾向を示し、有害事象による入院がリズムコントロール群に多かった。

**③DeDenus らのメタ解析（2005 年）：2000 年代前半に実施された複数の比較試験を解析。**

・全死亡と虚血性脳梗塞発症評価で、レートコントロール群とリズムコントロール群で統計学的に差はなかった。

**④他の報告**：

・発作性心房細動患者に定期的にレートコントロール薬を投与しても頻拍を十分に抑えきれない例があり、リズムコントロールの方のＱＯＬが良かったという報告がある。

・逆に定期的にリズムコントロール薬を投与しても発作が起こった際にレートコントロール薬を投与すると症状が緩和できるという報告がある。

**【結論】**

以上の報告などから、レートコントロールもリズムコントロールも臨床効果に差がないので**患者さんのＱＯＬに応じた適切な個別対応が妥当**というのが結論のようです。

さらにレートコントロール薬とリズムコントロール薬の併用例も症状のある発作性心房細動で１９．１％、症状のある慢性心房細動で１１．８％という報告があり、心房細動の治療は単独療法とは限らないという現状もあります。　（終わり）

**【参考資料】**

・赤尾昌治編：心房細動の診かた、2017 年、羊土社
・伊達太郎談話：ドクターサロン５７巻３月号、2013 年、キョーリン製薬

## 205) 血液透析と腹膜透析　（2017 年 11 月 21 日）

ある薬局での学習会の時に、腹膜透析では常に透析液が腹腔に貯留され時間になったら廃棄され、さらに継続的に透析が行われるので、腎排泄型薬剤の投与量はあまり考慮しなくても良いのではないかという話題がでました。その質問に対する回答例を紹介したいと思います。

ここでいう腹膜透析とは持続的携行式腹膜透析(CAPD)のことになります。

**①クリアランスの特徴**

資料書籍のグラフ(140p)から読み取ったクリアランス（mL/分；薬物を含む血液を１分間あたり何 mL きれいにできるかの指標）を生体腎も含めて分子量別に示すと下記のようになります。

※読み取り時の誤差があります点はご了承ください（詳細は末記の参考資料をご覧ください）。

| 分子量 | ６０ | １００ | ５００ | １０００ |
|---|---|---|---|---|
| 生体腎 | １２０ | １２０ | １２０ | １２０ |
| 血液透析 | １７６ | １４４ | ９２ | ６７ |
| 腹膜透析 | １０ | １０ | １０ | １０ |

**1)血液透析**

**拡散**と**限外ろ過**を利用。クリアランスは対象となる薬物の分子量が大きいほど小さくなります。

**2)腹膜透析**

腹膜の薬物が通過する穴は透析膜のそれより大きいので分子量が１，３００を越えた付近からクリアランスが下がり始めます。薬物の移動は**拡散**のみに頼るためクリアランスは小さい。

**②１週間単位での物質除去能の違い**

**1)血液透析**

医薬品の分子量は５００前後が多いので、血液透析によって生体腎とほぼ変わらないクリアランスが期待できそうですが、透析時間は１日４時間、週３回と間欠的で合計１２時間となります。これは**１週間（１６８時間）の７%に相当**しますので、１週間単位でみると平均クリアランスは８.４mL/分(生体腎として計算)となります。

**2)腹膜透析**

腹膜透析は常時機能していますが、拡散により徐々に透析液の薬物濃度が上昇し、血液中濃度と濃度差が無くなると移動しなくなるため、**除去の効率は悪い**といえます。１週間単位でみるとクリアランスは血液透析とほぼ同等かやや劣るとされています。

**【まとめ】**

いずれの血液浄化法でも**１週間あたり**の薬物除去能には大差がなく、ほぼ**生体腎の５～１０%**程度とみてよいでしょう。

**③薬物投与量の設定の違いについて**

血液透析も腹膜透析も１週間単位でみるとクリアランスはほぼ同じになるので『**腎機能 Ccr<10mL/分の場合と同等の投与量が推奨されている**』との記載が資料にあります。

つまり、腹膜透析であろうとなかろうと透析を実施している以上、腎排泄型薬剤の投与量は気にする必要があるという結論になります。

（終わり）

**【参考資料】**

日本腎臓病薬物療法学会編集：腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト（平成 28 年）

## 204)テルネリン®(チザニジン塩酸塩)を考える　(2017 年 11 月 8 日)

ある薬局でテルネリンの話題が出ていたので、改めて調べてみました。テルネリン錠は１９８８年５月に発売された筋緊張緩和剤で、来年で実に発売４０周年を迎える薬です。

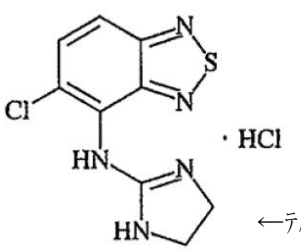
**(1)適応症は以下のとおりで、主に整形外科、神経内科、脳外科領域で処方される薬です。**

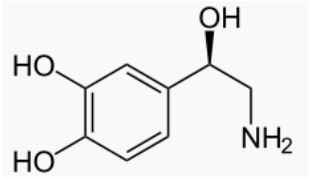
1. 下記疾患による筋緊張状態の改善　：頸肩腕症候群、腰痛症
2. 下記疾患による痙性麻痺：　脳血管障害、痙性脊髄麻痺、頸部脊椎症、脳性（小児）麻痺、外傷後遺症（脊髄損傷、頭部外傷）、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症

**(2)作用機序**

脊髄ならびに脊髄上位中枢における**アドレナリンα２受容体刺激**による筋固縮の是正。

ノルアドレナリン等と受容体で拮抗するはずなので構造は似ているはず。と思いきや、あまり似ていません。





←ﾃﾙﾈﾘﾝ　↑ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ

しかし、体内の刺激物質ノルアドレナリン等と比べると受容体への結合力は強いはずです。そうでなければ薬の意味がないからです。

☛副次的な作用として、血圧に関係する中枢のα２受容体も刺激するため、**急激な血圧低下**の副作用が存在しています(**重大な副作用**の扱い)

**(3)物性について**

分配係数 P は pH1.2 で 0.06、pH7.5 で 8.4 となっています。P はオクタノール(油相)に溶け込む量と緩衝液(水相)に溶け込む量の比なので、テルネリンは胃液付近では水溶性、吸収されて血液に入ると脂溶性の形をとっていると考えられます。血液脳関門の存在にも関わらず、脂溶性かつ低分子(約５００前後まで)であれば単純拡散で脳内に移行できます(例外もある)。テルネリンは血中では脂溶性状態、分子量は２９０でその条件に合っているので容易に脳内の標的部位へ移行する薬といえます。

**(4)体内動態**

**<u>①未変化体のまま血中へどれだけ入ってくるか</u>**

外国人のデータで吸収率は７０％以上とあります。通常、吸収率は肝臓で初回通過効果を受けた薬も含めての値になるので、薬理活性体がどれほど血中へ移行したかは反映されません。外人データで初回通過効果が８０％とあります。これは吸収された薬のうち８０％が代謝を受けて薬理活性が無くなることを意味しています。投与された薬の７０％が体内に入り、その内の８０％が代謝を受けるわけですから、投与された未変化体量の１４％(70％×0.2)程度しか活性を持った形で体内に入らない薬と言えます。☛ちなみにテルネリンは代謝されると薬理活性をほとんど失います。

**<u>②どの代謝酵素で代謝されるのか</u>**

テルネリンの代謝酵素は主に CYP1A2 とされています。従って CYP1A2 を強く阻害する薬は血圧を下げるため禁忌となっています(フルボキサミンやシプロフロキサシン)。

☛いつぞやの薬系学術大会の添付文書改訂に携わった人の話では「フルボキサミンとの併用は禁忌にまでする必要はなかった」との講演がありましたが、真偽のほどは分かりません。

逆に CYP1A2 を誘導する薬は代謝を促進するため効果減弱につながります(リファンピシンや喫煙)。

☛普段からテルネリンを服用している喫煙者が心機一転、禁煙を決意したらどうなるでしょうか？それまで誘導されていた CYP1A2 が徐々に少なくなり、テルネリンの代謝が遅れ、テルネリンの血中濃度が通常より上がり、血圧低下となりふらついて転ぶ。なんてことも起こりえるでしょう。

**<u>③テルネリンが体内から消えゆく時間は</u>**

添付文書を見ますと**最高血中濃度到達時間が１時間、血中濃度半減期が１．５８時間**とあります。一般に４～５半減期経過すると血中からテルネリンは無くなると考えてよいので服用してから６．４～８時間後には血中からなくなり、効果も期待できないという計算になります(血中濃度÷薬効の時)。

テルネリンは１日３回(単純計算で８時間ごととすると)の服用ですから、**血中濃度が下がりきった後で次の服用が開始される**タイプの薬だと分かります。従って、人によっては服用前に痙性の痛みが発生するかもしれません。

☛定常状態の無い薬なので飲み始めた当日から薬効が期待できる薬になります。しかし、対応する疾患が頑固そう(痙性麻痺は頑固そう？)であれば連射的に服用を続けて初めて効果が出るかもしれません。

**④本当に効果は断続的なのか**

前項の結論は血中濃度と薬効が比例(相関)する場合に成り立ちます。テルネリンはその例外的な薬なのでしょうか？という問題です。ヒントは**分布容積**です。

分布容積は体内組織への移行しやすさの目安になります。テルネリンでは９６０L という値がインタビューフォームに記載されています。通常、体重１kg あたりの L で表現され、一般的に６０Kg で割る手法が用いられるので、それを使うと**１６L/kg** になります。通常、**1L/kg を越えると組織移行性の高い薬、２桁 L/kg 以上では特定の組織に集中する**と考えても良い薬と言われています。

テルネリン(１６L/kg)は**かなり組織移行性が高い**薬と判断できます。半減期から見ると血中に存在する期間は短いですが、脂溶性に富む脳内への移行は良く、かついったん取り込まれたら外へ出にくいタイプの薬かもしれません。血中にほとんど薬がなくても作用現場に少しでも存在し続けていれば効果の持続は期待できることになります。もしテルネリンが次の服用時間まで効果があるという患者さんが多いようなら脂溶性と組織移行性の良さが効いているのかもしれません。

もう一つ持続性を規定する要因としてはα２受容体との結合の強さがありますが、結合力に関する知見はインタビューフォームには掲載されていませんでした。

**⑤腎障害、肝障害患者への注意事項（添付文書の使用上の注意から）**

テルネリンは代謝酵素 CYP1A 2 により代謝され、糞中や尿中では未変化体がほとんど見られない薬のため**肝消失型**の薬になります。肝消失型の薬は腎機能が悪くても血中濃度が高くならず、肝機能が悪いと血中濃度が高くなりがちになる薬です。そこで添付文書の注意を見てみます。

**1. 肝機能障害患者：血中濃度上昇、肝への障害があるため慎重投与。**

☛これは肝消失型薬剤なので理論上、当然の対応法になります。

**2. 腎不全患者：血中濃度上昇のため、慎重投与。**[Ccr≦25mL/分の患者では腎正常者の AUC で 6.5 倍、Cmax で 2.0 倍上昇する]

☛これはおかしな話です。肝消失型薬であれば腎不全であっても血中濃度は上昇しないはずですから。他剤でよく言われるのが、腎不全時にたまってくる様々な**尿毒素**の一部(どの成分か不明)が**代謝酵素の発現や作用を減弱**するという機序です。テルネリンでの報告は調べていませんが、尿毒素の影響も大いに示唆されるところです。

**(5)他の筋緊張緩和薬との比較**

私の近辺に存在する同系統の薬剤での比較になりますが・・・・

| | |
|---|---|
| ①比較的マイルドな作用 | ムスカルム錠、ミオナール錠、アロフト錠 |
| ②他剤より強い作用 | テルネリン錠 |
| ③他剤より効果強く、かつ副作用も強い | リオレサール錠 |

☛おおむね、症状の度合いに応じて上記の順番で処方されているのではないでしょうか？

以上

## 203) Ｈ１拮抗薬とＨ２拮抗薬の構造について　（2017 年 10 月 23 日）

ある薬局グループさんに講演した後にあった薬剤師の発表の中で、蕁麻疹治療で H1 拮抗薬と H2 拮抗薬の併用があった際の服薬指導の CSGD(超スモールグループディスカッション)が行われました。

すでに本ニュース(No. 93 平成 24 年)でも紹介していますが、ここでは簡単に概略を解説してから、その研修会の時にふと思いついた抗ヒスタミン薬の構造の違いについて調べた内容を紹介してみます。

### (1) 難治性じんましんで H1 拮抗薬と H2 拮抗薬を併用する理由

理由には①H1 拮抗薬の肝臓での代謝を阻害して H1 拮抗薬の血中濃度を上げる説、②皮膚にも H2 受容体が存在しており併用すると H1 と H2 のダブル遮断で効果が出る説、③H1 受容体にも H2 拮抗薬が弱いながらも作用する説などがあります。

**①の説**はほとんどの H2 拮抗薬が腎排泄型なので、肝臓での代謝が関係するとは思われないこと、**③の説**は強力な H1 拮抗薬を投与している上に、弱い H2 拮抗薬を投与しても効果は期待できないだろうということから、**②の説**が主に関係しているのではないかと思われます。

グッドマンギルマン薬理書やカッツング薬理学から引用すると、各受容体の分布領域は下記のようになっています。H2 受容体が蕁麻疹を発症しそうな部位に存在していることが分かります。

H1 受容体：平滑筋(血管拡張、腸管・気管支収縮)、**血管内皮細胞(血管透過性増大)**、
脳(覚醒・食欲抑制)　→ *H2 ﾌﾞﾛｯｶｰの心臓への悪影響につながる。*
H2 受容体：胃壁(胃酸分泌)、心筋(心収縮)、**皮膚肥満細胞(ヒスタミン遊離)**、脳(精神安定化？)
☛**血管内皮細胞**にも多少存在していると言われています。

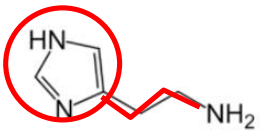
以上のことを考えると、人によっては H2 受容体の蕁麻疹への関与が多くなっており、蕁麻疹の治りを悪くしているため H1 と H2 両受容体遮断が効果的だといえます。

そこで患者さんへの説明では、下記のようなものでも良いのではないでしょうか。

『皮膚には蕁麻疹を引き起こすヒスタミンの窓口が２種類あって、１つはアレロックなどの薬が効く主な窓口、もう１つは人によっては多い窓口で、普段は胃薬でも使われるガスターなどの薬が効く窓口になります。しつこい蕁麻疹の患者さんには第二の窓口の数も多いらしく、併用することで効果がでます』

### (2) ヒスタミンと抗ヒスタミン薬の構造上の類似性

ところでヒスタミンも抗ヒスタミン薬もヒスタミン受容体に結合する以上、薬の構造のどこかにヒスタミンに似た部分があるはずです。H1 拮抗薬と H2 拮抗薬でどのような構造上の違いがあるかを見てみるのも、薬理作用を想像する上で役に立つのではないでしょうか。まずヒスタミンの構造(右図)ですが分子量 111 のアミノ酸レベルの比較的小さな分子で、窒素を含む**五員環**(イミダゾール環)の**頭**から**尾っぽ**の先に窒素をもった**オタマジャクシ**のような形になっています。さて、次に**オタマジャクシ探し**になります。



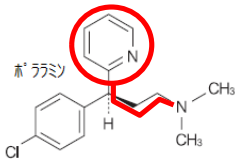

#### ｉ．H1 受容体拮抗薬（種類が多いので抜粋）

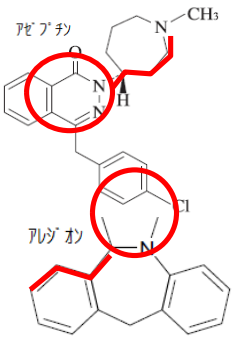
① **ポララミン**：どこにオタジャマクシがいるでしょうか？中央の窒素１個を含む六員環(ピリジン環)が頭、右に向かって窒素までが尾っぽのようです。

② **アゼプチン**：中央にある窒素２個を含む六員環が頭、右斜め上の窒素に向かってが尾っぽでしょうか。

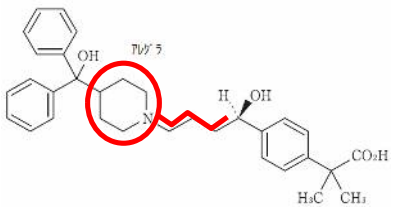
③ **アレジオン**：(次のページ)上にある窒素２個を含む五員環が頭、左下に向かって先端に窒素の無い尾っぽが伸びているように見えます。

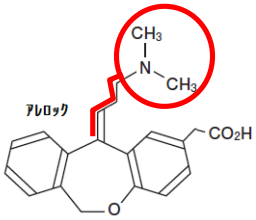
④ **アレグラ**：中央やや左にある二重結合の無い窒素１個を含む六員環が頭。右に向かって先端に窒素のない尾っぽが伸びているように思えます。これまでのオタマジャクシの形からみるとかなり形が崩れているのでアレグラの作用の弱さを反映しているのかもしれません。



⑤ **アレロック**：ますます形が明確でなくなり頭も割れてはっきりしません。窒素がキーとすると上部のジメチルアミノ基を先頭にして左下へと尾っぽが続くのでしょうか。



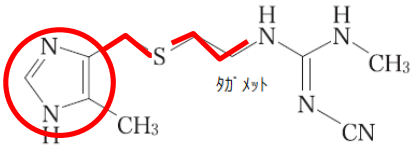

**まとめ**

1.ヒスタミンのイミダゾール環を反映した構造は少ない(アレジオンのみ)が、**非共有電子対**の**窒素**を持つ環状構造もしくは非環状構造が必要らしい。

2.構造的には一見共通性を見つけにくいが**コンパクトなものが多く**、ひょろ長いのはアレグラやエバステルなど数少ない。ちなみに**アレジオン**は四環系抗うつ薬**ミアンセリン**に構造が似ており、**プロメタジン**(未掲載)の三環構造は統合失調症治療薬**クロルプロマジン**や**クエチアピン**に似ています。

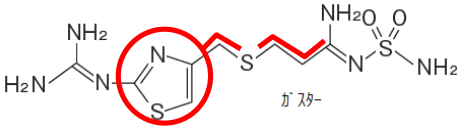
**<u>ⅱ．H2 受容体拮抗薬</u>**

① **タガメット**：左端にヒスタミンと同じ頭(イミダゾール環)をもち、尾っぽの途中に**硫黄分子Ｓ**をもつ構造である。




② **ガスター**：頭は窒素の代わりに**硫黄**を付けた五員環(チアゾール環)で途中に硫黄Ｓのある尾っぽをもつ形である。

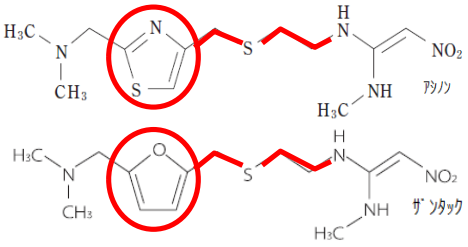
③ **アシノン**：ガスターと同じ頭と尾っぽを持っている形。

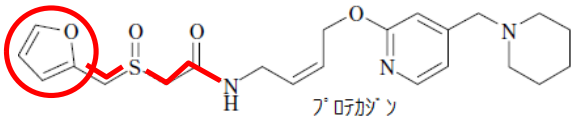


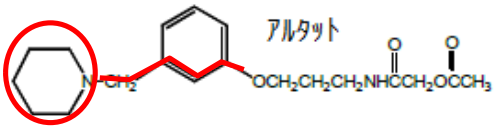

④ **ザンタック**：頭が**酸素**と二重結合を含む五員環(フラン環)に変化しているが途中に硫黄Ｓのある尾っぽをもつ。

⑤ **プロテカジン**：ザンタックと同じ頭を持ち、途中に硫黄Ｓ(ただしS=O結合)のある尾っぽをもつ。

⑥ **アルタット**：右のエステル結合が切れた代謝物にも活性があるため左側が頭と思われる。**二重結合が無い窒素**を含む六員環(ピペリジン環)を頭にしており、尾っぽには途中の硫黄Ｓが無く、代わりにベンゼン環がある。




**まとめ**

1.ヒスタミンのイミダゾール基と同様、頭に**非共有電子対(窒素、硫黄、酸素)**を持つ**環状構造**をもち、基本的に尾っぽの途中に**硫黄Ｓ**をもつ(アルタットは例外)。すべて**長細い分子構造**で H1 拮抗薬と比べると**構造上の条件が厳しい**印象があります。

2.頭部分がヒスタミンと似たような構造のため、H2 拮抗薬は H1 受容体に、ある程度効果がありそうだという説にも納得できそうですが、全体の構造が長いために H1 受容体の肝腎な標的部分には近づきにくく H1 受容体への作用がかなり弱くなるとも考えられます。

**お詫び**

大学時代から就職期間を通じて創薬には一切関わっていませんので、勝手な解説になっております。

（終わり）

## 202）黒と白と青　（2017 年 10 月 3 日）

今回もある薬局での話題で、「**黒い**」副作用の話です。「**白**」と「**青**」は以前、本ニュースで取り上げた内容を色に合わせて改訂・再掲しました。

### (1)黒　（登録販売者の方も知っておいて損はない・・・）

２０１６年１１月に刺激性緩下剤センノシド（プルゼニド®など）の添付文書改訂で副作用の項目に「**大腸メラノーシス**(頻度不明)」が追加になりました。

**【今回の紹介例】**

６９歳女性。センノシド錠１錠を３年８ヶ月以上前から服用。最近は慢性的な便秘状態となり、ビーマス配合錠２錠(界面活性剤&腸管刺激)、マグミット錠(250)４錠(塩類下剤)、大建中湯エキス１包(腹部を温め気血を高めて腸管運動を促進)、シンラック液５ｍＬ(腸管刺激)を併用するも排便が無かったため、内視鏡検査を実施したところ、**大腸メラノーシス**と診断され、**センノサイド錠が中止**となった。

**【大腸メラノーシスとは】**

大腸メラノーシスは、センナ製剤、大黄、アロエなどに含まれる**アントラキノン**系物質が**長期**に渡り腸管を刺激することで生じるとされています。刺激によって大腸壁に**色素が沈着、肥大化**することで大腸の動きが悪くなり、その結果、便秘症状の悪化や緩下剤への反応性が低下していきます。**毎日４ヶ月間**ほど服用しても発症したという報告があります。内視鏡検査で大腸壁が**黒く**染まって見えるため大腸黒皮症とも言われます。色素は刺激によって細胞内に生じた褐色の**過酸化脂質リポフスチン**と言われています（黒と言えばメラニンを思い浮かべますが、どうも違うようです）。

**【予後や治療】**

大腸メラノーシス自体は**可逆的**な症状なため、アントラキノン系薬剤の**中止で回復**していきますが、回復には**半年～１年**程度かかるとされ、今回の症例もセンノシド中止後２ヶ月経過しても回復が確認されていないそうです。

治療には**アントラキノン系の薬の中止**、**塩類下剤(酸化マグネシウムなど)の利用**、**食生活の改善**などが上げられます。

**【注意】**

アントラキノン系の緩下剤は**ＯＴＣ薬**（スルーラックＳ、カイベールアロエプラス、漢方薬「大黄甘草湯」など）にも含まれていますから、緩下剤を長期にわたって利用している人で**慢性便秘**が発症した場合には大腸メラノーシスの可能性も考慮しないといけないかもしれません。**登録販売者**の方も知識として持っておいた方が良い内容です。

さらに刺激性緩下剤は連用すると**耐性が起こる**ことが知られていますが、そのような例の中にも大腸メラノーシスになりかけている人がいるかもしれません。

外見からだけでは大腸メラノーシスかどうかは分からないので、診断のためには**大腸内視鏡が必要**になります。**受診勧奨**の対象になるわけです。

ちなみに大腸メラノーシスになりやすい頻度としては**センナ＞アロエ＞大黄**になるそうですが、これらを混合した医薬品での頻度が最も高いそうです。

### (2)白（ニュース 16 号平成 19 年 9 月より）

**【症例】**

長年にわたりタケプロンＣａｐ15mg(ﾗﾝｿﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ)を服用していた患者さんで、胃カメラを実施したところ**食道**が**白く**なっていたためタケプロンが中止となった。

**【原因について】**

タケプロンの消化器系副作用で**カンジダ症**が０．１％未満の頻度で報告があります。当時の武田薬品の担当者に照会したところ、カンジダ症の部位は**食道**という回答が返ってきました。

おそらくタケプロンの副作用の**食道カンジダ症**によって、**食道が白く**なっていたのでしょう。では他

のＰＰＩにもカンジダ症の報告はあるでしょうか？どの部位かは不明ですが以下のような結果になり、カンジダ症はＰＰＩにつきまとう副作用のようです(ただし、タケキャブ®には記載はありません)。

**オメプラール、パリエット(0.1%未満)、ネキシウム(1.0%未満)**

ではなぜタケプロンなどＰＰＩで食道カンジダになるのでしょうか？以下は当時の武田薬品からの回答と私の推測を合わせた記載になります。

1. 胃酸の多くあるところではカンジダ菌は育たない。
2. 逆流性食道炎がある時は食道が酸性下にあるのでカンジダ菌はもともと育ちにくい。
3. タケプロンの投与で食道内の酸性状態が改善した。
4. この時、たまたま何らかの原因でカンジダ菌が口から食道に流れ込んだ。
5. そして、カンジダ菌が増殖しやすい環境だったので、まともに増殖して食道が白くなった。

☛海外の例ですが、同様の機序によると思われるものに「プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加」が報告されています。

## (3)青（ニュース 119 号平成 25 年 8 月より）

小太郎漢方製薬からの情報提供に基づく記事になります。**黄連解毒湯**エキス剤の長期投与でまれに**腸管膜静脈硬化症**が発症して、**大腸**管内を内視鏡でみると**青く**染まって見えるというものです。

現在では添付文書に**重大な副作用**として位置づけられています。最悪、**腸管切除**を行った例もあるので注意が必要です。この症状も大腸の内視鏡をしないと診断ができませんが、自覚症状としては**腹痛、下痢、便秘、腹部膨満**などが繰り返し現れたり、**便潜血陽性**になったりするので、そのような場合は投与を中止して、適切な検査と処置を行うことになります。

発症するまでの長期服用とは**３年から１０年以上**とされています。

**【腸管膜静脈硬化症とは】**

腸間膜静脈におこる線維性肥厚や石灰化によって起こる虚血性消化管疾患で大腸粘膜が青く染まるのが特徴です。これは漢方生薬の一つ、**山梔子**(サンシシ)が関連すると言われています。

山梔子はアカネ科クチナシの果実で、胸内の熱を冷まし苦悶感を取り除き、血熱を冷まし吐血、血尿などを治す作用があるとされている生薬です。

山梔子の成分**ゲニポシド**が腸内βグルコシダーゼによって分解され**ゲニピン**になり、これが腸管に存在するアミノ酸や蛋白質と反応して**青色色素**を生成するとされています。

**【腸管膜静脈硬化症の記載がある山梔子を含む漢方薬】**

茵蔯蒿湯、黄連解毒湯、加味逍遙散、辛夷清肺湯、清上防風湯、清肺湯

**【腸管膜静脈硬化症の記載がない山梔子を含む漢方薬】**

温清飲、加味帰脾湯、荊芥連翹湯、五淋散、柴胡清肝湯、防風通聖散、竜胆瀉肝湯

では、なぜ**山梔子**を含むにも関わらず腸管膜静脈硬化症の記載が有る漢方薬と無い漢方薬があるのでしょうか？　漢方薬メーカーのツムラさんに照会したところ、以下の回答が返ってきました。

**Ａ：**現に**何例かの副作用を発症**し、**厚労省**からも記載した方が良いとの指示を得た上で記載しているとのこと。１例程度では記載はしないそうです。利用例の多い漢方薬ほど本症例が出てくる傾向があるので、山梔子を含む漢方薬全般に長期投与では腸管膜静脈硬化症の副作用が出る可能性があると考えておいた方が良いでしょう。

（終わり）

## 201)スタチン系薬剤と高血糖　（2017年9月27日）

先日ある薬局の副作用検討会に参加していたときの話題です。脂質異常症薬**ロスバスタチン**（クレストール®）で「**HbA1c上昇が報告された**」という記事の紹介でした。

『ベザフィブラートＳＲからロスバスタチン5mg錠に変更して３５日後、HbA1cが6.8から7.7へ上昇した』という内容でした。今回は**報告担当薬剤師さんが作った資料の補足説明**になります。

### (1)血糖上昇の添付文書記載のあるスタチン系薬

現在、６種類あるスタチン系薬剤のうち、血糖値に関する副作用で添付文書に記載があるものは下記のようになります。

| 成分名 | 商品名 | 添付文書上の記載 |
|---|---|---|
| プラバスタチン | メバロチン | 無し |
| シンバスタチン | リポバス | HbA1c上昇、血糖値上昇（5%以上/頻度不明） |
| フルバスタチン | ローコール | その他の注意（海外報告で糖尿病リスク上昇） |
| アトルバスタチン | リピトール | 重大な副作用として高血糖、糖尿病 |
| ピタバスタチン | リバロ | 無し |
| ロスバスタチン | クレストール | HbA1c上昇、血糖値上昇（0.1%未満） |

PMDAでの2012年～2016年度の報告では、糖尿病関連の副作用は

リピトール；２２例と最多で、他はクレストールとリバロが各２例ずつとなっています。

### (2)スタチン系薬による糖尿病発症機序

スタチン製剤による糖尿病発症リスクの増大に関しては大規模臨床試験結果やメタ解析などから、**インスリン感受性の低下**と**インスリン分泌低下**が示唆されていますが、種類や投与量により差があるとも言われています。詳細については分かっていないようです（４項を参照）。

### (3)糖尿病患者は脂質異常症になりやすい

一方、糖尿病患者が脂質異常症を合併することが多い理由として脂質代謝に関わる**ＬＰＬ（リポ蛋白リパーゼ）**の作用不足が指摘されています。代表的な脂質代謝の流れは下記のようになります。

**① 食事由来中性脂肪等→腸管由来のキロミクロン→(LPLによる分解)→キロミクロンレムナントへ**

**② 肝臓由来コレステロール→VLDL→(LPLによる分解)→IDL→(LPLによる分解)→LDLへ**

ＬＰＬ（リポ蛋白リパーゼ）の活性は**インスリンに依存**しているため、糖尿病患者ではＬＰＬの活性が低下して中性脂肪の多いキロミクロンやコレステロールが比較的多いＶＬＤＬが長く血中に存在するため脂質異常症につながりやすいとされています。

**【ＬＰＬについての豆知識】**

**脂肪組織**などから合成分泌される酵素で**血管の内皮表面**に存在し、血管内を通過するリポ蛋白（ＶＬＤＬ等）に含まれる**中性脂肪**を**遊離脂肪酸**と**グリセリン**に分解する酵素。遊離脂肪酸は**脂肪細胞**などに取り込まれてから**中性脂肪に再合成**されて細胞内に貯蔵される。**インスリン**はこの**ＬＰＬ活性を高める**ため、脂肪細胞内の中性脂肪貯蔵を増やし、肥満を促進する。ＬＰＬは様々な組織の毛細血管壁に存在しているが脂肪組織での活性が最も高い。**筋肉や心筋**でのＬＰＬ活性も高いが、**インスリン**はそこでの**ＬＰＬ活性を逆に低下**させる。

### (4)再び、スタチン系薬の血糖値を上げる機序について

実は本ニュースのNo.６７（平成22年7月21日）『**アトルバスタチンと高血糖**』でもこの問題に触れており、高血糖に関する記述の部分を一部修正しながら再掲しておきます。

**No.６７から**

２００３年６月にそれまでの副作用の集積から、「糖尿病患者、非糖尿病患者を含む１９例（男８例、

女１１例）にリピトールとの因果関係を否定できない血糖値（HbA1c を含む）の上昇、ならびに糖尿病の悪化例が認められた」ために添付文書の慎重投与の項目に糖尿病患者が追加されました。

ちなみに、糖尿病患者への慎重投与や高血糖の副作用は「リピトール」のみであり、他のスタチン系の添付文書では報告が見られません（当時の記載のままにしました）。

◆その機序について

アステラス製薬に確認したところ、まだ明確にはなっていないとのことでした。

① **動物実験**での報告例が１報：**GLUT4 の作用を阻害**する（**インスリン抵抗性の増加**）があるだけとのこと。

② **理論上の話**になりますが、アステラスではない別の記事によると、スタチン系による HMGCoA 還元酵素阻害はコレステロールばかりでなく付随する反応の**ユビキノン（CoQ10）**の生成も抑えます（これが横紋筋融解症の一因とも言われています）。ユビキノンは TCA 回路と共役する**電子伝達系（ATP 産生）**の構成成分であるため、ユビキノンの合成が阻害されると ATP の産生も減少することになります。

膵臓における**インスリンの分泌**には以前夕方の学習会(実施していない施設はあしからず)でお話ししたように、**ATP の産生が必要**となります。従ってスタチン系によるユビキノン生成低下が ATP 減少を引き起こし、それが**インスリン分泌低下**を招き、血糖値を高めるという可能性があります。

☛この理論であるとすべてのスタチン系薬剤に高血糖の可能性が出てくることになります。そこで膵臓へのスタチン系薬間の分布の差ということになりますが・・・

③下記表は動物での薬剤量の分布をインタビューフォームから拾ったものを血漿濃度を１とした場合の比率で表示しています。この結果を見る限りでは膵臓での値はクレストールが最も高い値となり、リピトールだけが特に膵臓に分布しやすいとは言えず、膵臓への直接的な作用は少ないのかもしれません。分布量の大きな元々の標的臓器である肝臓を介した血糖上昇作用なのかもしれません。

| | リピトール 0.75h後 | メバロチン 数値無し | リポバス 数値無し | ローコール 0.5h後 | リバロ 0.5h後 | クレストール 1.5h後 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **血漿** | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| **肝臓** | 117.5 | 高い | 高い | 29.5 | 24.2 | 10.6 |
| **腎臓** | 3.0 | 高い | 高い | 2.1 | 3.6 | 1.1 |
| **膵臓** | 0.38 | 記載無し | 記載無し | 0.3 | 0.28 | 0.43 |

**(5)結局**

糖尿病が脂質異常症のリスクを上げるから、脂質異常症に利用されるスタチン系薬剤が一見 HbA1c を上げるように見えるのか？本当にスタチン系薬が血糖値を上げる作用を持っているのか？また、血糖値を上げるとして、何故、スタチン系薬間で違いが見られるのか？

まだまだ解明されるべき点が多いようです。私たちは、このような現象が**現実にあるという事実を認識**して、何か患者さんに起こった際には対応できるようしておく必要があると思います。

知っておくことは大切なことなのです。

（終わり）

## 200）胆汁排泄型薬剤　（2017 年 9 月 14 日）

話は今年６月初めに富山県高岡市であった菅野彊先生(どんぐり工房)の講演会に遡ります。これまで意識していなかった排泄型の話になります。本ニュースでも何回も紹介していますが、薬が体から消えていく過程によって薬は二つの型に分けられ、その中間型を合わせると三つの型があります。

**(1)腎排泄型薬剤**

・**薬理活性をもった薬**の大部分が**腎臓から尿**へ、そして体外へと排泄されるタイプです。
・腎機能が低下して排泄能が低下すると血中濃度が上昇し薬理作用型の副作用を起こしやすい薬です。
・計算上は添付文書で記載されている**尿中未変化体排泄率**を**バイオアベラビリティー(BA)**で割り算した値が**０．６以上**だと腎排泄型といえるものでした。
・代謝されて薬理活性をもつ薬の存在も無視できません。代謝は水溶性に傾ける反応ですから、より腎排泄される可能性が高くなるからです。

**(2)肝消失型薬剤**

・薬理活性をもった薬の大部分が**肝臓の代謝酵素**によって**薬理活性を失う**タイプの薬です。
・肝臓は予備能力の大きな臓器なので、多少の肝障害では血中濃度は上昇しにくいと言われていますが、肝障害の素因のある人では将来的に血中濃度が上昇し副作用につながる可能性があります。
・「**尿中未変化体排泄率÷BA**」の値では**０．０～０．３**あたりとなっています。
・代謝により薬理活性を失った薬が、どれだけ尿中へ排泄されたとしても、腎排泄型とは呼ばないというのが一般的です。なぜなら腎機能障害の人がそのような薬を服用しても薬理活性を失った薬の血中濃度が上がるだけですから人体に影響を与えないからです。
　☞**薬理作用型の副作用が出てこない**という意味では、この考え方は正解だと思いますが、長期間に渡って高い濃度の薬理活性を持たない物質が『ある臓器(例えば腎臓)』を通過し続けると考えると、臓器への通過障害、言い換えると**薬物毒性的な副作用**が現れる可能性が無いとは言えません。

**(3)胆汁排泄型薬剤**

・実は上記の定義に当てはまらないタイプの薬があるのですが、それは**薬理活性をもった未変化体の大部分が腎臓を介さないで体から消失するタイプ**になります。残りの主要な排泄経路である胆汁に排泄され、そのまま糞便排泄に至る薬になります。
・このようなタイプの薬が存在するのかという話になりますが、講演の中でででてきた薬がＡＲＢ「**バルサルタン**(ﾃﾞｨｵﾊﾞﾝ®)」でした。臨床検査値でＡＬＰ値や総ビリルビン値等の胆道系の障害を反映する検査値に異常があると胆汁が肝臓内にうっ滞し、胆汁排泄型薬物が排泄されず、血中濃度が高くなり、薬理作用型の副作用が増加する可能性があるという指摘がありました。

**(4)バルサルタン以外の胆汁排泄型薬物**

・もう一つ**テルミサルタン**(ﾐｶﾙﾃﾞｨｽ®)があります。添付文書の一番目に着くところに「**胆汁排泄型**持続性 AT1 受容体ブロッカー」と記載されているのですぐ分かります。ＡＲＢは基本的に肝消失型、ＡＣＥ阻害薬は腎排泄型が多いのですが、ＡＲＢは胆汁排泄型が多いのでしょうか？
　さらに胆汁排泄型を知るための、腎排泄型や肝消失型を推測した時のように簡単に推測できる方法はないのでしょうか？

**(5)胆汁排泄型薬物かどうかの検証**

・**ミカルディス**のインタビューフォームを見ても**胆汁排泄率**という具体的な記載はないのですが、
　1. ＣＹＰでの代謝を受けない。　2. 血中の未変化体の存在率は８４％以上である。
　3. 静注した $^{14}$Ｃミカルディスの９７．６％(1と2からほぼ未変化体と判断)が糞中に排泄された。
　　☞これらの結果からミカルディスは**血中未変化体の８２％**(84%×0.976)が**胆汁排泄**されることが分かりますから、**胆汁排泄型**と判断してよいでしょう。
・講演会であった**ディオバン**を検証してみます。ミカルディスで書かれていた胆汁排泄型という文字は見当たりませんが、$^{14}$Ｃディオバンを使った次のような投与量に対する排泄率の表がありました。

| | 糞中 | 尿中 |
|---|---|---|
| 未変化体 | 71% | 10% |
| 代謝物 | 8% | 1% |

代謝にはＣＹＰ２Ｃ９が関与しているようですが、**未変化体の糞中**に占める割合が**７割**とかなり多いので、**胆汁排泄型**といえそうです。しかし、ここでは経口投与した薬が吸収されずに消化管を**素通りしてきた分**が考慮されていません。ミカルディスの場合は静注のデータがその問題をカバーしてくれていました。

☛投与量のうち、どれ位の量が**未変化体のまま血中に移行**するかの目安は**バイオアベラビリティー**になります。ディオバンでは**３９％**となります。従って、**６１％が消化管を素通り**したという計算になりますが、実際には**代謝されて血中に存在**したものが**９％**(8%+1%)分ありますから、それを考慮すると**５２％が素通り分**(61%－9%)になります。糞中の７１％のうち５２％が素通りし、残りの**１９％が胆汁から排泄**された未変化体量に相当します。

・ディオバンの胆汁未変化体排泄率を、**血液中未変化体量３９％**に対する**胆汁未変化体量１９％**の比と考えると**４９％**になります。定義はありませんが、血中未変化体の半分が胆汁に移行する場合は胆汁排泄型と考えて良いのかもしれません。

**(6)胆汁排泄型かどうかを簡単に知る方法は？　（ここからが私流の勝手な推測式に）**

・２つのＡＲＢの検討から胆汁未変化体排泄率を知る式は次の２通りがありそうです。

**胆汁未変化体排泄率＝血中未変化体の存在率×静注時の糞中未変化体存在率　①**

**＝胆汁中未変化体薬物量÷血中未変化体薬物量　②**

・②式の場合で必要な項目は詳細は省きますが以下のようになるでしょう。

**胆汁中未変化体薬物量＝糞中未変化体薬物量－消化管素通り薬物量**

**消化管素通り薬物量＝投与量－(バイオアベラビリティー分＋血中代謝物量)**

**血中薬物代謝物量＝糞中代謝物排泄率%分＋尿中代謝物排泄率%分　もしくは**

**＝バイオアベラビリティー分×(AUC 代謝物÷AUC 未変化体)**

・これらを駆使して７種類のＡＲＢに応用したものが下記になります。インタビューフォームを見ても欲しい値が無かったりするので**？**がでますが、意外と胆汁排泄型が多いという結果がでました。

| 薬剤名 | 商品名 | 血未 | 静糞 | 経糞 | BA | 糞代 | 尿代 | AUC 代 | AUC 未 | 胆排率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ﾛｻﾙﾀﾝ | ﾆｭｰﾛﾀﾝ | | | | 0.33 | | 0.07* | 2653 | 354 | **？** |
| ｶﾝﾃﾞｻﾙﾀﾝ | ﾌﾞﾛﾌﾟﾚｽ | | | | 0.42 | | 0.1* | | | **？** |
| ﾊﾞﾙｻﾙﾀﾝ | ﾃﾞｨｵﾊﾞﾝ | | | 0.71 | 0.39 | 0.08 | 0.01 | | | **0.49** |
| ﾃﾙﾐｻﾙﾀﾝ | ﾐｶﾙﾃﾞｨｽ | 0.84 | 0.976 | | 0.43 | | | | | **0.82** |
| ｵﾙﾒｻﾙﾀﾝ | ｵﾙﾒﾃｯｸ | | | 0.77 | 0.26 | ÷0 | 0.126 | | | **0.6** |
| ｲﾙﾍﾞｻﾙﾀﾝ | ｱﾊﾞﾌﾟﾛ | 0.80 | | | 0.75 | 0.38 | 0.18 | | | **0.51**** |
| ｱｼﾞﾙｻﾙﾀﾝ | ｱｼﾞﾙﾊﾞ | | | | 0.75 | | 0.20 | 6265 | 9055 | **？** |

**血未**：血中未変化体存在率、**静糞**：静注時糞中未変化体率、**経糞**：経口時糞中未変化体率、**糞代**：糞中代謝物率、**尿代**：尿中代謝物率、**胆排率**：胆汁未変化体排泄率。*活性代謝物、**素通分は計算上無し

**※注意**：計算上、途中の薬物量が投与量の 100%を超えるなどあり得ない計算結果も出るので、**机上のお遊び**的な感覚で見ておいてください。

**※最後に**：肝消失型薬の定義が肝で代謝され薬理活性が無くなるタイプとされていますが、**尿中未変化体排泄率で区分（0～0.3）**する上では、薬理活性を持つ薬もあるので**『肝で薬理活性が無くなったり、薬理活性を持ったまま胆汁排泄される薬』**とするべきなのでしょうね。

**（終わり）**

## 199）高山病とくすり　（2017 年 8 月 15 日）

ある薬局で『山登りした時の頭痛用にトラベルミンが効くという話を聞いたが、根拠は何でしょう』という質問を受けました。**山登りの頭痛≒登山病**と連想すると、予防薬としてはダイアモックス®しか思い浮かばなかったので、即答は避けて少し調べてみました。

**(1) トラベルミンは高山病に利用できるか？**

Yahoo の一般検索、PubMed の文献検索をしてみましたが、明確なものは探し出せませんでした。そこで、今回は高山病について探りを入れてみました。

**(2) 高山病とは何か？**

**高地**へ行った際に血液中の**酸素分圧が減少**し、体の各組織への**酸素供給量が不足**することで生じる様々な症状になります。とりわけ**脳への酸素供給不足**が初期症状として出てきやすくなります。高山病は大まかに３つに分類され、以下のようになります。

**①山酔い(AMS)**：１２００ｍ程度の標高でも発症しうる症状で、脳への酸素不足を中心とした症状になります。**頭痛、倦怠感、食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、めまい、ふらつき**などの症状が出てきます。

**②高地脳浮腫(HACE)**：山酔いがさらに重くなった症状で、**複視**が生じる、**言語障害、幻覚、異常行動、運動失調**などが見られ、この場合は直ぐに低地へ下ろし適切な処置が求められます。

**③高値肺水腫(HAPE)**：高地脳浮腫と併発する場合もあり、**労作時の息切れ**、さらに**安静時の息切れ**となり、**強い呼吸困難**から**起坐呼吸**の症状が見られ、この場合も直ぐに低地に下ろして適切な処置をしないといけません。

☛血管は血液が高酸素状態ですと収縮しようとし、低酸素状態ですと拡張しようとする性質があります。高地で低酸素状態となった血液は大事な脳へ集中しようとして集まり、その結果脳血管が膨れ、水分が血管外へと漏出して浮腫が起きると考えられます。肺水腫も同様に少しでも肺から酸素を取り込もうとして血流が肺へ集中するために水腫になると考えられます。

**(3) 高山病の発症する時期**

高地到着後、**６～１２時間後**に始まり、長期間山に滞在する場合、２～３日間でピークに、４～５日後に消失すると言われています。しかし、これには**個人差がある**と思います。私の知りあいなどは登り始めて１時間程度で頭痛や吐き気を感じるといいます。発症時間や症状の程度は個人差やその日の体調によっても異なり、**登ってみないと分からない**と言われています。また、かかりやすさは生まれつきでトレーニングしてもなかなか馴れるものでもないとも言われています。

**(4) 標高によって変化する酸素分圧と酸素飽和度**

資料のグラフから読み取ると概算値ですが以下のようになります。

| 標高（m） | 大気の酸素分圧 | 血液の酸素分圧 |
|---|---|---|
| 0 | 155mmHg | 95mmHg |
| １０００ | 132mmHg | 75mmHg |
| ２０００ | 115mmHg | 60mmHg |
| ３０００ | 100mmHg | 45mmHg |

**酸素飽和度(SpO2)**

| 標高 | 平均値±2SD |
|---|---|
| 2350m | 93.2%±2.5 |
| 2700m | 91.1%±2.6 |
| 3500m | 85.5%±4.5 |

酸素飽和度が 90%を切ると酸素吸入の必要性、80%を切ると生命の危険性がありと言われていますから高地登山は、いかに酸素が少ない状態になるかが分かると思います。高地に行けばいくほど徐々に高度に馴らしていく必要がある理由です。

**(5) 高山病になりにくくするための工夫とは**

主な原因が酸素の脳への供給不足になりますから、そのような環境を悪化させない工夫が必要になります。ここでは三つほど対策をあげておきます。

**①脱水に気を付ける。**

・脱水は血液の循環を悪くさせますので、脳の酸素不足に拍車をかけます。
・のどが渇いてからの水分補給は水不足の可能性が高くなります。定期的にこまめな水分補給が良いとされています。これは熱中症対策でも重要でした。
・飲水の目安は体重１ｋｇあたり１時間に 5mL と言われ、50Kg の人は１時間に 250mL です。

**②休憩時に深い呼吸をこころがける。**

・横隔膜を使い、精一杯に空気を吸い込んで２，３秒息を止めてから口をすぼめてゆっくりと吐き出す。これを何度か繰り返す。
・歩いている最中ではなく、休憩した際に行う。

**③休憩時にゆっくりとストレッチをして体の血液を流れやすくする。**

**(6)高山病に利用される薬とは**

**①アセタゾラミド（ﾀﾞｲｱﾓｯｸｽⓇ）：炭酸脱水酵素阻害薬**

生じた $H^+$ が血液を酸性に傾け呼吸中枢を刺激して呼吸による酸素の取り入れを活発にして高地に順応させる。適応症の睡眠時無呼吸症への機序と同じ。主に予防的な効果が期待できる。

**②デキサメタゾン（ﾃﾞｶﾄﾞﾛﾝⓇ）：糖質コルチコイド薬：**山酔いと高地脳浮腫に予防と治療に利用。

**③ニフェジピン（ｲﾝﾃﾞﾗﾙⓇ）：β受容体遮断薬：**高地肺水腫の予防と改善に利用。

**※以上の①～③はいずれも適応外**であり、主に海外の高山登山時に利用されるようである。そのため旅行医や登山医などの専門医から私費診療の上、実費で薬を受け取るケースが多いようだ。

**④アスピリン、アセトアミノフェン：解熱鎮痛薬**

・高山病に伴う頭痛の対症療法

**⑤救心：強心薬のＯＴＣ第２類医薬品**

・センソやゴオウなどの心収縮力を高めたり末梢循環を良くする生薬を含む。**血流を良く**して脳や全身への酸素の巡りをよくする。☛実際に利用している人を筆者は見たことがある。

**⑥イチョウ葉エキス：健康食品**

・中に含まれるテルペノイドやフラボノイドが活性酸素除去、血管拡張、抗炎症作用をもち、これらが高山病の予防に役立つという話もあるが**エビデンスには乏しい**。

**⑦鉄成分：健康食品もしくはＯＴＣ医薬品(第２類マスゲンⓇなど)**

・鉄欠乏性貧血気味の登山者は、どうしても高地では酸素供給不足になりがちになるため、ある程度**貧血状態を改善**してから登るのも良いとされる。

**(7)高山病によくないと考えられる薬や嗜好品**

**①鎮静薬**

・山で寝つけないので睡眠薬を持参して山小屋で服用する人を見かけるが、睡眠薬は呼吸抑制に作用するため酸素不足になりかねないリスクを伴う。

**②酒類**

・アルコールも呼吸抑制からの酸素不足につながるため、高山病リスクを抱えた人はサケる。

**③煙草**

・煙草は一時的な血管収縮作用を有しており、血流にとっては良くないので、避けた方が良い。

**(8)参考にした資料など**

今日の治療指針(2011 年)、グッドマン・ギルマン薬理学(第１１版)、日本旅行医学会ＨＰ、日本登山医学会ＨＰ、初心者のための登山とキャンプ入門ＨＰ

※何となく『山岳薬剤師』になったような気分で終わります。

## 198）地獄の「こんにちは」攻撃　（2017 年 8 月 14 日）

富山県には日本三霊山の一つ、立山がある。立山は富山市内から見ると台形の形をしており、その台形の上辺を良く見ると三つのコブがあり、右から雄山（３００３m）、大汝山（３０１５m）、富士の折立（２９９９m）と呼ばれ、それらを称して立山三山とも呼んでいる。

多くの登山者は室堂という標高２４５０mの高原バスの終着駅から一ノ越という峠に向かい、そこから初歩的な岩場登りになり雄山山頂を目指す。または室堂から雷鳥平へ一旦下りて、雷鳥沢を登って、別山と真砂岳を経由して立山三山へ至るルートもあるが、こちらのルートを選ぶ人は距離が長いだけに、それほど多くない。多くの人は一ノ越から雄山神社のある雄山山頂や休憩所のある大汝山山頂の往復を選択しているようである。

今回、私は土日の喧騒を逃れて８月の平日のある日、雷鳥平から別山経由で立山三山をぐるっと縦走するコースを選んだ。こちらのルートを歩く人はまばらで静かな山行が楽しめる。

真砂岳から下って、富士の折立への登りにかかる。最初の傾斜は緩やかだが、やがて岩の急登となる。台形の斜辺を登る感じだ。標高差約１７０m。岩場に差しかかり通路も狭くなってきた頃、富士の折立から下ってくる高校生たちの集団がいた。引率の先生たちも含めると結構な人数が下りてくる。

夏の平日は確かに土日と比べると一般の登山客は少ないが、その代わりに小学生高学年、中学生、高校生の集団とよく出会うことになる。私はこれを「**立山の平日登山あるある**」と呼んでいる。これが中々に厄介ものである。自分のペースが乱されるためだ。

今回も下りで楽そうな高校生諸君は口々に山のあいさつ「こんにちは」を、一人しかいない私に連呼してくる。急登でくたばりかけている私は一々それに答えなければならないのだろうか？

最初は一人ずつ「こんにちは」とていねいに返していたが、途中で「何人いるの？」と尋ねた時、「９０人」という返事が来た。それ以来、私は二人おき、五人おきにと次第に間隔をあけて「こんにちは」の返事をするようになっていた。すると「頑張ってください」という言葉も付け加わってくる。つい「ありがとう」と答えてしまう自分がいるが、私は既に頑張っているのだ。

道を開けてくれるので自然に登るスピードも普段より気が付かない内に早くなる。富士の折立についた頃にはバテバテになっていた。登りでペースを乱されるのが何よりつらい。

学校の引率の先生も登りであえいでいる人には無理に挨拶をしないよう生徒たちに指導してもらいたいものだ。

さて、彼らの**「地獄のこんにちは攻撃」**に何とか対応しながら登り切った富士の折立へのコース。私はどれだけのエネルギーを費やしたのだろうかと下山してから考えた。

### 1. 標高差１７０mを登り切るためのエネルギー

体重８０ｋｇを１７０m上に上げた際の**位置エネルギー**に相当すると考えると

**位置エネルギー＝ｍ×ｇ×ｈ**　の式で現わされます。

ここで**ｍ**は質量(体重)ｋｇ、**ｇ**は重力加速度(９．８１m/ｓ$^2$)、**ｈ**は標高差mになります。

すると

**位置エネルギー**＝８０×９．８１×１７０＝**１３３，４１６（Ｊ）**

１Ｊ(ｼﾞｭｰﾙ)は０．２３９ｃａｌなので、カロリーに換算すると

**位置エネルギー**＝１３３，４１６**Ｊ**＝３１，８８６**ｃａｌ**

≒**３２Ｋｃａｌ**

つまり**標高差１７０ｍ**の富士の折立を登りきるのに要したエネルギーは**３２Ｋｃａｌ**となります。

### 2. どれだけ体脂肪が減ったのだろうか？

ここで気になるのが、体重がどれだけ減ったかです。

脂肪燃焼カロリーは**脂肪１ｇあたり９Ｋｃａｌ**ですが、脂肪には**２０%の水分**が含まれるため、実

際には脂肪１ｇを燃焼させるためには**約７Ｋｃａｌが必要**とされています。すると

**消費体脂肪ｇ**＝３２Ｋｃａｌ÷７≒**４．６ｇ**

１７０ｍを登りきるために喘ぎながら消費したエネルギーも**体脂肪４．６ｇを減らす効果しかない**わけです。一方、流れ出る汗による**脱水効果**で**体重自体**は**確実に減**ります。

### 3. では「地獄のこんにちは攻撃」に対応するエネルギーはどれほどなのでしょうか？

「こんにちは」という言葉に使うエネルギーは「**タニタの消費カロリー早見表**」を参考にしました。それによると「立ち話の消費カロリー」として換算すると

１回あたり**１０分**の立ち話で体重**８０Ｋｇ**の人で**２５Ｋｃａｌ**と読み取りました。

⇒さらに体重１０Ｋｇの差で約３Ｋｃａｌの差になるようです。

すると

体重８０ｋｇの人が立ち話**１分あたり**で消費するエネルギーは**２．５Ｋｃａｌ**になります。

「こんにちは」は大体**１秒で発声**できるので、９０人全員に「こんにちは」と返事をすると約９０秒、つまり**１．５分間を要する**ことになります。１．５分間に要するエネルギーは

２．５Ｋｃａｌ/分×１．５分＝**３．７５Ｋｃａｌ**

**体脂肪の減少**は３．７５÷７≒**０．５ｇ**

結論として**９０人の地獄のこんにちは攻撃**に必ず返事する見返りは**０．５ｇの体脂肪減**でした。

### 4. まとめ

今回の富士の折立登りで合計費やしたエネルギーの見返りの**総体脂肪減はわずか５．１ｇ**となりました。運動による体脂肪減の効果は極めて少なく限定的であるという事実が実証されたような感じです（普段使用しないエネルギー計算だったので正確さについては心元ないですが）。

日帰りや１泊２日程度の山登りで体重が減るのは、体脂肪の減少ではなく、**主に脱水による**ものであることはよく自覚しておく必要があります。特に夏山のように朝晩は涼しくても日中は暑くて汗をかくようなケースでは、こまめな水分補給は大切です。No１９６号でもご紹介したように**塩分補給**も忘れずしたいものです。また、体脂肪を減らすには、よく言われていますが、**流入する飲食によるカロリー数を減らすのが効果的**で、運動は体調の維持管理のために併用するのが良いわけです。

しかし、流入する飲食を減らせないから、いろいろなダイエット法が世の中にあふれかえっているのも事実ですが・・・

左から
富士の折立～大汝山～雄山
（真砂岳から）

## 197）ＤＰＰ－４阻害薬と類天疱瘡　（2017 年 7 月 27 日）

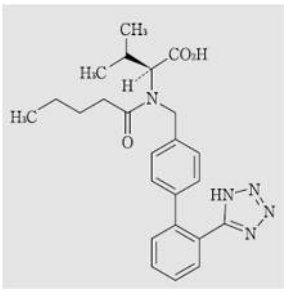
ある薬局で話題になった話です。糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬は現在９成分（１０製品）が発売されています。重大な副作用として**類天疱瘡**が報告されるようになり、２０１６年に５成分の添付文書に副作用として追加されました。そして**エクアでの頻度が突出**しているというので話題になったわけです。一方、４成分には、まだ類天疱瘡の副作用報告がありません。今回はこの付近のお話です。

### 1. 類天疱瘡とは [1)]

皮膚の表皮と真皮の境にある基底膜部分の蛋白質(BP230、BP180、ラミニン 332、7 型コラーゲン)に対する**自己抗体**ができて、皮膚や粘膜に**水疱やびらん、紅斑**などの炎症反応を生じます。類天疱瘡は**水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症**の３つに大別されますが、それぞれ原因となる自己抗体の種類が異なっています。

### 2. 薬剤性類天疱瘡 [2)]

D-ペニシラミンやブシラミンなどの関節リウマチ薬で報告が多くみられており、**チオール基**(SH 基)が関係しているのではないかと言われていますが、発症機序の詳細は不明です。最近では**活性アミノ基**をもつ薬剤も関与するという報告があり、**バルサルタン**の例が上げらます。薬剤性の場合では薬剤を中止すると治癒するタイプと、薬剤が引き金となって中止しても症状が遷延するタイプがあります。



バルサルタン(ディオバン®)の構造式　⇒

### 3.DPP-4 阻害薬の類天疱瘡 [3)]

この薬剤での発症機序の詳細は分かっていませんが、標的蛋白質である DPP-4(ジペプチジルペプチダーゼ 4)は、**膜蛋白質 CD26** と同一物質であり、これは血液細胞・腎臓・肺・肝臓の上皮細胞及びメラノサイト、**活性化 T リンパ球、B リンパ球、マクロファージ**など、全身の様々な細胞に分布しています。これらの中には免疫機能にも影響を及ぼす細胞もありますから、DPP-4 阻害薬は CD26 の機能に影響を及ぼし、それが類天疱瘡を引き起こす自己抗体産生につながる可能性が指摘されています。

### 4.DPP-4 阻害薬の構造上の特徴

前文にも書いた通り、DPP-4 阻害薬では類天疱瘡の報告がある薬と無い薬があります。発売された順にその副作用が出ているという特徴もあるため、いずれ全ての DPP-4 阻害薬で報告が出てくる可能性はありますが、次ページの比較表を見ても分かるように**エクアでの報告が突出(他の４～１２倍)**しているのが分かります。何故、エクアで頻度が高いのかは明確ではありませんが、何か構造上の違いがあるかもしれません。そこで構造上の相違を見てみます。

DPP-4 阻害薬の標的となる DPP-4 の結合部位には X 線結晶構造解析の結果、S1、S1’、S2、S2’、S2 拡張という**５種類の結合ポケット**が存在しており、各 DPP-4 阻害薬によって結合ポケットへのアタックの仕方が異なり、**３つに分類**されるという報告があります [4)]。結合ポケットの組合せは以下のようになり、各薬剤のクラス分けは次表の通りです。

| クラス | 結合ポケット |
|---|---|
| クラス１ | S1、S2 |
| クラス２ | S1、S2、S１’、(S2’)　⇒ﾄﾗｾﾞﾝﾀのみ S2’を含めた 4 つに結合 |
| クラス３ | S1、S2、S2 拡張 |

さらに各薬剤の物性を示す油水分配係数 P や酸解離定数 pKa などを次の表にまとめました。

| 一般名 | ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ﾋﾞﾙﾀﾞｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ｱﾛｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ﾘﾅｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ﾃﾈﾘｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ｱﾅｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ｻｷｻｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ﾄﾚﾗｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ | ｵﾏﾘｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **商品名** | **ジャヌビア錠<br>グラクティブ錠** | **エクア錠** | **ネシーナ錠** | **トラゼンタ錠** | **テネリア錠** | **スイニー錠** | **オングリザ錠** | **ザファテック錠** | **マリゼブ錠** |
| **メーカー** | MSD<br>小野 | ﾉﾊﾞﾙﾃｨｽﾌｧｰﾏ | 武田 | 日本ﾍﾞｰﾘﾝｶﾞｰ<br>ｲﾝｹﾞﾙﾊｲﾑ | 田辺三菱 | 三和 | 協和発酵<br>ｷﾘﾝ | 武田 | MSD |
| **発売時期** | 2009/12/11 | 2010/4/16 | 2010/6/15 | 2011/9/15 | 2012/9/10 | 2012/11/30 | 2013/7/8 | 2015/5/28 | 2015/11/26 |
| **類天疱瘡<br>発症数*1** | **３３** | **１３５** | **１１** | **１７** | **１２** | **０** | **０** | **０** | **０** |
| **結合様式** | クラス３ | **クラス１** | クラス２ | クラス２ | クラス３ | クラス３ | **クラス１** | クラス２*3 | クラス３*3 |
| **分配係数*2<br>(脂／水)** | 0.6<br>水溶性 | 1.255<br>**脂溶性** | 0.32(pH7.4)<br>水溶性 | 2.5(pH7.4)<br>脂溶性 | 水溶けやすい<br>水溶性 | 0.46<br>水溶性 | 0.607(pH7.0)<br>**水溶性** | 0.1(pH7.0)<br>水溶性 | 0.525(pH7.0)<br>水溶性 |
| **ｐＫａ*2** | 7.7 | 7.6 | 8.5 | 1.9、8.6 | 1.7、3.8、<br>7.3 | 6.71 | 7.3 | 8.6 | 3.5、7.23 |

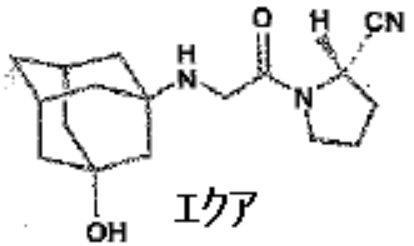
＊1：2016 年度 PMDA の集積数、＊2：インタビューフォームから、＊3：構造式などからの類推

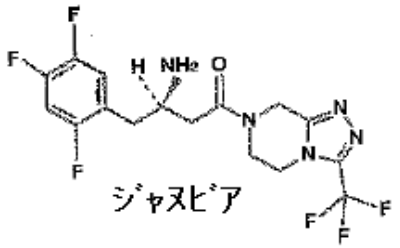
**5. まとめ（類天疱瘡）**

**①発売された順番に多い傾向があり、より後で発売されたスイニー錠以降ではまだ発現報告例がない。**

⇒これらの薬剤はまだ使用される頻度が少ないので、今後、報告される可能性はある。

⇒右に４種類の薬剤のみ構造式を示したが、９種類の薬剤とも NH 基、NH2 基、N のヘテロ環を有する構造をしており、２）で示したバルサルタン型活性アミノ基の関与も示唆される。



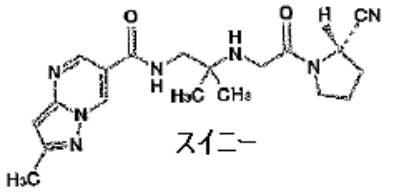




**②類天疱瘡は全てのクラスで報告があり、水溶性・脂溶性に関わりなく報告がある。**

⇒但し、エクアの報告が突出しているところから、他の薬剤と差別化するならば次のようになるだろう。

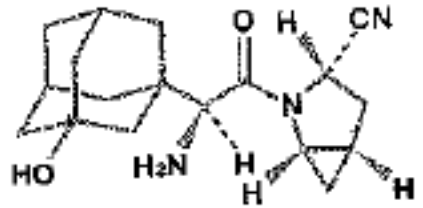
**③クラス１の結合様式で、かつ脂溶性の DPP-4 阻害薬は類天疱瘡を、より引き起こしやすいかもしれない。**

⇒同じクラス１でも**オングリザ**は**水溶性**で報告が今のところ無いことを踏まえると、たとえば３）の細胞膜結合型 CD26 へのアタック説が本当だとすれば、脂溶性の高いエクアは細胞膜に埋め込まれるコースが存在して、持続的に CD26 にアタックする機会も増えて、それが類天疱瘡発現頻度の高くなる結果につながるのではないか・・・と想像



できる。

**④いずれにしても DPP-4 阻害薬は活性アミノ基の存在説が真実だとすれば、頻度は別にしても、どの薬剤でも類天疱瘡は起こりえますので、頻度は少ないですが、薬局では、患者さんからの聞き取りで、その疑いがあるようならば皮膚科受診を勧めるという手順になります。**



オングリザ

**【参考にした資料】**

１)難病情報センターHP、2) ドクターサロン 58 巻 6 月号 32-35、2014、3)副作用モニター情報 482、全日本民医連ホームページ、
4)山本雄一郎著、薬局で使える実践薬学、日経 BP 社、2017 年

（終わり）

## 196）熱中症　（2017 年 7 月 16 日）

季節柄、知っているようで、知らない気がして調べてみました（前半資料は大塚製薬さんのホームページから引用・改変）。熱中症は厚い環境で生じる健康被害の総称です。

### 1. 熱中症の４分類

**①熱失神**

**皮膚血管が拡張**して**血圧が低下**して、脳への血流が低下して起こる症状になり、脈は速く弱くなります。もし、血圧の薬を飲んでいると症状は増強されることになります。

**症状**：めまい・ふらつき、一時的な失神、顔面蒼白。

**②熱けいれん**

**大量に汗**をかき、**水分だけを補給**して血液の塩分(主にＮａ)濃度が低下した時に、足、腕、腹部に痛みを伴ったけいれんが起こります。

**症状**：筋肉痛、手足がつる、筋肉がけいれんする。

**③熱疲労**

**大量に汗**をかき、水分の補給が追いつかないと、体が**脱水状態**になり熱疲労の症状が見られます。

**症状**：全身倦怠感、悪心・嘔吐、頭痛、集中力や判断力の低下。

**④熱射病**

**体温が上昇**するため**中枢機能に異常**を来した状態で、意識障害がみられたり、ショック状態になる場合もあります。

**症状**：体温が高い、意識障害、呼びかけや刺激への反応が鈍い、言動が不自然、ふらつく。

### 2. 熱中症の処置

**①意識がない、もしくは朦朧としている**

すぐに**救急車**を要請する。

**②現場での応急処置**

救急車を呼んだ場合も呼ばない場合でも、次のような応急処置が必要です。

**1)涼しい場所へ移動させる**

・風通しのよい日陰、できればクーラーの効いている室内や建物内への移動。

**2)体を冷却する**

・衣服を脱がせたり、きついベルトやネクタイ、下着を緩めて**体から熱を放散**させる。

・露出させた皮膚に冷水をかけて、うちわや扇風機であおぎ、体を冷やす。

・氷のう、冷えピタなどがあれば、首の両脇、脇の下、大腿付け根の前面にあて皮膚直下にある**太い血管を冷やす**。

**3)水分・電解質の補給**

意識がはっきりしているなら、**電解質**を適量含んだ冷えた飲料を**自分で**飲ませる。

・汗で失われた電解質も適切に補えるスポーツドリンク(40~80mg ナトリウム/100mL)や経口補水液などがよく、できれば**糖分**も入れた方が効率がよい(下記製品には入っています)。

**ポカリスエット**：砂糖、果糖ブドウ糖液、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、Ｃｌ、乳酸、クエン酸など

**ＯＳ－１(経口補水液)**：ブドウ糖、果糖、Ｎａ、Ｋ、Ｍｇ、Ｐ、Ｃｌなど

・意識が朦朧としているような場合に飲ませると誤嚥につながるので無理に飲ませない。

### 3. 熱中症時の水分補給の豆知識

**①自発的脱水**

・体重の６０％は水分で、４０％が細胞内に存在し、２０％が細胞外(血液や組織間液)に存在しています。陽イオンの電解質の分布では**血液内にはＮａ**、**細胞内にはＫ**が圧倒的に多くなっています。

・発汗によって血液の中の水分と共にＮａも排泄されますが、脱水時に**水だけ**を飲むと、血液中の**Ｎａ濃度が低下**して咽喉の**渇きが止**ります。その結果、**飲水行動が停止**します。この時、体は血液中の**薄くなったＮａ濃度を濃いめにしよう**として**尿で水分を排泄**しようとします。その結果、体の**水分量が減って、脱水症状を悪化**させます。水だけではなくＮａをとる重要性が分かります。

**②水とナトリウムとブドウ糖**

・脱水時には水とナトリウム(塩分)をとるのが良いのですが、**ブドウ糖**をとると効率的に細胞内に塩分を取り入れてくれます。それは腸管内には**SGLT1(ナトリウム・グルコース共輸送体１)**が存在しているからです。そこで１分子のブドウ糖と共に２分子のナトリウムが吸収されます(糖尿病の薬でSGLT2阻害薬がありますが、SGLT2は腎尿細管で９０％近く発現している輸送体でした)。ブドウ糖単品が直ぐに手に入りにくければ、何か人工甘味料ではない**砂糖系のお菓子類や米類**でも良いでしょう。消化されブドウ糖になるまで少し時間が必要ですが予防用には良いでしょう。

**③血液と細胞との水分移動**

・全身的な脱水は**細胞内の水分も不足**になります。補給された水分は水分不足の血液を潤してくれ、やがて細胞内にも入ります。ここでも補給されたブドウ糖が活躍します。ブドウ糖はすぐに細胞内に入って代謝されエネルギー(ＡＴＰ)を供給しますが、同時にブドウ糖を構成する炭素と水素は**二酸化炭素**と**水**へと変換され、**細胞に水を供給**してくれます。これを**代謝水**といいます。ソルデム３Ａ点滴注射などの低張電解質補液が、この原理の注射薬になります(本ニュース136号参照)。

**4. 症例報告**

**６２歳男性。現在、高血圧治療でカンデサルタン４ｍｇ１錠服用。**

今年３月から１～２週間間隔で山歩きを楽しんでいたが、７月に入り山への倦怠期に入る。夏山直前にそれはないだろうと、富山県で最も低い山脈である**呉羽丘陵**(Max 標高１４５ｍ)の縦走を軽い気持ちで始める。標高は低いながら富山大学の五福キャンパス近くから杉谷キャンパス手前までの**往復３時間**は暑い夏の時期には結構体に堪えたようで、おまけに低山ゆえに**ヤブ蚊の襲来**があり、特に往路の蚊の襲来は、その男性に休憩さえも許してくれず、むき出しとなった腕には**３０カ所以上**もの蚊の刺し傷が残った。昼過ぎの気温３４℃の中を歩きながら山頂付近にある呉羽ハイツ近くに着いた頃には、全身倦怠感、吐き気、軽い頭痛、ふらつき感が出ていた。近くにあった**トイレの水道の水で腕や頭や顔を冷やし、水を飲み**、そして捕食用に持ってきた**甘いチョコレート味のオーレ(ビスケット)を食べ**、傍の木に寄りかかりながら休憩をする。座ると嘔吐しそうで、鏡があれば顔面蒼白だったかもしれない位の低血圧状態だったそうだ。朝、服用した高血圧の薬が丁度血中濃度のピークで相乗効果を引き出していたかもしれなかった。それでも動いた方が血圧が高めを推移するようで、少し体が楽になった時点で、登り下りのある山道をとらずに、下るだけのドライブコースを選択して歩く内に次第に元気が戻り始める。

水分は適宜とっていたが、それ以上に体に感じない体表面からの水分蒸発(**不感蒸散**；通常でも**１日１Ｌ**が蒸泄)が多く、結果的に脱水症状となり、**熱失神**と**熱疲労**の熱中症の一歩手前までになったのだろうと判断された。なんとか登山口の五福公園に到着、３０分ほど休憩するとようやく復活したという。

持続的歩行による血圧維持、水分補給、ビスケットに含まれる炭水化物と塩分補給、トイレの水道による体冷却などが功を奏したのかもしれないが、盛夏の低山歩きは、**不感蒸散**や**虫対策**も含め要注意だ。

私が、彼(誰だ!!)に強く猛省を促したのは言うまでもない。**“低山といえども山を甘くみるな！”**と

＜終わり＞

## 195) ブラック・シリーズ　（2017 年 6 月 22 日）

今回は薬とは無関係のお話です。

石川県金沢市には**金沢ブラックカレー**があり、また新潟県糸魚川市には**糸魚川ブラック焼そば**があります。そして、私が住んでいる富山県富山市には**富山ブラックラーメン**があります。

### 1. 富山ブラックラーメン　（種類は 1 種のみ、並、大、特大）

戦後まもなく、富山市西町のラーメン屋が始めたらしいのですが、労働者向けのご飯のおかずのような感じのラーメンに仕上がっています。ブラックの素は、塩辛い濃い口のしょうゆ。一緒に入っているメンマの味付けもかなり塩味が効いており、初めて食べた時は飲み会の帰りだったので、思わず吐きそうになった位でした。

まさにご飯と一緒に食べないと我慢できないラーメンですが、食べ慣れるとうまく感じてくるのが不思議です。ただメンマの塩辛さだけは未だに慣れませんが。

### 2. 金沢ブラックカレー　（コロッケカレー、他にｶﾂ、ｳｲﾝﾅｰ等）

私は幼稚園から大学まで、途中、中抜けもありますが石川県金沢市に住んでいました。大学時代、香林坊にあったターバンカレーが私が出会った最初のブラックカレーです。もちろん当時はブラックカレーとは言っていませんでしたが。

ブラックの素は独特の香辛料の配合によるものだと思うのですが、どろりとした粘着感があるルーで、あまり辛さは感じません。辛いもの好きの私はスパゲティー用に置いてあったタバスコをカレーにふりかけながら食べていました。当時、同様のカレーを扱うインディアンカレーという店もあり、それらから派生したと言われるゴーゴーカレー、チャンピオンカレー、ゴールドカレーなどが金沢ブラックカレーとして今北陸地方を中心にして展開しています。

### 3. 糸魚川ブラック焼そば　（目玉焼きとかつお節乗せ）

近年のＢ級グルメブームに乗って登場してきた焼そばです。ブラックの素はイカ墨です。ベースは塩焼そばで作り、それにイカ墨を投入して作っているようでした。

富山にはイカ墨を利用した『黒づくり』というイカの塩辛がありますが、それと比べると生臭さもなく、むしろあっさりとした風味でした。店によって味が異なるのかもしれません。昨年末、大火のあった糸魚川で、まだ復旧の進んでいない無残な場所もありますが、少しでも売り上げに貢献して町にお金を落としてきました。

**※さて、問題です。**この３つのブラック・シリーズで私の体にとって良くない食品は何でしょうか？どうでもよい問題でしたが、富山ブラックラーメンです。何故なら、私は高血圧だから・・・

（終わり）

## 194)ワルファリンとＤＯＡＣ:出血の副作用の違いについて　　(2017 年 6 月 20 日)

以前勤務していた病院で、どの DOAC を正式採用にすればよいかについての議論があり、私も若干調べていた関係で 6 月 21 日に、あるメーカーさんの講演会を聞きに行きました。今回は２つあった演題の１つに注目した話になります。『演者：三田村秀雄氏（国家公務員共済組合連合会立川病院院長）、演題：変わった！超高齢社会における AF 患者への抗血栓療法～アピキサバンへの期待～』。そう、これはエリキュース®のメーカーさん主催の学術講演会なのでした。

### 1.抗血栓治療薬のおさらい（以下、商品名で表示）

**①製品ラインナップ**

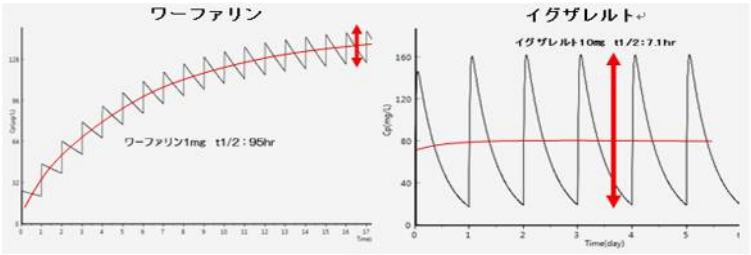
現在、ビタミンK拮抗薬としてワーファリン、直接経口抗凝固薬(DOAC)としてプラザキサ、イグザレルト、エリキュース、リクシアナの４製品が発売されています。

**②作用機序の違い**

・**ワーファリン**：ビタミンＫ依存の凝固因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹの合成阻害
・**プラザキサ**　：凝固因子Ⅱａ（トロンビン）の直接阻害
・**イグザレルト、エリキュース、リクシアナ**：凝固因子Ⅹａの直接阻害

**③抗凝固作用の相違（下図参照）→抗凝固作用は血中濃度に依存します。**

・**ワーファリン**：半減期が長く、定常状態があり、血中濃度の上下動が少ない。
　☞常に抗凝固作用が働いている（**持続的**）。
・**ＤＯＡＣ**：半減期が短く、定常状態がないか、あっても血中濃度の上下動が大きい。
　☞効いている時間帯と効いていない時間帯の存在がありそうなパターン（**間欠的**）。




### 2.抗凝固薬の臨床効果

**①心房細動における脳卒中および全身性塞栓症発症抑制**

各 DOAC ともワーファリンと非劣性もしくは優越性を示しています。つまり、間欠的な抗凝固作用であっても臨床効果は持続的なワーファリンと変わらないというのが現段階での考えです。

但し、例外もあります。**人工弁手術後**の**急性期**では脳卒中発症と大出血発症がワーファリンより DOAC で頻度が高くなるため、術後など急性期状態には間欠的な作用では不十分とされています。

**②出血に関する副作用**

DOAC はワーファリンと比べて**頭蓋内出血を半減**させますが、**消化管出血は多く**なるという報告があります。PMID：28071818(2017 年)によると、脳内出血 **0.31 倍**[95%CI(0.28-0.34)]、消化管出血 **1.6 倍**[95%CI(1.47-1.75)]。なお、PMID とは PubMed 検索時のコード番号です。文末※参照。

### 3.何故、出血傾向のパターンがワーファリンとＤＯＡＣで違うのか

**①ワーファリンで頭蓋内出血が多い理由**

・DOAC が出血を少なくするのではなく、**ワーファリンが出血を多くしている**と考えるべき。
・詳細に分析すると、PT-INR が**平均 2.27** で脳出血事象が最も高い事実が分かりました。これはまさに治療域であり、出血するとは考えにくい数値なわけですが、では、何が原因なのでしょうか？
・脳ドッグのデータによると **4.4%の人に脳血管に微小出血**が見られるという事実があり、この頻度

は高齢者ほど高くなります。微小出血は自然に止血してしまうため**無自覚**の場合が多くあります（可能性の高い症状としては、多少足がふらついたり、認知機能に変化があったり）。微小出血は主に高血圧やアミロイドアンギオパチーが誘因とされています（糖尿病もありかと筆者は思いますが）。

・PT-INR が正常でも既に脳血管の一部に微小出血が存在していると、ワーファリンの持続的効果が作用して大出血につながると考えられます。

・では同じ条件なのに DOAC は何故、脳内出血を起しにくいのか？**Ⅶ因子への関与**の有無が影響しているようです。**Ⅶ因子**は血管内を巡って傷が無いか**パトロール**をしています。そして傷があると**組織因子**と結合し活性化され(**Ⅶa**)、凝固反応が開始されます。**ワーファリン**は最初の**Ⅶ因子の生成自体を持続的に止めます**が、DOAC は**Ⅶ因子を見逃して、**下流にある**Xa** や**トロンビン**を**間欠的に**阻害します。この作用の違いが頭蓋内出血の少なさとなって現れるのでしょう（この部分「薬局で使える実践薬学」から一部を引用）。

**②DOAC で消化管出血が多い理由**

・メタ解析では**海外**のデータが多く集積されます。詳細に分析すると**アジア人**では DOAC≒ワーファリン、**欧米人**では DOAC＞ワーファリンという結果がでて、**人種間の違い**がありました。

☛欧米人は食生活の相違等から大腸に何らかの疾患(アデノーマや鼓室など)を抱えている場合が多く、大腸に潜在的に微小出血があり、それを DOAC が助長している可能性が指摘。

・18 歳～64 歳、65 歳～75 歳、76 歳～の３群に分けて分析したところ、76 歳以上で DOAC＞ワーファリン、75 歳以下で DOAC<ワーファリンという結果がでて、**年齢の違い**もあった。

☛高齢者は大腸に何らかのトラブルを抱えていることが多く、また心房細動も高齢者に多いため DOAC を利用する機会も増えて、消化管出血の頻度多につながった可能性が指摘

・では同じ条件なのにワーファリンは何故、消化管出血が DOAC より少ないのか？ワーファリンは吸収されて肝臓でビタミン K 依存型のⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹの合成を阻害する薬なので、吸収されず消化管に残った**ワーファリンは消化管微小出血に直接悪さをしません**。一方、吸収されずに消化管に残った **DOAC** はXa やトロンビンを阻害して**消化管微小出血を直接助長することができます**。ワーファリン、DOAC とも吸収されて血管内部から作用する機序も当然ありますが、**DOAC は消化管内からの直接作用**も加わるため、消化管出血の頻度が高くなった可能性が高いというわけです。

**③最後にエリキュースの宣伝？も付け加わっていました。**

DOAC で多い消化管出血でしたが、エリキュースは他の DOAC と比べると、その頻度が少ないという臨床結果がでています。その理由の詳細は分からないそうです。

**④私の疑問**

エリキュースはある程度腎機能が低下(Ccr25～50mL/分)していても他の DOAC に比べて出血リスクが少ないという報告があります「PMID;26836922（2016 年）」。この理由をエリキュースの排泄経路が腎臓、肝臓以外に**腸管排泄**(動物実験 PMID:23386703(2013 年))があるためとも説明されています。**で、**腸管排泄されるのであれば３)-②の検討結果から、むしろ**エリキュースでは消化管出血が増える**のではないか？という疑問です。人では腸管排泄は極めて微量なのかもしれませんが。

**4. おまけ：フロアからの質問から**

Ｑ：脳卒中が朝方に起きやすい傾向があると思うが、DOAC を夕食後や寝る前に飲ませて予防効果があるというエビデンスはあるか？

Ａ：脳卒中は出来た**血栓が剥がれた**後で起こる病気で、どのタイミングで血栓が剥がれるかの機序や詳細が分かっていない。従って、服用時間と脳卒中予防効果の関係はまだ分からないのが現状である。

【終わり】

**※)**PMID の８桁数字を PubMed の検索欄に入力してエンターすると目的の文献が表示されます。

## 193) 血糖値の推測と腎障害時の投与量設定　（2017 年 6 月 5 日）

先日、富山県女性薬剤師会の主催で２年前に私的薬剤師研修会で講師をして頂いた菅野彊先生をお招きして研修会が開催されました。女性と名称が付きますが、男性薬剤師も入会可能ということで、私も勧められるままに入会。まあ、１年程度ならいいかな・・・と。

今回のテーマは「**臨床検査値からどう疑義照会するか**」です。５つの話題提供があり、①TT(トロンボテスト値)から PT-INR を推測する、②CLcr の推測２つ法、③e-GFR を計算で求める、④HbA1c から過去の血糖値を知る、⑤Giusti-Hayton 法により投与量を決定する。でした。ここでは④と⑤の解説をしてみましょう（なお講演内容の一部を改変しております）。

**1. ＨｂＡ１ｃから過去の血糖値を知る。**

これは意表を突かれた感じでした。過去１～２カ月の平均的な血糖コントロール状態を知るのが HbA1c ですから、過去の血糖値って何？と思ったのですが、まさに１～２カ月前の血糖値を予測するというものでした。

**①推定平均血糖値(mg/dL)＝28.7×HbA1c(%) - 46.7**

これだとサッと計算しにくにので、さらに大胆な推定式として

**②大体の平均血糖値(mg/dL)＝(HbA1c - 2)×30**

これだと簡単に計算できると提案されていました。

どう使うかというと

**使用例１）**

**２カ月前の HbA1c が 7.0 で、今回の食後３時間の血糖値が 136mg/dL だった。**

２カ月前の平均血糖値は

①28.7×7 - 46.7＝154.2mg/dL

②(7 - 2)×30＝150mg/dL　　☛①と②で大きな差がないことが分かります。

⇒２カ月で 14mg/dL の血糖低下でかなり努力したことが分かる（褒めてあげましょう）。

**使用例 2）**

**現在の HbA1c が 7.5 で、今回の空腹時血糖値が 175mg/dL だった。**

②(7.5 - 2)×30＝165mg/dL　　☛この場合は過去１～２カ月の平均血糖値と考えるのかな？

⇒徐々に血糖値が上がっている（食生活に気を付け、カロリーを守りましょう）。

どの程度、精度のある推定式かまでは分かりませんが、全く何の手がかりの無い状態の時には一つの手がかり、足がかりとなる手段と言えるでしょう。

ちなみに **HbA1c のうち 50%は過去１カ月間の、25%は過去２カ月間の、残りの 25%は過去３～４カ月の血糖値を反映**すると言われています。

さらに私の友人の某大学教授から**『HbA1c : 6.5%に対応する平均血糖値は 140mg/dL、HbA1c が 0.5 変化すると平均血糖値は約 14mg/dL 変化する』**というのも役に立つよと教えてくれました。

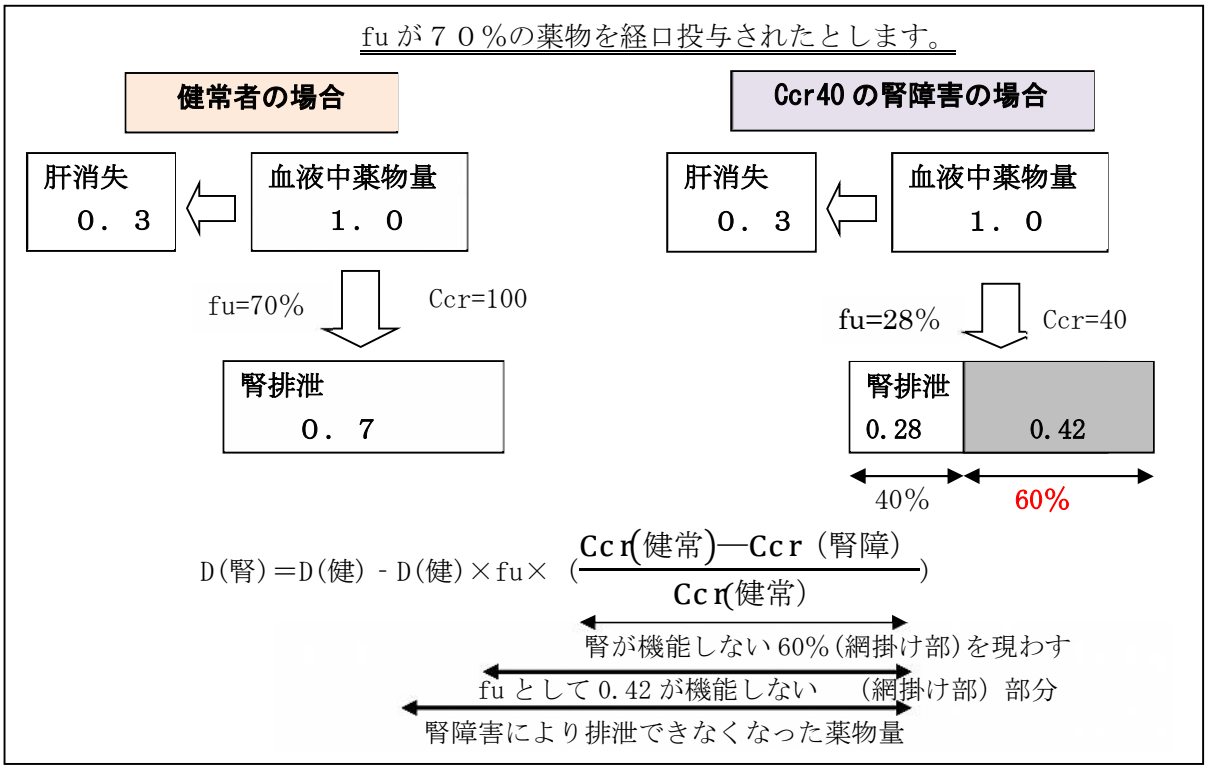
**2. Giusti-Hayton 法により投与量を決定する。**

ギスティ(もしくはジュスティ)-ヘイトン法というのは菅野先生の著書「わかる臨床薬物動態理論の応用」医薬ジャーナル（１９９８年）の中で単に Giusti 法と言う名で、紹介されているのを初めて知り時々密かに応用しましたが、本ニュースでも１０９号(2013 年)付近で紹介しているところです。

今回、どーんと式がスクリーンに映し出されて、これを使えば腎障害患者や高齢者の投与量決定に応用できますという流れで話が進みました。中にはどうしてそうなるのと思った方もいるのではないでしょうか？というわけで１０９号の焼き直しになりますが、簡単に解説を試みます。

$$D(腎)＝D(健)－D(健)×fu×\left(\frac{Ccr(健常者)－Ccr(腎障害)}{Ccr(健常者)}\right)$$

D；投与量、(腎)；腎障害、(健)；健常者、fu：尿中未変化体排泄率、Ccr：ｸﾚｱﾁﾆﾝｸﾘｱﾗﾝｽ
と言うちょっと見ただけで、触れたくないという式がスクリーンに出てきたのでした。
そこで、今回は分かりやすいように(？)次のような図を書いてみました




**左が健常者の場合**で、尿中未変化体排泄率が７０%の薬物を経口投与し血液中に１．０という量の薬物量があったとすると、**０．７が腎排泄し、残りの０．３が肝消失**をします。この時の腎機能は正常なので Ccr は 100mL/分とします。**右は腎機能が中程度低下した人**(Ccr40mL/分)の場合を考えます。肝で消失する割合は０．３と変わらないのですが、腎で消失する割合は腎機能が低下しているので減っています。どの程度減ってくるかを示したのが次の式になります。

$\left(\frac{Ccr(健常)—Ccr（腎障）}{Ccr(健常)}\right)$ ＝（100－40）/100＝0.6 これは図の網掛け部分の６０%に相当します。

元々、腎排泄が出来ていた薬物量の６０%が腎排泄できなくなったという意味になります。この値に尿中未変化体排泄率 fu を掛けると fu として**機能しなくなった率**を現わします。図では fu＝0.7 の６０%が機能しないので fu の 0.42 分が機能しなくなり、排泄されない、つまり**投与された薬物量の内、尿中排泄されなくなった未変化体排泄率**になります。当初の投与量 D(健)に排泄されなくなった未変化体率を掛け合わせると**腎障害により体内に蓄積される薬物量**がでてきます。

当初の投与量から腎障害によって外に出て行かない余分な薬物量を**引いてやる**と、腎障害でも血中濃度が上がりにくい投与量が設定されるというわけです。そして、１度原理を理解できたら、後は原理を忘れても、公式を当てはめて実際の業務に活かしていけばよいでしょう。

※この式がよく当てはまるのは腎排泄型薬剤の時のみと考えた方がよいと講演されていました。肝消失型薬剤は代謝酵素の個人差など変動の大きさが予想されることやバイオアベラビリティーによる変動も、その要因の一つでしょう。

（終わり）

## 192）ロコア®テープを剥がした後　（2017 年 6 月 2 日）

ロコアテープとは主成分がエスフルルビプロフェン 40mg の 1 日 1 回貼付の**変形性関節炎**用の貼り薬です。エスフルルビプロフェンはフルルビプロフェン(ｱﾄﾞﾌｨｰﾄﾞ®)の光学異性体 S 体で活性本体の物質で、もともと吸収のよい成分ですが、基剤を工夫してより吸収をよくした製品とされています。

本剤を投与された患者さんからの評判は上々のようなのですが、使用上の注意に「**本剤投与時は他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意すること**」という但し書きがあります。

ある日、ある薬局で次のような質問がありました。**「『TYM県では本剤と鎮痛消炎剤(アセトアミノフェンも含む)や同系統の貼り薬の併用は、風邪薬を除いて査定対象となる』ので、ロコアテープを使用していた人が定期的な鎮痛薬の内服薬に切替えるには、テープを剥した後、どのくらい時間を空けて内服鎮痛薬を飲めば良いのでしょうか？」**というものでした。

担当の薬剤師がメーカーに確認したところ『**実際、貼付中も頓用で服用するのは問題ないが、厳密に影響をさけるのであれば、２日間は間隔をあけることになる**』との回答があったそうです。

そして、私なりの結論を出して、当該薬局に問題提起をしたのでした。

### (1)まずメーカーの回答の裏付けを検討してみます。

主成分エスフルルビプロフェンの血中濃度半減期はインタビューフォームから下記のようになります

| ４０ｍｇ貼付後、剥がした後の半減期 | |
|---|---|
| 単回投与 | ８．６時間 |
| ７日間連続投与後 | ７．２時間 |

ここから色々と考えていきます。

①本剤はＣＯＸの**競合阻害剤**であり、**薬理作用は血中濃度と比例**すると考えてよい薬剤でしょう。

②従って、本剤を剥がした時から４～５半減期経過すると血中濃度は元の６．３%～３%となり臨床的には薬効がないレベルと考えられます。

③ここでは、安全策をとって半減期の長い方の８．６時間を利用すると

８．６時間×４～５半減期＝３４．４～４３時間＝１．４～１．８日となります。

つまり、大体**２日経過**すると血中濃度がほぼゼロでかつ薬効も無いと考えることができます。

☛これが『厳密に影響をさけるのであれば２日開ける』というメーカーの根拠になっていると思われます。

### (2)さらに突っ込んで考えると・・・

①一方、血中濃度がゼロになると、当然、痛みは出てきますが、それより以前に痛みは発生してくるはずです。つまり、患者さんのＱＯＬ維持のためにも経口薬の開始は２日経過前にする必要があります。

②次に本薬剤の投与量と薬物動態パラメーターの関係について考えてみます。

１日４０mg と８０mg の７日間連続投与後の Cmax と $AUC_{0-\infty}$ の平均値を比較すると

| 投与量 | Cmax | AUC |
|---|---|---|
| 40mg | 1175.6 | 27027.4 |
| 80mg | 2710.0 | 59200.0 |
| 80/40 比 | 2.3 倍 | 2.2 倍 |

ここでは投与量が倍になると血中濃度もほぼ倍になっているので本剤は**線形性の薬剤**と考えられます。

③さらにインタビューフォームの臨床治験における用量設定試験結果を見ます。そこでは４０ｍｇ群の他に、１０ｍｇ群、２０ｍｇ群も試験をしており、その結果が下記のようになっていました。

**第Ⅱ相用量設定試験**

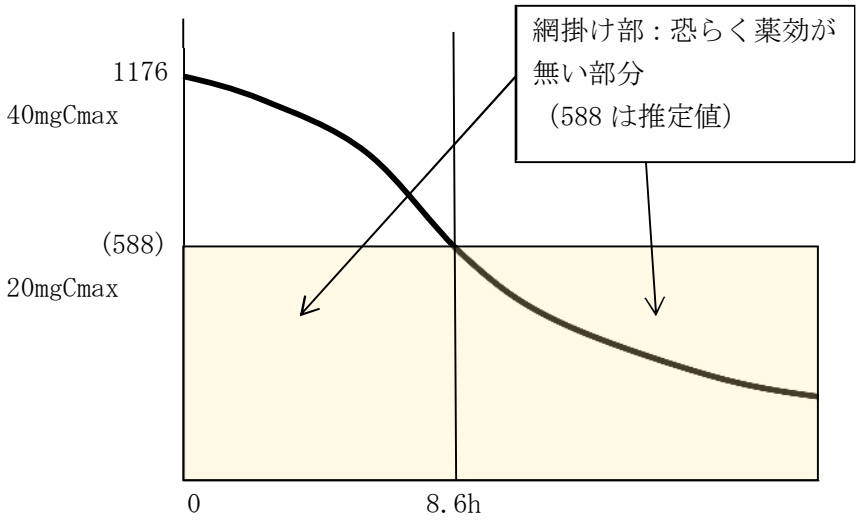
| | 10 mg 群 | 20 mg 群 | 40 mg 群 | 基剤群 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | 57.8±12.3<br>(121) | 56.0±12.5<br>(127) | 57.0±12.4<br>(134) | 58.4±13.5<br>(126) |
| 最終評価時 | 26.1±17.5<br>(121) | 24.5±17.6<br>(127) | 21.5±16.7<br>(134) | 28.4±18.9<br>(126) |
| 変化量 | −31.7±17.1<br>(121) | −31.5±16.1<br>(127) | −35.5±17.1<br>(134) | −30.1±18.8<br>(126) |
| 群間差[a)]<br>[95%信頼区間][a)]<br>p 値[a),b)] | −1.9<br>[−6.0, 2.2] | −2.5<br>[−6.5, 1.5]<br>p=0.112 | −6.1<br>[−10.1, −2.1]<br>p=0.001 | — |

平均値（mm）±標準偏差（例数）
a）ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル（有意水準片側 0.025）
b）本剤40、20、10mg群と基剤群との対比較について、固定順序法により、検定の多重性を考慮

この結果からは**１０ｍｇ群および２０ｍｇ群では『基剤群』と有意な差が見られない**ことが分かります（95%信頼区間が０をまたいでいる点やＰ値が０．０５以上の点）。

④本剤は**線形性の薬**(②から)でしたので２０ｍｇ投与時は４０ｍｇ投与時の半分の血中濃度になるはずです。従って４０ｍｇ投与時で剥離後、血中濃度が半分になる**１半減期経過後（８．６時間）**では有効な血中濃度に達していない可能性が高くなります（つまり痛みが出てもおかしくない）。

**【血中濃度-効果の相関イメージ図】**




**(3)理論上の結論は・・・**

ロコアテープを剥離後、約９時間で鎮痛効果は無くなる。しかし、他の副作用が生じる可能性を否定できないだろう。

**(4)では、剥離後、どれくらい経過したら鎮痛薬を飲めば良いのだろうか？**

**『１２時間（半日）経過すれば、定期服用可能とする。それまでに痛みがあれば頓用対応する』**という提案をしたのでありました。

☛半日経てば、貼り薬の成分は元の量の３８％以下になり、その後も減少する一方なので、その他の副作用発生の可能性は無視してしまうという感じです。さてさて、本当は何がいいのか・・・

（おわり）

## 191）ベンゾジアゼピン系の薬たち　（2017 年 5 月 11 日）

つい最近(３月～４月)、医薬品医療機器総合機構(PMDA)から「適正使用に関する注意」が発出された薬剤群の一つです。用途は睡眠導入薬、抗不安薬(心身症や神経症)、抗てんかん薬などで神経伝達物質**GABA(γ アミノ酪酸)が関連する部分を強化**する役割のある薬です。

ベンゾジアゼピン系は他系統の睡眠薬などと比べると、通常、耐性(薬が効かなくなること)や副作用も少ないという評価もありますが、最近、長期連用、高用量使用、多剤併用使用などで、通常量での依存性の出現、耐性出現や副作用の報告が多くなってきているのも事実で、今回、ＰＭＤＡからの注意が喚起されたわけです。さらに急な中止で離脱症状も出やすいため休薬する際には漸減、もしくは隔日投与などでゆっくりとした減量が推奨されています。

ここではベンゾジアゼピン受容体に作用する薬を一同に集めて、比較してみることにしました。とは言っても詳細にするときりがないので、**半減期を基準にした分類**にしてみました。

**半減期が短いほど、薬を止める際に離脱症状が出やすい**とも言われますので、中止する際の目安にでもなるかと思い半減期の短い順に表にしてみました。

データの基本は添付文書とインタビューフォームですが、抗不安薬に関しては古い製品も多く、まともに薬物動態の表が掲載されていない薬もあり、文章の記載から類推した半減期もあります。またいくつかの成分では活性代謝物としての半減期を記載していますが、表中では特に明記していません。

**(1) 先発名について**

２種類以上あるものは１種類にまとめた（私の見知った薬で選択）

**(2)Tmax（最高血中濃度到達時間）と t1/2（血中濃度半減期）について**

添付文書で２規格以上の数値記載のあるものは単純に算術平均をした。

**(3)適応について**

睡眠導入剤を「睡眠」、抗不安薬を「抗不安」、抗てんかん薬は「抗てんかん」と記載

**(4)型について**

半減期を目安に区分。睡眠導入剤は一般的な超短時間～長時間型として分類。抗不安薬は半減期別に短期～超長期に分類し、（　）内には半減期の長さの目安を記載。

**☛下記の数値の利用にあたっては、実際の添付文書等を確認して納得してから利用して下さい。**

| 一般名 | 先発名 | Tmax | t1/2 | 用法 | 適応 | 型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ゾルピデム | マイスリー | 0.8 | 2.0 | 1 | 睡眠 | 超短時間 |
| トリアゾラム | ハルシオン | 1.2 | 2.9 | 1 | 睡眠 | 超短時間 |
| フルタゾラム | コレミナール | 1.0 | 3.5 | 3 | 抗不安 | 短期（-約 6h） |
| ゾピクロン | アモバン | 1.0 | 3.8 | 1 | 睡眠 | 超短時間 |
| エスゾピクロン | ルネスタ | 1.3 | 5.0 | 1 | 睡眠 | 超短時間 |
| クロチアゼパム | リーゼ | 0.8 | 6.1 | 3 | 抗不安 | 短期（-約 6h） |
| エチゾラム | デパス | 3.3 | 6.3 | 3/1 | 抗不安・睡眠 | 短期（-約 6h） |
| ブロチゾラム | レンドルミン | 1.3 | 7.0 | 1 | 睡眠 | 短時間 |
| ロルメタゼパム | エバミール | 1.5 | 10.0 | 1 | 睡眠 | 短時間 |
| リルマザホン | リスミー | 3.0 | 10.5 | 1 | 睡眠 | 短時間 |
| ロラゼパム | ワイパックス | 2.0 | 12.0 | 2~3 | 抗不安 | 中期(12-20h) |
| アルプラゾラム | コンスタン | 2.0 | 14.0 | 3 | 抗不安 | 中期(12-20h) |
| ニメタゼパム | エリミン | 3.0 | 21.0 | 1 | 睡眠 | 中時間 |
| フルニトラゼパム | サイレース | 0.8 | 21.2 | 1 | 睡眠 | 中時間 |

| 一般名 | 先発名 | Tmax | t1/2 | 用法 | 適応 | 型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| フルジアゼパム | **エリスパン** | 1.0 | 23.0 | 3 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| クロラゼプ酸２カリウム | **メンドン** | 0.8 | 23.3 | 2~4 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| クロルジアゼポキシド | **コントール** | 2.5 | 23.4 | 2~3 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| フルラゼパム | ダルメート | 4.5 | 23.6 | 1 | 睡眠 | 長時間(外人 72h) |
| エスタゾラム | ユーロジン | 5.0 | 24.0 | 1 | 睡眠 | 中時間 |
| クロナゼパム | リボトリール | 2.0 | 27.0 | 1~3 | 抗てんかん | － |
| ニトラゼパム | ベンザリン | 1.6 | 27.1 | 1 | 睡眠 | 中時間 |
| クロバザム | マイスタン | 1.6 | 27.7 | 1~3 | 抗てんかん | － |
| クロキサゾラム | **セパゾン** | 3.0 | 29.2 | 3 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| ブロマゼパム | **レキソタン** | 1.2 | 29.9 | 2~3 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| クアゼパム | ドラール | 3.4 | 36.6 | 1 | 睡眠 | 長時間 |
| オキサゾラム | **セレナール** | 8.2 | 55.9 | 3 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| ジアゼパム | **セルシン** | 1.5 | 63.8 | 2~4 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| ハロキサゾラム | ソメリン | 4.0 | 82.5 | 1 | 睡眠 | 長時間 |
| メダゼパム | **レスミット** | 4.8 | 85.5 | ? | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| メキサゾラム | **メレックス** | 1.5 | 105.0 | 3 | 抗不安 | **長期**(20-100ｈ) |
| ロフラゼプ酸エチル | **メイラックス** | 0.8 | 122.0 | 1~2 | 抗不安 | **超長期**(100ｈ-) |
| フルトプラゼパム | **レスタス** | 6.0 | 190.0 | 1~2 | 抗不安 | **超長期**(100ｈ-) |

**(5)特徴について**

**①血中濃度半減期は個人差も多いため、あくまで参考値として扱いましょう。**

たとえばドラール®の半減期のバラツキ具合は、ドラールのジェネリック薬の標準品(つまりドラール)の 15mg 錠の値を見ますと、18.9h、23.95h、27.7h、32.87h、36.6h と同じ製品・成分の平均値であるにも関わらず２倍もバラツキがあります。

なお、ジェネリック医薬品の先発医薬品との同等性試験を評価する際も、Tmax と t1/2 は参考値扱いとなっています。

**②抗不安薬には意外と長期作用時間型の薬が多い（太ゴシック体）。**

心身症や神経症に適応のあるベンゾジアゼピン系の薬には半減期の長い薬が多く、かつ多くの薬が１日３回投与となっています。

つまり、多くの抗不安薬では**定常状態が存在**していることになり、１回分を飲み忘れたとしても急激な血中濃度の低下は見られず、離脱症状は起こりにくい可能性はあります。

☛ただし、今回、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の添付文書には、一律に連用中に薬を中止する場合には「**急な中止をせず、徐々に減量する**」という指示が加えられました。

**終わり**

## 190）桜の話　（2017 年 4 月 18 日）

**(1)桜の開花宣言が、南の鹿児島より北にある東京が早いのは何故なのか？**

先日、ＮＨＫのニュースでも放送されていましたし、意外と知られた事実のようですが、敢えて書いてみます。春、桜は花を咲かせ、散り、その後は青葉を茂らせます。そして、秋、葉は枯れて落ちていきます。その時から花の蕾は来年の春に開花するための準備を始めます。

その準備には、**一定以下の温度に、ある一定期間曝される**ことが必要になります。一定の寒気にさらされた桜の蕾は春の温かさに刺激されて開花します。これが桜の開花の簡単なメカニズムになります。

この一定の寒さ以下になる期間の多さは、温暖な鹿児島より緯度の高い東京の方が多いのは理屈通りです。鹿児島では一定の寒さになる期間が東京よりも短いため、なかなか開花しようとしないのです。

さらに、南にある種子島の桜はちらほら咲きで満開にならないそうですし、沖縄は桜も開花しないそうです（見たことがないので真実は分かりませんが）。地球温暖化で、近い将来、本州でも満開の桜の花見ができなくなるかもしれません。

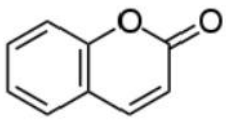
**(2)桜の木の下では、雑草が育ちにくいのは何故だろう？**

これも朝のテレビのクイズで出されていたのですが、桜の葉には雑草の生育を抑制する成分が含まれていて、春、花を咲かせ、散り、その後は青葉を茂らせ、そして、秋、葉は枯れて落ちて行きます。落ちて行った先の地面で葉の中にあった雑草生育の抑制成分が地面に浸透していきます。かくして、雑草は育ちにくくなるというわけです。

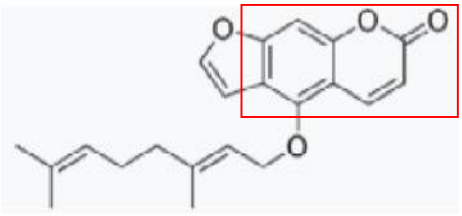
ちなみに、その成分とは**クマリン**。どこかで聞いた名前ですね、**クマリン系**抗凝固薬**ワルファリン**の名前で知られるクマリンです。かんきつ系など広く植物に含まれている成分ですが、桜葉の場合は特有の香りの素になります。

このクマリンには抗酸化作用や抗菌作用、抗凝固作用などがあるので、ある種の雑草には毒になるようです。桜葉として食品素剤として販売されているようですが、人体には通常量では問題はなさそうです。グレープフルーツジュースに含まれるＣＹＰ３Ａ４を阻害することで有名な**フラノクマリン系ベルガモッチン**もクマリンの仲間です。そして、中でも血液凝固阻止作用の強いのが**ワルファリン**になります。構造の違いは以下のようになります（赤く囲った部分がクマリン部分）。

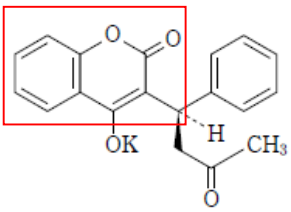
**【クマリン】**



**【フラノクマリン系ベルガモッチン】**



**【ワルファリン】**




**(3)桜の樹皮の薬としての効果は**

漢方薬の生薬に**桜皮**(オウヒ)があります。バラ科ヤマザクラの樹皮で咳を止める作用、湿疹や蕁麻疹を治す作用があり、漢方薬では**十味敗毒湯**に含まれる生薬成分になります。

本ニュース１１２号では桜皮を含む十味敗毒湯エキスには**難治性にきび**の改善作用があり、桜皮の代用で樸樕を利用した製品にはその作用がないという話題を取り上げました。そして樸樕を利用しているのは大手の１社のみだったという話でした。詳細は当ＨＰのバックナンバーをご覧ください。

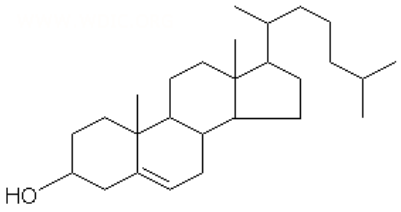
（終わり）

## 189）コレステロールはどこからくるのでしょうか？　（2017 年 4 月 5 日）

若い薬剤師や学生にとっては常識的な話になりますが、**Ｏｌｄｅｒ**の復習の意味で・・・

### (1)コレステロールとは

コレステロールは細胞膜の構成成分であり、副腎皮質ホルモン、性ホルモン、胆汁酸、ビタミンＤの出発物質として**体にとって重要な役割を果たす**一方で、血液中にその量が多くなりすぎると動脈が固くなり、**心筋梗塞や脳梗塞の原因**にもなる怖い物質でもあります。




コレステロールは**炭素 27 個**と**水素 46 個**と**酸素 1 個**で形づくられ、右のような図で現わされます。専門外の方に解説するならば、右図の直線の端には炭素 C、直線が屈曲した部分にも炭素 C、直線が交差した部分にも炭素 C があります。炭素には４本の手があり、それぞれの炭素の手が余った部分には水素 H が付きます。そういう約束なので図では水素 H が省略されています。また二重線は手が二重につながっている部分です。

### (2)コレステロールはどこから来るのでしょうか？

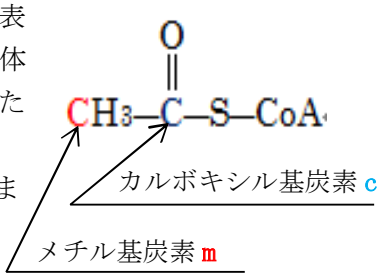
血液検査でコレステロール値の高い人はコレステロールを多く含む食事は避けましょうと言われていることでしょう。たとえば卵黄、魚卵、レバーなどが有名ですね。

一般的な食事をしている場合、体内のコレステロールの内、**食物由来のコレステロールは約３０％**と言われています。上の構造体が直接体内入ってくる割合ですね。では**残りの約７０％**はどこから来るのでしょうか？

実は**糖質や脂肪酸を原料にして肝臓で合成**されて血液中へと放出されたり、細胞内に蓄えられたりしているのです。

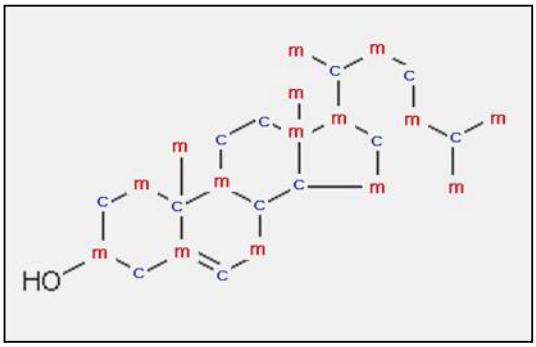
### (3)糖質のコース

糖質は三大栄養素の一つ**炭水化物**と同じものになります。炭水化物の代表の**デンプン**はいくつかの消化酵素で分解されて、**ブドウ糖**になって初めて体の中に吸収されます。ブドウ糖は体内のエネルギー源となって消費されたり、形を変えて蓄えられたりします。




ブドウ糖がエネルギー源として利用される時は、さらに分解されていきます。最終的には**ＡＴＰ**という高エネルギー物質を作り、この物質を利用して体は様々な機能を働かせることになります。

そのブドウ糖が分解される途中で**アセチルＣｏＡ**（アセチル・コー・エーと呼ぶ）が出来てきます。右上のような構造をしています。この物質はいろいろな反応の出発物質にもなるのですが、実はコレステロールを肝臓で合成する際の**出発物質**にもなります。左端の炭素をｍ、中央の炭素をｃと表現しますと、あーら不思議、**コレステロールの炭素はすべてアセチルＣｏＡからきている**のです（右図）。




### (4)脂質のコース

脂質は**中性脂肪**と呼ばれていますが、**脂肪酸**と**グリセリン**が結合した形をしています。中性脂肪は消化酵素**リパーゼ**によって脂肪酸とグリセリンにほぼ分かれてから消化管吸収されて血液中に入っていきます。

脂質の吸収は複雑なので途中を省略しますが、最終的に**脂肪酸**が細胞の中に入って**エネルギー源**とし

て利用されます。脂肪酸というのは炭素Ｃの数が１８個前後(もっといろいろありますが)連なった酸で、次のような形をしています。

$CH_3$-$CH_2$-$CH_2$----------$CH_2$-COOH

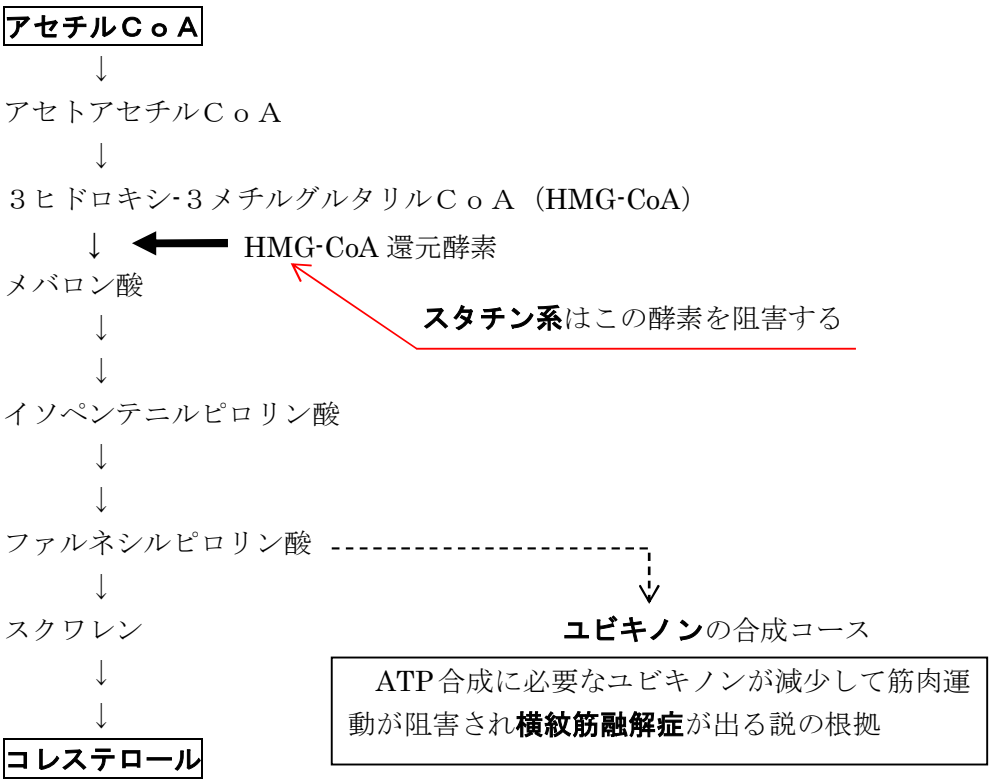
右端の COOH が**酸**を現わします。脂肪酸がエネルギー源として利用される際には、この構造の**左端から２個ずつの炭素Ｃ**が外れていくような反応が起こり、その結果、**アセチルＣｏＡ**が出来ます。先ほども出てきた名前ですが、その構造を見なおすと**２個の炭素Ｃ**で出来ていることが分かります。

ここからは糖質の反応と同様で、エネルギーの素になる**ＡＴＰ**を作ったり、**コレステロール合成の出発点**になったりするわけです。

**糖質**にせよ、**脂質**にせよ**食物由来**であることには違いありませんから、直接コレステロールの形で食べる以外でも、**食べ過ぎは体内コレステロールを上げる原因**になってしまいます。

**(5)コレステロールの合成**

コレステロールは**１９３０年代に構造が決定**されたのですが、どうやって体の中で、あの**構造を形作るのか**が分かったのは、その約**４０年後**でした。コレステロールのすべての炭素はアセチルＣｏＡの炭素で構成されているという話でしたが、それらが解明されるまで相当な歳月を要したわけです。途中いくつかの過程を省略しても下記のような段階を経てアセチルＣｏＡからコレステロールが出来上がります（構造式の過程は何かの成書をご覧ください）。



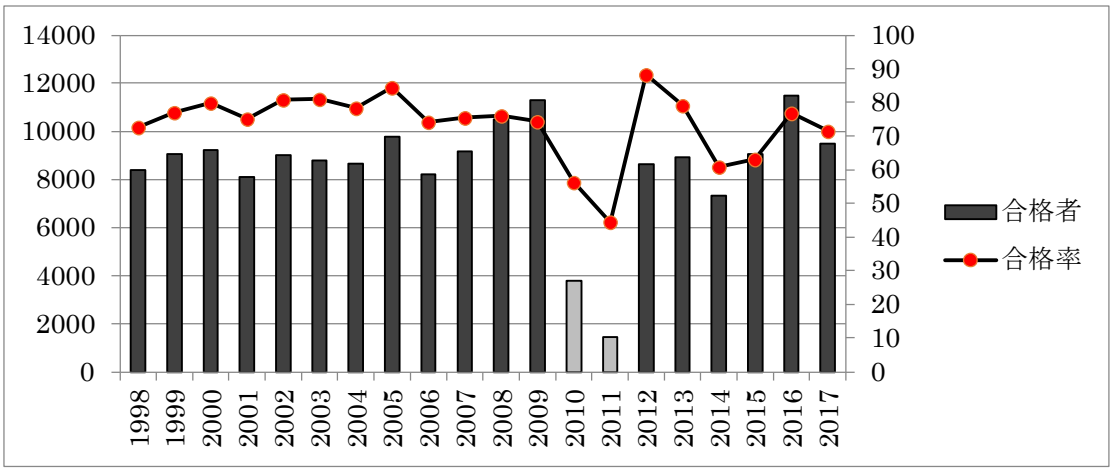

（終わり）

## 188) 薬剤師国家試験 2017 年　　(2017 年 4 月 4 日)

**(1) ２０１７年薬剤師国家試験合格者数**

３月２８日(火)に厚労省から発表されました。合格者総数は全体で９，４７９名(うち新卒７，０５２名)、合格率は７１．５８％でした。今日は、この話題です。

**(2) 過去２０年間の薬剤師国家試験合格者数の推移**




①６年制卒業以前（1998 年～2007 年平均）：８，８３６名±５１４名(平均値±SD)

②６年制卒業以降（2012 年～2017 年平均）：９，１４９名±１，３６２名(平均値±SD)

☛**平均３１３人(３．５%)増**ですが、バラツキ具合からみて人数が増加しているとは思われません。薬剤師不足は今後も続きそうです。現在の薬剤師数でできる抜本的な政治的な改革が必要だと個人的には思います(2008 年と 2009 年は 6 年制に伴う駆け込み増加と思われるので計算から削除)。

**(3) 経営体系別の合格者数傾向**

薬系の大学は国立１４校、公立３校、私立５６校（**全７３大学**）がありますが、それぞれで見てみましょう。表中の**全合格者**とは**新卒と既卒を合計**した率で、**新卒**単独は右側に示しています。

| | 数 | 全合格者数(率) | 全合格率 | 最大-最小 | 新卒合格率 | 最大-最小 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **国立大** | 14 | 540名(5.7%) | 84.38 | 95.24-71.43 | 93.39 | 100-84.31 |
| **公立大** | 3 | 236名(2.5%) | 83.69 | 86.00-80.56 | 92.63 | 94.87-91.07 |
| **私立大** | 56 | 8703名(91.8%) | 70.64 | 96.72-39.09 | 85.06 | 99.14-41.57 |

①薬系大学のうち**私立大学の数の割合は７７%**ですが、**薬剤師合格者数は９２%**と薬剤師のほとんどが私立大学で占められていることが分かります。６年制に移行してからは国公立大学の薬剤師になれる６年制の定員が減らされているのも影響しており、受験生にとって学費の安い国公立の薬学部は難関学部になってしまいました。

②平均合格率は一般に**国公立が私立と比べて高く**、また**新卒の方が既卒より合格率が高く**なっています。前年不合格だった既卒の場合は１年をかけても、翌年、国家試験合格のレベルにはなかなか達しない人が多いと考えられます。背景には国家試験のレベルが上がっている一方で、学生の質が低下している点が指摘されています。

③**私立大**の合格率は**格差が大きく**、国立大を上まわる大学もある一方で全体の合格率が４割に満たない大学もあります。

**(4) 大学別合格率**

**①国公立大学上位５大学（全体と新卒）**

| 上位大学 | 全合格率 | 合格数/受験数 | 新卒上位大学 | 新卒合格率 | 合格数/受験数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.金沢大学 | 95.24% | 40/42 | 1.金沢大学 | 100% | 36/36 |
| 2.広島大学 | 93.33% | 42/45 | 1.九州大学 | 100% | 28/28 |

| 上位大学 | 全合格率 | 合格数/受験数 | 新卒上位大学 | 新卒合格率 | 合格数/受験数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.九州大学 | 92.5% | 37/40 | 1.徳島大学 | 100% | 38/38 |
| 4.北海道大学 | 89.19% | 33/37 | 1.東京大学 | 100% | 6/6 |
| 5.徳島大学 | 87.93% | 51/58 | 5.北海道大学 | 96.67% | 29/30 |

金沢大学は例年上位を維持していますが今年は１位となっています。薬学部として入学させ在学時の成績いかんで４年制、６年制に振り分けるため、かなり競争が激しいと聞きます。それが合格率アップにつながっているのでしょう。筆者が在学していた当時よりかなりレベルアップしていると金沢大学薬学部の某教授が話をしていました。

**②私立大学上位５大学**

| 上位大学 | 全合格率 | 合格数/受験数 | 新卒上位大学 | 新卒合格率 | 合格数/受験数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.いわき明星大学 | 96.72 | 59/61 | 1.国際医療福祉大学 | 99.14 | 115/116 |
| 2.近畿大学 | 92.59 | 150/162 | 2.名城大学 | 97.6 | 203/208 |
| 3.東邦大学 | 90.12 | 219/243 | 3.愛知学院大学 | 97.17 | 103/106 |
| 4.名城大学 | 90.41 | 245/271 | 4.いわき明星大学 | 96.67 | 58/60 |
| 5.神戸薬科大学 | 89.26 | 266/298 | 5.九州保健福祉大学 | 96 | 72/75 |

いわき明星は存知あげませんが、近畿大学以下神戸薬科大学まで多数の学生が合格しているのは既卒の合格率も悪くないからです。大したものです。特に近畿大学、名城大学、神戸薬科大学(当時は神戸女子薬科大学)は私が大学生の頃、関西薬学生連盟大会のバドミントンで試合をした相手でした。

**③私立大学下位５大学**

| 下位大学 | 全合格率 | 合格数/受験数 | 新卒下位大学 | 新卒合格率 | 合格数/受験数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.第一薬科大学 | 39.09 | 120/307 | 1.奥羽大学 | 41.57 | 37/89 |
| 2.青森大学 | 42.06 | 45/107 | 2.兵庫医療大学 | 44.07 | 52/118 |
| 3.帝京平成大学 | 42.54 | 151/355 | 3.岩手医科大学 | 52.29 | 57/109 |
| 4.姫路獨協大学 | 42.73 | 47/110 | 4.青森大学 | 54.76 | 23/42 |
| 5.日本薬科大学 | 46.46 | 151/325 | 5.姫路獨協大学 | 61.29 | 19/31 |

第一薬科大学は旧４年制卒の受験数９７名と他大学より群を抜いて残っており、かつ彼らの合格率が５．２%と異常に低いため全体の合格率も下がっています。新卒のみでみると９３．７５%と国公立並ですが、次に示すように受験抑制効果も出ているようです。

**(5)受験率**

大学によっては合格率を上げるために合格レベルに達しない学生の卒業を延期しています。新卒者の受験者数と出願者数の比率を取ると国立 98.3%、公立 98.6%に対して私立 87.2%と**10 ポイント以上も私立が低い**結果が出ています。ちなみに６０%台の私立大学は右表のようになります。裏を返せばなかなか国家試験合格レベルにまで達しない学生が多いといえます。

| 60%台新卒受験率 | 受験率% | 受験数/出願数 |
|---|---|---|
| 第一薬科大学 | 60 | 48/80 |
| 日本薬科大学 | 60 | 54/90 |
| 千葉科学大学 | 60.9 | 28/46 |
| 九州保健福祉大学 | 63 | 75/119 |
| 就実大学 | 67.1 | 57/85 |
| 広島国際大学 | 67.7 | 84/124 |
| 北陸大学 | 68.8 | 71/109 |

薬剤師職能のますますレベルアップが求められている昨今ですが、底辺がこれではどうなるのでしょう・・・申し訳ないですが、冷や冷やものです。

（終わり）

## 187）わがまま薬剤師の“かかりつけじゃない薬局”　　(2017 年 3 月 17 日)

第１８６号では「かかりつけ薬剤師」と「かかりつけ薬局」について話題を書きましたが、今回は「じゃない薬剤師」について・・・

**(1)わがまま薬剤師の“かかりつけじゃない”薬局のミッション&ポリシー**

私も六十を過ぎて今更、薬局を経営しようとは思いませんが、経営するとしたら自分の体調も考えて次のような薬局を経営しましょうか。

**１．自分の気に入った患者しか受け付けない。気にくわない患者は追い返す。**

・自分の気に入った患者しか相手にしませんから、時間内という制限付きですが、かかりつけ薬剤師以上のフォローをしましょうか

・私のポリシーに従わない患者は追い返すのが基本ですが、一応他の薬局を紹介しましょう。

**２．完全予約制にして一人あたり６０分間、午前３人、午後４人しかみない。**

・絶対に調剤過誤を起こさないために一人あたりに十分な時間を設定するため６０分が妥当と判断しています。また経費節減でレセコンも導入しないので手計算に必要な時間も確保します。

・完全予約制なので途中での割り込み患者の受付はお断りします。例外として前日の薬不足の患者には対応しましょう。

・薬局にこもりきりになるので患者宅への訪問指導や薬の配達はもってのほかでやりません。

**３．土日祝日は完全休業。時間外対応は一切せず。臨時休業は当たり前。**

・なにせ病気持ちの年寄りなのと余暇を充実させたいため。初回の場合はほぼ薬が無いので、翌日以降にとりにきてもらうようにします。それが嫌な患者は他の薬局に行ってもらいましょう。

**４．調剤業務に特化して、他の物品は置かない。**

・ＯＴＣ医薬品、健康食品や医療用品は販売が見込めず、劣化、廃棄が落ちなので置きません。

**(2)収入はいかほどになるか？**

上記のような経営方針では調剤料はいかほどになるか大雑把な計算をしてみましょう。

**①調剤基本料：４１点**

隣接する医療機関もなく処方箋枚数も極端に少ないため**基本料１が算定**できるでしょう。時間外や休日にはしっかり休みますから「**かかりつけ薬局機能**」は果たしていません。つまり本来なら４１点の半分の算定になりますが、**受付回数が月６００回以下ですから例外適用**になります。これはラッキーといわざるを得ないでしょう。

**②基準調剤加算：０点**

かかりつけ薬局機能を評価した加算で、その中の２４時間対応にはする気もありませんから絶対に算定できません。

**③後発医薬品調剤体制加算：２２点**

私の言いなりにならない患者は相手にしないので後発薬切替率を７５%にできるとしましょう。

**④薬歴管理指導料：３８点**

手帳を忘れた人には５０点という正規の算定をします。気に入った患者しか相手にしませんから、かかりつけ薬剤師に負けないくらいの服薬指導はやりましょう。

**⑤調剤料：２００点/処方箋１枚**　　とりあえずの概算値

**⑥薬剤料：７００点/処方箋１枚**　　とりあえずの概算値

以上で１枚の処方せんあたり**１，００１点**となりました。

薬の値段は価格交渉である程度値引きがきくのですが、あまりの個人営業ですから薬価差益はみこめないとすると、**技術料部分のみ**が**わが薬局の利益分**になるでしょう。

つまり**１枚あたり３０１点（３０１０円）の粗利益**になります。

１カ月の患者数は大体１５０人になりますから**１ヶ月約４５万円の粗利益**になります。

薬局運用ガイドラインに抵触するため、それがどう評価されるかが問題としては残ります。

**⑶支出はいかほどになるでしょう？**

**①薬局の大きさ：薬機法(旧薬事法)の附帯規則で定められています。**

店舗の面積は１９．８㎡以上**(約１２畳**)と決められており、そのうちの調剤室が６．６㎡以上(**約４畳**)になります。我が薬局は完全予約制ですから調剤室を６畳、受付・待合室を６畳にしておきましょう。

**②調剤機器類、各種備品、改装工事の費用**

収入はすくないのでできるだけ借金をせずにそろえたいものです。しかし散剤自動分包機は最低必要で、それも錠剤も分包できるタイプがいるでしょう。最低限の見積で、かつ改装工事も５年リースにしたとして次のようになります。

| | |
|---|---|
| 錠剤と外用薬と散剤の調剤棚２台 | １００万円（集塵機付きの調剤台は一気に高くなるので無理） |
| 錠付き散剤自動分包機１台 | ３００万円（調剤機器はいずれも高いので値切って） |
| 待合室など設備・備品 | １００万円 |
| 改装工事 | １００万円（この部分はさらに高くなる可能性あり） |
| **合計** | **６００万円** |

５年間の１．８％のリース利率として**月額１０８，０００円（税込１１６，６４０円）**

**③その他必要経費**

| | |
|---|---|
| 家賃 | ５万円（場所によりますが、１２畳程度の広さとして） |
| 諸経費 | １０万円（水光熱費、通信費、消耗品など） |
| 薬品購入費 | これは卸との契約で２カ月待ってもらうか、銀行からある程度借りるか・・・<br>計算上は差引ゼロ円とする |

**④支出の合計：　約２７万円（甘々の試算として）**

**⑷結局、我がまま薬局は経営できるのか**

**純利益(人件費のぞく)**＝粗利益－支出＝４５万円－２７万円＝**１８万円/月**

これに年金をプラスしていけば私という老人一人の生活を支えつつ、**勝手きままな薬局経営**はできそうです(おや、女房はどうなった？！)。人を雇ったらすぐに潰れてしまう薬局ですね。

（終わり）

## 186) かかりつけ薬局とかかりつけ薬剤師　(2017 年 3 月 17 日)

### (1)国の保険薬局構想

平成２７年１０月に厚生労働省が「**患者のための薬局ビジョン**」を発表し、そのなかで**かかりつけ薬局**と**かかりつけ薬剤師**の今後の姿や持つべき機能が示されました。

発表された背景には、保険薬局の総技術料（薬を取りそろえる手間賃と薬の説明・相談料金）が年間**１．８兆円**になるのが妥当かどうかという問題がありました。

何が問題にされたかというと医薬分業の初めの目的の一つであった**『①医療費の中の薬剤料の伸びを抑える』**を果たせていないどころか**『②真に患者の立場にたった医薬分業をしていない』**のではないか、さらに医療の世界の中で**『③保険薬局は儲け過ぎているのではないか』**という批判があったわけです。

昨年４月に行われた調剤報酬改定に先立つ１年ほど前から、やけに保険薬局バッシングが国(財務省あたり)から出ていた印象があります。

**①について**：１年ほど前の講演会で、ある大手調剤薬局グループの社長が「医師会は故意に伏せようとしているが**医薬分業をしたことによって２兆円の薬剤費の抑制**になっている」という話をしていました。保険薬局が薬剤費抑制にしっかり貢献をしてきた事実が強調されていない風潮に憤りを感じている発表内容でした。

**②について**：薬剤師によって**服薬指導の質や患者対応の質がかなり違う**という話はよく聴くところです。熱心に業務に取り組んでいる薬剤師もいれば、一定のレベルさえ満たさない薬剤師もいます。熱心な薬剤師がいても一定のレベルを満たさない薬剤師が多ければ全体の平均点は悪くなります。どの業界でもそうですが、薬局業界の評価も全体の平均点で見られますから②のように思われるのは悲しい現実です。

**③について**：保険薬局は**国が制定した調剤報酬制度**に基づいて運営しているので儲け過ぎというのは保険薬局に対する言いがかりであり、その責任は報酬制度を決めている国にあるでしょう・・・と私は言いたい。ましてや保険薬局の大部分は営利企業で儲けてなにが悪いという世界です。そして、そうしたのも国ですから。

いずれにせよ**真に患者の立場に立った医薬分業の部分**を評価する意図が見え見えだったのが昨年の調剤報酬改定といえ、それができなければ先程の技術料１．８兆円を減額するという脅し？とも言える方針内容で、その傾向は今後も続くでしょう。

### (2)かかりつけ薬局とかかりつけ薬剤師

そのような背景の中で出てきたのが「**かかりつけ薬局**」と「**かかりつけ薬剤師**」の点数化です。

#### ①かかりつけの意味

ところでかかりつけ薬局などの**かかりつけ**というのはどのような意味があるのでしょうか？

**広辞苑(第４版)**：掛り付け。病気などでいつも特定の医者や病院にかかっていること。

**新明解国語辞典(第５版)**：掛り付け。いつもその医師の診察・治療を受けること。「―の医者」

もともと**医者**に対して使われていた言葉で薬局や薬剤師にも応用されている言葉になるようです。

#### ②かかりつけ薬局

「**かかりつけ薬局の基本的な機能を果たしていない薬局**」という形で調剤報酬上、紹介されています。次の機能を果たせていない薬局がかかりつけ薬局とはみなされず調剤基本料が二分の一となります。

時間外等加算、夜間・休日等加算、麻薬管理指導加算、重複投薬・相互作用等防止加算、かかりつけ薬剤師指導料、かかりつけ薬剤師包括管理料、外来服薬支援料、在宅患者訪問薬剤管理指導料、在宅患

者緊急訪問薬剤管理指導料、居宅療養管理指導費などなどいくつか定められた業務を実施していない、もしくは実施できる体制になっていない薬局になります。

**③かかりつけ薬剤師とかかりつけ薬剤師指導料**

かかりつけ薬剤師が行う服薬指導料は**７０点**で、他の薬剤師が行う服薬指導料は**３８点**(手帳忘れ時等５０点)です。かかりつけ薬剤師は**これまでと同じ服薬指導をしているだけ**で一人の患者さん当り実に３２点(３２０円)の増額になります。しかし、様々な附帯条件があり大体次のようになります。

**1. かかりつけ薬剤師になる条件**

1. 保険薬剤師として**３年以上の経験**がある。
2. 同じ薬局に**週３２時間以上勤務**している。
3. 同じ薬局に**半年以上勤務**している。
4. 薬剤師に関する指定する**研修認定**を受けている。
5. 医療関係の**地域活動に参加**している。

**2. かかりつけ薬剤師と患者さんとの関係**

1. 自分が**かかりつけ薬剤師**だと納得してもらい患者さんの**署名付きの同意書**を保管します。
2. 自分の**勤務表を渡して**おき自分がいつ薬局にいるかを明確にしておきます。
3. 患者の**相談に２４時間対応**できるようにしておきます。
4. 同意した患者さんと**１：１の関係**になるため他薬剤師が対応すると従来通りの点数で算定します。

**(3)まとめ**

１）-②では薬局によって服薬指導や患者対応の質がかなり違うという話をしましたが、これまで熱心に服薬指導をしていた薬剤師は「かかりつけ薬剤師」と同レベルの仕事をしていたわけで、それを今さら患者さんに**同じことをやりますけど高くしていいですか？**とお願いする制度になります。

言い換えれば**低レベルの薬剤師**に一定の期間だけ調剤報酬というエサを与えて**薬剤師としての質を上げさせ、薬局薬剤師業界の平均値の底上げをする制度**と言ってよいでしょう。ある程度、算定が進んできた時点で質が上がったと見なされ指導料は一本化、そして減額になるのではないでしょうか。

とは言え**１ヶ月に一人のかかりつけ薬剤師が７０点を算定できるケースは２０回程度**だというコンサルタントの話があります。患者の同意を得る件数や複数薬剤師が勤務する薬局の場合ではたまたま他の薬剤師が対応するケースもあるからで、２０回を大幅に超えるようだと何か作為的なものが働いているのではないかと疑われるかもしれませんというのです。

最近、患者に何の説明もしないまま**強制的に同意書に署名**させて、かかりつけ薬剤師指導料を算定している**大手の薬局グループ**があり問題視されています。このような儲け主義的なことをやっている限り１）の②や③で**揚げ足を取られ続ける**ことになるわけです。真面目に業務に取り組んでいる薬局にとってははた迷惑な話です。

(終わり)

## 185）ロキソニンの添付文書(その 2)　(2017 年 2 月 25 日)

１８３号では成分、適応症、用法、用量、禁忌などについて比較しましたが、今回は**副作用の表現**の違いについて比較検討してみます。

**(1)副作用の掲載順**

医療用のロキソニン錠の添付文書では副作用の**概要**がまず記載され、その中には頻度の高い副作用がその頻度と共に記載されます。次に**重大な副作用**の項目があり、そして**その他の副作用**が部位別頻度別に表で記載されます。

一方の一般用のロキソニンＳの添付文書では**相談すること**の中の第２項に「**服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性がありますので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください**」とした後に、医療用とは異なる順序で副作用が記載されています。まとめると次のようになるでしょう。

| 医療用ロキソニン錠 | 一般用ロキソニンＳ |
|---|---|
| **副作用の概要（起こりやすい副作用とその頻度）**<br>**↓**<br>**重大な副作用**<br>**↓**<br>**その他の副作用（表形式）** | **解熱剤一般的に起こりうる副作用**<br>**↓**<br>**起こりやすいと考えられる重大な副作用**<br>**↓**<br>**その他の副作用（表形式）**<br>**↓**<br>**前述した以外の重大な副作用（表形式）**<br>**↓**<br>**少し様子みて中止すべきその他の副作用** |

**(2)副作用が出た際の対応法について**

**①医療用ロキソニン錠**

・重大な副作用：１３項目中１１項目が**直ちに中止**し適切な処置。２項目が**中止**し適切な処置

・その他の副作用：３６項目中**過敏症の４項目すべて**と**消化器の小腸・大腸潰瘍**が投与**中止**

**②一般用ロキソニンＳ**

・３項目を除いた全ての副作用が発現した場合は服用を中止し医師または薬剤師に相談する。

・**口のかわき、便秘、下痢**の３項目については、これらの症状が持続または増強がみられた場合には服用を中止し医師または薬剤師に相談する。これらをまとめますと以下のようになります。

医療用は副作用の種類により**中止**と医師の判断で**継続もありうる表現**になっていますが、**一般用**は副作用が出たら、**とにかく中止**して医師・薬剤師に相談するとなっています。

**(3)医療用と一般用の副作用の対応性について**

次に医療用と一般用で副作用の内容に違いがあるかどうかを見てみましょう。

**①重大な副作用**

| 医療用ロキソニン錠の表現 | 一般用ロキソニンＳの表現 |
|---|---|
| ショック・**アナフィラキシー様症状** | ショック（**アナフィラキシー**） |
| **無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少** | **血液障害** |
| 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 | 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症 |
| **急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎** | **腎障害** |
| うっ血性心不全 | うっ血性心不全 |
| 間質性肺炎 | 間質性肺炎 |
| 消化管出血 | 消化管出血 |
| 消化管穿孔 | 消化管穿孔 |
| 小腸・大腸の狭窄・閉塞 | 小腸・大腸の狭窄・閉塞 |

| 医療用ロキソニン錠の表現 | 一般用ロキソニンＳの表現 |
|---|---|
| 肝機能障害・黄疸 | 肝機能障害 |
| **喘息発作** | **ぜんそく** |
| 無菌性髄膜炎 | 無菌性髄膜炎 |
| 横紋筋融解症 | 横紋筋融解症 |

以上のように一部表現が簡素化(ゴシック太字部分)されてはいるものの**全ての重大な副作用**が一般用にも難しい名称のまま**対応している**ことが分かります。もちろん一般用薬では副作用名称の後には詳細な解説が付記されています。

**②その他の副作用**（ゴシック体太字は両者に共通する副作用）

| 部位 | 医療用ロキソニン錠の表現 | 部位 | 一般用ロキソニンＳの表現 |
|---|---|---|---|
| 過敏症 | **発疹、そう痒感**、蕁麻疹、**発熱** | 皮膚 | **発疹**・発赤、**かゆみ** |
| 消化器 | **腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、消化性潰瘍、便秘、胸やけ、口内炎、消化不良、口渇、腹部膨満**、小腸・大腸の潰瘍 | 消化器 | **腹痛、胃部不快感、食欲不振、吐き気・嘔吐、腹部膨満、胸やけ、口内炎、消化不良** |
| | **動悸、血圧上昇** | 循環器 | **血圧上昇、動悸** |
| | **眠気、頭痛、しびれ、めまい** | 精神 | **眠気、しびれ、めまい、頭痛** |
| 循環器 | **貧血**、白血球減少、好酸球増多、血小板減少 | その他 | **胸痛、倦怠感、顔面のほてり、発熱、貧血、血尿** |
| 精神 | AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇 | | |
| 血液 | **血尿**、蛋白尿、排尿困難 | | |
| | **浮腫、顔面熱感、胸痛、倦怠感** | | |
| 肝臓 | | | |
| 泌尿器 | | | |
| その他 | | | |

☛さらに一般用薬で表以外に表記のある「その他の副作用」は以下の通りです

**消化性潰瘍、むくみ、口のかわき、便秘、下痢、**過度の体温低下、虚脱、四肢冷却

以上のように一般用では分かりやすい用語を利用しながらもほぼ医療用と対応させています。しかし、一部で対応していない部分もあるので以下にまとめてみます。

**1.医療用にあって一般用にない副作用**

蕁麻疹、**小腸・大腸の潰瘍**、白血球減少、好酸球増多、血小板減少、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、蛋白尿、**排尿困難**

これらのうち下線を付けた部分は血液検査や尿検査をしないと分からないので**一般の人の判断を超える**ため記載されていないのでしょう。または血液障害に含ませているとも考えられます。**蕁麻疹**は一般用の**発疹とかゆみ**でカバーできるとして、残った**小腸・大腸の潰瘍**は消化性潰瘍とは思えず、**排尿困難**は一般の人にも感じとれるものなので両方とも一般用添付文書に何らかの形で記載があっても良いと感じました。

☛結論としては一般用添付文書でも医療用の副作用が**ほぼ網羅されている**ことが分かりました。

**2.一般用にあって医療用にない副作用**

発赤、**過度の体温低下、虚脱(力が出ない)、四肢冷却(手足が冷たい)**

これらのうち**発赤**は医療用の**発疹や蕁麻疹**でカバーできるでしょう。残りの３項目は実は医療用の添付文書の副作用ではなく**「重要な基本的注意」**に記載がありました。　　（終わり）

## 184）漢方薬エキス剤(医療用と一般用の違い)　(2017 年 2 月 8 日)

### (1)漢方薬のエキス剤の特徴

漢方薬は古来より煎じ薬と相場が決まっていました（中には丸剤や散剤もありますが）。そのような中、生まれてから随分と時間が経ちましたがエキス剤が利用されるようになってきました。

ご存知のようにエキス剤は、煎じ詰めていうなら煎じ薬の水分を飛ばして残った固形分（エキス）に賦形剤を加えて顆粒剤や細粒剤、錠剤に成形しなおした薬になります。

しかし揮発成分が製造過程で飛んでしまっているものも多く、煎じ薬とエキス剤は別物として扱うべきだともされています。また中の生薬の含有比も固定されているため、微妙な量のさじ加減ができなかったり、特定の生薬を抜いたり加えたりできないなど処方医にとっては歯がゆさもあるようです。

一方で含まれている生薬はある成分の基準量をクリアしているものを利用しているため品質が一定であったり、患者さんにとっては取り扱いが簡便であるという理由で漢方薬と言えばエキス剤と思う人も少なくないと思います。

とは言え、もし産地など含めて品質が保証された生薬を使い、煎じる手間をいとわないのであれば煎じ薬の方が本来の薬効を期待できるというが大方の漢方医の意見ではないでしょうか。

### (2)桂枝茯苓丸料エキス剤について

たまたま**クラシエ**の桂枝茯苓丸料エキス細粒の**一般用**の薬を利用する機会があったので、その添付文書を見る機会がありました。そして**クラシエ**の**医療用**の桂枝茯苓丸料エキス細粒の添付文書と比較してみようと思い立ったわけです。ちなみに**料**とは本来なら丸剤や散剤として服用する漢方薬を煎じ薬として利用する際に使われる接尾語になります。

**①一般用と医療用の違い。その１；含有量（１日分）と用法**

| 一般用 | 医療用 |
|---|---|
| **桂皮、茯苓、牡丹皮、桃仁、芍薬**<br>各**２ｇ**から抽出したエキス**１，１５０ｍｇ**<br>用法：１日３回食前または食間 | **桂皮、茯苓、牡丹皮、桃仁、芍薬**<br>各**４ｇ**から抽出したエキス**２，３００ｍｇ**<br>用法：１日２～３回食前または食間 |

エキスの含有量は　**医療用≧一般用**　の関係があり、一般用のエキス含量では医療用の１／２量や２／３量になっているものがあります。医療用と同じ含有量のものは「**満量処方**」と呼んでいます。クラシエ桂枝茯苓丸料エキス細粒の場合は「**１／２処方**」でした。

ちなみに某大学病院の桂枝茯苓丸料の**煎じ薬**の１日量は医療用エキス剤と同じ各生薬**４ｇ**ずつとなっており、用法は午前１０時、午後３時、寝る前の食間になっています。

**②一般用と医療用の違い。その２：適応症**

| 一般用 | 医療用 |
|---|---|
| 比較的体力があり、ときに下腹部痛、肩こり、頭重、めまい、のぼせて足冷えなどを訴える次の諸症：月経不順、月経異常、月経痛、更年期障害、血の道症、肩こり、めまい、頭重、打ち身(打撲症)、しもやけ、しみ、**湿疹・皮膚炎、にきび** | 比較的体力があり、ときに下腹部痛、肩こり、頭重、めまい、のぼせて足冷えなどを訴える次の諸症：月経不順、月経異常、月経痛、更年期障害、血の道症、肩こり、めまい、頭重、打ち身(打撲症)、しもやけ、しみ |

同じ表現で記載されていましたが、一般用には**湿疹・皮膚炎、にきび**の三つが追加されていました。含有量が少ない一般用の方に何故、適応症が多いのか？という疑問がでてきます。

**③一般用と医療用の違い。その３：添加物**

| 一般用 | 医療用 |
|---|---|
| ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール | ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、含水二酸化ケイ素 |

一般用の桂枝茯苓丸料エキス細粒を口に含んだ時の第一印象は**サーと溶けていく**という感触でした。

残念ながら医療用のエキス細粒を飲んだことがないので、どのような感触かは分かりませんが、添加物が明らかに違っているので一般用のみの製剤上の工夫かもしれません（未確認で申し訳ないです）。

**(3)本当に効くのか問題**

医療用の半分のエキス含有量で、かつ適応が三つ追加された一般用薬が本当に効くのかという疑問は私でなくても感じるところでしょう。私の力不足で効果を検証したデータは見つけられませんでした。

漢方薬は**急性疾患用**と**慢性疾患用**があります。**慢性疾患**の場合は、一般に漢方薬を**４週間**使用した時に効果を判断するとされていますが、某和漢診療の先生は**２週間**の使用で効果の大体の**傾向が分かる**と言われていました。しかし、この判定も血液中に十分な漢方薬の有効成分が存在して初めて言えるのではないでしょうか。半量処方では有効な血液中の濃度に達する大人の人は、ほとんどいない可能性があります。**有効な血中濃度に達しない量**をいつまで投与したところで**効果が出るはずがない・・**と言えそうです。もちろん体格が小さくて体液量の少ない人、つまりこの**漢方薬の対象になりそうな女性**なら有効な血液濃度に達して**効いている人たちもいる**のだという話になるかもしれませんが。

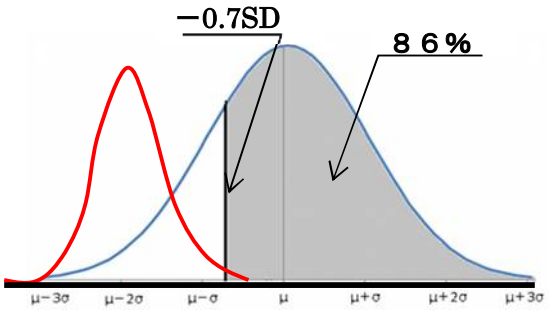
**(4)非科学的検証（以下はぐだぐだとした内容なので読まなくても結構です）**

次に私の得意とする**非科学的検証**をしてみます。かなり**仮定が多い**ので不愉快にならずに読んでみてください。ここに「寺澤捷年ら編集．ＥＢＭ漢方．医歯薬出版（2003 年）」という私の蔵書があります。

それによると『桂枝茯苓丸のエビデンス:**月経困難症**に対して有効以上**８０％**(エビデンスレベル D)、**更年期障害**に対してクッパーマン閉経期指数１０%以下の改善が**９１．６％**(エビデンスレベル C)とあります。ちなみに C は非ランダム試験で 50 症例以上、D は単施設試験で 50 症例未満の結果です。

①ここで少々乱暴ですが、この二つの平均をとって**８６％**が**桂枝茯苓丸の有効率**だとします。

②次にこの効果が**血中濃度依存的な効果**だとします。漢方薬の場合、多成分製剤のためどの有効成分の血中濃度がどうなっているのかが不明ですが、各成分の血中濃度の**総平均値をｍ＝１００**とします。そして血中濃度の分布が**正規分布**だとします。**標準偏差 SD の値は不明**ですが、少なくとも**3SD は１００未満**になります。１００以上だと「ｍ－3SD」がマイナスとなり、血中濃度のマイナスはあり得ないからです。そこで SD を許容ぎりぎりの**３０**とします。**血中濃度と効果に比例関係**にあるならば正規分布の中で**効果有りの人の８６％**が入る範囲は「**平均値－０．７SD 以上**」になります(下図)。つまり**血中濃度**が１００－０．７×３０＝**７９以上**であれば効果がでてくると考えられます。




③次に桂枝茯苓丸が**線形性の薬**だと仮定すると**半量処方**の桂枝茯苓丸の平均血中濃度は**５０**になります。半量の場合は**バラツキ傾向が小さく**なるとして **SD＝１５**に設定します。すると半量処方の正規分布の ｍ±SD は**５０±１５**となります(右赤線部分)。

④**半量処方**の正規分布で有効な血中濃度の**７９以上**になる割合(赤線と塗りつぶし部分の重複部分)は**正規分布表**から**０．０２６８**という数値が読み取れました。つまり**半量処方で効果のある人**は**全体の３%程度**という結果になりました？

（おわり）

## 183）医療用と一般用のロキソニン（その 1）　（2017 年 1 月 31 日）

国は医療費抑制対策の一環として**セルフメディケーション税制**(本ﾆｭｰｽ 179 号)を導入して、セルフディケーションを推進しようとしています。今回は医療用医薬品と一般用医薬品の双方に成分のあるロキソプロフェンナトリウムを取り上げて、添付文書の記載の相違などからセルフメディケーションへのアドバイスで考慮しておく点を列記してみましょう(今回は適応症～禁忌のあたりまで)。

**(1)成分、適応症、用法、用量について**

| | 医療用ロキソニン錠 | 一般用ロキソニンＳ |
|---|---|---|
| **成分(含量)** | ロキソプロフェン Na　60mg/錠 | 同左 |
| **添加物** | 低置換度ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙｾﾙﾛｰｽ、三二酸化鉄、乳糖水和物、ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ | 同左（ただし、一般用では低置換度の表示はありませんが同じ物質でしょう） |
| **適応症** | ①下記疾患並びに症状の**消炎、鎮痛**<br>関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛<br>②手術後、外傷後並びに抜歯後の**鎮痛・消炎**<br>③下記疾患の**解熱・鎮痛**<br>急性上気道炎 | ①頭痛・月経痛(生理痛)・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・腰痛・関節痛・神経痛・筋肉痛・肩こり痛・耳痛・打撲痛・骨折痛・捻挫痛・外傷痛の**鎮痛**<br>②悪寒・発熱時の**解熱** |
| **用法・用量** | ①②１回１錠を**１日３回**服用<br>または１回１～２錠を**頓用**<br>③**頓用**(原則１日２回まで)１日最大３錠迄 | ①②１回１錠、１日２回迄(再発時は３回迄)、４時間空けて服用　☛**頓用** |

**1. 成分含有量、添加物について**：医療用、一般用で変わりがありません。**同一**と考えてよいでしょう。

**2. 適応症について：**

**医療用**：歯痛以外は**病名(診断名)**に伴う**炎症、疼痛、発熱**に対して使用されています。
また**消炎**という抗炎症効果が医療用では用いられます(一般用内服薬には表現がない)。
☛診断名はレセプト請求の際に必要になります。

**一般用**：いろいろな部位での**痛みが掲載**されていますが病名は記載されていません。これは一般の人にとって診断名・病名は必要がなく、ともかく**痛みという症状の除去**を目的としているためと思われます。解熱も同様に病名ではなく症状で表現されています。一般用薬では NSAIDs の**抗炎症薬**としての飲み薬の設定はなく、貼り薬など**外用薬に限定**されます。

**3. 用法・用量について：**

医療用では１日３回という**連続投与**を認めているのに対して、一般用では**頓用のみ**となっています。さらに一般用では**１～２回**服用しても症状の緩和が見られない場合は中止して医師や薬剤師に相談する指示があります。とにかく安全性を考慮にいれた記載になっています。

**(2)使用上の注意。とくに「禁忌」に相当する部分の違いについて**

医療用では**「禁忌」(次の患者には投与しないこと)**と記載のある部分が、一般用では**「してはいけないこと」の中の「1. 次の人は使用しないで下さい」**という表現になっています。

今回は禁忌に相当する部分を取り上げて比較してみます。

| 医療用ロキソニン錠 | 一般用ロキソニンＳ |
|---|---|
| ①消化性潰瘍のある患者<br>②重篤な血液の異常のある患者<br>③重篤な肝障害のある患者 | a. 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起したことがある人<br>b. 本剤又は他の解熱鎮痛剤、かぜ薬を服用してぜ |

| 医療用ロキソニン錠 | 一般用ロキソニンＳ |
|---|---|
| ④重篤な腎障害のある患者<br>⑤重篤な心機能不全のある患者<br>⑥本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者<br>⑦アスピリン喘息又はその既往歴のある患者<br>⑧妊娠末期の婦人<br><br>［それぞれの項目に理由が付記されていますがスペースの関係で略］ | んそくを起したことがある人<br>c. １５歳未満の小児<br>d. 医療機関で次の治療を受けている人<br>胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、心臓病<br>e. 医師から赤血球が少ない、血小板数が少ない、白血球数が少ない等の血液異常を指摘されている人<br>f. 出産予定１２週以内の妊婦 |

**1.医療用の①③④⑤は、一般用のｄに一まとめに、②はｅに対応。**医療用では①を除き重篤な障害では禁忌扱いですが、一般用ではともかく**治療を受けていれば中止**扱いになっています。一般の人では自分の病気の程度がどのレベルなのか判断がつかないからだと解釈できます。

**2.医療用の⑥は一般用のａに対応。過敏症**という用語ではなく**アレルギー症状**という言葉に替えてあります。過敏症よりアレルギーの方が一般向けなのかもしれません。

**3.医療用の⑦は一般用のｂに対応。**一般用では**アスピリン喘息**という専門用語を避けて、解熱鎮痛剤一般に起こりうる現象ととらえて、それらが含まれる解熱鎮痛剤やかぜ薬として表現しています。

**4.医療用の妊娠末期の婦人は一般用のｆに対応。**妊娠末期を具体的な週で表現。医療用添付文書では動物実験で胎仔に動脈管収縮が見られたとの理由付けがあります。

☛以上のように、医療用と一般用で禁忌の対応づけはされているのですが、**一般用の添付文書**を見ているだけでは**何故ダメなのかの理由が分かりません**。そこは医療用の添付文書を駆使しながら薬局で販売にあたる薬剤師の腕の見せどころでしょう(ロキソニンＳは薬剤師しか販売できません)。

**5.ところで、一般用にあって医療用にない項目があります。**それは**ｃの１５歳未満の小児**です。

実は医療用では禁忌にも慎重投与にも小児に関する記載はありません。そのような時は「使用上の注意」の「**小児等への投与**」を見ればよいわけです。そこには「**低出生児、新生児、乳児または小児に対する安全性は確立されていない**」と記載されています。医療用では医師の裁量によっては使用も可能(？)という判断ができそうです。

さらに一般用ロキソニンＳの**してはいけないこと**には以下の**「２～４」**が追記されています。

**２.本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないで下さい。**

**他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬**

☛同効薬の重複による副作用防止対策になります。医療用の**相互作用**には載っていません。

**３.服用前後は飲酒をしないで下さい。**

☛医療用には飲酒に関する相互作用の記載はありません。一般に**お酒は消化管粘膜への障害性**をもっているので、同じく胃へ負担をかけるロキソニンの併用で胃の具合が悪くなることを考慮しての記載なのでしょう。逆に医療用添付文書での記載はありませんが、ロキソニン錠の服薬指導時に飲酒禁止指導が必要になるケースがあるかもしれませんね。

**４.長期連続して服用しないで下さい。**

**３～５日間服用しても痛み等の症状が繰り返される場合には服用を中止し医師の診療を受けてください。**

☛１～２回飲んで全く症状の緩和が見られない場合とは違い、一時的な症状の緩和が見られるのだけれども５日間服用しても症状が繰り返す場合という意味で、**何らかの病気が背後に潜んでいる恐れ**があるため**受診勧奨**となっています。

（おわり）

## 182）ＳＧＬＴ２阻害薬の臨床効果について　(2017 年 1 月 20 日)

ある薬局さんでSGLT2阻害薬の学習会をするために下調べをしていた時に気が付いたことを今日はご紹介してみましょう・・・薬剤師の方なら今更の話を前置きとして書いておきます。

**(1) ＳＧＬＴの復習**

ＳＧＬＴとは**ナトリウム・ブドウ糖運搬体**の英語読みの略で、ナトリウムと共にブドウ糖をある方向に移動させる運搬体です。人間には主に１型と２型の二種類が存在し、それぞれ**ＳＧＬＴ１**と**ＳＧＬＴ２**と呼ばれます。そして**ＳＧＬＴ１**は主に**消化管**に存在してブドウ糖の吸収に利用され、**ＳＧＬＴ２**は主に腎臓の**近位尿細管**に存在して尿中にあるブドウ糖を血液へと戻す再吸収に利用されています。いずれも血糖値を上げる方向に働きます。なおＳＧＬＴ１も近位尿細管に存在していますがブドウ糖の再吸収への寄与は９：１で圧倒的にＳＧＬＴ２が大きくなっています。

**(2) ＳＧＬＴと尿糖の関係**

ブドウ糖は腎臓糸球体でろ過されて尿中へと運ばれますが、**大部分**のブドウ糖がＳＧＬＴによって**再吸収**されます。つまり尿中にはブドウ糖は現れなくなり**尿糖は未検出**になります。ところが糖尿病になり血糖値が１７０～１８０mg/dL を越えるようになりますと、尿中に含まれるブドウ糖量も多くなり過ぎてＳＧＬＴによる再吸収能力が追い付かなくなり、**過剰なブドウ糖分**が尿の中に混じって外にでていくことになります。これが**尿糖**となって検査で引っかかる理由になります。

**(3) ＳＧＬＴ２阻害薬の役割**

ＳＧＬＴ２は尿細管で尿中のブドウ糖の９０％を再吸収する役割を持っていますから、**この運搬体を阻害**すると、多くのブドウ糖の血液への戻りが無くなり**、血液中のブドウ糖量も減ってくる**という理屈になります。つまり血糖値が下がるので糖尿病患者の治療薬として利用できるという訳です。

**(4) ＳＧＬＴ２阻害薬の種類**

現在、以下の６成分、７製品が医療現場で利用されています（一般名は本体部分の名称のみ）。

**トホグリフロジン（アプルウェイ＆デベルザ®）**
**イプラグリフロジン（スーグラ®）**
**ダパグリフロジン（フォシーガ®）**
**ルセオグリフロジン（ルセフィ®）**
**カナグリフロジン（カナグル®）**
**エンパグリフロジン（ジャディアンス®）**

２０１４年４月に最初の製品が薬価収載されその後２０１５年２月までの１年足らずの間に全製品が発売されています。ほぼ同時発売と言っても良いでしょう。何故、同時多発的に発売が可能になるのか、研究段階の１０～２０年前の情報争奪合戦が偲ばれますが詳細は分かりませんし、今回はそれを問題とはしません。

**(5) ＳＧＬＴ２阻害薬の特徴**

最近は色々な副作用も報告されている薬ですが、今回は**用法部分に特化**して話をすすめます。

用法はいずれの製品も**１日１回**になっています。フォシーガは時間の指定はないのですが、他の５成分は朝食後もしくは朝食前になっています。

食後と空腹時(又は食前)のＡＵＣの比は、いずれの製品もほぼ１なので、おそらくですがいずれの製品もどの時間帯に飲んでも効果に差は無いだろうと思えます

**(6) ＳＧＬＴ２阻害薬の臨床効果**

治験段階ではいずれの製品もプラセボとの二重盲検比較法により主たる評価をHbA1c の減少でみています。製品になるくらいですから当然、各薬剤はプラセボと比べて**有意に HbA1c を下げています**。ただ各薬剤を直接比較した試験は無いので、どの薬剤がどの程度効果が強いかは不明です。ちなみに最小減はフォシーガ®、最大減はスーグラ®で、－０．３５％から－１．２４％の幅があります。

この結果は現段階ではどれが強力というのではなく**ＳＧＬＴ２阻害薬の HbA1c をさげる効果**は－０.

３５％から－１．２４％、**平均０．８％程度**下げると思っていれば良いのではないかと思います。

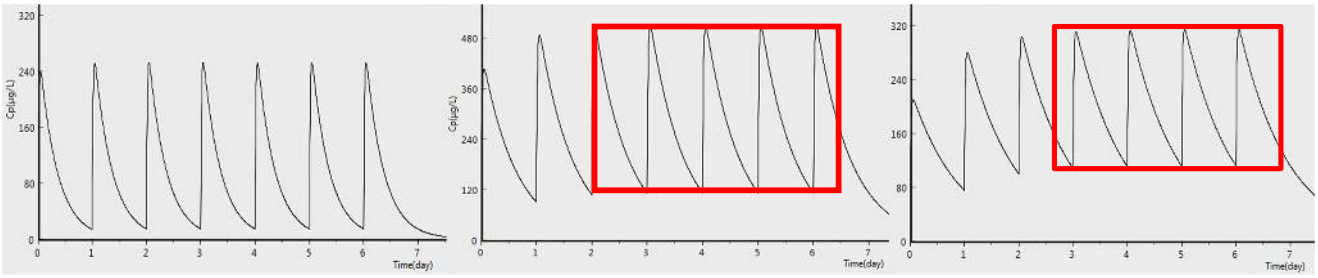
**(7) ここで本題、薬物血中濃度半減期と臨床効果について**

各製品とも用法は１日１回でした。つまり投与間隔は**２４時間**です。一方、各薬剤の血中濃度半減期は以下の通りになっています（右から２列目）。

| 一般名 | 製品名 | 半減期[t1/2](時間) | [投与間隔]/[t1/2] |
|---|---|---|---|
| **トホグリフロジン** | アプルウェイ＆デベルザ | ５．４ | **４．４** |
| **イプラグリフロジン** | スーグラ | １４．９７ | １．６ |
| **ダパグリフロジン** | フォシーガ | １２．１ | ２．０ |
| **ルセオグリフロジン** | ルセフィ | １１．２ | ２．１ |
| **カナグリフロジン** | カナグル | １０．２ | ２．４ |
| **エンパグリフロジン** | ジャディアンス | １４．３ | １．７ |

ちなみに右列は「**投与間隔÷半減期**」ですが、**≦３**であれば**定常状態が存在する**投与方法、**≧４**であれば**定常状態が存在しない**投与方法と言われています。ここでは**トホグリフロジン**のみが**定常状態の無い**投与方法であることが分かります。しつこいようですが血中濃度シミュレーションソフトを利用して定常状態の有る無しを確認しましょう。ここでは半減期が異なる３製剤で比較してみます。

**トホグリフロジン**　　**カナグリフロジン**　　**イプラグリフロジン**




これらの結果をまとめますと次のようになります。

①**トホグリフロジン**の血中濃度は次回投与までに**ほぼゼロ濃度に近く**なっています。

②**カナグリフロジン**と**イプラグリフロジン**はある一定の濃度間を上下動する**定常状態が存在**しています(赤枠部分)。さらに半減期が長い程、上下動(振れ幅)が少なくなっていることも分かります。

③一般に**定常状態のある薬**は**定常状態に達してから安定した効果**を示すと解釈できます。

④半減期の最も長い**イプラグリフロジン**は７５時間後、つまり**約３日後には血中濃度がほぼゼロ**になります。なぜなら、半減期(約１５時間)の５倍も経過すると最初の３．１％(2 分の 1 の 5 乗)となるので血中濃度はほぼゼロと見なせます。

⑤(6)の臨床効果から**どの製品も HbA1c を有意に下げます**。つまり**トホグリフロジン**は次回投与までに**血中濃度がゼロ近くになるのにも関わらず臨床効果がある**と言えます。

もし⑤であるならば、**イプラグリフロジン**は**３日後**にほぼ**血中濃度はゼロ**近くになりますが、その際にも**臨床効果**があるのではないだろうか？言い換えれば次のような仮説が浮かび上がります。

**「イプラグリフロジンは３日に１回の投与で十分な臨床効果を期待できる」**

どなたか証明しませんか？でもメーカーさんは売り上げの減る方法なので絶対ダメというでしょうね。

（終わり）

## 181) 踊るポンコリン(ｼﾞｪﾈﾘｯｸ薬の血中濃度ﾊﾟﾗﾒｰﾀｰのバラツキ)　　(2017 年 1 月 13 日)

### (1)デュラグルチドとアトルバスタチンとの併用について

持続性 GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドの採用検討会での話。そのインタビューフォームのアトルバスタチンとの相互作用の項目で次のような内容の記載を見つけました。

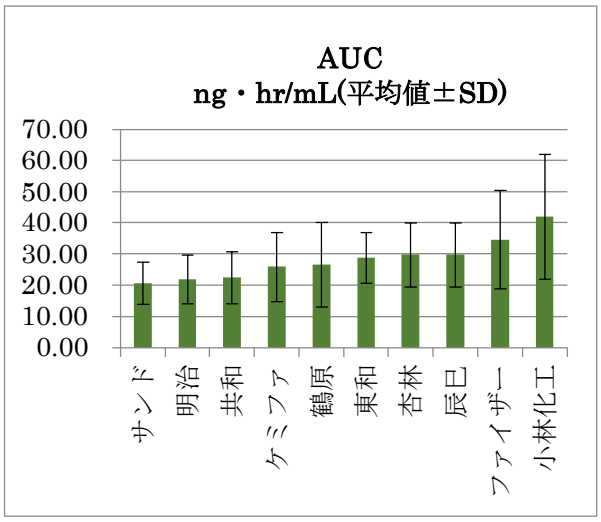
『デュラグルチドによる胃内容物排出遅延作用が併用薬に及ぼす影響を調べたところ、アトルバスタチンと併用した際にアトルバスタチンの体内動態パラメーターが低下するという変化が見られた。デュラグルチドを**併用した時と併用しない時の比**の 90%信頼区間(平均値[90%信頼区間])、AUC では 0.79[0.75、0.82] 、Cmax では 0.3[0.25、0.36]であった』

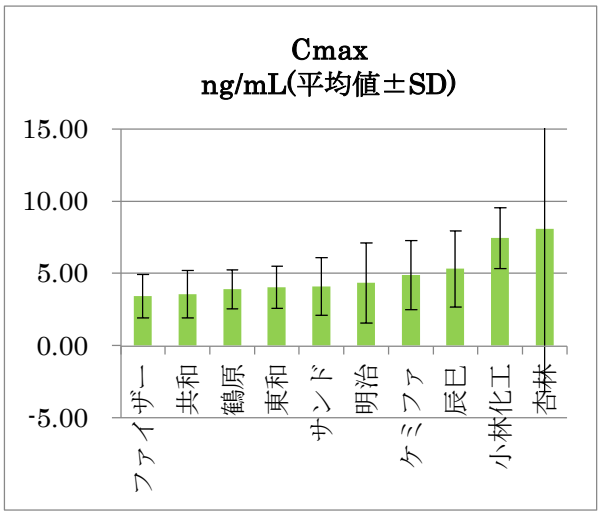
つまり各信頼区間(CI)の**上限値でも１未満**となり双方とも有意な減少が認められました。しかし**アトルバスタチンは薬物動態の変動が３０%を超える**ことが知られているという点、またアトルバスタチンの主要なパラメーターが AUC である点を踏まえると、AUC の 90%CI の下限でも３０%未満(２５%)になっているため臨床的にはデュラグルチドとアトルバスタチンの併用には問題は無いと結論づけていました。そして添付文書の相互作用の項目にもアトルバスタチンとの記載はありません。

いくら主要なパラメーターが AUC であると言っても Cmax が 90%CI の上限ですら６４%も減っているのに本当に問題はないのかと疑問にも感じたわけです。

### (2)アトルバスタチンの薬物動態パラメーターの変動具合について

アトルバスタチンの薬物動態の変動が本当に３０%を超える事が多いかどうかを身近な資料で分からないかと思い調べたのが次の図です。この身近な資料というのはジェネリック薬の同等性試験から得たデータになります。ジェネリック薬は先発薬と同等性を証明するために必ず先発薬(つまりリピトール)との体内動態を比較していますから、別の機会、別の被験者で測定された各社のリピトールの薬物動態パラメーターを比較すれば何か分かるのではないかと思った次第です。




**①平均値**

各社とも 1 回 10mg を服用した時のデータになります。昇順に並べると一見きれいなグラフですが各社間の**最大平均値／最小平均値**の比は AUC で**２．０倍**、Cmax で**２．４倍**の差となっています。同じリピトールでありながら、こうも飛んだり跳ねたりする値が出るものかと感心してしまいます。まさに踊るポンポコリン状態です。これくらいの違いは被験者の違い、体液採取回数、時間などの諸条件の違いによるものとして現実を受け止めるしかないでしょう・・・。

さて得られた各社の平均値のさらに平均値を求めてみます。その平均値は真実の平均値(母平均値)にかなり近づくとされています(**中心極限定理**；今回の例では同じ標本数では無い点や十分に大きな標本数という点で中心極限定理の条件と合致しませんが、とりあえず真実に近い平均値と考えてみます)。その全体の平均値(AUC:28.2、Cmax4.9)から３０%を超えるかどうかでアトルバスタチンの薬物動態の変動が大きいかどうかを見てみます。すると１０社中 AUC では１社(+47.8%)のみ、Cmax

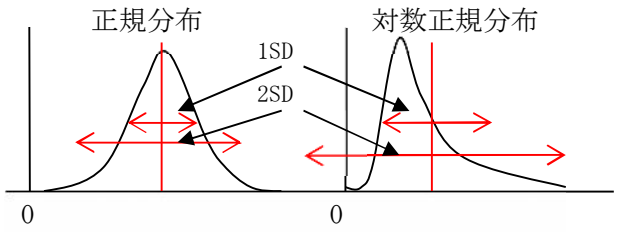
では３社(+64.7%、+51.5%、-30.4%)で、さほど変動が大きいとは言い切れない結果が出てきました。AUC だけを見ると３社が-20%台となり、デュラグルチドとの併用で 90%CI の下限の-25%の低下も製品間の誤差範囲内としてみて概ね妥当なのだろうと思えました。

**②標準偏差(SD)**

一方データのバラツキ具合の指標となる標準偏差は平均値に占める割合からみるとデータの**バラツキ具合が大きくなる傾向**があるように見えます。Cmax の杏林では下限が０をかなり下回っています(-3.16)。マイナスの血中濃度は存在しませんから、これはどのように考えれば良いのでしょうか。

**(3)標準偏差のバラツキの大きさについて**

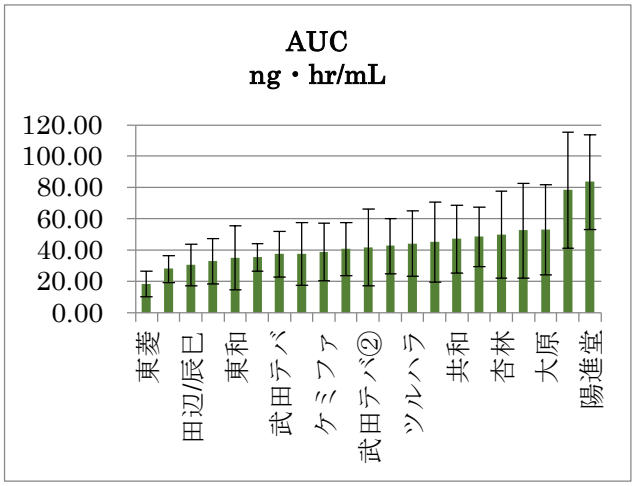
各社のリピトールの標準偏差をみるとかなりのバラバラ感を禁じえませんでした。たとえば鶴原の AUC は２６．６±１３．５ng・hr/mL(13.1～40.1)の間に約６８%の人が入っているという意味になります。さらに２標準偏差にした時は２６．６±２７．０ng・hr/mL(-0.4～53.6)のマイナスの血中濃度も含めた間に約９５．５%の人が入っているという意味になります。杏林の Cmax は８．０９±１１．２５ng/mL(-3.16～19.34)の間に６８%の人が、２標準偏差の下限値では－１４．４ng/mL まで下がり計算上ですが少なくとも**約１４%の人がマイナスの血中濃度**という**有り得ない状態**になります(－２ＳＤと－１ＳＤの間にいる人は確実にマイナス血中濃度になっていて、その全体に対する比率は（９５．５%－６８%）÷２で約１４%）。

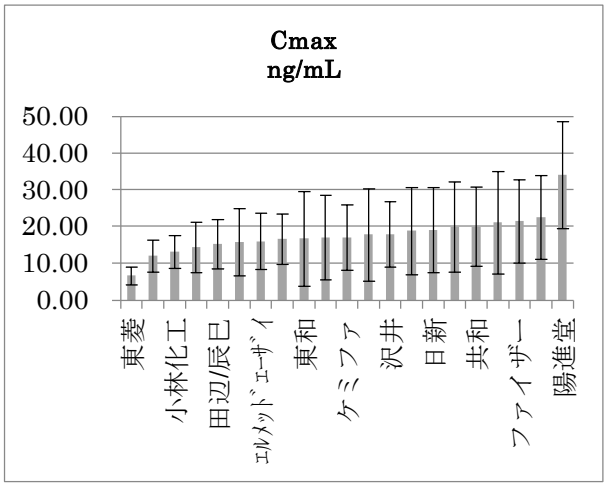



このような不具合が生じる原因は AUC や Cmax が正規分布をしていると考えているからになります(下図左)。添付文書の値からでは分かりませんが、血中濃度の低い人の割合が格段に多く、血中濃度のかなり高い人が少数いるような集団を分布図にすると**左寄りにピークがあり右側に長く裾をひく**ような形(下図右)になります。これではどうでしょうか。そのような分布で単純な算術平均を求め、単純に標準偏差を求めてしまうと平均値も標準偏差も大きくなり、-2SD を求めるとマイナス濃度になってしまう場合があります。このように血中濃度の低い人がぎっしりと詰まっている分布を**対数正規分布**と呼んでいます。恐らくですがリピトールの AUC と Cmax は対数正規分布として取り扱った方が良い分布をしていると考えられます。一般に血中濃度パラメーターは対数正規分布をしていると考えた方が良い場合が多くあり、平均値を単純な算術平均値ではなく対数正規分布を意識した**幾何平均値**と標準偏差を**変動係数**(%)で表記する薬品説明書も多くあります。

**(4)プラバスタチン(メバロチン®)の場合では？**

リピトールの AUC の場合、全体の平均値の３０%内にほぼ収まった感じでしたが、最小と最大の比は２倍もの差がありました。さてリピトール(脂溶性)よりも**水溶性の高い**メバロチンではどうなっているのでしょうか？２０社を超える会社からジェネリック薬が販売されていますが、標準薬(つまりメバロチン錠)1 回 10mg を服用した後の AUC と Cmax の平均値±標準偏差は下記の通りです。



※スペースの都合で全部の社名は掲載されませんでした(エクセルからの転写)。

**①平均値**

AUC と Cmax の最小値と最大値の比はそれぞれ**４．５倍、５．１倍**も違ってきており**リピトールよりもさらに踊るポンポコリン状態**です。しかし全体の平均値(AUC：44.0、Cmax：17.7)からの変動が３０％以上の会社は AUC で２１社中５社、Cmax で３社と意外に少なく、多くの会社の測定値は全体の平均値付近に収束した形になっており、突拍子もない値を出した会社がごく少数という形です。それにしても最大値/最小値比が４～５倍にもなる場合があるというのは被験者の違い、時間などの違いの中でどのような要因が強く関わってくるのでしょうか。ちなみにメバロチンの生みの親の第一三共のデータは AUC：42.8、Cmax：16.5 で全体平均に近い値になっています。

**②標準偏差**

「－２×標準偏差」でマイナス血中濃度になるものが AUC で７社、Cmax で１２社ありました。メバロチンのパラメーターの分布もリピトールと同様に**対数正規分布**と考えた方がよさそうです。

**③平均値の格差について**

さてリピトールを上回る平均値の格差はどこから来ているのでしょうか？一つの説明としてメバロチンの**吸収率が非常に悪い**点が指摘できます。

メバロチンのインタビューフォームから絶対バイオアベラビリティが１９．１％となっています。投与された未変化体のうちわずか２割程度しか未変化体で血液中に移行しないという意味ですから、個体による変動が大きくでることが予想できます。さらに本剤は**肝抽出率が高い**ため食事摂取で肝血流量が増加した場合は肝クリアランスが変動して血中濃度が低くなることもあるとの記載があります。ただジェネリック薬の同等性試験では**空腹時に試験**が行われるので食事の影響は排除されているはずですが、肝抽出率の高さがメバロチンの変動要因の一つになっている可能性はあります。

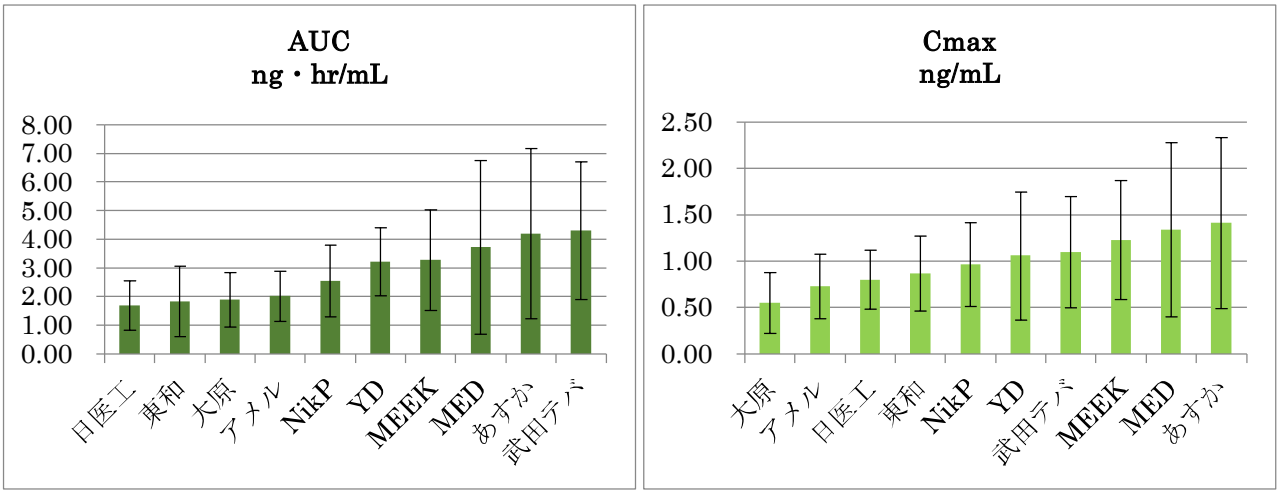
さらに血中濃度半減期は**２．５時間と短く**体から早く排泄されることが分かります。一方で見かけの分布容積が８３０L と極端に大きな値を示しています。これは薬が体の特定の部位に蓄積し体内から排泄されにくさを示しているので**血中濃度半減期は長くなる**はずです。この矛盾した結果はメバロチンの**吸収されにくさ**に由来する変動と解釈できます。体内動態パラメーターを決定しづらい薬と言えるかもしれません。

**【まとめ】**

メバロチンは**水溶性が強い**薬のため、もともと吸収が悪く変動が大きそうなことが予測され、その通りの結果になったようです。

さて、よせばよいのにジェネリック薬のある他のスタチン系の薬ものぞいてみたくなり、出てきた結果が次の通りです。

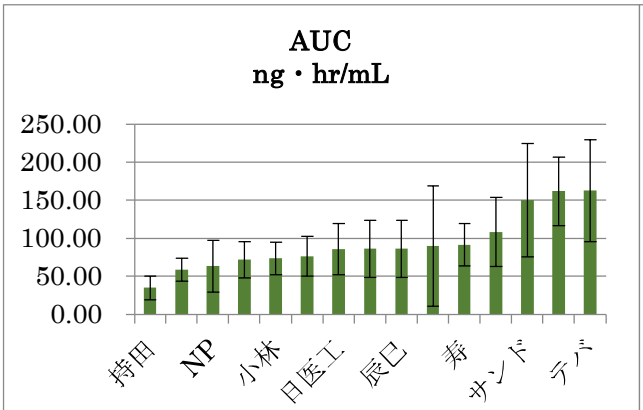
**リポバス錠**(脂溶性)　１回 5mg 服用

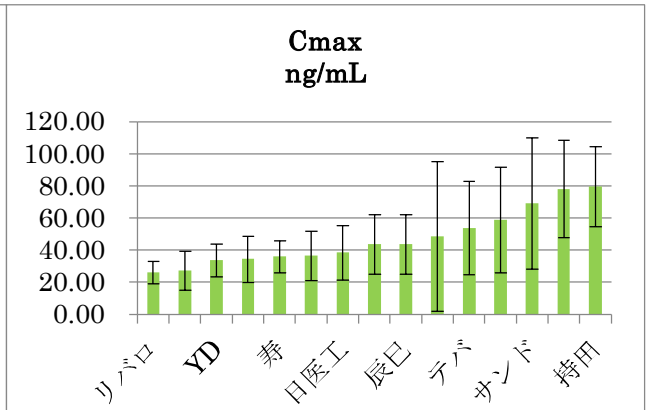


| | |
|---|---|
| 最大 AUC/最小 AUC 比=**２．５倍** | 最大 Cmax/最小 Cmax 比=**２．６倍** |
| 全平均値から 30%以上解離　１０社中７社 | 全平均値から 30%以上解離　１０社中３社 |

☛最大/最小比は同じ脂溶性のリピトールレベルなのでこのようなものでしょうか・・・

**リバロ錠**（脂溶性）１回 2mg 服用




| | |
|---|---|
| 最大 AUC/最小 AUC 比=**４．６倍** | 最大 Cmax/最小 Cmax 比=**３．１倍** |
| 全平均値から 30%以上解離　１５社中６社 | 全平均値から 30%以上解離　１５社中５社 |

☛脂溶性の薬なのに最大/最小比はメバロチンに匹敵する違いがあり、結構にポンポコリンでした。

**(5)結　論**

あえてＡＵＣとＣｍａｘの最大/最小比の平均値をとり、ざっくりと比較すると

**メバロチン錠(4.8 倍)＞リバロ錠(3.9 倍)＞リポバス錠(2.6 倍)＞リピトール錠(2.2 倍)**

となって何とかメバロチンが最上位にきて、水溶性の高さが血中濃度の変動に影響を与えそうだという位置付けになりました。また ng レベルという低い血中濃度も変動の大きい原因と言えそうです。

いずれにしても**同じ先発薬**の血中濃度を測定しているはずなのに、その**数値に倍以上の差がでる**という事実は添付文書の薬物動態パラメーターを利用して何かを類推しようと思った時、添付文書の平均値が母平均値(真実の平均値)とどれほど乖離しているかを気にしないと安心して利用できないことになります。大胆に言い換えると**血中濃度が治療効果や副作用に直ぐに結びつかないタイプの薬**だから許される(？)変動だとも言えそうです。

（助言：金本郁男城西大学薬学部教授）

終わり

## 180）お山の話　　（2016 年 12 月 11 日）

※今回は薬とはまったく関係のないお話になります。

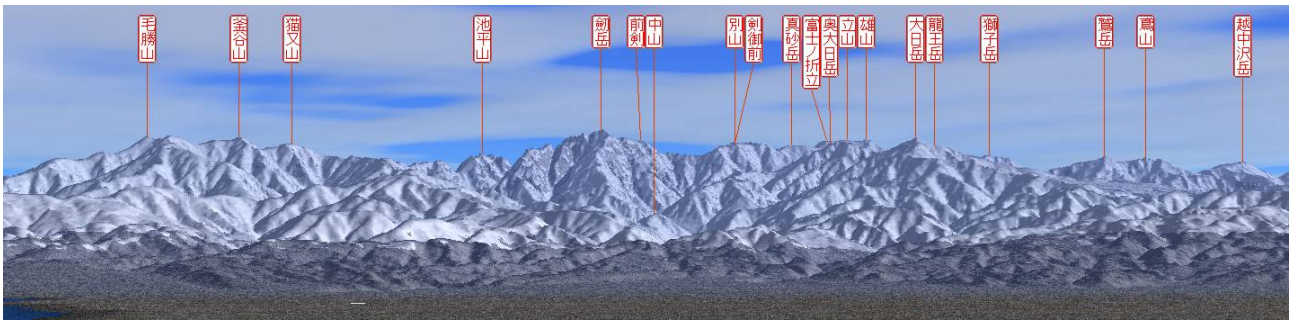
**１２月のある夕方、富山市北部にある岩瀬浜の砂浜に立つ。目の前には夕陽を浴びた立山連峰が雲ひとつ無く松林越しに見える。雪で覆われた山々だが、今年の夏、縦走したコースを目で追うのも楽しい。**

**山歩き**は私の唯一と言ってもよい趣味だろう。あえて登山と言わないのは年齢的に無理をしないことを自分に課しているためでもある。ところで山に登って気になるのが遠くに見える山はなんという名前の山だろうか？実は登ったことのある山かもしれない？・・・ということ。

そこで役に立つのが**「カシミール３Ｄ」**という山ガイドソフトだ。杉本智彦氏著の本（定価２４００円）ではあるが、そこに添付されたＤＶＤをパソコンにインストールすると地形図の山々がなんと**立体的に浮き出してくる**すぐれモノである。山のシチュエーション、年月日、雲の形・標高、雪の標高、山座表記(レベル別)などを自分で設定をしてからプログラムされたカメラ（２種類ある）で撮影するのだ。風景画のみならず登山ルート断面図も描ける楽しいソフトだ。

私はこれを利用してよく**山座同定**をして先ほどの疑問を解決している。山の細かいところは等高線に反映されないためか現実とは異なってくる（たとえば槍ヶ岳の本峰は表示されるが、小槍が表示されないなど）。しかし遠景だとかなり写実的に表現されるので同定するのには困らない。また低い山や無名の山だとこのソフトに登録されていないので、その山を自分で登録しておくと画面上に表示されてくる（下記例では中央の中山）。実はこの低い山も平地から見えていたのだということなどが分かる。

試しに上の写真とほぼ同じ位置でカシミールを設定すると下記のようなソフト上の写真が撮影できあがる（山名は小さくなり過ぎて判然としませんが）。




地図の上では木々や建物がないので、カシミールの画面では山の麓まで遮るものがなく映りこんでくるが、山の形はほぼ現実の写真通りだと分かって頂けるだろう。

（おわり）

## 179) セルフメディケーション税制　(2016 年 12 月 2 日)

### 1. 最近のかかりつけ薬剤師の動向は

本年度の調剤報酬改定では**かかりつけ薬剤師、かかりつけ薬局、健康サポート薬局**という地域密着型の意味合いが強い制度の導入がはかられました。あるコンサルタントさんの話ですとかかりつけ薬剤師として算定できる件数は**月２０件**がせいぜいだろうという話でした。特に薬剤師が複数いるような薬局では患者さんとそのかかりつけ薬剤師が薬局でタイミングよく会えないのが上限が生じる原因で、逆にやたらに件数が多いと無理矢理点数を取っていないかと疑われる可能性の指摘もありました。

### 2. セルフメディケーションとは

このような流れの中で**一般用医薬品（ＯＴＣ薬）と要指導医薬品**の積極的な**利用促進**もいわれています。いわゆる**セルフメディケーション**の適切な普及を国が推し進めようとしているわけです。

この業界以外の人のためにあえて説明するならば、**セルフメディケーション**とは**セルフ（自分自身）**で行う自分のための**メディケーション（治療）**という意味になります。もちろん**軽い病気が対象**になり、薬局やドラッグストアで販売している**ＯＴＣ薬**を**薬剤師**や**登録販売者**に相談しながら**自分自身の判断で治療**するやりかたになります。軽い病気なのに医療機関に行くと待ち時間が長くてイライラしたり、他の患者さんの感染症を移されてかえって具合が悪くなったりすると何のために医療機関に行ったのか分からなくなります。そこで町の薬局、ドラッグストア、家にある配置薬の出番になるわけです。

国の立場でいうと軽い病気の場合はＯＴＣ薬で治してもらった方が増え続ける医療費を少しでも抑制できるので良いわけです(**医療費**には保険料の他に**国や地方の税金**も**４割**ちかく使われます)。

しかし患者の立場でいうと医療機関を受診して出してもらう医療用の薬は**医療保険が効きます**から**３割の自己負担**ですみます。一方ＯＴＣ薬では医療保険が効きませんから**１０割が自己負担**になります。一般にＯＴＣ薬の方が医療用の薬より高いので更に割高感があります。

国は初期治療には適切なＯＴＣ薬の利用をしてもらいたいので、利用者に少しでも割高感をなくさせようと新しい制度「**セルフメディケーション税制**」が導入されたと言ってよいでしょう。

### 3. セルフメディケーション税制

セルフメディケーション税制の中身はおおむね次のようなものになります。

・１年間に使用したＯＴＣ薬の総額が**１２，０００円を超えた場合**にのみ適用されます。

・１２，０００円との差額の一定比率分を納税した**税金の中から返金**しようという制度になります。

**例)** 課税対象年収が５００万円の人がいて一般用医薬品を年間で**５０，０００円**購入したとします。

５００万円の人の所得税(国税)は２０％、住民税(地方税)は１０％になりますので

超過分＝５０，０００円－１２，０００円＝３８，０００円

所得税分＝３８，０００円×２０％＝７，６００円

住民税分＝３８，０００円×１０％＝３，８００円

**合計１１，４００円**が税金から戻ってきます。

☛ＯＴＣ薬を購入したその場で割引きが効くタイプではなく一年間を通して税金の還付として初めて戻ってくる割引きになりますから、気の長い話ではあります。

・もう少し税制の詳しい流れを紹介すると

①その年の**１月から１２月**にかけてＯＴＣ薬を購入した際にもらう**専用の**レシートをとっておきます。

☛実はこの税制対象となるＯＴＣ薬の成分は**８２種類**ですべてのＯＴＣ薬が対象とはなりません。また対象となる薬のパッケージには原則として「**税控除対象**」のロゴが印字されます。

②**１年間分**の**レシートの金額の合計**が**１２，０００円を超えている**か確認します。

③**自分が納税者**であることを確認します(納税していないと税金から返金されませんから)。

④自分が健康維持増進や予防のため**健康診断や予防接種を受けている**ことが必要です(これに関する証

明書は現在当局が検討中だそうです)

⑤以上の②～④を満たしていれば税の優遇を受ける対象になるのですが、その前に医療機関に受診している方は従来からある**医療費控除の対象**になっているかどうかも確認します。

＊**医療費控除とは**：年間の**医療**で支払った金額が**１０万円**を超えている時も控除の対象になります。

☛実は医療費控除とセルフメディケーション税制は**どちらか一方しか利用できません**のでどちらの差額が大きいかで**選択できる**ことになります。場合によっては治療の目的で利用したＯＴＣ薬の代金を医療費控除に組み込んでも構いません。

⑥今回はセルフメディケーション税制の話なので、この税制を選択したとします。次にやるべきことは**確定申告**になります。所定の用紙に必要事項を書き、レシートや証明書を添えて**税務署に毎年３月中旬（１５日）までに提出**します。すると晴れて税金の還付がされてきます(新手の還付金詐欺が横行しないと良いのですが・・・)。

⑦今回の制度は**平成２９年１月１日から開始**されますので、来年１年間のレシートを集めておいて実際に**確定申告をするのは平成３０年３月１５日まで**にという具合になります。

## 4. さて軽い病気とはなんでしょうか？

セルフメディケーションは軽い病気に対してすると何度か書いてきましたが、軽い病気とは何でしょうか？今回対象となっているＯＴＣ薬の成分から見ると**口唇ヘルペス**、**花粉症など鼻アレルギー症状**、**風邪の諸症状**、**境界領域中性脂肪値改善**(3～6 カ月)、**腰痛・関節・筋肉痛**、**頭痛・腰痛・解熱等**、**胃痛・胸やけ**、**胃痛・さしこみ**、**水虫等**などになります(一部のみ紹介)。成分としては今も医療用にも利用されている**スイッチＯＴＣ薬**と言われている薬がメインになります。いずれも長期に渡る漫然とした利用や効果が見られない時の利用はしないようにとのシバリがあります。

## 6. 花粉症の人が医療用の薬からＯＴＣ薬に変更したら

花粉症が軽い病気とは決して思いませんが、たとえば花粉症の時期を４カ月間とみてみましょう。

医療用アレジオン錠の１日量２０ｍｇの薬価は**１２０．３円**、ＯＴＣ薬アレジオン錠の同量の価格は**１７８．２円**(近所のドラッグストアでの消費税込価格)で、１日あたり**５８円差**となります。

４カ月間毎日服用したとしますと今回のような還付金があったとしても患者負担は３割負担でよい医療用薬の方が断然安くなります。

・医療用薬　**１４，４３６円**　　患者負担　**４，３３０円**(３割)

・ＯＴＣ薬　**２１，３８４円**⇒還付金**２，８００円**　　患者負担**１８，５８４円**

毎月決して安くは無い**健康保険料を徴収されている**身になればＯＴＣ薬への切り替えは二の足を踏んでしまいます。いつもＯＴＣ薬を利用している方々には御利益はありそうなのですが、医療費抑制という点からみるとどれだけ効果があるかは疑問です。ではなぜ新たな税制が創設されたのでしょうか？

## 6. 何か裏があるのか？

今適応症の中で注目すべきはＥＰＡ製剤で**境界領域の中性脂肪値改善**です。つまり**慢性疾患の予防的な効果を期待**できて、かつ**医療用では私費扱い**になるようなＯＴＣ薬が増えれば利用促進になるのではないかと考えられます。第一のターゲットは**ボグリボースの耐糖能改善(私費扱い)**でしょうか。その他にも生活習慣病への移行率を減少できるスイッチＯＴＣ薬が増えれば医療費の抑制につながります。つまり裏には**製薬メーカーへの利益誘導**の存在が見え隠れしています。また今回の還付金は医療の３割負担と比べるといかにもメリットの少ない軽減措置の印象ですが、これを**補てんする何かの力**が裏で働いていないのか？と疑ってしまいます。考えられるのは**私的な保険制度**の導入でしょう。それも**外資系**保険会社の日本への積極的な参入です。ＴＰＰ問題は流動的ですが儲け主義の企業理念が医療に導入されると**取り残される病人**が増える可能性のあることは従来から指摘されているところです。（おわり）

## 178）実薬とプラセボの間に　　(2016 年 10 月 12 日)

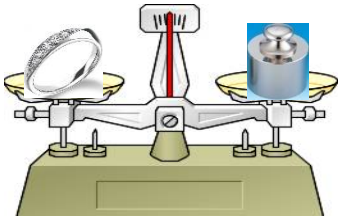
先日、私が以前に勤務していた民間病院の薬剤師と保険薬局の薬剤師の合同学習会で「新薬評価」について講義をしました。特にその道の専門家でもないので大学病院時代のＤＩ室勤務の経験と民間病院時代の新薬評価の経験に、その後に加えた経験値を総動員しながらの冷や汗かきながらの講義でした。

その際に出た質問に次のようなものがありました。「治験のデータで実薬群のデータとプラセボ群のデータの比較がありますが、**比較１：実薬群とプラセボ群の各々の治験開始時と治験終了時の差（ベースラインとの差）を求めてから実薬群とプラセボ群の差を求める**のと、**比較２：治験終了時の実薬群データとプラセボ群データの差を求める**のと、どれだけ違いがあるのですか？」

その場では概念的な説明をしたのですが、もっと数値的な回答をした方が説得力があるかと思い再回答しました。今回のニュースはこの辺りの話になります。

さて実薬とプラセボの話をする前に前座的なお話を一つしておきます。

### 1. 金の指輪とプラチナの指輪の重さをはかる



今から高額な二つの指輪の重さを上皿てんびんと分銅を使ってはかろうと思います。　上皿てんびんは分かりますね？こんな感じです☛

**①測定法１**

まず金の指輪を左皿に乗せて、右皿に分銅を乗せて指輪の重さを量ります。それを W1 とします。次にプラチナの指輪を左皿に乗せて、同様に重さを量ると W2 になりました。あっさり二つの指輪の重さが分かってしまいました！しかし、こういう測定には誤差がつきものなので、0 を平均値としたある正規分布 $N(0, \sigma^2)$ から偶然に選び出された**標準偏差 ε** が生じます。すると実際の指輪の重さは各々次のようになります（ε は各々任意の値をとります）。

**金の指輪＝W1＋ε　　プラチナの指輪＝W2＋ε**

**②測定法２**

今度の方法では、まず金の指輪とプラチナの指輪を二つとも左皿に乗せます。そして右皿に分銅を乗せて二つの指輪の重さを測定します。この重さを W3 とします。

次に金の指輪を左皿に、プラチナの指輪を右皿に乗せて、軽い方に分銅 W4 を乗せて釣り合わせます。その結果がたとえば次のようになったとします。

金の指輪＋プラチナの指輪＝W3　　金の指輪＝プラチナの指輪＋W4

ここで一手間かけます。この連立方程式を解くのです。すると次のように指輪の重さが求まります。

**金の指輪＝(W3+W4)/2　　プラチナの指輪=(W3 - W4)/2**

**③さて問題です。測定法１と測定法２ではどちらが正確な重さを反映しているでしょうか？**

測定法２でも実は $N(0, \sigma^2)$ から偶然選ばれた**標準偏差 ε が付きまとう**ので次のようになります。

金の指輪＋プラチナの指輪＝W3＋ε　　金の指輪＝プラチナの指輪＋W4＋ε

連立方程式を解く過程で各々の ε を足したり引いたりしますが正規分布の**加法性の原理**により $N(0, \sigma^2)$ から取り出した ε の和も差も $N(0, 2\sigma^2)$ の分布から取り出された値になるので以下の重さになります。

**金の指輪＝**(W3+W4)/2+(ε＋ε)/2=(W3+W4)/2+$\sqrt{2}$ε/2**=(W3+W4)/2+ε/$\sqrt{2}$**

**プラチナの指輪＝**(W3 - W4)/2+(ε＋ε)/2=**(W3+W4)/2+ε/$\sqrt{2}$**

☛ここの式は分かりにくいかもしれませんが、こういうものだと納得して頂くとして・・・

結局、測定法２での誤差は**「ε/$\sqrt{2}$」**となり測定法１の**「ε」**よりも小さくなっています。

どこが違うかというと測定法１では金とプラチナの重さの情報が１回ずつの測定にしか反映されていないのに対して測定法２では金とプラチナの情報が２回の測定すべてに反映されています。何が言いたいかというと**情報量の多さ**がより**誤差を少なくする**ということです（「大村平著；統計のはなし」より）。

### 2. 実薬とプラセボの差

本題に入りますが、下記のような二重盲検試験を実施したとします。

**【試験方法】**

糖尿病薬Ａ薬の効果を調べるためにプラセボとの二重盲検試験を実施します。評価は HbA1c(以下A1c)の変化量を利用します。無作為にＡ薬を服用する群(A 群)とプラセボを服用する群(P 群)に患者を分けて、開始時(0 週時：ベースライン)の A1c とＸ週後(Ｘ週時)の A1c を比較することにします。

**【試験結果】**

下記のようになったとします(ちなみに下線を付けたのには意味があります)。

| | **Ａ群** | **Ｐ群** |
|---|---|---|
| **０週時の A1c** | Ao | Po |
| **Ｘ週時の A1c** | Ax | Px |

この結果からΔA＝Ax－Ao(ﾍﾞｰｽﾗｲﾝとの差)とΔP＝Px－Po(同様)を求めてＡ群とＰ群を比較します。この結果自体は信じるしかないのですが、比較方法の違いを知るためにもうひとひねりします。

**【ここでもうひとひねり】**

もともと無作為に A 群と P 群に分けたはずなのですが、それにも関わらず**各群から分離できない固有の未知の変動要因**(我々凡人には分からない神のみぞ知る値)があったとします。**各群に付きまとう**変動要因をＡ群はα、Ｐ群はβとすると上の表はそれらの変動要因が込み込みになった値になっていますので、Ao、Ax、Po、Px を真実の値としますと実際には下記の二重枠内のようになります。

（ここで Ao＝Ao＋α、Po＝Po＋β　・・・以下同様）

| | **Ａ群** | **Ｐ群** | **Ａ群－Ｐ群** |
|---|---|---|---|
| **０週時の A1c** | Ao＋α | Po＋β | |
| **Ｘ週時の A1c** | Ax＋α | Px＋β | **比較２**：(Ax - Px)+(α＋β) |
| **Ｘ週－０週** | Ax - Ao | Px - Po | **比較１**：(Ax - Px) - (Ao - Po) |

**【二つの比較方法の違い】**

この段階で最初の問題、**比較１**と**比較２**の違いを見てみましょう。

**比較１：ベースラインからの差を考慮してＡ群とＰ群を比較した時**

・Ａ群のベースラインとの差　　（Ax＋α）－（Ao＋α）＝Ax－Ao

・Ｐ群のベースラインとの差　　（Px＋β）－（Po＋β）＝Ｐx－Po

・Ａ群とＰ群のベースラインを考慮した上での差

（Ax－Ao）－（Px－Po）　・・・・・＞変動要因の項目は相殺されている

**比較２．Ｘ週後のＡ群とＰ群の値でのみ比較した時**

・Ａ群とＰ群の差

（Ax＋α）－（Px＋β）＝（Ax－Px）＋（**α＋β**）・・＞変動要因の項目が**相殺されない**

α とβは＋か－か分からないので＋としても何の問題もありません。

☛比較１は**実際に測定した値のみ**で成立していますが、比較２は**未知の数値**が消えていません。つまり**より真実に近い値**を求めるならば情報量が比較２より二つ(Ao と Po)多い**比較１**で考えましょうとなります。

**【結論】**

金の指輪とプラチナの指輪の比較の時と同様に情報量の多い方がより精度が高くなることが分かります。また同じ手間をかける実験ならより情報量を得られる実験方法を選択するという姿勢が大切だということにもなります。　（終わり）

## 177）ＯＢＬＩＶＩＯＮ　(2016年9月22日)

### 今回は薬とは全く関係の無い話です

**1. ジャックとジュリアとビクトリア**

表題は数年前に上映された映画のタイトルです。「**オブリビオン**」と読み、意味は「**忘れられている状態**」とでもなるのでしょうか？もしくは「**忘却**」か。

映画を私なりに解説してみます。映画の時代設定は未来になりますが、一旦その６０年ほど前に遡ります。**ジャック・ハーパー**(ﾄﾑ・ｸﾙｰｽﾞ)と数人の宇宙飛行士は地球を侵略しようとする**地球外生物(エイリアン)**の接近に向けて宇宙へ調査に向かいます。宇宙船の操縦室にはジャックと女性飛行士**ビクトリア・オルセン**(ｱﾝﾄﾞﾚｱ・ﾗｲｽﾞﾎﾞﾛｰ)の二人がいて、他の乗務員はジャックの婚約者**ジュリア・ルサコーヴァ**(ｵﾙｶﾞ・ｷｭﾘﾚﾝｺ；007 慰めの報酬のﾎﾞﾝﾄﾞｶﾞｰﾙ)も含めて後方にある部屋で人工冬眠に入っていました。

やがてスターウォーズのデス・スターのような、しかし形は三角推状の巨大な浮遊体「**テッド**」が前方に現れて、ジャックたちの宇宙船は強制的に引き寄せられていきます。ジャックは危険を感じて後方の人工冬眠の部屋への仕切りを閉じて操縦席側部分を切り離しジュリアたちが乗った船体を反対側の宇宙へと押し出します(何故、この船体だけが引き寄せられなかったのかは謎ですが)。やがてジャックとビクトリアを乗せた宇宙船は巨大なテッドの中へと吸い込まれていきます。

巨大なテッドの中でエイリアンはジャックとビクトリアの体の細胞を使って**クローン人間**を量産し始めます。何万人ものジャックやビクトリアがエイリアンに洗脳され地球を侵略する兵士に仕立てられ、地球人たちを襲撃し始めるようになります。地球人は核爆弾も使って抵抗したため**地球は壊滅状態**となり、かろうじて生き残った人類が地下に籠って**小規模な抵抗運動**を繰り広げるだけになります。

そのような時に、婚約者ジュリアの乗った宇宙船が**６０年振りに地球へ不時着**します。その場に遭遇したクローンのジャックの一人が、エイリアンの所有する**ドローン**と呼ばれる殺人球体が人工冬眠中だった乗務員を殺していく中、ジュリアが入った人工冬眠用カプセルを死守します。助けた時にジャックはジュリアが自分の婚約者だとは思い出せませんが、時おり自分の夢の中で出てくる顔だったので驚いたのでした。**ジャックの記憶**の奥底に**過去のジュリア**の顔が映像として残っていたのです。

**2. ここで問題です**

６０年振りに婚約者ジュリアと出会ったジャックは６０年前に別れた時のジャックではありません。ＤＮＡは一致しているものの**クローン人間のジャック**です。その彼に婚約者の記憶が残っているものなのでしょうか？

**3. クローン人間の作り方**

侵略してきたエイリアンがどのような高度な科学技術を持っているかは分かりませんが、クローン人間の作製は現在の動物での技術からすると次のような工程になるでしょう。

まずビクトリア・オルセンの**未授精卵**を採取して、その中にある**核を取り除き**ます。そして、ジャック・ハーパーの**体細胞**の中から取ってきた**核**をビクトリアの核無しの**未受精卵に移植**して、その**融合卵**をビクトリアの**子宮内に戻して**細胞分裂させ分化・発育すると、やがてジャックと全く同じ遺伝子を持った子供が誕生します。これが一般的なクローン動物を作製する場合の手段になります。

映画では巨大な浮遊体テッドの中に胎内に似せたカプセル状のものが壁面に無数に付着していましたので、実際はその中に融合卵を入れて育てていたのでしょう。この光景は映画マトリックスでも似たようなシーンがありました。

**4. 記憶の形成と継承**

さて、問題はこのようにして生まれてきたジャックのクローンが昔の記憶をわずかでも持ちうるものだろうかでした。映画ではごく稀にかすかに記憶の残ったクローンの個体が例外的に存在するかのよう

な表現でしたが、ごく稀にでも例外的にも記憶が残ることがあるのでしょうか？

人の**記憶**というのは外部からの刺激を受けて**無数の脳細胞と脳細胞**の複雑なネットワーク(**シナプスの結びつきの強弱**)を形成して初めて成り立つと言われています。この記憶のシステムは経験に基づく細胞と細胞の間の情報交換であるため、核内のＤＮＡには決して反映されることはありません。何故なら**ＤＮＡの情報**は究極的には**蛋白質の情報源**でしかないからです。クローン作製で使われるのは細胞の中にある１個の核のみなので細胞間のネットワーク自体を次の世代に伝えるのは不可能なわけです。

つまりクローンのジャックが婚約者ジュリアを夢の中で見たり、後で思い出したりすることはありえない話になります。では、何故映画では思い出すことができたのでしょうか？エイリアンの科学が現代の地球人の科学をはるかに凌駕していたのでしょうか？

映画の中では**セキュリティのために過去をあえて消去**する処置を施されているという言葉がありましたから、１個の核から育てるのではなく、記憶を含めて大人の状態をまるごとコピーする何らかの方法をエイリアンは持っていた可能性があります。まるで３Ｄプリンターのように人間を作製するのです。その方が１個の核から２０年近くかけて育てるよりはるかに早くクローン人間を作れるのかもしれません。テッドの中にあった胎内に似せたカプセルは３Ｄプリンターの一種だったのかもしれません。

いずれにせよ現代科学の範囲で理解しようとすると映画の設定には無理があります。そこがＳＦ映画といわれる理由ですが、映像もきれいですし、ストーリー展開も面白い映画だと私は思っています。

### 5. クローン人間の危険性

ちなみに倫理上の観点から、日本ではクローン人間を作ると**クローン技術規制法**により罰せられ１０年以下の**懲役**または１０００万円以下の**罰金**もしくはそれらの**併科**になりますので注意して下さい。

クローン動物の結果からみると成功率は低く、また奇形の発生や生後も障害を持つ例が多いと言われていますから、クローン人間はＳＦ小説や映画の世界の話だけにしておきたいものです。

### 6. 擬態とＤＮＡ

もう一つＤＮＡがらみの余談として「**擬態**」を取り上げてみましょう。擬態とは動物や植物が他の動物や植物や環境に合わせて自分の体を時に応じて、または本質として似せる状態をいいます。たとえば花に似たカマキリがいます。進化のどの段階で花に似せられるようになったのでしょうか？カマキリと言えども、先ほどのクローンと同様に遺伝子(DNA)から発生してきます。彼らのＤＮＡのどこかに花に似せるよう指令を出すＤＮＡ領域があるはずです。

よく進化の過程で似るようになったと言われますが、進化というのは偶然にＤＮＡの一部に何らかの変化が加わり、それがその生物が生きていくのに有用であれば生き残って、そのＤＮＡを次世代に継承していき、逆に生きていくのに不利であればその生物は絶滅の道をたどっていく。その繰り返しによって生物は進化していくと考えられます(**選択と淘汰**)。

しかし、たまたま偶然にでも近くにある花に似た個体を形成するＤＮＡ上の突然変異が起きるものなのでしょうか？それが何億年の単位で徐々に変化したとしても、あそこまで花に似るものなのでしょうか？？？

そこで、カマキリの近くに存在した花の種子の**ＤＮＡの形や色を司る部分**が何かのきっかけで切り出されて、カマキリの卵子や精子の**ＤＮＡにごっそりと挿入**されると考えたらどうでしょうか？１種の**遺伝子組換え**で、これなら選択淘汰を繰り返しながら数万年単位で比較的容易に変化するのではないでしょうか？擬態が昆虫や植物に多いのも、より下等生物の方がＤＮＡの転座や挿入もしやすいためかもしれません。写真の花のカマキリは虫とみると何だか哀れを誘う姿のような気がしますが・・ - 終わり -

## 176）ファロー四徴症（β遮断薬とβ刺激薬の併用）　（2016 年 9 月 12 日）

ある薬局で大学病院小児科の処方せんを受け付けました。その患者さんはファロー四徴症という先天性心疾患に罹患しており、これまでも処方にはファロー四徴症で基本的に使用されるβ受容体遮断薬ミケラン細粒が出されていました。今回、喘息症状が出てきたのでβ２受容体刺激薬ホクナリンドライシロップが追加になりました。そこで担当した薬剤師から「β遮断薬とβ刺激薬という相反する作用機序の薬剤の併用のため本来なら疑義照会するのですが、特殊な症例なのでこのまま調剤しました。これで良かったでしょうか？」という質問があったわけです(以下参考資料は難病情報センターの記事と今日の治療指針 2011 年(※1 印))。

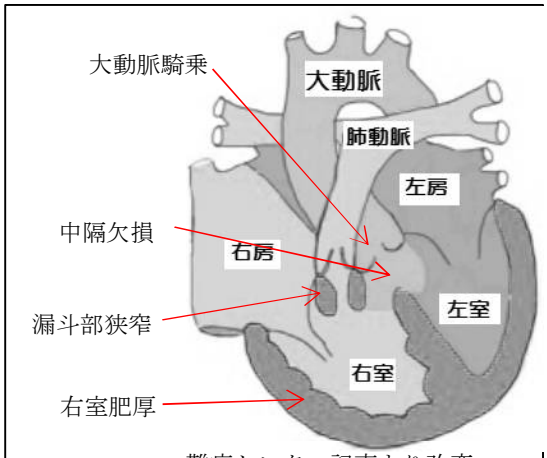
### 1. ファロー四徴症とは

難病情報センターの記事によれば、胎児期の心臓発生の初期に漏斗部中隔が前の方に移動し漏斗部が狭くなることと、**漏斗部**中隔部と流入部中隔が正常に並ばなくなったために起こる先天性心疾患とあります。主に次の**四つの症状**がでてくるため**四徴**と呼ばれます。漏斗部というのは血液が右心室から肺動脈弁へ向かう時に通る漏斗状の部分になります。その漏斗部が狭まると肺へ血液が流れにくくなります。

**①心室中隔欠損**　：右心室と左心室の間の壁に穴が開いている
**②大動脈騎乗**　：大動脈が左右の心室に馬乗りになるような形状をしている
**③漏斗部・肺動脈狭窄**　：肺への血液が流れにくくなる（酸素欠乏状態の血液になる）
**④右室肥大**　：左右の心室の圧が等しくなるため右室も肥大していく(本来右室は薄い)

### 2. 疫学

出生数１万人あたり２．８～４．１人、ファロー四徴に肺動脈閉鎖を伴うものは１．２名で、合計して５．３人の発生率になります。男女差は無い。約１５％は染色体２２番の一部に欠損があるとされています。



難病センター記事より改変

### 3. 代表的な症状

漏斗部狭窄や肺動脈狭窄により右室から**肺への血液の流れが弱く**なるため、十分な酸素を体に供給できなくなり、そのため狭窄の程度により、さまざまな程度の**低酸素症状（チアノーゼ）**を呈するようになります。

チアノーゼの出現時期は約１/３が新生児期に、１/３が１～６ケ月の乳児早期に、残りの１/３が１歳過ぎとされています。　チアノーゼが発現してから６ケ月以上立つと、手足の指先が太鼓のばち状に丸くなる「**ばち状指**」を生じます。

ファロー四徴では**心臓内修復手術が基本治療**になりますが、それが遅れると赤血球の中の酸素不足から**貧血症状**を引き起こしたり、酸素を確保しようと赤血球が多くなる**多血症**を伴うこともあります。すると**血液の粘性が高まり、頭痛、関節痛、痛風、脳血管障害、脳膿瘍**などの症状が生じてくることもあります。右室肥厚にともない右室収縮能が低下して**心不全**から**不整脈**を来す場合もあります。

### 4. 治療

心臓内の正常ではない部分の流れを修復するための手術が実施されます。一般的な手術時期は１歳～２歳の幼児期までとされています。症状によっては体重１２ｋｇ前後の３歳前後に行われる場合もあるようです。**予後は概ね良好**ですが、**手術後も一生を通じた治療**が必要になります。また突然死を０．５～６％に認めるという報告(※1)もあります。

#### ①手術前の治療

**(1)低酸素・無酸素状態の予防**

βブロッカーが漏斗部中隔部の**過剰収縮を抑制**するために使用されます。

**・カルテオロール(ミケラン細粒Ⓡ)**　0.1~0.2mg/kg/日　分２　(0.2~0.3mg/kg/日の記載もあり※1)

β１非選択性、ISA(－)

・**プロプラノロール(インデラル錠Ⓡ；粉砕)**　1-2mg/kg/日　分４※1

β１非選択性　ISA(+)

ミケランは１日２回で良い。インデラルは作用時間が短いため１日何回か服用する必要があるが調整がしやすい。

※上記で**気管支喘息を合併**する時　☛今回β２刺激薬を併用する例は見つけられませんでした。

・**アテノロール(テノーミン錠Ⓡ；粉砕)**　0.5-2mg/kg/日　分１（但し本例での分割法は不明）

β１選択性、ISA(－)

**(2)貧血治療**※1

**鉄欠乏性貧血が明らか**な場合には鉄剤を投与します。ただしヘマトクリット値に注意しないと血液の粘稠度が増してしまうので反って危険になります。

・**ピロリン酸第二鉄(インクレミンシロップⓇ)**　0.5mL/kg/日　分３

**②手術後の治療**※1

心不全の程度に応じて下記の薬剤が適宜選択されます。

**ジゴキシン、ラシックス、アルダクトンＡ、レニベース、アーチスト**など

**5.今回の処方例（他の併用薬は略）　１日量は成分量として**

定期：**ミケラン細粒**１％　　０．７ｍｇ　　分２　朝夕食後

追加：**ホクナリンＤＳ**０．１％　　０．２ｍｇ　　分３　毎食後（通常は１日２回）

☛ホクナリンＤＳの常用量(0.04mg/kg/日)から患者は体重は５ｋｇ前後の乳児

**①ミケラン（β受容体遮断薬）について**

・β１**非選択**性のため気管支喘息を誘発・悪化している恐れがある。さらにホクナリンの作用と拮抗して本来のホクナリンの作用を弱める恐れがある。

・ＩＳＡ(－)なので心臓への抑制効果は強い。

**②ホクナリン（β受容体刺激薬）**

・β２選択性が高く心臓への刺激作用は弱いので、漏斗中隔部収縮作用は極めて弱くミケランの遮断作用を妨害しないと考えられる。

**【本症例での主薬は何か？】**

いうまでもなく**β遮断薬**です。これまでミケラン(喘息へは禁忌)で無酸素予防効果がしっかりと出ていたのであれば、ミケランをいくらβ１選択性が相対的に高いからといってテノーミン(喘息へは慎重)へ変更するのは、その患者に対する予防効果が未知なだけにリスクを負うことになります。一方でホクナリンの追加はミケランの副作用を抑えるために処方された感もあります（副作用を抑えるために薬を追加するというやり方はポリファーマシーにつながりかねず好ましいとは言えないですが）。

ここでは**喘息の発作**がフェロー四徴の**低酸素血症状態を増悪**しかねないこと、**ホクナリンの効果**が主薬のミケランによって**十分に現われない**可能性があることなどを考慮して、そのような説明を医師から聞いているかを**確認**して、喘息様の症状が改善しないようであれば直ぐに**医師に連絡**するよう指導する必要があるでしょう。

今回の処方は添付文書を額面通りに読み込めば疑義照会をする対象となるケースなのでしょうし、処方した医師が専門医だから疑義照会をしないという姿勢も変なのですが、担当した薬剤師も色々と調べた上での判断だったので薬歴にＡ(判断・評価)、Ｅｐ(指導内容)、Ｏｐ(次回確認事項)をしっかりと記載しておけばよいケースだと思ったのでした。　（終わり）

## 175）重大な副作用からみた抗認知症薬の比較-ｱｾﾁﾙｺﾘﾝ作用増強型-　（2016 年 8 月 2 日）

何種類かの同効薬がある場合、重大な副作用を比較してみるとそれらの薬剤の特徴が際立って見えてくるのではないか？そう思ってこれまでも不整脈の薬(No. 158)や NSAIDs(No. 168)についてみてきましたが、今回は三種類のアセチルコリン作用増強型の抗認知薬で比較してみました。もう一つの中核症状用メマンチン(メマリー®)は作用機序が異なっているので今回は対象外としています。

☛●は重大な副作用が添付文書に記載してあることを示します。（ ）内は頻度。明らかに同義語のものは同じ分類に入れました(胃潰瘍、十二指腸潰瘍は消化性潰瘍に含ませる等)。△はその他の副作用に分類される副作用を示します。

| 一般名 | ドネペジル | ガランタミン | リバスチグミン |
|---|---|---|---|
| 商品名 | アリセプト | レミニール | ｲｸｾﾛﾝ/ﾘﾊﾞｽﾀｯﾁ・パッチ |
| 適応 | ①軽度～重度 AD 進行抑制<br>②レビー小体型進行抑制 | 軽度～中度 AD 進行抑制 | 軽度～中度 AD 進行抑制 |
| 機序 | ①ｱｾﾁﾙｺﾘﾝｴｽﾃﾗｰｾﾞ阻害 | ①ｱｾﾁﾙｺﾘﾝｴｽﾃﾗｰｾﾞ阻害<br>②ﾆｺﾁﾝ受容体に作用しｱｾﾁﾙｺﾘﾝ感受性亢進 | ①ｱｾﾁﾙｺﾘﾝｴｽﾃﾗｰｾﾞ阻害<br>②ﾌﾞﾁﾘﾙｺﾘﾝｴｽﾃﾗｰｾﾞ阻害 |
| ＱＴ延長 | ●(0.1-1%) | ●(0.9%) | |
| 心室頻拍 | ●(不明) | | |
| 心室細動 | ●(不明) | | |
| 洞不全症候群 | ●(不明) | | ●(不明) |
| 洞停止 | ●(不明) | | |
| 高度徐脈 | ●(不明) | ●徐脈(1.1%) | ●徐脈(0.8%) |
| 心ブロック | ●(0.1-1%) | ●(1.3%) | ●房室ﾌﾞﾛｯｸ(0.2%) |
| 失神 | ●(0.1-1%) | ●(0.1%) | ●(0.1%) |
| 心筋梗塞 | ●(<0.1%) | | ●(0.3%) |
| 狭心症 | | | ●(0.3%) |
| 心不全 | ●(<0.1%) | | |
| 消化性潰瘍 | ●(<0.1%) | | ●(0.1%) |
| 十二指腸潰瘍穿孔 | ●(不明) | | |
| 消化管出血 | ●(<0.1%) | | ●胃腸出血(0.1%) |
| 食道破裂重度嘔吐 | | | ●(不明) |
| 肝炎 | ●(不明) | ●(不明) | ●(不明) |
| 肝機能障害 | ●(0.1~1%) | | |
| 黄疸 | ●(不明) | | |
| 脳性発作(てんかん) | ●(0.1-1%) | | ●痙攣発作(0.2%) |
| 脳出血 | ●(<0.1%) | | ●脳血管発作(0.3%) |
| 脳血管障害 | ●(<0.1%) | | |
| 錐体外路症状 | ●ｱﾙﾂ(0.1-1%)<br>●ﾚﾋﾞｰ(9.5%) | △ﾊﾟｰｷﾝｿﾆｽﾞﾑ(<1%)<br>△錐体外路症状(不明) | |
| 幻覚 | △(0.1-1%) | △(<1%) | ●(0.2%) |
| 激越 | △；易怒・攻撃(0.1-1%) | △(<1%) | ●(0.1%) |
| せん妄 | △(0.1-1%) | △(<1%) | ●(不明) |
| 錯乱 | △(<0.1%) | | ●(不明) |
| 悪性症候群 | ●(<0.1%) | | |
| 横紋筋融解症 | ●(不明) | ●(不明) | |

| 一般名 | ドネペジル | ガランタミン | リバスチグミン |
|---|---|---|---|
| 呼吸困難 | ●(<0.1%) | | |
| 急性膵炎 | ●(<0.1%) | | |
| 急性腎不全 | ●(<0.1%) | | |
| 原因不明の突然死 | ●(<0.1%) | | |
| 血小板減少症 | ●(<0.1%) | | |
| 急性汎発性発疹性膿疱症 | | ●(不明) | |
| 脱水 | | △(<1%) | ●(0.4%：下痢嘔吐に依る) |
| 合計数 | ２７個 | ７個 | １７個 |
| 【その他の副作用】<br>アセチルコリンの過剰反応と考えられる副作用について | | | |
| 下痢 | △(1-3%) | △(5%≦) | △(1-5%) |
| 嘔吐 | △(1-3%) | △(12.4%) | △(5%≦) |
| 流涎 | △(0.1-1%) | | |
| 振戦 | △(0.1-1%) | △(<1%) | △(<1%) |
| 尿失禁、頻尿 | △(0.1-1%) | △(<1%) | △(<1%) |
| 縮瞳 | △(不明) | | △(不明) |
| 多汗症 | △発汗(不明) | △(<1%) | △(<1%) |

**1.心臓系の副作用**

各薬剤のアセチルコリンによる過剰な作用によって洞房結節や房室結節のムスカリン受容体が刺激され、その結果抑制的に作用し電気信号の伝達速度が減少し徐脈になります。さらに徐脈がＱＴ延長の原因となり、心室頻拍などの重篤な副作用を引き起こすことも知られています。

①**ドネペジル**は項目数から見て心臓への副作用が他薬より大きいらしいと分かります。副作用の大きさが逆に他剤にはない重度への適応を可能にしているのかもしれません。

②**ガランタミン**と**リバスチグミン**は不整脈の項目数は同じ(４個)ですが**虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症)**に関する限り**リバスチグミン**の作用が強く出ています。

いずれの薬剤もアセチルコリン本来の作用である**心臓への負荷には気をつけるべき**だろうと分かります。

**2.消化器系の副作用**

腸管へのアセチルコリンの作用は収縮に作用し**腸管運動を活発**にします。また胃への作用は胃酸分泌を亢進します。その影響が消化性潰瘍などの副作用と連動していると考えられます。

①**ドネペジル**と**リバスチグミン**では同じ項目数(３個)の副作用が見られます。ドネペジルはもともと作用が強く、リバスチグミンのターゲットとなるブチリルコリンエステラーゼは血清中にも多いことから末梢性の副作用も出やすいのかもしれません。

②**ガランタミン**は消化器系の**重篤な副作用がなく**他の２剤と比べて穏和な印象を与えています。

**3.肝臓の副作用**

薬剤性の肝障害はアレルギー性と中毒性(直接傷害性)に分類されます。重大な副作用に記載のある肝障害は**アレルギー性の場合が多く**、少なくとも直ぐに原因の情報を得られない場合はアレルギー性として対応し直ぐに中止するのが望ましいとされています(本ニュースNo.153)。３剤とも肝炎

の疑いが出た場合はすぐに中止するように対応するべきでしょう。

**4. 脳の副作用**

血管に対するアセチルコリンの作用は血管内皮への作用は弛緩(血圧低下)に作用し、内皮が傷害された血管には収縮(血圧上昇や血管の攣縮⇒狭心症の誘因にもなる)に作用するため、血管の状況によっては脳出血を起す可能性があり、またアセチルコリンによる脳神経の興奮増強が痙攣やてんかんを引き起こす可能性があります。

①**ドネペジル**と**リバスチグミン**は脳への作用が強く出ている。

②**ガランタミン**は脳への**副作用記載がない**。

**5. 錐体外路症状の副作用**

黒質線条体系のドパミン経路の介在ニューロンの一部ではアセチルコリン優位になるとドパミンの作用が減弱されパーキンソン病様症状(錐体外路症状)を来すことが知られています。脳内での**アセチルコリンの作用が強いほど錐体外路症状も強くでてくる**可能性があります。

①**ドネペジル**は３剤の中で唯一、錐体外路症状が重大な副作用として挙げられています。それだけ強い間接的な抗ドパミン作用があると言えます。また**レビー小体型認知症**に使った際の**発症頻度が高い**(9.5%)との記載がありますが、これはレビー小体型認知症自体が**パーキンソン病の拡張型**であるためでしょう。もともと錐体外路症状が出やすい認知症にアセチルコリン増強型薬剤を利用するわけですから発症頻度も当然高くなるのが道理です。またレビー小体型は一般に**薬剤感受性が高く**なっているので少量から薬剤を使う必要があります。

②**ガランタミン**は「**その他の副作用**」の中で「**パーキンソニズム**」と「**錐体外路症状**」が記載されています。「重大な副作用」の項目に記載されていない以上、その**程度は軽め**と考えて良さそうです。

③**リバスチグミン**には錐体外路症状やパーキンソニズムという記載がありません。唯一類推させるのが「その他の副作用」の頻度が１％未満の「**振戦**」になります。他の２剤と比べると抗ドパミン作用がかなり弱いと考えて良さそうです。

☞ちなみに資料によるとドパミンの抑制作用が強くパーキンソン症状が現れやすい順番は**ドネペジル＞ガランタミン＞リバスチグミン**となっており添付文書から類推した通りとなっています(資料：河野和彦：コウノメソッド 2016)

**6. 興奮性精神症状の副作用**

煙草のニコチンが体内のニコチン受容体に作用して覚醒・興奮作用を示すようにアセチルコリンもニコチン受容体を刺激して興奮的に作用すると考えれば、アセチルコリン作用増強型薬剤が興奮性の精神症状を引き起こすであろうことは(それが易怒性や攻撃性にまで結び付くかどうかまでは分かりませんが)ある程度理解できます。

①**リバスチグミン**だけが「重大な副作用」に興奮性精神症状「幻覚など」の副作用を記載しています。

②**ドネペジル、ガランタミン**は「その他の副作用」として記載しています。しかし一部の医師たち(前出の河野医師ら)の間ではドネペジルの興奮性副作用を問題視しており、少量維持療法によって易怒性が治まり症状の進行抑制効果も継続できているとしています。彼らの評価では**ドネペジルが強興奮作用**、次に**ガランタミンとリバスチグミンが弱興奮作用**の位置付けになっています。

**7. 脱水の副作用**

「**脱水**」を重大な副作用として記載しているのは**リバスチグミンのみ**です。理由として「**下痢や嘔吐の持続により脱水状態になるため**」としています。

①**リバスチグミン**はもともと消化器症状の副作用が強いため貼付剤となった経緯があります。貼付剤

となった今も他の薬剤と比べると消化器症状が強く出る可能性を秘めているのかもしれません。

②**ドネペジル**では「**その他の副作用**」にも「**脱水**」の副作用記載はありません。低用量での消化器症状への慣らし服用期間が１～２週間ともっとも短い本剤はそれだけ消化管症状への慣れも早いと考えられ消化管への負荷が他の２剤よりは緩和されているのかもしれません。

## 8.「その他の副作用」について

アセチルコリンの作用に基づく副作用について列記して記載してみました。薬理作用による副作用は出現しやすいので、副作用チェックする際の参考になるでしょう。

## 9. まとめ

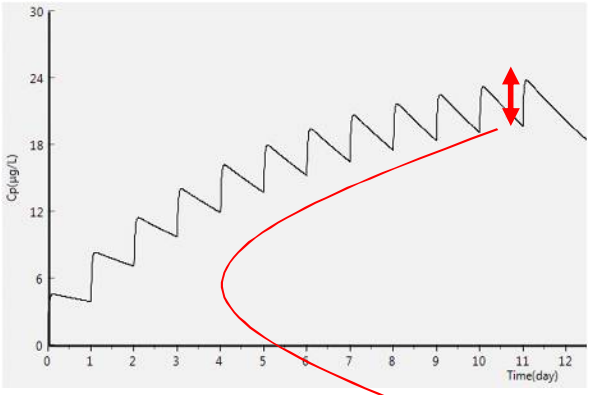
重大な副作用の総項目数からみると「**ドネペジルは２７個、ガランタミン７個、リバスチグミン１７個**」となっており、単純に項目数から見ると副作用の強い順は「**ドネペジル(高度認知対応)＞リバスチグミン(中等認知対応)＞ガランタミン(中等認知対応)**」と言えるかもしれません。

①**ドネペジル**は半減期が最も長く約９０時間あり約２週間かけて定常状態に達し血中濃度の高い位置で上下動幅が大きくはぶれずに推移します(下図左)。

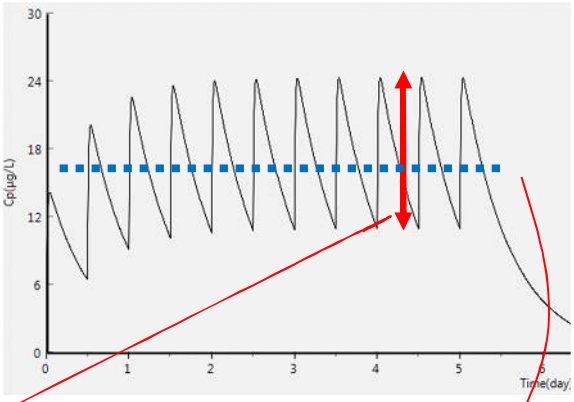
②**リバスチグミン**は一定の速度で薬剤が放出されるパッチ製剤のため**貼付している限り一定の血中濃度が維持**できますから、ドネペジルも含めて**ぶれの少ない血中濃度の維持**が**重大な副作用の数を増やしている**とは考えられないでしょうか。

③**ガランタミン**は半減期が約９時間と短いため１日２回投与製剤となっています。１日半程度で定常状態に達しますが**ドネペジル**と比べると**上下動幅は大きくぶれる**ようになり**血中濃度の低い時間帯も多くなる**ことが予想されます。これが「**重大な副作用**」の少ない結果になっているのかもしれません(下記モデルは Qflex を利用)。

**【ドネペジルの血中濃度モデル】**




**【ガランタミンの血中濃度モデル】**




・ガランタミンの定常状態時の振れ幅の違い。つまり**低血中濃度の存在**が副作用の少なさを反映。

・ガランタミンの効果は**平均血中濃度**と相関するとすれば臨床効果は他薬と同様の効果有りとなる。

【おわり】

## 174）ジェネリック医薬品の配合薬の名称　(2016 年 7 月 13 日)

患者さんのコンプライアンスの確保を目的としたり、企業側としてはジェネリック薬対策として配合剤化を進めたりしていましたが、その先発薬配合薬自体のジェネリック医薬品も発売されてきました。

しかし一般のジェネリック薬と同じように配合剤名が「**一般名＋一般名**」だと長くなり過ぎますし、各メーカーがてんでに商品名をつけたのでは、かつてのように医療現場に混乱を生じさせかねません。

そこで日本ジェネリック医薬品学会は配合薬の名称の統一化をはかり**「統一ブランド名称」＋「剤型」＋「屋号」**という形式で販売できるようにしました。２０１３年８月に最初に発売されたものがロサルヒド配合錠になります。

同年６月に発売された抗がん剤「ティーエスワン配合カプセル」のジェネリック薬は残念ながら統一ブランド化前の段階でしたので、先発薬名称に似せてはいますが複数の異なる名称になっています。

名前の構成については、もとの成分同士を組み合わせたものや、先発薬の名称を組み合わせたものなどいろいろな形式があるようです。下表には、ゴシック体と下線部の組合せでジェネリック医薬品の配合薬名になるのではないかという私なり解釈を示しています。そのため正確ではないかもしませんが、これまで発売されている配合薬についてまとめてみました（発売年順）。

| 後発配合薬名 | ①先発配合薬名 | ②成分１ | ③成分２ | 名称組合せ |
|---|---|---|---|---|
| **ロサルヒド** | プレミネント | **ロサル**タン | **ヒド**ロクロロチアジド | ②＋③ |
| **アムバロ** | エックスフォージ | **アム**ロジピン | **バル**サルタン | ②＋③ |
| **バルヒディオ** | コ**ディオ** | **バル**サルタン | **ヒ**ドロクロロチアジド | ②＋③＋① |
| **アマルエット** | カデュ**エット** | **アム**ロジピン | **ア**ト**ル**バスタチン | ②＋③＋① |
| **タゾピペ** | ゾシン注射 | **タゾ**バクタム | **ピペ**ラシリン | ②＋③ |
| **カムシア** | ユニ**シア** | **カ**ンデサルタン | ア**ム**ロジピン | ②＋③＋① |
| **テラムロ** | ミカムロ | **テル**ミサルタン | **アムロ**ジピン | ②＋③ |
| **テルチア** | ミコンビ | **テル**ミサルタン | ヒドロクロロ**チア**ジド | ②＋③ |
| **カデチア** | エカード | **カ**ン**デ**サルタン | ヒドロクロロ**チア**ジド | ②＋③ |
| **イルアミクス** | アイ**ミクス** | **イル**ベサルタン | **ア**ムロジピン | ②＋③＋① |
| **フリウェル** | ルナベル | ﾉﾙｴﾁｽﾃﾛﾝ | ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ | **※** |
| **ラタチモ** | ザラカム点眼 | **ラタ**ノプロスト | **チモ**ロール | ②＋③ |
| **ドルモロール** | コソプト点眼 | **ドル**ゾラミド | チ**モロール** | ②＋③ |

※月経困難症の痛みから解放(Free)され、良くなる(Well)という意味から来た造語で、従来の先発薬名称の名づけ方と同じ形式。

先発薬の配合錠があるかぎり、今後ともジェネリック薬の配合錠も出てくるでしょう。調剤する側の安全性も考慮してもらいできるだけ成分を類推できる配合薬名称にしてもらいたいものです。

おわり

## 173) 薬害寸前？「認知症薬」：低用量投与が認可！　(2016 年 6 月 6 日)

認知症の薬の解説をしてもらえないかと頼まれてネタ探しに本屋へ行き目についたのが『**認知症の薬をやめると認知症がよくなる人がいるって本当ですか？僕が「コウノメソッド」で変った理由**』という名前の本である。よくある逆説的なタイトルで胡散臭い本かなと思い立ち読みしてみたが示唆に富んでいたので思わず買ってじっくりと読んでみた次第。本の著者は兵庫県尼崎市(私が小学校時代を過ごした地)で開業する**長尾和宏**医師、**コウノメソッド**の草案者は愛知県名古屋市で名古屋フォレストクリニックを開業する**河野和彦**医師である。私が興味を魅かれた点は次の二点でした。

**①アセチルコリン作用増強型の抗認知症薬は興奮系薬剤であり少量投与で副作用なく効く人が多い**

☛メーカーが提唱する漸増型高用量設定では副作用(患者の易怒性・興奮性)に苦しむ**介護者**が大勢いる。少量でも効く人がいる事実を厚労省は認めるべきである。今回は**こちらの話題**です。

**②周辺症状を陽性症状と陰性症状に分け患者の症状によって周辺症状の薬を使い分ける**

☛陽性症状を呈する患者には抑制系の薬で鎮静化してから中核症状治療薬を使うべきである。

### 1. アセチルコリン作用増強型抗認知症薬の易怒の副作用

アリセプト、レミニール、イクセロン/リバスタッチの３成分製剤が該当しますが、著書によるとこれらの薬剤では興奮性の副作用として**易怒(怒りっぽくなる)**が意外に多いとあります。

アリセプトの添付文書では易怒性や攻撃性の頻度は**１%未満**となっていますが、河野医師の集計では**２０%**に達します(後述の平川医師は**３割**とも)。

このような相違が見られるのは現に介護にあたる家族や職員などからの本音の情報をもとにしている要因もあるようで大病院とは違う町医者の患者との接触法によるものかもしれません。

「易怒はあくまで薬効の現われであり、そのまま減量・中止せずに継続すべき」という医師もいるようですが介護する者にとっては辛い選択になります。

### 2. 易怒への対応

河野医師はアリセプト(安いジェネリック薬で)通常１日５ｍｇのところを**１．５ｍｇ**もしくは**２．５ｍｇ**で様子をみます。同様の考え方をもつ誠宏会池袋病院**平川亘**医師では**２．５ｍｇ**が多く次いで**５ｍｇ、１．５ｍｇ、１ｍｇ**と続きます。そうすると易怒を減らせるのでドネペジルを中止したり、易怒症状を抑える他薬を追加せずにコントロールが可能だとしています。河野医師によればドネペジルのもつ興奮作用とドパミン阻害作用は他剤と比べ最も強いとしています（興奮性に関しては次いで、レミニール＞イクセロン/リバスタッチ）。

### 3. 興奮性副作用へのアセチルコリンの関与

・脳内アセチルコリンの作用は複雑ですが煙草を吸うと一時的な興奮作用がありことが知られています。グッドマンギルマン薬理書(XI版 764p)にニコチンの**中枢神経系ニコチン受容体への作用で被刺激性、苛立ち、敵意**がみられるとの記載があります。ニコチン受容体はあくまでアセチルコリンの受容体ですから同様の作用がアセチルコリンでも起こっている可能性があります。

・パーキンソン病の機序から推測しても分かるようにドパミン神経系にはアセチルコリン神経が介在している部分がありアセチルコリンが優位になると相対的にドパミンの作用が減弱しパーキンソン様症状が出てきます。ドネペジルの脳内アセチルコリン増強作用がパーキンソン様症状の引き金になり副作用発現にもつながります。

・つまり**菅野彊氏の理論**を応用すれば『アリセプトによる易怒性や興奮性、パーキンソン様症状(振戦、嚥下障害など)は**本来の薬理作用の延長線上**の副作用』と解釈でき、このような場合は服用量を減らすのが基本でした。副作用を軽減して本来期待される薬理作用(今回の場合は記憶障害の一時的改善や認知症状悪化の遅延)が強調されてでてくることが期待できるわけです。まさにコウノメソッドの裏付けにもなりそうです。

### 4. アリセプトの易怒性・興奮性の副作用頻度は本当に高いのか？

アリセプトを服用する認知症患者の傍にいつもいない立場の一般薬剤師の私にとってみると添付

文書に記載された１％未満をはるかに超える**２０％～３０％の副作用頻度はありうるのか**？という疑問が残ります(私の母は十数年前アリセプトを飲んで胃潰瘍になり即中止になりましたが)。

私が以前勤務していた病院では副作用集計をして薬剤科で患者使用の禁忌や注意の検討をしてカルテに反映させていました。現在は保険薬局からの報告も含めて薬事委員会で副作用集計をして電子カルテに反映させ診療に役立てています。その集計の中から過去５年間分の抗認知症薬の副作用を調べてみたところ次のような結果になりました(ゴシック字体を興奮系と判断)。

| | |
|---|---|
| アリセプト(後発含) | **不穏(１例)**、手の震え(１例)、眠気(１例)、嘔気・嘔吐(２例)、食欲不振(１例) |
| リバスタッチ | **幻覚・**ふらつき**(１例)**、かぶれ(２例) |
| レミニール | 嘔気・胃部不快感(１例) |
| メマリー | **興奮(１例)、攻撃性・反抗態度出現(１例)、**ふらつき(１例)、めまい(１例)、眠気(１例) |

アリセプトに限定すると過去５年間で報告された**アリセプト**による興奮系の副作用(不穏)報告は**たった１例**しかありませんでした。つまり易怒・興奮性の副作用発生頻度は**添付文書レベル**だったと言えます。

## 5.何故、コウノメソッドと副作用発生率が違うのか

**易怒性や興奮性**は認知症の**周辺症状**にも見られます。もし**易怒性や興奮性**が薬の**副作用**だという**認識**が患者や介護する人のみならず薬剤師や他の医師を含めた**医療人にもなかったら**どうでしょうか？当然副作用としての報告漏れにつながります。薬理作用の延長上の副作用であれば減量もしくは休薬によって症状の改善がみられるのが道理です。そこまで追求する姿勢がこれまで私たち薬剤師や医療人側にあっただろうか？と思うわけです。隠れた副作用を見つけ服用量を減量することで易怒を無くし本来の薬効を**束の間の期間**でも保持できていた人がいたかもしれません。

## 6.立ちはだかるレセプトの壁の崩壊

患者家族への**易怒性への副作用注意喚起**、医療人による**聞き取り強化**、患者の状況に合わせた**適宜減量**という流れになりますが、その流れの先には**レセプト請求返戻の厚い壁**が立ちはだかります。アリセプトの用法には最近「なお症状により適宜減量する」と記載されてはいますが実際には消化器症状の観点からでその症状が改善されれば増量することを前提に製薬会社は記載しているそうです。

平成２７年１１月２２日の北日本新聞の記事で抗認知症治療薬の少量療法による査定状況が掲載されていました。それによると査定ありが数県に認められ地域差が問題になっていました。

国保：査定あり(９県)、査定例無し(富山県含む２６都県)、少量は認めるべき(１２県)

基金：神奈川県(７件)、北海道、栃木、埼玉、熊本(各１件)の査定(2015 年 7 月実績)

査定の理由：高齢者では投与量に個人差が大きいため常用量で副作用が出ることも多いが少量投与有効性の科学的な根拠が無い。添付文書に記載がないなど。

長尾医師らの**主張が正しければ**「認知症患者が常用量の薬を飲んだがために攻撃性が増える。かといって減量すると医療機関にペナルティがかかる。そのため現状量の継続か中止する結果、**介護する人とされる人の両者を疲弊**させ**介護問題**に悪影響を与えてしまう。つまり介護問題の悪影響に**認知症の薬が一役かっている**」ことになります。これは**新たな薬害**と言えるのではないでしょうか？

そのような中、**６月１日付で厚労省は患者の状況により最小限用量以下の投与も認める**発表をしました。**医師の裁量権を最大限に認める**というものです。

これまで苦しんできた介護する家族や介護職員にとっては今さらかもしれませんが、今後、新たな薬害を引き起こさずに済みそうな環境になったようです。

（おわり）

## 172) ニューキノロン系抗菌薬とＮＳＡＩＤｓの併用　(2016 年 5 月 12 日)

今回もある薬局の薬剤師さんと話をしていた時に出た話題です。ニューキノロン系抗菌剤(NQ)は脳内の抑制系 $GABA_A$ 受容体を阻害するため単独でも痙攣発作を引き起こす可能性があり、さらに NSAIDs がその阻害作用を増強するとされています。以前勤務していた病院では両者の併用は原則禁忌として併用するならば比較的安全と思われるオゼックスとカロナールの組合せにしましょうというルールを作っていました。最近ではメフェナム酸(ポンタール®)の組合せも大丈夫と言われていますが、実際はどうなのでしょうか？という質問でした。添付文書と無作為に選んだ文献から私なりに考察してみました。結果は最近よく言われている内容に近くなりましたが、あくまでも参考意見としてお読みください。

**1. 添付文書からの情報（別表１～２ｐ参照）**

**(1) 併用禁忌の組合せは、下記の四つの組合せのみになります。「(　)内は商品名」**

・**シプロフロキサシン**(ｼﾌﾟﾛｷｻﾝ)

⇒**ケトプロフェン**(ｱﾈｵｰﾙ坐等)

・**プルリフロキサシン**(ｽｵｰﾄﾞ)、**ノルフロキサシン**(ﾊﾞｸｼﾀﾞｰﾙ)、**ロメフロキサシン**(ﾊﾞﾚｵﾝ／ﾛﾒﾊﾞｸﾄ)

⇒**フルルビプロフェン**(ﾌﾛﾍﾞﾝ／ﾛﾋﾟｵﾝ)

☛上記の NSAIDs２剤はいずれも**プロピオン酸系**に属します。

**(2)併用注意の組合せは NSAIDs の中で下記の２系統に限定されています。**

・**フェニル酢酸系**

代表的薬剤として**ジクロフェナク**(ﾎﾞﾙﾀﾚﾝ®)などがあります。

・**プロピオン酸系**

代表的薬剤として(1)以外に**ロキソプロフェン**(ﾛｷｿﾆﾝ®)、**イブプロフェン**などがあります。

**(3)併用注意の記載がない NSAIDs は上記２系統以外のすべての系統になります。**

使用頻度の高いと思われる薬剤(商品名)としては

**ハイペン、インテバン SP、モービック、セレコックス、ポンタール、カロナール、バファリン、ソランタール**などがあげられます。

**2. 文献検索からの情報（別表３ｐ参照）**　以下からは商品名で表示

NQ と NSAIDs 併用に関する報告は数多くあるため、ここでは無作為に選んだ五つの文献からの情報のみで考察するため、**偏った見解**になることは予めご了解ください。

**(1) 添付文書上で併用禁忌となっている組合せについて**

併用禁忌のある３種類の NSAIDs 全てに２報ずつ痙攣誘発や $GABA_A$ 受容体阻害効果の報告がありました。併用による悪影響は確実にありそうです。

**(2) 添付文書上併用注意となっている組合せについて**

1.**ニフラン**で痙攣誘発、**ナイキサン**で受容体阻害効果増強の報告が各１報あります。

2.ボルタレン、ロキソニン、イブプロフェン、ペオンでは併用による影響はないようです。

☛しかし**イブプロフェン**で痙攣活性高まるという別の報告もあります。

3.併用注意の中には痙攣誘発するものとしないものがあり一定の評価はできませんが、少なくとも注意を喚起すべき組み合わせと考えられます。

**(3) 添付文書上併用注意がない組合せについて**

・**インドメタシン以外**は併用による悪影響はない報告が多く併用注意がない根拠になっていると思われます(別表の全ての NSAIDs について調査したわけではないので思い込みに注意必要です)。

☛**ポンタール**では**痙攣誘発無し**が２報あるので、ポンタールは安全な NSAIDs と思われます。

・**インドメタシン**では $GABA_A$ 受容体阻害効果有りと痙攣発作無しの**相反する報告**が出ています。

**(4)ＮＱ単独での脳内 $GABA_A$ 受容体阻害効果の順序について(文献②より；本邦発売品のみ)**

1.**スオード≒バクシダール**＞**シプロキサン**≧タリビッド≒オゼックス≒**バレオン**＞クラビット

☛**スオード、バクシダール、シプロキサン**は強い阻害活性を示しています。

2. 別の報告で次のようなデータもあります「宇野勝次(福山大学薬学部)講演内容より」

**エノキサシン**>>**バクシダール**>**バレオン**>**シプロキサン**>>>メガロシン、スパルフロキサシン、タリビッド、クラビット

☛ここでは**バレオン**も強い阻害活性を示しており、実験者間で相違が見られます。

3. 文献⑤より**ジェニナック**はラット脳 GABA 受容体を阻害しない結果が出ています。

☛但しジェニナックの市販後調査では**プロピオン酸系併用で痙攣**が報告されています。

**⑸ＮＳＡＩＤs 併用により痙攣を誘発したＮＱについて（文献③と④より；本邦発売品のみ）**

**バクシダール**と**バレオン**の報告があります

**3. まとめ**

以上の結果をまとめますと併用に際しては次のことに留意すべきであろうと思われます。

⑴グレースビット、スオード以外の NQ にはすべて添付文書上、痙攣の副作用があります。スオードも受容体阻害ではバクシダールに匹敵する阻害活性を持っていますのでグレースビットも含めて**全ての NQ には単独で痙攣を誘発**する可能性があると考えておいた方がよいと思います。その上で以下を考慮しておく必要があるでしょう。

1.痙攣誘発の高そうな NQ は、前項⑷-1.と⑷-2.と⑸の報告から

**スオード、バクシダール、シプロキサン、バレオン/ロメバクト**と考えられます。

2.**てんかん既往のある患者**ではすべての NQ 処方に対して**疑義照会**が基本と思われます。

☛ちなみに GABA 増強作用の抗てんかん薬にデパケン、ガバペン、リボトリール、トピナなどがあります。

3.**アベロックス以外**は**腎排泄型薬剤**のため腎機能障害時は血中濃度が高くなり痙攣誘発要因になる可能性が危惧されます。

⑵**併用が禁忌**となっている組合せは動物実験でも痙攣誘発の報告があるので**疑義照会対象**として他剤への切り替えを奨めるべきでしょう☛⑷の 2.

⑶**併用が慎重**となっている組合せは動物実験では痙攣の報告のある例とない例に分かれています。**安全性確保の観点で疑義照会**をして処方医の意向によっては他剤への切り替えを奨めた方がよいかもしれません☛⑷の 2.

⑷「フェニル酢酸系とプロピオン酸系」**以外の系統**の NSAIDs と NQ の組み合わせは添付文書上「**併用注意がない**」ので**原則的には併用は可能**と考えられますが以下のことを留意します。

1.**インドメタシン**では**相反する報告**もあるので安全性確保の観点で併用は避けた方がよいかもしれません。**ランツジール**も代謝後インドメタシンに変化するため避けたほうが無難かもしれません（広くインドール酢酸系は避けてもよいかもしれません）。

☛このように添付文書で併用注意がなくとも $GABA_A$ 受容体阻害の報告があるかもしれないことを考慮すると他の NSAIDs は大丈夫だろうかという不安が生じますが、残された NSAIDs で繁用される薬は実はそれほど多くありません。

2.併用するのがどうしても心配であれば動物実験では問題がなさそうな**アセトアミノフェン、ポンタール**または**バファリン**と $GABA_A$ 受容体阻害作用の少ない**クラビット、オゼックス**または**ジェニナック**の組合せが推奨候補となると思われます。

☛ただしバファリンは緩衝剤にアルミニウムを含むので NQ と同時に投与できません。

**以上、私論を記載しましたがどの併用までを最終的な疑義照会の対象にするかの結論は避けました。**

## ニューキノロン抗菌剤とNSAIDと禁忌と慎重

（添付文書から）

| 代表的商品名 | 基礎実験<br>影響有＋無− | アベロックス | オゼックス | クラビット | グレースビット | ジェニナック | シプロキサン | スオード | タリビッド | バクシダール | バレオン/<br>ロメバクト |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般名 | 丸数字文献 | ﾓｷｼﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾄｽﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾚﾎﾞﾌﾛｷｻｼﾝ | ｼﾀﾌﾛｷｻｼﾝ | ｶﾞﾚﾉｷｻｼﾝ | ｼﾌﾟﾛﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾌﾟﾙﾘﾌﾛｷｻｼﾝ | ｵﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾉﾙﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾛﾒﾌﾛｷｻｼﾝ |
| 1日投与回数 | | 1回 | 2～3回 | 1回 | 1～2回 | 1回 | 2～3回 | 2回 | 2～3回 | 3～4回 | 2～3回 |
| 禁忌 | | | | | | | | | | | |
| 本剤過敏 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| QT延長 | | ○ | | | | | | | | | |
| 低K血症 | | ○ | | | | | | | | | |
| 重度肝障害 | | ○ | | | | | | | | | |
| 妊婦 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 小児 | | ○ | 小児用有 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 小児用有 | ○ |
| 慎重投与 | | | | | | | | | | | |
| てんかん既往 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 副作用：痙攣 | | 0.1%未満 | ○ | 0.01%未満 | | ○ | ○ | | ○ | ○ | 0.1%未満 |
| 副作用：意識消失 | | 0.1%未満 | ○ | | | | | | | | |
| 機序 | | NQは濃度依存的に脳内の抑制系$GABA_A$受容体を阻害するため、脳内に興奮を惹起させ痙攣をひきおこす<br>ある系統のNSAIDはNQの作用を増強する | | | | | | | | | |
| 高齢者 | | ○ | ○ | ○ | ○ | SE頻度同じ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 重度徐脈など | | ○ | | | | | | | | | |
| 重度心疾患 | | | | ○ | | | | | | | |
| QT延長可能性患者 | | | | | | ○ | ○ | | | | |
| 重症筋無力症 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 副作用にもあり | | ノルフロキサシン、オフロキサシンで神経筋遮断作用報告(動物試験)。海外で重症筋無力症患者悪化例報告有り。 | | | | | | | | | |
| 耐糖能異常 | | | | | | ○ | | | | | |
| 収縮期BP≦90 | | | | | | ○ | | | | | |
| 腎機能障害 | | | | | ○ | | | | | | |
| 高度腎障害 | | | ○ | ○ | ↑ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 腎排泄型○印(fu) | | 肝消失(19%)<br>BA：78% | ○(46%) | ○(84%) | ○(70%) | ○(?) | ○(80%) | ○(?) | ○(90%) | ○(?) | ○(81%) |
| 併用禁忌 | | | | | | | | | | | |
| ｹﾄﾌﾟﾛﾌｪﾝ(ｱﾈｵｰﾙ坐) | ＋③、＋④ | | | | | | ○ | | | | |
| ﾌｪﾝﾌﾞﾌｪﾝ(製品無) | ＋①、＋④ | | | | | | | ~~○~~ | | ~~○~~ | |
| ﾌﾙﾙﾋﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ(ﾌﾛﾍﾞﾝ/ﾛﾋﾟｵﾝ) | ＋③、＋④ | | | | | | | ○ | | ○ | ○ |
| 抗不整脈クラスIa＆Ⅲ | | ○ | | | | | | | | | |
| チザニジン(テルネリン) | | | | | | | ○ | | | | |
| 併用注意；NSAID | | $GABA_A$受容体結合阻害作用がNSAIDにより増強 | | | | | | | | | |
| フェニル酢酸系 | | | | | | | | | | | |
| ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｸ(ﾎﾞﾙﾀﾚﾝ) | −② | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

## ニューキノロン抗菌剤とNSAIDと禁忌と慎重

（添付文書から）

| 代表的商品名 | 基礎実験<br>影響有＋無− | アベロックス | オゼックス | クラビット | グレースビット | ジェニナック | シプロキサン | スオード | タリビッド | バクシダール | バレオン/<br>ロメバクト |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般名 | 丸数字文献 | モキシフロキサシン | トスフロキサシン | レボフロキサシン | シタフロキサシン | ガレノキサシン | シプロフロキサシン | プルリフロキサシン | オフロキサシン | ノルフロキサシン | ロメフロキサシン |
| アンフェナク(フェナゾックス) | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| **プロピオン酸系** | | | | | | | | | | | |
| ケトプロフェン(アネオール坐) | 既出 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 禁忌 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| フェンブフェン(製品無) | 既出 | ~~○~~ | ~~○~~ | ~~○~~ | ~~○~~ | ~~○~~ | ~~○~~ | ~~禁忌~~ | ~~○~~ | ~~禁忌~~ | ~~○~~ |
| フルルビプロフェン(フロベン/ロピオン) | 既出 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 禁忌 | ○ | 禁忌 | 禁忌 |
| ロキソプロフェン(ロキソニン) | −② | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| イブプロフェン(ブルフェン) | −④ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ザルトプロフェン(ヘオン等) | −② | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| プラノプロフェン(ニフラン) | +④ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| チアプロフェン(スルガム) | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| オキサプロジン(アルボ) | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ナプロキセン(ナイキサン) | +① | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 併用注意無しNSAID | | 以下の薬剤はすべてのNQで添付文書上の併用注意はない | | | | | | | | | |
| **ピラノ酢酸系** | | | | | | | | | | | |
| エトドラク(ハイペン等) | −③ | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| **インドール酢酸系** | | | | | | | | | | | |
| インドメタシン(インテバンSP) | +①、−④ | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| スリンダク(クリノリル) | | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| アセメタシン(ランツジール) | | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| **オキシカム系** | | | | | | | | | | | |
| アンピロキシカム(フルカム) | | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| メロキシカム(モービック) | −③ | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| ロルノキシカム(ロルカム) | −② | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| ピロキシカム(バキソ) | −③ | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| **コキシブ系** | | | | | | | | | | | |
| セレコキシブ(セレコックス) | -① | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| **アントラニル酢酸系** | | | | | | | | | | | |
| メフェナム酸(ポンタール) | −③、-④ | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| フルフェム酸AI(オパイリン) | | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| **サリチル酸系** | | ☛バファリンはAI含有のためNQとのキレート形成注意 | | | | | | | | | |
| アセチルサリチル酸(バファリン) | −④ | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| **アニリン系** | | | | | | | | | | | |
| アセトアミノフェン(カロナール) | -③ | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| **塩基性** | | | | | | | | | | | |
| チアラミド(ソランタール) | | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |

## ニューキノロン抗菌剤とNSAIDと禁忌と慎重
（添付文書から）

| 代表的商品名 | 基礎実験<br>影響有＋無− | アベロックス | オゼックス | クラビット | グレースビット | ジェニナック | シプロキサン | スオード | タリビッド | バクシダール | バレオン/<br>ロメバクト |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般名 | 丸数字文献 | ﾓｷｼﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾄｽﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾚﾎﾞﾌﾛｷｻｼﾝ | ｼﾀﾌﾛｷｻｼﾝ | ｶﾞﾚﾉｷｻｼﾝ | ｼﾌﾟﾛﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾌﾞﾙﾘﾌﾛｷｻｼﾝ | ｵﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾉﾙﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾛﾒﾌﾛｷｻｼﾝ |
| ｴﾋﾟﾘｿﾞｰﾙ(ﾒﾌﾟﾛﾝ) | | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |
| ｴﾓﾙﾌｧｿﾞﾝ(ﾍﾟﾝﾄｲﾙ) | | − | − | − | − | − | − | − | − | − | − |

**【参考にした文献】**

**①Yoshino T et al.　Eur J Pharmaco.2005 jan 10:507:69-76　ﾏｳｽでのGABA$_A$受容体結合阻害実験**

ｴﾉｷｻｼﾝ(ﾌﾙﾏｰｸⓇ発売中止)、ﾛﾒﾌﾛｷｻｼﾝとの併用でﾌｪﾝﾌﾞﾌｪﾝ、ﾅﾌﾟﾛｷｾﾝ、ｲﾝﾄﾞﾒﾀｼﾝは阻害効果有り、ｾﾚｺｷｼﾌﾞには無い

**②Kim J　et al. Drug Metab Pharmacokinet.2009;24(2):167-74.　ﾏｳｽでのGABA$_A$受容体結合阻害実験**

NQ阻害効果順位:ｽｵｰﾄﾞ≒ﾊﾞｸｼﾀﾞｰﾙ＞ｼﾌﾟﾛｷｻﾝ≧(ｴﾉｷｻｼﾝ)＞(ｶﾞﾁﾌﾛｷｻｼﾝ)≧ﾀﾘﾋﾞｯﾄﾞ≒ｵｾﾞｯｸｽ≒ﾊﾞﾚｵﾝ＞ｸﾗﾋﾞｯﾄ
＞(ｽﾊﾟﾙﾌﾛｷｻｼﾝ)≧(ﾊﾟｽﾞﾌﾛｷｻｼﾝ)≒(ﾌﾚﾛｷｻｼﾝ)

NSAIDとの併用効果:ﾌｪﾙﾋﾞﾅｸ(日本貼付薬のみ)で効果有り。ﾍﾟｵﾝ、ﾛｷｿﾆﾝ、ﾛﾙｶﾑ、ﾎﾞﾙﾀﾚﾝで効果無し。

**③Hori S et al. J Infect Chemother.2003　Dec;9(4):314-20　ﾏｳｽを使った痙攣誘発実験**

次の組合せで痙攣誘発;ﾌｪﾙﾋﾞﾅｸ&ﾊﾞｸｼﾀﾞｰﾙ/(ｴﾉｷｻｼﾝ)/ﾊﾞﾚｵﾝ、ﾌﾙﾙﾋﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ&ﾊﾞｸｼﾀﾞｰﾙ/(ｴﾉｷｻｼﾝ)、ｹﾄﾌﾟﾛﾌｪﾝ&(ｴﾉｷｻｼﾝ)

痙攣誘発が無かったNSAID:ﾎﾟﾝﾀｰﾙ、ﾊﾞｷｿ、(ﾃﾉｷｼｶﾑ)、ﾓｰﾋﾞｯｸ、ﾊｲﾍﾟﾝ、ｶﾛﾅｰﾙ、ｽﾙﾋﾟﾘﾝ、ｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾝﾁﾋﾟﾘﾝ

**④Murayama S. et al. Nihon Yakurigaku Zasshi.1992jan;99(1):13-8.　ﾏｳｽを使った痙攣誘発実験**

ﾌｪﾝﾌﾞﾌｪﾝ併用痙攣誘発有のNQ:(ｴﾉｷｻｼﾝ)＞ﾊﾞﾚｵﾝ＞ﾊﾞｸｼﾀﾞｰﾙ　痙攣無のNQ:ﾀﾘﾋﾞｯﾄﾞ、ｼﾌﾟﾛｷｻﾝ、ｵｾﾞｯｸｽ

ｴﾉｷｻｼﾝ併用痙攣誘発有のNSAID:ﾌｪﾝﾌﾞﾌｪﾝ＞ﾌﾙﾙﾋﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ＞ｹﾄﾌﾟﾛﾌｪﾝ≒ﾆﾌﾗﾝ　痙攣無のNSAID:ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ、ﾎﾟﾝﾀｰﾙ、ｲﾝﾄﾞﾒﾀｼﾝ、ｱｽﾋﾟﾘﾝ

**⑤Nakamura T. et al. J Toxicol Sci.2003Feb:28(1):35-45　ﾏｳｽを使った痙攣誘発実験　富山化学の文献(ｼﾞｪﾆﾅｯｸに特化した文献)**

ｶﾞﾚﾉｷｻｼﾝによる痙攣誘発にはﾉﾙﾌﾛｷｻｼﾝ、ｼﾌﾟﾛﾌﾛｷｻｼﾝ、ｼﾀﾌﾛｷｻｼﾝ、ﾄﾛﾊﾞﾌﾛｷｻｼﾝより高用量が必要であった

ﾌｪﾝﾌﾞﾍﾝ併用によるｶﾞﾚﾉｷｻｼﾝ痙攣誘発ではｴﾉｷｻｼﾝ、ﾉﾙﾌﾛｷｻｼﾝ、ｼﾌﾟﾛﾌﾛｷｻｼﾝ、ｵﾌﾛｷｻｼﾝより弱かった。

ｶﾞﾚﾉｷｻｼﾝはﾗｯﾄ脳のGABA受容体を阻害しなかった。

## 171）「しゃっくりの話」と「漢方薬の併用の話」　（2016 年 5 月 10 日）

最近、ある薬局さんで話題となっていた話題を二つご紹介します。

### 1. しゃっくりの治療薬

大学病院の処方や救急センターでの処方で「しゃっくり(吃逆；ｷﾂｷﾞｬｸ)」の治療薬として「メトクロプラミド（プリンペラン®）」が頻繁に処方されています。その根拠は何？という話になります。

**①しゃっくりの原因**

しゃっくりには**延髄**が関与すると言われています。延髄は生命維持に重要な中枢で呼吸機能、循環機能、消化管運動機能、嘔吐・嚥下機能、唾液分泌機能などに関与します。しゃっくりはこの内の**呼吸**や**嚥下**の機能が関わっていると考えられています。

消化管に何らかの刺激が加わると知覚神経を通じて延髄に刺激が伝わり、**延髄が興奮**してしゃっくりを起すという説が有力なようです。

**②原因となる脳内神経伝達物質とは**

(1)延髄の興奮には**ドパミン**が関与するとされています。従ってドパミンの作用を抑える薬を投与するとしゃっくりが改善するという説があります。

(2)延髄には「**しゃっくり中枢**」の存在が知られており、これは**GABA(γアミノ酪酸)**による抑制支配を受けた領域とされています。従って GABA 機能を増強する薬がしゃっくりを改善するという説もあります。

**③しゃっくりに利用される薬**

**(1)ドパミンの抑制**

- **クロルプロマジン(コントミン®)**：抗ドパミン作用を有する抗精神病薬。作用は限定的ともいわれるが、唯一しゃっくりの適応症を持つ薬剤。薬の性質上利用しづらい。
- **ハロペリドール(セレネース®)**：抗ドパミン作用を有する抗精神病薬。適応外。これも薬の性質上利用しづらい。
- **メトクロプラミド(プリンペラン®)**：抗ドパミン作用を有する消化管機能改善薬。適応外だが、薬の性質上使いやすい。

**(2)GABA 機能の増強**

- **バクロフェン(リオレサール®)**：GABA 類似の作用をする筋緊張改善薬。延髄のしゃっくり中枢興奮を抑制する。筋弛緩薬の中では作用も強い方なので利用しづらいか。
- **柿蒂湯(ｼﾃｲﾄｳ)**：漢方薬の分類に入れたいところだが、柿蒂(柿のへた)に GABA が含有されているという報告があるのでこちらに分類した。柿蒂、丁子、生姜で構成される煎じ薬であるが、簡便法として乾燥した柿のへた１０枚程度を水６００mL で半量にまで煮詰めて濾した液を３回に分けて服用してもよい。すった生姜を適量加えると飲みやすいとも言われている。

**(3)漢方薬**

- **芍薬甘草湯**：しゃっくりには横隔膜の不随意な攣縮を伴うので芍薬甘草湯の鎮痙作用を期待して投与される。
- **呉茱萸湯、半夏厚朴湯**：いずれも漢方医学でいう**気逆**を治す漢方薬。しゃっくりは気逆の一つの症状のため応用される。

**④非薬物療法**

なにごとも直ぐに薬に頼るのはよくありませんから、まず非薬物療法を試してみて効かない時には薬の利用を考えるのがよいというのが薬の専門家というものでしょう。しかし非科学的なものを推奨するわけにはいきません。

・2015 年に NHK「ためしてがってん」で紹介された方法(残念ながら私は見ていませんが)は

耳をふさぐように指を入れてみて、痛みを感じるくらいに３０秒間強くおす（病気が原因の人を除く）。７０％の人で効果があるそうです。延髄と耳の間にも神経が通っており、そこを刺激

することで延髄の興奮を抑えられるという説明があったそうです。

・その他良く利用されている方法として舌をつまみ３０秒牽引する。鼻の穴をティッシュで刺激し、くしゃみを誘発する。コップの反対側から水を飲む。鼻から水を飲む。患者腹部を圧迫し患者が息をこらえて術者の手を押し返そうといきむ方法。後ろから急に驚かす（しゃっくりと同時に）。頸動脈洞マッサージ。氷水を顔につける。前屈して胸部を圧迫する。嘔吐させる、胃管で内容を取り除く。スプーン１杯の砂糖を舌の上に乗せ溶けるまで待ってから飲み込む。

## 2. 漢方薬の併用療法について（2016 年 7 月に変更した分を掲載）

２種類以上の漢方薬が併用された際に、なかなか患者さんの理解が得られないことがあると言います。特に**③の例**では一つの漢方薬の一日量が３分の２や３分の１になっているので漢方薬が効かないのではないかという不信感が生まれるというのです。

ここでは二種類の漢方薬をＡ漢方薬とＢ漢方薬として一般論で解説してみます。

漢方薬が２種類以上処方された場合の考え方について。大きく四つの処方があると思われる。図では血中濃度を利用して説明しているが漢方薬は多成分製剤なので全体を平均した概念として見てもらいたい。

### ①Ａ漢方薬とＢ漢方薬の同時投与（合方と呼ぶ）

Ａ漢方薬　　７．５ｇ

Ｂ漢方薬　　７．５ｇ　　分３　毎食前

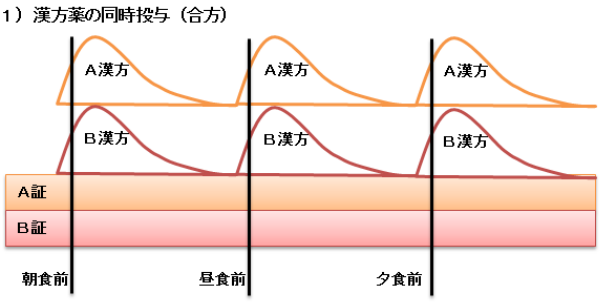
・原則として病位が同じか症状が近いもの同士が合方される

☛陽証用の漢方薬同士など

・Ａ漢方薬の症状（証）とＢ漢方薬の症状（証）が同時に現われていると考える。

☛すでに合方された漢方薬もある。たとえば柴朴湯は小柴胡湯と半夏厚朴湯の合方である。

☛エキス剤の合方や併用は重複生薬がでるので注意が必要（特に甘草）




### ②Ａ漢方薬とＢ漢方薬を時間をずらして投与（併用 1）

（時間をずらして２種類以上の漢方薬を投与する場合は併用と呼ぶ）

Ａ漢方薬　７．５ｇ　分３　毎食前

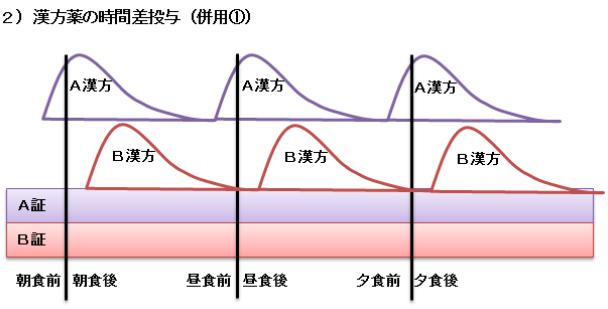
Ｂ漢方薬　７．５ｇ　分３　毎食後

・それぞれの漢方薬の特徴を活かすために時間をずらして投与する

☛最低でも３０分以上あける。

・原則として病位や症状が離れているもの同士

☛陽証用と陰証用の漢方薬の組合せなど

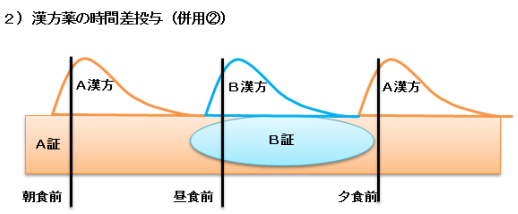



### ③Ａ漢方薬とＢ漢方薬を異なる服用時間に分けて投与（併用 2）

Ａ漢方薬　５．０ｇ　分２　朝夕食前

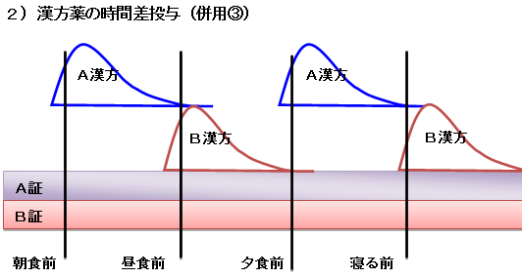
Ｂ漢方薬　２．５ｇ　分１　昼食前

・病状の時間推移に応じた投与。A漢方薬の証がベースにあるが昼～夕にかけてはB漢方薬の証が強めに出ている。




**④A漢方薬とB漢方薬を異なる服用時間に分けて全体を分４に投与（併用３）**

A漢方薬　５．０ｇ　分２　朝夕食前
B漢方薬　５．０ｇ　分２　昼食前と寝る前



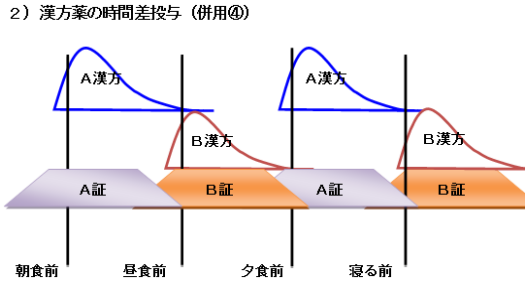

・解釈としては２通りが考えられる。

**(1) A証とB証が併存しておりそれぞれの漢方薬の特徴を活かすためにずらす投与（上記②）**

☛各漢方薬の１日投与量としては２/３量になるが２種類の漢方薬を毎日繰り返して投与することで２種類の症状を抑え込もうとする。また２種類を組み合わせることで１日量としては多くなる。またずらす事で重複による副作用軽減につながる。

**(2) 病状の時間推移に応じた投与（上記③）**

☛分４となるような症状の時間推移はあまり多くないと思われるが、上記(1)も視野に入れつつ患者さんから聞き取りを行い説明できるようにしておく。




今回患者さんがなかなか納得できなかった③のケースでの患者さんへの説明ですが

A漢方薬　５．０ｇ　分２　朝夕食前　⇒　朝～昼過ぎと夕～夜間の症状対応
B漢方薬　２．５ｇ　分１　昼食前　⇒　昼～夕過ぎの症状対応

1. **症状の時間推移に応じた**投与と考えればよいと思います。
   A漢方薬の症状がベースにあり、昼から夕過ぎにかけてはB漢方薬の症状が強めにでている可能性が示唆されます。
2. 効果時間は大体１日を３分割した範囲内で出ると考えればよいので、時間毎の**１回量は十分にある**という説明ができると思います（患者さんの質問にあった同じ漢方薬を１日量投与する必要は必ずしもない）。A漢方薬の症状がベースにあるからと言って昼食前にA漢方薬とB漢方薬とを重複させると高齢者の場合では副作用が出る可能性もありますから**副作用予防のため**のA漢方薬を**あえて抜いた**可能性もあります。
3. 今回の例ではベースとなるA漢方薬の症状にB漢方薬の症状がやや似た感じでしたが、別の症状であっても同様に考えればよいでしょう。いずれにしても併用される漢方薬の症状の特徴をつかんでおくことが肝要です。それでも患者さんが納得してくれないようならば医師に処方意図を確認して患者に伝えるしかないでしょう。

参考資料

1）三潴忠道監修：はじめての漢方診療症例演習；医学書院(2011 年)

## 170）糖タンパク質とバイオシミラー製品（☞参考341号）　（2016年4月25日）

### 1.糖蛋白質とは

簡単に言えば**糖**が**結合**した**蛋白質**になります。通常は糖がいくつか連なった**糖鎖**の形で結合しています。医薬品でいえば**エリスロポエチン**製剤、**インターフェロン**製剤、**ＩｇＧ抗体**製剤などの**蛋白質でできた医薬品**が相当します。糖の種類や長さ、蛋白質のどこの位置に糖が付くかによって、細胞機能に与える効果がかなり違ってくると言われています。

糖鎖の違いはエリスロポエチンであれば赤血球増殖活性の増減、ＩｇＧ抗体であれば抗体依存性細胞傷害活性の差などとして現れます。生体の中で作られる蛋白質の実に５０％以上は糖鎖を持つ糖蛋白質とも言われています。ちなみに**インスリンには糖鎖がありません**。

### 2.蛋白質の合成はどこで行われ、糖鎖はどこで結合するのか

遺伝子の中心となる**ＤＮＡ**は**蛋白質の基になる情報**が組み込まれています。それはチミン（**Ｔ**）、アデニン（**Ａ**）、グアニン（**Ｇ**）、シトシン（**Ｃ**）という四つの塩基の組合せの中に隠されており、**三つの塩基**の組合せが**一つのアミノ酸**を現わしています。

ＤＮＡの一部分に核の外から来たステロイドのような転写を促進する物質が付着するとＤＮＡの特定領域の塩基の並びが**ＲＮＡ**として写しとられ、**Ｔ**には**Ａ**、**Ａ**にはウラシル（**Ｕ**）、**Ｇ**には**Ｃ**、**Ｃ**には**Ｇ**という対応で並びます。これが**プレｍＲＮＡ**と呼ばれるもので、さらに余分な部分が切り取られて正式に**ｍＲＮＡ**となります。

ｍＲＮＡは核内から細胞質に出て行き**小胞体**という構造物の**表面**にある**リボソーム**という場所に到着します。するとＲＮＡの塩基の配列に対応する**アミノ酸が次々と結合**していき**蛋白質**になっていきます。できた蛋白質は小胞体という構造体の**内部に**入っていきます。

**小胞体の膜**に何種類かの**糖鎖が埋め込まれ**ており、その糖鎖が蛋白質の**セリン**や**スレオニン**というアミノ酸の水酸基部分や**アスパラギン**のアミノ基部分と結合して第一次の糖蛋白質になります。

### 3.小胞体内部での糖蛋白質の変化

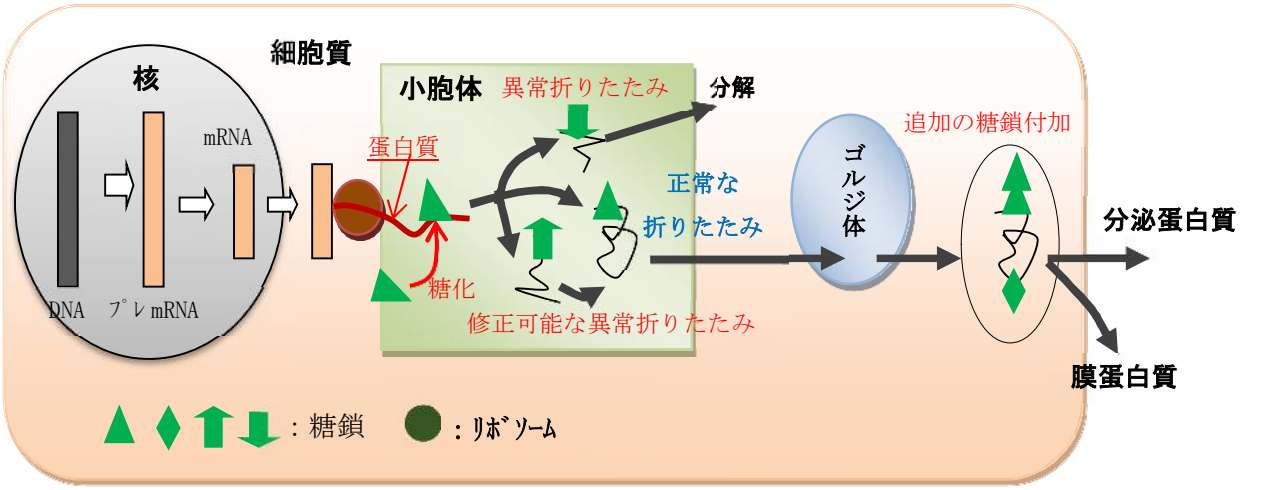
蛋白質は一本の長いアミノ酸のつながりのまま体内を浮遊することはなく**折りたたまれた構造**をしており、その決まった**立体的な構造**によって**酵素活性**や**生理活性**などが発揮されます。

小胞体の内部では第一次の糖蛋白質の**糖鎖部分の一部が分解**され蛋白質自体の**折りたたみ**が行われます。この時**正しく折りたたみ**が行われていれば**ゴルジ体**と呼ばれる構造体の中に入り**更に糖鎖が付加**されてから酵素などとして活躍していくことになります。

しかし糖蛋白質が**誤った折りたたみ構造**になっているとセンサーが働き別の糖が付加されて**修復過程**へ回されたり、その糖の付き方具合によっては**出来そこないの蛋白質**として**分解**されてしまう過程に回されるそうです。糖蛋白質の出発時点での糖鎖には**出来そこないの糖蛋白質**が外に出て行かないように**監視する役割**があると言えます。

### 4.どのような糖鎖を誰が蛋白質に用意しているのか

**蛋白質**は遺伝子（**ＤＮＡ**）によってつながり具合が**明確に規定**されますが、**糖鎖の並び**を支配する遺伝子は存在しません。**糖鎖を作りだすのは**遺伝子によって作り出されてきた**酵素**という蛋白質になります。酵素の連鎖反応などにより**糖鎖の並び方**が決まるとしても結構ランダムな糖鎖が出来る可能性があります。しかし正しい機能を持った糖蛋白質は小胞体内部で厳しく選択されるようなので、**生物の種類**や**どこの臓器の細胞**で作られるかで**多少の糖鎖の違い**があっても**通常の機能を発揮できる糖蛋白質**が存在するのだと思われます。いずれは細胞の糖鎖の組成は○○のような機序で形づくられるのですという証明がされることでしょう。今は神のみぞ知る世界としておきましょう（最先端の研究では解明されており知らないのは私だけかもしれませんが）。




## 5. 遺伝子組み換え医薬品

**インスリン**が医薬品業界では**初の遺伝子組み換え医薬品**でした。蛋白質を工業的に大量生産するのは技術的に困難を伴います。ただ単にアミノ酸を**順序正しく結合**させるだけでなく**折りたたみも正確に反映**させないといけません。そのような技術はたとえ出来たとしてもコスト高で医薬品としては実用的ではなかったでしょう。そこで考え出されたのが遺伝子組み換え法になります。

人間に薬として**必要な蛋白質**（インスリン、エリスロポエチン、インターフェロン、免疫抗体などなど）の**ＤＮＡの塩基配列**を知り、どこにあるかを知ります。そして**その部分**を何らかの方法で**切り出して**きます。

**切り出したＤＮＡ**を細胞分裂の盛んな細胞のＤＮＡの中に**組み込み**ます。**インスリン**では**大腸菌**のＤＮＡ、**エリスロポエチン**では**チャイニーズハムスターの卵巣細胞**のＤＮＡです。チャイニーズハムスターの卵巣細胞は**正常な細胞**であるにもかかわらず培養しても分裂能が衰えず長期間生き続けるという特徴があります。その間に**人のエリスロポエチンを大量に生産**してくれるわけです。また人と同じ**哺乳動物**のため**糖鎖の構成や付き方も良く似ている**という特徴もあります。このように化学・工業的に合成が難しかった蛋白質性医薬品が大量に生産できるようになってきたわけです。

## 6. ＢＳ製品（後続医薬品）

最近になってようやく**バイオ医薬品（遺伝子組み換え医薬品）**の**後発医薬品**が出てくるようになりました。ただ後発医薬品とは呼ばずに**バイオシミラー**（Biosimilar；BS 製品。**後続医薬品**）と呼んでいます。蛋白質のアミノ酸配列はアミノ酸分析によって成分としての同等性は証明できます。しかし高分子化合物であるがゆえの諸問題があります。

蛋白質である以上、一本の長いひも状態ではあり得ず、折りたたまれた**複雑な構造**をしています。この立体的な**構造のわずかな違い**よっては先発薬よりも**弱い薬理活性**を示すかもしれません。また同等の薬理活性を持ったとしても**抗原性**を持つようになり過敏症が出てくる可能性もあります。

さらに同じ種類の培養細胞を利用したとしても**細胞の系統の違い**などで**糖鎖の種類や長さ**が異なってくる可能性があります。

蛋白質としてのアミノ酸構成（一次構造）は同じでも高次構造が少しでも違っていれば従来のような**成分さえ同じであればよい**という後発医薬品の定義を当てはめにくくなります。そこで**後続医薬品**という**後発医薬品とは一線を画した分類**が作られたと考えてよいでしょう。

新たに比較試験に加えられた項目で大きなものは「**臨床試験の実施**」です。これまでの後発医薬品では特別な場合を除き臨床試験は免除されてきましたが**後続医薬品の場合は必須**となります。

後続医薬品を導入する際には、**臨床試験結果、抗原性を含めた安全性、薬物動態**などチェックする項目が多くなりそうです。　（終わり）

## 169）β遮断薬について　(2016 年 3 月 31 日)

先日、ある病院の薬剤師さん達と学習会をしていた時に出た質問でβ遮断薬のＩＳＡ(Intrinsic Sympathomimetic Activity)はどのような有用性があるのか？またβ１受容体非選択性の有用性をどのように評価するのか？という質問がありました。今回はこの周辺のお話です。

### 1.β 受容体について

**脳内**と**交感神経の終末**から放出される**ノルアドレナリン**や**副腎髄質**から放出される**アドレナリン**を受け止める受容体で、その受容体が存在する臓器により様々な作用が発現されてきます。

☛副腎髄質からはノルアドレナリンも少し分泌されます(アドレナリンの１／４量)。

β受容体には**β１、β２、β３**の３種類があります。また受容体には**α受容体**もありますが、ほぼ真逆の作用を示します。ただ臓器によって存在する比率が違うので、どちらかの作用が優勢になります。さらに刺激物質による受容体への選択性もあり臓器への作用は複雑になります。

ノルアドレナリン：α１＝α２≒β１＞＞β２

アドレナリン　　：α１＝α２、β１＝β２　　(低用量でα１＜β１、高用量でα１＞β１)

今回はβ遮断薬の話ですので、まずβ受容体の働きについて表にまとめてみました。

| 臓器 | β１受容体刺激 | β２受容体刺激 | β３受容体刺激 |
|---|---|---|---|
| **心臓** | ・収縮力増加<br>・心拍数増加<br>・刺激伝導速度増加 | | |
| **腎臓** | ・レニン分泌増加 | | |
| **脂肪細胞** | (中性脂肪分解促進)※ | (中性脂肪分解促進)※ | ・中性脂肪分解促進 |
| **気管支** | | ・気管支拡張 | |
| **末梢血管** | | ・血管拡張（**実際にはα１刺激の血管収縮が優位**） | |
| **肝臓** | | ・糖新生促進<br>・グリコーゲン分解促進 | |
| **筋肉細胞** | | ・グリコーゲン分解促進<br>・手指振戦、筋収縮力増強<br>・$K^+$細胞内取り込み促進 | |
| **膀胱平滑筋** | | (拡張・弛緩)※ | ・拡張・弛緩 |

※は関与が少ない

#### ①心臓でのβ１受容体刺激作用と想定される悪影響

収縮力・心拍数増加による**高血圧**、心収縮力増加などにより心臓への負荷が高まり酸素供給量が追い付かなくなって起こる**狭心症発作**、さらに刺激伝導速度増加による**頻脈性不整脈**の発症

#### ②腎臓でのβ１受容体刺激作用と想定される悪影響

レニン分泌増加によりアンジオテンシンⅡが増加して血管収縮からの**高血圧**、さらにアルドステロン分泌増加により**浮腫**の発症

#### ③脂肪細胞でのβ受容体刺激作用

脂肪細胞ではβ３受容体が主に発現しているが、β１、β２受容体も関与するとの薬理学の本もあり、中性脂肪の分解が促進して、脂肪酸とグリセリンに分かれる。

☛β遮断薬は中性脂肪分解を抑制する。脂肪代謝は**合成と分解のバランス**で成り立つので分解の抑制は脂肪代謝のバランスを狂わせ**脂質異常症**を引き起こす可能性がある。

#### ④気管支のβ２受容体刺激作用

気管支拡張に作用するので喘息治療に有用である。

#### ⑤末梢血管のβ２受容体刺激作用

末梢血管拡張で臓器への循環改善に有用だが、ノルアドレナリンには受容体選択性があり**α１≒β１＞＞β２**となっている。つまり**α１刺激の血管収縮が優位**となるため実際には血圧を上げる。

**⑥肝臓でのβ２受容体刺激作用と想定される悪影響**

糖新生促進やグリコーゲン分解促進の結果はブドウ糖を増加するため**血糖値を上げる**。

☛β遮断薬は糖新生を抑制する。糖質代謝は**ブドウ糖の新生と分解のバランス**によるのでブドウ糖新生の抑制は**糖質代謝異常**をきたす可能性がある。

**⑦筋肉でのβ２受容体刺激作用と想定される悪影響**

グリコーゲン分解促進は**血糖値を上げる**。低血糖時の前兆症状としての**振戦**はアドレナリン分泌亢進による。気管支拡張薬のβ２刺激薬メプチン錠Ⓡ等では**低Ｋ血症**の重篤な副作用があるが、これには細胞内へのＫイオン取り込み亢進が関与している。

**⑧膀胱平滑筋のβ３受容体刺激作用**

交感神経亢進時の**蓄尿**作用に関与する。過活動膀胱治療薬のベタニスⓇはβ３刺激薬である。

**2.β遮断薬について**

１）のような刺激作用を遮断するのでβ遮断薬の特徴は次のようになるでしょう。

**①ＩＳＡのあるβ遮断薬**

ＩＳＡとは内因性交感神経刺激作用で、部分刺激作用とも呼ばれ１００％遮断するのではなく、刺激する作用が少し残っている**作用が穏やか**な薬になりますから、以下のことが言えます。

1. 心収縮力や心拍出量を減少させすぎないため体の弱った高齢者にやさしい。
   ・一方、**ＩＳＡの無い遮断作用の強いβ遮断薬**は狭心症や頻脈の患者に適し、心筋梗塞の再発防止や心不全の予後改善効果が期待できる。
2. 心拍数を減少しすぎないため徐脈傾向の患者に適する。
3. 気管支収縮作用がやや弱くなる。
4. 脂質代謝への影響が少ない。
5. 長期投与での中止時に退薬現象が弱い。

☛退薬現象：長期にわたるβ受容体遮断作用によって、逆にβ受容体の感受性が高まるためβ遮断薬の急な中断によりβ受容体刺激作用が強く出てしまう現象。

**②β１非選択性のβ遮断薬**

β２受容体刺激の逆反応が起こる可能性があるので、上に示した表からみると『**喘息発作誘発・悪化、末梢循環不全、糖質や脂質の代謝異常**』をきたす可能性があります。どうもβ１選択性β遮断薬を上回る有用性はなさそうにみえます。あえて有用性を先ほどの表から探して見ると、『**振戦傾向**のある人や**低Ｋ血症傾向**のある人』にとっては有用かもしれません(確たる根拠があるわけではありませんが、β受容体**非選択性**でα遮断作用のあるアロチノロールには本態性振戦の適応があります)。

そのような中でも非選択性のプロプラノロール「インデラルⓇ」は「**片頭痛予防**」の適応症が新たにつくなど頑張っているところです。

**③α１遮断作用のあるβ遮断薬**

α１受容体への主な刺激作用は**末梢血管**（血管収縮→血圧上昇）、**腎臓**（レニン分泌減少→但しβ２刺激によるレニン**分泌増加**が上回る）、**肝臓**（β２受容体と共に糖新生亢進、グリコーゲン分解亢進→血糖上昇）、**尿道括約筋**（収縮→尿閉）となっています。これらの中で遮断されて有用なのは『**末梢血管拡張作用による降圧作用、臓器血流の維持や改善効果**』になります。

（終わり）

## 168）ＮＳＡＩＤｓの重大な副作用　(2016 年 3 月 17 日)

１５８号では不整脈治療薬の重大な副作用を俯瞰すると何か特徴が見えてこないかを記事にしてみました。今回はその NSAIDs 版です。代表的な１２成分から１商品ずつ選択してみました(次ページ表)。

なお、副作用項目の大きなククリは私が勝手に解釈してククリました。

### 【まとめ】

注意：重大な副作用の項目がない医薬品でも**対象となる病状**が**禁忌**や**慎重投与**になっている点に留意してください。あくまでも「**重大な副作用**」として添付文書に記載のある部分のみでまとめています（なお、資料として利用される場合は、正確を期すため**再度、添付文書を見直して**下さい）。

**①全商品共通の重大な副作用**

1. 血管浮腫を含めたショック、アナフィラキシーなどの**全身性過敏症**　→頻度少ないが症状は重い

**②すべての酸性 NSAIDs に共通の重大な副作用（ソランタール以外のすべて）**

1. 中毒性表皮壊死融解症などの**皮膚障害**　→頻度少ないが症状は重い
2. 消化性潰瘍、胃腸穿孔などの**消化管障害**

→胃腸穿孔であれば当然出血もありますが出血との記載がない限りこの項目としました。

**③１種を除いた酸性 NSAIDs に共通の重大な副作用**

1. 溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少などの**血球障害**（アルボを除く）
2. 急性腎不全、ネフローゼなどの**腎臓障害**（バファリンを除く）
3. 肝機能障害、黄疸などの**肝臓障害**（アルボを除く）

→多くはアレルギー性の副作用と思われる。

**④２種を除いた酸性 NSAIDs に共通の重大な副作用**

1. 消化管出血、出血性ショックを含む**出血**（ハイペン、アルボを除く）→②-2 と重複する部分有り

**⑤５種を除いた酸性 NSAIDs に共通の重大な副作用**

1. **喘息**発作（クリノリル、ハイペン、アルボ、ナイキサン、セレコックスを除く）
2. うっ血性心不全など**浮腫系**（バファリン、アルボ、ナイキサン、ブルフェン、モービックを除く）

**⑥ＣＯＸ２選択性 NSAIDs 特有の重大な副作用**

1. 心筋梗塞、脳卒中などの心血管系**血栓塞栓**（セレコックスのみ）
   - ・同じく COX2 選択性 NSAIDs のハイペン、モービックでは同様の副作用もしくは注意は無い
   - ・比較的 COX2 選択性のあるボルタレンには心筋梗塞の報告あり

**⑦抗血小板作用について**

1. 抗血小板作用のある薬（血小板のシクロオキシゲナーゼと非可逆的に結合）

バファリン(アスピリンのアセチル基と血小板 COX1 の特定部セリンが共有結合)

☛抗血小板作用を反映して様々な部位での出血の記載あり

2. 血小板機能異常や障害で出血傾向との記載（明確な血小板凝集抑制の記載はない）

ボルタレン、インテバン、クリノリル、ハイペン、ナイキサン、ブルフェン、ロキソニン、モービック

3. 血液異常の悪化の可能性との記載のある薬（血小板に関する記載はない）

アルボ　(副作用の項目が少ない分、アルボは効果も弱い？)

4. 抗血小板作用が無い薬(添付文書作用機序での記載)

セレコックス　(誘導型 COX2 は核の無い血小板ではもともと存在しないため、COX2 選択性の強い本剤には抗血小板作用がない)

**⑧アスピリンとの相互作用（アスピリンの抗血小板作用を弱める）**

**ブルフェン**(イブプロフェン)、**ナイキサン**(ナプロキセン)の二種類のみ

1. 血小板 COX1 の触媒部分でアスピリンと競合するためとされる。何故２種類だけなのかは不明。
2. アスピリンの製品によっても相互作用効果は異なるという話がある

・バファリン８１は Tmax：**３０分**、バイアスピリン(腸溶錠)は Tmax：**４時間**

☛バファリン８１を先行すれば**２時間後**にイブプロフェンを服用しても影響は少ない。

☛バイアスピリンは先行服用してもピークに達するのが遅いため、２時間後にイブプロフェンを服用しても Tmax が２時間のイブプロフェンと競合してしまう(本ﾆｭｰｽ 42 号)。

（おわり）

| 分類 | S | Ph | I | | Pi | プロピオン酸系 | | | | O | | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 商品名 | バファ | アリボルタ | レインテ | バクリ | ノリルイ | ペンアルボ | ナイキサゾルフ | エトキソニモイ | ビセレコ | ッグラスンタ | ル | |
| ショック | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ |
| ｱﾅﾌｨﾗｷｼｰ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血管浮腫 | | | ○ | ○ | | | | | | ○ | | |
| 血管炎 | | | | | | | ○ | | | | | |
| 中毒性表皮壊死融解症 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 表皮壊死 | | | | | | | ○ | | | | | |
| 皮膚粘膜眼症 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 剥脱性皮膚炎 | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | ○ | |
| 急性汎発性発疹性膿疱症 | | | | | | | | | | | ○ | |
| 表皮水疱症 | | | | | | | ○ | | | ○ | | |
| 出血性ショック | ○ | ○ | | | | | | | | | | |
| 頭蓋内出血 | ○ | | | | | | | | | | | |
| 肺出血 | ○ | | | | | | | | | | | |
| 消化管出血 | ○ | | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 鼻出血 | ○ | | | | | | | | | | | |
| 眼底出血 | ○ | | | | | | | | | | | |
| 性器出血 | | | ○ | | | | | | | | | |
| 再生不良性貧血 | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | | ○ | |
| 溶血性貧血 | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | | |
| 血小板減少 | ○ | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 白血球減少 | ○ | | | | | | | | ○ | | | |
| 無顆粒球症 | | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 汎血球減少 | | | | | ○ | | | | | | ○ | |
| 骨髄抑制 | | | ○ | ○ | | | | | | | | |
| 喘息発作(誘発) | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | | |
| 肝機能障害黄疸 | ○ | | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 劇症肝炎 | | ○ | | | | | ○ | | | | | |
| 肝壊死 | | ○ | | | | | | | | | | |

| 分類 | S | Ph | I | | Pi | プロピオン酸系 | | | | O | | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 商品名 | バファリ | ボルタレン | インテバン | ハリゾン | リルイ | ペアルボ | ナイキサル | フエキソ | エモイビ | セレコックス | | タルチ |
| 肝炎 | | | | ○ | | | | | | ○ | ○ | |
| 肝不全 | | | | | | | | | | | ○ | |
| 消化性潰瘍 | ○ | | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | | | ○ | |
| 穿孔伴う消化管潰瘍 | ○ | ○ | ○ | | ○ | | | | | ○ | | |
| 胃腸穿孔 | | | | ○ | | | ○ | | ○ | | ○ | |
| 小腸・大腸潰瘍 | ○ | | | | | | | | | | | |
| 潰瘍性大腸炎 | | | ○ | | | | | ○ | | | | |
| 大腸炎 | | | | | | | ○ | | | ○ | | |
| 腸管狭窄・閉塞 | | | ○ | | | | | | | | | |
| 急性腎不全 | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| ネフローゼ | | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | | | |
| 間質性腎炎 | | | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | | ○ | |
| 糸球体腎炎 | | | | | | | ○ | | | | | |
| 腎乳頭壊死 | | | | | | | ○ | | | | | |
| 間質性肺炎 | | ○ | | | ○ | | | | ○ | | ○ | |
| 好酸球性肺炎 | | | | | ○ | | ○ | | | | | |
| 肺水腫 | | | ○ | | | | | | | | | |
| うっ血性心不全 | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | ○ | |
| 心筋梗塞 | | ○ | | | | | | | | | ○ | |
| 脳卒中 | | | | | | | | | | | ○ | |
| 脳血管障害 | | ○ | | | | | | | | | | |
| 急性脳症 | | ○ | | | | | | | | | | |
| 痙攣昏睡錯乱 | | | ○ | | | | | | | | | |
| 無菌性髄膜炎 | | ○ | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | | | |
| 横紋筋融解症 | | ○ | | | | | | | ○ | | | |
| 膵炎 | | | | ○ | | | | | | | | |
| 聴力障害 | | | | | | | ○ | | | | | |
| 視力障害 | | | | | | | ○ | | | | | |
| **血小板凝集抑制** | ○ | | | | | | | | | | **無** | |
| **血小板機能障害** | | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| **血液異常悪化** | | | | | | ○ | | | | | | |
| **ｱｽﾋﾟﾘﾝ相互作用** | | | | | | | ○ | ○ | | | | |

S:ｻﾘﾁﾙ酸系、ph;ﾌｪﾆﾙ酢酸系、I;ｲﾝﾄﾞｰﾙ酢酸系、Pi;ﾋﾟﾗｿﾞﾉ酢酸系、O;ｵｷｼｶﾑ系、B:塩基性

## 167）薬膳寿司　（2016 年 2 月 22 日）

２月の初旬に、ある薬局さんの遅ればせながらの新年会に参加しました。会場となった店のメニューを見ると**薬膳寿司**という「にぎり寿司」のセットがあったので頼んでみると普通のにぎり寿司と変わり映えがしない。別室が会場だったので店主にどれがどう薬膳につながるのかも聞けず仕舞いだった。解説書も付けて提供した方が良いねと言いながら釈然としない思いを残しつつ新年会はお開きとなった。

ユーキャンの通信教育で『**薬膳コーディネーター講座**』がある。私もその受講者で認定証ももらっているので、当時の資料をもとに寿司ネタがどのような薬膳としての効能があるのかを調べてみた。明らかな薬理効果を持つというよりも、ある薬理効果を持つ**傾向がある**という程度で見て頂きたいと思う。

なお、薬膳の背景概念は**中医学**である。昔の中国の医学が日本に渡って**日本独自の発展**をとげたものが**漢方医学**、昔の中国の医学がそのまま中国で発展をとげたものを中医学と呼んでいる。

詳細を書いてしまうと難しい漢字がぎっしりと並ぶのでざっくりと次のように効能別に分けてみました。寿司ネタの他に寿司にまつわる食品も加えてあります。

なお、*印はユーキャン資料に記載が無かったため別の資料から引用しています。

| 効能 | 大まかな意味 | 寿司ネタ | その他の作用 |
|---|---|---|---|
| **解表類** | 体表の熱を冷ます | **しょうが**(生姜、ガリ)<br>**しそ**(紫蘇、大葉) | 魚毒の解毒作用もあり<br>魚毒の解毒作用もあり |
| **清熱類** | 体内の熱を冷ます | **かに**(蟹)<br>**しょうゆ**(醤油)<br>**つぶ貝**(ばい貝も同様)* | 火傷・筋炎治療。妊婦禁忌(流産)<br>熱証による出血改善。緊張不安改善。<br>水の巡りを良くする。視力改善効果 |
| **温裏類** | 体内の冷えを温めて改善 | **あじ**(鯵)<br>**さけ**(鮭、サーモン)<br>**あかがい**(赤貝)<br>**わさび**(山葵) | 冷えによる腹痛改善、抗不安作用<br>冷えによる腹痛改善、むくみ改善<br>血を補い、血の流れを改善<br>魚毒の解毒作用もあり |
| **理血類** | 血の体内での巡りを改善 | **す**(酢) | 解毒の作用もあり |
| **化痰類** | 水の体内での巡りを改善<br>☛体の浮腫、咳、痰の症状を改善 | **うに**(雲丹)<br>**のり**(海苔)<br>**こんぶ**(昆布) | 制酸作用、しこりの改善<br>尿の出が悪い・排尿痛の改善 |
| **補気類** | 気虚(気が不足して元気がない、無気力等)の改善<br>☛気を補い元気にする | **ぶり**(鰤)*<br>**ひらめ**(平目)*<br>**あなご**(穴子)*<br>**たい**(鯛)*<br>**うなぎ**(鰻)<br>**かつお**(鰹)<br>**さば**(鯖)<br>**こめ**(米) | 血を補い体を潤す作用もあり<br><br>補血と平肝(鎮静作用)もあり。<br>補血の作用もあり。体を温める<br>血の流れを良くする<br>腎虚の改善、むくみの改善<br>腹部の張り、咳の改善<br>いらいら感を除く、喉の渇きを潤す |
| **助陽類** | 陽虚(気虚より気の衰えが強く冷え・痛みを伴う)の改善 | **えび**(海老)<br>※種類は問わず | 腎虚の改善、胃痛改善作用 |
| **養血類** | 血を補い、血虚状態(貧血、動悸、めまい、不眠等)を改善 | **まぐろ**(鮪)*<br>**いか**(烏賊)<br>**たこ**(蛸) | 体力増強<br><br>口渇の改善、気の不足も改善 |
| **滋陰類** | 陰液(血水など)を補い、臓腑を潤し、陰虚(口渇、ほて | **あわび**(鮑)<br>**かき**(牡蛎) | 熱を冷ます作用、視力改善<br>精神安定作用。殻は生薬となる。 |

| 効能 | 大まかな意味 | 寿司ネタ | その他の作用 |
|---|---|---|---|
| | り、尿量少、便秘等)を改善 | **ほたて**(帆立)<br>**たまご**(卵焼き) | 消化力の改善<br>口渇改善、声がれ改善など |

赤字は下記例のネタです。当日の寿司下駄に乗せられたにぎり寿司は７種類くらいでしたが、記憶があいまいなので普段よく食べる寿司を薬膳の知識を利用して解説すると以下のようになるでしょう（寿司飯を作る際の他の調味料は割愛）。あくまで**推論であり実証された記事ではありません**。

**1. ブリのにぎり（鰤、米、酢、わさび）**

**ブリ**と**米**で気を補い、**体を元気に**させる。**酢**と**わさび**は魚の持つ毒っぽい影響を除いてくれる(以下共通)。**醤油**を少しつけることで、補気作用で体が**温まり過ぎない**よう調整する。

**2. 甘エビのにぎり（エビ、米、酢、わさび）**

**エビ**は種類によらず体を温める作用が強い。「**ブリ**のにぎり」より体を**元気にさせる力が強い**。体が温まり過ぎるようなら、**醤油**以外に次の「**つぶ貝**のにぎり」を食べて体を冷やすのも良いだろう。

**3. つぶ貝のにぎり（つぶ貝、米、酢、わさび）**

**つぶ貝**には体を冷やす作用があるので、体が温まってきた頃合いに食べるのが良いだろう

**4. うにの軍艦巻き（うに、海苔、米、酢、わさび）**

**ウニ、海苔**ともに水の巡りを良くしてむくみを改善するので、浮腫気味の時に食べるのに適する。酒やビールが進み、体がむくみだした頃に食べるとよい。

**5. 炙りサーモンのにぎり（鮭、米、酢、わさび）**

**サケ**は体内を温める作用があり、しかも炙ってあるので温効果はさらに高くなると思われる。寒い時期や体が冷えた時に適した寿司になる。それを食べて体表面が火照ってくるようなら**ガリ**を合間に食べて体を冷やすという手もあるだろう。

**6. アナゴのにぎり（穴子、米、酢、わさび）**

**穴子**は体を元気にしてくれる働きと共に気持ちを落ち着かせる働きがある。興奮を抑える効果は米にもあるので、寿司を食べる時にいらいらの強い人はまず穴子のにぎりを食べるとよいだろう。

などなど

以上、**勝手に**効能を基に書きましたが、みなさんで実証してみてください。あくまで食品ですから目に見えた変化はないでしょう。しかし、これらの効能よりも**気をつけるべきは食べる量**だと思います。

にぎり寿司の**１個**当たりの**寿司飯**の量は約２０ｇ、それに酢や砂糖なども入っているとしてカロリーは約**３２Kcal**になります。それに寿司ネタが約１５ｇ乗ります。ネタにより**にぎり寿司１個当たりのカロリー**は「**酢飯＋ネタ**」で５０～８０Kcal になります。種類をまんべんなく食べると**１個平均６５Kcal**、回転寿司を**思わず**１０皿分(20 個)食べると１３００Kcal になります。軽作業する人で標準体重６０Kgの人の１日維持カロリー量(25Kcal/kg/日)は１５００Kcal なので、**１日量の８７％を１食**で食べてしまう計算になります。寿司は健康に良い食品と言われていますが、食べ過ぎは**肥満につながる**ので要注意です。で、適量は５皿(１０個)程度となりますが、無理かな～。

（終わり）

## 166）最小二乗平均値　（2016 年 2 月 4 日）

医薬品の説明会に出ていますと、臨床効果を示す際に、普通なら「**平均値**」の表現で良いのでないかと思うところを「**最小二乗平均値**」として表示している場合があります。最近の例ですと、前立腺肥大に伴う排尿障害治療薬「ザルティア錠」、パーキンソン病に伴うオフ時間改善薬「ノウリアスト錠」などがありました。

特殊なケースで利用される平均値らしく、最小二乗法とも違うみたいで、さっぱり理解できないでいたのですが、最近、私と契約している薬局の以前製薬会社に勤めていた薬剤師さんから簡単な資料を頂きました。それを見ても中々ピンとこないのですが、それなりの概略を紹介してみたいと思います。

### 1. 調整された平均値

**最小二乗平均値**は別名を「**調整済み平均値**」とも呼びます。この用語も良くみかけます。通常の計算で出された平均値だと誤差が大きく出てしまい、結果の判断に支障をきたすような場合に利用されるようです。

ちなみに最小二乗平均値は Lsmean とも表現され、これでインターネット検索をかけるといろいろと記事がでてきます(英文が多いですが)。

また**エクセル統計 2015** ソフト(私は持っていませんが定価４万円します！)の**共分散分析**の中で最小二乗平均値が算出できるようです。

### 2. 具体的にはどういうものなのか

エクセルのソフトなどを利用せずに非常に簡単な例で説明してみます。

ここに高血圧用の新薬Ａ薬があります。この効果をプラセボと無作為二重盲検試験で比較してみたとします。各々の群４名ずつに投与した１週間後と２週間後の血圧(単位は mmHg)の結果が、下記のようになったとします（解釈を簡単にするため投与開始時点での血圧は無視しています）。

| | **投与１週間後** | **投与２週間後** |
|---|---|---|
| **プラセボ群** | 160、155、163、157<br>**単純平均 158.8** | 155、148、150、153<br>**単純平均 151.5** |
| **Ａ薬群** | 135、140、145、138<br>**単純平均 139.5** | 125、132、128、120<br>**単純平均 126.3** |

※単純平均とは各血圧の総和を４名で割ったもの(算術平均値)

・以上の結果が出た時に、Ａ薬群の降圧効果をどう評価するになります。つまり１週間後に平均 139.5mmHg まで降圧し、さらに２週間投与すると平均 126.3mmHg にまで下げる効果があると考えてよいかどうかです。

・少し**気になるのはプラセボ群の血圧**でプラセボ群は薬効がないはずなので基本的には１週間後であろうと２週間後であろうと変化はほとんどなく、むしろ高血圧が悪化する可能性すらあります。ところが、今回の例では**プラセボ群**の血圧は**２週間後に平均 7.3mmHg も減少**しています。

☛このようにプラセボ間で違いが大きそうな時は、投与２週間後は投与１週間後と比べて**実施日に起因する何らかの偏り(系統誤差)**が生じたと考えます(逆も考えられますが、相対的なものなので２週間後にしました)。

☛その偏りは実施日に起因するものと考えたので、プラセボ群だけでなく当然**Ａ薬群にも生じる**と考えます。

・１週間後の血圧の結果と**同じ土俵で比較**するためには、２週間後の血圧の結果に**何らかの調整を加え**て公平な判断を下せるようにします。そこでどのように調整をすれば良いかという話になってきます。以下、調整方法の概略です。

①投与１週間後と投与２週間後の**プラセボの全平均値**(延べ８例)を求めます→155.1mmHg

②**投与１週間後**のプラセボ群とＡ薬群の**平均血圧の差**を求めます→－19.3mmHg

③**投与２週間後**のプラセボ群とＡ薬群の**平均血圧の差**を求めます→－25.2㎜Hg

☛ここで投与２週間後にはプラセボ群とＡ薬群に**共通の偏り**があるわけですが、両者の**平均値の差は偏りの影響を受けません**。

☛２週間後の偏りの値は本来分かりませんが、たとえば偏りが－7㎜Hg だったとすると

プラセボ群の**本来の**平均値は 151.5+7=158.5㎜Hg

Ａ群の**本来の**平均値は　　126.3+7=133.3㎜Hg

となり両群間の差は**－25.2㎜Hg** で当然ですが実測した値③と変わりありません。

④全平均値①に②と③のプラセボとの差を各々足していくと**調整済み平均値（最小二乗平均値）**が出てきます。これがプラセボを基準としたＡ薬の１週間後と２週間後の偏りの無い血圧の値になるわけです。単純平均値と比べると差のあることがわかります。

| 投与群 | 調整済み平均値 | 単純平均値 |
|---|---|---|
| **プラセボ群** | １５５．１㎜Hg | １５５．１㎜Hg |
| **Ａ群投与後１週間値** | **１３５．８㎜Hg** | １３９．５㎜Hg |
| **Ａ群投与後２週間値** | **１２９．９㎜Hg** | １２６．３㎜Hg |

## 3.最小二乗平均値が用いられる場合について

今回参考にさせて頂いた記事から、ほとんどそのまま転載させてもらうと「**プラセボ群の症例数が実薬群に比べて相対的に小さい場合**は、投与された人の誤差による変動を受けやすくなります。その影響でプラセボ群の中で、**実施日の違いで無視できないほどの差**が生じた時にのみ使う解析方法です。通常は単純な一元配置モデルでの解析を基本とすべきです」と記載されています。

先ほど例にあげたザルティア錠の比較試験では**プラセボ群は３０４例**、**実薬群は３０６例**となっておりプラセボ群の例数としては十分すぎると思うのですが最小二乗平均値が利用されていました。

ザルティア錠の場合は４週、８週、１２週で評価をしていますが、週を追うごとに**患者数が減少**しています。別の最小二乗平均値の資料を見てみますと、患者数の相違も関連してくるような記事がありましたので、プラセボ群の相対的な数の大小だけでなく患者数の脱落も最小二乗平均値が利用される理由になっているようです（この部分は私の理解不足です）。

## 4.まとめ

要するに結果を考察するにあたって、真実の値をねじ曲げているような**要因をできるだけ排除**する手段として用いるのが最小二乗平均値の考え方と言えるでしょう。

平均値には、その他にも**算術平均値、幾何平均値**と言われているものがありますが、いずれの場合も計算式は「総和÷総数」なので、どのような平均値であろうと**一般の平均値**（算術平均値）と同様に考えておけば間違いは無いだろうと思います。

以上

## 165）「あくまで個人の感想です」を統計学的に考えると　　（2016 年 1 月 16 日）

「あくまで個人の感想です」というフレーズは健康食品や健康器具の紹介の時によく出てくるフレーズですが、メーカーがその効果が出なかった時のための言い逃れフレーズとの批判もあります。しかし、前向きにとらえて実際にはどれくらいの効果があるのだろうか？という話題を**非科学的に検証**するのが今回の企画です。

### 1. 平均値や標準偏差をおおまかに類推する方法

**資料①**の内容を転載する形になりますが、ある集団（データ）の特徴を示す時、その**代表者**を**平均値**、その集団の個々の**バラツキ具合**を**標準偏差**で現わします。それぞれの値を求める式があるのはご存知の通りですが、ここではその**式を使わずに**、ある集団の平均値と標準偏差を大胆にも求めてみます。

例として正規分布をする日本人男性の**身長の平均値**と**標準偏差**を類推します。周囲を見渡して身長の**平均値**を**１７０ｃｍ**と見当づけます。更に身長の**範囲**を考えて、これよりもちょっと低い（高い）人は低い（高い）人になるような身長を考えます。それぞれ１６０ｃｍ、１８０ｃｍ位でしょうか？**振れ幅は±１０ｃｍ**になります。更に**振れ幅を２倍**にして**１５０ｃｍから１９０ｃｍ**を考えます。１５０ｃｍより低い、または１９０ｃｍより高い人は**１００人中何人もいない**ようです。そこで**振れ幅を７割**程度に修正して、±７ｃｍとした１６３ｃｍ～１７７ｃｍの間を考えると**かなりの人（６８%）**が入りそうです。更に２倍の振れ幅にした１５６ｃｍ～１８４ｃｍを**外れる人**は**１００人中数名（５%未満）**位がいそうです。そこで**７ｃｍを標準偏差**と考えると、**イメージ（波線部分）**が**正規分布の概念、つまり（　）の%と合致**します。集団の平均値や標準偏差もある程度の予想ができるわけです。以上のようにここでは、実際のデータが無くても**ざっくりとした推測**ができそうだという事を示しました。

### 2. 特定保健用食品（とくほ）の効果について

先日、新聞を見ていましたら**「かつお節オリゴペプチド」**の臨床試験のグラフが掲載されていました（右図）。いわゆる「**血圧が高めで気になる方**」用の食品「**とくほ**」です。掲載記事**のみ**ですとはっきりしない部分もありますが、下記のことが分かります。

被験者：正常高値者、Ⅰ度、Ⅱ度高血圧者３０人
方法：摂取無しを対照群としてペプチド摂取群と**収縮期血圧**で比較
結果：８週間の観察で２週目より有意差（$p<0.01$）をもってペプチド群の収縮期血圧が減少。

グラフには標準偏差が記載されていませんが、**「結果に個人差あり」**と記載されています。どれだけの個人差があるのでしょうか？ここに示されたデータだけでその個人差を大胆に類推してみましょう・・・というのがこの項の目的になります。**平均値の差の検定**になるので、検定には「**対応がないｔ検定**」が利用されたと**仮定**します。さらに下記のような**仮定**を設定します（仮定ばかりが多くなるのが本ニュースの**非科学性**の理由です）。

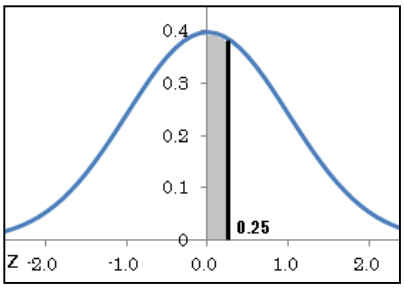
①対照群３０人、ペプチド群３０人で比較試験を行ったとする。つまり自由度は５８とします。
　☛１５人ずつにして合計３０人にしている可能性もありますが、とりあえず全６０人で
②ｐ値が＜０．０１なので、ｔ分布でｐ＝０．０１、自由度５８のｔ値は約±２．４となります。
③有意差があるので、検定の統計量は±２．４よりも絶対値が大きくなるはずですが、ｐ＝０．０１に限りなく近い有意差として**統計量を±２．４**とします。

ここから、実際の統計量算出の**逆算**をしていきます。統計量ｔ値は下記の１式で算出されます。

ｔ値＝（ペプチド群の平均値－対照群の平均値）/√[(1/30+1/30)×不偏分散]　　１式

ペプチドの食べ始めのころの「**血圧が高めの方**」の平均血圧を**１４５**と**仮定**しておきますと、２週間後の各平均値はグラフから**対照群１４２．５、ペプチド群１３０**と読み取れます。１式は、

－２．４＝（１３０－１４２．５）÷√(0.067×不偏分散)　となり、さらに計算を続けると
不偏分散＝４０４．９　になります。さらに、この不偏分散を求める式は下式になるので
不偏分散＝1/[(30-1)+(30-1)]×[(30-1)×ペプチド群不偏分散+(30-1)×プラセボ群不偏分散]　から
の　４０４．９＝０．５×(ペプチド群不偏分散+プラセボ群不偏分散)　となって、
「ペプチド群不偏分散」+「プラセボ群不偏分散」＝８０９．８　　となります。
ここでペプチド群とプラセボ群の**不偏分散には、違いがないと再び大胆に仮定**します
すると、それぞれの不偏分散は＝４０４．９　になります。
**標準偏差(SD)**は**不偏分散のルート**の値なのでＳＤ＝２０．１となり、下記のようになります。
対照群の血圧は１４２．５±２０．１　　ペプチド群の血圧は１３０±２０．１
ペプチドを飲んでいる人の血圧が**正規分布**をするならば血圧が**１１０から１５０**の間に**６８%の人**が入っていることになります。血圧が「**１３５未満の人を効果あり**」と定義すれば、血圧が１３５以上の人の割合は正規分布表から




z=（１３５－１３０）÷２０．１≒**０．２５**より大きい範囲で、右図の右半分の網掛け部分(全体の約１０%)を除いた白い部分になります。それは全体の約４割となるため、血圧１３５未満の人は全体の約６割になります。
つまり特定保健用食品を食べて**何らかの降圧効果を実感する「血圧が高めの人」**は全体の**約６割**はいるという計算になります。それにしてもアムロジピンやカンデサルタン等の降圧剤が収縮期血圧を１０～２０mmHg 下げるという臨床試験結果とほぼ同等の作用を持っていることになり、「とくほ」のデータは**にわかには信じられない**データでもあります（もっと試験背景を調べた方が良いのかもしれませんが、ここではそれを無視して話を進めます）。

### 3.「あくまでも個人の感想です」

一般に「健康食品」は「とくほ」以上の効果は無いと考えられます。「(効果は)あくまでも個人の感想です」と言っても、いわゆるプラセボ効果でそう思いこんでいるだけかもしれません。オープン試験とも言えない**主観的な評価**なので、「健康食品」は「とくほ」より**プラセボ効果が強く出る**可能性が十分に考えられます。どれだけ効果が「とくほ」より劣っているかを推測するのは難しいので、プラセボ効果がどれくらいあるかを推測してみます。
たまたま近くにあった薬の資料を利用します。前立腺肥大に伴う排尿障害治療薬「ザルティア錠®」の治療効果は IPSS という排尿障害の点数評価方法でみているのですが、この方法は**患者の主観がかなり入る方法**で、元の状態を０とした場合、治療薬の効果が－５．４点と減少した一方でプラセボも－３．９点まで減少しています。**主観的な要素の強い評価方法**を使うと二重盲検法では**プラセボの効果が強くでた**と考えられます。ましてや「健康食品」の場合は**利用者の思いこみ**が**強く反映**されると考えてよさそうです。そこで、ザルティア錠の結果を利用して、つまり３．９÷５．４≒**０．７２を思いこみ効果**だと考えます。すると**本当に効果**がありそうな比率は**０．２８**となります。
「とくほ」では服用した人の６割近くに何らかの効果ありという結論になりました。「健康食品」でも同様に６割の人が「なんらかの良い効果がありました」と評価した場合に、その７割近くがプラセボ効果になるので本当に効果のあった人は０．６×０．２８≒０．１７となり、実質的な効果は**２割未満**の人にしか出ないと推測できます。というわけで、**あくまで個人の感想です**が、「**とくほ**」の有効率は約**６０%前後**、**「健康食品」**の有効率は**２０%未満**という結論にしました。
冗談みたいな**非科学的**な話を続けましたが、これから先を検証するのが**科学**になるわけです。

（おわり）

資料①：山村重雄ら著：添付文書が読める統計学．じほう（2015 年）89-90ｐ

## 164）国民医療費と来年以降の保険薬局の動向など　(2015 年 12 月 25 日)

今日はクリスマスですが、喜んではいられないような内容のプレゼントになります・・・

### 1. 国民医療費は、およそ４０兆円

**１年間**で国民が使う**医療費の総額**は２０１３年で、およそ**４０兆円**でした。高齢化に伴い、１年で約１兆円ずつの増加がありますから２０１５年は約４２兆円になると思われます。

仮に４０兆円もの医療費を全国民１億２千万人が自腹で払うとなると、一人あたり年間約３３万円の医療費を支払うことになります。もちろん国民全員が病人ではありませんから、実際にはもっと高額な医療費になります。すると当然、受診抑制などが出てきて、治療が遅れ、重症化する場合も出てくるでしょう。

そのような**医療費の負担を少しでも軽減**して医療にかかりやすくする制度が**国民皆保険制度**であり、**公費制度**になります。**憲法第２５条**では、**国民の権利**として「健康で文化的な最低限度の生活」が保障されており、また**国の義務**として「すべての生活部面について公衆衛生の向上及び増進」を定めています。国民皆保険制度は、まさに憲法第２５条を具現化したものと言えるでしょう。

### 2. 医療費の財源のうち、保険料は約４９％

４０兆円の医療費のうち、**約４９％**の２０兆円近くが国民や企業から徴収する**保険料**で構成されています。次いで**２６％**の**国税**(正確には国の予算)、**１３％**の**地方税**、**１２％**の国民の**一部負担金**になります。医療費の財源は保険料ばかりではなく**税金も約４割**を占めているわけです。つまり、**医療費の増加**は保険制度のみならず国や地方の**税制にも大きな影響**を与えることになります。

### 3. 今後の医療費増加で、手つかずなら２０２５年には５４兆円になる

２０２５年とは**団塊の世代**が後期高齢者の始まりである**７５歳**になる年です。団塊の世代とは**１９４７年から１９４９年の３年間**に生まれた人達を意味する言葉で、戦後のベビーブームを反映した人口比率の高い世代になります。正確には**７５歳になりきった年**が**２０２５年**といえます。

その時、**６５歳以上の高齢者**の全人口に占める割合は**３０％**で、その後、高齢者人口の緩やかな増加をみた後、**高齢者の絶対数**は**２０３５年付近から減少**し始めます。しかし、総人口も減少してくるので高齢者の比率は**２０６０年付近**まで緩やかに上昇して**３９．９％**に達します。

そのような背景がありますが、医療経済の世界では**２０２５年をターゲット**にして様々な目標が立てられています。最近では、２０３５年には大病院の門前薬局を無くす等と言う計画案も出されていますが、ともあれ**２０２５年時点**での医療費を**４８兆円近くまで抑制**するべく様々な政策が現に取られ、これからも新たに取られようとしています。

### 4. 国の一般会計予算も増え続けて２０１６年度案では９６兆７千億円に

**２０１３年**の国の一般会計予算は**約９２兆円**でしたが、その３年後には４兆円もアップすることになりました。背景には前述したような医療や介護を含めた**社会保障費の増額**や国防費の増額などがあります。約９６兆円の予算の内、**税金**で約５７兆円(**約６０％**)を、**国債**で約３４兆円(**約３５％**)を当てようとしています。その一方で国の財政は**赤字経営**で、赤字を埋め合わせるための国債も毎年のように発行していますから、**２０１５年度末**の**国の借金**は総額**１，１６７兆円**になるとの見通し(財務省)がされています。一般の会社ならとっくに倒産しています。

### 5. 保険薬局の調剤報酬の薬剤料：技術料比は約３：１

**２０１４年度**の数値になりますが、医療費約４０兆円のうち、保険薬局の**調剤**に関する医療費は**７．２兆円**、うち**薬剤料**は**５．４兆円**、**技術料**は**１．８兆円**になります。ちなみに**医療機関**の診療報酬の**薬剤料：技術料比**は**２：８**と調剤報酬とは**真逆の比率**になっています。

## 6. 全国の保険薬局の数は約５７，０００店！一方でコンビニは約５０，０００店

１９９０年代半ばより急速に増えだした保険薬局数は、いつの間にかコンビニエンス・ストアの数を抜いてしまいました。そこで保険薬局が**どれくらい稼ぎだしているか**を試算してみましょう。

薬価差益を追求できる大手のチェーン薬局も存在しますが、それはゼロと仮定します。すると前項の**技術料１．８兆円**が、丸々、保険薬局の**利益収入**となります。１日平均１．５枚程度の処方箋受付のドラッグチェーン店もありますが、ざっくりと５７，０００店で割ってみると、**１薬局**あたり**月２６３万円**の収入とはじき出せます。

**年間**約**７億８千万枚**の処方箋が発行されていますので、概算すると**１薬局**あたり**１日平均５０枚**の処方箋を受け付ける計算になります（１月当たり２３日営業日）。

営業時間にもよりますが、この枚数を薬剤師２名、事務員１名で切り盛りするとして、人件費、社会保険、光熱費、通信費、リース料、減価償却費、借地料、患者サービス用費などを**合計した経費**が**月２６３万円で十分か**という話になります。うまくやりくりすれば**十分な金額**でしょう。つまり余剰がでます。これを**チェーン店舗展開**して１０店程度持てば**盤石な儲け**が得られます。

医療と商売を混同していると、この利益に目を付けて**一部上場**を目指してしまうチェーン薬局が出てくるのもうなずける所です。国が「**医療機関を民営化する**とどうなるか？」という課題を**保険薬局で試している**のではないかとさえ思ってしまいます。保険薬局は営利企業ですから利益を得て、それをどのように運用しようが、法外な社長の給料にしようが、一部上場にしようが自由なはずです。しかし、**得られた収入**は、2）でも書いたように「一部上場した保険薬局」とは縁もゆかりも無い人達が支払っている**保険料**や**税金**で構成される**公的な金**です。個人の見解ですが、公的な金を自分の懐に入れているようで、どうも合点がいきません。得た利益分は企業努力で価格交渉して得た薬価差益だと言っても、金に色は付けられないのでやはり納得できません。

## 7. 保険薬局は「儲け過ぎ！」との批判と苦しくなる薬局経営

昨年あたりから今年にかけて**医薬分業の見直し論**が盛んに出ています。その中では医薬分業が真に患者の役に立っているのか、医療費の抑制になっているのかが問われています。薬剤師不足問題から発生したような薬歴未記載問題等も批判の火に油を注いだ形になってしまいました。

**２０１６年**の調剤報酬改定では**かかりつけ薬局・かかりつけ薬剤師機能の強化**が織り込まれる予定です。**２０２５年まで**には**全薬局のかかりつけ薬局化**、**２０３５年まで**には**大病院前の門前薬局の地域への移動**なども計画されています。

それと同時に儲け過ぎの薬局が持つ内部留保を外に吐き出させるという政策もとられるようです。つまり、立地条件の良い薬局の**基本料の減額**が前回の改定に引き続き行われる見込みです。

病院にしろ保険薬局にしろ厚労省(バックに強力な財務省の存在)が決めた**診療報酬に沿って運用**しています。厚労省が決めた**規則通りに動かないと経営が破たん**してしまう恐れすらあります。

**２０１８年**には「医療計画」、「診療報酬」、「介護計画」、「介護報酬」の**四つの見直しが同時**に行われます。**２０１８年の改定**では**２０２５年を見据えた大胆な改定**が見込まれており。**２０１６年の調剤報酬改定**では、その**２０１８年を見据えた**ある一定規模の改定が見込まれています。

医薬分業が進んだ今、政策的には、これまでのようには**利益が出ない**方向へと誘導され、対する保険薬局は**経営的に強い体質**になれるような**舵取り**を今からする必要があります。言い換えれば**素人**でも出来ていた経営から**玄人好み**の経営に転換する時期になると言えるでしょう。

（終わり）

## 163）ブドウ酒の話　(2015 年 11 月 26 日)

今でこそ医療の世界でブドウ酒を見かけませんが(私だけか？)、私の若い頃は「**ワインリモナーデ**」や「**ブロンプトンカクテル**」という処方の中で**ブドウ酒**が使われていました。日本薬局方にもブドウ酒があるくらいです。

「**ワインリモナーデ**」は**食欲増進剤**として単シロップとブドウ酒を組み合わせて調剤されていました（これは今も調剤されているかもしれません）。

「**ブロンプトンカクテル**」は塩酸モルヒネ末と単シロップとブドウ酒を組み合わせて**癌性疼痛用**に使われていました（これはさすがに過去形でしょう）。

ＭＳコンチン錠が発売される前の時代、癌性疼痛にモルヒネが有用であるという事は既に分かっていましたから、持続効果の短い**モルヒネ**を１日６回とかの**頻回で投与**していました。寝る前は二倍量にして睡眠中の痛みにも対応させようともしていました。その頃に盛んに処方されていたのが「**ブロンプトンカクテル**」でした。イギリスのブロンプトン病院で開発された処方だったと記憶していますが、原処方では**エタノール**の原液が配合され**防腐**的意味合いであったと思います(薄くなるので効果は不明)。

日本では何故かブドウ酒になっており、最終的なエタノール濃度は更に低くなるため、防腐効果があるのか疑問に思ったこともあります。やがてブドウ酒抜きのブロンプトンカクテルつまり**モルヒネ液**が処方されるようになりました。モルヒネの１日２回製剤や１日１回製剤も出てきた昨今、何回も飲む必要があるブロンプトンカクテルは処方されなくなっていることでしょう。今は昔の話となりました。

ところで、前号で紹介した**日本酒**も私がかつて勤務していた大学病院では処方の一環として使われました。日本酒は局方ではありませんが、漢方薬を煎じる浸煎剤室に置いてありました。煎じ薬の１つに「**瓜呂薤白白酒湯**」というのがあります。狭心症様症状や心臓性喘息に利用されるのですが、**瓜呂仁**と**薤白**という二つの生薬に**白酒（日本酒で代用）**と**水**を入れて煎じます。入院患者さんに薬剤部で煎じて出していたのです(沸騰させてしまうのでアルコール分はほぼ無くなっていたはずですが)。

ちなみに酒には「**気を巡らして寒を防ぎ、臓器を暖め、他の薬の効能を高める**」作用があるとされます。さらに**当帰芍薬散**という漢方薬がありますが、原典では煎じて服用する漢方薬ではなく構成生薬をすり潰して粉にしたものを「**酒服する**」とあります。私の大学病院時代にも当帰芍薬散の構成生薬を粉末化し、くだんの日本酒を投薬ビンに入れたものを添えて入院患者さんに交付したことがあります。当帰芍薬散は、陰証かつ虚証の方に処方される漢方薬なので酒と共に服用するのにも意味があるのでしょう。少しでも酒を薬に関連付けさせようとしましたが、ここまでが限界のようです。本題に入りたいと思います。

### 1. ブドウ酒とは

原料に**葡萄の実**が利用されますが、基本的には日本酒と同様の反応が利用されます。つまり、

**ブドウ糖　→　エチルアルコール　＋　$CO_2$**

日本酒の造り方と違うところは、日本酒が「麹菌による**糖化**」と「酵母によるアルコール**発酵**」という**２段階の反応**が必要だったのに対し、ブドウ酒の場合は「酵母によるアルコール**発酵**」の**１段階だけ**で良いという点です。

つまり、葡萄の**実**の中には元々豊富に**ブドウ糖が含まれている**ため、日本酒の時の**米**のようにデンプンをブドウ糖に変換する**糖化の過程が不要**なのです。

### 2. 葡萄作り

**良いブドウ酒**には**良い葡萄**が必要になります。品種としては食用より**実**が**小**さく、**皮**が**厚**く、**甘**みと**酸味**の**強い**ものが適するとされ、さらに葡萄が育つ**土壌**や**気候**などが複雑に味に影響してくるとされています。それが世界各地で様々な風味のブドウ酒が生産されている理由になります。

### 3. 一次発酵

葡萄の**実の表面**には**天然の酵母**が付いています。その酵母が実を搾って出てきた果汁に含まれるブ

ドウ糖を**アルコール発酵**します。天然酵母を利用する方法は古くからの方法ですが、安定な発酵をさせるために別に**培養した酵母**を加える方法もあります。この最初の発酵を**一次発酵**と呼びます。

発酵過程全般に言えることですが、できるだけ**酸素との接触を避ける**必要があります。これは雑菌などが混入して腐敗状態になったり、酸味が強くなるのを防止する意味合いがあります。そのために、**酸化防止剤**が加えられます。亜硫酸ガスやピロ亜硫酸カリウムが添加されます。

ワインにも種類がありますが、一次発酵の前の段階で区別されることになります。

①**赤ワイン**：品種として黒葡萄や赤葡萄を利用して**実を丸ごと**アルコール発酵させてできたもの。

☛**タンニン**成分が含まれる果皮成分の多い赤ワインでは**渋み**の味わいが強くなります。

②**白ワイン**：白葡萄を利用して**果汁のみ**をアルコール発酵させてできたもので、渋みは少ない。

③**ロゼワイン**：赤ワインと同様の発酵をさせて途中で果皮を抜いたり、白葡萄を皮ごと発酵させたりと**いくつかの方法**がある。

**4. 二次発酵**

目的の発酵具合になった時に液体と固体成分を分離します。この際、**自然と流れ出た液体**を利用する方法と**固形物から搾りだす**方法があり、自然と流れ出た液体は高級ワインとして出回ります。

搾りだされた液体はタンクや樽に移されて**熟成**させます。熟成期間は数十日から数年と様々で、熟成期間中に底に貯まる滓は随時除去していきます。

**5. 沈殿物の除去と瓶詰**

熟成が終わったワインの酵母の働きを止めるために、沈殿している酵母やその他の沈殿物を**遠心分離**や**ろ過**などで除去します。その他、酵母の働きを止める方法としてワインを**加熱**するやり方もあります。その後、ガラス瓶などの容器に詰めコルクで栓をして出荷します。

以上がブドウ酒の製造の概要ですが、実はもっと奥深いものがあるようですが、略します。

**【補足：その他の酒についても気になるので簡単にまとめました】**

**①ビール**

ビールは日本酒と同様に「**デンプン→ブドウ糖→エチルアルコール**」の流れで造られる醸造酒になります。デンプン源は**大麦**と大麦を発芽させた**麦芽**で、麦芽から産生される**アミラーゼ**が**大麦**のもつ**デンプン**を**ブドウ糖**に変えます。発酵する前に麦芽の成長を止めるための**焙煎**をします。この焙煎温度や時間によって**ビール独特の色合い**が出てきます。ブドウ糖からエチルアルコールの変換に利用されるのが**ビール酵母**になります。**ホップ**は**風味付け**や**保存性**のために加えられるつる性植物の花の部分になります。現在、某メーカーがホップの違いでできる利き酒セットの提供をしていますね。

**②蒸留酒**

日本酒等はアルコール発酵を利用した**醸造酒**と呼ばれる酒です。利用される酵母の種類にもよりますが、酵母は自ら作り出したエチルアルコールにより**２０%付近**の濃度で**活動停止**もしくは**死滅**します。従って、普通の酵母利用の酒では**２０%以上の酒は造れない**道理になります。

**蒸留酒**は醸造酒を**蒸留**してさらに**アルコール濃度を上げた酒**といえます。詳しい製法はスペースも無いので書きませんが、種類には次のようなものがあります。（　）内はブドウ糖の原料。

**ウイスキー**（大麦、ライ麦、とうもろこし等）、**ウオッカ**（ライ麦、グレーン、甜菜、フルーツ、ジャガイモ等）、**焼酎**（米、麦、サツマイモ、そば等）、**コニャック**（葡萄）

（おわり）

## 162）日本酒の話　(2015 年 11 月 26 日)

☆今回は薬とは関係のない話になります・

普段から慣れ親しんでいる日本酒ですが、細かい事を知らないまま飲んでいたりします。そこで今回は私なりに細かい事をまとめてみました。日本酒通の友人から、すぐにクレームがきそうな内容なので修正版が出ると思いながら読んでみてください。

### 1. 日本酒の定義

酒類は酒税法により一括に規制がかかっており、アルコールが容量%で１%（1 度）以上の飲料が酒類として扱われます。日本酒は酒税法上、「**清酒**」の分類となりアルコール度が**２２度未満**のもので、三つのものが定義されています。その中で代表的なものは「**米、米こうじ、水**を原料として**発酵**させて、**濾したもの**」になるでしょう。

### 2. エチルアルコールの生合成

酒のアルコールは**エチルアルコール**ですから、日本酒の作り方≒エチルアルコールの作り方になります。工業的にではなく自然界でのエチルアルコール合成が酒造りの基本になります。

反応過程の一部を紹介すると、米の炭水化物(**でんぷん**)が消化酵素(**アミラーゼ**)により**ブドウ糖**になり、そのブドウ糖が解糖系で**ピルビン酸**にまで代謝されます。更にピルビン酸はアセチルＣｏＡとなってＴＣＡ回路に入り、電子伝達系を利用してＡＴＰというエネルギー物質を大量に作り出します。またピルビン酸から**乳酸**へ行く経路もあり、乳酸は筋肉疲労の際など筋肉痛の誘発物質としても、ビグアナイド系糖尿病薬の乳酸アシドーシスの原因物質としても知られています。

一方、ある種の**酵母**は**ピルビン酸**から**エチルアルコール**へ変化させる経路を持ち、これを**アルコール発酵**と呼んでいます。つまり、自然界で醸し出される酒は、この原理によってできた酒になり日本酒を含めた酒類は、この自然界の原理を利用して作られています。

### 3. 日本酒の造り方の概略

日本酒の原料の１つは米でしたが、**米の中**には出発物質としての**でんぷん**が含まれています。そこで、第一段階として、でんぷんを加水分解させてブドウ糖にする過程が必要になります。その働きを担うのが**麹(ｺｳｼﾞ)菌のアミラーゼ**になります。第二段階で、そのブドウ糖を**酵母のアルコール発酵**によりエチルアルコールにまで代謝させるわけです。普通ならば第一段階を実施した後に第二段階に進んでいくのが道理ですが、日本酒の場合は第一段階と第二段階の過程を同時に１つのタンク(もしくは樽)の中でやってしまいます。

#### ①精米

収穫して脱穀され籾殻が除かれた米が**玄米**ですが、玄米の外側には蛋白質、脂肪、無機質などが多量に含まれています。これらが酒造りの最初から混入していると日本酒の味、香り、色に悪影響を与えてしまいます。いわゆる**雑味**が強くなります。

そこで、それらの雑味成分を除くために、玄米の外側を削り取る**精米**という作業をします。**精米率**の高いものほど雑味が少ない旨みのある酒になります。さらに水に漬け、吸水させてから蒸します。この吸水作業は削られた米が壊れないようにと気を抜けない作業になるようです。

#### ②米麹づくり

まずブドウ糖の作成を効率良く進めるために麹菌を大量に増殖させた**米麹**を造ります。先ほどの**蒸した精米**を冷やしてから**麹菌**をふりかけます。麹菌は米のでんぷんをブドウ糖に変換させエネルギーを得ながら**繁殖**していきます。麹菌が反応しだすと熱が出過ぎて、麹菌の繁殖自体が止まるため、**切り返し**という攪拌作業をして温度を調整しながら麹菌を増やしていきます。

#### ③酒母づくり

次にアルコール発酵を効率良く進めるために**酵母**を大量に増殖させた**酒母**を作ります。**酵母、水、米麹、蒸し米**を混ぜあわせて酵母の増殖を促します。酒母は**酛(もと)**とも呼びます。

この時、余計な**雑菌の増殖を抑える**ために反応の場を**酸性**にします。そのために酒蔵に棲息する天然の**乳酸菌**が生成する**乳酸**を利用したり、外から製品の乳酸を投入したりします。

**④もろみづくり**

ここからが本格的な日本酒造りの開始で、**酒母**を専用の大きなタンクに移し、さらに**米麹、蒸し米、水**を加え反応させます。この専用タンクの中で、麹菌が米のデンプンをブドウ糖に変化させ、酵母がブドウ糖をアルコールに変化させるという同時反応が本格的に始まります。この時、発酵をスムーズに行わせるために米麹や蒸し米は３回に分けて入れます。これを**三段仕込み**と呼びます。また、ここでできた発酵中の液体を**もろみ(醪)**と呼びます。

酵母が行う反応は『$C_6H_{12}O_6$(ブドウ糖)→$2C_2H_5OH+2CO_2+2ATP$』となりますが、もろみ造りの際に**泡立つ**のは、この時の**二酸化炭素**になります。

**⑤「搾り」と「ろ過」**

もろみ(醪)は専用の袋に入れられて搾られます。この時の搾り汁が**酒**、残ったカスが**酒粕**になります。搾り立ては米カスや酵母等が混じっているので、更に**ろ過**してきれいにします。

**⑥「火入れ」と「貯蔵」**

ろ過しても酒に残ってしまう酵母や酵素により**反応が更に進んで味が変わる**可能性がありますので、酒質の安定と殺菌の目的で**火入れ**という**低温加熱**(65℃前後)処理をします。その後、半年ほど貯蔵用のタンクに入れておくと甘味や旨みが増していきます(**熟成**と呼ばれます)。

**⑦瓶詰め**

出荷時に酒質を整えるために何本かのタンクの酒を**調合**したり、決められたアルコール度に合わせるため**加水**してから、もう**一度、火入れ**殺菌をして瓶詰めにして出荷します。

**4. 日本酒のいろいろ**

日本酒造りの大まかな工程は以上ですが、途中の手間などで色々な酒の名前が出てきます。ここでは、酒造りの工程に沿って日本酒の説明をしてみます。

- **吟醸酒**：精米率が**５０～６０%以下**(①)。**低温**でじっくりと発酵する(④)。**吟醸香**と呼ばれる独特の香りがする。酒に含まれる**エステル**成分に由来するとされフルーティな香りを醸し出す。醸造用アルコールが添加される。外からエチルアルコールを加えるとエステル成分が溶け込みやすくなり純米吟醸酒より香りや味わいが引き立つ場合もある。醸造用アルコールは焼酎の一種で品質を保ち、味わいを深める役割がある一方で安上がりの酒を造るための役割もある。
- **大吟醸酒**：精米率が**５０%以下**(①)。**低温**でじっくりと発酵する(④)。吟醸酒より、香りが華やかで、味わいも深い。醸造用アルコールが添加される。純米大吟醸酒より香り等が引き立つ場合があるのは吟醸酒での記載の通り。
- **純米酒**：純米酒とは**米と米麹と水だけ**から作られた酒で、通常の工程で造られた**醸造用アルコール無添加**の酒(定義そのもの)。精米率が**７０%以下**。醸造用アルコールが無添加の吟醸酒を**純米吟醸酒**、同じく大吟醸酒の場合を**純米大吟醸酒**と呼ぶ。純米吟醸酒が旨いのか、吟醸酒が旨いのかは、酒造メーカーごとで風味が異なるのと個人の好みもあるので何ともいえない。
- **特別純米酒**：精米率が**６０%以下**。通常の工程で作った酒で**醸造用アルコール無添加**のもの。
- **本醸造酒**：精米率が**７０%以下**。通常の工程で作った酒で**醸造用アルコールを添加**したもの。
- **特別本醸造酒**：精米率が**６０%以下**。通常の工程で作った酒で**醸造用アルコールを添加**したもの。

**ー以上の酒**では**米麹の割合が１５%以上**になっているー

- **普通酒**：上記以外の日本酒。精米率が**７０%前後**のもの。生産コスト削減のために醸造用アルコールを入れたり、糖類、酸味料、調味料等も加える場合あり。安く飲む際にはこれ。

・**生酒**：**火入れを一切行わない**もので搾りたての新酒(⑤)をそのままで出すもの。本当の生になるが、多くの生酒表示の酒は実際には生貯蔵酒が多いとされる(つまり１度は火入れをしている)。
・**生貯蔵酒**：生のまま冷蔵貯蔵しておいて出荷の**瓶詰め直前に火入れ**するもの(⑦)。
・**生詰め**：タンクに**貯蔵される直前の火入れ**をするが(⑥)、瓶詰め直前の火入れ(⑦)をしないもの。
・**ひやおろし**：冬から春に造られ、**火入れ**をして貯蔵された酒(⑥)が、**秋も深まり涼しく**なり瓶詰め時に**火入れをせず**に出荷できるようになったもの。最後の火入れをしないので、ほどよく熟成した味をそのまま楽しめる。生詰めの１つ。
・**原酒**：**搾った時のまま**のアルコール度数で出される酒で、加水で度数を調整していないもの(⑤⑦)
・**にごり酒**：もろみを搾って濾す際に(⑤)、目の粗い袋などを利用すると**もろみの成分が一部混入**してにごった酒になったもの。火入れしないタイプは反応が進みやすいので賞味期限が短い。
・**山廃造り**：酒母を造る作業の１つ(③)。酒母を造る際に乳酸を加える所で、現代では乳酸の製品を投入するが、江戸時代は酒蔵に自然に存在している乳酸菌を利用した。乳酸菌が付着しやすいように精米や米麹をすり潰して、乳酸菌が付着するのを待ったが、このすり潰す作業は重労働で「**山卸(やまおろし)**」作業と言った。この山卸をして酒母を造る方法を「**生酛(きもと)造り**」という。その後、麹菌の酵素を水に溶かし出して利用するとすり潰す手間が省け「山卸」をする必要が無くなった。その方法を「**山卸**」を「**廃止**」した「**酛造り**」、略して「**山廃造り**」と呼ばれるようになる。現在のような「乳酸」の液体を投入する方法を「**速醸酛**」と呼ぶ。酒母ができる迄、速醸酛は約２週間、生酛や山廃酛は１カ月かかるが生酛や山廃酛の方が味わいがあり味に幅があるとされ、現在でも手間はかかるが、山廃仕込みの酒は流通している。
・**発砲日本酒**：発泡性のある日本酒で二酸化炭素が溶存している酒。アルコール発酵が止まっていないもろみ(④)の段階で、瓶詰にして**瓶内発酵**をする方法と外から**二酸化炭素を封入**する方法がある。瓶内発酵の場合は濁りの除去や反応の止め具合に技術が必要とされる。
・**特撰、上撰、佳撰**：簡単に言えば、昔の**特級酒、一級酒、二級酒**に相当するもので、各酒造会社が独自の基準で消費者に区別しやすいようにランク付けしたもの。

## 5. 日本酒に味わいを与える要素

酒造りに利用される麹菌や酵母はいろいろな酵素を持っていますので、実際にはそれらの酵素も作用して発酵過程で**有機酸**や**アミノ酸**などが生じて日本酒**独特の味わい**を出します。

日本酒に利用される米は**酒米**と言って、雑味の元になる蛋白質や脂肪が少なく、でんぷん質を多く含む**米粒の大きなもの**が選択されるため、一般的な**食用米**は**利用されません**。

・**日本酒度**：日本酒の**甘辛の目安**。水の比重を０として**酒の比重**を数値化したもの。**糖分やエキス分**が多いほど重くなるので（－）になり、濃厚で甘く感じます。糖分やエキス分が少ない酒ほど軽くなり（＋）になり、淡麗で辛く感じるとされます。味わいは**酸度との兼ね合い**で変わります。
・**酸度**：酒の味に**酸味や旨み**を与える**有機酸**（乳酸、コハク酸、リンゴ酸など）の量を現す数値。酸度が高いと甘みが打ち消されて辛く濃く、酸度が低いと甘く淡麗に感じるようです。
　☛麹菌や酵母は解糖系で乳酸、TCA 回路でコハク酸やリンゴ酸などの有機酸を生じる。
・**アミノ酸度**：**アミノ酸の量**を現わす数値で酒の**コクの指標**になります。酒米も蛋白質を全く含まないわけではないので、日本酒には約２０種類のアミノ酸も含まれています(微生物自体の蛋白質も関係していると思いますが)。

【参考資料】いろいろな酒造メーカーさんのホームページ

（終わり）

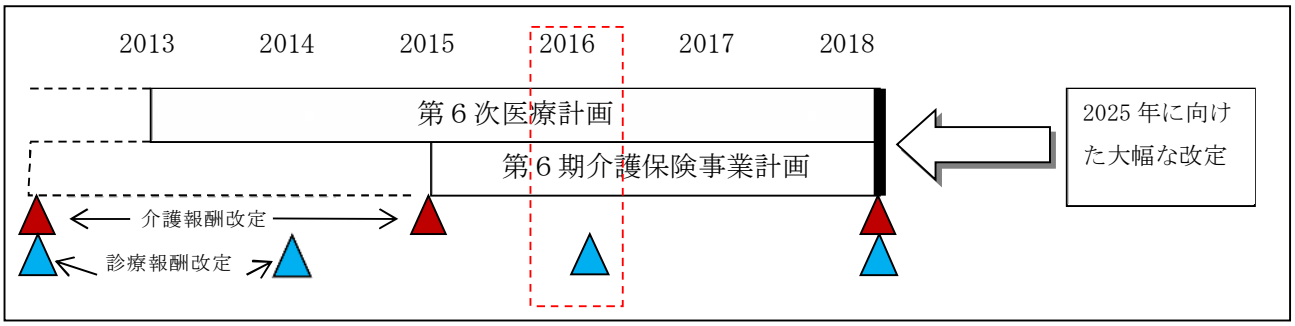
## 161）２０１６年調剤報酬改定　（2015 年 11 月 9 日）

昨年から政治的に保険薬局に対する様々な批判や要求が求められている印象がありますが、つい先日（１０月２３日）発表された**厚生労働省**の「**患者のための薬局ビジョン**」の概念は、これからの保険薬局の方向性を示すもので、来年の調剤報酬改定の概念的な基盤となるものでした。さらに１週間後の１０月３０日に発表された**財務省**の「**診療報酬改定試案**」では具体的な数値も出されており、特に門前薬局と言われている薬局の管理者や経営者にとってはかなりの衝撃であったろうと思います。

具体的な調剤報酬点数に関しては今年末から来年始めにならないと分かりませんが、現在入っている情報などから、おおまかな傾向を考察してみたいと思います。

### 1. ２０１６年改定は２０１８年の大規模改定の序章

我が国の医療・介護は、それぞれの計画の策定と報酬の策定の４本柱でなりたっています。医療計画は５年単位、診療報酬は２年単位、介護の計画と報酬は３年単位で改定が行われています。そして、**２０１８年**は、その**４つの改定が同時に実施**される年にあたります。来る**２０２５年を前にした大事な年**でもあるわけで、**抜本的な医療・介護改定**が行われるはずの年です。




そして、来年の２０１６年改定は、２０１８年改定に向けたステップとなる改定となると予想されています。保険薬局がそれに巻き込まれるのは必至です。

そのキーワードが「**財政の健全化**」と「**患者本位の医薬分業**」になります。

### 2. 患者本位の医薬分業に向けて

本格的な医薬分業が進み始めて、地域格差はありますが約２０年になります。この間、たびたび言われてきたことが「**患者負担に見合ったメリットを患者に与えているか**」でした。今年３月の規制改革会議でも「**医薬分業が患者のメリットにつながっていない**」点が指摘されて、６月には「**かかりつけ薬局の要件**」を明確にし、かつ「**薬局全体の改革の方向性**」について検討されることになりました。

厚生労働省から９月には「**健康サポート薬局**」に関する試案が出され、さらに１０月には「**患者のための薬局ビジョン**」が報告されました（それぞれ厚労省のホームページで見られます）。

この中で、薬局を**すべて「かかりつけ薬局」**化し、**実のある地域に根ざした薬局**にすることが示されています。副題として「**門前**」から「**かかりつけ**」、そして「**地域**」へとなっているように、地域の中での役割を重要視した内容になっています。

このようなビジョンの内容が、来年の診療報酬改定や調剤報酬改定に色濃く反映されるものと考えられます。

### 3. 対物的業務から対人的業務への移行

**地域包括ケアの一翼**を担うために、薬に関して、いつでも相談できる「**かかりつけ薬剤**師」の存在も重要視されています。

そのためには、調製（厚労省の表現）やピッキング（財務省の表現）、在庫管理、報酬算定など**物中心の業務から患者中心の業務への移行**が求められています。

☛患者同意のもとでの検査値・疾患名の共有化、電子版お薬手帳の導入など、一部で実施されていた内容も本格的な導入が検討されています。

**4. 薬局再編の全体像**

現在５７，０００軒と、コンビニエンスストアの５０，０００軒をはるかに凌ぐまでになった薬局数ですが、いわゆる**門前型薬局が主流**をなしており、患者が医薬分業のメリットを実感しにくいという声が上がっています。そこで、**２０２５年**までに**すべての薬局を「かかりつけ薬局」**としての機能を持たせ、団塊の世代が８５歳に到達する**２０３５年**までに**立地も地域へ移動**させて日常生活圏の中で「かかりつけ薬局」機能を持たせるという方針をうち出しています。

☛逆にいうといつまでも門前にこだわっていると点数を激減させますよという裏メッセージと解釈する経営コンサルタントの人もいます（今でさえ低いですが）。

☛門前薬局が無くなると「買い物難民」のように「**薬局難民**」が出現する可能性もあります。

**5. 来年の改定はどうなるか**

現時点では何とも言いようがないわけですが、**調剤基本料**では門前薬局は**更に減点**がされる、**薬学管理料**では、薬歴未記載の不祥事が大きく影響して、**算定要件の厳格化や点数の減**が検討されるでしょう。ある経営コンサルタントさんのざっくりとした予想では薬局によっては処方箋１枚あたり調剤基本料と薬学管理料を合わせて**最大４０点**、チェーン薬局の場合は**２０点近く**まで下がる薬局もあるかもしれないということでした。

厚生労働省が「患者のための薬局ビジョン」を発表した１週間後の１０月３０日に今度は財務省から「２８年度診療報酬改定試案」が発表されました。さすが財務省だけあって具体的な数値を上げてぐいぐいと迫ってくる感じです。以下要点ですが、

**①調剤基本料の特例点数を２５点から１８点へ減点。さらに対象薬局を拡大する。**

☛門前薬局の適正化をはかる目的があるようで、チェーン薬局が全国で抱える内部留保は４，０００億円に達するとされており、それの医療への投資を狙っているのかもしれません。

**②後発薬調剤体制加算で６０%未満は減算処置。６０%以上でもそれぞれ点数の大幅な引き下げ。**

☛減算は、これまで諸事情で加算が取れなかった薬局にもペナルティが加わる感じです。変更不可処方箋を出している医療機関へも同時に何らかの処置があってしかるべきと思います。

**③薬学管理料の算定要件の厳格化**

☛要件を満たす薬局は高く評価する。満たさない薬局は・・・どうなるのでしょうか？

**④内服薬調剤料の減額。２０１８年改定では病院内調剤と同じレベルまで下げて定額制にするために、来年は激減緩和措置として、現在の調剤料の半分程度に減額する。**

☛調剤料すべてが内服薬と仮定すると処方箋１枚あたり全国平均調剤料 1,028 円が 543 円となり、全国平均総技術料(2,200 円)の約 25%が失われる計算になります。院内調剤料が低すぎるのを棚に上げてという気がします。試案通りならば潰れる薬局さんもあるのではないかと心配です。

**⑤一包化加算の大幅な減額**

☛機械化によって人手がかからない事を評価しての減額。機械の更新や修理は厳しくなるかもしれません。

いずれにしても案の段階であり、今後、議論が尽くされて調整されていきます。来年早々には大方の方針が見えてくるとは思いますが、決して潤う事はなさそうです。

（終わり）

## 160) グリセミック・インデックス　(2015 年 10 月 24 日)

グリセミック・インデックスとは**血糖値の上昇具合**を現す数値で、グリセミック指数(Glycemic Index；GI)とか、グライセミック・インデックスとも呼ばれています。

私の友人の大学教授はＧＩを研究テーマの一つにしており本も書いています。今回は彼の本[1)]をちょいとお借りして概略解説からの最終的には個人的な話になります。

ＧＩは炭水化物５０ｇ分を含む食品を食べた時の２時間までの血糖値の上昇具合とブドウ糖５０ｇを摂取した時の２時間までの血糖値の上昇具合の比で表現されます。具体的には次の式になります(AUC：血中濃度曲線下面積)。

$$\mathrm{GI}=\frac{\text{炭水化物５０ｇを含む食品を食べた後の AUC}}{\text{ブドウ糖５０ｇを食べた後の AUC}}$$

ＧＩが大きい食品を食べると血糖値の上昇率が高くなるため、糖尿病患者さんには悪影響が大きくなります。しかし、長期的にみると現在健康な人にとってもよろしくない影響がでてきます。

### 1. 血糖値が上がるとどうなるか？

健康な人でも、いや健康な人ほど血糖値を下げようとして膵臓からインスリンが分泌されます。インスリンの三大標的臓器と呼ばれる**筋肉細胞、肝臓細胞、脂肪細胞**は、それぞれブドウ糖を取り込んでブドウ糖を代謝し**エネルギー(ATP)**に変えたり、ブドウ糖を重合させ**グリコーゲン**というエネルギー源にして蓄えます。特に**脂肪細胞**はブドウ糖を脂肪酸に変換し更に**中性脂肪に変換して脂肪細胞内に蓄積**します。

**肥満**というのは**脂肪細胞**の中に**中性脂肪**が蓄積され**脂肪細胞が肥大化**し、かつ脂肪細胞が**増殖**することで起こるとされています。そして、肥大化した脂肪細胞からはTNFα(インスリン抵抗性を上げる)やMCP-1(動脈硬化を悪化させる)などの**種々の悪玉物質が放出**されてきます(ちなみに内臓脂肪が良くないとされるのは重要な臓器が悪玉物質にさらされやすいためと言われています)。

まとめますと、以下のような流れが浮かび上がってきます。

**血糖値の上がりやすい食品を食べ続ける→インスリンの放出が必要以上に活発になる→脂肪細胞内へのブドウ糖の取り込みが必要以上に多くなる→脂肪細胞の中性脂肪が増えて脂肪細胞の肥大化が進む→肥満体になる**

### 2. 人間は本能的に炭水化物依存体質になりやすい

人が生きていく上で炭水化物は重要な栄養源の一つですが、食べ過ぎると前項でも書いたように肥満につながり、それが長く続くと将来的に糖尿病や動脈硬化につながって行きます。

人類が地球上に現われて７００万年近く(諸説あり)になりますが、炭水化物を主食にするようになったのは農耕開始以来とされており、日本では数千年の歴史しかありません。それまでは**蛋白質や脂質が中心**の生活をしていたはずです。**糖質はわずか**に果物や木の実で得て、**肝臓の糖新生**作用によっても補給していたでしょう。

余談:以前、ホモ・サピエンスが、この世に登場した20万年前にはノーベル賞をとる位の優秀な頭脳を持った個体がいて、他の人類を凌駕したかもしれないということを書きました(本ニュース 141 号)が、ブドウ糖の補給が少なかったとしたら、最初はノーベル賞をとれる位の個体はいなかった可能性があります。何故ならブドウ糖が唯一の脳のエネルギー源だからです。脳へのブドウ糖供給が不足してしまい、意外とボーとして暮らして進化が遅れた可能性があるかもしれないですね。

閑話休題。炭水化物はとにかく太古の人間にとって貴重な食品であり、そして、それを食すると血糖値があがり脳内から快感物質が分泌されて、再び炭水化物が欲しいと願うようになります。全身にブドウ糖を巡らすために人間の体には血糖値を上げるホルモンは複数(グルカゴン、ノルアドレナリン、糖質コルチコイド、成長ホルモン等)存在しています。一方で細胞内にブドウ糖を取り込

むためのホルモンはインスリン一つだけです。このようなホルモンのアンバランス性は人類が貴重なブドウ糖を全身に行き渡らせ有効に利用するために必要な進化だったのでしょう。

炭水化物の食材自体が周囲になかった農耕開始以前では、そのような体内環境は人類が生きていく上で必要だったのです。しかし、現在は様々な炭水化物を含む食品があふれかえっています。周辺にある外食店やコンビニを見ても「ラーメン」、「カレーライス」、「牛丼」、「かつ丼」、「ケーキ」、「おにぎり」、「野菜の少ない弁当」、「サンドイッチ」など炭水化物を中心にした食品ばかりです。農耕開始以前の本能の赴くままに食生活をすると多くの人間は炭水化物を求める、いわば**炭水化物依存体質**になりやすくなります。その結果、人間は高血糖状態になりやすくなります。

### 3. 肥満にならないために、もしくは肥満を解消するためには

食後の血糖値の上がり過ぎが肥満につながるという前提で考えていくと、次はどうすれば食後の血糖値の上がり過ぎを防いで肥満の解消につなげるかという話になります。**詳細は参考資料** [1)] を購入して読んでいただくとして、そこでは下記の５つがルールとして提案されています。

**1. 繊維質を多く含む野菜、海藻類から先に食べる。**

**2. 酢、納豆(最近では山芋もよいとされる)、牛乳などを食材に応じて一緒に食べる。**

**3. ＧＩ値の低い食品や食材を選ぶ**（数値の少ないほど血糖値の上昇率が低い）。

主食の GI 値；餅(82)>白米(73)>食パン(71)>うどん(62)>そば(46)>スパゲッティ(44)　等

**4. 早食いはダメ、よく噛んでゆっくり食べる。**

**5. 朝食で血糖値を上げ過ぎない**(朝方は血糖値が高めなので炭水化物中心にならないようにする)。

### 4. 現在進行中の個人的挑戦

「**最近、体が大きくなって見えますよ**」との指摘を受けたのが今年の初夏。そして、昨年は日帰りで登れた標高２，５００ｍの山が、途中で何とも足が上がらなくなり引き返すことになり、大いにショックを受ける。肥満は余生の合併症発症のリスクを拡げ、かつ山歩きにも悪影響を与える。ご老体で颯爽と山を歩いている男性達はほとんどがスリムである。

ということで初夏にあった体重をできるだけ減らすため、１０か月で１０ｋｇ減を目標にして減量に取り組み始めて約３カ月が過ぎた（それなりに効果が出ているようです）。

私の選んだ方法は

①**１日の摂取カロリー**を**糖尿病患者の食事療法**に従って設定する(目標体重 70kg 用摂取熱量)。

②糖尿病用の**食品交換表を利用**して食材を選択し、実際に食したカロリーを朝昼夕毎に単位(１単位=80Kcal)で**ホワイトボードに記入**し、さらに１日の総単位数を**メモ帳に記入**して残す。

③前項の **1.**、**3.** を守り、**炭水化物を少なめ**、蛋白質を多めに配分する。

④原則、**１日２食**（昼を抜く）。デスクワーク中心なのでなんとかなる。

⑤**飲み会など**では、食順を気にかけながらも**カロリー制限を外す**(精神的ストレスの回避)。

⑥**人工甘味料**の入った低カロリー飲料はなるべく**避ける**(本ニュース 115 号参照)。

減量作戦で一番の問題が、**継続できるか**という点と**目標達成後に維持ができるか**という点になりますが、私の場合は「山歩きを老いても続けたいという特別な目標があるから続けられると思うよ」と主治医から励まされているところです。さてさて、これからどうなるか・・・・・・・・・・（終わり）

**参考資料　1）金本郁男著、低糖質ダイエット食べ合わせルールブック（2014 年版）、永岡書店**

## 159）ポリファーマシーについて　(2015 年 10 月 15 日)

**ポリファーマシー**とは、**薬の多剤併用**という意味で、一般に合併症の増加や薬の副作用発症と共に多剤併用になってきます。どこからが多剤となるのかは症例によって異なるのでしょうが、参考資料によると、薬による副作用発生の危険度が増すとされているのが、**６つ以上の慢性疾患が併存**、**９種類以上の薬の服用**、**１日１２個以上の薬の服用**とされているので、**９種類以上**または**１日１２個以上**の薬を飲んでいるというのがポリファーマシーの**一応の目安**かもしれません。

多剤併用は高齢者で多く見られ、その分、副作用も出やすくなり問題となっています。全国でも多剤併用によるリスクを減らすための多くの研究会や検討会が実施されているところです。

私も以前勤務していた薬局で訪問指導に行っていたご高齢の患者さんが１５種類の薬を服用していたのですが、風邪をひいたというので葛根湯エキスが処方され、それを飲んだ途端に、尿閉になったという事例を経験しました。

最近、私が関わっている薬局でポリファーマシー対策について医師から相談を受けたというので、私なりに調べてまとめてみました。世の中、もっと具体的に方策が進んでいると思うのですが、私の知識の整理という意味で公開しておきます。ある書籍を見ていましたら、**『薬の追加はたやすいが、薬を減らすのは難しい』**とありました。従って、いざ減らすとなると単純な作業ではなさそうですが、薬剤師の立場から医師に提言できる分野でもありそうです。

**【準備段階】**

**1. 患者が利用している薬剤(処方薬、OTC 医薬品)ならびに健康食品も含めたすべての情報をリストアップし、すぐに、どこでも見られるようにしておくこと。**

○電子カルテや電子薬歴を見れば、直ぐにそれらの情報が見られるようにしておく等。

○変更については**患者の話も聞き、同意を得て**から進めることが重要。

**【認識段階】**

**2. 全ての薬の一般名称と薬効分類を認識していること。**

○後発医薬品が一般名称化しているので、先発医薬品の商品名のみの認識は併用時に危険。

○各薬剤の薬効の認識は同効薬の重複や相反薬効薬の重複を知るのに役立つ。

**3. 現在処方されている薬が、現在の病状に合っているかどうかを確認すること。**

○**元々の病気が治っている**にも関わらず、その時の薬が**漫然と投与**されていないか確認。

**4. 処方されている薬の副作用と相互作用を知ること。**

○**副作用**は作用機序別に大きく三つに分類されるので機序に応じた対応ができる。

**①薬理作用の延長型**

・本来持つ薬の作用の過剰反応なので頻度が高い。減量または他薬変更。

**②薬物毒性型**

・長期間または多量投与された際に生じる臓器への直接障害。減量または中止。

**③薬物過敏型**

・薬に対するアレルギー反応によるもので、少量でも起こりうる。即、中止。

・頻度は少ないが、その症状は重篤になりやすい。半年以内に発症しやすい。

○**相互作用**は薬物－薬物間や薬物－疾患間で生じる。**特に重篤な症状を引き起こす組合せ**に注意する。

・**薬物－薬物間**の情報は、添付文書における**警告**、相互作用での**併用禁忌**の対象薬剤。

・**薬物－疾患間**の情報は、添付文書における**警告**、**禁忌**の対象疾患。

**5. 加齢に伴う薬物動態学、薬力学の変化による有害事象の増加を理解すること。**

**○薬物動態学的変化**

・腎機能低下による薬物**排泄低下**：腎排泄型薬剤は血中濃度が高くなる。

☛腎機能は加齢の影響を受けやすい。場合によっては eGFR を参考にして、**必要に応じて用量調整**する。

・肝機能低下による薬物**代謝低下**：肝消失型薬剤は血中濃度が高くなりやすい。

**○薬力学的変化**

・薬物動態学的変化に伴う薬物血中濃度の増加により**薬効や副作用が強く**でる。

・加齢により薬の**標的の感受性が変化**する場合がある。

＊感受性が増大する；ベンゾジアゼピン系(せん妄増加等に)、抗コリン薬など

＊感受性が低下する；β遮断薬、β刺激薬など

**6. 滝の水が落ち続けるように、絶えず薬が追加・変更されていないかに気がつくこと。**

○薬が原因で生じた副作用を**新たに発生した病気**と勘違いして処方していないか？

○薬が原因で生じた**副作用を軽減するため**に、新たに処方していないか？

## 【実施段階】

**7. 利益の無い薬は中止する。**

○副作用が薬効を上まわるような薬は中止する。またはより穏和な作用の薬への変更。

**8. 現在の病気に適応していない薬は中止する。**

○認識段階３）の実施。逆にいうと、**現在の病状に合った薬のみを処方**すること。

**9. より毒性の少ない薬への変更を試みる。**

○同じ薬効群の薬でも作用の穏和な薬を検討する。

・実施段階 7.「利益の無い薬は中止する」も検討する。

○高齢者に有害事象を起しやすい薬剤はできる限り処方を避ける。

・長時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤では患者の認知機能低下、転倒等の有害事象も起しやすい等。

**10. できる限り、1 つの病気に 1 つの薬を 1 日 1 回使う。合剤も考慮し処方の単純化をはかる。**

○煩雑な服薬方法は誤った服用につながりかねず、副作用発症の危険性を増す。

**11. その他の工夫**

**○処方する医師の数をできるだけ減らす**：医師が増えると薬の種類も増える傾向あり。

**○非薬物療法の導入検討**：不眠に対して夕方以降のカフェイン摂取を避けるなど。

以上は「提言-日本のポリファーマシー2012 年」家庭医病院総合医教育研究会編の中の記事をピックアップしてまとめてみました。（終わり）

## 158) 重大な副作用から見る抗不整脈薬の特徴　(2015 年 9 月 15 日)

私が契約している薬局さん向けに、疾患の解説やらその分野の薬の説明などを、１薬局あたり１カ月に１課題でやっているのですが、今回はその中の資料を抜粋して記事にしてみたいと思います。

ハイリスク薬である抗不整脈薬を重大な副作用で分類してみると、その薬の特徴が見えてくるのではないかというものです。学習会の時はもっと詳しい資料を提供するのですが、ここでは比較一覧表とそこから見えてくる抗不整脈薬の特徴を羅列式に紹介してみたいと思います。

次ページからの表が、ボーン・ウイリアムズ分類でⅠ～Ⅳ群まで分けたもので、薬品名はその薬局で繁用されているものに限定しているため、全てを表示している訳ではありません。またⅡ群のβブロッカーも種類が多いものですからアテノロールさんに代表して頂きました。

### 【分類別特徴】

**Ⅰa 群**

・Na チャネルとの結合解離が中間から比較的遅く、K チャネル抑制効果もあり抗不整脈効果も強いのですが、逆に**催不整脈**作用も**強く**、赤地で示した心臓系副作用の項目が多くなっています。

・Ⅰa 群は膵臓β細胞の ATP 感受性 K チャネルにも少なからず抑制的に働きかけるためインスリン分泌を促し(スルホニルウレア系と同じ作用)、**低血糖**を引き起こす副作用を持っています。

・Ⅰa 群はⅠ群の中でも**抗コリン作用が強い**とされていますが、ノルペース/リスモダンでは抗コリン作用に基づくと思われる**麻痺性イレウスや緑内障悪化**の発症が記載されています。

**Ⅰb 群**

・Na チャネルとの結合・解離が早いタイプで作用時間も短く心抑制作用もⅠ群の中では弱い方との位置付けを反映してか、**心臓関連副作用**の項目数がⅠ群の中では**最も少なく**なっています。

・その一方で、メキシチールは心臓以外の副作用が多岐にわたり、特に**アレルギー性の皮膚疾患**や中枢神経系の毒性作用ともいえそうな**幻覚や錯乱**の報告があります。

**Ⅰc 群**

・Na チャネルとの結合・解離が最も遅いタイプで、Ⅰ群の中では**最も抗不整脈作用がある**一方でⅠa 群と同様、**催不整脈作用も強く**、それを反映して心臓関連副作用項目数が多くなっています。

・**心臓以外の重大な副作用**は他のⅠ群と比較すると意外(？)にも**少ない**ような気がします。

**Ⅱ群**

・心室への悪影響は少ない内容になっていますが、βブロッカー特有の**呼吸困難**などがあります。

**Ⅲ群**

・毒薬指定のアンカロンは心臓の副作用もさることながら、**肺の副作用**が特徴的と思われます。また他の薬理作用の延長の副作用と考えられる**甲状腺機能低下**症も高頻度(7%)で認められます。

**Ⅳ群**

・**ワソラン**は心臓選択性 Ca 拮抗薬で上室性不整脈の適応を持っています。その関係かもしれませんが**心室の副作用(細動、頻拍)の記載はありません**。

・**ベプリコール**は Ca 拮抗作用以外に Na チャネルや K チャネルの抑制作用もあるため、心室性、上室性双方の不整脈に適応をもつ一方で、**心室関連の副作用**の記載があります。

| 一般名 | シベンゾリン | ジソピラミド | メキシレチン | アプリンジン | プロパフェノン | ピルシカイニド | アテノロール | アミオダロン | ベラパミル | ベプリジル |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 商品名 | シベノール | ノルペース | メキシチール | アスペノン | プロノン | サンリズム | テノーミン | アンカロン | ワソラン | ベプリコール |
| 重大副作用/クラス | Ⅰa | Ⅰa | Ⅰb | Ⅰb | Ⅰc | Ⅰc | Ⅱ | Ⅲ | Ⅳ | Ⅳ |
| 心停止 | | ○ | | | | | | ○0.2% | | |
| 心室細動 | ○0.1%未満 | ○ | | | ○不明 | ○（0.09%） | | | | ○不明 |
| 心室頻拍 | ○0.1-5% | ○ | ○0.1%未満 | ○0.1%未満 | ○不明 | ○（0.22%） | | | | ○0.2% |
| ﾄﾙｻｰﾄﾞﾎﾟｱﾝﾂ | ○ | | | | | | | ○0.3% | | |
| 心室粗動 | | ○ | | | | | | | | |
| 既存不整脈悪化 | | | | | | | | ○1.8% | | |
| ＱＴ延長 | | | | | | | | | | ○4.2% |
| 上室性不整脈 | ○0.1-5% | | | | | | | | | |
| 房室ブロック | | ○ | ○不明 | | ○不明 | ○不明 | ○0.1%未 | ○0.3% | ○不明 | ○0.1%未満 |
| 洞停止 | | ○ | | | ○不明 | ○0.11% | | | ○不明 | ○0.1%未満 |
| 洞房ブロック | | | | | ○不明 | | ○0.1%未 | | | |
| 心不全 | ○0.1-5% | ○ | | | | ○不明 | ○0.1-5% | ○1.2% | ○不明 | |
| 徐脈 | | | | | ○不明 | | ○0.1-5% | ○2.5% | ○不明 | |
| 心房粗動 | | ○ | | | | | | | | |
| 血圧低下 | | | | | | | | ○0.6% | | |
| ｱﾀﾞﾑｽﾄｰｸｽ発作 | | | | | | | | | | |
| 失神 | | ○ | | | ○不明 | ○0.04% | ○0.1%未 | | ○（意識消失） | |
| 心胸比増大 | | | | | | | ○0.1-5% | | | |
| 心原性ショック | ○0.1%未満 | | | | | | | | | |
| 低血糖 | ○0.1-5% | ○ | | | | | | | | |
| 腎不全 | | | ○不明 | | | | | | | |
| 急性腎不全 | | | | | | ○不明 | | | | |
| 肝機能障害 | ○ | ○ | ○0.1～5%未 | ○不明 | ○不明 | ○0.04% | | ○1.3% | | |

| 一般名 | シベンゾリン | ジソピラミド | メキシレチン | アプリンジン | プロパフェノン | ピルシカイニド | アテノロール | アミオダロン | ベラパミル | ベプリジル |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 商品名 | シベノール | ノルペース | メキシチール | アスペノン | プロノン | サンリズム | テノーミン | アンカロン | ワソラン | ベプリコール |
| 重大副作用/クラス | Ⅰa | Ⅰa | Ⅰb | Ⅰb | Ⅰc | Ⅰc | Ⅱ | Ⅲ | Ⅳ | Ⅳ |
| 黄疸 | ○ | ○ | ○0.1%未満 | ○0.2%未満 | ○不明 | | | | | |
| 循環不全性肝障害 | ○0.1%未満 | | | | | | | | | |
| 劇症肝炎 | | | | | | | | ○不明 | | |
| 肝硬変 | | | | | | | | ○不明 | | |
| ショック | ○0.1%未満 | | | | | | | | | |
| アナフィラキシー | ○不明 | | | | | | | | | |
| 中毒性表皮壊死症 | | | ○不明 | | | | | | | |
| 皮膚粘膜眼症候群 | | | ○0.1%未満 | | | | | | ○不明 | |
| 紅皮症 | | | ○0.1%未満 | | | | | | | |
| 過敏症症候群 | | | ○不明 | | | | | | | |
| 多形滲出性紅斑 | | | | | | | | | ○不明 | |
| 乾癬型皮疹 | | | | | | | | | ○不明 | |
| 幻覚 | | | ○不明 | | | | | | | |
| 錯乱 | | | ○不明 | | | | | | | |
| 痙攣 | | ○ | | | | | | | | |
| 間質性肺炎 | ○ | | ○不明 | ○0.1%未満 | | | | ○1.9% | | ○0.1%未満 |
| 好酸球性肺炎 | | | ○不明 | | | | | ○1.1% | | |
| 肺線維症 | | | | | | | | ○不明 | | |
| 肺胞炎 | | | | | | | | ○不明 | | |
| 肺胞出血 | | | | | | | | ○不明 | | |
| 急性呼吸切迫症候群 | | | | | | | | ○不明 | | |
| 呼吸困難 | | | | | | | ○0.1%未 | | | |
| 喘鳴 | | | | | | | ○0.1%未 | | | |

| 一般名 | シベンゾリン | ジソピラミド | メキシレチン | アプリンジン | プロパフェノン | ピルシカイニド | アテノロール | アミオダロン | ベラパミル | ベプリジル |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 商品名 | シベノール | ノルペース | メキシチール | アスペノン | プロノン | サンリズム | テノーミン | アンカロン | ワソラン | ベプリコール |
| 重大副作用/クラス | Ⅰa | Ⅰa | Ⅰb | Ⅰb | Ⅰc | Ⅰc | Ⅱ | Ⅲ | Ⅳ | Ⅳ |
| 気管支痙攣 | | | | | | | ○0.1%未 | | | |
| 無顆粒球症 | | ○ | | ○0.1%未満 | | | | | | ○不明 |
| 顆粒球・白血球減少 | ○0.1%未満 | | | | | | | | | |
| 貧血 | ○0.1%未満 | | | | | | | | | |
| 血小板減少 | ○0.1%未満 | | | | | | ○0.1%未 | | | |
| 紫斑病 | | | | | | | ○0.1%未 | | | |
| 麻痺性イレウス | | ○ | | | | | | | | |
| 緑内障悪化 | | ○ | | | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | | | | | | | | ○0.6% | | |
| 甲状腺炎 | | | | | | | | ○不明 | | |
| 甲状腺機能低下症 | | | | | | | | ○7.1% | | |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 | | | | | | | | ○不明 | | |

以上、思いつくままに特徴を書いてみましたが、こうやって表にしてみることで見えてくることもありそうです。先ほど以外の特徴も是非、見つけてほしいと思います。

なお、この表は「その他の副作用」は反映していませんので、ご配慮ねがいます。

さて、余白を利用して、菅野彊先生流にⅠ群の薬剤を腎排泄型薬剤と肝排泄型薬剤に分類してみますと

Ⅰa群はすべて腎排泄型

Ⅰb群はすべて肝消失型

Ⅰc群は腎排泄型（サンリズム、タンボコール）と肝消失型（プロノン）の混在型

になります。

## 157) 薬を飲み忘れたら　(2015 年 8 月 25 日)

今さらのような話題で恐縮ですが、皆さんは患者さんが薬を飲み忘れた際に、どのようなアドバイスをしていますか？手元にある資料から抜粋すると

- **薬により対応が違います（食直前・食直後薬、起床時・空腹時薬など）。**
- **一般的には、気が付いた時点で直ぐ服用してください。但し、服用した時間によっては薬の効果に違いが出る場合があるので対処法は予め医師や薬剤師に確認しましょう。**
- **次の服用時間が近い時には１回分は飛ばして、次の分を服用し、決して２回分を服用しないようにしましょう。**

となっています。しかし、**次の服用時間が近い時**という場合、**どれくらいの時間が近いか**？については言及されていません。十年以上も前の記事では次のような記載が見られました。

**『１日３回服用の場合は、次回服用まで４時間以上、１日２回の場合は５時間以上、１日１回の場合は８時間以上をあけましょう』**と。一律的に記載されており、説明する際にも分かりやすい表現だと思うのですが、本当にどのような薬でも一律にこのような説明をしても良いものか？という疑問から発生したのが今回の話題になります。

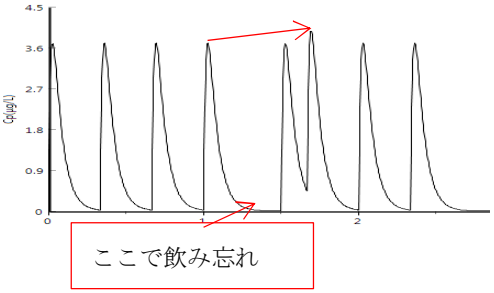
### 1. シミュレーションソフトを利用した検証

日本 TDM 学会のホームページに紹介されている無料ソフト「Qflex」を利用しました。

１日３回をポラキス錠®、１日２回をアダラート L 錠®、１日１回をブロプレス錠®に設定して服用忘れのシミュレーションをしてみました。

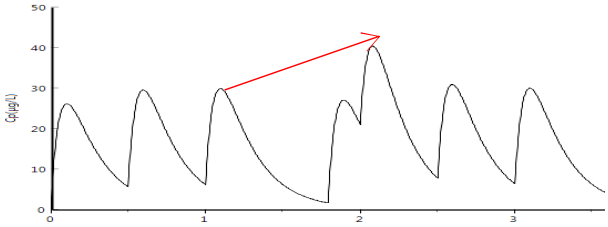
**①１日３回(8 時間毎)の場合**

５回目を忘れて、６回目の**４時間前**に服用した場合になりますが(右図)、６回目の Cmax の上昇率は通常の 1.04 倍で、特に問題は生じないと考えられ、**先の記事通りで良い**だろうということになります。

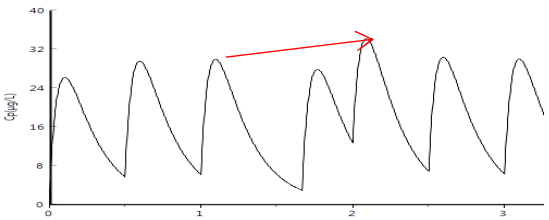



**②１日２回(12 時間毎)の場合**

（4回目を忘れ、5回目の5時間前に服用）



（4回目を忘れ、5回目の8時間前に服用）

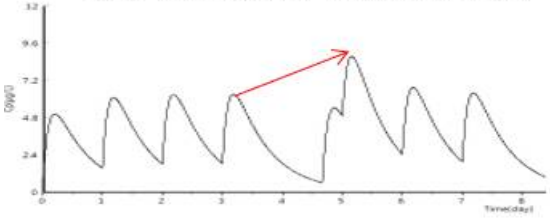


記事通りに**５時間前**丁度に服用すると５回目の Cmax の上昇率は通常の **1.4 倍**にもなり、多少余裕をみて**８時間前**に服用すると５回目の Cmax の上昇率は **1.1 倍**で問題は無さそうでした。

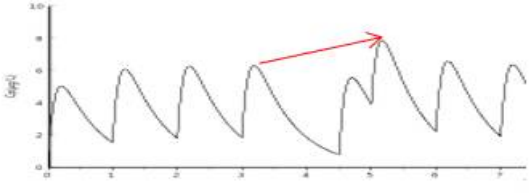
**③１日１回(24 時間毎)の場合**

ここでも記事にあった**８時間前**にすると Cmax は通常の **1.4 倍**にもなり、多少余裕を見て**１２時間前**に服用すると Cmax の上昇率は **1.2 倍**でどうにか許容範囲内かな？というレベルでした。

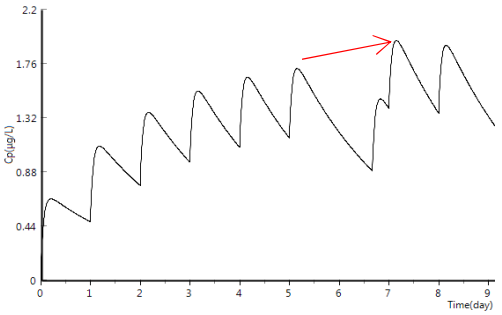
（5回目飲み忘れ6回目の8時間前に服用）



（5回目飲み忘れ6回目の12時間前に服用）



ブロプレス錠(t1/2≒10h)では記事に記載されていた**８時間**では、次の Cmax が高くなり副作用発生の可能性が高くなりそうでしたが、ブロプレス錠より半減期の長いノルバスク錠(t1/2≒36h)で調べたところ、**８時間前**の投与にも関わらず Cmax の上昇率は **1.13 倍**と抑えられていることも分かりました（右図）。どうやら**半減期の長さ**と**空けるべき時間の長さ**には何らかの関係がありそうです。




## 2. 半減期の長さが及ぼす次回服用時の Cmax への影響

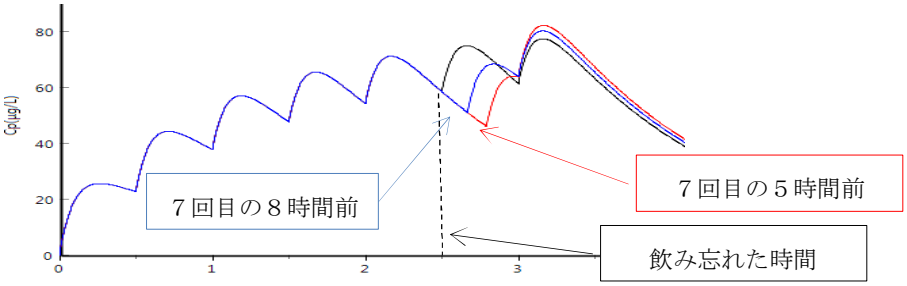
今度は、**各用法**で**半減期の異なる薬**を使ったらどうなるかを**仮想薬剤**で検証してみました。最初に検証したのが１日２回の用法だったので、その薬物動態図を示し、以下同様の形で説明していきます（恐縮ですが出てきた結論は限定された条件での話になります）。

### ①1 日２回の薬

吸収速度定数 0.43/h、分布容積 2.1L/kg(60kg)、Tmax=5h　１回 4mg1 日 2 回 12 時間毎服用

**〇半減期２０時間の場合**

通常 Cmax　　；76.3
５時間前後 Cmax；80.9
８時間前後 Cmax；79.0
単位;ng/mL




**〇同様にして**

半減期１０時間、５時間、２．５時間で検討。

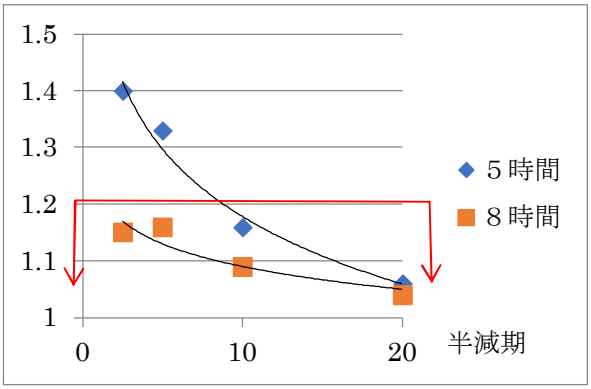
各 Cmax 濃度と半減期を表にすると以下のようになりました。（　）内は**通常**に対する比

| 半減期 | ２０時間 | １０時間 | ５時間 | ２．５時間 |
|---|---|---|---|---|
| **通常** | 76.3 | 43.4 | 24.8 | 15.5 |
| **５時間前服用** | 80.9（1.06） | 50.4（1.16） | 32.9（1.33） | 21.7（1.40） |
| **８時間前服用** | 79.0（1.04） | 47.2（1.09） | 28.8（1.16） | 17.9（1.15） |
| **定常状態の有無** | **有** | **有** | **有** | 有 or 無 |

表だと分かりにくいので縦軸に Cmax の倍率、横軸に半減期としてプロットします(右図)。

通常の Cmax の１．２倍を超えると副作用が増加する可能性ありとするならば

**〇次回服用５時間前迄に服用できる薬**
**半減期が１０時間以上の薬**
**〇次回服用８時間前迄に服用できる薬**
**どの薬でも大丈夫**



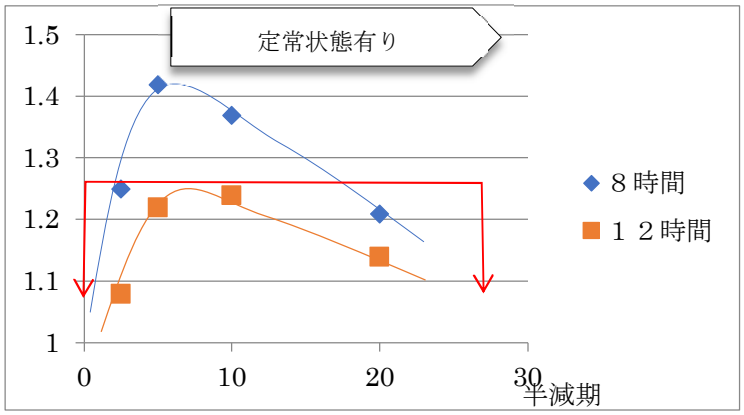

### ②１日１回の薬

同様にシミュレーションソフトを利用して表とグラフを示すと以下のようになりました。

| 半減期 | ２０時間 | １０時間 | ５時間 | ２．５時間 |
|---|---|---|---|---|
| **通常** | 46.3 | 28.3 | 19.3 | 14.2 |
| **８時間前服用** | 55.8（1.21） | 38.9（1.37） | 27.4（1.42） | 17.8（1.25） |

| 半減期 | ２０時間 | １０時間 | ５時間 | ２．５時間 |
|---|---|---|---|---|
| １２時間前服用 | 53.0（1.14） | 35.1（1.24） | 23.6（1.22） | 15.4（1.08） |
| 定常状態の有無 | 有 | 有 | 有 or 無 | 無 |

先ほどと異なり山型のグラフになりましたが、どうやら定常状態の無い薬は半減期が長くなるにつれ、Cmax が高くなり、定常状態の有る薬は半減期が長くなるにつれ Cmax への影響が少なくなるようです。ここでは通常 Cmax の**１．２５倍**迄を許容範囲内とすると以下が言えます。

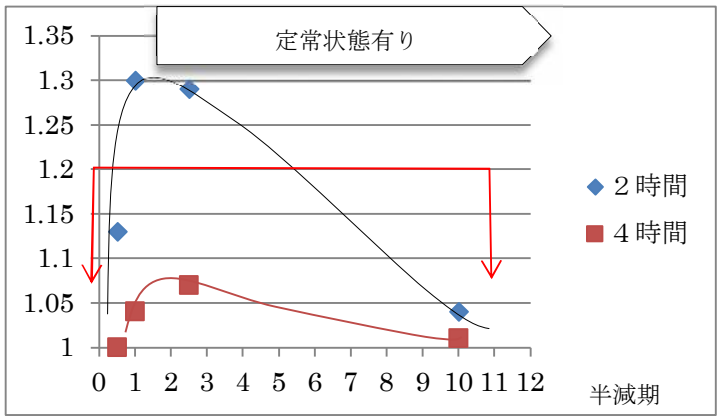



**〇次回８時間前迄に服用できる薬**
**半減期が２０時間以上の薬**
**〇次回１２時間前迄に服用できる薬**
**どの薬でも大丈夫**

**③１日３回の薬**

単純に８時間毎に服用するケースはほとんど無いと思われ、朝食後(8 時)、昼食後(13 時)、夕食後(20 時)として、朝食後を飲み忘れたケースを想定してシミュレーションしました。１日３回製剤の半減期は短い薬が多いので半減期など一部条件を変えてあります。

| 半減期 | １０時間 | ２．５時間 | １時間 | ０．５時間 |
|---|---|---|---|---|
| 通常 | 14.16 | 6.03 | 3.93 | 2.98 |
| ４時間前服用 | 14.34（1.01） | 6.46（1.07） | 4.08（1.04） | 3.00（1.00） |
| ２時間前服用 | 14.78（1.04） | 7.78（1.29） | 5.09（1.30） | 3.36（1.13） |
| 定常状態 | 有 | 日中：有 | 無 | 無 |




１日１回と同様の傾向があり、定常状態の存在しない薬は半減期が長くなるにつれ Cmax が大きくなり、定常状態の存在する薬は半減期が長くなるにつれて Cmax への影響が少なくなります。

Cmax の上昇率が１．２倍迄を許容範囲とするならば

**〇次回４時間前迄に服用できる薬**
**どの薬でも大丈夫**

☛グラフからみて**３時間前**迄でも恐らく大丈夫ではないでしょうか。

**3. 等間隔投与が妥当と思われる薬**

飲み忘れた際の対応で気を付けなければならないのは、薬自体のもつ特性もあります。食直前や食直後に意味がある薬、起床後すぐ（もしくは空腹時）に意味がある薬、メトトレキサート(リウマチ対応)のように飲み忘れた分は飛ばしてしまう指示のある薬もあります。また病気への対応でも気をつけなければいけない薬があります。できるだけ一定の血中濃度を保ち病気による症状の悪化を防ぐ必要のある薬もあります。そのような薬は、医師の指示を優先させつつも、服用忘れがあった場合はなるべく等間

隔になるような服薬指導が必要だと思われます。

**4. では、薬を飲み忘れた際の対応はどうすればよいのか？**

釈迦に説法、薬剤師に服薬指導ですが、まとめると以下のようになるでしょうか。

①通常は気が付いた時点で服用します。

②飲み忘れに気が付くのが遅れ、次の服用時間に近い時は、飲み忘れた１回分は飲まずに、次の分から飲みましょう。

☛その際には二回分を一度に服用してはいけません。

☛食事に関係なく服用が可能な薬であれば、その日に限って服用時間をずらすことも可能で、その際には下記の要領で間隔をあけます。

| １日の回数 | 次回投与まで空ける時間 | 半減期の条件 |
|---|---|---|
| １日１回 | １２時間以上あけて服用 | どの薬でも大丈夫 |
| | ８時間以上あけて服用 | ２０時間以上の薬が対象 |
| １日２回 | ８時間以上あけて服用 | どの薬でも大丈夫 |
| | ５時間以上あけて服用 | １０時間以上の薬が対象 |
| １日３回 | ４時間以上あけて服用<br>（恐らく３時間までは大丈夫） | どの薬でも大丈夫 |

**※ここに示した時間は少ない事例（たとえば Tmax は考慮していない等）でのシミュレーションを基に作成したものなので、あくまで参考意見としてみてください。実際には患者さんの状況や薬剤師自身の見識に基づいて判断してください。**

③血中濃度がある一定範囲内に収まるように等間隔に服用することに意味があるような薬剤は、医師の指示が最優先になりますが、飲み忘れが生じた場合は**なるべく等間隔を維持**できるような服用方法で指導しましょう。

・抗生物質（ピロリ菌除菌含む）や抗ウイルス薬
・不整脈用薬
・テオフィリン製剤
・抗てんかん薬
・ジゴキシン製剤
・麻薬性鎮痛剤　　など

以上

※今回利用したシミュレーションソフト Qflex は、日本 TDM 学会のホームページから無料ダウンロードサイトへと通じています。利用するにあたっては、吸収速度定数、分布容積、バイオアベラビリティが必要になります。必須項目の吸収速度定数はインタビューフォームに記載されている場合もありますが、記載されていない場合は、一次速度過程の血中濃度の計算式に含まれる吸収速度定数を表計算ソフトエクセル利用で類推することは可能です。

## 156) 菅野彊先生研修会③　(2015 年 7 月 24 日)

７月１９日(日)に富山での菅野先生の研修会の最終章「薬物動態学の１０の鉄則」が高岡で開催されました。参加者は加減もありつつ３９名と本シリーズとしては最も少ない参加数となりました。少なくなった原因は連休の中日や課題そのものの難解さが影響したのかもしれません。

菅野先生の解説は、薬物動態学をより現場に近づける工夫のあるものなのですが、それでも**結構に難しかった、頭が固まった**等という感想もありました。３回シリーズの中では最も難解な課題であったと思います。今回も研修会の一部の内容について、補足的に記事を書いてみました。

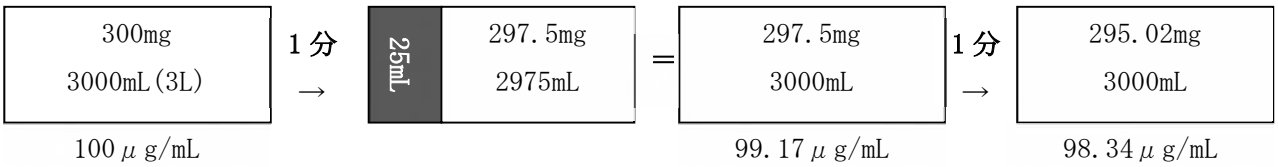
### 1.鉄則４：薬物総クリアランス

・**クリアランス**という言葉自体には**クリアにする能力**という意味があります。つまり、混じりけの無い状態にする能力になります。何を混じりけの無い状態にする能力かというと、**血液に含まれている薬物を無くしてきれいにする能力**になります。定義としては「薬物を含む血液を**１時間あたり、何Ｌ分クリア**にできるか」になります。総クリアランスの「**総**」は、血液から薬物を消失させる臓器は主に**肝臓**と**腎臓**なので、その二つの能力を併せたという意味で「総」となっています。専門書では「**全身クリアランス**」という言葉などが使われています。

・スライドではクリアランスが 1.5L/hr の例が出されていました。体重 60Kg の人の血液量(実際には血漿量)は 3L なので、「**クリアランスが 1.5L/hr の薬であれば、3L÷1.5L/h=2h で 2 時間経つと血液中から薬物は無くなっている**」と解釈できるイラストが描かれていました。

☛この図は**一次速度で消失**する薬を考える上では、**誤解を与えるのではないか？**と思ったので、考察してみます。体の中での薬の動きは、菅野先生の講演にもありましたが、微分の世界でした。そこでクリアランスは 1 時間での値ですが、**細かく刻んで１分間当り**で考えてみます。クリアランス 1.5L/h は 1500mL/60min で、さらに 25mL/min となります。

最初に 300mg の薬が 3L の血液中にあったとします(下図左)。血中濃度は 100μg/mL になります。クリアランスが 25mL/min の薬は、薬を含む血液の **25mL 分が 1 分でクリア**になるという意味なので、1 分経つと二番目の図の**黒塗り部分 25mL(2.5mg)**が無くなります。しかし、**血液量自体は変化しません**から、残りの区画に入っていた 297.5mg が 3000mL の血液に再配分されて、血中濃度は 99.17μg/mL に減少します。さらに１分経つと同様に 25mL 分の薬 2.479mg が無くなりますから、血中濃度は残りの 295.02mg を血液量 3000mL で割った 98.34μg/mL になります。




この作業をシコシコと繰り返して行くと８３分後に血液内の薬は 149.79mg になります。最初の 300mg の約半分になるので**８３分が半減期**になります。２時間後にはまだ１/４にもなっていないという結果となり、**２時間後**に薬を含んだ血液が**ゼロ**になるというのは**正しくない**となります。

・ちなみに CL＝Vd×kel(消失速度定数)と t 1/2(半減期)＝$\frac{0.693}{Kel}$ の式から t 1/2 は$\frac{0.693\times Vd}{CL}$

これを、今回の例にあてはめると t 1/2=0.693×3Ｌ÷1.5L/h≒1.39h(83.4 分) となり、見事にシコシコと計算した結果（実際にはエクセルを利用してサッと計算しますが）と一致しました。

・スライドで示されたイラストは**０次速度で消失**していく薬物の図として理解しておきましょう。

### 2.鉄則５：単回投与時最高血中濃度（Cmax）

・添付文書をみれば単回投与時の最高血中濃度の値が出ていますが、これは任意の投与量を設定した場合の最高血中濃度の求め方になります。簡易に推測する方法としては非常に有用であると思いますが、弱点もありそうです。研修会では、

$$Cmax=\frac{F\times S\times Dose}{Vd}$$ の公式からサンリズムの最高血中濃度を推測しました。

その結果、体重 60kg の人が 50mg ｶﾌﾟｾﾙを単回投与した時、Cmax は 0.45μg/mL になりました。

・一方、サンリズムの添付文書の薬物動態の項目を見ると 50mg 服用時の Cmax は 0.356μg/mL とあり、**鉄則５の値より低め**に出ています。比較することに意味があるのか？と言われそうですが、薬が吸収される時、吸収されて間もなく**排泄も同時進行的に**起きています。専門書の Cmax の計算式には吸収速度係数 Kab や消失速度係数 Kel が複雑に関与しており、とても簡単に求まるものではありません。

・Cmax の式の**分子**(F×S×Dose)は**体内に入る薬物の最大量**を現しています。最大量の内のいく分かは吸収過程で排泄されるため、最高血中濃度到達時間に達した頃には**最大量より少なくなっているはず**です。したがって、実際の Cmax は

$$\frac{F\times S\times Dose}{Vd}\geqq Cmax$$ と考えるべきでしょう。

ちなみに、薬物を一気に血液の中に投入する**ワンショット静注時**の Cmax は吸収率 F を省いた

$$Cmax=\frac{S\times Dose}{Vd}$$ になります。この式と比較しますと、鉄則５の公式は、内服薬として投与した薬が、排泄過程が無視できるくらいに**腸管から一気に吸収された場合の式**になります。

・吸収速度係数 Kab は中々求まる物でもなく、変動も多いと言われます。従って、日常業務の中で簡易に最高血中濃度を推測するには、鉄則５の式が**最も現実的**だという話になります。但し、**血中濃度を大きめに見積もる傾向がある**と考えておく必要があるでしょう。もし、添付文書で同じ条件での Cmax の記載があれば、そちらを参考にした方が良いかもしれません。

**3.鉄則７：定常状態最高・最低血中濃度**

・**大きめに見積**もられる推測 Cmax の影響は、この値を利用した定常状態の平均血中濃度における**最高血中濃度と最低血中濃度の判定にも影響**を与えてきます。つまり、$\pm\frac{F\times S\times Dose}{Vd}\times\frac{1}{2}$を大きく見積もる傾向がでて、**最低血中濃度では実際には有効血中濃度に達しているのに達していないと判断する危険性**が増し、**最高血中濃度では実際には中毒域ではないのに中毒域に達していると判断する危険性**が増してきます。

・しかし、添付文書レベルの情報しかない保険薬局での手法としては、有効活用できる手法なので**最初の一歩として利用**していけばよいと思います。

・たとえ話として妥当かどうか分かりませんが、腎機能を評価する推算糸球体ろ過率(eGFR)にしても、その**正確度は７５%の症例が実測の GFR±３０%の範囲に入る程度**とされています。あくまでも eGFR は推定値なのです。鉄則５の **Cmax の公式**もあくまでも**推定値**なのです。患者さん特有の体内動態の情報が何もない**手さぐり状態の中でのとっかかり**と思えばよく、そこから色々と発展させていけばよい訳です（と私は思っています）。

**4.鉄則５：分布容積（Vd）の意味**

・最高血中濃度を求めた時に利用した Vd とはどういう意味があるのでしょうか。**薬物が体内で分布する場所の大きさ**で容積(L)として表現されます。また分布する大きさを**血液量に換算した時の容積**ともされます。様々な成書で説明されていますが、私なりの解釈をご紹介します。

・体内に存在する**薬物量(Ｘmg)は、その時の血中濃度(Ｃmg/mL)と比例関係**にあります（多くの薬物はこの原則通りに動いています）。すると　**Ｘ＝αＣ**（αは比例定数）という関係式が出ます。比例定数αの単位は何でしょうか？mg と mg/mL を関連づけさせるというのでmL になります。つまり、容積ですから薬が体内に分布する大きさに相当すると考えてよさそうです。そして、この**比例定数αが分布容積Ｖｄであると定義**されています。

・体内量Ｘは直接測定できませんが、Ｖｄとは血中濃度測定で算出できます(CL=F×Dose/AUC や CL=Vd×kel などの公式を駆使して）。Ｖｄの大小が、薬が体内で広く分布しているか、特定の臓器に薬が集中して存在しているかを示します。

・ここで仮に体が**心臓**と**肝臓**と**脳**と**血液**だけで構成されている体重 60kg の**変な動物**を考えます。さらに神のみぞ知る**臓器内の薬物量が分かった**とします。そして、ある時間の血中濃度が 10mg/mL の時に、各臓器毎の臓器内濃度が次の表のようになったとします。我々が知れるのは血中濃度だけなので、各臓器内濃度を血中濃度(10mg/mL)に**わざと**合わせてみます。そのためには各**臓器の容量もわざと変更**して架空の容量を設定します。変更後の容量を右端に示します。元の容量より大きくなったり、小さくなったりしますが、薬物量の総量÷変更後の容量の総量で、10mg/mL となり、**体全体の薬物濃度**が**血中濃度**と等しくなりました。実は、この**変更後の容量の総量**が**分布容積**（Vd）と呼ばれるものになります。

| 臓器 | 容量（mL） | 薬物量（mg） | 臓器内濃度(mg/mL) | 変更後の容量(mL) |
|---|---|---|---|---|
| **血液** | **3000** | **30000** | **10** | **3000** |
| 心臓 | 300 | 60000 | 200 | 6000 |
| 肝臓 | 900 | 45000 | 50 | 4500 |
| 脳 | 1200 | 24 | 0.02 | 2.4 |
| **総量** | **5400** | **135024** | | **13502.4** |

・つまり、分布容積 Vd は**臓器毎の色々な薬物濃度**を**一律に血中濃度に置き換えた**時に示す**薬の入る容量**を示します。今回の場合は 13502.4mL（約 13.5L）が分布容積になります。通常は kg あたりになりますから、体重 60kg の人だったので Vd＝0.225L/kg と表現できます。

・Ｖｄは現実の体の容積とは異なるため、**見かけの**分布容積とも呼ばれます。

・長々と説明したわりには、反って分かりにくくなったかもしれません。

## 5. ちょっと突っ込んだ薬物動態学；蓄積率について

・蓄積率：$\frac{1}{1-e^{-Kel\cdot\tau}}$　とは、簡単に言えば、「**ある薬が定常状態になった時にしめす最高血中濃度が、単回投与時の Cmax の何倍になるかを現わしたもの**」になります。たとえば、蓄積率が３の薬物で、単回投与の Cmax が 5μg/mL であれば、定常状態に達した時の最高血中濃度は 5μg/mL×3=15μg/mL と推測できる式になります。

・研修会当日の演習問題では別の方法として、提示された５つの公式三つを利用して

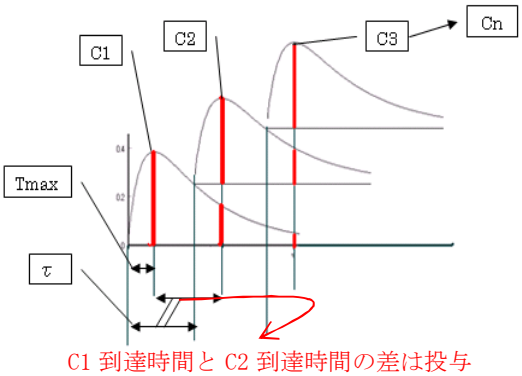
$$Cmax=\frac{F\times S\times Dose}{Vd}$$ を $$Cssave=\frac{F\times S\times Dose/\tau}{Vd\cdot Kel}$$ に代入し、 $$Cssave=\frac{Cmax}{\tau\cdot Kel}$$

さらに $Cssmax=Cssave+Cmax\times\frac{1}{2}$ の式に代入した結果も SGD で報告されました。

・一方で蓄積率を用いても、ほぼ同じ値になっていました。ここでは蓄積率が蓄積率と言われる理由を、高校時代に習った**等比級数**を利用して証明したいと思います(以下、本ニュース 145 号の再掲になり

ます)。

・**初回投与後**の最高血中濃度を C1 とします。これは添付文書にある単回投与の最高血中濃度 Cmax に相当します。つまり、C1＝Cmax です(右図)。



C1 到達時間と C2 到達時間の差は投与間隔τに等しい

・**２回目投与後**の最高血中濃度を C2 とすると、それは**初回投与分の残分**と**二回目投与分**の和となるので、投与間隔をτ(タウ)時間とすると次のようになります（図の赤線部分）。

$$C2 = Cmax \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + Cmax$$

☛$e^{-Kel \cdot \tau}$はτ時間後に元の濃度がどれだけになっているかという**残存率**を表します。従って Cmax にτ時間後の残存率を掛けると Cmax のτ時間後の残血中濃度となります。Kel は**消失速度定数**と呼ばれ血中から薬物が消失する割合になります。

☛上式で、濃い濃度と薄い濃度を足して良いのかという疑問が出ますが、C2 の時には初回投与分の薬物の絶対量としての残分 X1 と２回目投与分の Cmax 時の薬物の絶対量 X2 がある訳ですから、それらを足して見かけの分布容積 Vd で割ると血中濃度が算出でき、C2＝(X1＋X2)/Vd＝X1/Vd＋X2/Vd＝Cmax・$e^{-Kel \cdot \tau}$＋Cmax となり、結局、薄い濃度と濃い濃度を足した値になります。

・**３回目投与後**の最高血中濃度を C3 とすると、２回目までの残分と３回目投与の和となるので、

$$C3 = C2 \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + Cmax = (Cmax \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + Cmax) \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + Cmax$$
$$= Cmax \cdot (e^{-Kel \cdot 2\tau} + e^{-Kel \cdot 1\tau} + e^{-Kel \cdot 0\tau})$$

・同様にして**ｎ回目投与後**の最高血中濃度を Cn とすると

$$Cn = Cmax \cdot (e^{-Kel \cdot (n-1)\tau} + e^{-Kel \cdot (n-2)\tau} + \cdots + e^{-Kel \cdot 0\tau})$$ になります。

この式をじっくり見てみますと、下線部は公比が$e^{-Kel \cdot \tau}$の等比級数となっています。

式を簡単にするために、下線部を Xn、公比を a としてみますと次のようになります。さらに両辺に a を掛けたものとの差をとってみます。

$$Xn = a^{(n-1)} + a^{(n-2)} + \cdots + a^1 + a^0$$
$$-) \quad aXn = a^n + a^{(n-1)} + \cdots + a^2 + a^1$$
$$Xn - aXn = 1 - a^n$$

という結果が得られます。ここから**$Xn = (1 - a^n) / (1 - a)$**となるので、a を元に戻して、

$Xn = (1 - e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}) / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$ という式が得られます。さらに Cn に当てはめると

$Cn = Cmax \cdot (1 - e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}) / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$ となります。

・この式の**直線下線部**は薬の投与量や投与間隔τ、消失速度で決まる**定数**で、分子の$e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}$は、投与回数ｎが大きくなる程に限りなくゼロに近づくため、分子の**波線部分は限りなく１に**近づきます。つまり Cn は最初の Cmax の**$1/(1 - e^{-Kel \cdot \tau})$倍**の大きさに限りなく近づき、それが**定常状態の最高血中濃度(Cssmax)**になっていきます。

ということで**$1/(1 - e^{-Kel \cdot \tau})$**は**蓄積率**と呼ばれるわけです。

## 6. まとめ

参加した人から、とにかく式の利用に慣れたいので、第三者の立場で練習問題をいくつも作ってくれないかという要望がありました。私も練習のつもりで頑張ってみようと思っています。菅野彊先生には富山で３回シリーズの講演をして頂き、改めて感謝いたします。

※今回、1.項、2.項を作成するにあたり、城西大学薬学部金本郁男教授の助言を仰ぎました。厚くお礼を申し上げます。

## 155）リスク比とオッズ比-続報-　　（2019 年 4 月 12 日）

2015 年 7 月 13 日に 155 号として発出したが不適切のため 2019 年に修正したバージョン。

### 1. ＡとＢの比の９５%信頼区間とは

比の評価になりますから、ＡとＢの比(A/B)が０以上１未満であればＡの方が小さく、比が１であればＡとＢは等しく、比が１より大きければＡの方が大きくなります。この大きさに本当に有意性があるかどうかを判定してくれるのが**９５%信頼区間**(95%CI)でした。９５%信頼区間は、ある 1 つの比の値とその前後にある下限値と上限値で表現され、１００回同じ試験をしても、その比の値が９５回その区間に入るという意味になります。９５%の確率でその区間に入るのであれば、その比の値は十分に意味のある値だと言えるわけです。そこでＡとＢの比の９５%信頼区間の上限が１より小さければＡはＢより有意に小さく、区間が１をまたいでいるようならＡとＢは同等、区間の下限が１より大きければＡはＢより有意に大きいと評価できることになります。

### 2. リスク比の９５%信頼区間の計算

前号で利用した新薬Ａとプラセボの降圧効果を比較した表を利用して信頼区間を求めてみます。

| 群名 | 人数 | 結果 | | リスク | リスク比 | オッズ | オッズ比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 降圧有り | 降圧無し | | | | |
| 新薬Ａ | １００ | ８０[a] | ２０[b] | ０．８ | ２．６７ | ４．０ | ９．３０ |
| プラセボ | １００ | ３０[c] | ７０[d] | ０．３ | | ０．４３ | |

手元にある資料「わかりやすい薬学系の統計学入門。講談社(2015 年)」によるとリスク比の９５%信頼区間の算出方法は下記のようになり、上記の表の値を利用してリスク比(RR)の９５%信頼区間[$e^{X小}$、$e^{X大}$]を求めてみましょう。

$$X=\ln(RR)\pm1.96\times\sqrt{\frac{b/a}{a+b}+\frac{d/c}{c+d}}=\ln(2.67)\pm1.96\times\sqrt{\frac{\frac{20}{80}}{80+20}+\frac{\frac{70}{30}}{30+70}}=\ln(2.67)\pm1.96\times\sqrt{0.0258}$$

=0.98±0.31＝0.67(下限)と 1.29(上限)　ここから 95%信頼区間を現わすと

| 95%信頼区間の下限 | リスク比 | 95%信頼区間の上限 |
|---|---|---|
| $e^{0.67}$=1.95 | 2.67 | $e^{1.29}$=3.63 |

となって、リスク比の９５%信頼区間の下限(1.95)が**１より大きい**ので、**新薬Ａの降圧効果**は**プラセボ**より約**２．７倍有意に大きい**と言えます。

### 3. オッズ比の９５%信頼区間の計算

先の資料からオッズ比(OR)の９５%信頼区間の算出方法は下記のようになり、上記の表を利用してオッズ比の９５%信頼区間[$e^{X小}$、$e^{X大}$]を求めてみましょう。

$$X=\ln(OR)\pm1.96\times\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}\ =\ln(9.3)\pm1.96\times\sqrt{0.013+0.05+0.03+0.014}$$

＝2.23±0.33＝1.58(下限)と 2.88(上限)　ここから 95%信頼区間を現わすと

| 95%信頼区間の下限 | オッズ比 | 95%信頼区間の上限 |
|---|---|---|
| $e^{1.58}$=4.9 | 9.3 | $e^{2.88}$=17.8 |

となって、オッズ比の９５%信頼区間の下限(4.9)が**１より大きい**ので、**新薬Ａの降圧効果**は**プラセボ**より**有意に大きい**と言えます。

この場合、オッズ比を使って**有意に９．３倍効果があると言ってはいけない**というのは前号で指摘し

た通りで、オッズ比は単に比較した大小の違いを示すのみという点に注意する必要があります。

**4.ハザード比**

リスク比やオッズ比に似た用語で文献にたびたび登場してくる比に**ハザード比**があります。**リスク比**が一定期間内の**平均の発生率の比**で、観察期間(研究期間)中のリスクの発生は一定と仮定していますが、**ハザード比**はある瞬間における発生率の比とされており、**観察期間中のリスクの発生率変化も考慮**されています。つまり**リスク比**に**時間的要素が加わったもの**と考え、リスク比の精度をより高くしたものと考えて良いと思います。**ハザード比**はリスク比と同様に有意性を**９５%信頼区間**で評価し、**前向き研究**(コホート研究)に用いられます。

**5.相対リスク減少率と絶対リスク減少率**

**相対リスク減少率**(RRR:Relative Risk Reduction)は１から相対リスク(リスク比:RR)を引いたものになります(1－RR)。具体例として降圧薬Ａとプラセボ、および降圧薬Ｂとプラセボを投与した時の５年後の死亡率を調査した結果が次表になったとします。

**降圧薬Ａの場合**

| | 降圧薬Ａ | プラセボ |
|---|---|---|
| ５年後死亡率 | １４% | １７．８% |
| 相対リスク | ０．７９(14/17.8) | |
| 相対リスク減少率 | ０．２１(1－0.79) | |

**降圧薬Ｂの場合**

| | 降圧薬Ａ | プラセボ |
|---|---|---|
| ５年後死亡率 | ０．６１% | ０．７７% |
| 相対リスク | ０．７９(0.61/0.77) | |
| 相対リスク減少率 | ０．２１(1－0.79) | |

相対リスク減少率でみると降圧薬ＡとＢは両方ともプラセボと比べて５年後の死亡率を２１%減少させることが分かり、同じ効果かと思わせます。一方で、死亡率の絶対値は降圧薬Ｂは１%未満とかなり低く、臨床的に意味のある減少なのかが疑われます。

そこで判断材料として利用されるのが**絶対リスク減少率**(ARR:Absolute Risk Reduction)になります。2.項の表の添え字を利用して表現するならば次のようになります。ARR= c/(c+d)－a/(a+b)

上記表で表現するならば、降圧薬Ａ：0.178－0.14＝0.038、降圧薬Ｂ：0.0077－0.0061＝0.0017 となり**降圧薬Ａのリスク減少の絶対値が大きい**ので降圧薬Ａに高い評価を与えることになります。

絶対リスク減少率は立場を変えると、**絶対リスク増加**(寄与危険度：AR:Attributable Risk)とも解釈されます。

**6.絶対リスク減少率と治療必要例数(NNT)について**

**絶対リスク減少率(ARR)**利用の応用編になりますが、**ARR の逆数**は、治療効果を得るのに必要な人数「**治療必要例数**」(NNT;Number Needed to Treat)になります。治療を開始して何人目から効果が出るのかとか、何人に一人の確率で治療が有効であるのかを現わしますので、NNT が小さい程、治療効果が大きいと言えます。ちなみに NNT=1 はすべての人に治療効果がある事を意味します。

上記の例では、**降圧薬Ａ**の ARR は0.038 で、その逆数NNT は**２６人目**から、同様に**降圧薬Ｂ**(ARR=0.0017)の NNT は**５８８人目**から死亡率抑制効果が出ることを示しますから、降圧薬Ａの方が死亡率抑制に大きく貢献していることが分かります(NNT はあくまでも目安として利用しましょう!!)。

**【絶対リスク減少率の逆数が何故、治療必要例数になるのか・・・の問題】**

絶対リスク減少率０．１は、１００人中１０人を死亡から救ったという意味でしたが、逆に言うと１人を救うために１０人が必要だったという意味にもなります。ある薬の**絶対リスク減少率Ｘ**とは、１００人中「１００×Ｘ」人を救う意味ですから、１人を救うための人数**α人**(つまり NNT)と**絶対リスク減少率Ｘ**との間には次の比例関係が成り立ちます。**１００人：α人＝「１００×Ｘ」人：１人**

この比例式を整理すると　**α＝１／Ｘ**となり、NNT は**絶対リスク減少率の逆数**となりました。

（終わり）

## 154) リスク比とオッズ比　(2019 年 4 月 10 日)

2015 年 6 月 25 日に 130 号の改訂版としたが不適切のため 2019 年に修正したバージョン。

### 1. リスク比（Risk Ratio；RR）⇒相対リスクともいう

**リスク**とは**ある原因**(薬の投与等)によって生じた**ある結果**(薬効や副作用)が**全体の中で起こる確率**であり、**リスク比**とは**２つの異なる結果**の**リスクの比**になるので、**どちらの結果が起こりやすいか**を示す指標になります。具体的に示した方が分かりやすいので次のような例でみてみましょう。

**新薬Ａ**の**降圧効果**をみるために**プラセボ**と比較した場合を考えます。高血圧患者２００人を新薬Ａとプラセボを投与する２つの群に１００人ずつランダムに分けます。そして１年間服用してもらい、降圧効果の結果が下記のようになったとします。

| | 群名 | 人数 | 結果 | | リスク | リスク比(X/Y) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 降圧有り | 降圧無し | | |
| 原因 | 新薬Ａ | １００ | ８０[a] | ２０[b] | ０．８　a/(a+b)[X)] | ２．６７ |
| | プラセボ | １００ | ３０[c] | ７０[d] | ０．３　c/(c+d)[Y)] | |

**新薬Ａ**の降圧効果(リスク)は０．８つまり**８０%の人に**あり、**プラセボ**の降圧効果は０．３つまり**３０%の人に**あったことになります。そして新薬Aはプラセボの**２．６７倍の人に降圧効果**が出てくるという結論を導き出せます。考え方としてはスムーズに入ってくると思います。

この研究は１年後という**将来に向けて**実施される研究(介入研究)のため、**前向き研究**(prospective study)とか、コホート研究、要因対照研究と色々な名前で呼ばれていますが、同じ研究になります。

この**２．６７倍**の数字に意味があるかどうかは、別に**９５%信頼区間**を算出(計算法は略)して、**下限が１より大**きければ２．６７倍はプラセボと比べて**有意差のある**数字となります。

### 2. オッズ比（Odds Ratio；OR）

**オッズ**とはある**結果が起きる確率**とその**結果が起きない確率**の**比**で、その結果の**起こりやすさの指標**となり得る数字になります。**オッズ比**とは**２つの異なる結果**の**オッズの比**になるので、**どちらの結果が起こりやすいか**を示す指標になりますから、結果の比較という点ではリスク比と似ています。

そこでリスク比で利用した表を使ってオッズ比を求めてみます。

| | 群名 | 人数 | 結果 | | オッズ※ | オッズ比(X/Y) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 降圧有り | 降圧無し | | |
| 原因 | 新薬Ａ | １００ | ８０[a] | ２０[b] | ４．００　a/b[X)] | ９．３０ |
| | プラセボ | １００ | ３０[c] | ７０[d] | ０．４３　c/d[Y)] | |

※：オッズの定義から a/(a+b)÷b/(a+b)だが、通分して a/b となる。以下同様。

**オッズ比**(9.30)は**リスク比**(2.67)より**随分と大きく評価**していることが分かります。計算方法が違うと結果も異なるのは当たり前ですが、オッズ比は新薬Ａとプラセボの**効果の差が大きいほどリスク比との開きが大きく**なります。さらにプラセボと同じ効果の場合は等しくなり、あり得ないことですがプラセボの効果が高くなるとオッズ比はリスク比より小さくなります。従って、効果が何倍かという**具体的な数字を正確に求めたい**のであれば**リスク比**を使う必要があり、**オッズ比**は単に**効果が有るか無いか**、その効果が**大きいか小さいか**をみるためのものとしてとらえます。

### 3. 後ろ向き研究(retrospective study)について

前向き研究とは逆に、**現時点**である**結果が生じて**おり、その結果の**原因が何によるのか**を知りたい

時に利用される研究で、症例対照研究(ケースコントロール研究)とも呼ばれています。

たとえば新薬Ａが発売されて３年間を経過しました。ところが、最近、**新薬Ａを服用している患者**さんから**胃潰瘍の副作用報告**が聞かれるようになりました。そこで新薬Ａを服用していた人に胃潰瘍の発生が多いかを調べたいと思ったとします。前向き研究ではこれから未来に向かって調べるため、時間も手間もかかるので、過去を遡って調査した方が時間も手間もかからなさそうです。

そこで**胃潰瘍の人を１００人、胃潰瘍ではない人を１００人**、ランダムに選択して**過去に新薬Ａを服用したか**どうかを調査してみました。その結果が下記のようになりました(**二重枠**)。

| | | 結果 | | 人数(横計) | リスク | ②リスク比 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 胃潰瘍有り | 胃潰瘍無し | | | |
| 人数(縦計) | | １００ | １００ | | | |
| 原因 | 新薬Ａ | １５ | ５ | ２０ | ０．７５ | １．６０ |
| | 新薬Ａ無し | ８５ | ９５ | １８０ | ０．４７ | |
| リスク | | ０．１５ | ０．０５ | | | |
| ①リスク比 | | ３．０ | | | | |
| オッズ | | ０．１８ | ０．０５ | | | |
| ③オッズ比 | | ３．６ | | | | |

**ここで**
**胃潰瘍の有無で縦にみたリスク比を①**
**新薬Ａの有無で横にみたリスク比を②**
**として検討してみます。**

**①のリスク比とは：**胃潰瘍の人が新薬Ａを飲んでいる割合を胃潰瘍の無い人が新薬Ａを飲んでいる割合で割ったもので、**胃潰瘍の人が新薬Ａを飲んでいる割合が胃潰瘍の無い人の３．０倍多い**ことをしめしています。☛この時の１００人は後から任意に選んだ人たちであり選び方によって新薬Ａの服用率が大きく変わる可能性を秘めています。つまり正確な比を求めるリスク比にはなじみません。

**②のリスク比とは：**新薬Ａを飲んでいる人が胃潰瘍になった割合を新薬Ａを飲んでいないのに胃潰瘍になった割合で割ったもので、**新薬Ａを飲んでいる人の胃潰瘍になった割合が飲んでいないのに胃潰瘍になった割合より１．６倍多い**ことを示していそうです。☛知りたい内容と一見合致していますが、新薬Ａ服用者の胃潰瘍発生が２０名中１５名となって**新薬Ａを飲むと７５%が胃潰瘍**になるというあり得ない話になりますから、リスク比の求め方自体が根本的に違っていそうです。

以上のことから、**後ろ向き研究ではリスク比は利用できない**という事が分かります。そこで胃潰瘍の発生があるかないか、もしくはその大小を知るだけ用の**オッズ比**で**代用**することになります。上の表の太枠線内のように今回の場合は**③オッズ比３．６**となり**１より大きい**ので、**新薬Ａを服用すると胃潰瘍の発生がある**と解釈でき、その有意性については**９５%信頼区間**を算出(計算法は略)して、その**下限値が１より大**きければ、『**新薬Ａによる胃潰瘍発生はあると考えて良い**』となります。

## 4. まとめ

①リスク比は対照との正確な違いを算出できて、前向き研究に利用される。
②オッズ比は対照との大小は把握できるが正確な違いは算出できない。
③後ろ向き研究ではリスク比を算出できないため、オッズ比で代用して対照との大小を求める。
④リスク比、オッズ比とも９５%信頼区間で有意性を評価する。

終わり

## 153) 菅野彊先生研修会②　(2015 年 6 月 17 日)

６月１４日(日曜)、富山で、どんぐり工房の菅野彊先生による第二回目の研修会がありました。今回は**「副作用の機序別分類」**というテーマで、講演と演習問題のスモールグループディスカッション(SGD)が実施されました。

本ニュースでは講演内容や菅野先生に個人的に質問した内容を交えながらの感想をしたためます。

### 1. 進化する副作用の機序別分類

私が十数年前「添付文書１０の鉄則」という小冊子を読んだ際には、副作用の機序別分類は単純に三種類に区別されていましたが、現在はさらに細分化されており、先生達のグループの苦労の跡が見えます。恐らく色々な助言や批判などがあり修正されていったものと推察されます。

**十数年前・・　①薬理作用の過剰発現、②薬物毒性、③薬物過敏症**

**現在・・・・**
- **①薬理作用**(ⅰ.期待される薬理作用の過剰発現、ⅱ.副次的な薬理作用、ⅲ.退薬症状)
- **②薬物毒性**
- **③薬物過敏症**(ⅰ.特異体質、ⅱ.アレルギー)
- **④機序不明**

### 2. 重大な副作用のとらえ方

**肝機能障害**の副作用分類を例にすると、以下のようになります。

①添付文書の**「重大な副作用」に「肝機能障害」**があり、その症状が**発現した場合には中止**との記載がある薬物では、**死に至る可能性もある「薬物アレルギー」**の副作用を、**まず**疑う。

②添付文書の「重大な副作用」に肝機能障害の記載がなく**「その他の副作用」**の**「肝臓」**の項目で**検査値異常**の記載があり、特に中止の指示がない場合は、ゆっくりと時間をかけて肝機能が障害される**薬物毒性**を疑う。

機序別分類の利点は、薬剤師が現場で直ぐに手にできる添付文書を読み解き、患者さんに**より良いアドバイスが直ぐにできる点**にあると言って良いでしょう。

一方で、限られた添付文書の表現の中で、その副作用を大胆に三つの機序に分類しても、本当に大丈夫だろうか？という不安も付きまといます。菅野先生も機序別分類法は公的には認められたものではないとの見解を持っておられました。

製薬会社が副作用を機序別分類で添付文書に記載してくれるならば現場の薬剤師にとっては良い情報源になります。しかし、それは部分的には可能であっても今後とも困難な話だろうと私は思います。何故なら、副作用とその原因の因果関係を１つ１つ証明する必要があるからです。もし、推測でこの副作用は薬物毒性、こちらは薬物過敏症と公的文書である添付文書に記載した場合、臨床の場でそれを基にした医療行為をして結果的に患者に被害を与えたとしたら、製薬会社に責任問題が発生しかねないからです。公的には、どうしてもエビデンスが必要になってきます。その点、現在のように臓器別、頻度別に記載しておけば、とにかく情報としては提供していることになるので製薬会社の責務は果たせる訳です。

しかし、現場では何とか推測してでも妥当な判断をする必要が出てくるのが常です。その際に機序別分類法は有効に利用できるアイテムになるはずです。推測するアイテムである以上、推測が外れる危険性も含んでいるわけで、その場合はどう対応していくかも考える。それを心得て機序別分類法で副作用をとらえて行けば良いのではないでしょうか？

機序別分類法は、今、流行り(？)の症候学と何やら手法が似ているような気もします。症候学が治療に目を向けて病態を推測していくのに対して、機序別分類法は副作用の本体を推測していく、つまり安全面での薬の番人である薬剤師が一番持っておきたい手法ではないかと思います。

### 3. 肝機能障害をさらに詳しく見てみると

先ほどの肝機能障害の副作用を機序別分類する手法を私なりに検証してみたいと思います。命題は**「重大な副作用の肝機能障害は薬物アレルギーによる」は正しいのか？**それを検討するためには副作用の機序が分かっている薬物を知り添付文書と比較する必要があります。そこで、厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」平成２０年を利用してみます。「医療関係者の皆様へ」のページの冒頭に『薬物性肝障害は「**中毒性**」と「**特異体質性**」に分類され、・・・前者は・・用量依存性である。後者は現在ではさらに「**アレルギー性特異体質**」によるものと「**代謝性特異体質**」によるものに分類され、薬物性肝障害の多くはこれに属する』との記載があります。これはまさに機序別分類であり、最近、公的な文書でもよく見かけるようになりました。菅野先生の分類と用語が若干異なっているので、混乱を避けるため次のように統一しておきます。

**中毒性** → **薬物毒性**
**特異体質性** → **薬物過敏症**
**アレルギー性特異体質** → **アレルギー**
**代謝性特異体質** → **特異体質**（代謝酵素の違いなどを反映）

○さらに関連しそうな内容を抜粋しておきます。

・薬物性肝障害はアレルギーによることが多い(重篤副作用疾患別マニュアル11p。以下同様)。

・アレルギーによる肝障害の初期症状としては、発熱（38～39℃）、発疹等のアレルギー症状が早期に現れ、次第に強くなる全身倦怠感と嘔気・嘔吐等の消化器症状が出現する(12ｐ)。さらにアレルギーの場合は肝内胆汁うっ滞を起こしやすいため、黄疸や皮膚掻痒感を認めることがある(14p)。

・アレルギーによる肝障害では、薬物またはその反応性中間代謝物がハプテンとなり、肝細胞の種々の構成成分と結合して抗原性を獲得してアレルギー反応が起きる。**非常に多くの薬物がこの範疇に入り、多くは薬物服用後1～8 週間で発症**する(29p)。

・特異体質の場合は代謝酵素低下(Poor Metabolizer)により、通常量でも作用が発現しやすいため薬理作用や薬物毒性による副作用がおこりやすい(筆者追加)。

○重篤副作用疾患別対応マニュアルでは作用機序がある程度分かっている薬物がざっと２６種類紹介されていましたので、それらを**機序別**に分けて、各々の添付文書上で**重大な副作用**として**肝機能障害**が掲載されている数と照合すると下記のようになります（ペニシリン系など系統表記はまとめて１種類とした。詳細は４ｐに掲載）。

| 機序 | 種数 | 機序細分 | | 添付文書上の重大な副作用 |
|---|---|---|---|---|
| **アレルギー** | １７種 | アレルギーのみ | １１種 | １１種（＊） |
| | | アレルギー＆特異体質 | ５種 | ５種 |
| | | アレルギー&その他 | １種 | １種 |
| **特異体質のみ** | ２種 | | | ２種 |
| **薬物毒性** | ７種 | 薬物毒性のみ | ６種 | ５種（１種はその他の副作用） |
| | | 薬物毒性＋副次薬理作用 | １種 | １種 |

（＊）他の重大な副作用に過敏症症候群の１症状として肝障害のある薬物３種を含む。

これらから言えることは

①**アレルギー性**の肝障害は、添付文書上、**すべて重大な副作用**として記載されている。

②**過敏症症候群**を伴う肝障害は、すべて**アレルギー性肝障害**を持っている。

③**特異体質**の肝障害も**全て重大な副作用**として記載されている。

④**薬物毒性**の肝障害は、添付文書上、**１種を除いて重大な副作用**として記載されている。

したがって、**重大な副作用に肝機能障害が掲載されているからと言って、全てが薬物アレルギーによるものだとは断定できない**ことになります。但し、**その例外は少なさそう**です。

さらに添付文書を見てみますと肝機能障害が発生した際の添付文書上の処置の表現の違いが認められます。「**投与を中止し、**適切な処置をする」という**中止しか選択の余地のない**記載と、「**投与を中止するなど**、適切な処置をする」という**言外に減量も意識**においたような記載があります。

その記載の違いに本当に意味があるかどうかは定かではありませんが、例えばリウマトレックス®では重篤な肝障害(**薬物毒性**)は「**投与を中止するなど**」、間質性肺炎(**アレルギー性**)では「**投与を中止する**」となっており、同じ薬剤内でも処置の表現の違いがみられ、案外と表現の違いに意味がありそうです。そこで、表現の違いで分類してみると次のようになります。

| 機序 | 処置 | 種数 |
|---|---|---|
| **アレルギー性** | 投与を中止し、適切な処置 | １４種（１種は直ちに中止） |
| | 投与を中止するなど、適切な処置 | ３種 |
| **特異体質のみ** | 投与を中止し、適切な処置 | ２種（１種は直ちに中止、再投与禁止） |
| | 投与を中止するなど、適切な処置 | ０種 |
| **薬物毒性** | 投与を中止し、適切な処置 | ３種 |
| | 投与を中止するなど、適切な処置 | ４種 |

これらから言えることは

①**アレルギー性**の場合は投与を**中止する場合がほとんど**である（**本来、全て中止すべき**）。

②**特異体質**の場合は**すべて中止**。

③**薬物毒性**の場合は**中止しない場合もあるようだ**。

平成２０年の記事でしたが、肝機能障害の機序が分かっている薬物と添付文書を見比べてみた結果からいえる結論は、添付文書に**「重大な副作用に肝機能障害」**が掲載されている時、

**①アレルギー性である可能性が非常に高い（頻度が高い）。**

**②処置で「中止する」という表現があれば、アレルギー性である場合が多い。**

**③(薬剤性)過敏症症候群という副作用を伴う場合はアレルギー性肝障害と考えてよい。**

**☛従って、重大な副作用で肝機能障害等の記載があれば、まずアレルギー性を疑ってみる。**

という訳で、菅野先生の機序別分類と矛盾しない結果が出てホッとしていますが、おそらく菅野先生のグループもこの辺りを精査されて結論を導きだして来られたのでしょう。

**4. 薬物毒性の肝機能障害について**

最後に薬物毒性による肝障害についてですが、薬の添付文書を見ていますと腎排泄型薬剤であっても、意外と重大な副作用に肝障害の記載のあるものが多いという実感があります。それが毒性によるか過敏症によるかはブラックボックスの中ですが、それを推測する手段は前述の通りです。ここでは重大な副作用に肝機能障害がなく、**その他の副作用のみ**に**肝機能検査値異常**が掲載されている例について考えます。ざっくりと調べると右表の薬物がヒットしてきました。

| 薬剤名® | 処置について |
|---|---|
| **アゼプチン** | 記載無し |
| **アルダクトンＡ** | 記載無し |
| **アルボ** | 記載無し |
| **ガストロゼピン** | **症状に応じて** |
| **カプトプリル** | **中止など** |
| **ポラキス** | 記載無し |

次第に調べるのも面倒になってきたのでごく少数しか示しませんが、「**その他の副作用**」にのみ**肝機能検査値等に異常が現れる薬物**では、それに対する**処置方法の記載のない場合が多く**、その多くは経過観察でも対応できるものと考えられます。菅野先生の研修会でも言及されていましたが、**多少の肝機能異常値は時間経過と共に正常に戻る場合もある**ということです。これは薬物毒性による肝障害の程度が少なければ、もともと**肝臓自体に備わっている肝細胞の修復・再生機能が働くため、**肝機能検査値も正常に戻るのだと考えられます。

～終わり～

**【参考資料：重篤副作用対応マニュアル「薬物性肝障害」平成20年　厚生労働省から抜粋】**

(今回の集計に利用した２６種類の薬剤で、薬効順の並びになっている)

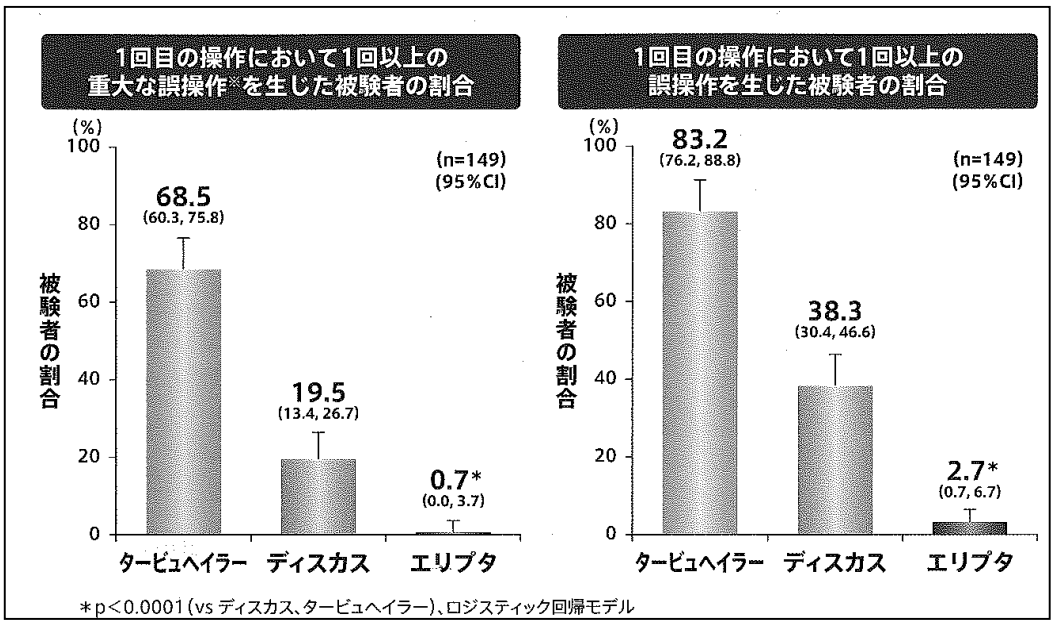
| 一般名 | 機序 | 添付文書表記 |
|---|---|---|
| ｱｽﾋﾟﾘﾝ | 薬物毒性 | 重大な副作用；ﾊﾞｲｱｽﾋﾟﾘﾝ「中止する**など**適切な処置」 |
| ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ | 薬物毒性 | 重大な副作用；ｶﾛﾅｰﾙ「投与中止し、適切な処置」 |
| ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｯｸNa | アレルギー＆特異体質 | 重大な副作用；ﾎﾞﾙﾀﾚﾝ「投与中止し、適切な処置」 |
| ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝNa | アレルギー | 重大な副作用；ﾛｷｿﾆﾝ「投与中止する**など**適切な処置」 |
| ｶﾙﾊﾞﾏｾﾞﾋﾟﾝ | アレルギー | 重大な副作用；ﾃｸﾞﾚﾄｰﾙ、**過敏症症候群**もあり「投与中止し適切な処置」 |
| ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸Na | 薬物毒性&副次薬理作用 | 重大な副作用；ﾃﾞﾊﾟｹﾝ「投与中止し、適切な処置」 |
| ﾌｪﾆﾄｲﾝ | アレルギー | 重大な副作用；ｱﾚﾋﾞｱﾁﾝ「投与中止する**など**、適切な処置」 |
| ｱﾌﾟﾘﾝｼﾞﾝ | アレルギー＆その他 | 重大な副作用；ｱｽﾍﾟﾉﾝ「投与中止し、適切な処置」 |
| ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝ | 薬物毒性 | 重大な副作用；ｱﾝｶﾛﾝ「投与中止する**など**、適切な処置」 |
| ﾒﾁﾙﾄﾞﾊﾟ | アレルギー | 重大な副作用；ｱﾙﾄﾞﾒｯﾄ「直ちに投与中止し、適切な処置」 |
| ﾗﾍﾞﾀﾛｰﾙ | 特異体質 | 重大な副作用；ﾄﾗﾝﾃﾞｰﾄ「直ちに投与中止し、適切な処置、再投与禁」 |
| ｼﾒﾁｼﾞﾝ | アレルギー＆特異体質 | 重大な副作用；ﾀｶﾞﾒｯﾄ「投与中止すること」 |
| ﾗﾝｿﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ | アレルギー | 重大な副作用；ﾀｹﾌﾟﾛﾝ「投与中止し、適切な処置」 |
| ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ | 薬物毒性 | 重大な副作用；ｴﾝﾄﾞｷｻﾝ「投与中止する**など**、適切な処置」 |
| ﾃｶﾞﾌｰﾙ/ｳﾗｼﾙ | アレルギー＆特異体質 | 重大な副作用；UFT「投与中止する」 |
| ﾒﾄﾄﾚｷｻｰﾄ | 薬物毒性 | 重大な副作用；ﾘｳﾏﾄﾚｯｸｽ「投与中止する**など**、適切な処置」 |
| ６ﾒﾙｶﾌﾟﾄﾌﾟﾘﾝ | 薬物毒性 | **その他の副作用**で肝障害；ﾛｲｹﾘﾝ「投与中止する」 |
| ﾃﾙﾋﾞﾅﾌｨﾝ | アレルギー＆特異体質 | 重大な副作用；ﾗﾐｼｰﾙ「投与中止し、適切な処置」 |
| ｲﾄﾗｺﾅｿﾞｰﾙ | アレルギー(短期発症時)<br>特異体質(長期発症時) | 重大な副作用；ｲﾄﾘｿﾞｰﾙ「投与中止する**など**、適切な処置」<br>特異体質の長期発症は薬物毒性的に発症か？ |
| ﾘﾌｧﾝﾋﾟｼﾘﾝ | アレルギー | 重大な副作用；ﾘﾌｧｼﾞﾝ「投与中止し、適切な処置」 |
| ｾﾌｪﾑ系 | アレルギー | 重大な副作用；ﾌﾛﾓｯｸｽ「投与中止し、適切な処置」 |
| ﾍﾟﾆｼﾘﾝ系 | アレルギー | 重大な副作用；ｻﾜｼﾘﾝ「投与中止し、適切な処置」 |
| ﾏｸﾛﾗｲﾄﾞ系 | アレルギー | 重大な副作用；ｸﾗﾘｼｯﾄﾞ「投与中止し、適切な処置」 |
| ﾃﾄﾗｻｲｸﾘﾝ系 | アレルギー | 重大な副作用；ﾐﾉｻｲｸﾘﾝ、**自己免疫性肝炎、薬剤性過敏症症候群あり。重篤な肝障害１週間以内での発現あり**「投与中止し、適切な処置」 |
| ｱｶﾙﾎﾞｰｽ | 特異体質 | 重大な副作用；ｸﾞﾙｺﾊﾞｲ「中止し、適切な処置」 |
| ﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾁｵｳﾗｼﾙ | アレルギー | 重大な副作用；ﾌﾟﾛﾊﾟｼﾞｰﾙ、**薬剤性過敏症症候群あり。**「中止し、適切な処置」 |

## 152) ロジスティック回帰分析　(2015 年 5 月 29 日)

「薬の評価に役立つような分かりやすい統計学の話ができないですか？」とある薬剤師から言われて、その道の専門でもないので難しいなと思いつつも、その気になって勉強している最中に、ある薬局さんのメーカー学習会に参加した折に、下記のスライドが示されました。

エリプタという吸入器は１回操作で吸入ができるので誤操作をする割合が減るため、吸入薬のコンプライアンスの向上に役立つという根拠データを示したものでした。

１回目の操作で誤操作をする人が他の吸入器と比べて有意な差をもって少ないことが示されています。左のグラフでみると、１００人の人が初めて吸入器を使う時に間違えてしまう人がディスカスで約２０人いるのに対して、エリプタだと１人いるかいないかのレベルだという訳です。




統計学的な根拠としては、ディスカスとエリプタの棒グラフに示されている９５％信頼区間(95%CI)に重複部分がないので有意に差があると言えるわけです。

そこで、ある薬剤師が質問してきました。９５％信頼区間というのは、標本の平均値の±αの区間に母平均(真の平均値)の入る確率が９５％になるものなのに、タービュヘイラーの９５％信頼区間が６０．３から７５．８となっていて足して２で割ると標本平均は６８．１になるはず。それなのに６８．５になって僅かだけれども違っている。同様にディスカスは２０．１なのに１９．５だし、エリプタも１．９のところが０．７になっている。どうして区間の真ん中の値が平均の値になっていないのですか？

「そんな事が私に分かるものか？」とは言えないのが私の悪い性分で、「ちょっと調べてみるわ」と時間をもらい、何とか誤魔化してでも回答できないかというのが今回のお話です。

今回の統計処理で肝になるのは、おそらくグラフの欄外に記載されている

「＊p<0.0001（vs ディスカス、タービュヘイラー）、**ロジスティック回帰モデル**」と思われます。

### ①ｐとは

ｐは確率を意味する probability のｐで、ある出来事が起きる割合を示します。

ここではエリプタとディスカス、エリプタとタービュヘイラーの誤操作の違い、つまりエリプタが優位でない割合は同じ試験を１万回やってもなお１回も起きないようなレベルだという事を示しており、エリプタが圧倒的に優れていますよという意味になります。

### ②ロジスティック回帰モデル

**回帰モデル**というのは、「ある要素」と「ある出来事」に１：１の関係がある時、たとえば**「喫煙」**

と**「動脈硬化」**の発生率に１：１の関係がある時に

**動脈硬化発生率＝β＋α・喫煙率**　（グラフにした時、β；切片、α；傾き）　１式

という回帰方程式が求められたとします。これを**単回帰分析**と呼びます。要素が喫煙という１個だけなので**単回帰**と呼びます。喫煙具合によって動脈硬化発生の**予測が可能**になる式になります。

しかし、世の中、起こる現象は、それほど単純ではありません。たとえば動脈硬化発生率に喫煙ばかりでなく、**「年齢」**や**「体脂肪率」**が関与していたとしたらどうなるか（以下、仮想例です）。

**動脈硬化発生率＝β＋α1・喫煙率＋α2・年齢＋α3・体脂肪率**　２式

という回帰方程式が求められます。重なる要素がでてきたので、これを**重回帰分析**と呼びます。

しかし、世の中は、さらに複雑で重回帰分析のような回帰方程式で収まらない現象もでてきます。それを解決する手法として**ロジスティック回帰分析**があり、例えば下記のような式になります。

$$\text{動脈硬化発生率}=\frac{1}{1+e^{-(\beta+\alpha1\cdot\text{喫煙率}+\alpha2\cdot\text{年齢}+\alpha3\cdot\text{体脂肪率}+\alpha4\cdot\text{性別})}}$$　３式

２式までは線形回帰と呼ぶものでしたが、３式は非線形回帰となっています。とはいうものの複雑怪奇な式でさっぱり意味が分かりません。**こういう式になるのだ**という理解でもよいかと・・・。

さて、このロジステッィク回帰分析の発生率の式は**オッズ比(odds 比)と密接な関係**があります。**オッズ**とは「起きる確率(P) 」を「起こらない確率(1-P)」で割ったものです。**オッズ比**とは「あるオッズ」を「他のオッズ」で割った値で、ある現象とその要因の関係の強さを現わす値になります(今回この辺りも、そういうものだとさらりと読み飛ばしてください)。

あくまで例え話になりますが、３式の例で、**喫煙歴と体脂肪率が同じ**で、**５０歳の男性**と**６０歳の男性**で**動脈硬化発生率は何倍違うか**という問題がでたとします。

今回の例では、６０歳のオッズと５０歳のオッズの比が、実は３式で計算ができるので、たとえばオッズ比が１．７倍となったとすると、年齢が１０年上がると動脈硬化発生のオッズが１．７倍に上がると表現します。

オッズ比でも「１．７倍という**平均値**」に対する**９５％信頼区間の計算式**が設定されています。ここでは式は示しませんが、ネイピア数と呼ばれる自然対数の底**「e」の何乗の範囲**で示されます。

たとえば、**途中の計算式**で　1.033±0.248 と±の幅が等しく出ますが、**e に関連付け**すると

$e^{0.785}$（下限）～$e^{1.033}$（平均値）～$e^{1.281}$(上限)　となり、これらを実数になおすと

2.192（下限）～2.810（平均値）～3.600（上限）　となります。

この下限と上限の単純な算術平均は 2.896 となりますから、2.810 とは合いません。

**【まとめ】**

今回のエリプタのロジスティック回帰モデルはオッズ比では表現されていませんが、**ロジステッィク回帰分析にした時点で、数式には対数計算などが入ってきて、単純な算術平均等が通用しなくなる**と思っておけば、今回の問題はとりあえず解決するのではないでしょうか？？

質問者の標本平均±αという形式の９５％信頼区間は、検討する対象集団の分布が、**正規分布**や**t 分布**をする時になります。　（終わり）

**参考資料**：わかりやすい薬学系の統計学入門、講談社(2015 年)

## 151) 菅野彊先生研修会①　(2015 年 5 月 12 日)

知人から富山での菅野先生(どんぐり工房)の研修会の世話係を一緒にしてもらえないかと頼まれたのが今年の１月末のこと。結局、私が主催者、知人が代表世話人となって、５月１０日午前中に第一回薬剤師スキルアップ研修会として開催しました。

私は約１７年前に富山県病院薬剤師会で、初めて菅野先生のＤＩに関する講演を聞き、さらに同時発売していた書籍にサインをしてもらったので強く印象に残っていた先生でした。その後、「添付文書の読み方の１０の鉄則」という冊子を読み感銘を受け、当時勤務していた病院の薬剤師を集めて勉強会をした位でした。その後も菅野先生の著書を５冊は購入し、大学の非常勤講師として、その内容を基にして講義をした経緯もあり、言ってみれば私は菅野先生の熱烈な隠れファンなのでしょう。前夜の交流会、当日の司会などを仕切らせてもらい表面には出しませんでしたがとても感激しました。

今回は会場の都合で２時間１５分という短い時間であったこともあり先生も内容を十分に話しきれなかっただろうし、また質問時間も十分に取れなかったこともあり、ここでは僭越ながら、講演内容を一部捕捉した内容にしたいと思います。今回のテーマは「添付文書の読み方　１０の鉄則」でした。

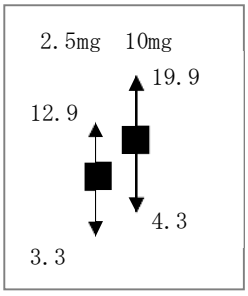
**鉄則００４．この薬物は線形薬物か非線形薬物か？**

まず線形という言葉です。大学時代に線形代数学と言う授業がありましたが、この場合は単純に直線と考えれば良いと思います。投与量を倍にすると血中濃度の指標となる最高血中濃度や体内に存在する薬物量の指標となるＡＵＣが倍になるという具合です。投与する薬物量をＸ倍にすると最高血中濃度もＸ倍になるような比例関係(グラフにすると直線になる)を線形と表現するわけです。

ところが、これは薬物の代謝酵素が薬物に対して十分に働いている時に起こる現象です。酵素の働きが薬物量より少ない時は、薬物には代謝される順番待ち状態が起こり、血液中に薬物が残ったままになります。つまり血中濃度が予想以上に高くなるという現象が起こります。投与量を倍にしても、血中濃度がそれ以上に増加するような比例関係が崩れた状態を非線形と表現します。この非線形を示す薬剤は多くはないので繁用されそうな薬剤は積極的に覚えておきましょう、という話でした。

スライドでは投与量が増加するのに逆に血中濃度が頭打ちになるグラフも紹介されていました。これは薬物とアルブミンの結合が強く、かつ高用量で投与した時に現われる現象と言えます。

その薬物はアルブミンと強く結合しますが、少ないながらも一定の確率で遊離薬物となって組織に取り込まれます。投与量が増えて血中の薬物量が増加してくると一定の存在量しかないアルブミンとの結合が飽和状態に達します。さらに投与量を増やすとアルブミンと結合できない遊離の薬物が増加してきます。その遊離の薬物は速やかに組織に取り込まれて行きます。すると見かけ上、投与量を増やしても血中濃度の増え方が鈍る現象が起こってきます。この時、体のどこかには薬物が存在しているので、決して薬物が消えているのではないという理解が必要です。代表的な薬物としてはバルプロ酸ナトリウムがあるようです。その他、相互作用で血中濃度が予想以上に上がる、酵素誘導で血中濃度が予想以上に下がる、半減期のやたらと長い薬物は定常状態に達した時点で酵素飽和が起こり非線形になりかねない等も頭に入れておく必要があります。




**◆半減期の延長で、非線形性薬物を評価できるか◆**

この問題は私もはっきりした事は言えないのですが、前記のように酵素飽和が原因の非線形性の薬物は、あくまでも**体内薬物量で評価**すべきと思いますので、**量(mg 等)**という要素を反映する Cmax ならびに AUC で評価した方が良いと思います。その結果として半減期の延長という現象が生じるのではないでしょうか？今回問題にあったフォシーガの 2.5mg 錠と 10mg 錠の半減期は 8.1±4.78 時間、12.1±7.79 時間となっています。確かに平均値でみると延びていますが、標準偏差も考慮すると

かなり重複しているのが分かります(右図)。Cmax と AUC がきれいに線形性を示していますし、半減期もほぼ同じと見なせますのでフォシーガは線形性薬物と言えるでしょう。

ちなみに後発医薬品の生物学的同等性試験で比較対象となるのは Cmax と AUC の二つで、時間要素の Tmax や t1/2 は用いられません。バラツキ具合が大きいのがその理由のようです。

**鉄則００５．薬物消失半減期４～５倍の法則**

私は、この考え方が好きで、初めて「添付文書の１０の鉄則」を読んだ時に最初に食いついた部分でした。薬物動態の考え方を中々理解できなかった当時の私を救ってくれた記事でもありました。

最高血中濃度から**４～５半減期経つ**と Cmax の**６．２５%や３．１３%**程度になり、その程度の血中濃度では、もはや臨床効果は期待できないというもので、少なくとも薬効や副作用が**血中濃度に依存するタイプ**の薬物では、それらの**効果が無くなる時間の目安**となるわけです。

**血中濃度に依存するタイプ**としたのはスタチン系や非可逆的な酵素阻害薬（抗血小板剤の一部など）等は、血中から薬物が消えても効果がある程度持続するからです。さらに服用開始して**半減期の４～５倍経過すると定常状態に達する**という原理は、消失する場合と比べると分かりにくいのですが、私なりに解説した内容を**本ニュース１４５号**に載せておりますので参考にして下さい。

**鉄則００６．腎排泄型薬剤と肝消失型薬剤**

この考え方も、初めて読んだ時になるほどと感心させられた記事でした。世の中に「添付文書の見かた」という書籍はありますが、「１０の鉄則」のように「添付文書を読み取る」という所までは追及しきれていないので、自分なりに理解を深めようとした記憶があります。ここでのポイントは**年齢と共に肝機能、腎機能が必然的に低下**してくるという点です。特に腎機能低下は薬物の副作用をダイレクトに起こしやすいとされています。肝臓はある程度の代償的な機能を有しているので肝機能障害もかなり進まない限り、一般的には薬物濃度に影響を与えないとされています。ここは、**どの薬物が腎排泄型か**を読み取り、特に**高齢者**に**漫然と成人量が投与**されていないかどうか、そして、最も発現しやすい**薬理作用に基づく副作用が起こっていないか**をチェックする手段(Op や Cp)として利用できるはずの部分です。

もっとも腎排泄型薬物では添付文書の**用法用量の使用上の注意**に「クレアチニン・クリアランス別投与量の設定」が記載されていたり、**使用上の注意蘭**で「腎障害時に血中濃度上昇」等の記載のある場合も多いので、まずそれを見た方が手っ取り早いでしょう。そこを見ても納得できない場合やより確信したい場合に**尿中未変化体排泄率**を見てみましょう。

そこで、今回の研修会での内容のポイントですが

**①血液中の未変化体がどの程度、尿中に未変化体のまま排泄されているか**

添付文書の尿中未変化体排泄率は**投与量**に対する比で①の条件を満たしていないため、**バイオアベラビリティによる補正**が必要になります。そして、補正値が７０%以上で**１００%に近いほど腎排泄型**薬物で腎障害時に血中濃度が高くなると考えます。

☞バイオアベラビリティは残念ながら添付文書ではほぼ書いて無く、インタビューフォームを見なければいけません（但し、全ての薬物に記載されている訳でもありません）。

☞薬物動態の**排泄**の項目の中で注目すべきは、**未変化体の文字**になります。フォシーガの場合では「$^{14}$Ｃ」フォシーガを投与した時、**総放射能の７５%が尿中に排泄**されたとあります。この表現は**くせ者**で、フォシーガの代謝物でもその構造体の中に「$^{14}$Ｃ」が含まれていれば放射能として検知されてしまいます。つまり、尿中に７５%とはありますが、薬理活性の無い代謝物がどれだけ含まれているか分からないので、この値をもって腎排泄型とするには無理があります。添付文書ではさらにその下に「**未変化体**として**投与量の１．０%、１．１%が尿中に排泄**された」とあります。そこで、インタビューフォームを調べると外国人のデータですが**バイオアベラビリティ**が**７８%**とあり

ますから、**真の尿中未変化体排泄率**は(1.0～1.1%)÷0.78＝**1.3～1.4%**となり、**肝消失型**薬剤(０～３０%程度まで)であることが分かります。

**②活性代謝物はどうなるのか？**

研修会では**未変化体が薬理活性**を持ち、**代謝されると活性を失う**。だから未変化体の血中濃度が高い状況になると**「薬理作用に基づく」副作用**が発生しやすくなる。**薬理活性を失った代謝物**が体内にある程度残っていても**大きな問題は起こらない**という前提での話でした。

薬物の中には、当然ながら代謝を受けて初めて薬理活性を発揮する薬物もあれば、未変化体も代謝物も薬理活性を持つ場合があります。この辺りの話は**本ニュースの１３８号（活性代謝物の尿中排泄率）**に私なりの解釈を載せていますので、①の内容も含めて参考にしてください。

また薬理活性を失った代謝物に長期間曝露された臓器が薬物毒性を引き起こす可能性はゼロでは無いとも想定しておきましょう。

**鉄則００８．ＲＩＤの話**

授乳中の女性が薬物治療を受ける際に母乳を飲んでいる赤ちゃんにどれだけ影響が出るかという問題でした。従来は乳汁／血漿薬物濃度比（M/P 比；実際には各々の AUC の比）を指標にして考察していましたが、この値はあくまで**薬物の母乳への移行性の指標**であって、乳児の経母乳的薬物の影響を評価する**間接的な指標**にしかなりませんでした。

そこで M/P 比よりも直接的に乳児への影響を評価できる指標として**相対乳児摂取量(Relative Infant Dose: RID)**が利用されるようになってきました（とは言っても推定値です）。

RID は下記のように「乳児が 1 日に摂取する体重当りの薬物量」を、「母親の体重当りの 1 日投与量」で割った値と定義されています。

$$RID=\frac{1\text{日乳児薬物摂取量/乳児体重}}{1\text{日母親薬物摂取量/母親体重}}\times 100\ (\%) \qquad 1)$$

この値は体重換算された値であるため，母体に投与された薬物が乳児にどの程度摂取され薬理作用を及ぼし得る曝露量なのか否かを評価する際に有用とされています。

RID の**分母**（つまり母親の薬の摂取量）は、その薬物が**母親に十分な薬効を示す量**と考えればよいので、その十分な薬効を示す量の**どれだけ少ない量であれば乳児にほぼ薬効を示さない量**となり、乳児に安全になるかを考えれば良いことになります(体重当たりにするところがミソです)。

そこで、1)式を書き換えると、**乳児の薬物摂取量＝母親の薬物摂取量×RID** となります。一般的には母親の薬物摂取量の１０%以下なら臨床的に大きな効果を乳児に与えないとされます。

そのような訳で、研修会のスライドには、「一般に RID が**１０%以下では安全、１%以下ではまず問題にならない**」との記載がされていた訳です。

さて、この式は研修会のスライドの中でも紹介されていたのですが、分子の**乳児の薬物摂取量をどう推定するのか**が問題になります。実際には下記のようになります。

乳児の摂取量（日）＝乳汁中薬物濃度×哺乳量（１日） 2)

＝母親の**平均**血漿中濃度×M/P 比×哺乳量（１日） 3)

ところが、研修会のスライドでは 3)式の「母親の**平均**血漿中濃度」の部分が「母親の**最高**血漿中濃度」となっていました。何故なのでしょうか？

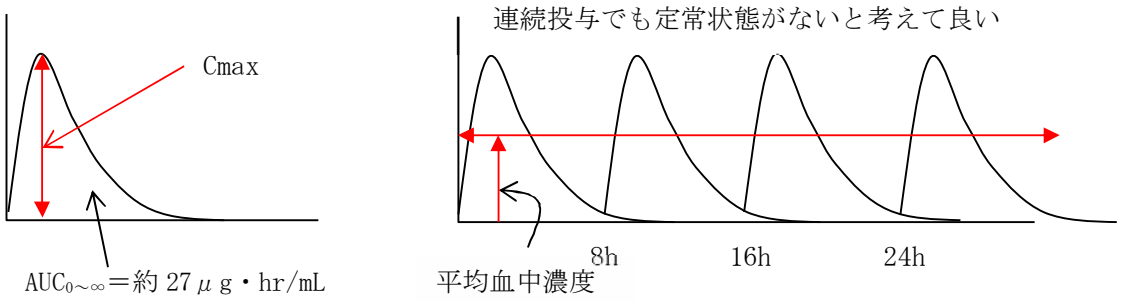
**最高**血漿中濃度の値を利用すると、明らかに**乳児の薬物摂取量を過大評価**することになります。乳児の**安全性を配慮する観点**から見ると、**実用上、それが妥当**だと言えるかもしれません。ましてやバラツキのある**他人のデータを利用した推定式**で構成されるのですから。

では、もし仮に 3)式にある母親の**平均血漿中濃度**を求めるにはどうすれば良いのでしょうか？

**①定常状態の無い薬物の場合**

研修会の例で出されていた**サワシリン Cap** の**最高血中濃度到達時間**(Tmax)は約**２時間**、**血中濃度半減期**(t1/2)は約**１時間**と添付文書から読み取れます。サワシリンの用法が 1 日 3 回なので投与間隔を**一律８時間**とすると、Tmax＋**５**×t1/2≒**７時間**なので、**次の投与時には血中濃度はほぼゼロ**になっています。つまりサワシリンは**定常状態の無いタイプ**の薬になります。

一方で、**AUC(血中濃度時間曲線下面積)**の値は**０～∞時間**とか**０～１２時間**という値で示されています。７時間でほぼ血中濃度が０になると近似できますから、０～∞時間の AUC の値も０～８時間(投与間隔)の AUC もさほど値は変わらないと考えられます（大胆ですが）。

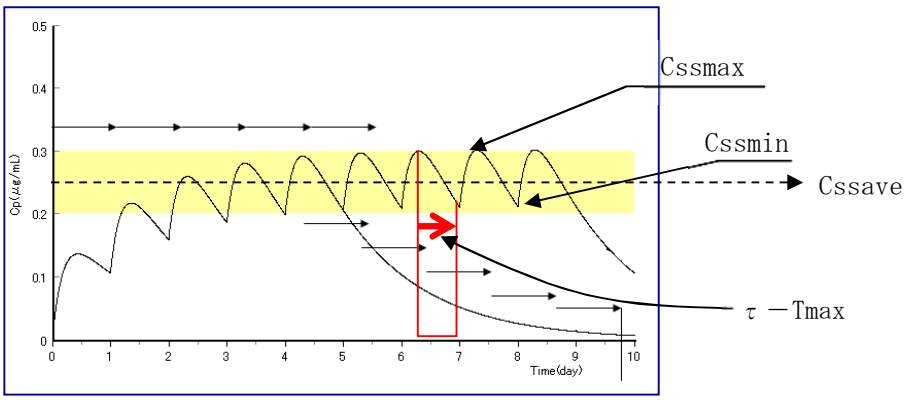



AUC は**血中濃度×時間**の**単位**で現されますから、**８時間の AUC** を**８時間で割る**と**濃度**が出てきます。それは丁度、**８時間の間における平均血中濃度**に相当します。

今回の例で利用した AUC 値は１回 750mg 投与時のものなので、研修会問題の１回 250mg には利用できませんが、サワシリンの８時間当たりの平均血中濃度は 27÷8≒3.4μg/mL になります。

**②定常状態の存在する薬物の場合**

定常状態のある薬物では**定常状態における最高血中濃度**(Cssmax)と**最低血中濃度**(Cssmin)が存在します。その**中間の濃度**が概ね定常状態のある薬物の**平均血中濃度**(Cssave)になります。その求め方も菅野先生の著書にありますが、下記のように考えれば良いでしょう。




**Cssmax** は、**初回投与時の Cmax** で表現でき、**蓄積率**と呼ばれる **1/（1－$e^{-Kel\cdot\tau}$）倍**になります。ここで Kel は消失速度定数(半減期と関係し Kel＝0.693/$t_{1/2}$)、τ は投与間隔、$e^{-Kel\cdot\tau}$ は τ 時間後の減少率になります（詳細は**本ニュース１４５号**を参照して下さい）。

**Cssmin** は、次の**投与直前の血中濃度の値**と考えると Cssmax の**(τ-Tmax)時間後**になるので

**Cssmax×$e^{-Kel\cdot(\tau-Tmax)}$** で表現できます。

そこで大まかな Cssave の値は**「（Cssmax＋Cssmin）÷２」**で表現できることがわかります。その他に体内から出て行く薬物量と体内に入ってくる薬物量から求める計算式もありますが、いずれにしても添付文書の薬物動態の値は、少ない例数から導きだしたものが多いので、ここから導きだした**推定値もあくまでも参考値**としてみておく必要があります。　（終わり）

## 150) 飲んではいけないジェネリック医薬品-現役医師が実名告発-　(2015 年 4 月 11 日)

私は週刊誌を買ってまで読みませんが（１冊４００円は私の少ない小遣いでは高過ぎ）、今回は上記の見出しがあった「週刊文春」をつい買ってしまいました。実は今年の新年特大号で「本当は危険なジェネリック医薬品(以下、ジェネリック薬)」という特集記事を組んでいたそうなのですが、それは見落としていました。ともかく、今回の内容の要点は以下のようになります。

**①ジェネリック薬の主成分は先発薬と同じ** ☛これは、定義ですから問題無し。

**②添加物が異なる場合が多い**

・製造特許問題、独自工夫、製造機械への適合性などの理由で異なる場合が多いのは事実です。

・ジェネリック薬に変更した途端に、薬疹が発生。医薬品を除去していく内にジェネリック薬を止めたら、薬疹は治ったという例が紹介がされ下記の指摘。

☛ **ジェネリック薬の方が薬疹が出やすいという印象を持つ医師や薬剤師が少なくない。**

**③血中濃度の動態は同じと証明されている（生物学的同等性試験による）**

・これが臨床試験が免除されている最も大きな理由である。とは言え、下記の指摘。

☛ **実際には投与後の有効成分の血中濃度の立ち上がりが異なるジェネリック薬もあり、効果が出にくかったり、副作用がでやすいと感じている医師や薬剤師がいる。**

**④特殊な製剤技術に対する疑問**

・潰瘍性大腸炎の薬で飲みやすい味の顆粒剤にしたジェネリック薬を患者に服用させた所、どの患者からも効かないという話があったという医師の感想が紹介。

☛ **本来、腸で溶けて腸内に行き届くべき製剤の大部分が胃で溶出して、早めに吸収された可能性が指摘。ジェネリック薬メーカーの製剤技術力に疑問が提起。血中濃度の比較試験だけでは違いが見えなかったかもしれない。**

・カルシウム拮抗剤の徐放製剤をジェネリック薬に切り替えた途端、狭心症発作が再発した。喘息用貼付薬をジェネリック薬に切り替えた途端、喘息発作が抑えられなくなった。

☛ **徐放性と言いながら、実際には早めに血液中に出てしまい持続性が保たれていないケースのある事が指摘されていると指摘。**

**⑤軟膏基剤の問題**

・ビタミンD誘導体の乾癬治療用軟膏剤とジェネリック薬のステロイド軟膏剤を混合して使用した場合、効きにくくなったという皮膚科医の訴えが紹介。

☛ 本文の記載内容が今一つ分かりにくかったが、**ステロイド軟膏の基剤が先発薬が弱酸性だったものがジェネリック薬が強酸性でビタミンＤ誘導体成分が分解したというもの。**

・軟膏の基剤が先発薬とジェネリック薬とで違うと発疹などの過敏症がでやすくなる場合があるという皮膚科医の発言を紹介。

**⑥精神科領域の薬の問題**

・睡眠薬や抗不安薬の場合、ジェネリック薬に切り替えると効果が悪いので先発薬に戻して欲しいとよく言われるという医師の発言を紹介。効果の早さ・遅さに原因があるような表現だったが？

☛ **本文での記載はなかったが、精神科領域薬の場合はプラセボ効果もあるはず。**

**⑦小児用抗生剤の味の違い**

・飲みやすいようにと味を工夫してあるジェネリック薬も多いが、やや大雑把に作られている。

☛ **何となく感情論、雰囲気論的**で、味の違いで飲まない子が出たという記載は無かった。

以上のような例をいくつか挙げて、北里大学薬学部客員教授川島氏の意見として**「ジェネリック薬の変更時には、何か異変を感じたらすぐに相談するよう、薬剤師は患者さんに情報提供すべきです。しか**

し、**先発薬と同じという建前に立っていたら**、それができません。特に抗不整脈薬、抗てんかん薬、抗うつ薬（狭心症用薬や喘息用薬も）など一部の薬は**『先発薬と完全に同じとは限らない』**という前提で国民に注意を喚起すべきではないでしょうか」を挙げている。「**ジェネリック薬は先発薬と似て非なる薬**」という今回取材した全ての医師の意見も踏まえ、**厚労省**は**「同等」という建前に立ったジェネリック薬のゴリ押しを即刻やめるべきではないか**と提言しています。

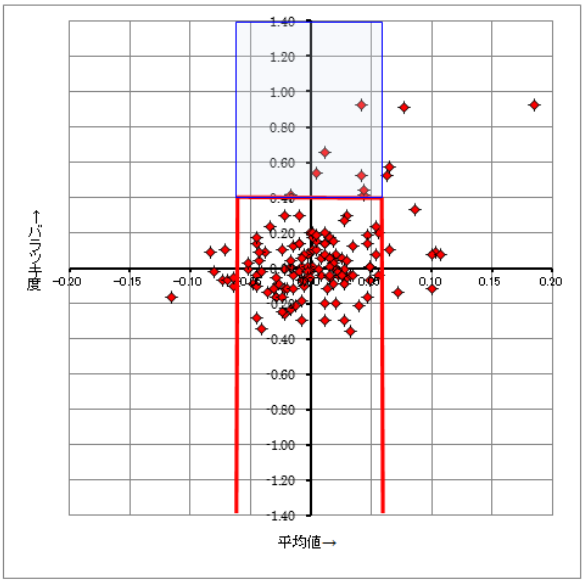
## 【感想・追加】

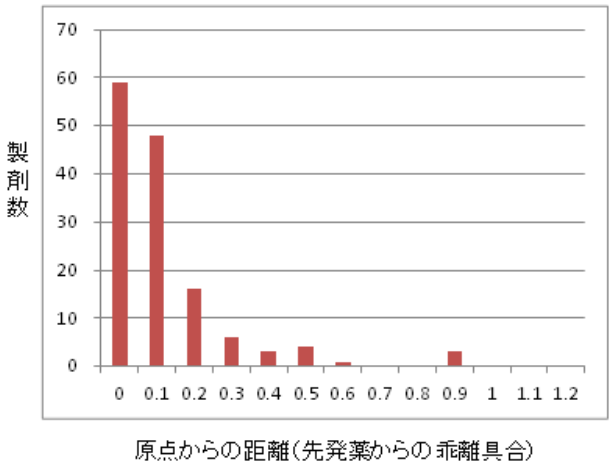
週刊誌の**表題の表現は書き過ぎ**ですが、上記の問題点の指摘自体は正しいと思います。少なくともジェネリック薬は**どれも一律同じだと思わず**、正しく評価して選択する必要があると思っています。

私の仕事の中に、ある医療機関のジェネリック薬選定の助言というのがあります。採用するに当たり一定の基準を作り、それに基づいた助言をしています。基準の一つに生物学的同等性試験での体内動態パラメーターの比較というものがあります。今回はこの一点だけを紹介してみたいと思います。

厚労省が決めた基準をクリアしたから発売されているので、血中濃度試験の比較自体に意味は無いかもしれません。しかし、**本当は差があるのに同等と判断してしまう第２種の過誤**が生じるのではないかという前提に立ち先発薬とジェネリック薬の薬物動態パラメーターの**平均値の差**とその**バラツキ（標準偏差）の差**を**二元散布図化**して、ある一定の範囲を逸脱するジェネリック薬は最初から検討対象からはずすという作業をしています（詳細略。第 40 回北陸信越薬剤師学術大会（新潟），ﾎﾟｽﾀｰ発表，2007 年）。

左下図は、**横軸に平均値の差**、**縦軸にバラツキの差**を示しており、**原点が先発薬**となります。赤い点は、数年にわたり調査した延べ１４０製品の分散図です。原点から外れる程、ジェネリック薬の薬物動態が先発薬と異なってくるという判断をします。**許容範囲**は全製品の８０％を含む**赤枠範囲内**としています。これらの設定に本当に意味があるかというのは難しい問題ですが、たとえば各製品を**原点からの距離**でグループ分けをしてヒストグラムを作成してみます。それが右下図になります。




ジェネリック薬の特徴から見て先発薬と似ているものが最も多く、外れるものは極端に少なくなるだろうと予想されますが、右図はまさにその通りになっています。つまり０は先発薬とほぼ同じ、０．１は若干異なるが多め、それ以上異なるものは極端に少なくなります。しかし、０．９という離れた場所にもジェネリック薬があります。これはひょっとしたら先発薬と同等と間違われたジェネリック薬ではないか？という訳です。このような外れ値をとるジェネリック薬が実際の臨床効果に問題があるかどうかは証明されておりません。何故なら、その病院では値の外れたジェネリック薬を最初から採用しないからです。

（終わり）

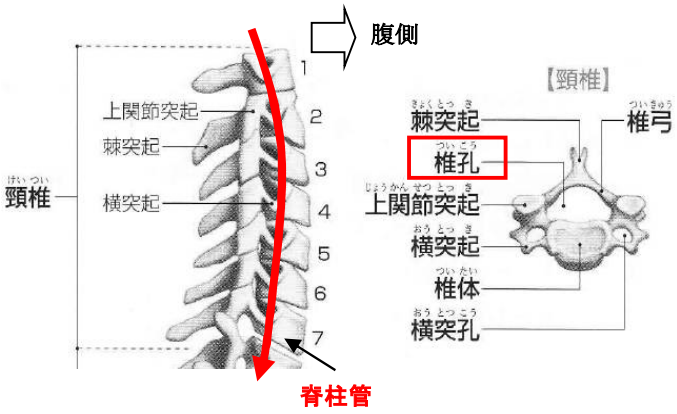
## 149) 神経障害性疼痛　(2015 年 3 月 24 日)

今回は自分の体験談になってしまいますが・・・今年の１月のある週末、突然、左上腕部に筋肉痛が発生する。前の土日に泊りがけでスキーに行った時の後遺症にしては随分時間が経っているし、腕に出るのもおかしいし等と不思議に思いながら、いずれ治るだろうと放置。ところが、治るどころか痺れる感覚も出てきだす。それに滅法ひどい痛みも伴い始める。明らかに筋肉痛とは異なると思い、整形外科を受診する。主治医は件のスキーにも一緒に行った先生である。「まさか、あの時の後遺症(スキー初日の悪天候の中、私はひどくばてていた)が今になって出るわけないよね」等と言いながら、レントゲンを撮ると頸椎の下の方の骨と骨の間が若干狭まっている様子が見て取れた。「やっぱり原因があったね。歳をとるに従い、徐々に劣化してきたのかも」と言われてしまう。今回はこの周辺のお話です。

### 1. 頸椎とは

**脊柱**（いわゆる背骨）を構成する首の付近の骨で**７個の椎骨**で構成されています（右図）。さらにその下は、胸椎（１２個）、腰椎（５個）、仙椎（５個）、尾椎（２～５個）へとつながって行きます。

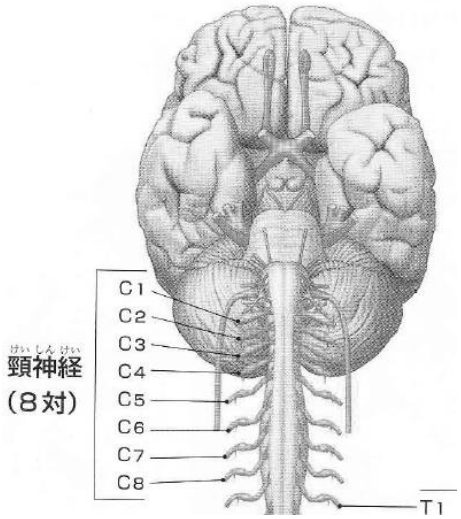
椎骨には中心に**椎孔**と呼ばれる孔が開いており椎骨が縦に連なると椎孔も連続して**脊柱管**と呼ばれる管が形成されます。




### 2. 脊髄とは

脊髄は大脳からつながる**中枢神経**で、**脊柱管の中**を通り、体の下に下りて行きます。脊髄も場所によって名前が付けられており、大脳側から、頸神経（８対）、胸神経（１２対）、腰神経（５対）、仙骨神経（５対）、尾骨神経（１対）となっています。今回、取り上げる神経は**頸神経**になります（右図）。

（　）内の対は次項の脊髄神経に相当します。




### 3. 脊髄神経とは

脊髄神経とは脊髄につながる神経で、脊髄の前根や後根と呼ばれる部分と結合しています。脊髄神経には知覚神経や運動神経が含まれており、皮膚からの情報を大脳に送るための**知覚神経の通り道**であり、大脳からの情報を筋肉に伝える**運動神経の通り道**でもあります。

**頸神経**部分の脊髄神経はＣ１～Ｃ８の名前で呼ばれ、対になっています（右図の左右に飛び出している部分）。

### 4. 椎間孔とは

椎孔とは縦に並ぶと脊髄を入れる脊柱管になる孔でしたが、**椎間孔**とは**椎骨と椎骨との間にできる空間**になります(次ページ右図)。脊髄神経は、この椎間孔を通って脊柱管の外へと出て行きます。

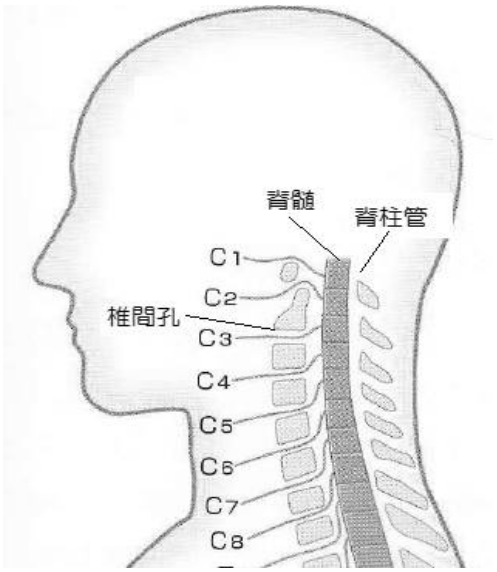
Ｃ１～Ｃ８の**脊髄神経が出て行く椎間孔の場所は決まっており**、Ｃ１は後頭骨と第１頸椎の間から、Ｃ２は第１頸椎と第２頸椎の間からと順番になっています。

### 5. 脊髄神経の先は

Ｃ１～Ｃ８の脊髄神経の届く先、言い換えれば**神経支配する先は決まっており**、体に等高線を描いたような配置になります。ここでは頸椎のみの神経支配を示すので等高線状のイメージは分かりま

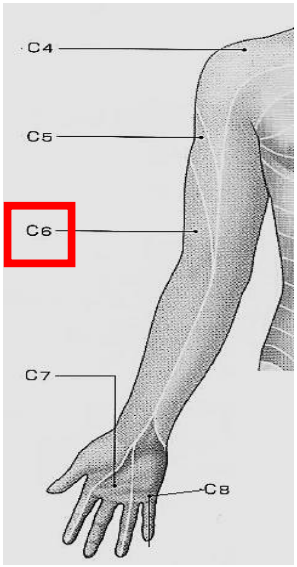
せんが、C６の支配領域は**上腕部付近から下腕、親指、人差し指**にかけてになっています（下図：見にくいですが白い線で囲まれた部分）。

何故、C６の話になるかというと、私の症状が、まさにその部分になるからです。つまり、椎骨の**第５頸椎**と**第６頸椎**の間が若干狭くなり、主に右側の脊髄神経に触れやすくなり、それが痛みや痺れとなって現われているようなのです。




## 6. 治療について

薬物療法としては、効く人には効くのでまず試してみましょうと**メコバラミン錠**（活性型ビタミン B12 製剤）。それと名前は忘れましたが、〇〇式の、顎を少し前に出し、ゆっくりと顎を床と平行に後ろに下げる運動の併用。しかし、症状はひどくなるばかりで左下腕から指先にまで痺れが拡がってくる。頓用でもらった**ロキソプロフェン錠**も神経障害性疼痛には全く効かない。我慢できない程の痺れ痛み時に服用しても、血中濃度が上がる前に治ったり、ロキソプロフェンの活性代謝物が Cmax になった頃に痛みが一段と強くなったり・・・中々の気まぐれな痛みである。そして、次の処方が**プレガバリンｶﾌﾟｾﾙ**。さらに〇〇式の運動は中止して、**首の牽引**リハビリ（12Kg・12 分間）の併用。これを３週間程度継続している内に、次第に激痛の頻度が少なくなり、今は左人差し指付近に痺れ感だけは相変わらず残ってはいるものの、上腕から下腕にかけての激痛はほとんど治まっている。ただ時々、思い出したように姿勢により痺れるような痛みが走るのは根治にはなっていないためでしょう。




この種の痛みを持っている人は高齢者を中心にして多いのだろうと実感すると共に、痛みは他人には中々理解してもらえないというのも実感した次第です。

## 7. 不思議な感覚

例えば、手首などの腱鞘炎が原因で知覚神経に触った時などは、末梢の知覚情報が脊髄を通り、大脳皮質に達して、痛みや痺れとして感じるわけですが、今回のように末梢に何ら異常がない状態、つまり知覚神経が関与していなくても、椎間孔で、どの脊髄神経と異常接触があるかで、その支配領域が痺れたとか痛むとかを感じるわけです。

左腕が痺れて痛んでいるのに実際にはその場所には障害が無いという、なんとも不思議な感じを味わいました（今も継続中ですが）。

（終わり）

引用資料：坂井建雄共著、ぜんぶわかる人体解剖図、成美堂出版（2011 年）

## 148) 最近の保険薬局周辺事情　(2015 年 3 月 20 日)

### 1. 日刊ゲンダイの特集記事

ある薬局法人の専務から 2015 年 3 月 17 日付の日刊ゲンダイの特集記事**「調剤薬局ボロ儲けのカラクリ①；執筆者ジャーナリスト田中幾太郎」**を読ませてもらった。①とあるからには、しばらく調剤薬局叩きをするつもりなのであろう。記事内容は近頃話題になった「くすりの福太郎」を始めとするいくつかの薬局で発覚した薬歴未記載での調剤報酬の算定という件に端を発した内容になっている。

**『今回の薬歴未記載を詐欺まがいの行為』**と断じ、**『根底には業界にはびこる「儲け第一主義」がある。調剤薬局がどうやって儲けているのか、そのカラクリを暴いていく』**と大変、勇ましい書き出しで始まっている。儲け第一主義の薬局ばかりでなく、いかに現状を受け止めてチャレンジしている薬局もあるかを対比して、その上で現在の調剤報酬の有り方、診療報酬の有り方、医薬分業のあり方まで含めて批判ならびに提案型の記事にして頂きたいと思うのだが、読み手の受け狙いの記事を書く人であれば無理な期待なのだろうか。

今回の記事の題は**「薬剤師がおくすり手帳の提出をしつこく求めるワケ」**である。保険薬局に勤務する薬剤師ならご存知の通りですが、昨年の調剤報酬改定までは「**薬歴管理指導料**」という薬歴記載と服薬指導がセットになった点数に薬手帳の交付も包括されていました。しかし、昨年の調剤報酬改定からは**薬手帳の有無**により**４１点**か**３４点**かと点数区分されました。

医療費を少しでも安く済ませたいという心理は「安いのなら手帳は無くても良いわ」という思いに傾かせがちです。それに対して薬剤師は、どこまで手帳の有用性を患者さんに主張できるか？それが問われた一年でもあった訳です。

薬手帳を、このように利用すれば、こんなに便利ですとか、従来の利用法以上に色々と付加価値を付けて提案型の工夫をされている薬局もありますが、問題は**県全体としてみてどうか？日本全体としてみてどうか？**になります。**全体として、平均値として**薬局はどうなのか？それが患者さんからの評価や国の評価につながっていきます。

### 2. そもそも役割が見えない薬局薬剤師の評価

昨年の医療薬学会シンポジウムでは**「保険薬局の薬剤師は、そもそも役割が見えない薬剤師である」**との患者さんの立場からの意見がありました(本 NewsNo. 139 で紹介)。

**医薬分業率**は、既に上限とされる**７０%近く**になろうとしており、全国の薬局数はコンビニエンス・ストア数を追い抜き、**五万五千店を超して**います。そのような状況になってもまだ、**そもそも論を払しょく**できていないのです。そして、この状況下で、薬局の信頼を根底から覆すような事件を引き起こしてもらっては、ますます保険薬局の薬剤師の役割が見えなくなってしまいます。

医薬分業とは「調剤部門」を**医療法人から切り離して営利企業に移管させる事業**とも言えます。その移管事業が良かったのだろうか？というそもそも論も飛び出してきているのが現状です。

営利企業である限り、美辞麗句を並べながらでも利益を追求してなんら不思議ではありません。むしろ、当初は営利企業が利益を生み出すために創意工夫する利点を医療の中に生かそうという意図もあったのかもしれません。しかし、そもそも医療の中で利潤追求型法人は成り立つのだろうか？という問題が浮上してきているようです。

本格的に医薬分業が始まった頃の大義は**「医薬品の適正使用、それに伴う医療費の抑制」**であったはずですが、**「具体的にどれだけその大義に貢献してきたかの結果が見えていない」**という意見が昨年の調剤報酬改定前の中央社会保険医療協議会の中で出されていました（特に医師側から）。

保険薬局は営利法人としての**利潤追求**と社会的責務である**医療費抑制**という若干相容れない二つの要素を背負わされていたと言えるでしょう。

膨らむ医療費の解決策として病院などの医療機関も株式会社化して営利企業化しようという動きもあるようです。言うならば保険薬局はその先兵的な存在であり、試金石的な存在ともいえます。

今の保険薬局は**患者を置き去りにしていませんか？**もしそうであれば医薬分業事業が失敗しているという事になり、医療を単純に営利法人に切り替えてはならないという教訓が生れてくるはずです。

それでも膨らむ医療費の抑制策として病院が株式会社化されるとしたら、先の保険薬局での事業失敗を受けて何らかの工夫が凝らされるはず。その際に、調剤部門が病院経営に有利との判断がされれば病院に薬局が吸収される可能性もあるかもしれません。そして、今度は病院が「根底にはびこる儲け第一主義がある」等と書かれてしまうかもしれません。

**3.深刻な薬剤師不足**

今回の薬歴未記載の背景には**薬剤師が不足**している点も指摘されており、「くすりの福太郎」も何店かを閉鎖して、そこに勤務していた薬剤師を他の店に回して何とか事態を乗り切ろうとしているようですが、閉鎖された薬局に来ていた患者さんはどうなったのでしょうか？本来であれば自己都合で薬局を閉鎖して患者さんの行き場を無くすことは許されるべきではありません。とは言え、それほど薬剤師不足は深刻になっていると言って良いのでしょう。

平成２３年の本 NewsNo.76 では「薬剤師失業時代」というテーマで記事を書きましたが、その時の文章を読むと『**厚労省の 2007 年に行った試算として２０１１年には７万５千人、２０１４年には８万４千人、２０１８年には１０万人の薬剤師が過剰となるため薬剤師の失業時代が来る**』というものでした(ZAITEN　No３．2011 年、財界展望新社の記事を引用)。しかし、２０１１年や２０１４年は既に過ぎてしまいました。今、薬剤師は過剰でしょうか？

右の表は２０１２年末時点での薬剤師届出数を歳代別にみたものです。２０歳代は在学中であったり六年制移行に伴う卒業生が無かったり等で他の歳代より届出数が減少しています。

| 歳代 | 届出数 | 合格数 | 届出率 |
|---|---|---|---|
| 20-29 | 41004 | 62800 | 65.3% |
| 30-39 | 71782 | 87620 | 81.9% |
| 40-49 | 66292 | 84000 | 78.9% |
| 50-59 | 57451 | 84000 | 68.4% |
| 60-69 | 30413 | 84000 | 36.2% |
| 70- | 13110 | 84000 | 15.6% |

届出数の内訳では**５２%が保険薬局、１８%が病院で約７割が医療関係**に勤務しています。一方、合格数とは薬剤師国家試験(以下、国試)合格者数で、４０歳代以降は手元に資料がなかったので推定値になります。当時の薬学部の数はほぼ一定なので歳代別数はほぼ一定になると考えました。また現役卒で国試に合格したものとして各歳代に当てはめています。届出率は届出数÷合格数を%で示しています。

２０歳代は四年制最後の影響で、実生活で薬剤師資格の必要はないが資格だけは取っておこうという人の駆け込み合格者(２０歳代以外の人もいるかも)の影響で届出率は減少していると思われるので、実際の２０歳代の届出率は３０歳代と変わらないか多いだろうと考えられます。

二年に一回実施される薬剤師届を出していない人達は、ほぼ医療現場では働いていないと仮定すると、働き盛りの２０歳代～４０歳代で届出をしていない隠れ薬剤師が５万５千人近くいると想定されます。５０歳代を含めると**８万２千人の隠れ薬剤師**がいることなります。この人数は厚労省が２００７年に試算した２０１４年の**過剰薬剤師数８万４千人**とほぼ同じで、**過剰薬剤師数というのは、まさに隠れ薬剤師数でしかない**という事が分かります。届出も出していない隠れ薬剤師は、専業主婦、他の業種(私の知人では医師、病院事務長、漫画家、税理士、その他)に従事して、およそ医療現場の薬剤師業務とは無縁の状況に置かれているものと思われます。

これらの隠れ薬剤師を医療の現場に戻すことは、ほぼ不可能に近いわけですから、**現在が薬剤師過剰時代とは決して言えない**ことが分かります。

小泉元首相が打ち出した規制緩和政策により、新設薬科大学、新設薬学部が一気に増えて、**１万３千**

**人**近い薬学部卒業生が出るという当時の試算がありました。平均７５％の国試合格率でも**１万人近い薬剤師が毎年生まれてくる**予定でした。しかし、近年の様子を見ていると定員割れの薬学部や薬科大学の存在、卒業にまで至らない薬学生の存在などもあり、新薬剤師数は減少傾向にあります。昨年の国試合格者数は**７，３００人**にまで落ち込んでいます。今後の少子化を考慮して、厚労省は国試合格者数を**７，５００人程度に抑える**という方針も出しているようです（今年は何人国試合格者がでるか注目！）。

先に示した２０歳代の届出率を８５％と推定すると７，５００人の内、約６，４００人が届出をして、その内、**保険薬局には約３，３００人、病院には約１，２００人**が振り分けられる計算になります（１０年単位で１年あたりの平均とした場合）。**ＴＹ県**の場合、全国の数の１／１００とすれば当たらずとも遠からずの値がでると言われているので、**毎年３３人の新保険薬局薬剤師**が生まれる計算になります。

薬学部四年制時代よりも新薬剤師数が減少した現状では、今後も病院も薬局も薬剤師不足状態は継続するでしょう。まるで、厚労省は“保険薬局には、これまで十分に儲けさせてやったのだから、潰れる薬局が出てもしようがない”とでも言っているようにも思えます。潰れる薬局が出てくると迷惑を被るのは患者さんになります。その背景には調剤を病院に戻しても良いという考えがあるのでしょうか？

加えて言うならば 2014 年度診療報酬改定では、「かかりつけ医」を評価する「地域包括診療料」の算定に当たり「**院内処方を原則**とする」との条件がつきました。これは明らかに**医薬分業の流れに逆行**する方向性を**厚労省自らが示した**と言えるものです。

**4. 総務省から厚労省への圧力？**

これまで、病院・診療所との**経営的な独立**と**立地上の独立**が薬局開設の条件でしたが、最近、経営的な独立性が確保されていれば、**立地上の独立は緩和**しても良いのではないかという話題が出ています。

医療機関から、一旦、公道に出てから薬局に行くようにしなければ薬局開設の許可すら下りないため、病院と薬局の境界に乗り越えられないようなフェンスで、わざわざ仕切らねばならなかったのが、患者さんの利便性を考慮して来年から仕切りをとっても良いとするものです。

私もある薬局の開設当時に、そのフェンスがあるがために散々に患者さんから苦情を言われた事を思い出します。中には「許可受ける時だけフェンス閉じておけばよいのだから、一旦許可が下りたらフェンスの一部を開けときなよ」と親切にアドバイスをくれる患者さんもいました。もちろん、そんな事はしませんが、当時、その薬局の裏手に病院の入り口とは真逆にある所に小さな溝がありました。狭いスペースなので問題は無いだろうと、その上にはフェンスをしていませんでした。それで、私は、時々、体がやっと通るわずかな隙を通って病院とは違う場所へ行ったものです。ところが、それを誰かが見て役所に言いつけたらしく、早速、フェンスで隙間を閉じるようにとのお達しがありました。観察していた者がいたのも驚きでしたが、それほどまで厳しい規則でした。

さらに、最近の政府の規制改革会議では「経営が独立していれば、**病院内の敷地に薬局の開設を容認**しても良いのではないか」という検討もされているようです（3/13 付け共同通信社）。

これこそ単に院内の調剤所を外に出しただけになり、何のための医薬分業か分からなくなります。患者さんの利便性向上にはつながりますが、実現すると従来の厚労省の方針とはかけ離れることになります。これらの背景には総務省からの圧力があります。総務省には行政機関の業務に苦情があった場合に必要なあっせんをする義務(総務省設置法第 4 条第 21 号)があるのですが、今回の厚労省への圧力は業務改善のためのあっせんに相当するわけです。当初はフェンスなどの仕切りに関するものでしたが、今回の検討は更に、病院敷地内への進出と踏み込んだものになります。

**営利企業である保険薬局の医療への参加、病院の株式会社化問題、保険薬剤師の役割が見えないそもそも論、薬剤師の不足問題、薬局開設の立地条件の緩和**などから、院外薬局が徐々にですが、病院内に近づいている気がしてなりません。やがて保険薬局が病院の中に入ってしまうのではないでしょうか。

最終的に経営の一体化、つまり院内調剤の復活という方向が現実味を帯びてきます。そうなると、数ある薬局に分散していた薬剤師が、ある程度病院に移動し、全体的に少ない薬剤師数でも効率の良い薬剤師業務が可能になってくる可能性があります。つまり、薬剤師不足の解消につながるかもしれません。

**5.より専門性を要求される薬剤師と地域密着型の情報発信としての薬剤師**

薬学部が６年制となってから、国家試験問題を見ても基礎から臨床まで、多様で、かつ多量の知識が要求されています。現場では、より専門性の知識が必要なスペシャリスト薬剤師と、一般的で広範な知識が必要なジェネラリスト薬剤師が求められています。病院薬剤師にはスペシャリストの比重を重く、保険薬局にはジェネラリストの比重を重くするという印象があります。

昨年、厚労省の研究費補助金事業により「**薬局の求められる機能とあるべき姿**(以下、**あるべき姿**)」がとりまとめられ日本医療薬学会から公表されました。それ以前の平成２５年６月の閣議では、日本再興戦略の中で「**薬局を地域に密着した健康情報の拠点として、一般用医薬品等の適正な使用に関する助言や健康に関する相談、情報提供を行う等、セルフメディケーションの推進のために薬局・薬剤師の活用を促進する**」と薬局を位置づけています。

「あるべき姿」では薬局の地域に密着した健康情報拠点として、医療用医薬品、一般用医薬品(特に要指導医薬品、第一類医薬品)の適正利用に関与するべく様々な視点ですべき内容が記載されています。

一言で言えば、これまでの**調剤に特化した形から脱却せよ**との趣旨になります。昨年の基本調剤料の調剤報酬改定でも明らかなように医療機関に隣接した薬局(いわゆる門前型薬局)の評価は改定の度に厳しくなってきています。

門前型薬局が「あるべき姿」になれるかどうかについては、極めて難しいものがあるでしょう。立地場所が周辺住民と密着した場所にあること、処方箋が多いだけに調剤およびそれに伴う服薬指導や薬歴記載に時間を取られてしまう事などハードルが高そうです。

その一方で、病院との間のフェンスは無くても良いとか、病院の敷地内でも薬局開設が可能(当然、独立性を確保するため借地代などは支払う)ともなると、門前型薬局はますます調剤に特化した存在になり「あるべき姿」の中でも調剤や服薬指導に関する事項に限局した業務になっていく場合が多いでしょう。将来的に「あるべき姿」を実現できない門前型薬局は消えていき、院内薬局として再生されていくのでしょうか？ここでも長い医薬分業の戦いの歴史に逆行するムードが見えてしまいます。

**6.完全なる面分業で患者さんの満足いく調剤と服薬指導とあるべき姿の実現は可能か**

**ＴＹ県**を例にとると、平成２５年度の処方せん発行数は**４，８４２，３２０枚**（日本薬剤師会資料）で、**ＴＹ県**の登録保険薬局数は平成２７年３月現在**４１８薬局**(東海北陸厚生局ホームページ)になります。

ざっくりと一カ月平均調剤受付日数を**２３．５日**とすると、１年で**２８２日**の受付日数となります。また**ＴＹ県**の保険薬局の**開設者１２１人と従業員数９０３人**(平成２４年度末)を合計した人数は**１，０２４人**(開設者も薬剤師に換算します)で、すると次のような数字が出てきます。

**１日当りの受付枚数は１７，１７１枚。１薬局当たりの薬剤師数は２．４人、１薬局の１日当たりの受付枚数は４１枚。１人当たり毎日１７枚**の軽・重取り混ぜた処方せんを受け付け、充実した服薬指導をして、しっかりと薬歴を書き、かつ「あるべき姿」の薬局を目指す。この処方箋枚数であれば「あるべき姿」も達成できそうですが、これは**ＴＹ県**に現在ある薬局と薬剤師ならびに患者さんを均等に県内に散らした完全なる面分業をした場合の数字です。

医療機関も薬局も偏在化している現状では「あるべき姿」を達成できる薬局は、それほど多くは無いでしょう。しかし、それに近付けるよう努力して実績を作ることを忘れてはいけません。そうしないと調剤部門が再び、病院内に戻ってしまう危険性は常にあると思われますから。

（終わり）

## 147）ＵＤＰグルクロン酸転移酵素（ＵＧＴ）について　（2015 年 2 月 25 日）

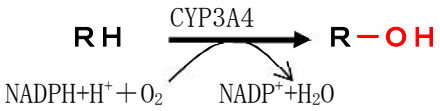
### 1. 薬物代謝の概要

薬物は一般に脂溶性の方が吸収されやすい一方で、体内に入ると脂溶性であるほど体外に出て行きにくくなります。そこで生体は薬物を体外へ排出させるために、薬物を水溶性の高い物質に変化させます。その反応は大きく２段階に分けられます。

**①第１相反応**

ＯＨ基、ＣＯＯＨ基、ＳＨ基、$NH_2$基等の官能基を薬物に結合させる酸化反応が主になります。これらの反応の際に利用される酵素がチトクローム P450(CYP)で、この酵素には何種類もの類似した構造の酵素があり、CYP3A4、CYP2C9 などと区別されています(今さらの解説ですが)。

【薬物 RH の一例】




薬物 RH が CYP の作用で水酸化され、より水溶性に傾く

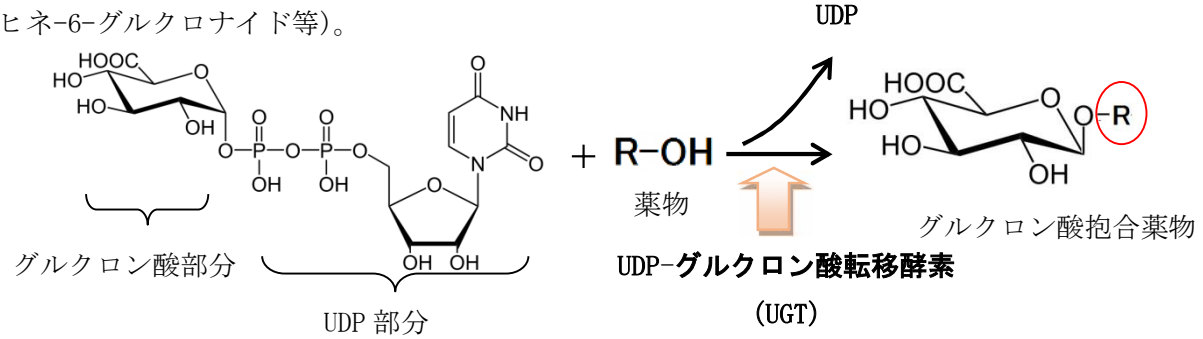
第１相反応には上記のように(1)薬物を**少し水溶性**にする機能と(2)薬物の**生物活性を大きく変化させる**機能があります。生物活性の変化は多くは不活性化に働く場合が多いのですが中には活性化に働く場合もあり、そのような薬物は**プロドラッグ**という名前で呼ばれています。第１相反応には CYP による反応以外にも**フラビン含有モノオキシゲナーゼ**や**エポキシド加水分解酵素**による反応などもあります。

**②第２相反応**

第１相反応でも体外排泄は可能ですが、第１相反応で**少し水溶化**された薬物をさらに水に非常に良く溶ける形に変える反応が第２相反応で、第１相で結合した官能基に**硫酸、酢酸、グルタチオン、グルクロン酸**などを結合します。これらの結合反応を**抱合**と呼び、水溶性を増した薬物は胆汁排泄もしくは尿中排泄されやすくなります。次に今回のテーマの**グルクロン酸抱合に話**は移ります。

### 2. グルクロン酸抱合とは

グルクロン酸が抱合する場合は、実際にはＵＤＰ(ウリジン２リン酸)と結合した**ウリジン２リン酸グルクロン酸(UDP-G)**の形になっています。第１相反応で水酸化された薬物と反応する際には下図のように UDP **グルクロン酸転移酵素**(UGT)の働きによって UDP 部分が外れて薬物が**グルクロン酸化**(グルクロナイド)されます。ところで、グルクロン酸抱合された薬物も薬理活性を持つ場合があります(例えば、モルヒネ-6-グルクロナイド等)。




### 3. UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の亜型について

UGT はアミノ酸配列の異なる**二つのグループ**に分けられます。それぞれは UGT1、UGT2 と呼ばれ、更に **UGT1 は９種類**、UGT2 は１０種類に細分類化されます。UGT1 は主に薬物や生体異物の代謝に、UGT2 はステロイド等の生体内物質の代謝に寄与するとされています。今回は UGT1 に話題を絞りますが、その細分類の名称は UGT1A1、UGT1A3～UGT1A10 となるそうです[1)]。

今回は更に UGT1A1 に話題を絞ります。

1)グッドマンギルマン薬理学１１版

### 4. UGT1A1 の遺伝子多型について

UGT1A1 のアミノ酸配列は大多数の人が持っている型でいわゆる**野生型**と呼ばれています。しかし、中

にはアミノ酸配列が野生型と一部異なる**変異型の UGT1A1 も存在**します。

UGT は蛋白質なので、そのアミノ酸配列は DNA(=遺伝子)上の塩基配列で決められています。それで UGT の変異型は**遺伝子**多型と呼ばれている訳です。今回、取り上げる UTG1A1 の遺伝子多型は**６０種類以上**が報告されています。話を再び絞りますが、イリノテカンという薬物の代謝で特に注意すべき UGT1A1 の変異型としては **UGT1A1*6** と **UGT1A1*28** などが挙げられています。

☛UGT1A1*6 の記号の意味：*(ｽﾀｰ)は UGT1A1 の変異型を示し、6 は変異型の番号付け。

**5.イリノテカンにおける UGT1A1 遺伝子多型の問題**

イリノテカンは非小細胞肺癌、胃癌、結腸・直腸癌などに使用されるⅠ型ＤＮＡトポイソメラーゼ阻害作用を有する抗癌剤の注射薬です(トポテシン点滴Ⓡ、カンプト点滴Ⓡ、後発薬もあり)。

**①イリノテカンの代謝・排泄について**

イリノテカンは肝臓などの組織に存在する**カルボキシエステラーゼ**により活性代謝物 SN-38 に変換されます(**第１相反応**)。この SN-38 が実際の抗腫瘍作用を発揮することになります。

SN-38 は更に肝臓で UGT1A1 によってグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄されます。胆汁中に排泄された SN-38G の一部は**腸内細菌**のもつ**βグルクロニダーゼ**によって脱抱合され SN-38 となり腸管から吸収されて再び血液中に戻されるものも出てきます**(腸肝循環)。**

**②UGT1A1 の変異型とイリノテカンの代謝**

日本人の変異型を有する率(**アレル比**)は UGT1A1*6 が 13.0～17.7%、UGT1A1*28 で 8.6~13.0%とされています。これらの変異型は野生型の UGT1A1 より**グルクロン酸抱合能が弱いため**、SN-38 の**グルクロン酸抱合体が減少**し、胆汁への移行が減少します。すると、逆に活性体 SN-38 の血中濃度が上昇して、好中球減少や白血球減少が起こりやすくなってしまいます。

**③遺伝子の型別によるイリノテカン代謝の違いと好中球減少の副作用頻度**

人の遺伝子は２２対の常染色体と１対の性染色体から出来ています。同じタイプの染色体が父母から来ているので１対ずつとなります。ちなみに UGT1A1 の遺伝子は**２番染色体**に存在しています。

遺伝子変異は父方でも母方でも起こりうるので野生型と二つの変異型の組合せを考えると６種類の遺伝子型ができます(右表)。

| 父＼母 | －(野生型) | UGT1A1*6 | UGT1A1*28 |
|---|---|---|---|
| －(野生型) | －/－ | －/*6(ﾍﾃﾛ) | －/*28(ﾍﾃﾛ) |
| UGT1A1*6 | *6/－(ﾍﾃﾛ) | *6/*6(ﾎﾓ) | *6/*28(複合ﾍﾃﾛ) |
| UGT1A1*28 | *28/－(ﾍﾃﾛ) | *28/*6(複合ﾍﾃﾛ) | *28/*28(ﾎﾓ) |

**重度の好中球減少発生率**で比較すると(ｲﾝﾀﾋﾞｭｰﾌｫｰﾑ改変)**(1)野生型(多数)：14.3%、(2)ﾍﾃﾛ接合体：24.1%(3)ﾎﾓ＆複合ﾍﾃﾛ接合体:**80.0%となっており遺伝子多型に注意すべき薬物の１つになります。

**6.イリノテカンによる下痢にまつわる話**

イリノテカンの副作用として**下痢も有名**ですが、イリノテカン**本体**には**コリンエステラーゼ(AChE)阻害作用**があり、そのため増加したアセチルコリンが腸管運動を亢進させ**早発性下痢**につながり、また腸内で脱抱合された**活性体 SN-38**(AChE 阻害作用は**本体の 1/1000**)が腸管粘膜に障害を与えて**遅発性下痢**につながるとされています。従って遺伝子多型の場合は、好中球減少の頻度よりは重度の下痢頻度が少なく(ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3 下痢；**野生型 14.3%、ﾎﾓ・複合ﾍﾃﾛ接合体** 20.0%)、好中球減少がより出やすい副作用パターンになります。また、イリノテカンによる下痢には漢方薬の**半夏瀉心湯**が利用されますが、機序としては半夏瀉心湯に含まれる**黄芩の成分バイカリン**が腸内細菌の**βグルクロニダーゼを阻害**して SN-38G の**脱抱合化を抑制**するため**下痢に有効**とされています。さらに SN-38 の**非イオン型**が**下痢を誘発**するとされ、ビフィジス菌等の**乳酸菌製剤**は腸内を**酸性化して非イオン型を増やし**下痢症状を悪化させるという報告もあります。

最後はｷﾞｭｳｷﾞｭｳになりましたが**終わり**。

## 146) 後発医薬品の薬価　(2015 年 1 月 14 日)

**①これまでの薬価設定について**

後発医薬品は先発医薬品と比べて開発に費用がかからないため、新規に発売される際には**薬価が先発医薬品の７０％と設定**されて販売されていました。

つまり３割安で患者さんに販売されていた訳ですが、この価格ですと患者さんから見た場合、割安感の実感が少ないのではないか、また、既に販売されている後発医薬品は二年に一回の薬価改定の積み重ねで銘柄間の薬価の差が大きくなり、かついくつもの価格の後発医薬品も出てきてしまい、それが薬効自体への不信感にもつながっているのではないか等の意見が出ています。

個人的には先発医薬品メーカーがかけた開発費用の割には７０％の薬価というのは高いのではないかという気持ちもあります。

**②２０１４年度薬価改定後の新規後発医薬品の薬価設定について**

厚労省では医療関係者、卸連、中医協委員からの意見も集約して、新規に後発医薬品を市場にだす場合には次の要領で薬価設定をするようにしました。

**【内用薬】**

**〇新規収載の後発医薬品**

先発医薬品の薬価×０．６

但し、収載希望品目数が１０品目を超えると　×０．５

**〇既収載後発医薬品がある場合**

既収載医薬品で最も低い薬価に合わせた薬価

但し、既収載医薬品と合わせて１０品目を超えると　最低薬価×０．９

**【注射薬・外用薬】**

**〇新規収載の後発医薬品**

先発医薬品の薬価×０．６

**〇既収載後発医薬品がある場合**

既収載医薬品で最も低い薬価に合わせた薬価

但し、既収載医薬品と合わせて２０品目を超えると　最低薬価×０．９

**【例外】**

〇先発医薬品が新薬創出・適応外薬解消促進加算の対象医薬品である場合は、先発医薬品の加算割合を減算して算定される。

| **例）カンデサルタン錠の場合** | **薬価** | **銘柄数** | **（比率）** |
|---|---|---|---|
| **先発医薬品　ブロプレス錠４** | **６９．８円** | | (1.0) |
| 後発医薬品　カンデサルタン錠４mg「あすか」 | ４１．９円 | １銘柄 | (0.6) |
| 後発医薬品　カンデサルタン錠４mg「〇〇〇」 | ３４．９円 | ３２銘柄 | (0.5) |

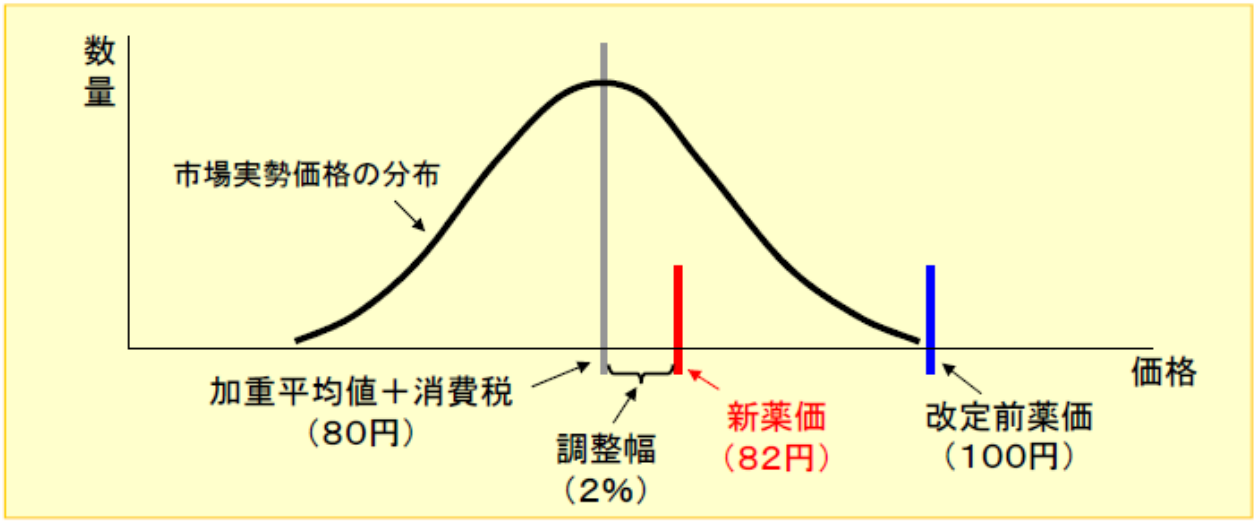
☛「あすか」は武田系列という利点も生かし、オーソライズドジェネリック薬(本ニュース 117 号参照)として 2014 年 6 月に単独で薬価収載されたため、先発医薬品薬価の６０％となっています。また他社３２銘柄は 2014 年 12 月の薬価収載品となり、背景は不明ですが１０品目を超えた新規収載品扱いとなって先発医薬品薬価の５０％の設定となっています。

**③後発医薬品発売後の薬価の算定方法**

薬価は二年に一回改定されます。先発医薬品も同様ですが、卸問屋の医療機関や薬局に対する販売価格を調査した上で、市場で実際に販売されている税抜き価格(加重平均)に消費税を加え、更に

薬剤流通を安定にする目的で設定された調整幅（改定前の薬価の２％）を上乗せした額を新薬価とします。

概念を図で示すと下記のようになります（厚労省発表分より引用）。改定前薬価が１００円で市場調査をして実際に販売されている加重平均価格に消費税を上乗せした額が８０円とした図です。




多くのメーカーから販売されている後発医薬品の実際の販売価格は、メーカーの思惑や医療機関側の値引き交渉などの影響で様々になります。年数を数え薬価改定がされる度に後発医薬品の薬価はバラバラになってきます。

この現象が同じ成分の製剤なのに薬価が色々存在する理由になるのですが、逆にこれが患者にとって不信感につながったり、医療機関側も煩雑だと思う原因になる訳です。

そこで、従来からある後発医薬品についてはできるだけ価格を統一するために、次のように三つの価格帯に振り分けて、それぞれの加重平均を各価格帯での薬価としました

①薬価が先発医薬品薬価の５０％以上の品目

②薬価が先発医薬品薬価の３０％以上５０％未満の品目

③薬価が先発医薬品薬価の３０％未満の品目

| **例）セチリジン塩酸塩錠の場合** | **薬価** | **銘柄数** | **（比率）** |
|---|---|---|---|
| **先発医薬品　ジルテック錠５mg** | **８２．５円** | | (1.0) |
| 後発医薬品　セチリジン塩酸塩錠５mg「○○」 | ４５．５円 | ８銘柄 | (0.55) |
| 後発医薬品　セチリジン塩酸塩錠５mg「□□」 | ３１．９円 | ７銘柄 | (0.39) |
| 後発医薬品　セチリジン塩酸塩錠５mg「△△」 | １９．４円 | １２銘柄 | (0.24) |

☛旧薬価迄は調べていませんが、２７銘柄バラバラだったかもしれない後発医薬品の薬価が、上記のルールによって三つの統一価格にまとめられています。

参考資料：日本ジェネリック製薬協会のホームページ

厚生労働省：ジェネリック医薬品関連のホームページ

以上

## 145）薬の血中濃度半減期　（2015 年 1 月 5 日）

ここ数年、富山大学薬学部の医療薬剤学の講義に非常勤講師として年３回参加させて頂いておりますが、その際、添付文書の利用という話の中で、血中濃度半減期の利用方法という話題提供をしています。対象学生は３年生で薬物動態は現在習っている最中。私もこの分野の専門家ではないので詳細はプロの先生にお任せし、私は簡単な保険薬局での利用法の話をしているのですが、今回はその周辺のお話です。

**1. 投与を中止してから血中濃度半減期の４～５倍過ぎれば薬の効き目は無くなっていると考えてよい。**

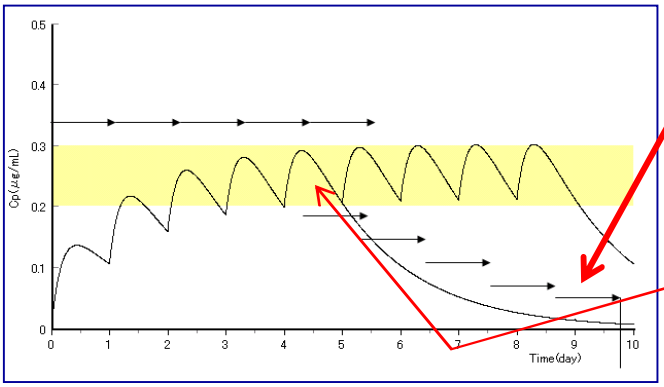
これは理解しやすいと思います。例えば最高血中濃度を示した時から、その後は薬の補給がされませんから、１半減期経過すれば、最高血中濃度の半分、２半減期経過すれば４分の１・・・要するに２分の１のｎ回乗で減少していくので、４半減期経過で元の０．０６２５倍、５半減期では元の０．０３１倍と減少します。完全にゼロにはなりませんが、最高血中濃度の６．２５％や３．１％の血中濃度では臨床上の効果はないと考えられます。よって投与中止後４～５半減期も過ぎれば薬の効き目は無いと考えてよいという話になります(一次速度過程をとる薬剤が前提の話です)。

私が担当した患者さんで、血圧の薬だけが処方されなくなった患者さんがいました。話を聞くと最近低血圧気味で高血圧の薬を中止して様子を見るのだと言います。そこで、薬を止めてどれくらい経てば薬の影響が無くなったと考えてよいか？という質問がありました。その薬の半減期は約３５時間だったので、大体１週間経てば薬の影響のない血圧と考えて良いですよとその時に答えたものです。

しかし、これは血中濃度がそのまま臨床効果に結び付く場合の話です。薬によっては血中濃度がゼロになっても臨床効果が残る薬もありますから注意が必要です。例えば、酵素などの標的となる分子に非可逆的に結合する薬やスタチン系薬剤のように投与によってコレステロール不足になった結果、発現した LDL 受容体がしばらく発現したままになっているようなケースです(本 NewsNo94 参照)。

**2. 投与を開始してから血中濃度半減期の４～５倍経過すると定常状態に達していると考えて良い。**

薬を投与した後、血中から薬が消失する前に次の投与が開始されると、以前の薬がまだ血中に残っているので上積みされます。さらに継続して投与を繰り返しますと、どんどん血中濃度は高くなりますが、高くなる度合いは次第に弱くなり、やがて一定の最高血中濃度と一定の最低血中濃度の間を行ったり来たりするようになります。この状態を定常状態と呼びます。

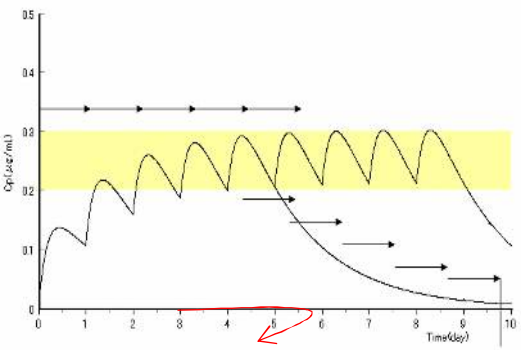



１）→が１半減期。４～５半減期経過すると血中濃度がぐっと下がっている

２）血中濃度がゼロになる前に次の投与を開始すると、４～５半減期後には一定の血中濃度幅を往復するようになる。左図の黄色い帯が定常状態部分

１）と２）のイメージ図を下に示します。

定常状態のある薬は、定常状態に達した時に安定した臨床効果を示す薬とも言えます。１）とは逆に「**４～５半減期も経てば安定した効果が出てきますよ**」という説明もできるわけです。ただ、問題は(私だけの問題かもしれないので恐縮ですが)、消失する場合は２分の１が何回続けば良いかという事なので、概念的に分かりやすいのですが、定常状態に達する時間が何故同じように投与してから**４～５半減期**なのでしょうか？です。なんだか分かりにくいのです。




C1 到達時間と C2 到達時間の差は投与間隔 τ に等しい

今回はこの説明を高校生の時に習った**等比級数を利用**して私なりに簡単に解説してみようという試みです。

**初回投与後**の最高血中濃度を C1 とします。これは添付文書にある単回投与の最高血中濃度 Cmax に相当します。つまり、C1＝Cmax です(右図)。

次に**２回目投与後**の最高血中濃度を C2 とすると、初回投与分の残分と二回目投与分の和となるので、投与間隔をτ(タウ)時間とすると次のようになります。　$C2=Cmax\cdot e^{-Kel\cdot\tau}+Cmax$

☛急に奇妙な式を出してしまいましたが、Kel は**消失速度定数**と呼ばれ血中から薬物が消失する割合です。また詳細は略しますが、$e^{-Kel\cdot\tau}$ はτ時間後に元の濃度がどれだけになっているかという**残存率**を表します。従って Cmax にτ時間後の残存率を掛けると Cmax のτ時間後の残量(正確には残血中濃度)となります。上図が蓄積の概念図で、赤い棒線を足したものがそれぞれの時点での血中濃度です。

☛上式で、濃い濃度と薄い濃度を足して良いのかという疑問が出ますが、C2 の時には初回投与分の薬物の絶対量としての残分 X1 と２回目投与分の Cmax 時の薬物の絶対量 X2 がある訳ですから、それらを足して見かけの分布容積 Vd で割ると C2＝(X1＋X2)/Vd＝X1/Vd＋X2/Vd＝$Cmax\cdot e^{-Kel\cdot\tau}+Cmax$ となり、結局、薄い濃度と濃い濃度を足した値になります。

更に**３回目投与後**の最高血中濃度を C3 とすると、２回目までの残分と３回目投与の和となるので、

$$C3=C2\cdot e^{-Kel\cdot\tau}+Cmax=(Cmax\cdot e^{-Kel\cdot\tau}+Cmax)\cdot e^{-Kel\cdot\tau}+Cmax$$
$$=Cmax\cdot(e^{-Kel\cdot 2\tau}+e^{-Kel\cdot 1\tau}+e^{-Kel\cdot 0\tau})$$

同様にして**ｎ回目投与後**の最高血中濃度を Cn とすると

$Cn=Cmax\cdot(e^{-Kel\cdot(n-1)\tau}+e^{-Kel\cdot(n-2)\tau}+\cdots\cdots+e^{-Kel\cdot 0\tau})$　　になります。

この式をじっくり見てみますと、下線部は公比が $e^{-Kel\cdot\tau}$ の等比級数となっています。

式を簡単にするために、下線部を Xn、公比を a としてみますと次のようになります。さらに両辺に a を掛けたものとの差をとってみます(昔懐かしい誘導式ですね)。

$$Xn=\quad a^{(n-1)}+a^{(n-2)}+\cdots\cdots+a^1+a^0$$
$$-)\quad aXn=a^n+a^{(n-1)}+\cdots\cdots+a^2+a^1$$
$$Xn-aXn=1-a^n$$

という結果が得られます。ここから**$Xn=(1-a^n)/(1-a)$**となるので、a を元に戻して、

$Xn=(1-e^{-Kel\cdot\tau\cdot n})/(1-e^{-Kel\cdot\tau})$ という式が得られます。さらに Cn に当てはめると

$Cn=\underline{Cmax}\cdot(1-e^{-Kel\cdot\tau\cdot n})/(1-e^{-Kel\cdot\tau})$ となります。

この式の**直線下線部**は薬の投与量や投与間隔τ、消失速度で決まる**定数**になります。分子の $e^{-Kel\cdot\tau\cdot n}$ は、変数ｎが大きくなる程に限りなくゼロに近づくため、分子の**波線部分は限りなく１に**近づきます。つまり Cn は最初の Cmax の**$1/(1-e^{-Kel\cdot\tau})$ 倍(蓄積率)**の大きさに限りなく近づき、それが**定常状態の最高血中濃度(Cssmax)**になっていきます。ところで Kel は半減期($t_{1/2}$)と次のような関係があります。　$Kel=0.693/t_{1/2}$　　すると　　$e^{-Kel\cdot\tau\cdot n}=e^{-(0.693/t1/2)\cdot\tau\cdot n}$　　になります。

この式のτ・ｎは、ｎ回分の投与間隔の総時間になります。それを最初に投与されてからの時間と柔軟に考えます。つまり、ｎは整数でなくても良いと考えて、τ・ｎを４半減期分とすると τ・ｎ＝４・t1/2 になります。これを式に当てはめると $e^{-(0.693/t1/2)\cdot\tau\cdot n}=e^{-(0.693\cdot 4)}=0.0625$ です。

この値は投与を続けて**４半減期経過すると定常状態の最高血中濃度まで残り６．２５％**になることを示しています。同様にして**５半減期経過**した場合を計算すると、**残り３．１％**で定常状態の最高血中濃度に到達することが分かります。という訳で、その程度しか残りが無いのであれば定常状態とみなしても良いだろう・・という結論になるわけです。４～５半減期後の消失する際の残分の％と定常状態に達する際の残分の％の値が一致しているのは何とも beautiful ではありませんか！？　　（終わり）

## 144) 症候学について　(2014 年 12 月 8 日)

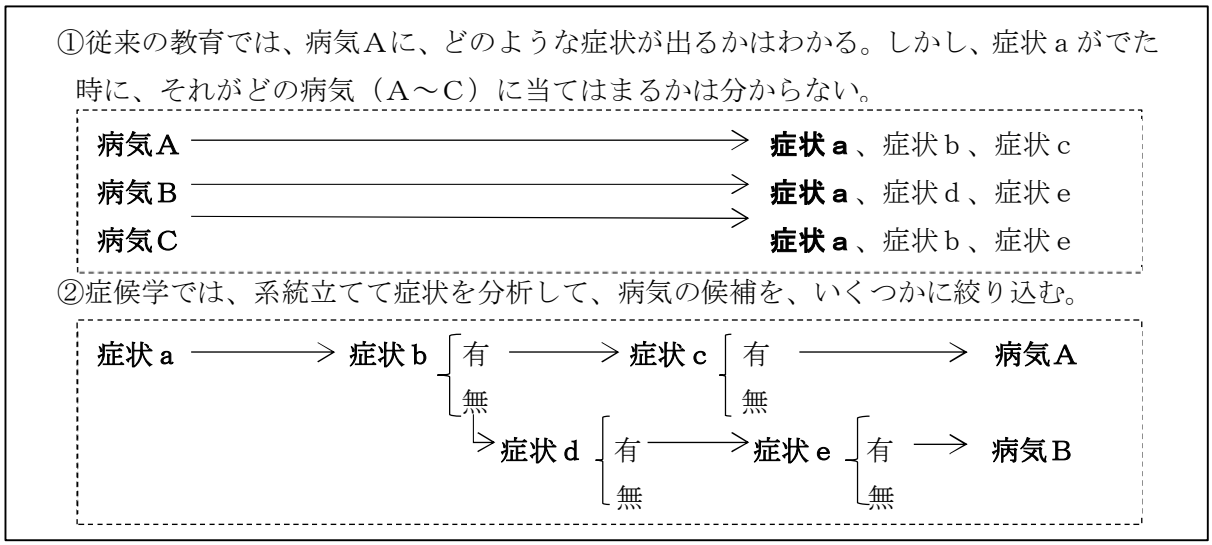
１２月７日（日）、午後の４時間を使って、富山県薬剤師会の主催で「症候学とトリアージを学ぼう」というワークショップが昭和大学薬学部木内祐二教授（もともと精神神経科の医師）の指導の下に行われました。今回は、それに参加して感じた内容になります。

### 1. プライマリーケアにおける保険薬局薬剤師の役割

体調が悪い、しかし病院へ行くと時間もかかるし何かと面倒だ。では薬局に売っている一般用医薬品でなんとかならないか、そして適切なアドバイスをしてくれないかと思い人は薬局を訪問します。中には相談も要らないからと薬を指名買いする人（私もその一人ですが）もいます。何故その薬を指名買いするのかというと、かつてその薬で症状が改善したからという理由がほとんどでしょう。ではその人の言われるままに薬を売ってよいか？以前の状態と今の状態は違うかもしれないし、以前の状態の時に、その薬を選択したことが実は適切でない場合もあります。その時々によって薬の使い分けが必要になると考えるのが原則でしょう。その時に薬剤師が利用者の症状を判断して、適切な薬を選択する必要があります。短期間の薬の利用で症状の改善ができれば病院にかかる本人の時間的なロスや医療費の抑制にもつながります。これがプライマリーケアにおける薬剤師の役割となるでしょう。

### 2. 症候学の意味

医学の世界では診断学の一つと言えるものですが、最近の薬学部の授業(どうも私立の薬系大学が中心のようです)の中に組み込まれています。患者さんの現在の症状が、どの病気にあてはまるのかを系統立てて推理して、いくつかの病気の可能性を引き出すものです。この授業は従来の四年制薬学部教育の中には組み込まれていなかったもので、四年制薬学部出身の薬剤師は、その症候学的知識を主に経験的な蓄積によって得てきました。従って、全国的にみれば薬剤師間で、その知識は大きくばらついていると思われます。症候学の基本的な概念は以下のようになります。




1. で紹介したプライマリケア、つまり利用者の症状を把握して適切な一般用医薬品を選択するには、この症候学の知識や手法を用いないと適切な一般用医薬品を選択できないのは道理です。さらに、病気を絞り込んだ時には、一般用医薬品を選択するばかりでなく、目の前にある病気が救急車を呼ぶほどの重病の段階か、受診を奨める段階か、一般用医薬品でしばらく様子をみる段階か、生活習慣の改善（食生活の改善、健康食品や薬膳のお勧めなども良いでしょう）で様子をみる段階か、に振り分ける作業も重要になります。これを最近では「薬局におけるトリアージ」と呼んでいます。

一般用医薬品を販売する際に「症候学の知識」と「トリアージの知識」が必要なのは納得できるというものです。

### 3. 薬剤師のための症候学の書籍

近年、薬剤師向けの「症候学」の書籍や「トリアージ」の書籍が出版されていますが、内容を見ると、なんだかんだと書きながら結局は受診勧奨に結び付ける内容が多いと言われています。せっかく症候学を学んだ六年制薬学部出身薬剤師の将来のためにも、直ぐに受診勧奨の手段に結び付けるのは問題ではないかと今回の講師は主張しています(医師の発想かもしれません？)。直ぐに受診勧奨となる原因には、利用できる一般用医薬品の種類の少なさがあるとも主張しています。つまり、「スイッチＯＴＣ医薬品」をもっと増やせという主張です。ＡＲＢ、Ｃａ拮抗薬、スタチン系、ＰＰＩ等など、それらがあれば、直ぐに受診勧奨にとはならず、症候学を駆使してプライマリーケアの分野で大いに薬剤師の職能を発揮できる訳です。しかし、逆に大きな責任も負うことを覚悟しなければなりません。

### 4. プライマリーケアの意味

スイッチＯＴＣ医薬品の種類を増やせば、確かに病気に対応する手段も増えますが、高血圧や脂質異常症、糖尿病など長期に渡り治療薬が必要になる病気のプライマリーケアとは何なのでしょうか？薬局で簡易の血液検査ができるようになったとして、あなたは脂質異常症と思われるので、ガイドラインの治療法に従って、食事療法をしましょう、とか一般用医薬品のスタチン系薬剤をしばらく飲んで様子をみましょうという環境を作り出そうとしているのでしょうか？

プライマリーというからには初期治療という意味合いになります。本格的な医師による診断、治療の前処置的な意味だととらえることができます。薬剤師による簡易診断・スイッチＯＴＣ治療はあくまでも医師に受診する前の一時的な空白区間を埋めるための治療と考えるべきではないでしょうか。

### 5. 保険医療との兼ね合い

医療費の抑制、つまりは保険医療の財源確保の意味からもプライマリーケアの意味合いは大きいとされます。保険医療機関に受診する前の段階、つまり本格的な病気になる前の初期段階で病状を抑えれば、医療費は抑制されます。一方で、一般用医薬品は保険が効きませんから、患者さんは高いお金を支払い、薬を購入することになります。慢性疾患であればあるほど服用期間が長くなる可能性が高いため、費用がかかります。だったら、最初から保険診療を受けた方が患者負担は減って良いという話になり、慢性疾患用のスイッチＯＴＣ医薬品の必要性に疑問が生じてきます。また、公的保険が効かなければ民間保険にすれば良いという話になるかもしれません。ＴＰＰ（環太平洋経済連携協定）の導入は、日本の公的保険の運用を抑制し海外民間保険会社の参入を促進する形になります。ＴＰＰ導入は最終的に富裕層だけが良い医療を受ける形になり、医療を受ける人達の間に貧富の格差が出来る可能性が指摘されています。アメリカ型医療制度は公平な医療という点では疑問が残ります。

スイッチＯＴＣ医薬品の数を増やせという声は、保険の効かない医薬品を市場に流せという声と同じ意味であり、背景にＴＰＰ導入の影も見え隠れして、国民の公平な医療受療権に問題(一部保険薬の薬価外し等)を引き起こしかねない発端になるのではないかと個人的には心配しています。

### 6. 薬剤師はミニ医師か

私が大学生の時、薬剤師のあるべき姿に関する大学内の会合で、今回の木内教授の概念のような内容で、もっと稚拙な表現をした際に、会合の世話役であった薬理学の教授から「君は医師になりたいのか？薬剤師は医師ではない。薬剤師には薬剤師にしかできない事があるはずだ」と痛烈に批判された記憶があります。今回、木内教授は内科医の診断率が７０％台だと話されました。多くの臨床場面に遭遇する医師ですら、その％であれば症候学に基づく薬剤師の診断率は更に下がると考えた方が妥当でしょう。薬剤師は医師ではないという言葉を常に考えながら私は仕事をしてきたつもりで、症候学の考えも、薬剤師の立ち位置を見失っては、ただ眺めるだけのダイヤモンドの原石に過ぎなくなると思います。症候学をどの場面で、どのように使うか？それを考えたいものです。　　（終わり）

## 143）日本薬局方と薬価収載品　（2014 年 11 月 26 日）

㈱じほうの薬価事典を見ていると薬品名の頭に記号がやたらと付いていて、こちらの頭が混乱しそうになります。最近のジェネリック医薬品使用促進のために付記されたものと理解していますが、この事典の記号説明の項目には薬局方収載品にも三つの区分があるとしてあります。ある薬剤師の方から、これらの区分を分かりやすく説明してもらえないかと申し出もありましたので、まとめてみました。

**1. 日本薬局方の作成方針とは**

まず、「第１６改定日本薬局方」のまえがきを見ますと、平成２３年７月の日本薬局方部会において下記の５本柱による基本方針に沿って日本薬局方を作成することが決定されたそうです（下記の波下線部から察するところ、最近、新薬でも局方品掲載が多くなってきている理由が分かります）。

①保健医療上重要な医薬品の全面的収載
②最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
③国際化の推進
④速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
⑤日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及

**2. 日本薬局方の役割とは**

その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準を示すものであり、医薬品全般の品質を総合的に保証するための規格及び試験法の標準を示すと共に医療上重要とされた医薬品の品質等に係る判断基準を明確にする役割を持っています。

**3. 収載品目の選定ついて**

医療上の必要性、繁用度または使用経験等を指標に、保険医療上重要な医薬品は市販後可及的速やかな収載を目指すこととされています。

**4. 薬価収載（官報での収載）の記載について**

保険医療で利用される医薬品は薬価基準に収載された医薬品であり、その薬価基準に収載される医薬品は政府が発行する「**官報**」に収載されます。「**官報**」での医薬品収載は「**銘柄別収載品目**」と「**統一名収載品目**」とに分かれています。「**官報**」を見ているだけでは、全ての商品名は分かりませんので、㈱じほう等が発行する保険薬事典で知ることになります。この事典の中で「**赤字で示してある医薬品名**」が「**官報で掲載されている医薬品名**」になります（下記は薬価に関する官報の URL）。

http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000041246.pdf

**5.「銘柄別収載品目」ならびに「統一名収載品目」とは**

「**銘柄別収載品目**」とは、「**官報**」に「**商品名**」で収載される医薬品をいいます。一方の「**統一名収載品目**」とは「**官報**」に「**一般名**」で収載される医薬品をいいます。「**統一名収載品目**」になると、複数の後発医薬品メーカーがそれぞれの後発医薬品を販売していても、その全ての製品が一般名で一くくりにされますので、個別の商品名は「**官報**」には掲載されません。「**統一名収載品目**」となる条件は、薬価が先発医薬品に対して３０％以下の後発医薬品の場合であり、薬価は全て統一されます。

**6. 薬価を反映するコード番号について**

話が少し脇に逸れるかもしれませんが、薬価を反映するコード番号として「**薬価基準収載医薬品コード（厚労省コード）**」と「**個別医薬品コード（ＹＪコード）**」の二種類があります。

「**厚労省コード**」は１２桁で構成され、薬効、投与経路、剤型、銘柄別などを反映して１つの医薬品の薬価を反映させることができます。従って「**銘柄別収載品目**」では、医薬品ごとに厚労省コードは異なります。ところが「**統一名収載品目**」では、その全ての製品が一般名で一くくりにされ、薬価も同じになりますから、厚労省コードは全て同じになっています。

一方の「**ＹＪコード**」は同じく１２桁で構成されていますが、「**統一名収載品目**」であっても個々の製品に対して個別のコードが付けられます。従って、医薬品自体を個別に統計上で解析したり、データ上で管理したい場合には「**ＹＪコード**」を利用した方が便利でしょう。

**8. 日本薬局方収載医薬品と薬価基準収載品**

日本薬局方収載品の多くは薬価基準にも収載されていますので、局方品の中でも薬価基準の「**銘柄別収載品目**」と「**統一名収載品目**」が混在することになります。その区別を容易にするために保険薬事典（じほう）では次項のような記号を用いています。

**9. 保険薬事典での表現**

㊢：**第１６改正日本薬局方収載品目**

平成 23 年 3 月 24 日（厚生労働省告示第 65 号）に改正され、その後の追補分も含めた最新の薬局方に収載されている品目。この記号の薬品は一般名表示となっており、古くからある薬が多い。

**事例）ウインタミン錠/コントミン錠 12.5mg の場合；**商品名は官報（薬価基準）には掲載されず、一般名表示のみとなっているので具体的な商品名は保険薬事典等を参照するしかない。

「官報での表示」

㊢クロルプロマジン塩酸塩錠　12.5mg1 錠　9.2 円

㊨：**銘柄収載の日本薬局方収載医薬品**

上記第１６改正日本薬局方収載品目のうち、商品名で官報に表示されている医薬品になります。

**事例）リピトール錠 5mg（アトルバスタチン錠 5mg）の場合；**先発医薬品と後発医薬品のそれぞれが銘柄（商品名）で官報（薬価基準）に収載されています。

「官報での表示」

| | | |
|---|---|---|
| ㊢リピトール錠５㎎ | ５㎎１錠　56.50 円 | ☛先発薬 |
| ㊢アトルバスタチン錠５㎎「トーワ」 | ５㎎１錠　31.60 円 | ☛後発薬 |
| ㊢アトルバスタチン錠５㎎「日医工」 | ５㎎１錠　24.70 円 | ☛後発薬 |

（局）：**低価格のため統一名収載品となった日本薬局方医薬品**

第１６改正日本薬局方収載品目のうち、後発医薬品の一部もしくは全てが統一名収載品となり、一般名表示で官報に表示されている医薬品になります（つまり商品名は分かりません）。

**事例）ベザリップ錠/ベザトール SR 錠（ベザフィブラート徐放錠）の場合**；左記の２先発医薬品は官報に商品名で掲載されていますが、１０種類の後発医薬品のうち、９種類が先発医薬品薬価の３０％以下のため、官報では統一名収載品（一般名表記のみ）となっています。

「官報での表示」

| | | |
|---|---|---|
| ㊢ベザリップ錠 200mg | 200mg１錠　40.40 円 | ☛先発薬 |
| ベザフィブラート 200mg 徐放錠 | 200mg１錠　9.90 円 | ☛後発薬 |

☛「官報」では統一名収載品の場合、㊢の文字が掲載されていませんが、実際には薬局方収載品になります（たとえば、日医工の後発医薬品の添付文書には「日本薬局方　ベザフィブラート徐放錠」との記載があります）。

－おわり－

## 142) 桂枝加〇〇湯について　(2014 年 11 月 4 日)

私が最初に勤務した大学病院には日本では初めてという保険が利用できる和漢診療科がありました。当然のように薬剤師全員が生薬の調剤や和漢薬医療に大なり小なり関与していくようになります。色々な漢方処方がある中で桂枝加〇〇湯（〇〇は個別の生薬の名前）があります。桂枝湯をベースにして生薬を１～２種類加えたり増量したりする意味になるのですが、それだけで病態にどのような違いが出るのだろうかと興味を持った事があります。今日はその頃のお話になります。

### 1. 桂枝湯とは

まずベースとなる**桂枝湯**についてですが、エキス剤の適応症を見ますと「**体力が衰えた時の風邪の初期**」に用いるとあります。では誰にでも使って良いのかと言うとそうではなく、その人の体質や症状によって使い分けます。その体質や症状のことを漢方では「証(ｼｮｳ)」と呼んでいます。

他の風邪の初期症状で利用される代表的な漢方薬には、葛根湯やインフルエンザの初期にも使用される麻黄湯があります。これら三種類の漢方薬のどこが違うかというと、まず発汗作用の強さがあげられます。一般に**麻黄湯＞葛根湯＞桂枝湯**の順で発汗作用が強いとされています。

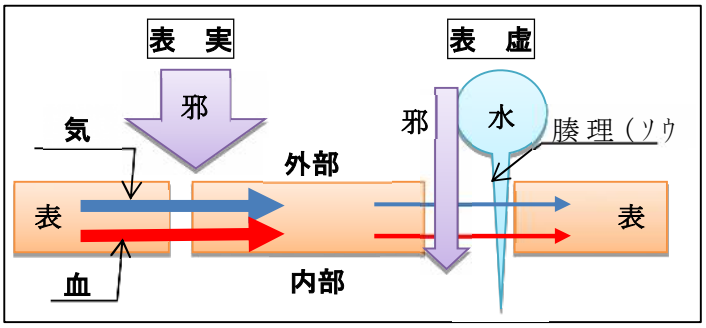
風邪の初期では、これらの漢方薬のいずれかを温服して布団をかぶってひたすら寝ておれば、やがてどっと汗をかいて熱も下がり体もすっきりとなる・・・という訳です。

漢方では風邪になる原因を**風邪**(ﾌｳｼﾞｬ)とか**寒邪**(ｶﾝｼﾞｬ)と呼んでいます。風邪はウイルスとか細菌とか目に見えない病気の原因とでも考えましょう。寒邪は寒さや冷気と考えれば良いでしょう。風邪や寒邪を総称して**病邪**とも呼びます。その病邪の勢いを示す言葉に「**邪気**(ｼﾞｬｷ)」があります。

一方、体は体表面が外気と接していますから、体表面が外から侵入してくる病邪への最初の防御部位になります。漢方では体表面を「**表**(ﾋｮｳ)」と呼んでいます。そして表では体の中から発生してくる「**気**(ｷ)」と「**血**(ｹﾂ)」が循環しており、病邪の体内への侵入を防いでくれています。

ちなみに「気」とは体の機能を維持するための眼に見えないエネルギーであり、「血」とは体を栄養し滋潤する赤色の液体です。

人間には個人差があります。体の丈夫な人もいれば弱い人もいます。風邪を引きにくい人は表の気血の巡りが十分にある人になります。表が充実しているという意味で「**表実**」と呼ばれます。一方、風邪を引きやすい人は表の気血の巡りが十分でないため、たやすく病邪の侵入を許してしまう人になります。表が充実していないという意味で「**表虚**」と呼ばれます。また、表には体内と外界をつなぐ「**腠理**(ｿｳﾘ)」と呼ばれる穴が開いています。表を巡る気血の力が強いと腠理の開閉はしっかりと調整されますが、気血の力が弱いと締まりが悪くなります。表虚証の人が風邪にかかった時は腠理の締まりが悪いので体内の水分が少しずつ漏れるような状況になります。これを漢方では「**自汗**(ｼﾞｶﾝ)」と呼んでいます。しっとり汗ばむ状態とも表現されます。図左の「表実」は表の気血の力が強く、腠理がしっかり締まり自汗が無い状態で、また病邪も勢いが強くないと風邪症状を引き起こせない状態を示しています。図右の表虚では表の気血の力が弱く、腠理の締まりも悪くなり自汗が生じている状態で、病邪の勢いが、さほど強くなくても体内に病邪が侵入できる状態を示します。




病邪の勢いに差はありますが、表実の人でも表虚の人でも表付近の内外で病邪と体内の気血が戦っている状態が風邪の初期症状になるわけです。

このような風邪の初期症状(発熱、悪寒、筋肉痛等)の治療の基本は、表付近に存在している病邪を追

い払う事です。発散させるとも言いますが、具体的には「**発汗**」によって表の付近にいる病邪を追い払います。そこで登場するのが発汗作用を持つ**麻黄湯、葛根湯、桂枝湯**になります。先に発汗作用の強い薬順に並べましたが、使い分けの基準は、まず自汗があるかないかになります。つまり、表実なのか表虚なのかを見極める事になります。そして、表実なら麻黄湯や葛根湯、表虚ならば桂枝湯を選択するのが古来からの方法です。さて、表虚では既に自汗と称してだらだらと汗が出ています。その状態の時に強い発汗作用を持つ漢方薬を投与すると余計に体力を消耗して良くありません。そこで弱い発汗作用を持つ桂枝湯が選択されます。また、表虚の場合はだらだらと漏れ出た分の水分を補給したり、表自体を保護する必要もあります。桂枝湯に含まれる芍薬は表の気血の巡りを改善する作用もあり、また含まれる大棗や甘草には消化機能を補い気を益し、ひいては水分の生成を促す効果があります。

桂枝湯には自汗で水分が漏れているという状況下でも弱い発汗作用を発揮しながら風邪の初期症状を治す働きがあるという事になります。

高齢者や虚弱な人の風邪用の漢方薬と言えそうですが、私が知る範囲ですが風邪への漢方エキス剤の利用では、ほとんどが葛根湯エキスを選択しており、桂枝湯エキスの利用はかなり稀であるように思います。やはり「発汗作用の弱さ≒効きが悪い」という印象になっているのでしょうか？

ベースとなる桂枝湯の話題が長くなりましたが、次に**加〇〇湯**の紹介に移ります。ちなみに桂枝湯の構成生薬は、**桂皮、芍薬、大棗、甘草、生姜**の五種類になります。

**2. 桂枝加葛根湯**

桂枝湯の構成生薬に**葛根**という生薬を１種類加えた漢方薬になります。ベースが桂枝湯になりますから、発汗作用は弱く、自汗のある人で後背部に筋緊張のある症状を持つ人が対象になります。

葛根を含む葛根湯は発汗作用が強いのですが、葛根単独では発汗作用がなく、鎮痙して後背のこわばりや痙攣を治す作用があります。エキス剤の適応症には「**身体虚弱な者の風邪の初期で、肩こりや頭痛のある者**」とあります。

**3. 桂枝加厚朴杏仁湯**

桂枝湯の構成生薬に**厚朴**と**杏仁**の２種類を加えた漢方薬になります。ベースは桂枝湯で自汗のある人が対象で、咳が強い時に利用されます。厚朴はホオノキの樹皮で鎮咳作用があり、杏仁は杏子の種子で鎮咳去痰作用があります。エキス剤の適応症には「**身体虚弱なものの咳**」とあります。

**4. 桂枝加竜骨牡蠣湯**

桂枝湯の構成生薬に**竜骨**と**牡蠣**の２種類が加わった漢方薬にはなっていますが、この漢方薬を使う時は、もはや桂枝湯の証ではありません。病邪が表から更に奥に侵入した病態になっているのです。そこは「**半表半裏**」と言って、表と裏の中間領域、現代医学でいうと横隔膜に隣接する組織(胃、肝、脾、肺、心臓、肋膜、咽喉、下気道等)に相当すると考えます。適応症も「**体質の虚弱な人で疲れやすく、興奮しやすいものの次の諸症：神経質、不眠症、小児夜泣き、小児夜尿症、眼精疲労**（これらは漢方概念の**腎、心、脾**の**臓器異常**の症状になります）」とこれまでとまるで違っています。

**5. 桂枝加芍薬湯**

桂枝湯の構成生薬の１つ**芍薬**が増量になった漢方薬なので、風邪の初期症状に筋痙攣の症状が出たのかと推測したくなりますが、これも病邪の位置が異なり、今度は「**裏**」に達しています。裏とは小腸、大腸、泌尿器や生殖器等と考えてよいでしょう。これまでの漢方薬は冷えを伴わない「**陽証**」と呼ばれる分類でしたが、この漢方薬は冷えを伴う「**陰証**」と呼ばれる分類になります。適応症は「**腹部膨満感のある次の諸症：しぶり腹、腹痛**」とやはりこれまでとまるで違っています。

**※その他にも桂枝加〇〇湯はあるのですが、紙面の都合で割愛させて頂きます（終わり）。**

【参考資料】寺澤捷年著：症例から学ぶ和漢診療学

## 141）人類の進化　(2014 年 10 月 21 日)

**今回は薬とは全く関係のない話になります。**

**①人類と呼ばれている動物はいつ頃発生してきたのか**

人類に最も近いとされる類人猿**チンパンジー**と人類の系統が進化の過程で分かれたのが約７００万年前(諸説あり)とされている。そして、**チンパンジー**は現在生きている我々人類つまりホモ・サピエンスとＤＮＡレベルにおいて１～２%の違いしかない。従って、７００万年前付近の人類は体型や容貌も**チンパンジー**とかなり近かっただろうと想像できる。

現在(2012 年当時)、人類と分類された化石は整理されて２３種類である。その中で最も古い人類は６００万年前～７００万年前まで中央アフリカに生存していた**サヘラントロプス・チャデンシス**である。しかし、身長や脳の容積など詳細な情報が得られているのは**４５０万年前～４３０万年前**まで生存した**アルディピテクス・ラミダス**で、これを最初の人類とする説もあるようだ。仮説や推論は人類の化石がどれだけ発見されるかに依るので、当然、将来的にこれらの説が変わる可能性がある。

**②第一次出アフリカ**

人類がアフリカで発生した事は化石の発見状況から確実であるとされている。アフリカ東部で発見された**ホモ・エルガスター**は今から１９０万年前～１５０万年前まで生存していた人類である。身長や推定体重から見て現代人(**ホモ・サピエンス**)と似た体形を持つ最初の人類とされている。また、脳の容積は**ホモ・サピエンス**の半分程度だが、石器文化を有していた。さらに**ホモ・エルガスター**は人類の中では最初にアフリカを出て、アジアへ進出した人類と言われている(異説あり)。

**③アジアの人類**

最初にアフリカを出た**ホモ・エルガスター**であるが、アフリカに残ったグループとアジアに進出したグループに分かれた。それぞれの地で、彼らから更に進化を遂げて出現した人類に**ホモ・エレクトス**がいる。現に彼らの化石は**ホモ・エルガスター**と同様に東アフリカや東アジア、東南アジアで発見されている。彼らは１８０万年前～３万年前までの長きに渡って生存していた。**ホモ・エレクトス**の中には、かつてはジャワ原人や北京原人と呼ばれていた標本も含まれる。身長や体重は**ホモ・サピエンス**とほぼ同じ程度だが、やや細身で、脳の容積は**ホモ・サピエンス**の６割～７割程度である。

**④ヨーロッパの人類**

ヨーロッパでのみ化石が発見される人類として**ホモ・ネアンデルタレンシス**が有名である。彼らは３５万年前から２万８０００年前まで生存していた。いわゆる**ネアンデルタール人**である。彼らの身長は**ホモ・サピエンス**より低いが、頑丈な骨格を持っている。脳の容積は**ホモ・サピエンス**の９割以上にもなる(むしろ大きい標本すらある)。ところでヨーロッパには元々人類がいなかったので彼らはどこからか移動してきたか、移動してきた人類の子孫になる。現在の説によると彼らは**ホモ・ハイデルベルゲンシス**という人類の進化系とされている。**ホモ・ハイデルベルゲンシス**は６０万年前から２０万年前に存在していた人類で、東アフリカとヨーロッパで化石が発見されている。つまりアフリカで発生した**ホモ・ハイデルベルゲンシス**がアフリカを出てヨーロッパへ進出し、その地で進化をとげて**ホモ・ネアンデルタレンシス**になった可能性がある。また、**ホモ・ハイデルベルゲンシス**自身はアフリカに残っていた**ホモ・エレクトス**の進化系とされている(次ページ下図参照)。

**④ホモ・サピエンスの登場と出アフリカ**

我々**ホモ・サピエンス**のご先祖様は他の多くの種がそうであるように２０万年前のアフリカで出現した。その起源はアフリカに残っていた**ホモ・ハイデルベルゲンシス**からの進化系である。しばらく(とは言っても１０万年以上だが)アフリカに留まっていたが、その内にアフリカを出て行く集団も出てきだした。約８万年前から**ホモ・サピエンス**はアジアやヨーロッパに進出していく。その頃、アジ

アには**ホモ・エレクトス**、ヨーロッパには**ホモ・ネアンデルタレンシス**が生活をしていた。彼らの間で衝突が無かったのか？共存共栄は成立していたのか？その辺りは良く分かっていないらしい。

ただ、**ホモ・サピエンス**のＤＮＡの中に**ホモ・ネアンデルタレンシス**のＤＮＡの一部が組み込まれている事が化石の分子生物学から分かっている。少なくとも**ホモ・サピエンス**と**ホモ・ネアンデルタレンシス**との間には交配を通じた関係があったという事実が存在しているのである。

先にも書いたが**ホモ・サピエンス**と**チンパンジー**とのＤＮＡの同等性は９８～９９％である。**ホモ・サピエンス**同士の同等性は９９．９％以上と言われる。となると**ホモ・ネアンデルタレンシス**と**ホモ・サピエンス**とのＤＮＡの同等性は９９％以上になり、両者の共通項も多かったと想像できる。

因みにヨーロッパで発見された**クロマニヨン人**は**ホモ・サピエンス**の系統だが１万年前に絶滅した。

**⑤ホモ・エレクトスとホモ・ネアンデルタレンシスの末路**

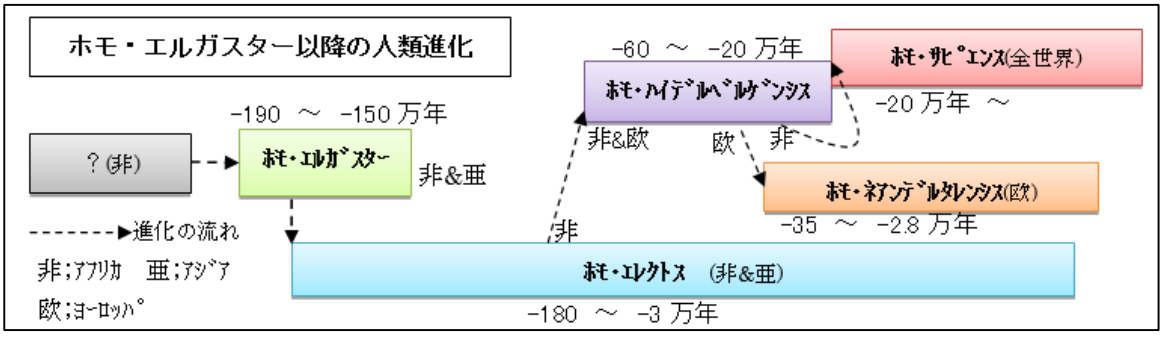
**ホモ・エレクトス**は脳の容量から見ても知能の点では**ホモ・サピエンス**より劣っていたかもしれない。また、**ホモ・サピエンス**と交配をしていたという証拠もない。何故絶滅したかは不明であるが、１８０万年近い長い歴史が３万年前に急に途絶えてしまった。一方の**ホモ・ネアンデルタレンシス**は現生人類と近い知能を持っていたはずであるが、絶滅してしまった。**ホモ・エレクトス**の絶滅から遅れる事わずか２千年後である。そして、人類は**ホモ・サピエンス**ただ１種類のみとなった。

**⑥進化し続けるホモ・サピエンス**

**ホモ・サピエンス**はさらに地球上を移動し続け、オーストラリアには４万５千年前、北アジアには２万５千年前、当時は地続きだったベーリング地峡を通り北アメリカに渡り、一気に南下し南アメリカ南端にまで達したのは１万５千年前である。地球に出現して間もない頃から、現代であればノーベル賞を取れるような知能やトップ企業で経営手腕を発揮できるような知能を持った**ホモ・サピエンス**がいたと考える方が自然であろう。その天才達が当時の劣悪な環境を切り拓き、何もなさそうに見える状況から有を見つけ出し、文化を発達させたのだから他種の人類を一掃してしまうのも頷ける。１％未満のＤＮＡの塩基配列の差が、その状況を生み出したと結論付けるのは言い過ぎだろうか？

わずかな期間で**ホモ・サピエンス**は科学を発展させ重い鉄を空や水に浮かべ、更に宇宙にまで乗り出し、おまけに原子力という禁断の果実までも手に入れてしまった。他の人類と比べると短い２０万年という歴史の幕を自らの手で引きかねない進化と言えなくもない。

ところで、これまでの人類史の中で見ると数十万年の単位で人類は種の違いとしての進化をしてきている。**ホモ・サピエンス**を凌駕する新人類が出現する可能性はゼロではない。その新人類は当然**ホモ・サピエンス**の中から産まれてくるはずだ。そして、彼らが集団化した時には**ホモ・サピエンス**は絶滅の危機に晒される事を人類史は証明している。ひょっとしたら今あなたの隣にいる人が新人類かもしれない。**ホモ・サピエンス**の進化系とは一体どのような姿なのだろうか？　　（終わり）




【参考資料】

そして最後にヒトが残った(2014 年；白揚社)、人類の進化大図鑑(2012 年；河出書房新社)、化石の分子生物学(2012 年；講談社)、ジェノサイド(2011 年；角川書店)、人間への長い道のり(1991 年；早川書房)

## 140) 医療薬学会参加報告アラカルト　(2014 年 10 月 2 日)

### 1. 腎機能低下と薬剤に関すること

(“薬剤師の力で腎機能低下の防止に貢献しよう”、”CKD ステージに応じた薬学的管理の実践”より)

**○慢性腎臓病の初期段階で用いられるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬の役割**

慢性腎臓病は糸球体ろ過率(主に eGFR 値)によって G1～G5 までの五段階六区分(G3 に a 期と b 期がある)に分けられます。G１期やＧ２期は初期段階で eGFR が 60mL/分/1.73㎡以上の段階になります。患者自身の自覚症状がほとんど無いような段階です。したがって高血圧や糖尿病などと同様に自覚症状がないだけに服薬管理も難しい時期でもあります。

腎機能は更に悪化すると後戻りできず透析に向かって進む一方になります。初期段階で利用されるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬やＡＣＥ阻害薬で腎臓を保護することは腎機能の悪化を抑制し予後の改善に役立つので非常に重要な治療になります。

演者の平田教授(熊本大学)は、腎機能悪化＝後戻りできない＝透析・・・というネガティブな発想ではなく、「早期発見できてよかったですね。1 日 1 回この薬を飲むだけで蛋白尿を減らして腎臓の悪化を防いでくれます。さらに心筋梗塞や脳梗塞(※)になるのも防いでくれますよ」というポジティブな発想で服薬指導をしてもらえれば良いと提言しています。

**※心腎連関**：腎臓と心臓は互いに関連しており、いずれが悪くなっても相互に影響しあい、腎疾患が心血管系に影響して心筋梗塞や脳梗塞の誘因となります。また貧血もこの連関に悪影響を与えます。

**○急性腎障害を引き起こす薬剤に注意しましょう。**

腎機能低下が、さらに悪化してＧ３期になっても自覚症状が出ない場合もありますが、Ｇ４期以降になってくると様々な自覚症状を感じてくるようになります。これらの時期で気をつけたいのは腎消失型薬剤の投与による副作用の増強や腎障害性薬剤の投与による腎障害の悪化になります。

腎消失型薬剤については何回か本ニュースでも取り上げたので割愛しますが、急性腎障害を引き起こしやすい主たる薬剤としては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)と抗菌薬があげられます。

NSAIDs は腎血管で拡張性に作用するプロスタグランジン E2 や I2 の合成を阻害するため血管収縮性のアンジオテンシンⅡが優位となって腎血流が減少し尿量減少、浮腫、高血圧の原因になります。

慢性腎臓病に限らず、一般に高齢者では、ほぼ確実に糸球体ろ過率は落ちていますので、NSAIDs を利用する場合は頓用にしたり、アセトアミノフェンに変更したりする必要があります。痛みは特に高齢者で訴えも多く、痛み止めの薬を使いやすい傾向があるので注意が必要です。

☛NSAIDs は全般に危険だと思った方が良い(セレコキシブが急性腎障害を起こしにくいとの報告もあるが積極的に推奨される段階ではない)。

さらに、抗ヒスタミン作用を持つ薬剤の追加も尿閉を引き起こしますし、真夏の脱水、真冬の暖房し過ぎの脱水など環境的要因でも急性腎障害を引き起こします。徐々に進行する慢性腎不全ではいつの間にか要注意薬が投与されていたり、禁忌薬が投与されていたりするので注意が必要になります。

### 2. 心房細動と抗凝固薬に関すること(“適切な抗凝固療法により心原性脳梗塞症を予防する“より)

**○心房細動に伴う血栓は「左心耳」にできやすい。**

左心耳は肺静脈から左心房に入る部分にある袋状になった部分で血液が停滞しやすい部分です。血液が停滞すると血栓が出来やすくなりますが、心房細動により心房内の血液の流れが更によどむと一層左心耳で血栓が作られやすくなります。その血栓が剥がれてしまうと大動脈へ移動して、全身性に血栓が飛びます。特に脳に飛ぶと心原性脳梗塞となり予後不良の脳梗塞になります。

☛左心耳：組織学的な意味合いは不明。進化の過程で意味なく残されてしまったものかもしれない。それが人に悪影響を与えている。意味不明組織といえば虫垂と同類といえる。

**〇ワルファリンは心原性脳梗塞のローリスク組には利用しにくい**

脳梗塞のハイリスク患者に使用すると副作用の脳出血は目立たないが、ローリスク患者に使用すると脳出血のデメリットの方が目立ってくる。実際にはローリスク患者が多いのでワルファリンは使いにくい薬剤でもあった。新規の抗凝固薬は脳梗塞予防効果と脳出血リスクがワルファリンより乖離しているのでローリスク患者にも使いやすい特徴がある。

☛しかし、新規抗凝固薬は腎機能低下者には利用できなくなるので、注意が必要。

**〇心房細動の発作は時々しか無いので、抗凝固薬をやめてもよいか？**

調律が戻ったとしても血流状態が元に戻るまでに二週間位かかる。また心房細動は無症状の場合もあり、脳梗塞のリスクは継続している場合がある。自己判断による抗凝固薬の中止は危険である。

**〇抗凝固薬よりアスピリンの安全性が高いと聞いたが薬を変更してもらえないか？**

アスピリンなどの抗血小板薬の心原性脳梗塞に対する予防効果はプラセボやワルファリンよりも悪い。抗血小板薬では心原性脳梗塞は防げないと思った方が良い。

**〇新規抗凝固薬の略称として NOACs(ノアック)があるが、いつまでも新規なの？**

ダビガトランやイグザレルトなどは新規に登場した抗凝固薬というので novel(new) oral anticoagulants の略で NOACs(ノアック)という略称が用いられていましたが、いつまでも新規ではないだろうと変更が検討されました。読み方を変更すると現場で混乱が生じるので読み方は同じにして「**非ビタミンＫ阻害経口凝固薬**(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants； NOACs)」とすることになったそうです。が、かなりこじつけ感が強い気がします。

**3.糖尿病の治療薬に関すること**(“2型糖尿病の新しい治療戦略”より)

**〇欧米での糖尿病治療薬の第一選択薬はビグアナイド薬だが、日本では・・・**

日本人は欧米人に比べるとインスリンの分泌能が早く落ちていく。そのためインスリン抵抗性改善作用をもつビグアナイドが必ずしも第一選択薬にはならない。従って、日本ではどれが第一選択薬とは決められていない。患者の体質、病状に応じた薬剤の選択が可能になっている。

| αGI | BA 薬 | DPP-4 阻害薬 | SGLT2 阻害薬 | GL | SU 薬 |
|---|---|---|---|---|---|

演者が考える第一選択薬としての利用頻度
(ざっくりとした印象図)

**〇HbA1c には季節変動がある**

冬場に高くなり、春先に下降する。冬場は夏場より０．５%高くなるので、血糖コントロールは、それを踏まえて評価した方がよい。

**〇糖尿病患者では HbA1c が良くても血糖値が基準値を超えていることがある。**

２０１３年の新たな血糖コントロールの目標値では HbA1c がやたら強調されている(６%未満、７%未満、８%未満の三段階)が、実際の血糖値の変化をみることも重要である。

以上

## 139) 薬局薬剤師に望むこと(医療薬学会シンポジウムより)　　(2014 年 9 月 29 日)

９月２７日～２８日に名古屋で医療薬学会年会が開催されました。いくつかのシンポジウムの講演を聞きましたが、その中で医療薬学会が保険薬局の位置付けをどのようにとらえているかを見てみようと「**薬局の求められる機能とあるべき姿**」のシンポジウムに参加しました。分業率が６７％となった今、医師側からの医薬分業への批判や再評価せよとの問題、さらに今年から実施されたＯＴＣ医薬品のネット販売のきっかけとなった保険薬局のＯＴＣ薬離れ現象(調剤に特化してセルフメディケーションへの積極的な関与がみられない問題)などが、全体として指摘されています。

このシンポジウムでは７名もの多くのシンポジストがいるものでしたが、その中で患者側の代表としてＮＰＯ法人ささえあい医療人権センターＣＯＭＬ(コムル)の山口育子氏の話が印象として残っているので、まずはその話をここで紹介しておきましょう。

コムルは患者の立場から医療に関わり、主体的に医療参加ができる患者を目指そうという趣旨のもとにできた組織で１９９０年に立ち上げられました。医療者側と対立せず協働しながら治療を進めて行こうとする組織だそうです。いわゆるコンコーダンスを達成するための組織と言えそうです。患者側の立場なので、様々な医療に対する苦情、不安などの電話相談を受け付けており、一つの相談で数十分も費やすことも稀ではないそうです。

今回は保険薬局のシンポジウムのため、保険薬局に関する電話相談をピックアップしての講演になりました。

**1. 保険薬局薬剤師に関する代表的な相談・苦情内容「（　）内は筆者の追記」**

**①患者への配慮より、処方医への遠慮が優先されている。**

「先生がそう言うならそうでしょう」や「先生は何と言っていましたか？」等になります(治療方針と違う内容を説明すると患者は混乱するので①のケースは状況によるでしょう。とは言え、薬剤師の立場としての主体的な意見も持つべきと激励されているとも受け止められます)。

**②処方医や治療内容を批判をされた。**

「そのような場合に、普通はその薬を使わないのですがね」等で、患者はどちらを信じて良いか分からなくなる（②の問題は①の問題の裏返しで、①と②の間が丁度良いのかもしれない）。

**③調剤ミスの際の対応が悪い。**

(一般的な接遇の心構えや技術が不足している可能性があります)

**④上から目線で、見下した対応をする。**

(意外と薬剤師本人が気が付かないでいるかもしれない問題で、自分では良かれと思っていても相手は不快に思っている場合がある事実を認識しておく必要があります)

**⑤的外れな説明をされた。患者の知りたいことを分かっていない。臨機応変さがない。**

・A と B の薬の違い(効き目や副作用)を聞いたのに、書類を引っ張り出してきて構造式の違いから説明されて訳が分からなかった（よく言われる傾聴の姿勢と相手の言い分を読み取る努力が不足している可能性があります）。

・マニュアル化された説明や対応しかできないのか、一方的な説明のみで患者の理解を確認しない、マニュアル化されたもの以外の説明を求めると笑顔のまま固まってしまい信用できない。

**⑥そもそも保険薬局の薬剤師に何が期待できるのか？役割が見えてこない。**

(これが今回の一番の話の主題になっています)

**2. 薬剤師像が二分化し始めている問題**

薬剤師の役割について山口氏(患者側として)は次のように言っています。

**①病院薬剤師は、医療チームの一員性が見えてきだしている。**

病棟薬剤師活動、５領域での専門薬剤師制度、緩和医療への関与、治験への関与などを通じてチーム医療の一員であることが、患者側にも分かり始めてきている。

☛とは言いつつも具体的に何をしているのかが患者側にも分かりつつある段階で、決して十分だとは思っていない。

**②保険薬局薬剤師は、そもそも役割が見えない薬剤師である。**

原因として、医師への遠慮が見え隠れしていることや不十分な情報提供などをあげています。

☛保険薬局でも２極化している点も指摘されており、積極的なアプローチをする薬局とノルマに追われるだけの薬局があるとしています。

**3.再度、患者側からの疑問・要望について考える**

そもそも保険薬局薬剤師の役割が見えてこないから次のような疑問や要望が常につきまとうとしています。

**①なぜ、薬局でも自分の病気のことを聞かれるのか？**

**②説明や質問するより、早く薬を出してほしい。**

☛逆に言うと、次のような努力が必要になります。

・保険薬局薬剤師が**どのような専門性**を持っているを**分かってもらう。**

・保険薬局薬剤師に**何が期待できる**のかを**分かってもらう**。

**4.「役割の見える化」の努力をして欲しい（協働の立場から患者側からの提言）**

やっと見えだしてきた病院薬剤師の役割に比べて、保険薬局薬剤師の役割は今もって見えないという現状を解決するにはどうすればよいかを患者の立場から提言されています。

**①疑義照会の見える化**

・処方箋中疑義が生じた場合で処方内容が変更になった場合は当然説明をしていると思うが、処方内容が変更にならない場合には調剤室内で話を完結して患者にその内容を情報提供しない場合が多い。処方変更にならなくても患者に情報提供して薬剤師の役割を知ってもらう。

**②かかりつけ薬局の重要性のアピール**

・重複投与・相互作用等の観点から１つの薬局に処方せんを集中させることの大切さをアピールする。

・１つの薬局に集中できないのであれば、せめて薬の手帳は１冊にまとめて、医療機関や他の保険薬局に持参するように奨める☛以上の要点を書いた小さな紙を薬と一緒に渡すなども必要。

**③口頭説明での限界を知って欲しい**

・一方的で詳細な情報を長い時間かけて説明されても、多くの場合、一部しか理解できていない。

☛この事実が薬剤師は、きちんと説明していると実感しているのに、患者側は説明不足と感じる矛盾につながる。

・薬剤師側からメモを奨めるという手がある。

☛交付場所などに筆記用具を置いて、患者が自由に使える場を作っておくようにする。
（もしくは適宜、薬剤師が薬情や薬手帳に記入もしくは重要箇所に○を付けるなど）

・新しい説明をする前に予め患者の知りたいことを確認しておく

☛「これから追加になった薬の説明をしますが、特にどのようなことを知りたいかご希望はありますか？」等と相手の意思を確認してから説明に移る。

以上、シンポジウムの講演集やその際のメモを基に作成してみました。随時（　）内に私見も交えましたが、概ね、このような内容だと理解してください。いずれにしても前向きにこつこつと地道に実績を作って、エビデンスを積み重ねる必要があるわけです。　　以上

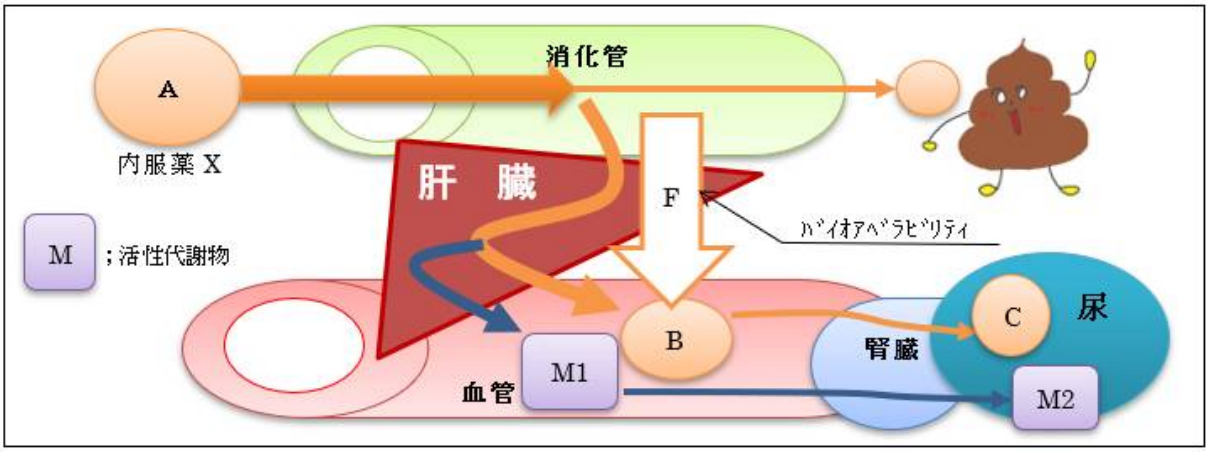
## 138）活性代謝物の尿中排泄率をどう考えるか？　（2014 年 9 月 25 日）

本ニュース 135 号「慢性腎臓病患者の薬物適正使用」という表題で熊本大学の平田純生教授の講演要旨を紹介しました。その時、活性代謝物は、より水溶性になり腎消失型に傾くという記載をしました。

その中で添付文書に記載されている尿中未変化体排泄率は投与された薬物量との割合なので、バイオアベラビリティが分かれば、真の尿中未変化体排泄率が分かり、その値が大体７０％以上だと腎消失型薬剤なので腎機能が低下してくると血中濃度が上昇して思わぬ副作用がでてくるかもしれませんという記事を書きました。

ところで、活性代謝物が存在する薬剤の場合、添付文書には活性代謝物の尿中排泄率が記載されている時があります。この活性代謝物の尿中排泄率も、実は投与された薬物量に対する割合で書かれています。その尿中活性代謝物排泄率の値が、大体７０％以上の尿中排泄率であれば、その活性代謝物は腎消失型だという定義に当てはめてよいものでしょうか？

下記に内服薬 X を Amg 投与した時の薬の体内での流れを非常に単純化した図で表現してみました。




添付文書に記載されている尿中未変化体排泄率(fu)は尿中にある未変化体量 Cmg と投与量 Amg との割合になりますから

$$fu=\frac{C}{A}\times 100(\%)$$　で表現できます。　（式１）

ところで腎障害時に本当に評価すべきなのは血液中に存在している未変化体量 Bmg がどれだけ腎臓でろ過されて尿中に出ていくかなので、知りたい真の尿中未変化体排泄率(fu(真))は、

$$fu(真)=\frac{C}{B}\times 100(\%)$$　になります。　（式２）

ここで投与された未変化体が消化管や肝臓で代謝を受けずにどれだけ血液の中に入ってきたかを示す割合がバイオアベラビリティ(F)になりますから、血液内の治療薬 X の量 Bmg は

$$Bmg=Amg\times F$$　で表現できます。　（式３）

この式３を式２に代入して、さらに式１を利用して整理すると、真の未変化体尿中排泄率がでてきます。

$$fu(真)=\frac{C}{A\times F}\times 100(\%)=\frac{fu}{F}(\%)$$　（式４）

つまり、添付文書の尿中未変化体排泄率(fu)をバイオアベラビリティ(F)で割った値になります。この値が大体７０％以上になれば腎消失型薬剤と考えてよいとなります。

**次に今回の課題である活性代謝物(M)の場合**ですが、同様に考えていきます。つまり血液中に存在する活性代謝物量 M1mg のうち、どれだけ活性を保ったまま腎臓でろ過されて尿中に出て M2mg となったかの率を考えれば良いわけです。仮に真の尿中活性代謝物排泄率を Au(真)とすると

$Au(真)=\frac{M2}{M1}\times 100(\%)$　（式５）となり、この値が大体７０％以上になるかをみれば良いわけです。

さて、添付文書やインタビューフォームに記載される尿中活性代謝物排泄率(仮に Au とする)の値も投与された量に対する比率でした。

つまり、$Au=\frac{M2}{A}\times 100(\%)$　（式６）になりますから、未変化体の時と同様に正しい腎消失性を評価できません。では Au(真)を求めるために式４のように F で割ってやればよいのでしょうか？

F はあくまでも未変化体がどれだけ血液中に入ってきたかの割合なので代謝物には使えません。なんとか式５の分母の M1 を推測する手段はないものでしょうか？

ここで、もしインタビューフォームに未変化体の血中濃度下面積(AUC)と活性代謝物 M の AUC の値があれば、それを利用しましょう。AUC は体内に存在する薬物量を反映するからです。

そこで、$\alpha=\frac{AUC(活性代謝物)}{AUC(未変化体)}=\frac{M1}{B}$　を求めます。αは血液内 M1mg と Bmg の比に相当します。

Bmg は F により、投与量 Amg×F なので、上記式を整理すると　$M1=\alpha\times A\times F$ となります。これを式５に代入して式６にあてはめると

$$Au(真)=\frac{M2}{M1}\times 100(\%)=\frac{M2}{\alpha\times A\times F}\times 100(\%)=\frac{Au}{\alpha\times F}\quad(\%)$$

となって何とか活性代謝物の腎消失性が評価できそうです。

**◆◇実例としてトラマドール製剤を取り上げてみます◇◆**

トラマドール(トラマールｶﾌﾟｾﾙ®)は各種がん性疼痛や慢性疼痛に使用されるオピオイドμ受容体刺激作用、ノルアドレナリン・セロトニン再取込抑制作用をもったオピオイド鎮痛効果の他に神経障害性疼痛に効果のある薬剤です。インタビューフォームから下記の関連情報が得られます。

①薬理活性はトラマドール(未変化体)と、それに近い活性を持つ代謝物 M1 に存在する。

②トラマドール(未変化体)のバイオアベラビリティ(F)は０．６８である。

③尿中排泄率(投与量に対する)

未変化体　　；　１２～１６％

活性代謝物(M1)；　１２～１５％

④$AUC_{0-\infty}$に関する情報（50mg 投与時）

未変化体　　；1287（ng・h/mL）

活性代謝物(M1)；428（ng・h/mL）　　ここで比率αは 428÷1287=0.33

以上の値を基にして、真の尿中排泄率を計算してみると、

**※真の尿中未変化体排泄率**　(12~16)÷0.68=17～24(%)　　☛30%未満は**ほぼ肝消失型**薬剤

**※真の尿中活性代謝物排泄率**　(12~15)÷0.33÷0.68=53～67(%)　☛**かなり腎消失型に傾いている**

以上の計算結果からトラマドールの場合、未変化体が肝消失型なので肝障害のある患者では血中濃度の上昇、また活性代謝物は腎消失型に近いので腎障害のある患者では血中濃度の上昇の可能性があると考えられます。ちなみに、トラマドールの添付文書の慎重投与の欄に「**腎障害または肝障害のある患者には高い血中濃度が持続するおそれがある**」との記載があります。

以上

## 137) プロトンポンプ阻害薬(ＰＰＩ)の副反応　(2014 年 8 月 26 日)

今回はＰＰＩに関連した患者さんからの話が、たまたま二題続いたので話題に取り上げてみました。

**1.“ピロリ菌除菌が成功した後で、胸やけが強くなった”と医師に言ったら、除菌が成功したためだねと言われた。**

ピロリ菌によって胃の壁細胞が障害を受けて、本来分泌すべき胃酸が出なくなる場合があります。ピロリ菌の除菌が成功してピロリ菌がいなくなると、胃の壁細胞が徐々に正常化され、本来の胃酸分泌が戻ってくる場合があります。そうすると、元々、胃酸の逆流傾向のある人にとってみると、除菌が成功することで、かえって胃酸が食道へ逆流しやすくなり、胸やけが出やすくなります。患者さんにとってみればピロリ菌が除菌されたのになんで？という話になるのですが・・・

これ以外にもピロリ菌除菌の副産物的な結果としては、食欲が改善して、食べ物も美味しく感じられるようになり、ついつい食べ過ぎて肥満になってしまったり、血清コレステロール値が上昇したりするという報告もありますので、除菌後の生活習慣にも注意しないといけません。

**2.１カ月前にパリエット®を服用開始したが、最近、舌が部分的に白くなって痛みがでてきた。カンジダか何かでしょうか？**

PASkaraNews(No16)の記事(早や７年前の記事になります)になりますが、ランソプラゾールの先発薬を長年に渡って服用していた患者さんの食道が白くなっていたので、その薬が中止になったという記事を書きました。

その時は発売元の医療情報提供者から、ランソプラゾールによる食道でのカンジダ報告例がある。また、カンジダ菌は胃酸の多い所には発生しにくいという話もあり、逆流性食道炎のためにＰＰＩを長期投与されていた患者さんの食道の胃酸環境が改善したために、カンジダ菌が増加しやすい環境ができてしまったのではないかという結論でした。

パリエット®でもやはり消化器系副作用としてカンジダおよび口内炎が０．１％未満の頻度、舌炎が頻度不明として報告されています。

メーカーに確認した訳ではないですが、今回も以前のランソプラゾールと同様に胃酸環境の改善によりカンジダが住みやすい環境になった可能性があります。舌や口内カンジダにまでなるのかとも思いますが、食道あたりにできたカンジダが移動してきたのかもしれません。またプロトンポンプインヒビター自身の抗菌作用がありますから、それも関与しているかもしれません（但し、かなり弱い抗菌作用なので菌交代症を引き起こしうるかどうかは不明です）。

☛なお、ＰＰＩに関しては過去に NewsNo.89(平成 24 年１月)「鳥肌胃炎にピロリ除菌」の記事を書きましたが、当時は萎縮性胃炎へのＰＰＩ適応は認められていない時代で、私費扱いでした。今は「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」という適応がついて保険が効くようになったのはご存じの通りだと思います。　以上

## 136) 電解質補液　(2014 年 8 月 25 日)

在宅患者さんが自宅で往診医師や訪問看護師による栄養療法ができるように、中心静脈栄養用注射薬の処方箋が発行される機会が多くなってきたようです。保険薬局で調製とまで行かなくても、指定された製品を在宅に届けたり、患者家族が取りにくるケースも見られます。

近々、注射薬の基礎的な知識を知ってもらう勉強会を実施する予定で、今回はその触りをご紹介しておこうという趣向です。電解質補液自体は保険薬局の薬剤師が扱うわけではないのですが、知っておいても損はないでしょう・・・。

### 1.電解質補液とは

何らかの疾患で体内から電解質や水分が喪失した際に、それらを体に補うための点滴用の注射薬と言えるでしょう。血漿や間質液という細胞外の液体成分や細胞内の液体成分を補充する目的で利用されます。主に細胞外液を補充する補液を等張電解質輸液(細胞外補充液)、それとは逆に細胞内液を主に補充する補液を低張電解質輸液と呼びます。

### 2.体内の電解質の種類と量（単位は mEq/L）

| | 電解質 | 細胞外液 | | 細胞内液 | 生食 | ラクテック | ソルデム１ | ソリタT2 | ソルデム３A | ソリタT４ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 間質液 | | | | | | | |
| 陽イオン | $Na^+$ | 142 | 144 | 15 | 154 | 130 | 90 | 84 | 35 | 30 |
| | $K^+$ | 4 | 4 | 150 | | 4 | | 20 | 20 | |
| | $Ca^{2+}$ | 5 | 2.5 | 2 | | 3 | | | | |
| | $Mg^{2+}$ | 3 | 1.5 | 27 | | | | | | |
| | **陽ｲｵﾝ合計** | **154** | **152** | **194** | **154** | **137** | **90** | **104** | **55** | **30** |
| 陰イオン | $Cl^-$ | 103 | 114 | 1 | 154 | 109 | 70 | 66 | 35 | 20 |
| | $HCO_3^-$ | 27 | 30 | 10 | | | | 18 | | |
| | $HPO_4^{2-}$ | 2 | 2 | 100 | | | | 10* | | |
| | $SO_4^{2-}$ | 1 | 1 | 20 | | | | | | |
| | 有機酸 | 5 | 5 | 0 | | 28 | 20 | 20 | 20 | 10 |
| | 蛋白質 | 16 | 0 | 63 | | | | | | |
| | **陰ｲｵﾝ合計** | **154** | **152** | **194** | **154** | **137** | **90** | **104** | **55** | **30** |
| **ブドウ糖** | | | | | | | **26ｇ/L** | **32ｇ/L** | **43g/L** | **43ｇ/L** |
| **有機酸種類** | | | | | | **乳酸** | **乳酸** | **乳酸** | **乳酸** | **乳酸** |

人体は体重の６０％を水分が占めます。そして体重の４０％が細胞内の液体、残り２０％が細胞の外液で構成されます。細胞外液のうち体重の５％が血漿、１５％が間質液*で、点滴静脈注射された輸液は特に血漿と混ぜ合わさることになります。

**＊間質液**：毛細血管から漏出したもので、組織液や細胞間液とも呼ばれ、一部は毛細血管に戻りますが、大部分はリンパ管に入り、最終的に静脈に合流します。

電解質の分布は、上記の表を参照して分かるように細胞外液では $Na^+$、$Cl^-$、$HCO_3^-$が多く、細胞内液では $K^+$、$Mg^{2+}$、$HPO_4^{2-}$が多いという特徴があります。

### 3.等張電解質輸液

**生理食塩液(生食)**は 0.9%の塩化ナトリウム液で浸透圧は血漿(285±5mOsm/L)に似せて 308mOsm/L にしてあります。補給された塩化ナトリウム液はほぼ細胞外液にのみ分布しますので循環血液量が不足した場合に有用です。典型的な細胞外液補充液と言えます。

しかし、血漿の Na 濃度より濃いため、実際には**乳酸リンゲル液**と呼ばれる**ラクテック®**が用いられます。表にあるように細胞外液にある電解質構成に似せています。陽イオンは Na>>K≒Ca として陰イオンは Cl を細胞外液に似せるため、残りの陰イオンを乳酸で補充しています。そうして陽イオンと陰イオンを等しくしています。乳酸は肝臓で重炭酸イオンに変換されるため代謝性アシドーシス状態改善にも有用です。もちろん高乳酸血症の患者さんには禁忌になります。

**4. ５%ブドウ糖液**

ブドウ糖の点滴というのも良く聞きます。**５%ブドウ糖液**は血漿とほぼ同じ浸透圧(277mOsm/L)を示します。ブドウ糖は点滴後、細胞外と細胞内に分布しますが、細胞内に取り込まれると急速に代謝されて水と二酸化炭素になってしまいます。この水は「**代謝水**」と呼ばれブドウ糖 1g につき 0.6mL です。また点滴されたブドウ糖が減少するため血漿の浸透圧も下がります。するとより高張の細胞内に血漿の水が移動します。これを「**自由水**」と呼びます。つまり５%ブドウ糖液の点滴は**細胞内への水分補給**になります。代謝の結果得られるエネルギーは 1g 当り 4Kcal になりますが、栄養補給の意味では５%ブドウ糖を 1L 点滴しても 200Kcal にしかならないので不足となります。

**5. 低張電解質輸液**

低張という言葉が付いていますが、製品としては血漿と浸透圧を合せた等張液になっています。水分補給や電解質補給をラクテックや生食で長く行うと１日当りの Na 量が多くなり過ぎます。たとえば生食 500mL を 1 日 4 回点滴しようものなら食塩として 1 日 18g も摂取してしまうことになります(高血圧患者の目標摂取量は 1 日 6ｇでした!!)。

そこで Na 量を減らします。Na を減らすと製品の浸透圧が下がりますから良くありません。それにはブドウ糖を加えて浸透圧を調整して対応します。この輸液を点滴するとブドウ糖は前述したように、直ぐに細胞内で水と二酸化炭素になっていきますから、浸透圧の調整役から降りてしまいます。つまり血漿では低 Na 濃度状態の輸液を加えた状態と同じになります。低張化傾向になった血漿は、これを是正しようとして血漿中から「自由水」を、より高張の細胞内へ移動させます。

つまり低張電解質輸液の役割は**細胞内液量や細胞内電解質を増加させる**ところにあります。低張電解質輸液はその組成から４種類に分類されます。

**①１号液（開始液。商品代表としてソルデム１）**

- 生理食塩液：５%ブドウ糖≒１：１の混合液。K を含ませていないので腎機能、心機能が不明な状態でもとりあえず安全に利用できる特徴があります。それで開始液と呼ばれます。
- 病態が判明した時点でより適切な輸液に切り替えるのが原則となります。

**②２号液（脱水補給液。商品代表としてソリタ T２）**

- 生理食塩液：５%ブドウ糖≒１：１の混合液(必ずしも計算通りの量にはなっていません。大まかにという感じで見ましょう)。細胞内電解質である K やリン酸塩を多く含んでいます。
- １号液で体液量が補充され尿量が得られた後に、細胞内電解質を補給する目的で使われ、脱水症や手術前後の水分・電解質の補給に利用します。

**③３号液（維持液。商品代表としてソルデム３Ａ）**

- 生理食塩液：５%ブドウ糖≒１：２～３の混合液。Na 濃度が低く自由水が多くなります。また代謝水も細胞内で増えます。体に無難な電解質量で電解質や水分量維持のため繁用されます。

**④４号液（術後回復液。商品代表としてソリタＴ４）**

- 生理食塩液：５%ブドウ糖≒１：３の混合液。３号液から K を抜いたもので、３号液を用いる病態で K を入れたくない時に利用されます。腎機能低下時、腎機能未熟な新生児、未熟児に適します。術後早期に利用されるため術後回復液とも呼ばれます。　　（終わり）

## 135) 慢性腎臓病（ＣＫＤ）患者の薬物適正使用　(2014 年 7 月 15 日)

7 月 12 日に富山県病院薬剤師会主催で熊本大学の平田純生教授による「腎臓病患者の薬物適正使用」に関する講演会がありました。平田教授は腎機能と薬物動態に関する専門家で医療薬学会や薬剤師会学術大会などで必ずと言ってよいほど出てくる人物です。私も何回か講演を聞き、著書も持っている一人でもあります。話を引き込ませるため？に結構断定的な話し方をする所が、私は若干気になるのではありますが、今回、豊富な話題提供の中からいくつかを統合した形で紹介してみたいと思います。

### 1. 腎機能障害患者で問題となる腎消失型薬剤とは

主に腎臓で消失するタイプの薬物は腎機能障害時に排泄されにくくなり血中濃度が高くなって、副作用が出やすくなり、薬物によってはとても危険な状況を引き起こします。過去にも本ニュースで取り上げましたが、腎消失型薬剤を知る基本的な情報は、尿中への未変化体の排泄率になります。

尿中未変化体排泄率は初めに投与された薬の量が、最終的にどれだけ未変化体のままで尿中に排泄されるかを示すものでした。未変化体が薬物活性を持っている場合に尿中未変化体排泄率が大きいほど腎障害時には血中濃度が高くなり副作用を起こしやすいというわけです。しかし、経口投与の場合では薬物の吸収率(正確には生物学的利用率；BA)を考えないと思わぬ落とし穴にはまります。

例えば尿中未変化体排泄率が 15%程度の経口剤があったとします。大体 70%以上を腎消失型と呼ぶため、この経口剤は明らかに肝臓で代謝を受けて薬効を失う肝消失型薬剤になります。ただし、これは BA が 100%に近い時に言える話です。仮に BA が 20%程度の薬であれば、消化管吸収後、投与量の 20%が未変化体のまま血液中に存在し、投与量の 15%が未変化体のまま尿中に出ますから実質的な尿中未変化体排泄率は 75%(15÷20×100)になります。つまり本剤は腎消失型薬剤となります。

### 2. 活性代謝物の存在

前項では生物学的利用率を考慮した尿中未変化体排泄率が大体 70%を超える薬剤は腎消失型薬剤なので腎障害時には注意が必要だという話でしたが、あくまでも未変化体が薬理活性をもっている場合の話でした。では未変化体が肝臓などで代謝を受けて活性代謝物となった場合はどうでしょうか？当然、腎機能低下時にはそれらの尿中排泄率も考慮しなければなりませんが次の事にも留意します。

肝臓での薬の代謝は生体にとってみれば解毒反応の一つで異物を体外に排出しやすくするための反応になります。具体的には脂溶性の薬剤を水溶性の薬剤に変化させて腎臓から排泄させやすくします。従って、肝臓で代謝を受けて薬理活性を持つ薬剤は、代謝と共に水溶性薬剤にも変化して腎消失型薬剤となります。活性代謝物の存在する薬物は腎障害時には血中濃度が高くなる可能性が高くなり、注意が必要になるわけです。この種類でハイリスクと考えられる薬としては下表のものがあります。

| 薬物名 | 活性代謝物の作用 |
|---|---|
| ジソピラミド(ﾘｽﾓﾀﾞﾝⓇ) | 抗ｺﾘﾝ作用がⅠａの中で最強。 |
| グリベンクラミド(ﾀﾞｵﾆｰﾙⓇ) | 血糖降下作用の増強、遷延 |
| モルヒネ | 傾眠傾向・鎮静作用の持続。腎不全時昏睡→ｵｷｼｺﾄﾞﾝ、ﾌｪﾝﾀﾆﾙへ変更 |
| ミダゾラム(ﾄﾞﾙﾐｶﾑ注射Ⓡ) | 傾眠傾向・鎮静作用の持続。 |
| リスペリドン(ﾘｽﾊﾟﾀﾞｰﾙⓇ) | 錐体外路症状 |
| アロプリノール(ｻﾞｲﾛﾘｯｸⓇ) | 剝脱性皮膚炎、汎血球減少。活性代謝物；オキシプリノール |
| アシクロビル | 精神神経症状。投与量を落としても起きるという報告あり。 |

健常者で活性代謝物の血中濃度を見ると、ほとんどピークとして認められないような薬剤であっても重度の腎障害患者では顕著にピークが認められる場合があるので注意が必要です。

**3.腎臓でも代謝される薬剤**

薬物の代謝は肝臓が主要な臓器になりますが、その他にも小腸、腎臓、肺が有意な薬物代謝を行う臓器として知られています。腎機能が障害されると腎臓における薬物代謝も抑制されるため、腎臓で代謝されやすい薬物の血中濃度が上昇してきます。特にペプチド類が対象になります。保険薬局で取り扱うものとしては「インスリン」が挙げられます。インスリンは34%が腎代謝、残りが肝臓や筋肉で代謝されます。その他の薬物としてはアセトアミノフェン、インターフェロンα＆β、スリンダク(ｸﾘﾉﾘﾙⓇ)、テリパラチド(ﾌｫﾙﾃｵ、ﾃﾙﾎﾞﾝⓇ)、モルヒネなどがあります。

**4.腎消失型薬剤ではないのに血中濃度が上昇する薬剤**

添付文書によるとロバスタチン(ｸﾚｽﾄｰﾙⓇ)の尿中未変化体排泄率は4.9%、BAは29%とありますから実質的な尿中未変化体排泄率は17%(4.9÷29×100)で肝消失型薬剤と言えます。しかし、クレアチニンクリアランス(Ccr)別に血中濃度を測定したところCcrが30mL/min以上では健常人と変わらないのに、それ以下の群での血中濃度上昇率は一気に健常時の３倍にも上昇しています。Ccrが30mL/min以下になるような重篤な腎機能障害例では種々の物質で構成される尿毒素が出現して、それらが代謝系CYP酵素や排泄系P糖蛋白質のDNAレベルでの発現を抑えるために、肝消失型薬剤の代謝や排泄が遅れて血中濃度が増加すると考えられています（但し、胆汁排泄に関わるP糖蛋白質は増加するそうですが、全体としては血中濃度を上昇します）。クレストールⓇ以外では下記の薬物が知られています。重篤な腎障害時には注意が必要な肝消失型薬剤になります。

メトクロプラミド(ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝⓇ)、フェキソフェナジン(ｱﾚｸﾞﾗⓇ)、デュロキセチン(ｻｲﾝﾊﾞﾙﾀⓇ)、チザニジン(ﾃﾙﾈﾘﾝⓇ)、ワルファリン、ロキシスロマイシン(ﾙﾘｯﾄﾞ)、モルヒネ、エリスロマイシン、アセトアミノフェン

**5.症例からみる副作用例**

**①ダオニールによる低血糖は遷延化しやすい**

原因としてはダオニールは腎消失型ではないが活性代謝物が存在する(2項)、ダオニールにより分泌促進されたインスリンは腎代謝される(3項)などが想定されます。

**②透析患者がうつ状態になったために処方されたスルピリド(ﾄﾞｸﾞﾏﾁｰﾙⓇ；1回50mg1日3回)で流涎、ろれつが回らない、手指振戦などが起きた。**

一般に向精神薬は血液脳関門を通過するため脂溶性ですがスルピリドは尿中未変化体排泄率90%以上のため腎消失型薬剤です(1項)。透析患者では1日25mg又は週3回透析後50mgが適正量。

**③透析患者の持込薬プロパフェノン(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝⓇ)が院内薬局に採用されておらず同じⅠc群で採用薬のピルシカイニド(ｻﾝﾘｽﾞﾑⓇ)を投与した所(1回50mg1日3回)、意識障害を起こし救急搬送された。**

プロパフェノンは肝消失型薬剤で減量の必要がありませんが、ピルシカイニドは尿中未変化体排泄率約90%の腎排泄型薬剤です(1項)。透析患者では1日25mgから開始。

**④Ｈ２拮抗薬ラフチジン(ﾌﾟﾛﾃｶｼﾞﾝⓇ)は肝消失型薬剤で腎障害患者にも安心して使えると宣伝されているが生物学的利用率が分かっておらず、必ずしも安全とは言い切れない。**

という講演だったのですが、私はラフチジン以外のH2拮抗薬は腎消失型のためCcrに応じた用量調整が必要でラフチジンは安全と思い込んでいたので今回改めてラフチジンのインタビューフォームを見てみました。尿中未変化体排泄率は10.9%、確かに人での吸収率データは無く、マウスで90%でした。これを使うなら実質12%となり肝消失型となります。又、ほぼ同等活性をもつ代謝物の存在があります。量的には健常人の場合、未変化体の0.1倍程度の微量とあります。更に透析患者では血中濃度が２倍以上となるので透析患者では用量調整が必要の記載もあります。ラフチジンは基本安全ですが、2項と4項の理由で悪影響を与える可能性が示唆されます。(終)

## 134) 胆嚢のお話　（2014 年 7 月 10 日）

とある薬局で胆嚢の働きや名称について話題になっていたので、今回は胆嚢についてまとめてみたいと思います。

**①胆嚢の位置**

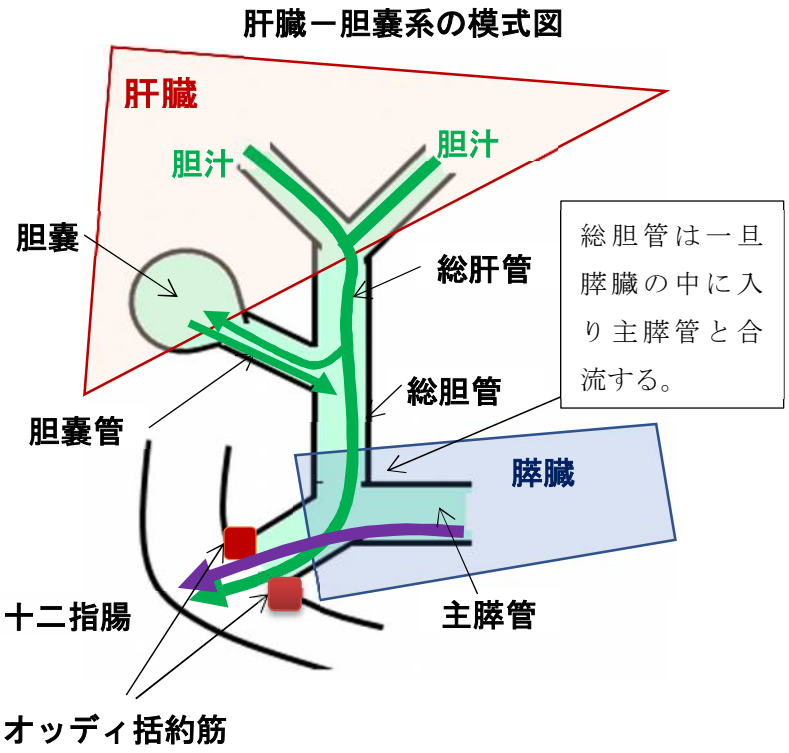
肝臓の下の位置にあり、長さ 10cm、巾 4cm の洋梨もしくは茄子のような形をした袋状の臓器で、胆汁を 50～60mL 程度貯めることができます。

**②胆嚢の働き**

一言でいえば胆嚢は肝臓で生成された胆汁を濃縮する働きがあります。肝臓では 1 日あたり 500～600mL の胆汁が生成されます。胆汁は肝臓から総肝管を通り、その約半分が胆嚢管を伝わり胆嚢へ運ばれ、残りの半分はそのまま総胆管を通り、十二指腸へ流れ込みます。

胆嚢に蓄えられた方の胆汁は水分を吸収して濃縮されます。胆汁自体はほとんどが水分で構成されていますが、その水分の９０％が血液へと移動します。

したがって、胆汁中の胆汁酸やコレステロールなどの成分比率が異常であると析出して胆石を生じさせる場合があります。




胆汁には界面活性のある胆汁酸が含まれますから、胆汁は脂肪分を細かくして膵臓から出てくる脂肪分解酵素リパーゼの作用を効きやすくしてくれます。胆汁が元のままの薄い状態ですと界面活性効果が弱くなってしまいます。胆嚢の働きは胆汁を濃縮して、さらに脂肪分の消化を効率よくさせる所にあると言えます。

かと言って、人間が生活していく上で必須の臓器かというとそうでもない訳です。何らかの手術で胆嚢を切除したからと言って、生きていく上では心配はいりません。ただ、脂肪分の消化効率が悪くなるので下痢をしやすくなる可能性が高くなります。

**③胆汁の働き**

前項で胆汁は脂肪分の消化を助けると書きましたが、胆汁自体の働きはそれだけではありません。体内で生じた不要な物質を胆汁の中に混ぜ込んで十二指腸に放出し、さらに糞便と共に体外に排泄する働きをになっています。胆汁は尿と共に体内の老廃物を排泄する重要な物質になるわけです。当然、ご存知のように薬物の一部も胆汁で排泄されます。

**④胆汁の主要な成分**

胆汁には胆汁酸 80%、リン脂質 15%、コレステロール 5%が含まれています。このバランスが崩れて胆汁酸が 50%以下、コレステロール 10%以上になると胆石が生じやすくなります。

さらに、他にも色々な物質が胆汁には含まれますが、量的には少ないものの有名なものにビリルビンがあります。古くなった赤血球が脾臓で破壊されて放出されたヘモグロビンがマクロファージにより分

解されビリルビンが生じます。このビリルビンは非水溶性で血液中でアルブミンと結合して肝臓に運ばれます。肝臓でグルクロン酸抱合を受けて抱合型ビリルビンとなり胆汁中に放出されます。検査値などでお目にかかる間接ビリルビンとはアルブミンと結合したビリルビン、直接ビリルビンとは抱合型のビリルビンを意味します。二つを合計したものは総ビリルビン値と呼びます。

肝障害で主に胆管系に障害があり、胆汁が肝臓内にうっ滞する肝障害例では、これらのビリルビンが血液中へ逆流するため、総ビリルビン値が上昇します。ビリルビンの色で黄疸が生じるのは血中濃度が3mg/dL 以上の場合になります。

**⑤胆汁酸の働き**

胆汁酸には、主にコール酸(40%)、ケノデオキシコール酸(40%)、デオキシコール酸(20%)が存在しています。これらは肝臓でコレステロールから合成され、胆嚢で濃縮されます。前述したように消化管では脂肪を乳化し細かくしてリパーゼの作用を受けやすくします。さらに胆汁酸は小腸と結腸(大腸)で吸収されて肝臓に戻されます（これを腸肝循環と呼びます）。

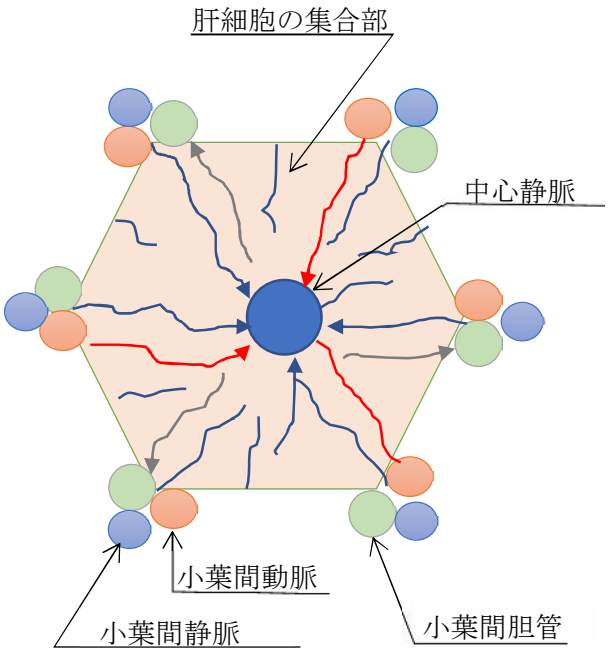
**⑥胆汁の分泌**

食物が十二指腸や小腸に到達すると、胆嚢が収縮し、オッディ括約筋が弛緩し十二指腸内に胆汁と膵液が放出されます。この作用は消化管ホルモンであるコレシストキニンが関与しています。

コレシストキニンは小腸のＩ細胞で産生され脂肪酸による刺激によって血液中に分泌され胆嚢とオッディ括約筋に作用します。血糖値を下げる GLP-1 も小腸のＬ細胞から分泌される消化管ホルモンの一つになります。

**⑦肝臓の微細構造**

余白ができたので肝臓についても一筆。肝臓は六角形をした肝小葉の集まりで構成されています。右図は肝小葉を横にスライスして六角形になるようにしてみた模式図です。




小葉を形成する六角形の頂点には小葉間動脈、小葉間静脈、小葉間胆管の三つがセットになって存在しており、「肝の三つ組」と呼ばれているそうです。肝小葉を埋め尽くすのは肝細胞で、その中心には中心静脈が存在しています。

小葉間動脈には肝動脈からくる血液が流れており、その血液を中心静脈へつなげる毛細血管が存在しています。

小葉間静脈には門脈から来る血液が流れ、中心静脈へつなげる毛細血管が存在しています。

小葉間胆管は肝細胞の隙間にある毛細胆管とつながっており、肝臓の外に胆汁を排泄する役割を担います。この小葉間胆管が集まり肝管となり、さらに集まり肝外で総肝管と呼ばれ、やがて総胆管と呼ばれるようになります。

**【参考資料】**

竹内昭博；新生理学(日本医事新報社)2010 年、坂井建雄ら著；人体解剖図(成美堂出版)2011 年、メルクマニュアル 18 版(オンライン版)

## 133) アルドステロンの復習　(2014 年 6 月 19 日)

ある薬局での話です。アムロジピン製剤を服用中の高血圧の男性患者さんが、辛い物を見ただけで顔が紅潮してくるので、医師に相談したところ、桂枝茯苓丸エキス剤が処方されそうです。しばらく服用しても全く効果がなかったので、スピロノラクトン製剤が桂枝茯苓丸の替わりに処方されました。血圧はアムロジピン製剤で低く抑えられているそうです。そこで、スピロノラクトンには顔面紅潮に効果があるのでしょうか？という質問がありました。

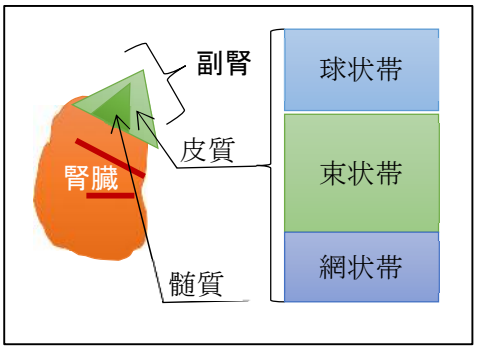
桂枝茯苓丸は、瘀血という血の流れが停滞した病態に繁用される漢方薬ですが、この漢方薬が適する症状には、気逆といって気の巡りが逆流する症状を伴う場合もあります。高血圧傾向があり、のぼせ、赤ら顔の場合などが典型的な使用例になります。従って、くだんの患者さんの症状に適合すると判断されて処方されたというのは容易に推測できるところです。

一方のスピロノラクトンは鉱質コルチコイドであるアルドステロンと拮抗する薬剤で、弱い利尿降圧作用があるのは良く知られたところですが、顔面紅潮への効果は果たしてあるのでしょうか？

どうも条件反射的な血管拡張のようにも思いますから、自律神経系が強く関与している印象もあります。年齢も５０歳代との話だったので、男性更年期障害との関連で、日本語文献検索(Ci.nii)や海外文献検索(PubMed)を試みましたが、ヒットしてきません。Yahoo にて一般検索をかけてもヒットしてきません。という訳で、上記への質問への回答は保留のままにして、今回はアルドステロンとスピロノラクトンの復習をしてみようと思いたち、記事を書いてみます。

**【アルドステロン】**

副腎皮質から分泌されるホルモンの一つで、ミネラルコルチコイド(鉱質コルチコイド)と呼ばれています。副腎とは腎臓の上に被さるようにして存在する臓器で、表面を副腎皮質、内部を副腎髄質と呼んで区別しています。それぞれがホルモンを分泌する重要な臓器でもあります。




副腎皮質はさらに三層に分かれており、下記のようなホルモンを分泌します。

①球状帯；ミネラルコルチコイド(ｱﾙﾄﾞｽﾃﾛﾝ)
②束状帯；糖質コルチコイド(ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ)
③網状帯；副腎アンドロゲン(ﾃﾞﾋﾄﾞﾛｴﾋﾟｱﾝﾄﾞﾛｽﾃﾛﾝ)

☛ちなみに髄質からはアドレナリン(8 割)、ノルアドレナリン(2 割)が分泌されます。

**・副腎皮質ホルモンは、より上位の中枢からの刺激ホルモンによって分泌が亢進されます。**

①視床下部からは副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)という長い名前のホルモンが分泌されて、下位にある下垂体に作用します。CRH はストレスによって分泌が増加しますが、糖質コルチコイドによる負のフィードバックによって抑制されます。

②CRH の刺激を受けた下垂体からは副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)が分泌され、それが副腎皮質を刺激します。

**・副腎皮質でのホルモン合成**

①血液中から LDL 受容体を介して LDL が細胞内に取り込まれます。ACTH がその作用を促進します。

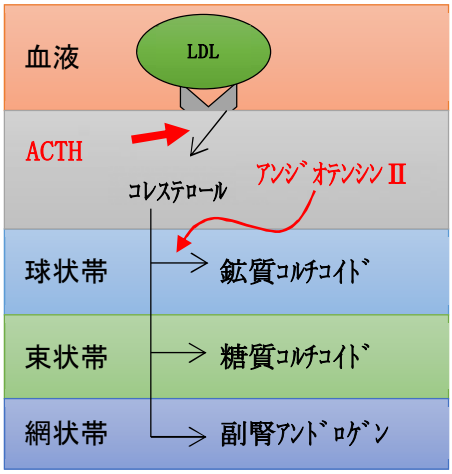
②LDL から遊離したコレステロールを原料にして３種類のステロイドホルモンが各層で合成されます。各層に存在する酵素が異なるため３種類のホルモンが合成されることになります。

③球状帯ではアンジオテンシンⅡの作用をうけて鉱質コルチコイド(アルドステロン)の分泌が亢進されます。

④副腎アンドロゲンは男性ホルモン作用としては弱く、デヒドロエピアンドロステロンからアンドロ

ステンジオンとなった後、末梢組織でテストステロン(男性ホルモン)に変換されます。さらに脂肪組織などに存在するアロマターゼにより非可逆的にエストラジオール(卵胞ホルモン)へ変換されます。この卵胞ホルモン合成経路は女性の場合、閉経後の女性ホルモンの補給経路となります。

**・アルドステロンの生理的な作用（Ⅰ）**




①血液の流れに乗ってやってきたアルドステロンは、腎臓の尿細管の後方にある集合管主細胞の細胞質にあるミネラルコルチコイド受容体に結合します。

②受容体と結合した複合体は核内に移動し、DNA の特定の部分に結合して転写を開始して、細胞質でアルドステロン誘導蛋白質(AIP)を合成しはじめます。

③AIP は $Na^+$チャネルを活性化(集合管腔から細胞内への $Na^+$再吸収を促進すると共に水も吸収)し、さらに $Na^+$ポンプを活性化(細胞内から間質さらに血液への $Na^+$と水の移動を促進)させると共に $K^+$や $H^+$を集合管腔側に押し出す作用が加速します。

**・アルドステロンの生理的な作用（Ⅱ）**

アルドステロンは心臓への直接作用によって心臓の線維化を促進するとされており、うっ血性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬(スピロノラクトン)の有用性が示されています。

**・その他**

糖質コルチコイドのコルチゾールもミネラルコルチコイド受容体と結合してアルドステロンと同様の作用を示します。しかし、腎臓に豊富に存在する 11βﾋﾄﾞﾛｷｼｽﾃﾛｲﾄﾞ脱水素酵素によりミネラルコルチコイド受容体と結合できないコルチゾンに変換されるため、通常、腎臓は糖質コルチコイドの作用を受けません。しかし、この酵素阻害剤である甘草由来のグリチルレチン酸が加わるとコルチゾールによる鉱質コルチコイド作用が強く出て偽アルドステロン症が生じてきます。

## 【スピロノラクトン】

**・作用機序**

集合管細胞質内に存在するアルドステロン受容体にアルドステロンと拮抗的に結合することによりアルドステロンの作用を阻害します。従って、$Na^+$の再吸収を抑制し、$Na^+$を水分と共に体外へ排泄させる一方で、血中の $K^+$値を上昇させる方向に作用します。

**・その他の作用**

①スピロノラクトンはプロゲステロン受容体やアンドロゲン受容体にもいくらかの親和性をもっていることが知られています。黄体ホルモン様作用や男性ホルモン様作用を併せもつため、女性型乳房、乳房腫脹、多毛、月経不順、無月経、音声低音化などの副作用(0.1～5%未満)が生じる原因となっています。

②一方で、男性ホルモン受容体でジヒドロテストステロンとの拮抗作用やテストステロンの合成酵素阻害作用なども示すため、男性ホルモン依存型のにきびや多毛症への適応外使用例があります。この作用は①の作用と矛盾しています。以下はあくまでも私見ですが、スピロノラクトンの男性ホルモン受容体への作用が部分作動型、つまり周辺に男性ホルモンが多い時は抑制作用に、男性ホルモンが少ない時は刺激作用を持つと考えると理解しやすいのではないでしょうか(間違っているかもしれません)。

<参考資料>ｶｯﾂﾝｸﾞ薬理(IX)、ｸﾞｯﾄﾞﾏﾝｷﾞﾙﾏﾝ薬理学(XI)、新生理学(日本医事新報)、人体解剖図(成美堂)

## 132）生物学的同等性試験について　（2014 年 6 月 2 日）

ジェネリック医薬品(以下、GE 薬)は臨床試験が免除されている代わりに先発医薬品(以下、BR 薬)と同等かどうかの試験の実施が義務付けられています。内服薬の場合は健常男性に GE 薬と BR 薬の 1 回量を交互に服用させて両者の血中濃度推移が統計学的に同等であるかどうかをみる試験があります。これを生物学的同等性(BE)試験と呼んでいます(GE；Generic ， BR；Brand, BE；Bioequivalence)。

その同等性を記載するため GE 薬の添付文書の薬物動態の場所に**『薬物動態パラメータ**（AUC、Cmax）**について** 90%**信頼区間(以下、**90%CI)**法にて統計解析を行った結果、**log(0.80)～log(1.25)**の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された』**という表現があります。我々はこれを眺めて、この GE 薬は BR 薬と少なくとも血中濃度の推移は同じだなと思うわけです（CI；Confidence interval）。

ところで表現の中に“log”が出てきます。これは、その昔学校でならった常用対数と呼ばれるものです。何故、このような場所で、ログに出会う羽目になるのでしょうか？

今回は、この辺りの当たり障りのない話になります。

### 1.血中濃度パラメーターの AUC や Cmax は対数正規分布をする。

厚労省の出しているこの試験法のガイドラインの同等性表現によると**『GE 薬と BR 薬のパラメーターの対数値の平均値の差の 90%CI が log(0.80)～log(1.25)の範囲内にある時は同等とみなす』**とあります。読み取りにくい表現ですが、次のようになるでしょう。

**①試験を受けた人達の GE 薬と BR 薬の AUC の結果がそれぞれ算出されますから、**

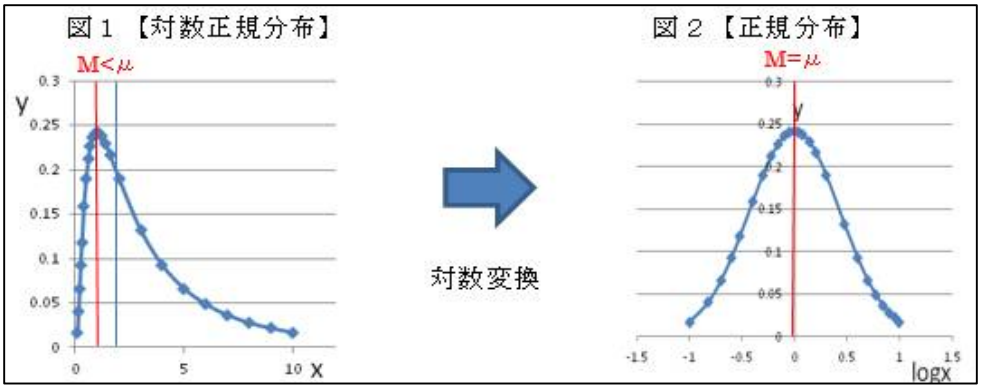
**②その AUC をまず対数値に変換します。つまり AUC→log（AUC）とします。そして、**

**③GE 薬の log(AUC)と BR 薬の log(AUC)のそれぞれの平均値を求めます。**

**④その上で、その平均値の差を求めます。AUC には個人ごとにバラツキがありますから、対数化して差を求めたとしてもバラツキが付きまといますので、90%CI が計算上、算出できます。**

**⑤その 90%CI が、予め定めた log(0.80)～log(1.25)内であれば GE 薬と BR 薬は同等としましょう。**

厚労省のガイドラインによれば AUC や Cmax は、多くの場合に対数正規分布をするそうです。つまり何回も何回も AUC を測定して出てきた値を並べてみると結果として対数正規分布になっているわけです。真偽のほどはさておき、対数正規分布とは図 1 のようにピークが左に偏り、右側にすそ野が広がったような形の分布をしています。ピークを M、平均値を $\mu$ とすると、M<$\mu$ です。この時、x 軸を log(x)に変換すると、分布の形が正規分布(図 2)になります。この時、M=$\mu$ です。要するに x 軸を log 変換すると正規分布になるような元の分布を対数正規分布と呼ぶわけです。

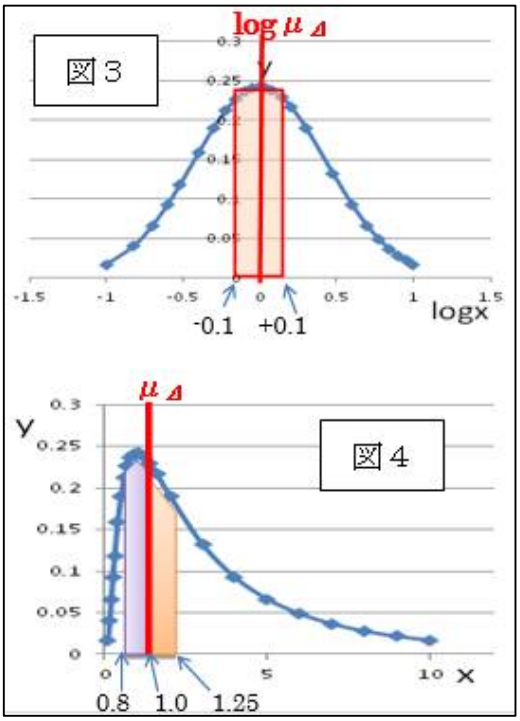



判定基準に対数がからむのは AUC などの集団が対数正規分布するからだと思っておきましょう。

### 2.log(0.8)～log(1.25)の範囲の意味とは

厚労省が決めた基準値だからと思えばよいのですが、log(1)を中心として－0.2 から＋0.25 とプラス側に 0.05 大きくなっている意味が分からない・・ですね。さて、ここで GE 薬と BR 薬の各々の AUC 分布から 1 つずつ値を取り出し、その差(⊿i=GEi－BRi)を求めます。この作業を何回も繰り返してできた

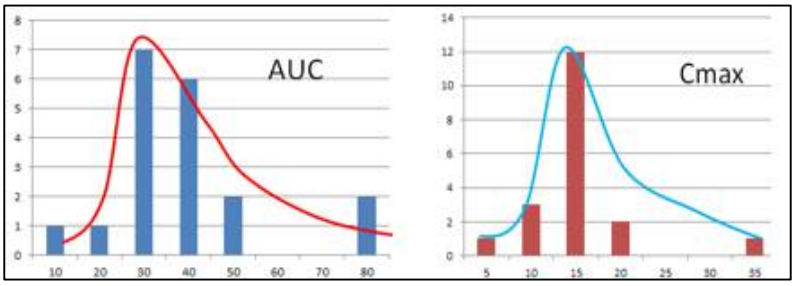
⊿i の集団の分布図を作るとやはり対数正規分布が出来上がります。対数変換した正規分布の図３で考えると、その集団の平均値は元の分布の平均値の差として出てきます。つまり log($\mu_{GE}$)－log($\mu_{BR}$)ですが、対数の性質から log($\mu_{GE}/\mu_{BR}$)となり、標準偏差は元の$\sqrt{2}$倍となります(統計学の常識ということで)。ここでは GE 薬と BR 薬は同等と仮定しますので、平均値は同じですから log$\mu_{⊿}$=log(1)=0 です。つまり対数変換した時の AUC の平均値の差は 0 を中心とした正規分布をします。ここで log(0.8)～log(1.25)の実際の計算値を当てはめると-0.0969～+0.0969 となります。つまり 0 を中心として約±0.1 の範囲になるので、対数変換すると何の不思議もない形(範囲)になります。では、もとの対数正規分布の場合ではどうでしょうか？集団の代表としては平均値が利用されますが、その他集団の性質を表すメンバーを選出するには、平均値の右側と左側にいる人を同じ数ずつ選出するのが公平なところでしょう。対数正規分布の場合(図４)の平均値はピークより右側にずれていますので、平均値の左側に幅狭く、右側に幅広くとると左右の面積が同じになり、ちょうど良い人数配分になります。それが 1 を中心として左に 0.8 の割合、右に 1.25 の割合という結果となって現れてくるわけです。ある GE 薬の同等性試験をした 90%CI が log(0.9)～log(1.02)であれば許容した集団内に入るので OK で、log(0.99)～log(1.29)では上限が外れるため×となるわけです。




## 3. AUC や Cmax は本当に対数正規分布をするのか？

世の中にはいくつも対数正規分布をする例があるのでしょうか？たとえば１世帯あたりの年収の分布は対数正規分布をすると言われています。確かに超金持ちになるほど人数は極端に少なく、ほどほどの年収の人がやたらと多いような気がします。試みにプラバスタチンの AUC と Cmax が対数正規分布をするかを見てみましょう。プラバスタチンのジェネリック薬の添付文書をみると標準品(BR 薬)との比較がでています。各会社の標準品の AUC と Cmax を集めれば何か分かるかもしれません。本当は個々の生データが欲しいところですが、そこまで調査するのも面倒なので、添付文書に載っている平均値で我慢しましょう。私は決して暇ではないのですが、ちまちまと標準品 10mg 投与の AUC と Cmax の値を集めてみると左表のようになりました(単位略)。これらをヒストグラムにしてみます(下図)。さらに怪しげで手前ミソな近似曲線を描いてみると、なんだか対数正規分布っぽい感じになってきました。やはり AUC と Cmax は対数正規分布をしました！？その証明にはもっとデータが必要ですが、私のレベルではここまでが精いっぱいです。　お気づきとは思いますが、同じメバロチン 10mg 錠なのに試験場所、時期、被試験者の差などにより、こんなにも値が違うのですね。　　(終わり)

| メーカー | AUC | Cmax |
|---|---|---|
| サンド | 18.43 | 6.62 |
| 長生 | 35.6 | 12 |
| 小林 | 28.07 | 13.11 |
| テバ | 37.56 | 14.31 |
| 田辺・辰巳 | 30.61 | 15.21 |
| 鶴原 | 44.3 | 15.7 |
| ｴﾙﾒｯﾄﾞ | 40.93 | 15.95 |
| 第一三共BR | 42.8 | 16.5 |
| 東和 | 35.25 | 16.679 |
| ケミファ | 38.97 | 17.01 |
| 日医工/ニプロ | 37.74 | 17.74 |
| ﾒﾃﾞｨｻ・沢井 | 33 | 17.86 |
| 大原 | 53.2 | 18.81 |
| 科研 | 52.58 | 19.07 |
| ケミックス | 48.76 | 19.94 |
| 共和 | 47.24 | 19.98 |
| マイラン | 80.35 | 21.4 |
| 杏林 | 49.9 | 22.5 |
| 陽進 | 83.7 | 34 |



## 131）クレアチニン・クリアランスについて　(2014 年 5 月 25 日)

今回は１０６号でも紹介した腎機能の指標になる検査値クレアチニン・クリアランスを取り上げます。腎機能は年齢と共に低下してきますが、腎機能低下は肝機能の低下と比べますと薬物排泄への影響が大きいと言われています。また腎機能検査値を利用した推定式によって薬物投与量をある程度決められますが、肝機能検査値の場合はそのような推定式がありません。

以上のような状況もあり、患者さんの腎機能低下と副作用出現の可能性を探るのは薬局での副作用チェックで役立てやすいツールの一つではないかと思います。詳細は１０６号近辺を見ていただくとして、今回は単純に用語の解説になります。

### 1.クレアチニンとは

骨格筋には窒素化合物の一つであるクレアチン・リン酸という物質が存在しています（クレアチニンではないのでご注意を）。これには ADP にリン酸を付加させて ATP にする役割があります。ATP は骨格筋の収縮に必須の物質ですから、クレアチン・リン酸は骨格筋にとっては非常に大切な物質になります。クレアチン・リン酸はリン酸を ADP に供給した後は、単なるクレアチンになります。

クレアチン自体は肝臓で合成されて血流にのって筋肉に運ばれます。そして、筋肉の中でクレアチンキナーゼという酵素によってリン酸化を受けてクレアチン・リン酸になり筋肉に貯蔵されます。もともと筋肉の中にも ATP は存在しているのですが、急激な運動で筋肉内の ATP が不足状態になった時に ATP の供給源として重要な役割を果たすわけです。

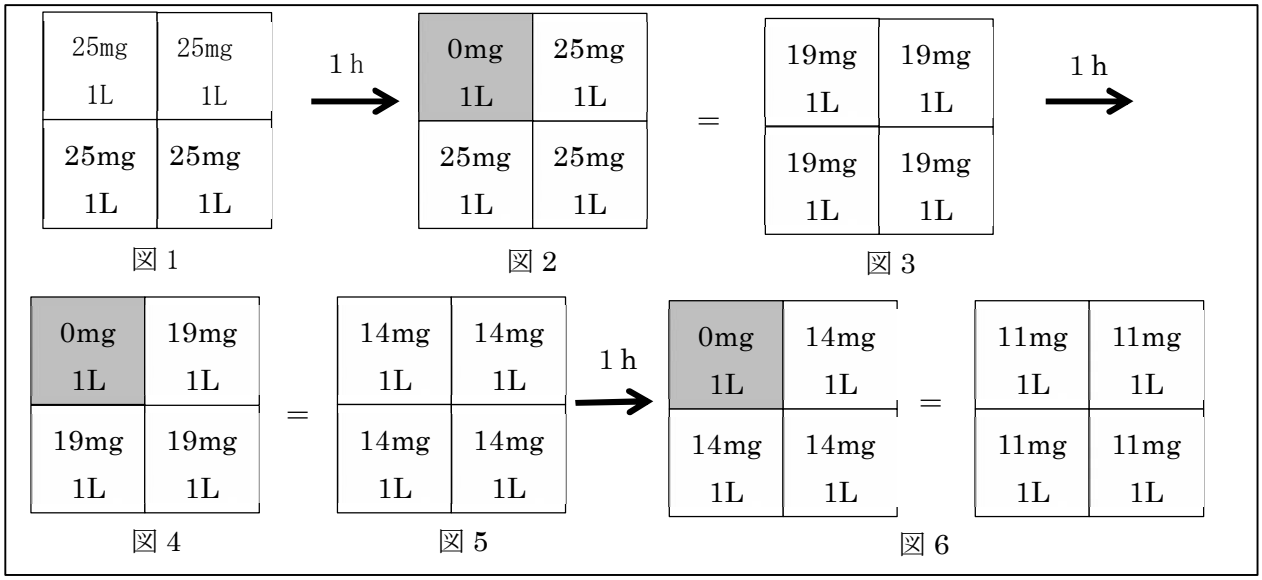
ところが、このクレアチン・リン酸もそれほど蓄えがあるわけではないので、あとはグリコーゲンを分解してブドウ糖を生じさせ、そのブドウ糖の代謝から ATP を供給するシステム（解糖系・TCA 回路）にバトンタッチします。さて、クレアチン・リン酸からクレアチンとなった後ですが、①再びクレアチン・リン酸に戻る経路と②脱水作用を受けてクレアチニンに代謝される経路があります。ここではクレアチニンを取り上げていますので、②の経路を見ます。クレアチニンは筋肉を出て、血流にのり腎臓に運ばれます。そして、腎臓の糸球体からろ過されて、尿中に排泄されるのですが、糸球体の先にある尿細管では再吸収されずに、そのまま体外へ排泄されるという特徴があります。適切な例えではないですが・・・家にたくさんのお客さんがいて、帰る時間になると玄関(糸球体)から全員が出ていくのですが、中には黙って窓(尿細管)から家に戻ってくるお客さんがいたとします。ブドウ糖は玄関から全員出ていきますが、ほぼ全員が窓から家に戻ってくるタイプのお客さんです。“糖尿病ではない人では尿にブドウ糖が出てこない”に相当します。最近の糖尿病の新薬では、窓にカギをかけてブドウ糖を家に入れなくする薬がありますね。一方でクレアチニンは玄関から出て行ったら最後、窓には興味を示さず、そのまま全員が家に帰ってしまうタイプのお客さんになります。何が言いたいかというと、腎機能が低下して糸球体ろ過の能率が悪くなると、つまり玄関の開きが悪くなりお客さんが少しずつしか出ていけない状態では、家の中にいるお客さんが中々減りません。薬でいうと血中濃度が高くなります。ブドウ糖のように外に出たけれども、すぐに窓から全員戻ってくるタイプですと、実際に出て行った客と戻ってきた客の区別がつかなくなり、玄関の不具合がどの程度なのかが分かりません。しかし、外へ出たきりで窓からの戻りがないタイプだと、残った客の人数の多さが玄関の不具合の程度と相関しますから、玄関の不具合の程度を知るには非常に都合が良いわけです。従ってクレアチニンは窓からの戻りのないタイプなので、腎機能の程度を知るのに都合のよい物質となるわけです。ほとんどが糸球体からろ過され、かつ尿細管から再吸収のないタイプであれば良い指標になります。このような物質にはクレアチニンの他に体外物質のイヌリンがあります。

### 2.クリアランス(clearance)とは

クリアランスは分かるようで今一つ分かりにくい言葉ではないでしょうか。クリアという言葉がある

ように「澄んでいる」「取り除かれている」という意味があり、薬の場合は「血液中から薬が無くなってきれいになる」という意味で使われます。具体的な定義でいうと「体が、ある薬を含んだ血液を１時間で何Ｌ分その薬を含まないようにきれいにできるか？」になります。血液がきれいになるとは、薬が肝臓で代謝されて薬効を無くしたり、薬が腎臓で体外へ排泄されるという意味です。

例えばクリアランスが 1L/hr の薬 A とは、A を含む血液が１時間あたり１L 分だけ A を含まなくなるという意味になります。ここに血液が４L の人(体重が 52Kg 程度)がいて、体内で１L ずつ血液量を区切れるとします(図１)。そして 100mg の A を直接血液の中に投与したとします。すると図１のように最初は１L ずつの区分けに 25mg ずつの A が入ります。１時間経つと 1L 分の A がクリアになるので図２のようになります。血液が無くなるわけではないので残りの 75mg が４L に希釈されて全体で約 19mg/L となります（図３）。次の１時間が経つと再び１L 分の A がクリアになって同様に全体の濃度が 14mg/L になります(図５)。以下、同様にして時間経過と共に A は体から消失していくことになります。




これがクリアランスの概念で、ある薬の体内からの消えやすさ具合を示します。実はクリアランスを数式に現わすと、同じく薬の消失を示す血中濃度半減期とも関連していることが分かります。

クレアチニン・クリアランス(Ccr)も同様で、前の例と単位が異なりますがクレアチニン(Cr)を含む血液を１分間あたり何 mL きれいにするか、つまりクレアチニンが体内から消失する程度を現わします。成人男子の Ccr の基準値は 90～120mL/分で、これよりも小さい値をとると消失する能力が低下している､つまり腎機能が低下しているのが分かります｡また Ccr は腎臓の排泄処理能力を反映しているので、他の腎排泄されやすい薬物の投与量を減らす目安にも利用できます。実際に Ccr を測定するには手間がかかるため、血清 Cr 値と年齢、体重を利用した推定式（Cockcroft-Gault 式）が用いられます。

但し、クレアチニンは筋肉から絶えず出てくる生体内物質のため、先ほどの薬 A のようには減少していかず、ほぼ一定の値をキープします。男性では血清クレアチニン値は 0.6～1.2mg/dL ですが、女性は筋肉量が少ないため基準値は男性より低めに設定されます。この値より高めだと薬の腎臓からの排泄がうまく行かず血液中にたまり始めているかもしれないと思えばよいわけです。

しかし、クレアチニンは糸球体からばかりでなく尿細管からも少し分泌されるため、Ccr は腎臓の排泄能力を高めに評価してしまう欠点があります。その意味ではイヌリンを利用した糸球体ろ過量(GFR)の方がより正確な値になると言われています。イヌリンを用いた検査法も手間がかかるため、これまた推定式で求めた推算糸球体ろ過量（eGFR）が利用されているわけです。

（終わり）

## 130) リスク比とオッズ比　(2014 年 5 月 17 日)

不正確な表現だったため 154)と 155)に改訂版を掲載した。

## 129) 真逆な作用薬の併用について　(2014 年 4 月 21 日)

**1. 認知症患者さんに“リスペリドン”(セロトニン作用抑制)と“フルボキサミン”(セロトニン作用増強)が併用されたが、どのように対応すれば良いか？**

**☛初めて併用処方された際には、疑義照会が妥当。**

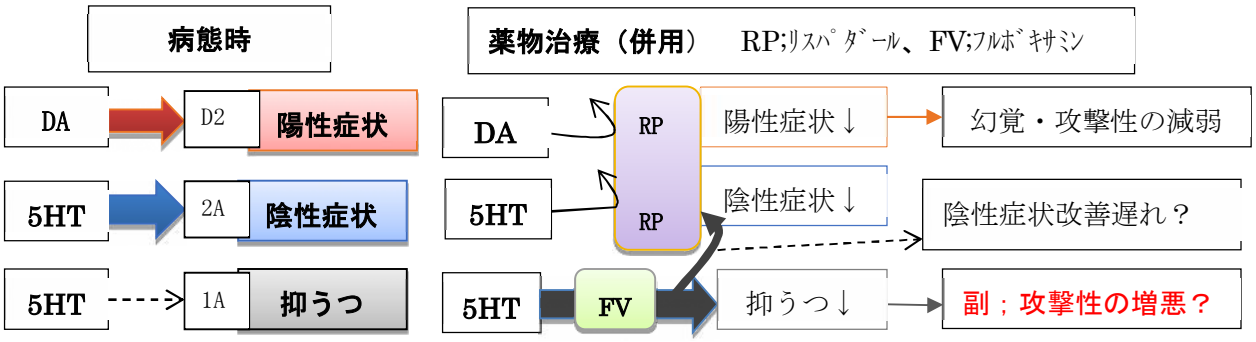
精神疾患を抱えている患者さんの処方箋内容を見ていると、ついつい頭を抱えてしまう内容が出てきます。同系統薬の多剤併用や逆の薬理作用を持つ薬剤の併用もあったりします。今回の例はドネペシル錠も併用されていたため、認知症患者さんの周辺症状である幻覚・妄想・攻撃性をリスペリドンで対応させて、抑うつ状態をフルボキサミンで対応させようという意図が見えます。個々の処方は認知症のガイドラインや今日の治療指針などにも紹介されていますが、かと言って両者を併用してよいかどうかまでは言及していません(講演会などがあったら是非質問してみてください！)。**以下、私論になります。**

リスペリドンは抗ドパミン作用と抗セロトニン作用を持つ薬剤で、脳内のドパミン受容体(D2)でドパミンと拮抗することで統合失調症の陽性症状を改善し、さらに脳内のセロトニン受容体($5\text{-}HT_{2A}$)でセロトニンと拮抗することで統合失調症の陰性症状を改善するとされる薬剤です。また、次に紹介する $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体への結合ははるかに弱いとされています。

一方、フルボキサミンは選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)で、脳内における神経間隙でのセロトニンの濃度を増加させて、抑うつ症状を改善させる薬剤です。抗うつ作用はセロトニンの $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体への刺激で発揮されます。つまり、脳内の神経間隙において両薬剤は、リスペリドンがセロトニンの作用を妨害し、フルボキサミンがセロトニンの作用を増強するため作用的には真逆になるわけです。

幻覚・妄想・攻撃性を発症する脳神経の部位と抑うつを発症させる脳神経の部位が、たとえ脳内の違う場所にあったとしても、薬剤は両部位に非選択的に取り込まれると考えられるので、併用すると必ず競合現象が起こると思われます。但し、リスペリドンは受容体選択性の点から $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体への遮断作用は弱いと考えられますので、フルボキサミンの抗うつ効果をあまり邪魔しないとも考えられます。しかし、リスペリドンには抑うつの副作用が報告されていますので注意も必要です。

リスペリドンはセロトニン受容体($5\text{-}HT_{2A}$)上でセロトニンに対して拮抗阻害をします。リスペリドンはセロトニンよりも強力に受容体に結合しますが、基本的には付いたり離れたりを繰り返します。その状態のところにフルボキサミンが投与されると、周辺のセロトニンの数が増えてきて、セロトニン自身も自分の受容体に結合できるチャンスが増えてきます。従って統合失調症による陰性症状の改善効果は落ちてくると考えられます。幻覚・妄想・攻撃性という陽性症状に対するリスペリドンの抗ドパミン作用はフルボキサミンが特に邪魔をしないので問題はない、と考えることもできます。




以上のような作用から見ると、認知症があり攻撃性等の陽性症状が併存した状態で抑うつが出た場合の両剤の併用は、ある程度は理に適っていると言えそうです。しかしながら、フルボキサミン自体にも

攻撃性・易刺激性・興奮(自殺念慮も含め)の副作用が報告されていますので、認知症患者さんの攻撃性悪化につながる可能性を否定しきれません。その意味では、初めて併用処方された時は、安全性の観点からの疑義照会が適切な対応法と考えられます。

選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)等と攻撃性等については２００９年６月「医薬品・医療機器等安全性情報 No. ２５８」に掲載があり、それ以降、この系統の添付文書には**攻撃性などに関する記載が「重要な基本的注意」に追加記載**されています。

**「慎重投与」**には「**衝動性が高い併存障害を有する患者」**も追加されており、これは統合失調症治療薬を投与されている患者さんや攻撃性を持った認知症患者さんに相当すると考えてよいでしょう。

次に、No. ２５８に記載されている４症例のうち統合失調症治療薬と抗うつ薬の併用例が１例あったのでそれについて紹介します。

症例１（２０代男性）攻撃性の出現例

・統合失調症があり、リスペリドンが継続して投与されていた⇒抑うつ状態の出現のためパロキセチンの併用開始⇒投与５１日目で躁状態出現⇒投与５２日目：夜中に町中でけんかし、他人の首を刀で刺す⇒投与７１日目でパロキセチン中止したところ、落ち着く。

## 2. ブチルスコポラミン錠とドンペリドン錠が併用される場合もあるが、どのような対応が適当か

**☛真逆の作用なのと、添付文書では一方の減量、中止となっているので疑義照会の対象。**

ブチルスコポラミンは消化管に存在するアセチルコリン受容体上で副交感神経系神経伝達物質アセチルコリンと拮抗して作用する阻害薬です。いわゆる抗コリン剤となるため、消化管運動亢進状態を抑制して消化管が痙攣した際に発する腹痛状態に効果のある薬になります。抗コリン剤としては代表的な薬剤としてアトロピンがありますが、ブチルスコポラミンの方が腹部臓器の壁内神経節に選択的に作用すると言われています。一方で、ドンペリドンは消化管神経叢に存在するドパミンＤ２受容体を拮抗的に阻害する薬剤になります。ドパミンが消化管のドパミンＤ２受容体を刺激すると腸管内のアセチルコリンの遊離を抑制する作用をしめします。アセチルコリンの減少は消化管運動を抑制して悪心や嘔吐の症状となって現われます。したがって、ドンペリドンはドパミンＤ２受容体を遮断することでドパミンの作用を抑制しアセチルコリン量を増やして消化管運動を活発化させ悪心や嘔吐を改善する作用を発揮します。メトクロプラミドも同様に消化管ドパミンＤ２受容体を遮断して悪心・嘔吐を抑制します。さらにメトクロプラミドにはセロトニン受容体(5-HT4)を刺激して腸管運動を亢進したり、中枢性のセロトニン受容体(5-HT3)に拮抗作用をしめして抗嘔吐作用を現わしたりする作用もあります。

従って、ブチルスコポラミンとドンペリドンはアセチルコリンの作用を減弱する薬と増強する薬ということで真逆の立場にある薬になります。

ドンペリドンの添付文書では、両者は併用注意となっており、**「ドンペリドンの胃排出作用が減弱することがある。症状により一方を減量、中止する。又は必要に応じて間隔をあけて投与する」**となっています。中止するのは簡単ですが、間隔をあける時はどれだけあければ良いかの問題が出てきます。

ブチルスコポラミン錠の半減期は先発薬も含めて記載がなく、ブチルスコポラミン注射(ﾀｲﾖｰ)の半減期のデータから引っ張ると約２．３時間。Tmax は内服が無いので想像で１時間以内。ドンペリドン錠(沢井製薬)の Tmax と t1/2 は各々０．６時間、３．１時間。まず痛みから治すのであればブチルスコポラミンを朝７：３０に服用してから昼１２：３０に服用する。その間隔は５時間。その中間時間１０：００にドンペリドンを服用すると、ブチルスコポラミンは Cmax の半分程度が血液中に残っていると想定しないといけない。ドンペリドンを飲み始めた時点から痛みは徐々に復活するが、吐き気は治まりだす。昼服用したブチルスコポラミンが Cmax の半分になった１５：３０頃にまたドンペリドンを服用する。それを繰り返していくうちに全体の症状が軽減されるかどうか？　でしょうか・・・（以上）

## 128）「ロトリガ顆粒の精神科領域使用」、「黄体ホルモン剤とドーピング」、「テルビナフィンのコレステロール低下作用」　（2014 年 4 月 7 日）

今回は私が解説している勉強会や処方内容で質問のあった事項をまとめてみました。

### 1. DHA(ﾄﾞｺｻﾍｷｻｴﾝ酸)と EPA(ｴｲｺｻﾍﾟﾝﾀｴﾝ酸)の配合剤ロトリガ粒状カプセル®が精神科領域患者に処方された理由

ある公的病院精神科からロトリガ顆粒がジプレキサ®などと共に処方されました。担当した薬剤師が患者さんから話を聞くと先生から現在の症状に効果があると説明されたそうです。また本人に高脂血症の既往はありません。PubMed の文献検索で概要のみをチェックしてみたところ、ざっと以下がヒットしてきました。

①EPA や DHA は抗うつ薬、気分安定薬、第二世代の抗精神病薬の効果を高める。

McNamara RK[1], Strawn JR.PharmaNutrition. 2013 Apr;1(2):41-49.

②EPA のうつ病に対するメタアナリシス結果として EPA は軽うつ病に効果的である。

Sublette ME et.al,J.Clin.Psychiatry.2011Dec;72(12);1577-84

③EPA と DHA などの ω３系不飽和脂肪酸は薬剤抵抗性のうつ病患者の抗うつ薬の効果を増強した。

Krawczyk K et.al.Psychiatr Pol. 2012 Jul-Aug;46(4):585-98

④うつ病患者では ω３系不飽和脂肪酸の体内量が減少している。

Liu JJ et.al. J.Clin.Psychiatry.2013 jul;74(7);732-8

以上のように最近、ω３系不飽和脂肪酸による精神疾患患者への利用が注目を浴びているようです。さらに DHA と EPA の配合比も治療効果に影響を与えるようです。

しかし、明らかに適応外使用になります。患者さんが高脂血症も合併していれば問題はないのですが、知った以上は疑義照会の対象とならざるをえません。

### 2. 男性ホルモン作用や蛋白同化作用を持つ黄体ホルモン剤はドーピングで禁止対象薬になっていないのか？

今年１月ブルーレターが配布されたヤーズ配合錠の適応症でもある「月経困難」の学習会をしていた際に出た質問でした。合成黄体ホルモン剤には本来の黄体ホルモン作用の他に男性ホルモン作用、蛋白同化作用、抗ミネラルコルチコイド作用、抗男性ホルモン作用(前立腺癌に利用)等を併せもっているホルモン剤が少なくありません。男性ホルモン作用や蛋白同化作用を持つ物質はドーピングで使用禁止物質に指定されていますから、一部の合成黄体ホルモン剤では問題になるのでは？という質問です。

「（公）日本体育協会」が発行しているドーピング防止「使用可能薬リスト 2013 年 3 月版」の中で黄体ホルモンに関連するものを取り上げますと以下のものが許可薬として掲載されています。

**【経口避妊薬】**

アンジュ（ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ、レボノルゲストレル）、マーベロン（ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ、デソゲストレル）、ノルレボ（レボノルゲストレル）

**【卵胞・黄体・混合ホルモン】**

デュファストン（ジドロゲステロン）、ヤーズ配合錠（ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ、ドロスピレノン）

一方、現在日本で婦人科領域の適応(月経困難、避妊など)で利用されている主な黄体ホルモンの作用別一覧を示すと次のようになります。この中で、男性ホルモン作用が比較的強いとされるレボノルゲストレルは経口避妊薬アンジュに含まれており、前述のように許可薬になっています。レボノルゲストレルが持っている男性ホルモン作用や蛋白同化作用は、それらの作用を主作用として持つ男性ホルモンや蛋白同化ホルモンよりはるかに弱いと推測されます。

従って現在、医薬品で利用されている黄体ホルモン製剤ではドーピングに引っかかりそうなものはな

いと思われます(2014 年版 The World Anti-Doping Code にも記載無しでした)。

**☛本記事を読まれたスポーツファーマシスト有資格者の方、間違っているようでしたら是非ご一報を・・**

| | 黄体ホルモン | 黄体ホルモン作用 | 排卵抑制 | 男性ホルモン作用 | 蛋白同化作用 |
|---|---|---|---|---|---|
| ① | プロゲステロン 1) | ＋＋ | ± | － | －6) |
| ② | ノルエチステロン 1) | ＋＋ | ＋＋ | ＋(1.0)2) | ? |
| ③ | レボノルゲストレル 1) | ＋＋ | ＋＋＋ | ＋(8.3)2) | ＋6) |
| ④ | デソゲストレル 2) | ＋＋＋ | ＋＋＋5) | ＋(3.4)2) | －6) |
| ⑤ | ジドロゲステロン 3) | ＋＋ | － | － | － |
| ⑥ | ドロスピレノン 4) | ＋＋ | ? | － | ? |
| ⑦ | クロルマジノン 1) | ＋＋ | ± | － | ? |

1)ルトラール錠Ⓡ(ｸﾛﾙﾏｼﾞﾉﾝ)、ノアルテン錠Ⓡ(ﾉﾙｴﾁｽﾃﾛﾝ)のインタビューフォームより。

2)SAFE-DI ガイドラインシリーズ低用量経口避妊薬(2006 年)より。男性ホルモン( )内は活性は比。カッツング薬理学ではデソゲストレルの男性ホルモン活性は(－)として紹介。

3)デュファストン錠(ｼﾞﾄﾞﾛｹﾞｽﾃﾛﾝ)のインタビューフォームより推定

4)ヤーズ配合錠Ⓡのインタビューフォームより推定

5)マーベロンⓇのインタビューフォームより推定

6)カッツング薬理学第 9 版(739p)

?;単独による作用は不明

【上記黄体ホルモンを含む商品名。丸番号対応】

①プロゲステロン筋注②オーソ、シンフェーズ、ソフィア、ノアルテン、メノエイドコンビパッチ、ルナベル。③アンジュ、ウェールナラ、トリキュラー、ノルレボ、ミレーナ、ラベルフィーユ。④マーベロン、ファボワール。⑤デュファストン。⑥ヤーズ。⑦ルトラール。

【男性ホルモン作用と蛋白同化作用を有するが日本で販売されていない合成黄体ホルモン成分名】

リネストレノール、ノルエチンドロン　　資料：カッツング薬理学第 9 版(739ｐ)

**3. 抗真菌薬テルビナフィンはコレステロールの低下作用はあるか？**

抗真菌薬の勉強会をしていた時の質問でした。真菌の細胞膜の構成成分エルゴステロールは途中まで脊椎動物の細胞膜構成成分であるコレステロールと同じ生合成過程を進みます。少なくとも HMG-CoA 還元酵素からスクアレンモノオキシゲナーゼまでは同じ過程を進みます。勉強会では HMG-CoA 還元酵素阻害剤のスタチン系薬剤がある程度の抗真菌作用を示す報告があると紹介しました(①カンジダ血症罹患患者でスタチン系を服用していた患者は服用していなかった患者より致死率が低下していたというコホート研究結果がある「Cuervo G et.al.;PLoS One. 2013 Oct 14;8(10):e77317」②皮膚糸状菌に対して抗真菌薬とスタチン系薬剤の併用は有用とする報告がある「Nyilasi I et.al. ; Med Mycol. 2013 Sep 5.」)。

そこで、逆にスクアレンモノオキシダーゼを阻害するテルビナフィンは高コレステロール血症に有用でしょうか？という質問があったのでした。PubMed で調べてみましたが、総説らしき報告のみで概説だけだったので詳細は分かりませんでした。ともかく現段階ではスクアレンモノオキシダーゼ阻害作用を持つ有用な高コレステロール治療薬は無いようで、将来的に新薬が開発されると有望な治療分野の薬となるだろうという記載はありました。推測ですが、テルビナフィンは効果があっても弱い、長期投与での安全性に問題がある、人の細胞と真菌細胞では薬剤の浸透性に違いがある、酵素の分子としての型が異なるなどの問題があるのかもしれません。総説の詳細については Belter A.et.al.;Biol Chem. 2011 Dec;392(12):1053-75.を参考にしてください(今回は丸投げする様で申し訳ないですが)。　　以上

## 127)ブドウ糖の重合体　(2014 年 3 月 16 日)

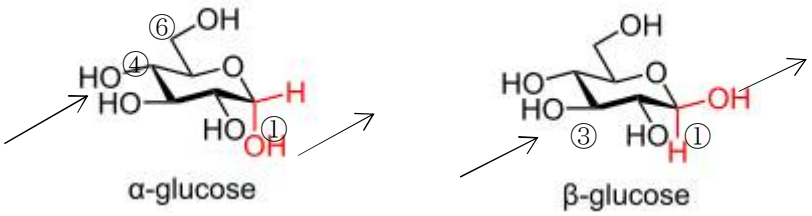
最近の学習会資料を作成している時やある質問を受けた時に調べた際に、ブドウ糖の重合体が意外なところで関与しているのだなあと思ったので、ここに書きとめておきたいと思います。

ブドウ糖の重合体というと普通は、食品としての炭水化物「デンプン」を思い浮かべます。人が食物として摂取して消化吸収できる炭水化物は「デンプン」のみとも言われています。まず手始めに「デンプン」から解説してみます。

### 1. デンプン

ブドウ糖には立体配置の異なる二種類が知られています。デンプンを構成するブドウ糖はα型と呼ばれ、通常「αグルコース」と呼ばれています。具体的なブドウ糖の構造を書くと、下記のようにブドウ糖を配置させた際に１位の炭素に結合する水酸基が下側にあるブドウ糖をαグルコース(左図)、上側にあるブドウ糖をβグルコース(右図)と呼んでいます。

さらに言えば光学異性体上のＤ型になりますが、ここではその文字は略しておきます。




αグルコースの１位の OH 基と４位の OH 基がグルコシド結合(C①－O－C④)して長く連なるとデンプンとなります。この結合をα位での結合という意味でα－1，4 結合とも呼びます。

なお、食品中に含まれるデンプンは唾液や膵液に含まれるαアミラーゼによって、上記のグルコシド結合がランダムに切断されます。生じた種々の低分子のブドウ糖重合体を総称してデキストリンと呼びます。さらにブドウ糖が二分子になるまで分解されたものがマルトース（和名；麦芽糖）と呼ばれます。このマルトースを分解する酵素がマルターゼでα-1，4 結合を切断して二分子のブドウ糖が生まれてきます。

ちなみにデンプン構造のブドウ糖の 6 位 OH 基とブドウ糖がα-1,6 結合すると枝分かれを生じてきます。「グリコーゲン」はこの枝分かれが多いブドウ糖の重合体になります。

### 2. βグルカン

「真菌と薬」の勉強会を開催していた時に出てきたのがβグルカンでした。真菌は人の細胞と同様に遺伝子を収納する「核」を細胞内に持っていますが、細菌と同様に細胞の周囲を「細胞壁」で囲っています。その細胞壁の成分の一つにβグルカンがあります。

こちらは名前から推測できるように上の図の右側にあるβグルコースの重合体になります。１位の OH 基と３位の OH がグルコシド結合(C①－O－C③)して長く連なるとβグルカンとなります。この結合はデンプンの時と同じ要領で、β－1，3 結合と呼びます。

最近でてきたキャンディン系抗真菌薬はβグルカン合成酵素の阻害薬ですが、真菌の細胞壁の構成要素の一つであるβグルカン量を減らすことで、抗真菌作用を発揮する薬でした。

現在のところ、注射薬が二種類（カスポファンギン、ミカファンギン）あります。

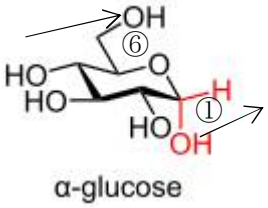
### 3. デキストラン

デンプンのαアミラーゼの分解産物である「デキストリン」に名前が良く似ています。病院に勤務された経験のある薬剤師なら聞きなれた名前だと思いますが、商品としては「低分子デキストラ

ンＬ注」があります。代用血漿剤として急性期出血の治療、特に急性大量出血の際の初期治療に有効とされ、さらに外傷、熱傷、出血に基づく外科的ショックの予防や治療に利用されます。

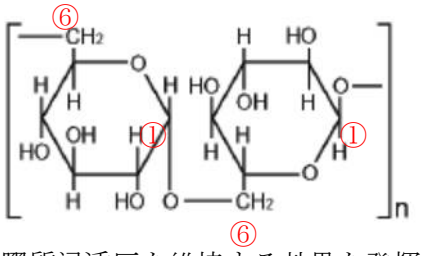
１０％デキストランの液体は、血漿に近い粘稠度、浸透圧および比重をもっているために代用血漿剤として有用とされています。

ブドウ糖との関係ですが、まずは再びαグルコースの構造を示しておきます(右図)。「デンプン」やその中間分解物「デキストリン」はα－1，4結合でしたが、「デキストラン」はα－1，6結合の重合体になります。1位の炭素の OH 基と６位の炭素の OH 基がグルコシド結合した構造となります。



α-glucose

右図下のような構造がｎ回繰り返されるわけです。
そして平均の分子量が約４０，０００となったものが低分子デキストランＬ注の主成分デキストラン４０になります。




血液中に投与されたデキストランは主に肝臓にある代謝酵素によって徐々に代謝されてブドウ糖に分解されていきます。

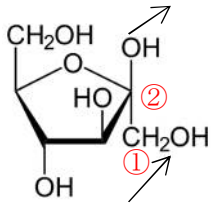
徐々に分解されていく所が肝心なところで、血液中に長い時間、高分子化合物としてとどまるため、アルブミンと同じように膠質浸透圧を維持する効果を発揮します。

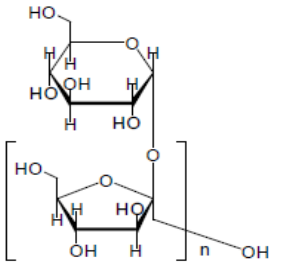
さて、今回用意したブドウ糖重合体は以上なのですが、余白があるので果糖の重合体についても紹介しておきます。

**4. イヌリン**

イヌリンは植物によって作られる多糖類の一群ですが、医療分野で知られるイヌリンは糸球体ろ過量を測定する際に利用されるイヌリンでしょう。イヌリンは尿細管で分泌や再吸収されない性質を持っているため、糸球体でのろ過量をうまく反映することができます。実際にはイヌリンを使った測定は煩雑であるため簡便法として血清クレアチニン値と年齢から算出した推定値である推算糸球体ろ過量(eGFR)を用いる場合が多いようです。

このイヌリンが実は果糖の重合体になります。果糖とは二糖類のショ糖(いわゆる砂糖)を構成する単糖の一つです。もう一つの単糖はご存知の通りのブドウ糖です。また果糖はフルクトースとも呼ばれ、単糖としても蜂蜜や果実などに多く含まれている糖分でもあります。ブドウ糖と同様に六個の炭素からなる多価アルコールの形をしているのですが、ブドウ糖が環状構造を取った時に六角形になるのに対して果糖は五角形になります(右図上；β-D-フルクトフラノース)。ところがこの果糖は時に六角形にもなるので理解に苦しむのですが、単糖として存在している時は、なんやかんやで五つの構造体を取ってしまいます。




イヌリンはこの果糖の重合体になるのですが、β－1，2結合をした形をしています。自然界では末端にブドウ糖が一分子結合した形が普通だそうです(右図下)。

以上

## 126）バルプロ酸 Na(デパケン®)は血清尿酸値を上昇させるか？　　(2014 年 1 月 29 日)

今回は、ある薬局の薬剤師さんからの相談の記事です。デパケンで治療中のお子さんに高尿酸血症治療薬アロプリノールが併用されている例がありました。そのお子さんの母親はデパケンの副作用で尿酸値が高くなっているのではないかという疑いを持っている様子だと言います。添付文書を見るとそのような副作用は書かれていません。しかし、文献検索をすると尿酸値を上げるという記事があったので、実際はどうなのでしょうか？という質問でした。そこで私なりに調べた結果が以下の通りです。

**1.添付文書の記載はどうなっているか？**

確認の意味で添付文書の副作用を見ましたが、該当する記載はありませんでした。

**2.インタビューフォーム（以下、IF）での記載はどうなっているか？**

添付文書の副作用で記載が無い場合でもＩＦでは記載があったりするので調べてみました。デパケン普通錠では古い時代の薬で調査方法も詳細ではなかった可能性もありますが記載はありませんでした。しかし、デパケンＲ錠のＩＦで記載がありました。結果は以下のとおりです。

| 報告媒体（例数） | 血清尿酸値上昇 | 血清アンモニア値上昇# |
|---|---|---|
| 臨床治験時（530 例） | ０件 | １０例 |
| 市販後調査時*（3389 例） | １件 | ２５例 |
| **発生頻度** | 0.03% | 0.9% |

＊市販後調査は 1990/9/28～1994/9/27 の期間のもの

＃アンモニア値上昇は単に対比するための例で尿酸値とは無関係。しいて言うならば窒素化合物の排泄関連というところでしょうか。

☛以上のように、高尿酸血症は１件の報告があるのみですが、添付文書に掲載させていない所から、因果関係が極めて薄いと想定されている可能性あると思われました。

**3.文献検索結果**

次に文献検索を実施してみました。下記の二種類の文献検索を試みたところ以下のようになりました。

①日本語文献検索（Ci.Nii）

「バルプロ酸　高尿酸血症」で検索すると１点がヒット（もう１点ありましたが同一学会発表分）

・舘野ら(東邦大佐倉病院)、てんかん研究 23（2）、108-113、2005

【抄録の要点】

小児てんかん患者で調査。バルプロ酸血中濃度上昇と血清尿酸値上昇に正の相関あり。バルプロ酸血中濃度上昇と尿酸の腎クリアランスに負の相関あり。以上からバルプロ酸が尿酸の腎尿細管からの排泄に何らかの阻害効果を与えていると指摘。

②国外文献検索（PubMed）

「valproate hyperuricemia」で検索すると３点がヒットするも目的とするのは下記１点のみでした。

・Attilakos A ら、Eur J Paediatr Neurol. 2006 Sep-Nov;10(5-6):237-40

【抄録の要点】

バルプロ酸の単剤治療を実施している小児てんかん患者で調査。６カ月、１２カ月、２４カ月間治療を受けた患者での調査結果を報告。全ての期間の患者において血清尿酸値には有意な変動は無かった。ALT,AST,LDH 等の肝機能障害を示す検査値は有意に上昇した例があった。

☛以上のように文献検索では２件しかヒットせず、それも尿酸値上昇する報告と変動無しとする相反する報告であったため判断に迷う結果となりました。

**4. 協和発酵キリンの見解**

最後にデパケン®の販売元である協和発酵キリンの見解を確認しました。一般に製薬会社は自社製品を決して悪く言いませんから、先ず自分でできる範囲での情報収集をしてから製薬会社に確認をとるのが筋です。

協和発酵キリンからは２００５年以降では「高尿酸血症」もしくは「尿酸値上昇」の副作用報告が５例上がっているのですが、因果関係、作用機序とも明確にはなっていないという回答が返ってきました。また、作用機序の参考として紹介された文献は上記 3.-①の館野らの文献でした。

**5. まとめ**

以上の報告内容などから判断すると、ごく稀にバルプロ酸によって高尿酸血症を生じる例が報告されているは事実です。しかし、その背景、因果関係、作用機序とも不明確な状況なため確実にバルプロ酸による副作用だと断定しきれない部分があるようです。

バルプロ酸の投与を中止して尿酸値が下がれば因果関係は明確になりますが、人道上それはできません。従って、現段階ではバルプロ酸が血清尿酸値を上昇させるという確たる証拠はないものの、尿酸値が上昇した以上は対象療法で対応せざるを得ないというところだと思われます。

【補足】

体内に取り込まれたアミノ酸のアミノ基の窒素(N)は脱アミノ化されアンモニアを経由して尿素に変換されて腎臓から排泄されます。また核酸構成成分の窒素化合物プリン体はキサンチンオキシダーゼ等の酵素により尿酸に変換されて腎臓から排泄されます。尿素や尿酸は体内から窒素分を排泄する重要な化合物という位置づけになります。

バルプロ酸は肝臓における尿素回路の中でアンモニアと二酸化炭素を反応させカルバミルリン酸になる酵素反応を阻害するとされています。従って、バルプロ酸よる高アンモニア血症は副次的な薬理作用発現による副作用という意味では比較的起こりやすい副作用と言えます(前ページの表参照)。特に肝機能が不全な状況では起こりやすい副作用と言えます。

それに反して血清尿酸値上昇の機序は、現在までの所、説明がつかないというのが現状です。つまり、ある特殊な条件下で起こるバルプロ酸の副作用かもしれないし、全く別の因子が原因でバルプロ酸は何も関与していないのかもしれないという段階なのでしょう。

今後の報告や研究成果を待たなければならない案件であると思われます。

## 125）“こと”と“のほう”に関して　(2013 年 12 月 17 日)

今回は文章を書いたり、人に説明したりする際に、つい使ってしまいそうなことについての記事で、いつもの薬の方の話題ではありません。

### 1.“こと”ということ

何気なく会話や文章で"こと"という言葉を使っていないだろうか？例えば、①これは大変なことになった。②旅行のことは私に任せて。③彼女の美しい姿をもう見ることができない。④君は山登りをしたことがないのか！⑤この薬剤では癌の進行を止めることができない等など枚挙にいとまがありません。これらがたまに文章の中に出ている分には気になりませんが、“今週、君が言ったことと、先週の議会での答弁で言ったこととが、全く矛盾しているということに気づかないということは、君の愚鈍さを証明したことに他ならない”と一つの文章の中にいくつも“こと”が出てくると何か変？な感じがします。私はこれを“ことこと言葉”と呼んで、文章を書く際に自らを律しています。

昔、書いた文章を添削してもらった時に、"こと"の表現があまりに多過ぎますと指摘されたこと（経験）がありました。確かに、文章を見返してみると"こと"のオンパレード状態で、客観的に見ると読みづらいし、何となくぼかした表現となって雰囲気も悪い。“こと”も結局は代名詞の１つなので具体的に何かを明確にしておいた方が良いと思ったものです。しかし、いざ直してみようと思うと、何だか硬苦しい表現にもなります。適度に“こと”を散らばせるのも一つの手法なのだと思います。

手元にある国語辞典で"こと"を調べると、事；1）人間が経験・想像する対象のうちで、時間の推移と共に変化して行くと考えられるもの。又はその変化の過程。2）人間の行為の一コマ。3）人を表わす名詞に伴って・・・に関して言うならば。とありました。何だか解説すると分かりにくいですが、事例も書いてあったので、なるほどと納得しました。

ところで、件の“こと”を変換してみると、①これは大変な事態になった。②旅行に関する問題は私に任せて。③彼女の美しい姿をもう見られない。④君は山登りをした経験がないのか！⑤この薬剤ではがんの進行を止められない。単純に変換できる①、④のようなものもあれば、②のように文章をある程度継ぎ足さないとだめなものもあります。③や⑤のように、ことができないという不可能を含むパターンは“○○られない”で置き換えられそうです。

### 2.“のほう”言葉

昔、勤務していた薬局で接遇研修の講師から“のほう”言葉の多用は聞き苦しいという話がありました。例えば、①展示室の方は２階の方になりますので、こちらの方からお入り下さい。②今回の宴会の会計の方は私共の方で清算させて頂きます。③ピンク色の錠剤の方は下剤の方になりますので、別の薬袋の方に入れさせて頂きます等など。こちらは話し言葉でよく使われるようで、何かの代名詞という雰囲気ではなく、クッション言葉に近いものかもしれません。

日本人は心理的に断定した言い方になるのを嫌う傾向があるのか、婉曲な言い回し方の１つとして“の方”言葉を多用してしまうこと(場合)があるようです。“の方”は、方角を意味しており、多少の拡がりを持たせた表現となり、ある場所を明確に示す印象を曖昧にした表現と言えます。

“の方”を省いてみると、①展示室は２階になりますので、こちらからお入りください。②今回の宴会の会計は私共で清算させて頂きます。③ピンク色の錠剤は下剤になりますので、別の薬袋に入れさせて頂きます。となり、書き言葉で見る限り何の違和感もありません。しかし、１つ位入れておくと話し言葉としては婉曲な表現で良いのかもしれませんね。

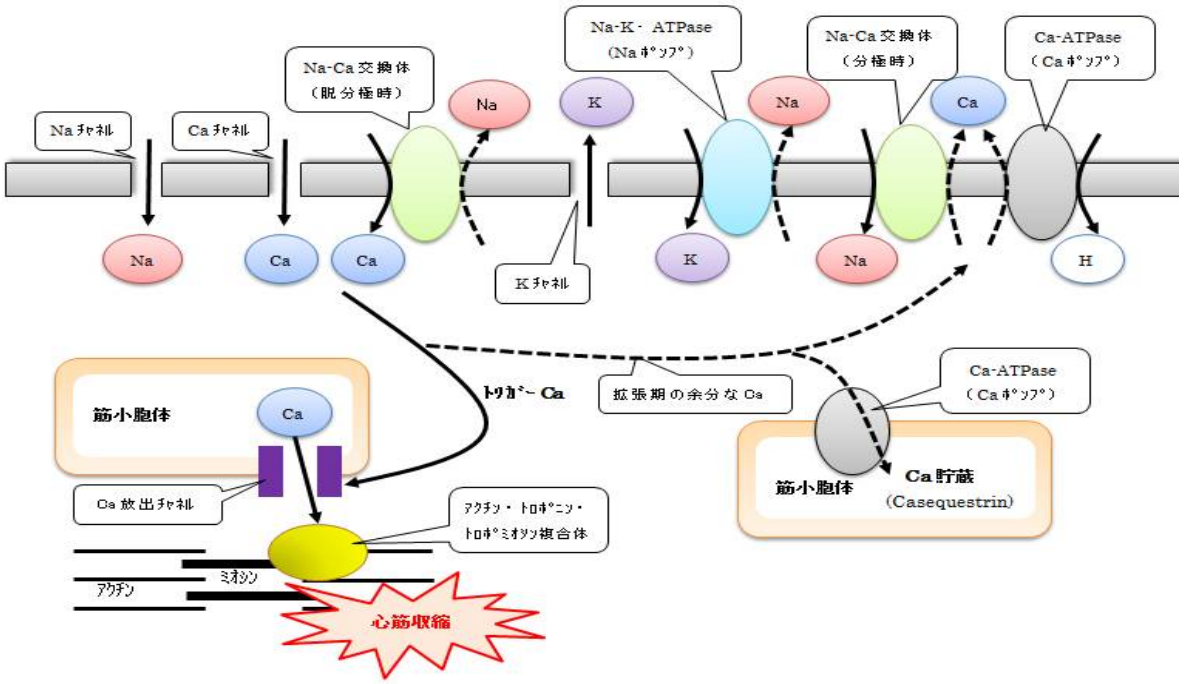
（終わり）

## 124）静止膜電位とは　（2013 年 12 月 9 日）

“分極”という言葉は不整脈の薬の作用機序、抗てんかん薬の作用機序、神経の信号の伝達を説明する時に、よく出てくる言葉です。細胞内は、細胞の外側に対して負の電位になっています。その現象を、＋の極とーの極が分かれている、つまり分極状態であるとしています。

心臓の場合は、拡張期に相当する期間がそれに当たり、“静止膜電位”と言って心室筋で－80～－90mV と説明されています。近隣に生じた電気的興奮により膜電位が閾値を超えると、まず Na チャネルが開き、細胞外の正電荷の $Na^+$が多量に細胞内に流入して膜電位は一時的に正電位になります。つまり分極を脱する“脱分極”状態になります。

Na チャネルは直ぐに閉じて Ca チャネルが開口して細胞外から細胞内に $Ca^{2+}$が流入してきます。その際に筋肉が収縮します。同時に K チャネルが開口して細胞内から正電荷の $K^+$が細胞の外へ流出して、細胞内に負の電荷が多くなり、膜電位は徐々に負に転じていきます。やがて元の負電位まで下がる“再分極”が起こり、筋の収縮は収まり、拡張に転じます。内外で入れ替わった $K^+$と $Na^+$と $Ca^{2+}$は Na/K ポンプや Na/Ca 交換体によって、元の分布状態に戻って行きます（下図）。




このような理解で、心筋の収縮とイオンの流れや電気的な関連性は概ね合っていると思うのですが、では何故、細胞膜を挟んで細胞内は細胞外に対して負電位なのでしょうか？つまり、何故、静止膜電位は負の電位なのでしょうか？

私も元々の勉強不足もあり良く理解できていませんでした。今も対して変わらないのですが、次のように考えてはどうでしょうか？というお話です。つまり、この辺りに詳しい人にとっては読んでも面白くない話になります・・・・。

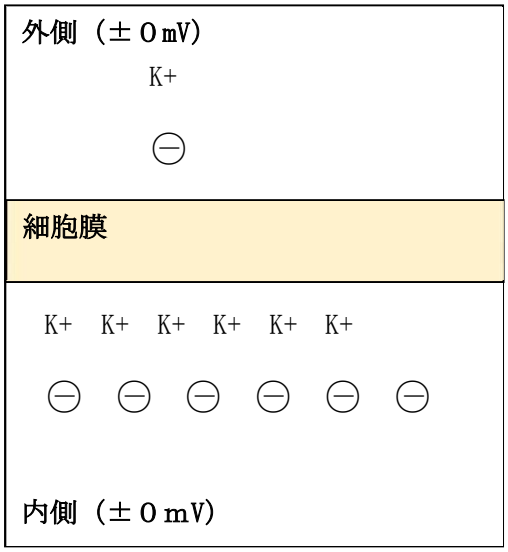
**①細胞の内外を区切る細胞膜に一切、孔が開いていないとどうなるか？**

話を簡単にするため $K^+$のみで説明します。細胞内の K 濃度は濃く、細胞外の K 濃度は薄いので次図（上）のようにします。また、$K^+$にはそれを中和するための陰イオン分子が内外に存在します。内側は主にリン酸イオンや蛋白質（負電荷を帯びる蛋白質もある）、外側は主に塩素イオンが存在します。つまり、外側と内側とも独立した状態であれば、共に電気的に±０状態ですから、外側に対する内側の電位差は 0mV になります。

つまり細胞膜に孔が無いなら膜電位は生じない訳です。

**②細胞膜に孔があったらどうなるか？**

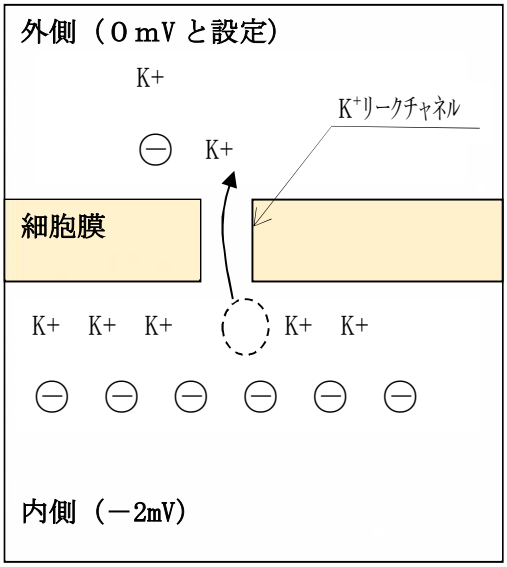
実際には、細胞膜には $K^+$リークチャネルというほぼ $K^+$しか通さない孔が開いています。そして、この孔は常に開いた状態になっています。ブラウン運動で勝手に動いている $K^+$ですが、$K^+$の数が圧倒的に多い細胞内から常に開いている孔を通して細胞外へ移動する $K^+$が確率的に多いはずです(右図中)。




次々と $K^+$が外へ出ていくと、今度は細胞内に負のイオンであるリン酸イオン等が見かけ上、過剰になってきます。たとえば１個の $K^+$が外にでて、外の+を１個増やした時、外側が+1mV になると仮定すると、内側はマイナスイオンが１個増えるので－1mV になります。電圧計で外側を 0mV に固定したとすると、内側は－2mV になります。これが静止膜電位が負になる正体の一歩手前の状態になります。

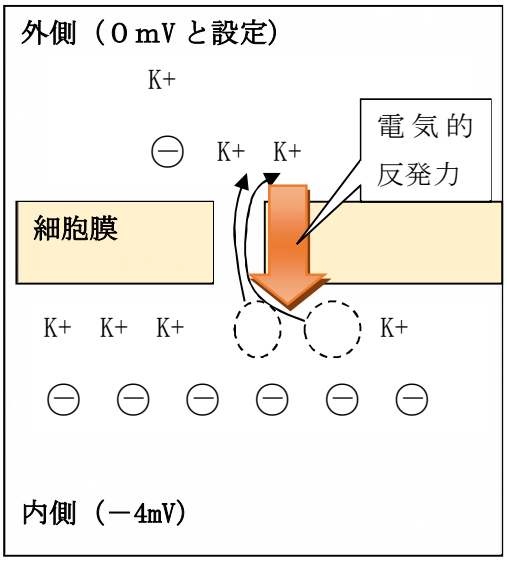
**③電気的反発力の存在**

②のままですと、$K^+$の濃度が細胞膜の内側と外側とで等しくなる迄 $K^+$は外へ移動し続けます。しかし、実際には、外側には相対的に+が多くなり、また内側には－が多くなるため、$K^+$は外側からは電気的な反発力、内側からは電気的な引力を受け、濃度差による外への力と電気的な内への力の釣り合う点で見かけ上、$K^+$移動が止まります。




とりあえず、右のような模式図(右図下)を作成しましたが、この場合は $K^+$が２個外に出た時点で釣り合った図です。外を 0mV と仮定すると内側の電位は－4mV で安定します。これが静止膜電位になります。つまり負電位で静止します。

実際には $K^+$のみの移動による静止膜電位は、－90mV になるそうです。




**④Na イオンや Cl イオンの存在**

Na や Cl 等のイオンにはリークチャネルはありませんが、実際には細胞膜をある程度透過してしまうことが知られています。いずれも細胞膜の外側に多いイオンになりますが、平衡状態にあるこれらのイオンの細胞内部への透過性は $Na^+$は $K^+$の 0.04 倍、$Cl^-$では $K^+$の 0.45 倍とされており、これらを考慮すると、静止膜電位は－73mV 前後になり。更に Na/K ポンプの効果も考慮すると実際には－80mV になるそうです。

（終わり）

## 123) 神経伝達物質と受容体　(2013 年 11 月 1 日)

☛内容を改訂して 154)へ移動した。

## 122) ビグアナイド系薬の最近の話題　(2013 年 10 月 17 日)

今回も９月に開催された日本薬剤師会学術大会からの話題で金子至寿医師(高槻赤十字病院)の講演からの抜粋です。文章のみで見づらいかもしれませんが、箇条書きで記載していきます。

1. 炭水化物として摂取されたブドウ糖は５０％が消化管吸収される。吸収されたブドウ糖はまず肝臓にその多くを蓄えて、残りが摂取４５分後には筋肉と脂肪細胞へ移行する。
2. 食物が小腸に入ってきた刺激で GLP-1 が分泌されるが、その９割が脳に作用して膵臓にインスリン分泌をさせる命令を送り、残りの１割が膵臓の GLP-1 受容体を刺激してインスリン分泌に関与する。
3. 糖新生は肝臓で行われるが、最近の研究で腎臓でも糖新生が行われることが分かった(特に飢餓時)。
4. 高血糖になるとインスリン分泌するβ細胞は次第に疲弊して減少するが、グルカゴン分泌するα細胞は減少しない。その結果、血糖はますます上昇する。α細胞とβ細胞は互いに影響(クロストーク)しながら血糖をコントロールするが、ββ細胞が減少するとα細胞の作用が強くでる(血糖上昇)。
5. スルホニルウレア薬(SU 薬)の効果は三日間続くとされる。これは SU 薬の脂溶性のためで、細胞膜内に含まれてしまい、血液中からたとえ無くなっても細胞膜から少しずつ溶出してくるので、SU 薬で低血糖になると遷延化する。従って SU 薬で低血糖になった場合には低血糖から回復しても再び低血糖になる可能性がある。この低血糖の遷延化はインスリン注射では見られない作用である。
6. 高血糖状態が継続すると膵臓のβ細胞の中にあるミトコンドリアが疲弊し、崩れて、その滓がでる。このミトコンドリアの滓は Autophagy(自食作用；細胞内の不要な蛋白質を分解)で処分される。
7. βββ細胞で合成されたインスリンは細胞質の粗面小胞体で高次構造を形成する。ところが３割は正常だが７割は不良品を形成する。不良品はユビキチンプロテアソーム(細胞や核内に存在する蛋白質分解酵素の複合体)より分解され、細胞内に溜まらないようにする。糖尿病患者は高血糖のためインスリン合成が絶えず活発になる。すると不良品もたまり過ぎてきて、分解しきれなくなる。やがてβ細胞のアポトーシスのスイッチが入り、βββ細胞が消えていく（高血糖状態ではβ細胞が喪失していく）。
8. βββ細胞が壊されるケースとしては特発性糖尿病におけるウイルスによるものがあり、ウイルスによりβββ細胞が破壊されてしまう場合がある（Ⅰ型糖尿病に分類）。
9. ２４時間血糖測定器で調査するとグルカゴンの夜間分泌亢進が夜間の高血糖を引き起こすことが分かった。血糖値を上げる生体内物質は成長ホルモン、甲状腺ホルモン、グルカゴン、カテコールアミン、糖質コルチコイドホルモンと種類が多いが、血糖値を下げるのはインスリンのみである。
10. 食後はグルカゴン分泌が抑制されてインスリン分泌がおこるが、食後にグルカゴン分泌が抑制されないか、上昇するというグルカゴンの奇異反応がおこることが食後高血糖の原因となる。
11. HbA1c 値は細い血管の硬化と相関するが、大血管の硬化とは相関しないため、耐糖能異常の早期から大血管疾患が出る。糖尿病患者の場合、心臓＞脳血管＞足の血管の順で詰まる。足の血管の詰まりが発見されたら、既に心臓や脳も危険な状態になっている場合が多いので、運動療法は危険である。
12. 低血糖でも心筋梗塞を起こす可能性が指摘されており、血糖コントロールは HbA1c６％台を目指す。合併症のある場合は７％未満を目標とする。この基準は１００点満点でいえば６０点くらい。平成 25 年度から HbA1c の治療目標が変更になった。従来の不十分、不可などの表現は患者のやる気をそぐような表現であるため、下記のようになっている（単位は NGSP）。

| HbA1c | 目標 | 解説 |
|---|---|---|
| 6.0 未満 | 血糖正常化を目指す際の目標 | 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、薬物療法中でも低血糖等の副作用なく達成可能な場合 |
| 7.0 未満 | 合併症予防のための目標 | 合併症予防の観点からの設定。対応する血糖値としては空腹時血糖 130mg/dL 未満、食後 2 時間血糖値 180mg/dL 未満をおよその目安とする。 |
| 8.0 未満 | 治療強化が困難な際の目標 | 低血糖等の副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標となる。 |

13. 食後に２０～３０分間筋肉を動かすと血糖値は１００mg/dL 近く下がる場合がある。夜間の糖新生を抑えるのが効果的である。

14 空腹時に糖新生は起こる。糖新生はアミノ酸の一部、ピルビン酸、グリセロールなどを材料にしてブドウ糖を肝臓で合成する反応である。この反応には途中、ATP(アデノシン三リン酸)を必要とする。

15. メトホルミンは肝細胞のトランスポーターOCT1 を通じて肝細胞内に輸送される。その後、ミトコンドリアに存在する電子伝達系の「複合体Ⅰ」を抑制する。複合体Ⅰでは「補酵素 NADH」から電子を受け取り、酸化的リン酸化と共役して ATP を産生する。この際 NADH は NAD に変化する(NADH⇔$NAD^- + H^+$ ；条件により可逆的な反応)。従って、メトホルミンによる複合体Ⅰの阻害作用は ATP 濃度を減少させる。糖新生に必要な ATP が減少するため糖新生が阻害され血糖値が低くなる。

16. メトホルミンには胆汁酸の腸肝循環を抑える作用もあり、吸収されなかった胆汁酸が小腸を刺激して L 細胞からの GLP-1 分泌を促す作用があることが分かってきた。

17. **乳酸アシドーシスについて**：ブドウ糖は解糖系(酸素を必要としない嫌気的反応)からピルビン酸を経て TCA 回路(酸素を必要とする好気的反応)に入り、電子伝達系と共役してエネルギー物質 ATP を産生する。全体に嫌気的な条件になるとピルビン酸から TCA 回路に入れず、乳酸脱水素酵素の働きを経て乳酸が合成される経路が働く。この反応には補酵素 NADH が NAD になる反応が必要である。メトホルミンはミトコンドリアの複合体Ⅰを阻害するため、そこでの NADH が NAD になる反応も止まり NADH が溜まる。その結果 NADH が増加するとピルビン酸から乳酸への代謝が進み、過剰な乳酸による血液の酸性化が起こる(乳酸アシドーシス)。通常は恒常性を保つ機能が働き、乳酸が増加するとピルビン酸への代謝が進むので乳酸アシドーシスの状態にはならない。

18. **乳酸アシドーシスになりやすい条件とは**：①腎機能低下や脱水（腎排泄性薬剤であるメトホルミン血中濃度の上昇）、②過度のアルコール摂取（アルコール代謝時に NAD を消耗する。相対的に NADH が増えるため乳酸代謝が進む）・シックディ(脱水の懸念)、③心血管機能障害・肺機能障害・肝障害（十分な酸素供給が不足して嫌気的解糖反応が亢進）、④高齢者（①③の合併の懸念）。酸素が入りにくい条件や脱水になりやすい条件になる病気や薬剤では乳酸アシドーシスへの注意が必要。

19. 癌になると体内での TNFα（癌壊死因子α）量が増える。TNFαはインスリン抵抗性因子でもあるため癌患者では血糖値が上がりやすい。大腸癌、肝癌、膵臓癌で報告があり、脂肪肝でも多い。

20. 癌細胞は好気的条件でも TCA 回路より嫌気的な解糖系が優先される現象がある(ワールブルク効果)。よって、癌患者ではピルビン酸が溜まり乳酸への代謝が進みやすく乳酸アシドーシスに注意が必要。

21. 最近、メトホルミンが胃癌、大腸癌、膵臓癌、肺癌、乳癌などの発生率を低下するという報告がなされており、糖尿病以外への効果も期待されている。

（以上）

☛**参考：341 号**

## 121）２０１３年日本薬剤師会学術大会より　（2013 年 9 月 30 日）

今年の日本薬剤師会学術大会は 9 月 22 日～23 日にかけて大阪で開催されました。その中で医師による骨粗鬆症関連の講演を２題聞いてきましたので、殴り書きのメモと早くも薄れかけた記憶を頼りにまとめてみました。

### 「骨粗鬆症の治療に関する報告」

**①FRAX の利用**

FRAX とは WHO が開発した１０年以内に大腿部近位骨折やその他骨粗鬆症性骨折の起こる確率を骨密度以外の因子も含めて導きだすプログラム。２０１１年ガイドラインでは、各種骨折はないが、骨密度が若年平均値の７０％超え８０％未満の人でも FRAX が１５％以上だと薬物治療を開始するという基準が設定されている。FRAX には下記の URL で利用が可能。

http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=3

**②治療目標について**

骨粗鬆症の治療目標は「骨密度・骨代謝マーカーを改善し、骨折を予防して、QOL を維持・改善し、最終的には生命予後の維持・改善をはかる」となる。この構成は一般的な疾患の治療の目標にもあてはまる。

**1）検査値の改善　→　2）症状の改善　→　3）QOL の維持・改善　→　4）生命予後の維持・改善**

1）と 2）は疾患により異なる。たとえば高血圧だと 1）血圧の正常化、2）心血管イベントの発症予防となり、3）と 4）の各疾患共通の目標につながっていく。

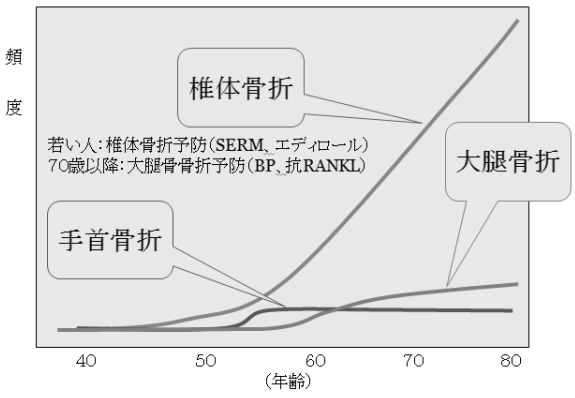
理想的な薬物治療とは以上４つの項目をすべて満たす薬物による治療になるが、骨粗鬆症治療薬ですべての条件を満たすのは海外で骨粗鬆症の適応をもっているゾレドロン酸(＊)のみだそうで、日本で発売されている各薬剤は、理想の薬剤像には今一つ及ばない。

(＊)ゾレドロン酸：本邦ではゾメタ静注Ⓡで悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症薬として発売。

**③骨折の傾向と治療薬の選択**

椎体骨折は女性では閉経直後、男性でも５０歳くらいから増加し始め、特に女性の場合は急速に増えてくる。手首の骨折は閉経後から増えるが６０歳ころから一定率に落ち着く。ところが大腿骨近位部骨折は６５歳付近から増加し、以降増加傾向が続く。

治療効果によるエビデンス(次表)により、概ね下記のような治療薬の使い分けをすれば良いとされる。




**５０歳前後以降の若年層**：椎体骨折予防にエビデンスのある SERM とエルデカルシトール

**７０歳以降**：大腿骨近位骨折予防にエビデンスのあるビスホスホネート系と抗 RANKL 製剤
但し、ビスホスホネート系でもアレンドロン酸とリセドロン酸の２つに限定。

＊PTH 製剤(フォルテオ皮下注)；骨を形成する内部の海綿骨を強力に改善する。しかし骨表面の硬く緻密な皮骨部への作用は弱く、逆に劣化は起こりうるとされ、大腿骨近位骨折予防のエビデンスは低い。従って、若年層から７０歳までの間の利用が推奨される。

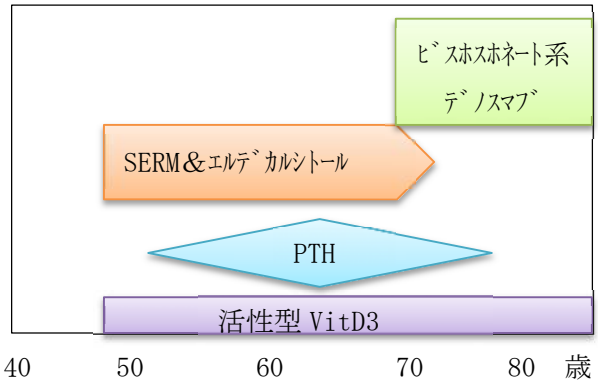
＊活性型ビタミン D3 製剤；全年齢層に渡り Ca 補給の意味で重要な位置付けとなる。ただし、骨折予防効果はエルデカルシトール(ｴﾃﾞｨﾛｰﾙⓇ)の椎体骨折予防のみである。

＊閉経後の女性ホルモン量；閉経後の女性のエストロゲン量の減少は著しく、男性が元々有してい

るエストロゲン量よりも低値になるくらいに減少する。

＊注射薬による治療；フォルテオと同一製剤テリボン注やビスホスホネート系注射薬で骨粗鬆症適応のあるボナロン点滴注やボンビバ注、さらにプラリア注は病院での注射となる。保険薬局でこれらの注射歴を把握するのは必ずしも容易ではないが、病院で発行される明細書には注射名、手技などの記載があるので患者の同意を得て見せてもらうことができれば併用薬チェックのための参考資料になる。

**【年齢別薬剤選択の指標】**




**【2011 年ガイドラインより A を含む薬剤のみ選択したエビデンス表】**

| 分類 | 薬物名 | 骨密度 | 椎体骨折 | 非椎体骨折 | 大腿骨近位部骨折 |
|---|---|---|---|---|---|
| 女性ホルモン薬 | 結合型エストロゲン(適応無し) | A | A | A | A |
| | エストラジオール | A | C | C | C |
| 活性型ビタミンD3 | アルファカルシドール | B | B | B | C |
| | エルデカルシトール | A | A | B | C |
| ビスホスホネート薬 | エチドロン酸(ダイドロネル) | A | B | C | C |
| | アレンドロン酸(フォサマック等) | A | A | A | A |
| | リセドロン酸(アクトネル等) | A | A | A | A |
| | ミノドロン酸(ボノテオ等) | A | A | C | C |
| SERM | ラロキシフェン(エビスタ) | A | A | B | C |
| | バゼドキシフェン(ビビアント) | A | A | B | C |
| 副甲状腺ホルモン薬 | テリパラチド(フォルテオ、テリボン) | A | A | A | C |
| 抗ＲＡＮＫＬ製剤(*) | デノスマブ(プラリア注) | A | A | A | A |

エビデンスレベル⇒A：強く推薦できる、B：推薦できる、C：推薦するだけの根拠が明確でない。
(*)2011 年ガイドラインでの記載は無いが、各種報告等により A とした。

☛非椎体骨折とは：椎体骨折以外という意味になるので、大腿骨近位骨折のデータも含まれるが、他の様々な骨折のデータも含まれるためエビデンス評価として妥当かどうかは疑問も投げかけられている。

**④骨吸収抑制薬による顎骨壊死について**

頻度は１万人に２．８人/年(2011 年ガイドラインでは８．５人)という報告がある。ビスホスホネート以外にも骨吸収を強力に抑制するデノスマブ(抗ＲＡＮＫＬ阻害薬)でも報告されている。米国歯科学会では抜歯処置時のビスホスホネート使用は有益性が危険性を上回る判断をしており、休薬による骨折リスクを十分考慮するようになってきているが、日本では歯科侵襲治療では直ぐにビスホスホネートを休薬という処置がとられている現状がある。

発症の原因としては(1)歯科侵襲治療によって傷ついた顎骨の修復がビスホスホネートによって骨の代謝回転が阻害されているため骨の修復が遅れる。(2)ビスホスホネートによる血管新生の抑制作

用で栄養分到達が遅れ骨の修復が遅れるなどの説があったが、今回の講演では大きな原因として(3)細菌感染が上げられた。

顎骨壊死はアクチノマイセスやグラム陽性菌の増殖が原因となる感染症である。細菌の表面にはアドヘシン(MSCRAMM)と呼ばれる蛋白質があり、生体のフィブロネクチン、フィブリノーゲン、コラーゲン等の成分を特異的に認識し結合する。またアドヘシンはビスホスホネートとも結合が可能であり骨表面のビスホスホネートと細菌が結合して細菌感染を悪化させ顎骨壊死に至るとするものである。

歯科治療に伴う休薬期間は歯科治療の前後３カ月間が適当とされているが、ビスホスホネートの６カ月の休薬による骨折リスクは２倍に上昇するとされている。またビスホスホネートが骨から完全に除去されるまでには５年近くを要するとも言われている。したがって、安易な休薬は骨折リスクを上昇させるため好ましくないとされる。３年未満の服用で顎骨壊死の危険因子が無い場合は原則休薬しない、服用期間が３年以上の場合や３年未満でも顎骨壊死の危険因子がある場合は、骨折リスクの上昇などを考慮して医師と歯科医師が事前に話しあって方針を決めるのが良いとされる。

顎骨壊死になった場合は**テリパラチド(フォルテオ注など)**の使用により２カ月以内に多くの症例で治るという報告がある。

**⑤骨吸収抑制薬による大腿骨の非定型骨折について**

ビスホスホネートやデノスマブで報告のある副作用だが、ビスホスホネートを長期投与されている患者の１万人に５人/年という頻度とされる。しかし、非定型骨折の定義が厳しいという話もあり現在定義の変更が検討されており、頻度の数値は更に下がる可能性がある。

大腿骨骨折予防効果は**アレンドロン酸で１８カ月、リセドロン酸で２４か月**連続投与でプラセボとの有意な差が出るとされているので、ビスホスホネートは少なくとも２年間連続投与しないと大腿骨の骨折予防は出てこない。長期服用で非定型骨折の起こる可能性はあるが、継続して服用することも大切な薬剤である。

海外では骨折リスクの低い患者の場合にビスホスホネートを非定型骨折を避けるために３～５年で休薬するという国もある。わが国では５年で休薬、１０年で休薬など様々な意見もあるが一定の見解が得られていない段階である。これらの副作用は発生頻度が極めて少なく骨折リスク防止の有用性が勝る製剤なため、休薬については慎重に考慮しなければならないとされている。

**⑥骨粗鬆症と急性心筋梗塞**

骨吸収の高い人は心血管イベントが増加する報告がある。骨粗鬆症は心血管イベントの発症リスクを３．５倍に上昇する。心血管イベントの既往者の発症リスクは５．０倍であるが、喫煙者２．７倍、高血圧２．６倍、脂質異常症１．９倍と比較すると骨粗鬆症はリスクが高いことが分かる。また透析患者でも骨粗鬆症のある人の死亡率が高い結果が知られている。一方でビスホスホネートを長期服用している患者の場合、急性心筋梗塞の発症を１／３～１／４に抑制する結果が報告されている。

骨吸収が高まり心血管イベントが増加する例として、透析患者もしくは腎機能低下患者に伴う異所性石灰化を例にして急性心筋梗塞の起こる仕組みを説明する。

腎機能が低下すると血液中のリン(P)を腎排泄しにくくなる。そのため血液中のＰ濃度が高くなる。血液中のカルシウム(Ca)濃度と血中Ｐ濃度の積値はほぼ一定を保つため、Ｐ濃度が高くなるとCa値が減少しようとする。血液中のCa濃度は厳格に一定値を取ろうとするため副甲状腺が感知して副甲状腺ホルモン(PTH)を合成し血液中に放出する。PTHは骨芽細胞に作用してRANKリガンド(RANKL)を合成する。RANKLが破骨細胞の前駆細胞表面上に発現している受容体RANKに結合すると前駆細胞は破骨細胞へと分化・成熟する。そして破骨細胞は骨を溶かし出す(骨吸収)。

骨吸収が起こるとCaと共にＰも血液中に溶け出してくる(何らかの原因で骨吸収が優勢になった場

合もこれ以降は同じ現象が起こると考える)。当初はCa値とP値の積(Ca・P積値)は一定を保とうとするがやがてCa・P積値は次第に高い値を取り始め６０を超すと血液中にCaやPが溶け込んでいられなくなり体の様々な部分にCaとPの複合体が析出し付着して異所性石灰化という現象を引き起こす。関節に沈着すると関節痛、皮膚に沈着すると掻痒症、動脈血管に付着・沈着すると動脈硬化を引き起こし、急性心筋梗塞の誘因となる。

異所性石灰化はCa値上昇が原因で起こると考えがちであるが、動物実験などで血中Ca値を一定にしておき、P値のみ高くした際に異所性石灰化が起こった結果からみて、どうもP値の上昇がきっかけとなって異所性石灰化が起こるということが分かってきだした。

異所性石灰化の起こっている血管を調べたところ、血管平滑筋細胞が骨芽細胞に置き換わっている部分が発見され、骨髄を伴う成熟骨や軟骨化している部分も観察されている。単なるCaやPが沈着する石灰化ではなく血管自体が骨化しているのが異所性石灰化と考えられている。これらが動脈硬化を進展させる理由である。

一旦石灰化した血管は元に戻せないため、進展予防のためシナカルセト(レグパラ®錠)で石灰化抑制を図ることは可能である。

P値の上昇は慢性腎不全のステージ４（糸球体ろ過量が３０mL/分）くらいから見られ、血中のPTH値も上昇し始める。腎症において検査値でコントロールすべき優先順位を上げるとすれば、P値＞Ca値＞PTHの順となる。従って、まずコントロールすべきはP値である。つまり、高リン血症治療薬「炭酸Ca(カルタン®)、セベラマー(フォスブロック/レナジェル®)、炭酸ランタン(ホスレノール®、ビキサロマー(キックリン®)」で食事性のPの体内への流入を阻止する。

また破骨細胞による骨吸収抑制作用の強いビスホスホネートによる心筋梗塞の抑制効果がCaとPの血液中への過剰な溶出を防止して血管に良好に作用しているためであることも理解できる。

【参考講演資料（第46回日本薬剤師会学術大会）】

骨粗鬆症に対する薬物治療に関する最近の知見；近畿大学奈良病院整形外科リウマチ科教授　宗圓　聡

高齢日本人で多いビタミンD欠乏症；大阪市立大学代謝内分泌内科学教授　稲葉　雅章

以上、二人の講演内容を適宜融合しながら構成しました。

## 120）ＲＡＮＫリガンドとは　（2013 年 9 月 3 日）

**①薬薬連携について**

本題に入る前に、薬薬連携という問題について一言。薬薬連携とは処方せんを発行する病院・診療所の薬剤師と処方せんを受け付ける薬局の薬剤師が連携して対象となる患者さんに安全かつ有効な薬物療法を実施してもらうことという意味になります。病薬連携という言葉も病院・診療所と薬局との連携という意味で同義語になります(診療所の場合、薬剤師のいない場合が多い)。

連携が充実しているという所もあれば、病院・診療所に振り回されて連携とは名ばかりの関係の所もあって、連携程度はまちまちなのが現状のようです。

今回、問題となった事例は、連携がうまく行った例と思われますが・・・Ａ病院で骨粗鬆症治療薬デノスマブという皮下注射を施された患者さんが中々痛みが取れないというので、別のＢ病院に受診したところ、院外処方の可能な骨粗鬆症治療薬のテリパラチド製剤(フォルテオ注Ⓡ)が処方されたというケースです。対応した薬局では患者家族などから情報を得て、名前は分からないがＡ病院で骨粗鬆症の注射をされたらしい事が分かり、疑義照会などをしてＢ病院の薬剤師とも相談の上、最終的に処方医がフォルテオ注の処方を中止したという結果になりました。

外来で注射治療を受ける患者さんは頻繁ではないにしてもそれなりにいます。しかし、保険薬局では、何の薬を注射されたのかを知る術がないのが現状です。すべての患者さんが注射をしてきているわけではないので、今日は注射されましたか？などと一々確認するのも薬剤師・患者双方にとって手間なことです。こんな時に、薬の手帳に注射の情報が記載されていれば相互作用や重複投与のチェックになって良いのですが、中々そこまではされていないのが現状です。

病院での薬剤師による退院時服薬指導というのがあり、そこでは薬の手帳用に薬品名も記載されますが、退院時に限定されますから、普段の外来での注射薬の情報提供は無いと言って良いでしょう。患者さんが自ら病院で注射を打ってきたと申し出た場合に、病院の明細書を見させてもらうと薬剤名が普通印刷されてあったりします。そこ迄行くとチェックは可能ということになります。

厚労省は、これまで患者さんに「薬の手帳」の所持を薦めてきているのですから、外来の注射薬の情報提供を「薬の手帳」に反映させると診療報酬が少し算定されるようにしてもらいたいと望むのは私だけではないでしょう。

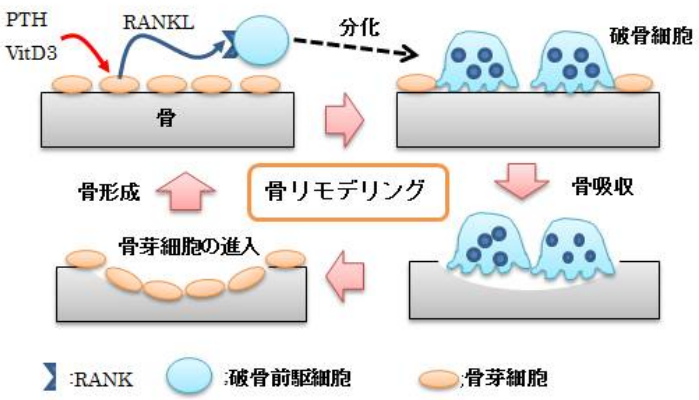
この話を他の薬局薬剤師の人達に話していると、ビスホスホネート系内服薬を服用していない人かと思っていたら同系のボナロン点滴静注をしている人がいた。とか、テリパラチド製剤でも病院内で皮下注射する製剤のテリボン皮下注射Ⓡを病院でしていた人がいたとかいう話も出てきました。活性型ビタミンＤ３製剤のみを投与されている骨粗鬆症患者さんだから、その程度も軽いのだろうと思っていると実は注射もしていて骨粗鬆症の程度が重い人がいたという話になりますから、薬局の薬剤師の立場からするとフェイントをかけられた気分になってしまいます。

**②ＲＡＮＫリガンド(RANKL とも略し、ランクルとも呼ぶ)とは**

前置きが長くなりましたが、今回話題となったデノスマブ（プラリア皮下注Ⓡ）の話題になります。今年(２０１３年５月)薬価収載になったばかりの薬剤です。これは抗 RANKL モノクローナル抗体製剤で、ＲＡＮＫリガンドに対する免疫グロブリン(IgG)製剤という意味ですから、ＲＡＮＫリガンドの作用を抑える薬だということが分かります。

ご存知のように骨はある一定期間で壊されては作られるという新陳代謝を繰り返しており、それを骨リモデリングと呼んでいます。通常は骨吸収を司る破骨細胞と骨形成を司る骨芽細胞がバランスよく働いて骨リモデリングを形成しているので骨の質や硬さは維持されますが、加齢や閉経と共に破骨細胞の勢いが相対的に強くなり骨吸収が優位となって、骨粗鬆症状態になってしまいます。

機序をもう少し具体的にかつ簡単に示しめします(右図を参照しながら)。骨の原料になる血液中のカルシウム濃度を調整しているホルモンにＰＴＨ(副甲状腺ホルモン)と活性型ビタミンＤ３があります。これらはいずれも、まず骨芽細胞に作用します。そして骨芽細胞は receptor activator of nuclear factor-κB ligand(RANKL)と呼ばれる蛋白質を分泌します。




RANKL は破骨細胞の前駆細胞に発現している RANK と呼ばれる受容体に結合して前駆細胞を刺激します。刺激を受けた前駆細胞は分化・成熟していき、やがて破骨細胞に成長します。そして破骨細胞は酸の分泌や蛋白質分解酵素の分泌をして骨を溶かしだします。

骨粗鬆症時に RANKL の働きを抑えてやれば、破骨細胞への成熟ができない、もしくは遅れるため骨粗鬆症状態の改善につながります。という理由でデノスマブが誕生したというわけです。

**③デノスマブ製剤の特徴について(概要)**

◇病院・診療所にて皮下注射（上腕、大腿、腹部）。６カ月に１回注射。冷所保管。

◇最高血中濃度到達時間は１～２週間、血中濃度半減期は約４週間前後(グラフより算出した概算)

◇重篤な副作用；低カルシウム血症、顎骨壊死・近位大腿骨骨頭部の非定型骨折(☛破骨細胞を抑制するビスホスホネート(BP)系の副作用に似ています)

◇**テリパラチド(間欠投与の PTH ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ製剤；フォルテオ注)との併用**：海外で骨密度上昇の報告あるが、併用は深刻な骨粗鬆症対象であるため併用確認されたら疑義照会(第一三共の見解。以下、同様)

◇**ビスホスホネートとの併用**：海外で BP 系への上乗せ効果は無しとの報告あり。BP 系により破骨細胞は既に抑制されているため臨床上の有意差がでなかった可能性あり。併用のエビデンス無しなので疑義照会。

◇**ＳＥＲＭ(ｴﾋﾞｽﾀ®、ﾋﾞﾋﾞｱﾝﾄ®)との併用**：併用効果のエビデンスが無いので疑義照会

◇**活性型ビタミンＤ３との併用**：血清 Ca 値上昇に注意しながら活性型 ViD3 用量調整する必要あり。

◇本剤の低カルシウム血症専用に**デノタスﾁｭｱﾌﾞﾙ配合錠®**が本剤発売と同時に販売されている。

・**炭酸カルシウム**(Ca の補給)、**コレカルシフェロール**(天然型ﾋﾞﾀﾐﾝ D3。体内で徐々に活性型にすることで急激な Ca 値上昇を抑える)、**炭酸マグネシウム**(Mg は骨成分の一つ)の配合剤

・１日１回２錠。１ボトル５６錠単位(２８日分)のバラ製品（１００錠ボトル製品もあり）。湿気、光の影響を受けやすいため分包は避ける。ボトルの蓋は服用後しっかりと締めておく。

**④補足：テリパラチド(フォルテオ皮下注)とビスホスホネート系薬剤との併用（ｲｰﾗｲﾘﾘｰ社見解）**

◇本剤は間欠的に骨に作用させることで骨芽細胞の作用を持続させて、骨代謝に良い影響を与える薬剤で破骨細胞を積極的に抑制する作用はない。むしろ持続的に投与すると骨吸収が優位になる薬剤である。BP 系は破骨細胞を抑制するため、併用するとテリパラチドの治療上のバランスの良さを崩す可能性がある(海外では併用、単独使用比較で骨密度改善効果に相反する報告があり、エビデンスがないので併用は奨められないとしている)。　以上

## 119) 山梔子と腸間膜静脈硬化症　(2013 年 8 月 13 日)

先日、とある薬局を訪問していた際に、小太郎漢方製薬が配布した資料を見せてもらいました。

**黄連解毒湯エキス剤**の長期投与で、ごく稀に**腸間膜静脈硬化症**が発症して、大腸管内を内視鏡で見ると青く染まって見えるというものです。中には**腸管切除**を行った例もあるというので注意が必要です。

長期投与している場合に、「腹痛、下痢、便秘、腹部膨満などが繰り返し現れたり、便潜血陽性になったりした場合は投与を中止して、適切な検査と処置を行う」という指示が添付文書に追加される予定だそうです。

**①腸間膜静脈硬化症とは**

腸間膜静脈におこる線維性肥厚や石灰化によって起こる虚血性消化管疾患で、特徴的なのは大腸粘膜が青色に染まる点です。盲腸から上行結腸にかけての部位が特に発症率が高いとされ、さらに横行結腸、下行結腸、直腸へと進行するとされています。

１９９０年以降での発症例が多く、さらに日本人を中心とした東洋人に多いとされています。これは漢方薬を服用する機会が東洋人で多いためと考えられます。

かつては漢方薬の原因のもひっくるめて特発性腸間膜静脈硬化症とも呼ばれ、原因は不明とされていましたが、漢方生薬の一つである山梔子(サンシシ)を服用していた症例で多く報告されるようになり、黄連解毒湯などの山梔子を含む漢方薬の長期の服用が原因の一つとして捉えられるようになってきました。

長期服用とは3年から１０年以上とされています。結腸の摘出術も必要になることを考えると長期に服用している患者さんには定期的な大腸の内視鏡検査を勧めるべきなのでしょう。

**②山梔子と青色物質について**

山梔子とはアカネ科クチナシの果実で、胸内の熱を冷まし苦悶感を取り除き、血熱を冷まし吐血、血尿等を治す作用があるとされています。その山梔子に含まれる成分の一つでゲニポシドが、腸内細菌のβグルコシダーゼによって分解されてゲニピンとなり、これがアミノ酸や蛋白質と反応して青色色素を生成するとされています。

**③漢方エキス剤の変遷**

１９７６年に漢方エキス剤が保険適用になり、漢方治療がより身近なものになりました。しかし、エキス剤の成分含量が表示の２～６割しか含まれていなかったため、１９８５年には煎じ薬と同等性を有する資料提出が義務化され、１９８６年に成分濃度の濃い漢方エキス剤が発売されました。

私は直接関与していませんでしたが、当時は大学病院でも煎じ薬とエキス剤の成分の違いや含有量の違いなどが研究対象になり盛んに実験が行われていました。

一説によると旧製剤から比べると新製剤の成分濃度は２～５倍になったようです。成分濃度が濃くなったことで漢方エキス剤全体として副作用が増えているか？については読者の皆さんの判断に任せますが、１９８９年に間質性肺炎や肝障害による副作用報告が出ました。そして１９９１年に腸間膜静脈硬化症の最初の報告があったそうです。１９９０年以降の発症報告例が多いのもこのためかもしれません。

**④山梔子を含む主な製剤（ツムラ製品より）**

茵蔯蒿湯、黄連解毒湯、温清飲、加味帰脾湯、加味逍遥散、荊芥連翹湯、五淋散、柴胡清肝湯、辛夷清肺湯、清上防風湯、清肺湯、防風通聖散、竜胆瀉肝湯

## 118) バルサルタンのデータ改ざん騒動　(2013 年 7 月 31 日)

最近、医療界を揺るがす大事件として報道されているバルサルタン（ディオバン®）のデータ改ざんの話題です。京都府立医科大学に続いて、７月３１日の新聞発表では慈恵医科大学でもデータ操作があったとの記事がでていました・・・。

**①そもそも何が問題だったのか**

バルサルタン(商品名はディオバン錠)はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(通称、ARB)に属する血圧を下げる薬として販売されています。現在、ＡＲＢに属する製品には７成分が発売されており、配合薬も含めると製品としてはさらに多くなります。

ＡＲＢ製剤は一般的な血圧の薬となってきており、ＡＲＢ製剤の市場規模は５，１１３億円と言われています。これは全血圧降下薬市場の約半分に相当するそうです。

成分としては７成分もあるわけですから、当然、熾烈な市場獲得競争が行われます。これは市場原理ですから仕方のないことではあります。

熾烈な競争から少しでも勝ち抜けるにはどうすれば良いか？
他の成分と効果において違いを明確して、それを宣伝武器に利用して医療機関に売り込みをかければ良いわけです。当然、その際には「患者の療養上の利益」＝「企業の利益」となるような構図でなければいけません。

ＡＲＢ製剤は血圧を下げる薬として世の中に登場してきましたから、当然、血圧を下げる能力においては多少の差はあるにしても、いずれも遜色はありません。

では、何に違いを求めるか？ＡＲＢ製剤を使うと血圧を下げるばかりでなく他に良い作用が出ますよという付加価値があれば良いわけです。今回の事件では、その付加価値に「狭心症や脳卒中の発症を抑えることができます」が選ばれたわけです。狭心症や脳卒中が出てくることを心血管イベントと呼んでいますが、もともとＡＲＢ製剤は心血管イベントを抑制する効果が知られていました。

そこでバルサルタンが他のＡＲＢ製剤より心血管イベントの発症抑制効果が優れているということを証明できればバルサルタンの患者さんへの貢献度も増し、宣伝効果も上がり、売り上げも上がるという構図になるはずだったのです。

実際の詳細な研究計画は分かりませんが、多くの高血圧患者さんでバルサルタンを服用している群とそれ以外のＡＲＢを服用している群に分けて、時間経過を追ってみて、心血管イベントを発症する人が何人いるかを見たのだと思います。そして、心血管イベントを発症した率を比較した場合にバルサルタンが他のＡＲＢよりも少なかったという結論を出したのです。

実はこの結論を出すのは容易ではなく、様々な患者さんの色々な条件を考慮して、その中から真実の値を引き出さないといけません。その際に必要になってくるのが統計学的な解析です。

研究に参加する臨床医たちは、文献などを読む際のデータを読み取ることはできても、自分で出した膨大な結果を複雑な統計学的処置を施して解析していくことができない人が多いとされています。どうしてもその道のプロに委託したり、助言を得て解析をすることになります。

一般に、臨床試験の場合は、結果を解析するグループがあって、当然、そのグループは製薬会社や研究者(担当医など)から独立していなければなりません。

今回の場合、この解析グループの一人に当事者であるノバルティスファーマ社の社員(現、元社員)がいて、臨床医が提出してきた患者データを自社製品であるディオバン錠に有利なようにデータをすり替えたとされているわけです。元社員は思い当たることがないと否定しているそうですが、カルテ記載の血圧の値が解析に用いられた血圧の値と異なっているというわけですから、関与は濃厚で、さらには会社ぐるみという疑いも出てくるわけです（今後の事実関係の解明を待ちたいものです）。

**②他のＡＲＢに替えられないジレンマ**

今回の事件は、実は古くて新しい問題ではあるのですが、製薬会社の姿勢と研究の実績を求める医師の姿勢にも問題が向けられそうです。他の臨床研究でも同様のことが行われているのではないかという疑問も湧いてきて、他の製薬会社にも問題は波及するかもしれません。何より患者さんが不安に感じてディオバンの持つ降圧効果まで疑ってしまう可能性があります。製薬業界や医療界の信頼失墜につながりかねない大事件だと思います。

一連の報道や対応に関連してノバルティスファーマに対するペナルティを課す病院なども出てきているようです。しかし、ディオバン錠の薬価は他のＡＲＢ製剤の中では一番安価になっています。ディオバン錠をできれば使いたくない、しかし他のＡＲＢ製剤に替えると患者負担が増えてしまう。というジレンマも処方医側にはあるようです。

**③高薬価のＡＲＢ製剤**

一般にＡＲＢ製剤は高血圧治療薬の中でも高めと言われています。一番安いと言われるディオバン４０㎎錠で６１．４円。別系統ですがアンジオテンシンⅡの作用を弱めるＡＣＥ阻害薬チバセン５㎎錠で５７．７円、ＡＲＢに次いで一般的な血圧降下薬であるカルシウム拮抗薬のノルバスク２．５㎎錠で３２．１円です。ＡＣＥ阻害薬の先発薬はＡＲＢに次いで高めですが、ジェネリック薬も多種類あるため患者負担を軽くすることはできます。一方、ＡＲＢはようやくジェネリック薬が出始めてきている段階でディオバン錠のジェネリック薬の発売は１年後と言われています。

日本独特の事情として、全く同じ薬効とは言い切れませんが、日本におけるＡＲＢ製剤とＡＣＥ阻害薬の比率は８１．６％対１８．４％に対して、アメリカ３２．４％対６７．６％、ヨーロッパ３５．０％対６５．０％となっている事実があります。日本におけるＡＲＢ製剤の使用が突出していることも今回の事件の背景にあるとされています（数字は薬価ベースなのか数量ベースかは不明）。

**④患者さんの不安に答える**

・血圧を下げる作用に問題があるわけではない。添付文書で記載された効能・効果は厚生労働省が認可したものであり国が保証するものである。
・今回の効き目がないというのは、他の同じ系統の薬と比べて違いが無いというもので、この系統の薬では、ある程度の効果は知られている。まだ国が保証した効能までには至っていない。
・どうしても不安がぬぐえないとか、製薬会社の態度に怒りを覚えるというのであれば、主治医と相談して適切な薬に変更してもらう。

**⑤追い打ち記事**

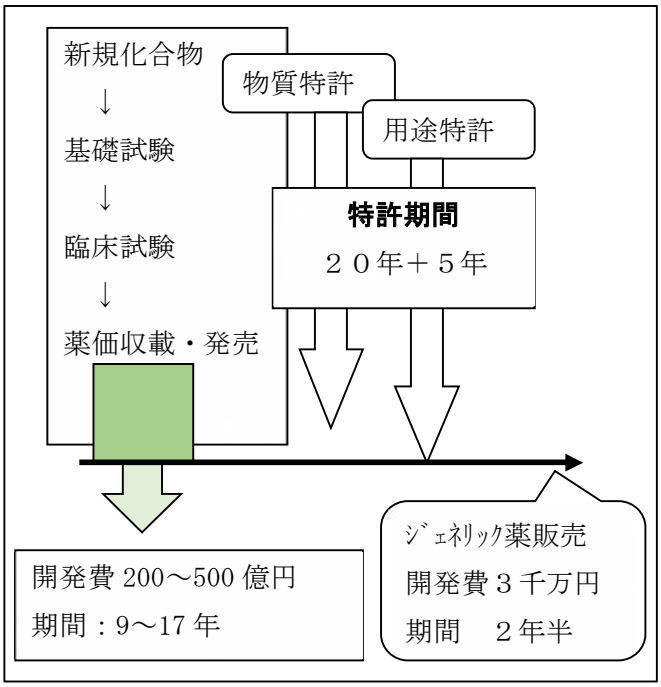
追い打ちをかけるように、7月３０日付の新聞でディオバン錠の副作用で中毒性皮膚壊死症や皮膚粘膜眼症候群などの重篤な副作用がでたとの報告があり、厚労省が調査を始めたとの記事が出ていました。これらの副作用はどの薬剤でも起こり得る副作用で、頻度は非常に稀ですが、ＡＲＢ製剤の中では初めての報告になります。一連の改ざん事件の後の報告だけに患者さんによっては不安が強くなる可能性もあります。勝手に中止すると血圧が上昇し脳卒中などの心血管イベントの発症につながる可能性もあるので、不安を感じるなら医師とよく相談するように伝えることでしょう。

今回の報告が事実とすれば、ディオバン錠単独で起こるというより、今後、ＡＲＢ製剤全般で起こり得るかもしれない副作用と考えておいた方がよいかもしれません。

（終わり）

## 117）オーソライズド・ジェネリック薬　　（2013 年 6 月 12 日）

### ①オーソライズド・ジェネリック薬とは




・ジェネリック医薬品は、先発医薬品が持つ「**物質特許**（成分そのもの）」や「**用途特許**（適応症・用法など）」が切れた場合に、他社が同じ成分や同じ適応症で製造販売する医薬品のことです。

☛特許には、他に「**製造特許**」や「**製剤特許**」などもあり、これらの特許が切れていないと、同じ製法で製剤できなかったり、同じ添加物を利用できなかったりします。

・オーソライズド(authorised)とは“認可が得られた”という意味なので、オーソライズド・ジェネリック薬とは意約すると**『先発医薬品メーカーから特許期限前だけれども製造を許可しますよというお墨付きを得られたジェネリック医薬品』**となります。物質特許や用途特許のみならず、遅れて特許が切れる製造特許や製剤特許も許可されるので、先発医薬品と全く同じ添加物、製造方法で製造することが可能になります。

### ②オーソライズド・ジェネリック薬は先発医薬品にとってメリットはあるのか？

・基本的に先発医薬品にとってジェネリック医薬品の存在は邪魔ですから、オーソライズド・ジェネリック薬を製造する製薬会社は先発医薬品会社の身内の会社であるか、利益が還元されるような販売契約を結ばないとメリットはありません。今回の事例では**アレグラ錠Ⓡ**をサノフィ・アベンティス社の子会社日医工サノフィ・アベンティス社がジェネリック薬を製造することになります。

・特許が切れる前に、他社に先駆けてジェネリック薬を独占的に販売することができます。１種類の先発医薬品と１種類のジェネリック医薬品だけが存在し、なおかつ両者は大元でつながっていますから、一定の期間を独占的にある成分の医薬品を販売できる状況になります。

☛医療機関側が価格交渉(値下げ交渉)をしても、同一成分のライバル医薬品が存在しないため販売価格をあまり下げません（これは製薬会社側のメリット、医療機関側のデメリットになります）。

☛患者さんにとっては、先発医薬品の７割薬価になるので、ジェネリック医薬品としての恩恵は受けます。先発医薬品と全く同じ成分で、かつ添加物も同じなので保険薬局も推薦しやすい。しかし、独占期間が長ければライバルのジェネリック薬も出現せず、薬価改定時にそれほど薬価がダウンしない点はデメリットかもしれません。

☛医療財政上は、先発医薬品がジェネリック薬に変更されれば、それだけで医療費抑制につながるので、患者さんと同様メリットがあります。独占期間が長いと薬価ダウンの下げ幅少ないというデメリットは患者さんの立場と同様となります。

・実は、エルメッドエーザイと小林化工が今年２月にアレグラ錠のジェネリック薬を発売しています。それだと特許は切れているのではないか？今さらオーソライズド・ジェネリック薬もないだろうという話になるのですが、**「用途特許」**がまだ切れていないということで、現在、特許侵害で裁判中とのことです。そのようなジェネリック医薬品をどうして国が認可したのか？不思議です。

## 116）投与された薬から腎機能低下の程度を類推できるか？　　（2013 年 6 月 5 日）

最近の調剤薬局薬剤師向けの雑誌を見ていると、腎機能低下した患者さんには、腎消失型の薬剤は副作用がでやすくなるので、しっかりモニターしましょうというテーマが多いような気がします。これは何も調剤薬局薬剤師に限らず、病院の薬剤師にとっても同じことで、それだけ腎機能低下と薬物療法の間の関連性が分かってきて、薬剤師が参入しやすい環境になってきたと思われます。

調剤薬局で、患者さんの腎機能を知るには患者さんからの主観的な話（言葉による検査結果）か患者さんから見せてもらう客観的なデータ（検査結果票）の二つしかありません。病院薬剤師ならば、他に患者カルテを見るという患者さんの申し出によらないデータの確認方法があります。

調剤薬局では、患者さんの申し出に頼らざるをえないため、患者さんによってはデータの提示を拒否されたり、患者さん自身の理解があやふやであったりと、腎機能低下と薬の影響を調べようとしてもスムーズには行かない場合が多くないでしょうか？

そこで、ある薬剤師さんから「明らかに腎機能が低下した際に使用される薬、たとえばカリメート®が初めて出た患者さんの血清クレアチニン値を推定することは可能でしょうか？血清クレアチニン値が分かれば、クレアチニンクリアランスが推定式で算出できて、投与量の妥当性も判断できると思うのですが・・・」という質問を受けました。

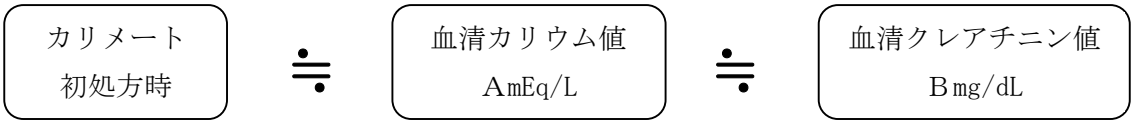
つまり、通常は血清クレアチン値から薬物投与量の妥当性を判断するのですが、それとは逆に腎機能低下の際に処方される薬剤の投与をきっかけにして血清クレアチニン値を推定してから、他の腎消失型薬剤の投与量の妥当性を検討しようというわけです。

**【検討例】**

**ポリスチレンスルホン酸カルシウムの例（カリメート散®、アーガメートゼリー®など）**

腎機能が低下するとカリウムの排泄が遅れて、高カリウム血症となり、致死性不整脈の発現などの危険な状態を引き起こしかねません。そこで食事由来のカリウムの体内への流入を抑制する目的で、イオン交換樹脂である本剤が利用されます。腸管内で樹脂のカルシウムと食事由来のカリウムの交換を行わせ、カリウムを樹脂と共に排泄させます。体内へのカリウムの流入を抑えている間に、血液中の高濃度になったカリウムを機能が低下しているとはいえ残存している腎臓の力で少しでも排泄してカリウム値を下げてやろうというわけです。

この薬を指標として血清クレアチニン値を推測する場合、次の関係が明確でなければなりません。




◆高カリウム血症は、血清カリウム値が５．５mEq/L 以上となっています。さらに血清カリウム値が７mEq/L 以上となると心停止の危険がありますので緊急治療の対象となります[1)]。カリメート・ﾄﾞﾗｲｼﾛｯﾌﾟのインタビューフォームを見ると治験時の投与開始時の患者の血清カリウム値は５．５mEq/L 以上となっています。従って、これらの薬剤が処方されるのは血清カリウム値が５．５mEq/L 以上になった時で、カリウム値の様子を見ながら適宜増減するとなっています[2)]。

◆では、初めてカリメート®が処方された時、その患者さんの血清カリウム値は丁度５．５mEq/L でしょうか？この値はカリメートを投与する際の基準となる値であって、カリメートが初めて投与された時の患者さんの血清カリウム値が５．５mEq/L 以上であることは分かりますが、どの程度の値なのかは全く想像がつきません。想像がつかない以上、どのレベルまで腎機能が下がっているかは

分からないので、薬物投与量の妥当性も検討がつかないことになります。従って前の関係式の最初の等式は明確にはならないという結論になります。

◆腎臓におけるカリウム排泄は強力で、かなり腎機能が低下しないと高カリウム血症にはならないとされています。糸球体ろ過量(GFR)でいうと３０mL/分/1.73㎡ 未満というところのようです。従って、カリメートが出ている患者さんはすべて、腎消失型薬剤の投与量を考慮すべき段階であると言えるのかもしれません。

◇既に結論が出てしまった感もありますが、前の関係式の二番目の等式の血清カリウム値と血清クレアチン値の間には相関性があるのでしょうか？

◇いろいろと調べてみましたが、血清カリウム値を指標にして腎機能を示す糸球体ろ過量(GFR)やクレアチニンクリアランス(Ccr)を推定できるという資料は出てきませんでした。それは血清カリウム値が腎機能低下ばかりでなく色々な要因で変動するからだと考えられます。

◇薬剤による副作用、なんらかの原因による細胞の破壊(細胞内のカリウム濃度は血液より高濃度)、カリウムを多く含む食事の摂取、重篤な感染症や循環不全などによる代謝性アシドーシスなどが原因としてあります。これらの要因を全て除去して考えるとなると、簡単には相関性を出せないのだと思います。つまり、二番目の等式も成り立たないということになります。

◇したがって、今回の質問への回答は、

**腎機能低下時の症状改善時に投与される薬剤で、具体的な腎機能低下の程度を知り、それをもって逆に腎消失型薬剤の投与量を推測するのは困難である。**

**☛「そもそも、腎機能が低下しているから、その薬剤が出ているのですから、その時点で腎消失型薬剤が併用されていれば、影響ありと考えて対処する」のでよいのかもしれません。**

**☛ということで、腎機能低下と処方薬の関係を調べるには、やはり患者さん自身から血清クレアチニン値などを聞き出すしか手はなさそうです。**

◎ちなみに、腎機能評価で真の機能に近い数値のでる糸球体ろ過量(GFR)は、それを導きだすには検査に労力がかかるため、現在、血清クレアチニン値を利用した推算糸球体ろ過量(eGFR)を計算式で出せるようになっており、それが繁用されていると思います。腎機能低下の患者さんの薬物投与量を決定するための手掛かりとなる計算式の一つです。

ところが、この値も腎機能低下具合と良い相関性があるとは言いながら「この推算式の正確度は、７５％の症例が実測の GFR±３０％の範囲に入る程度の正確度である」と言われています[1)]。

この正確度でも全く何も手がかりの無い状態と比べると、各段に精度があると思えます。しかし、本来の腎機能と相関性が高いと言われている推算 GFR ですら、この正確度なのですから変動要因の多そうな血清カリウム値で糸球体ろ過量を推測するのは、とても無理な話ではないかと考えられます。これまで多くの研究者たちが、検査値を利用してより簡便な腎機能評価ができないかと叡智を結集してできたのが現在の血清クレアチニン値を利用した推算 GFR と言えるでしょう。

【参考資料】

１）ＣＫＤ診療ガイド２０１２年、日本腎臓学会編

２）カリメート・インタビューフォーム、興和株式会社

## 115）人工甘味料入りダイエット飲料で太る？　（2013 年 4 月 19 日）

最近、ノンカロリー飲料が健康ブームに乗って市場に出回っています。かく言う私も体重を減らすために、夏場は人工甘味料の入ったノンカロリーコーラを飲んだり、アルコール分の無いノンアルコール・ノンカロリービールを飲んだり、冬場は人工甘味料を利用した微糖の温めた缶コーヒーなどを飲んだりしていました。

しかし、昨年あたりから、人工甘味料を摂取すると反って肥満になるとか、糖尿病になる確率を高くする等という文献報告や記事が頻繁に出てきています。**『カロリーゼロの飲料なのに、飲んでいると逆に太る』**という逆説的で刺激的な記事が話題になっているわけです。

そういう意味では今回のテーマはブームに乗り遅れた感が非常にしているのですが、この話題について触れたいと思います。

**①人工甘味料とは**

天然の糖分。ショ糖やブドウ糖などよりも２００～６００倍も甘さを感じる人工的に合成された物質で、何種類かが市場に出回っています。下記の（　）内はショ糖（ブドウ糖と果糖の２糖類）の甘味度を１とした時の各々の甘味度を示しています。

アスパルテーム(100～200)、アセスルファムカリウム(200)、スクラロース(600)などがあります。甘味が天然の砂糖などよりはるかに強く、かつ吸収されてもカロリーはほぼゼロもしくはゼロのものが多いので、ダイエットを考える人にとっては格好の甘味成分となります。

**②人工甘味料の入った飲料を飲む人は、飲まない人と比べてメタボリック症候群や糖尿病を発症する可能性が高い**

これは２００９年にアメリカの研究者が発表した内容だそうですが、その後、関連する様々な報告がされています。つい最近でも日本人での発表(Sakurai M.et.al Eur J Nutr. 2013 Apr 11)もあり、その発表内容の概略を紹介しますと・・・

２０３７名の日本人男性を対象にして７年間に渡り調査したところ、その内１７０名が２型糖尿病を発症した。その中には食生活の中で天然の糖の入った飲み物を飲む人や人工甘味料入り飲料（ダイエット・ソーダと表現）を飲んでいる人も含まれているわけですが、その糖尿病患者を対象にして条件別に比較をしたところ(※)、天然の糖を使った飲料を１日１回以上飲む人とその飲料を稀にしか飲まない人とを比べると糖尿病になる危険性は１．３５倍（有意差は無いので発生率は同じ）、人工の甘味料を使った飲料を週１回以上飲む人と、その飲料を稀にしか飲まない人とを比べると糖尿病になる危険性は１．７倍（有意差あり）となっていました。つまり人工甘味料を利用した飲み物を飲む方が糖尿病になりやすいという結果が日本人男性でも出てきています。

（※）多変量解析などを利用して他の要因を排除してこの結論を出しているようです。

**③人工甘味料はインスリン分泌を促す**

複数の動物実験の報告によると人工甘味料はインスリン分泌を促すようで、どうもこれが人を肥満に導いているのではないかと言われています。

インスリンは血糖値を下げますから、人の体は血糖値が下がり過ぎないように作用し、空腹を感じます。そして物を食べる行為に進みます。またインスリンには、ブドウ糖を細胞内に引き込みグリコーゲンとして蓄えたり、脂肪細胞内でブドウ糖から中性脂肪への変化を促進させたり、中性脂肪の分解を抑制する作用があります。これらのインスリンの働きが人を肥満化させてしまう可能性があります。インスリン分泌を促すダオニール®等のスルホニルウレア系の糖尿病治療薬にも体重増加を来しやすいという欠点もあります。

天然の糖の場合も血液に入ればインスリンが分泌されますから、同様のことが言えるはずですが、

たとえば１００ｇの糖分を食べた場合に出るインスリンの量を仮に１として、同じ１００ｇの糖分を食べてかつ人工甘味料を飲んだ場合に出るインスリンの量が例えば１．５倍になれば、人工甘味料を飲んだ場合の方が、中性脂肪への変化をより促進させ、肥満を促すと考えられます。さらに次に述べるように人工甘味料は脳への作用もあるため、天然の糖以上に肥満への働きかけをするのかもしれません。

**④人工甘味料の多量摂取は脳に作用して甘味に対する満足度を下げる可能性がある**

アメリカの研究者(Physiol Behav. 2012 Nov 5;107(4):560-7.)が報告したものですが、サッカリンのような人工甘味料入り飲料(ダイエット・ソーダと表現)を多量にとると中脳などに存在する甘味に対する報酬系神経の働きが攪乱され、食に対する満足度が低下して、逆に余計に食物を取ってしまうかもしれない可能性について言及しています。

人工甘味料は中枢レベルに作用して甘味や食欲に対する混乱、インスリンの分泌促進などに作用しているのかもしれません。

**⑤どうすれば良いのか**

アメリカでは肥満体型の人口比率が高く、糖尿病を始めとする生活習慣病が深刻です。肥満防止のために人工甘味料入りダイエット飲料を飲みましょうという動きがあるそうです。ところが、肥満が減るどころか、どうやら増えているのではないかというので、ここ数年、この問題に関する研究発表が特にアメリカを中心にして続々と出てきているようです。

日本でもいろいろと論議がされているのでしょうが、あまり心配する必要もないとする論調もあれば、肥満体の人はむしろ控えるようにとする意見もあるようです。先に示した日本人男性の事例でもダイエット飲料で２型糖尿病が増加するという報告が出ていますから、糖尿病患者さんに、むやみにカロリー自体はゼロの人工甘味料を奨めるのは考え物と現段階では言えるのかもしれません。

人工甘味料はどれだけの量が体内に入ると、どれだけ肥満度に影響するのかが全く分かりません。天然の糖なら１ｇ当り４Kacl と熱量も分かっているので予測もしやすいと言えます。天然の糖分を適量取っていた方がコントロールしやすいと思われます。

いずれにしても、今後の研究結果にも注目しておきましょう。

**⑥おまけ**

某メーカーさんが出している「とくほ」のコーラがあります。難消化性デキストリンが配合されているので脂肪吸収を抑えてくれて、かつ糖類がゼロで甘味分を人工甘味料（アスパルテーム・L-フェニルアラニン化合物、アセスルファムK、スクラロース）のフルラインナップで揃えているので摂取カロリーはほとんどゼロに近い！だから健康に良い！！とされています。

国がエビデンスがあると認定した食品「トクホ」という肩書も付いているせいか、健康志向のブームにも乗って、非常に良く売れているそうです。しかし、これは先ほどから紹介してきたダイエット・ソーダの１つなんですよ・・・

以上

## 114) 小児への新規抗うつ薬の効果について　(2013 年 3 月 29 日)

今年の３月１９日付で、(独)医薬品医療機器総合機構が、新規の抗うつ薬（ＳＳＲＩ、ＳＮＲＩ、ミルタザピン）における１８歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした海外試験の調査結果報告が出され、対象となる薬の添付文書が、３月２９日付で改訂されることになりました。

### 1. 改訂の内容について

概要としては、「プラセボとの比較試験で、６または７歳から〇〇歳（薬剤によって上限年齢が異なる）ではプラセボと有意な差を認めず、有効性が確認できなかった」というものです。

これまでは「効能効果に関する使用上の注意」に『抗うつ剤投与により、２４歳以下の患者で自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること』とされていましたが、今回の改訂で、この項目に、『〇〇歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること』の一文が追加されることになりました。

### 2. 結果のまとめ

今回、発表のあった薬剤を表にまとめると以下のようになります。

| 作用分類 | 一般名（商品名） | 有効性を確認できなかった年齢 | 適応を慎重にする年齢 | 反応率 実薬 vs ﾌﾟﾗｾﾎﾞ |
|---|---|---|---|---|
| SSRI | エスシタロプラム(ﾚｸｻﾌﾟﾛ) | ６～１１歳 | １２歳未満 | 45.7%－37.9% |
| | セルトラリン(ｼﾞｪｲｿﾞﾛﾌﾄ) | ６～１７歳 | １８歳未満 | 62.4%－56.8%<br>！75.0%－60.4% |
| | フルボキサミン(ﾙﾎﾞｯｸｽ・ﾃﾞﾌﾟﾛﾒｰﾙ) | １８歳以下 | １８歳未満 | —— |
| | パロキセチン(ﾊﾟｷｼﾙ) | ＊７～１８歳 | ＊１８歳未満 | —— |
| SNRI | デュロキセチン(ｻｲﾝﾊﾞﾙﾀ) | ７～１７歳 | １８歳未満 | 67%－62%<br>69%－60% |
| | ミルナシプラン(ﾄﾚﾄﾞﾐﾝ) | １８歳以下 | １８歳未満 | —— |
| NaSSA | ミルタザピン(ﾘﾌﾚｯｸｽ・ﾚﾒﾛﾝ) | ７～１７歳 | １８歳未満 | 59.8%－56.8% |

＊：パロキセチンには既に添付文書の警告に年齢制限の記載があり、今回の改訂の対象外

反応率：日本うつ病学会および日本児童青年精神医学会の見解に掲載された数値

！：有意差ありの印、他はプラセボとの有意差は無し。

SSRI：選択的セロトニン再取込阻害薬

SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取込阻害薬

NaSSA：ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬

### 3. 反応率からみるプラセボとの差

反応率を見ますと、実薬とプラセボとの差がほとんど無く、確かに有用性が無いという判断になります。しかしながら、プラセボの反応率の高さが有意な差を無くしているのも事実です。

日本うつ病学会の見解によると、このプラセボ効果の高さは、小児の大うつ病性障害に対する治療には、薬物療法のみならず、環境調整や心理的な支持を行いながらの注意深い観察や、より積極的な心理

的な介入が有効であることを反映しているとしています。

以下、日本うつ病学会の見解からの抜粋になります。

**4. 小児の大うつ病性障害に対して薬物を使用するにはどの薬剤が良いか**

・小児に対する三環系抗うつ薬の有効性が確認できないことは一貫して報告されており、忍容性の問題も考慮すると新規抗うつ薬の方が望ましいとされています。

・イギリスの報告では、フルオキセチンを除くすべての新規抗うつ薬ではベネフィットがリスクを上回らないとしています

☛フルオキセチンは日本では未発売

☛フルボキサミンはデータがなく、リスク・ベネフィットのバランスの判断ができない。

・以上から、使用するのであれば、新規抗うつ薬ではあるが、すべての薬剤についてリスクとベネフィットのバランスを常に考慮しなければならないとしています。

☛中でもエスシタロプラム(レクサプロ®)は６～１１歳では有効性が確認されていませんが、１２～１７歳では有効性を示すデータが報告されているので有用性が期待できます。

☛但し、日本では小児おける有効性と安全性を示す試験がまだ行われていないことや、心電図上のＱＴ延長（重篤な心室細動への移行の可能性あり）の副作用もある薬剤であることなどから、本剤の使用が積極的に推奨される段階ではないとされています。

**5. 現在、新規抗うつ薬を服用して効果を上げている小児への対応**

・今回の添付文書の改訂によって、薬物療法の可能性が否定されるものではなく、現に抗うつ薬で有効性のある小児では、薬剤を中止することは、かえって症状悪化のリスクがでてきて良くありません。

・今回の添付文書改訂を目にした患者や患者家族が自己判断によって服薬中断しないように注意する必要があります。この系統の薬は、急な中止で退薬症状が出現がでる場合もあるため、緩徐な減量が求められているからです。

☛特にパロキセチン(パキシル®)は非線形型薬剤で投与量増量以上に血中濃度が上昇するタイプなので、定常状態にある場合はかなり高い血中濃度を維持している場合もあり、急な中止で退薬症状を起こしやすく、数週間から数か月かけて徐々に減量するとなっています。

以上

【参考資料】

PMDA ナビ　〈http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei2012.html〉(2013/3/29)

今回の改訂に伴う日本うつ病学会および日本自動青年精神医学会の見解

各薬剤の添付文書

## 113）処方せん医薬品の販売について　(2013 年 3 月 6 日)

今年２月、富山県黒部市の薬局が１３日間の業務停止を命じられる事件がありました。処方せん薬を医師の指示なく販売したためで、１９８４年に開局して以来、知人５人に向精神薬を、別の知人１５人に勃起不全用薬や男性型脱毛用薬を販売していたそうです。

知り合いに頼まれて、断り切れずに販売してしまったというのが理由のようです。病院に行きそびれたから当面の薬だけ売って欲しい。症状に変化が無いから出して欲しい。一度診察を受ければ二回目からは薬局だけで良いという誤解。勃起不全や男性型脱毛症では恥ずかしいから病院に行きづらい。など様々な背景が患者さんにはあるはずですが、医療制度を知らない患者さんであれば、懇切丁寧に説明して納得してもらうことが必要です。

今回問題になったのは、すべての状況を知りつつ、薬剤師と非常に親しい間柄の人が頼みこんできた時の対応になります。いくら親しいと言っても法律は遵守しなければいけません。最初にバシッと断る勇気を持ちましょう。最初に許してしまうとズルズルと後を引く結果になってしまいます。

「あなたは薬の専門家なんだから、私の体調のことも分かるでしょう」などとおだてられても話に絶対に乗らないことです。

受診することを大前提にして、一般用医薬品で対応できれば対応する。処方せん薬以外の医療用医薬品で対応できるのであれば最小限度数のみ販売する(制限あり)。などの工夫はあると思います。

### 1. 処方せん医薬品を医師の指示なしに販売できない根拠

①薬事法第４９条の１項に下記のような記載があります。

薬局開設者又は医薬品の販売業者は、医師、歯科医師又は獣医師から処方せんの交付を受けた者以外の者に対して、正当な理由なく、厚生労働大臣の指定する医薬品を販売し、又は授与してはならない。

②これに違反すると薬事法第８４条による罰則規定も適用されることになります。

次の各号のいずれかに該当する者は、三年以下の懲役若しくは三百万円以下の罰金に処し、又はこれを併科する。

十二　第四十九条第一項の規定に違反した者

### ２）処方せん医薬品を医師の指示なしに販売できる正当な理由とは

薬事法第４９条１項に“正当な理由なく”とありますが、その正当な理由とは、薬食発第 0330016 号(平成 17 年 3 月 30 日；一部改正平成 23 年 3 月 31 日)によると１３項目を挙げています。

対象は地方自治体、特定の機関・施設などへの販売例が多いので、一般の患者さんへの販売に関するものだけをあげておきますと

①大規模災害時(東日本大震災のような)において、医師等の受診が困難な場合、又は医師等からの処方せんの交付が困難な場合に、患者に対し、必要な処方せん医薬品を販売する場合

のみになっていますし、この際も可能な限り医師などへの薬局等への販売指示に基づくこととされています。ですから、一般の日常生活を送っている場合に処方せん医薬品を販売することは法的にあり得ないというわけです。

### ３）処方せん医薬品以外の医療用医薬品での対応は？

この取扱いについても先ほどの厚労省の通達（薬食発第 0330016 号）で、決められています(文章は一部改編してあります)。

①「処方せん医薬品以外の医療用医薬品」も、処方せん医薬品と同様に、医師、薬剤師によって医療において使用されることを前提として供給されている。

②このため、薬局においては、処方せんに基づく薬剤の交付が原則となっています。

☛処方せん医薬品の販売の“正当な理由”は、当然この場合にも当てはまります。

③原則以外の対応とは

一般用医薬品の販売による対応を考慮したものの、やむを得ず処方せん以外の医療用医薬品の販売を行わざるを得ない場合などで、必要な受診勧奨を実施した上で、下記の事項を遵守して販売する。

1）数量の限定：販売を行わざるを得ない必要最小限の数量に限定（例えば、受診するまでの間）

2）調剤室での保管・分割：処方せんによる調剤が前提なので、調剤室・備蓄倉庫での保管。また販売の際は薬剤師自らにより調剤室において調剤する。

3）販売記録の作成：事後に保険衛生上の支障が生じた場合、迅速な対応を講ずることができるようにしておく必要があるので、販売時に、販売品目、販売日、販売数量並びに患者氏名及び連絡先を記録しておく。

4）薬歴管理の実施：医療機関において処方された薬剤との相互作用・重複投与防止のため患者の薬歴管理を実施する。

5）薬局における薬剤師の対面販売：薬剤師が対面にて販売する。

6）服薬指導の実施：消費者が自ら行うセルフメディケーションの一般用医薬品とは異なる医療用医薬品のため、必要な服薬指導を実施する。

7）添付文書の添付等：医療用医薬品の販売は、分割販売にあたることから、販売にあたっては添付文書又はその写しの添付を行うなどすること。

☛一般の人に添付文書は適切なのかという問題があります。薬情で補完するのも一手かもしれません。

8）広告の禁止：患者のみの判断に基づく選択がないよう一般人を対象とする広告は行わないこと。

ちなみに、自己血糖測定の際に使用されるグルテストセンサー等は、医療用の体外診断用医薬品になりますから、上記の処方せん薬以外の医薬品の取扱いになります。

**４）「ならぬものはならぬ」**

現在ＮＨＫ大河ドラマの八重の桜で出てくるフレーズですが、「やってはいけない事は絶対するな」という意味でしょうか。また、覚せい剤撲滅運動で、「ダメ、絶対！」というのもあります。

処方せん無しでの処方せん医薬品販売は、真に患者さんのためにはならないのですが、理論的な説得もさることながら、「ダメなものはダメなんです」と断りましょう。

事件性があり、わが身に危険が及ぼしそうな場合は、別ですが・・・その際は、あとで必ず上司や警察に届けなければなりません。

以上

## 112) 十味敗毒湯エキスとにきび　(2013 年 2 月 25 日)

先日、ある薬局で話題になっていたのですが、クラシエ十味敗毒湯エキスの１．５倍量を３週間使用すると難治性挫創患者の８２％に改善が見られるという記事をクラシエの担当者が持ってきて、大学病院の皮膚科でも近く繁用されるであろうという話でした。

今回は、何故ツムラの十味敗毒湯ではなくてクラシエの十味敗毒湯エキスだったのかという話題です。

### 1. 十味敗毒湯とは

十味敗毒湯は、我が国の外科医である華岡青洲が江戸時代に作った処方のうちの１つです。華岡青洲は１８０４年に通仙散という経口麻酔薬を作り、世界で初めて乳がん手術をしたことで有名です。

私は中学時代を石川県金沢市で過ごしていたのですが、観劇という学外授業があり、中学から歩いていける距離にあった観光会館で「華岡青洲の妻」という文学座の劇を見に行ったことがあり、その意味でも印象深いものがあります。麻酔薬を治験するために母や妻に飲ませたところ、その妻が失明してしまったが、妻の身を挺した献身的支えのもとで、嫁姑の葛藤も交えながら、麻酔薬を完成させたという物語でした。北村和夫さんが華岡青洲役を、母親を杉村春子さんが演じていた記憶はあるのですが、妻役を誰がやっていたのやら、記憶がありません。

### 2. 十味敗毒湯の起源

十味敗毒湯は、その名前が示すように十種類の生薬から構成される毒を排出する方剤で、主として分泌物の少ない化膿性の皮膚疾患に利用されています。当然、尋常性挫創（にきび）にも使用されています。構成生薬は、華岡青洲が作成した原典によると「柴胡、桔梗、羌活、川芎、荊芥、防風、茯苓、甘草、桜筋、生姜」となっており、「十味敗毒散」としていました。「桜筋」は桜の幹のあま肌の部分を削ったものですが、現在では周皮を除いた樹皮の「桜皮」で代用しています。

後年、浅田宗伯という医師が「桜筋」を「樸樕」に処方変更して「十味敗毒湯」と称しました。
現在では、さらに羌活を独活に変更して、桜皮か樸樕かの二種類の処方のエキス剤が市場に出回っています。ちなみに、クラシエの製品は桜皮を含有しています。ところで、桜皮と樸樕の特長ですが、

**桜皮（おうひ）**：バラ科ヤマザクラなどの周皮を除いた樹皮。鎮咳・去痰剤として桜皮エキスのブロチン液®が有名。その他、排膿、解毒の作用から湿疹や蕁麻疹の解消などに利用されます。

**樸樕（ぼくそく）**：ブナ科クヌギの樹皮。血の滞りを巡らし、解熱・解毒作用があり、各種皮膚疾患に利用される。

### 3. にきびの発症機序

男性ホルモン（テストステロン）やプロゲステロン（黄体ホルモン）が皮膚の皮脂腺に作用し、皮脂分泌を亢進する結果、過剰な皮脂がつまったりして炎症を起こし、にきびが形成され、さらにアクネ菌などの感染症によって炎症が悪化するというのが一般的なにきびの発症機序とされています。

にきびの形成には性ホルモンが深くかかわっていることが分かりますが、さらに次のような性ホルモン同士の作用も知られています。

①男性ホルモンのテストステロンが５αリダクターゼによって変化したジヒドロテストステロン（ＤＨＴ）は、男性ホルモン作用が最も強く、皮脂腺の分泌を活性化する（女性にも男性ホルモンは合成されています）。

②この５αリダクターゼの活性は、エストロゲンの存在によって抑制される。

☛エストロゲンは性ホルモン結合グロブリン（ＳＨＢＧ）の合成を促進させる。

☛ＳＨＢＧは遊離のテストステロンと結合することによりＤＨＴへの変換を抑制する。

☛よってエストロゲンの存在は間接的ににきびの発症を抑制する。

**4.桜皮と槟榔の作用の違い**

クラシエ製薬さんが公開しているデータ(遠野弘美ら；薬学雑誌、2010 年)によると、

①十味敗毒湯のにきびへの効果は、従来は構成生薬の荊芥や甘草などのもつアクネ菌に対する抗菌作用と考えられていた。

②２００９年に桜皮を含む十味敗毒湯が、女性の尋常性挫創に有用性が高いという報告があった。

③皮下の線維芽細胞からエストロゲンが産生されていることが海外で報告されたことをきっかけにして、桜皮から得たエキスも線維芽細胞に作用して、エストロゲン分泌を促進するという報告もでてきた。

④このエストロゲン分泌促進効果は槟榔のエキスでは認められなかった。

以上によって桜皮を含む十味敗毒湯は、

①桜皮成分によるエストロゲン分泌促進での男性ホルモンの活性化抑制

②荊芥、甘草によるアクネ菌への抗菌作用

の二つの効果で女性の尋常性挫創に対して槟榔含有十味敗毒湯より有効に作用するのであろうとしています。

今回、クラシエのもってきた報告によるとさらに１．５倍量を使用することによって難治性のにきびに対しても有効であったということのようです。

**5.桜皮と槟榔の製品**

市販の漢方エキス剤で実際にどれだけエキス剤に桜皮と槟榔が使用されているか見てみました。

（数値は１日量当りの生薬量ｇ）

| ﾒｰｶ | 柴胡 | 桔梗 | 川芎 | 茯苓 | 防風 | 甘草 | 生姜 | 荊芥 | 独活 | 桜皮 | 槟榔 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｸﾗｼｴ | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 1.5 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 2.5 | |
| ﾂﾑﾗ | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | | 3.0 |
| ｺﾀﾛｰ | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 2.0＊ | 1.0 | 0.3 | 1.0 | 2.0 | 3.0 | |
| 三和 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 1.5＊ | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 3.0 | |
| 東洋 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 1.5 | 1.0 | 3.0！ | 1.0 | 1.5 | 3.0 | |
| 大学# | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 4.0 | 3.5 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 3.5 | |

＊：浜防風を使用

！：生生姜を使用

＃：富山大学附属病院における煎じ薬での量(同薬剤部和漢薬マニュアル 1991 年版より)

メーカーは他にもあるのですが、すべて桜皮が使用されています。従って、現在、槟榔を使用しているメーカーはツムラさんだけということになるようです。

また、同じ方剤でありながら、生薬の１日量が微妙に異なっていることも分かります。

## 111）遅延性ジスキネジー　(2013 年 2 月 8 日)

最近の学習会の話題で「パーキンソン病」がありました。現場の薬剤師さん相手の仕事なので、様々な質問や処方例が出てきて、私も大変勉強になっていますが、それが冷や汗ものであったりもします。今回の話題の中で質問があったのは、

「パーキンソン病で使用されるレボドパ製剤の血中濃度が必要以上に高くなると、不随意運動のジスキネジーが生じる」という部分。これがどういう質問につながるかというと・・・・

レボドパ製剤は脳内でドパミンに変換されて線条体のドパミン受容体を刺激して、パーキンソン病で弱まっていた運動機能を亢進する方向に作用します。逆に、ドパミン受容体を遮断する抗ドパミン剤はパーキンソン病様の症状をきたすことになります。

レドパ製剤で引き起こされやすい悪心や嘔吐の副作用は腸のドパミン受容体や延髄の嘔吐中枢にあるドパミン受容体の刺激作用によって生じるとされていますが、抗嘔吐剤を用いる場合はプリンペラン®のように血液脳関門を通過しやすい薬剤より、ナウゼリン®のような血液脳関門を通過しにくい抗ドパミン剤が適するとされています。これは嘔吐中枢には血液脳関門が存在せず、血液脳関門を通過しにくい薬剤でも十分に効果がでるためで、プリンペランでは脳内に抗ドパミン剤を投入することになり、ただでさえ脳内でドパミン不足状態になっているパーキンソン病患者には悪影響を与えてしまいます。

したがって、プリンペランでは脳内でのドパミンの作用が抑えられる副作用で、パーキンソン病様症状である錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の攣縮など)がでてきます。ただし、ナウゼリンでも稀ですが錐体外路症状(0.03%)が現れることがあります。

また抗ドパミン作用薬として代表的なものに抗精神病薬があります。統合失調症の陽性症状(幻覚・妄想など)はドパミン受容体への刺激過多によるとされ、また陰性症状(意欲低下等)はセロトニン受容体への刺激過多によるとされています。したがって、統合失調症の治療薬では抗ドパミン作用、抗セロトニン作用を持つ薬剤が利用されています。

ハロペリドール等の定型精神病薬の副作用には錐体外路症状(振戦，筋強剛，流涎，寡動，歩行障害，仮面様顔貌，嚥下障害等)があり、その頻度は５%以上となっています。ドパミンの作用が減るとパーキンソン病と同様の症状が出るというのは、パーキンソン病の病態の機序からみて理解しやすいところです。いわゆる薬剤性パーキンソン症候群と呼ばれているものです。

**「ちょっと待ってください。ハロペリドールには重大な副作用で『遅発性ジスキネジア』というのがありますよね。ジスキネジアは脳内のドパミンが過剰な状態を反映してでる症状でしたよね。ドパミンの作用を抑制するはずのハロペリドールではジスキネジアは起きないのではないのでしょうか？」**という質問が飛んできました。それも重大な副作用の扱いになっています。

ちなみにジスキネジーとジスキネジアは日本語読みの違いだけで同じ症状を現わします。

いい加減なことも言えないので、即答は避けて、早速調査開始。何を調べるか？今回は重大な副作用という項目であったことから、医薬品医療機器総合機構（PMDA：通称、パンダ？）が WEB 公開している「重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）」の「ジスキネジア」を見てみました。

**【遅発性ジスキネジア】**

**①原因薬剤**

ほとんど抗精神病薬使用後に出現しますが、制吐剤や抗てんかん薬、抗うつ薬でもこの状況を引き起こすことがあります。

**②症状**

顎・顔の筋肉に始まり、繰り返し唇をすぼめる、舌を左右に動かす、口をもぐもぐさせる、口を突きだす、歯を食いしばる等の症状で始まり、これらの運動は自分では制御できません。さらに上下肢に症

状が拡がることもあれば、拡がらない場合もあるようです。

**③発症時期**

薬剤を投与してから、一般的には３ヶ月以上たってから症状が出現します。これが「遅発性」の由来です。長く内服しているほど発症頻度があがるので、個人でみると投与後５年や１０年で症状が出ることもあるそうです。

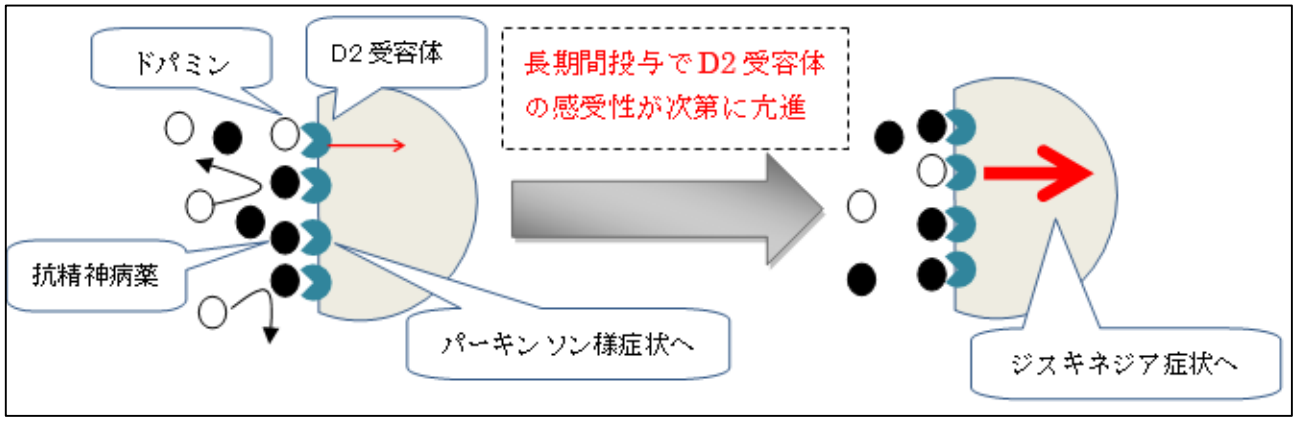
**④発症機序**

結論的には、機序は十分に解明されていませんが、いくつかの説があります。ここでは(私が)理解しやすそうなものだけを紹介してみます。

ドパミン受容体拮抗薬によって、長期間ブロックされていたドパミン受容体（D1、D2）は、薬剤を投与される以前の状態と比べると、ドパミンに対する感受性が次第に増してくるという説です。

抗精神病薬を投与していても、四六時中ドパミン受容体を占有しているとは考えられず、外れる時間帯も当然あるはずです。抗精神病薬から解放された感受性の高まったドパミン受容体にドパミンが結合するとドパミンの作用が強力に作用して、ジスキネジアが起こりやすくなるという機序です。

ともかく脳内の神経システムは複雑なので、一言では語り尽くせないでしょう。とりあえずの理解としては、この程度で勘弁して頂きたいと思う次第です。




**⑤定型精神病治療薬と非定型精神病治療薬との違い**

精神病治療薬はドパミン D2 受容体への占有率が６０％を超えたあたりから急性例に対して薬効を示しだすと言われており、８０％を超えると錐体外路症状(パーキンソン病様症状)の副作用を起こしやすいと言われています。理想的な治療域は占有率７０～８０％程度ということになります。従来からある定型精神病治療薬であるハロペリドールなどは、この占有率が高くなりがちです。９０％を超えるような占有率が継続されると遅延性ジスキネジアの副作用も起こりやすくなるとも言われています。一方で、非定型治療薬であるクロザピン(クロザリル®)やクエチアピン(セロクエル®)など多受容体作動薬に分類される薬剤は占有率が低い傾向があり、これらは定型治療薬より遅発性ジスキネジアを発症しにくいとされています。この結果は④の発症機序で紹介したドパミン受容体感受性亢進説を支持しています。

【参考資料】

・医薬品医療機器総合機構．重篤副作用疾患別対応マニュアル「ジスキネジア」（平成２１年）
・上島国利監修．統合失調症と類縁疾患、メディカルビュー（２００５年）

## 110）ミノサイクリンと手足症候群　　(2013 年 2 月 5 日)

『ミノサイクリンが抗がん剤治療の際にでる副作用「手足症候群」に使用されることがあるようですが、どのような根拠で利用されるのでしょうか？』という質問を、ある病院薬剤師さん相手に学習会をしていた時に受けました。その回答案をここで紹介してみたいと思います。

### (1)ミノサイクリンとは

言わずと知れたテトラサイクリン系の抗生物質の１つですが、ざっと復習してみます。抗生物質に関する書籍は色々ありますが、ここでは手元にあるグッドマンギルマン薬理学第１１版から箇条書きで抜粋してみます。

１．好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌に幅広く抗菌作用を持ち、さらにリケッチア、マイコプラズマ、クラミジア、非定型抗酸菌などの細胞壁を持たない微生物にも有効である。

２．作用は細菌の蛋白質合成の場である３０S リボソームに結合して細菌に必要な蛋白質の合成を止める作用を持ちます。その結果、細菌は活動停止状態となり、人の体のもつ免疫作用によってその細菌を駆逐することになります。いわゆる静菌作用と呼ばれる作用を示します。

３．耐性菌の存在も知られており、耐性には①テトラサイクリンを細菌の外にくみ出す経路を獲得する、②リボソームを保護する蛋白質の新たな産生によりテトラサイクリンのリボソームへの結合を回避する、さらに③新たに細菌が産生するようになった分解酵素によってテトラサイクリンが失活するなどの機構が知られています。

４．ミノサイクリンの吸収率は、ほぼ１００％で分布は全身にひろがり骨髄液中へも良好に移行する。他のテトラサイクリン系と異なりミノサイクリンはほとんどが肝で代謝され、未変化体の尿中や糞便中への排泄は少量である。脂肪組織への貯留もあり投与中止後も長く体内に残存する。

５．副作用としてはミゾオチ部分の焼灼感と疼痛、悪心・嘔吐などの消化器症状が見られやすいが、食事と共に服用することで回避できる。但しカルシウムを含む乳製品やその他金属イオンを含む制酸剤や食品との併用は吸収を阻害するので避ける。

６．歯の着色に関する注意も必要で、短期、長期に関わらずテトラサイクリンで治療を受けた小児に永続的に歯が褐色に変色してしまうことがある。乳歯の着色は妊娠中期から生後４～６ヶ月の本剤の投与が関与し、永久歯の着色には歯冠が形成される生後数か月～５歳までの時期が関与する。

以上のように、幅広い抗菌作用を有しているのですが、耐性獲得の問題や副作用の問題もあって使用範囲は限定されており、普段から処方としても見る機会の少ない抗生剤といえるでしょう。

### (2)手足症候群

本症候群の記事もいろいろありますが、ここでは大鵬薬品さんのホームページの記事を引用させてもらいます（医療関係者向け情報→がん治療に携わる研修医・薬剤師の先生へ→Cancer Therapy.jp コンセンサス癌治療から）。

#### ①症状

がん化学療法における「支持療法」というのがあります。これは有用と言われているがん化学療法が副作用のために継続できなくなるのをなんとか回避しようとして行われる副作用対策のことです。

最近のがん化学療法に用いられる薬剤は、従来からある抗がん剤の他に、ある特定の部位にターゲットを絞って攻撃する分子標的薬が注目を浴びています。分子標的薬は主にがん細胞で特に活動している部分を狙い打ちするタイプの薬なので、正常細胞へのダメージは少ないと考えられますが、なかなかシビアな副作用も知られています。また、その薬剤に特徴的な副作用もでているようです。

手足症候群も分子標的薬に特徴的な皮膚障害の副作用といえます。症状には下記のようなものがあります。

1．**瘡様皮疹：頭部、顔面、前胸部、下腹部、太腿の毛穴に一致した紅色の丘疹、黄色調の**膿疱が出現するが、通常は細菌感染はない。

2．**脂漏性皮膚炎**：顔面、耳介、耳周囲、頭皮、前胸部、背部などに光沢を有する紅斑な鱗屑(ｾﾂ)

3．**皮膚乾燥**：鱗屑が付着し，全身がかさかさな乾燥皮膚の状態になる。前腕や下腿ではうろこ状の鱗屑が，体幹では白い細かい粉が吹いたような外観になる。進行すると点状，さざ波様の亀裂を伴い，魚鱗癬様（サメ肌様）になる。

4．**爪囲炎**：指の爪甲周囲に紅斑や炎症を伴う色素沈着がみられ，陥入爪の好発部位に亀裂を生じて疼痛を伴うようになる。進行すると腫脹や肉芽を形成。

5．**掻痒症**：皮疹がまったくなく、痒みのみを呈する場合は少なく、皮膚乾燥や皮膚炎などに伴う。

**②原因薬剤**

・EGFR チロシンキナーゼ阻害薬：ゲフィチニブ(ｲﾚｯｻⓇ)、エルロチニブ(ﾀﾙｾﾊﾞⓇ)等

・抗 EGFR 抗体：セツキシマブ(ｱｰﾋﾞﾀｯｸｽ注Ⓡ)等

・マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害薬：ソラフェニブ(ﾈｸｻﾊﾞｰﾙⓇ)、スニチニブ(ｽｰﾃﾝﾄⓇ)

**③手足症候群の発生機序**

・詳細は不明。EGF は成長因子の１つでがん細胞のその受容体を阻害することは増殖抑制につながる。一方で正常皮膚において EGFR 活性が減少すると皮膚の正常な増殖が抑えられ、アポトーシス(細胞死)が誘導され、その結果炎症性物質が動員されて各種皮膚障害が生じるとされている。

**④治療**

・原則中止が考慮されるが、皮膚障害が強いほど癌の治療効果が良い場合もあり程度によっては支持療法を併用して治療が継続される場合もある。

・皮膚のケア；ぬるま湯のシャワーで低刺激性の石鹸を用いて肌を清潔に保つ。必要のない化粧をしない。直射日光は避ける。サイズのあった柔らかな歩きやすい靴を選ぶ。

・治療薬；ステロイド外用薬と抗生物質が基本。痒みが強い時は抗ヒスタミン薬の内服。抗生物質の併用にはミノサイクリンが第一選択であるが、細菌の二次感染症を生じている場合はもちろんであるが、細菌感染の無い時もミノサイクリンの持つ抗炎症作用が効果的に作用する。

☛長々と書いてきましたが、ようやく回答が出てきたように思います。

**【結論】ミノサイクリンは①その抗菌力の広さから二次感染症の予防と②抗炎症作用による皮膚症状の改善のために利用される。**

**(3) ミノサイクリンの抗菌作用以外の作用**

では、ミノサイクリンにはどのような抗菌作用以外の作用があるのでしょうか？

ここでは PubMed と呼ばれる無料の文献検索システムを利用して、minocycline(ミノサイクリン) と anti-inflammatory（抗炎症作用）で検索してみました。いくつかあったのですが、“What is behind the non-antibiotic properties of minocycline?”という今回の問の回答にまさにぴったりの総説のような文献がヒットしました。それもこの１月に発行されたばかりの文献でした。Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez. J：Pharmacol Res. 2013 Jan;67(1):18-30.

残念ながら PubMed では概要のみしか分からないのですが、概ね下記のようになります。

**『ミノサイクリンには抗酸化作用があり、いくつかの酵素阻害活性があり、アポトーシスを阻害する作用があり、そして免疫細胞の活性化と増殖を制御する。これらの作用がミノサイクリンの免疫調整作用や抗炎症作用に関わっている』と。**

## 109）腎機能低下と副作用の発現（４）　（2013 年 1 月 3 日）

昨年の終盤に腎障害時の薬物投与を話題にして、いくつかの薬局で、その話をした際に、腎障害時の薬物投与の予測を立てる際に使用した投与量補正指数 G の概念が分かりにくいという話がありました。G というのは下記のように、腎障害時の投与量を簡単に予測できる指数でした。

**「腎障害時の投与量」＝G×「健常時の投与量」**

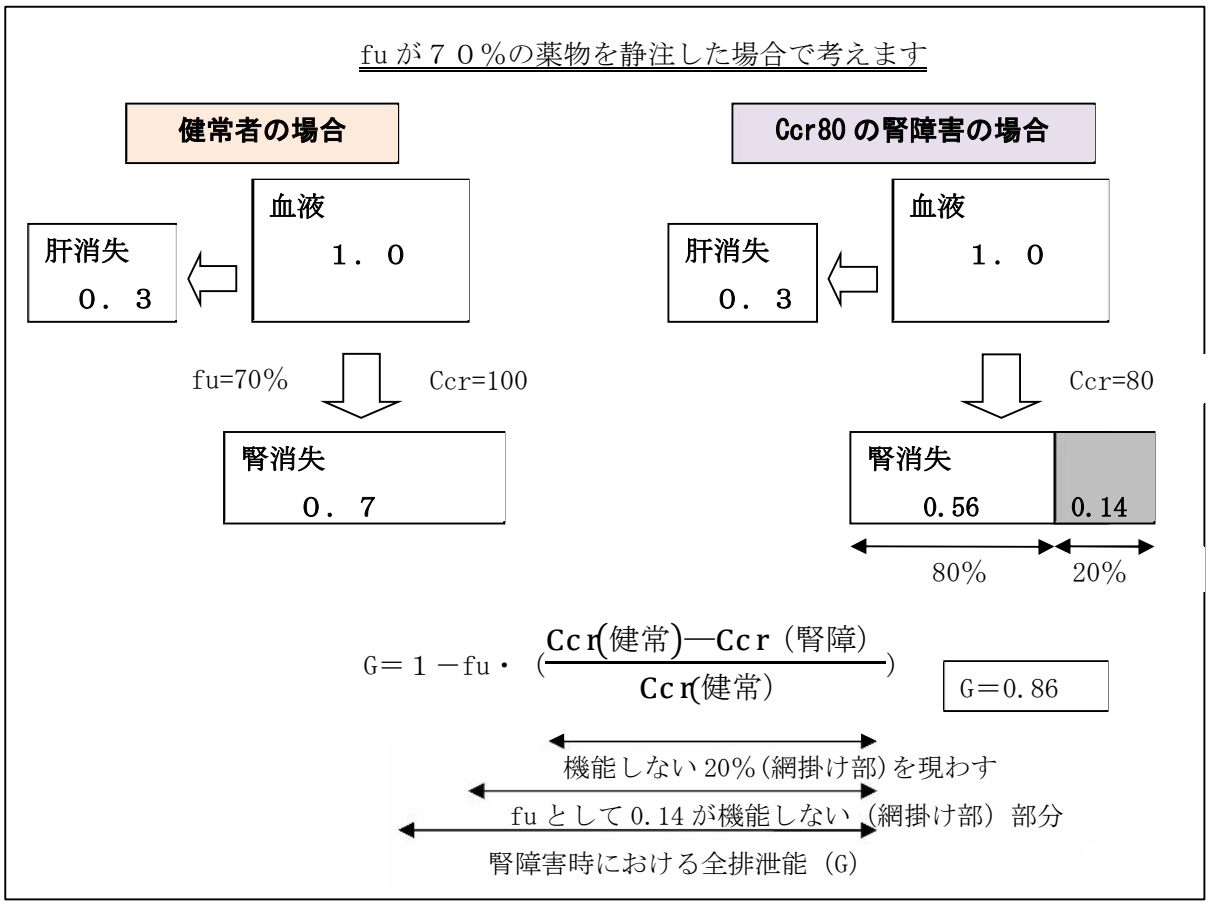
ところが、その G の内容が、

$$G=1-fu\times\left(\frac{Ccr(健常者)-Ccr(腎障害)}{Ccr(健常者)}\right)$$

fu：尿中未変化体排泄率、Ccr：クレアチニンクリアランス

というちょっと見ただけで触りたくないという式が出てきたので、閉口したのでした（前回と少し形を変えていますが本質的に同じ式です）。

そこで、今回は分かりやすいようにと次のような図を設定してみました。




左が健常者の場合で、尿中未変化体排泄率が７０％の薬物を静注した場合を考えてみます。血液中に１．０という量の薬物量があったとすると、７０％の０．７が腎消失し、残りの０．３が肝消失をします。この時の腎機能は正常なので、Ccr を１００とします。右には Ccr が８０の腎機能がやや低下した人の場合を考えます。肝で消失する割合は０．３と変わらないのですが、腎で消失する割合は腎機能が低下していますので、減ってきます。どの程度減ってくるかを示したのが次の式になります。

$\left(\frac{Ccr(健常)—Ccr（腎障）}{Ccr(健常)}\right)$　⇒（100－80）/100＝0.2 これは前図の網掛け部分の２０％に相当します。つまり腎排泄できなくなった分の２０％を現わします。

この値に尿中未変化体排泄率 fu を掛けると fu として機能しなくなった率を現わします。図中０．７の２０％で０．１４となり、fu が７０％だったものが、その内の１４％が排泄できないという意味になります。したがって Ccr：80 の人の fu は５６％という意味でもあります。

で、話を元に戻しますが、Ccr；100 の健常者の排泄能が肝消失 0.3＋腎消失 0.7 の合わせて 1.0 になっていました。これが式中の１となります。Ccr80%の腎機能障害の人では 0.14 が体から排泄できなくなったので、全体として１－０．１４が排泄できる能力を示します。つまり、肝消失分０．３と腎消失０．５６(網掛けでない部分)を合せた０．８６となります。これが G の意味するところです。

ちなみに腎消失できなかった０．１４の部分はそのまま血液中にとどまり血中濃度が高くなる原因となるわけです。それでも、いつか遅れては消失できると考えましょう。

さらに、１０７号で紹介しましたが、G は「$G=\frac{Kel(腎)}{Kel(健)}$　（腎：腎障害時、健：健常時）というもう一つの形になることが分かっています」とした件ですが、下記のように証明ができます。

１０７号で紹介した定常状態における平均血中濃度の式がありましたが、腎障害時であっても健常時の平均血中濃度と同じであれば安全な投与となります。つまり、下記の関係があります。

$$定常状態の平均血中濃度(Cssave)=\frac{F・Dose(健)}{Vd・Kel(健)・\tau(健)}=\frac{F・Dose(腎)}{Vd・Kel(腎)・\tau(腎)}$$

ここで Dose；投与量、F；吸収率、Vd；分布容積、τ；投与間隔、Kel；消失速度定数　でした。また、F と Vd は薬物固有の値なので定数と考えられます。（健）とか（腎）と添え字を付けたものは、Kel は固有の値ですが、Dose とτは状況に応じて変えられる値です。腎障害時の投与量と健常時の投与量の関係を示すのが G でしたから、この両辺のτを一定にした時に投与量がどうなるかを見ると腎障害時の投与量と健常時の投与量の比率が求まる・・・という道理になります。左右両辺の同じ定数を消去してやると次の式が浮かびあがってきます。

$$\frac{Dose(健)}{Kel(健)}=\frac{Dose(腎)}{Kel(腎)}$$

これを変形すると

$$Dose(腎)=\frac{Kel(腎)}{Kel(健)}\times Dose(健)$$

これは**「腎障害時の投与量」＝G×「健常時の投与量」**と照らし合わせると、まさに

$$G=\frac{Kel(腎)}{Kel(健)}$$　となりました。

## 108）なつかしい響き。ヒストン！　（2012 年 12 月 25 日）

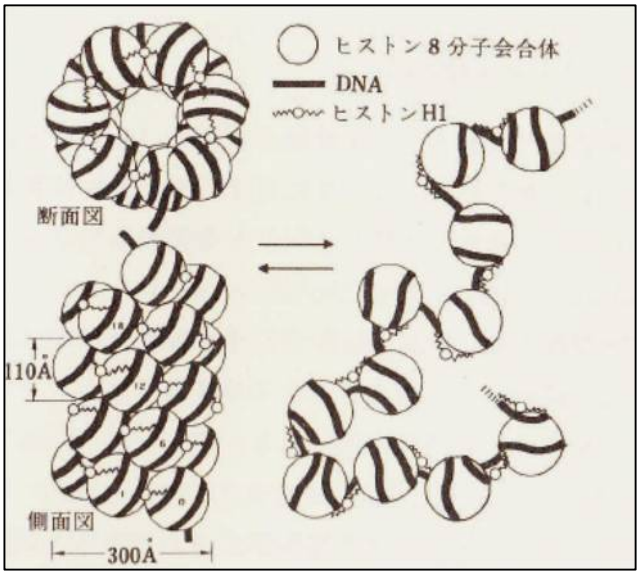
あくまで私個人にとって懐かしい響きなのですが、２０１１年９月に薬価収載され発売されたボリノスタット（ゾリンザｶﾌﾟｾﾙ 100 ㎎®）という薬があります。「皮膚Ｔ細胞性リンパ腫」への適応を有する薬ですが、作用機序は『ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用』によるとされています。

大学４年生と大学院修士課程の２年間、私の研究テーマはＨ１ヒストンに関するものでした。当時私が所属していたのは生物薬品化学講座という名称の研究室でした。名前の印象からは生物と医薬品の関わりを調べる研究、医薬品を生化学的観点でとらえる研究をしている教室と思われるかもしれませんが、実際のところは生化学で、それも細胞核内の生化学でして、いわゆる分子生物学の分野でした。私がいた頃は研究内容は一切薬とは関わりがなく、そのことが私を医療の現場へ、病院へと誘ったと思います。

ともあれ、当時はこの分野での仕事の内容で将来薬が出てくるとしたら、抗がん剤あたりがまず最初であろうかと思っていましたが、卒業してから３１年目にしてヒストンという名前に関わる抗がん剤が出てきて・・・１年前から感動している次第です。

### ①ヒストンとは

遺伝子は究極的にはＤＮＡと呼ばれる核酸の二重らせん構造です。一つ一つの細胞の中の核内にあるＤＮＡの長さは約２メートルもあり、うまい具合に核内に折りたたまれています。その折りたたむ構造を維持する際に必要なものがヒストンという塩基性の蛋白質になります。




塩基性蛋白質というのはリジンやアルギニン等のアミノ酸の含有比率が高い蛋白質で、中性付近では正電荷を帯びる性質のある蛋白質です。一方、ＤＮＡは構造の中にリン酸基を持っており全体として負電荷を帯びています。つまり、正と負で結合性が高く、お互いにくっつきやすい性質を持っています。

ヒストンは５種類ありまして、まず H2A、H2B、H3、H4 という４種類のヒストンが２個ずつ集まって計８個のヒストンが一個の塊り（コア）を作ります。図の○でしめした部分がそれにあたります。ＤＮＡはコア部分に１と３/４回巻き付いてから、次のコアに巻きついて行きます。数珠状につながった構造体をヌクレオソーム構造と呼んでいましたが、これらが更に寄り添って、より凝縮した形になって染色体というコンパクトな構造体を形成していくわけです。

５番目の H1 ヒストンは、他の４種のヒストンとは異なりコアを形成せず、コアの外側でＤＮＡと寄り添うような形で結合しています（図中、小さな○の両側にニョロニョロが付いたもの）。

### ②Ｈ１ヒストンとは

私が研究していたのが、このＨ１ヒストンでしたが、このヒストンは他のヒストンとは異なる場所に存在していること、他のヒストンはそれぞれがほぼ一種類のアミノ酸構成をしているのに対して、４～５種類のアミノ酸構成の異なる亜種が同一核内に存在していること、かつ臓器間で亜種の存在比率が異なること、他のヒストンよりリジンという塩基性アミノ酸を多く含んでいること、分子量が他のヒストンの倍近くあること、他のヒストンは生物間でアミノ酸構成で違いはあまり見られないのに対して、アミノ酸構成で変異している率が高く、生物進化と関連していそうなこと、リン酸化を受けてＤＮＡから離れやすいこと・・・など色々と他のヒストンと性格が異なる特徴があります。

以上の特徴などからＤＮＡから離れやすい位置や性質を持っているので遺伝子発現に重要な役割を

担っているのではないか、亜種の存在は遺伝子的に活性な領域と非活性な領域での区別に関係があるのではないか、生物進化の解明に寄与できないか等いろいろな可能性が考えられる研究対象でした。

私はマウスの白血病細胞 L5178Y という培養細胞を用いてＨ１ヒストンの５種類の亜種を単離する方法を確立し、それらのアミノ酸組成を解析したり、何故Ｈ１ヒストンだけに亜種が存在しているのかの探究の一環として、リン酸化が亜種間でどのように異なる様相をとるかをみたりしていた・・・と記憶しています。

**③ヒストンのアセチル化とは**

ヒストンは塩基性蛋白質で正の電荷を帯び、ＤＮＡはリン酸塩によって負の電荷を帯びているため結合しやすいと前述しましたが、ｍＲＮＡを合成する時やＤＮＡが複製する際には、凝縮した構造体をほどいていく必要があります。ヌクレオソーム構造体にはヒストン以外の蛋白質も付近に存在しており、それはＤＮＡ合成酵素であったり、ＲＮＡ合成酵素であったり、ＤＮＡを切断する酵素であったり、リン酸化酵素であったり、アセチル化酵素だったり、脱アセチル化酵素であったりと他にも多くの非ヒストン蛋白質と呼ばれる蛋白質を含んでいます。そして、これらの一部の酵素がＤＮＡをほぐす役割を担います。ちなみに、これらの複合体をまとめてクロマチンと呼んでいます。

ヒストンとＤＮＡの結合性を緩めるものとして、ヒストンのリン酸化やアセチル化があります。ヒストンに存在するアミノ酸のセリンやスレオニンのＯＨ基やリジンやヒスチジンの$NH_2$基にリン酸を結合させ負電荷を帯びさせて、ＤＮＡの持つ負電荷と反発させて結合性を緩めます。またアセチル化はリジンの$NH_2$基が中性下では$NH_3^+$と正電荷を帯びているため、そこをアセチル化して正電荷を±ゼロにしてしまうことでＤＮＡの負電荷との結合性を弱めます。

このようにヒストンのアセチル化はヒストンとＤＮＡの結合を弱めて凝縮したＤＮＡをほぐして、種々の遺伝子発現を惹起するのに役立つと言われています。このアセチル化は比較的早い速度で脱アセチル化酵素によりアセチル基がはずれてしまう特長もあります。

**④ボリノスタットの作用機序**

ボリノスタットは上記のヒストン脱アセチル化酵素の阻害薬ですから、ヒストンのアセチル化を維持するための薬になります。つまり遺伝子発現＝蛋白質の発現を惹起しやすくする薬といえます。

既に癌化してしまった細胞に、この薬剤を投入して期待できることは、がん細胞の分化やアトポーシスを誘導して、腫瘍増殖を抑制したり、他の正常細胞の持つがん抑制遺伝子を新たに発現したりすることだとされていますが、詳細には分かっていないようです。

ヒストン脱アセチル化酵素は正常な細胞核内にも存在している酵素ですから、蛋白質発現に関連する何らかの副作用が出てくると考えておいた方がよいでしょう。

次の重大な副作用の理由は私の推測でしかないのですが、肺塞栓や深部静脈血栓症は、たとえば肝臓における血液凝固因子(蛋白質)の合成促進、高血糖は肝臓などの糖新生酵素の合成促進などが考えられるかもしれません。また発がん性も懸念されますが、がん原性試験は実施していないという若干気になる記載もインタビューフォームにはありました。

**【参考資料】**

大場義樹著「クロマチン」、東京大学出版会（1986 年）←著者は私がいた研究室の教授
　あとがきにあった文☛苦労待ちのクロマチン、いずれこの身は死すともヒストン（まだご存命です）
ゾリンザ®のインタビューフォーム
キャンベル・ファーレル生化学第４版（2006 年）

## 107）腎機能低下と副作用の発現（３）　（2012 年 12 月 13 日）

前回、前々回と同じテーマで話を進めてきました。105 号では腎消失型薬剤の見分け方、106 号では腎機能低下の指標である GFR などの定義の話と腎機能低下時の投与量調整についての話でした。

今回は投与間隔を延長した場合の話になります。

### 1. 投与間隔を開けるとは？

腎障害時は腎消失型薬剤の薬物血中濃度が上がり、副作用が出やすくなりますから、とにかく量を減らせば良いというので前回は健常な時より薬物を減らす式を用いて投与量の減量の目安を示したのでしたが、今回は投与量を同じにして投与する間隔を延ばしても腎障害患者さんにダメージの少ない投与方法になるのではないか？という話です。

### 2. 投与量補正指数Ｇのもう一つの形

前回はＧを　$G=1-fu\times\left(1-\frac{Ccr(腎)}{Ccr(健)}\right)$　とおくと　**投与量（腎障害）＝G×投与量（健常時）**

となって腎障害時の投与量が求まるとしましたが、G は次でも表現できることが分かっています。

$$G=\frac{Kel(腎)}{Kel(健)}$$　（腎：腎障害時、健：健常時）・・・①

Kel とは、薬物の消失速度定数と呼ばれるもので、血中からどれくらいの割合で薬物が消失していくかを表わしています。腎障害時は血中から排泄される速度も遅くなるため、Kel(腎)＜Kel(健) の関係があります。消失が遅いものほど少なめの量を投与すればよいということです（①の関係は下記の②式の τ を一定にして Dose を変える条件にすると導けます）。

### 3. 投与間隔への応用

ところで、半減期の約４倍以下の投与間隔で薬を投与すると、蓄積が起こり、ある一定の値(定常状態)になるまで血中濃度は増加し続けます。定常状態の時は血中に入る単位時間あたりの薬物量と血中から出ていく薬物量が等しい状態なので、平均血中濃度 (Cssave)は下記の式で表現できることが分かっています。左辺が血中に入る単位時間あたりの薬物量、右辺が出ていく薬物量を表わします。

$$\frac{F\cdot Dose}{\tau}=Cssave\cdot Vd\cdot Kel$$　　整理すると　$Cssave=\frac{F\cdot Dose}{Vd\cdot Kel\cdot\tau}$

（τ：投与時間、F：吸収率、Cssave：平均血中濃度、Vd：分布容積）

今回は腎機能低下状態でも健常時と同じ投与量にして、投与間隔を延ばした条件で、定常状態の平均血中濃度が等しくなるようにすればよいので下記の関係になります。

$$\frac{F\cdot Dose}{Vd\cdot Kel(健)\cdot\tau(健)}=\frac{F\cdot Dose}{Vd\cdot Kel(腎)\cdot\tau(腎)}$$　・・・②

ここで F と Dose と Vd は定数として扱えますから、下記のように変形して投与間隔の式が出ました。

$$\tau(腎)=\tau(健)\times\frac{Kel(健)}{Kel(腎)}=\tau(健)\times\frac{1}{G}$$　・・・③

### 4. 前回 106 号の患者Ａさんの場合はどれくらいの投与間隔が適当か？

前回 106 号の計算から患者ＡさんのＧは０．３６４でした。もともとガスター錠１回 20mg を１日２回服用していましたから、投与間隔 τ(健)を１２時間とします。

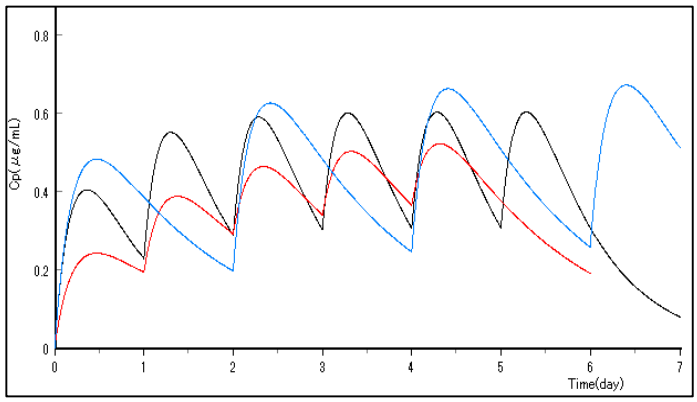
③の式にそれらを入れると、τ(腎)＝12h×(1÷0.364)＝33 時間という結果となりました。

つまり、1 回 20mg を３３時間毎に投与すると、平均血中濃度が健常人で 1 回 20mg を 1 日 2 回服用した時と同じパターンになるというわけです。しかし、３３時間とは中途半端な数字で、ある朝８時に服用したら、翌日の午後５時に服用しなければいけません。コンプライアンスにかなり悪い影響を与えそう

です。添付文書では Ccr が 30 以下であれば 1 回 20mg を２～３日に 1 回という方法も紹介されています。今回は 30 を少しですが上回っていますし、コンプライアンスも考えてやはり前号での結論通り、1 日 1 回 20mg の服用で様子を見た方が妥当なのかもしれません。

**5. 投与量を減らすのと投与間隔を開けるのとの違い（一般論）**

ここでは、これまで示してきた投与量を減らす場合と投与間隔を開ける場合で、血中濃度の推移がどのように異なるかをグラフで示してみました。黒線を健常人のある薬物の体内動態として、腎機能障害により半減期が２倍になった場合を考えてみました。赤線は投与量を半分にして投与間隔を同じにした場合、青線は投与量は同じで投与間隔を２倍にした場合を想定した血中濃度の推移です。いずれの場合も平均血中濃度は同じになりますが、赤線は定常状態に達するのが健常者(黒線)より遅い、上下動の振れ幅が少ない、定常状態における最高血中濃度が低め。一方で、青線は上下動の振れ幅が大きく、投与初期から最高血中濃度が高めだが、定常状態に達するのは赤線と同じ。という特長があります。




一日中一定の血中濃度を保ってほしい血圧の薬では、上下動の安定している赤線の方法が好ましいと思われます。また Cmax/MIC が指標になるニューキノロン系は青線が良いかもしれません。

**6. まとめ**

水を差すようですが、推算糸球体ろ過量はあくまで推定式です。その正確度は７５％の症例が実測の GFR±３０％の範囲に入る程度です。より正確な評価をするにはインスリンクリアランスやクレアチニンクリアランス検査という手間のかかる検査が必要です。しかし、薬局の立場で患者さんから比較的容易に入手できるデータ血清クレアチニン値を生かさない法はないと思います。腎機能評価で何もない手さぐり状態の中では有力なてがかりとなるはずです。日々の実務上、投与計画まで関与するのはなかなか困難とは思いますが、どの薬剤が腎消失型薬剤であるかを知り、患者さんからの情報収集で腎機能低下の情報を得たらば、薬理作用の延長上の副作用が出ていないかどうか、もしくは患者さんから副作用の訴えがあったらば、対象薬剤に腎消失型薬剤が含まれていないかと腎機能の低下がないかを確認して、安全安心な薬物療法につなげることができれば良いと思うのです。とは言え、副作用の発見は受診順から見ても医師の段階で多く発見されます。処方変更があって初めて私たちには副作用があったと患者から聞くことが多いと思います。その際の我々の役割は副作用のあった薬剤が再度その患者さんに投与された際に確実にチェックできることです。そして医師のチェックを逃れてきた数少ない副作用を見逃さないという役割もあるでしょう。最近の個別指導では薬理学的な評価も具体的に記載するようにとの指摘もあるようです。単に○○の副作用がでた。と記載するのではなく、腎機能低下による腎消失型薬剤過量にともなう副作用発現とでも記載しておけばよいのかもしれません。

【105 号～107 号の参考資料】

ＣＫＤ診療ガイド 2012、日本腎臓学会編．菅野彊；臨床薬物動態理論の応用（2001 年）、医薬ジャーナル．加藤基浩；はじめての薬物速度論（2008 年）、南山堂．各種添付文書＆インタビューフォーム。足立メモ；私にはここまでしか分からない薬物動態学(2012 年)

以下に普段よく目にするかもしれない薬品について腎障害時に注意するべき薬品をリストアップしてみましたので、参考にしてください。なお、CKD 診療ガイド 2012 は日本腎臓学会のホームページで無料で公開されています。ダウンロードも可能になっていました。具体的調整量はガイドを参照。

**腎機能障害で薬用量の調整が必要な薬剤（ＣＫＤ治療ガイド 2012 年より抜粋）**

| 薬効分類 | 一般名 | 商品名 | 備考 |
|---|---|---|---|
| **β遮断薬** | アテノロール | テノーミン | Ccr 別に減量 |
| | カルテオロール | ミケラン | Ccr 別に減量 |
| | ビソプロロール | メインテート | Ccr 別に減量 |
| | メトプロロール | セロケン | 腎健常者と同じ |
| **ACEI** | イミダプリル | タナトリル | 低用量からの開始 |
| | デラプリル | アデカット | Ccr 別に減量 |
| **ARB** | 全般 | | 低用量から開始 |
| **Ca 拮抗薬** | 全般 | | 腎健常者と同じ |
| **抗不整脈薬** | ジソピラミド | リスモダン | Ccr 別に減量 |
| | シベンゾリン | シベノール | Ccr 別に減量 |
| | ピルジカイニド | サンリズム | Ccr 別に減量 |
| **強心薬** | ジゴキシン | ジゴキシン | Ccr 別に間隔延長 |
| **サイアザイド系利尿薬** | 全般 | | 基本的に健常者と同じ |
| **ループ系** | フロセミド | ラシックス | 腎健常者と同じ |
| **麻薬** | オキシコドン | オキシコンチン | 腎健常者と同じ、慎重 |
| | コデインリン酸 | リンコデ | Ccr 別に減量 |
| | フェンタニル | デュロテップ | 腎健常者と同じ、慎重 |
| | モルヒネ | MS コンチンなど | Ccr 別に減量 |
| **非麻薬性鎮痛薬** | ﾄﾗﾏﾄﾞｰﾙ/ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ | トラムセット | Ccr 別に減量 |
| | ブプレノルフィン | ノルスパンテープ | 腎健常者と同じ |
| **NSAID** | 全般 | | 重篤時禁忌（機能悪化） |
| **末梢性神経障害性疼痛** | プレガバリン | リリカ | Ccr 別に減量 |
| **ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ系睡眠薬** | 全般 | | 腎健常者と同じ |
| **非定型抗精神病薬** | パリペリドン | インヴェガ | Ccr 別に減量 |
| | リスペリドン | リスパダール | 最大投与量制限 |
| | クロザピン | クロザリル | 慎重（腎機能悪化） |
| | 上記以外全般 | | 腎健常者と同じ |
| **抗てんかん薬** | ガバペンチン | ガバペン | Ccr 別に減量 |
| | トピラマート | トピナ | Ccr 別に減量 |
| | バルプロ酸 Na | デパケン | 腎健常者と同じ |
| | レベチラセタム | イーケプラ | Ccr 別に減量 |
| **アルツハイマー治療薬** | ガランタミン | レミニール | 減量して使用 |
| | ドネペジル | アリセプト | 腎健常者と同じ |
| | メマンチン | メマリー | Ccr 別に減量 |
| **パーキンソン病薬** | プラミペキソール | ビ・シフロール | Ccr 別に調整あり |
| | ロピニロール | レキップ | 腎健常者と同じ、慎重 |
| **抗凝固・抗血小板剤** | アスピリン | ﾊﾞｲｱｽﾋﾟﾘﾝ・ﾊﾞﾌｧﾘﾝ 81 | 腎健常者と同じ |

| 薬効分類 | 一般名 | 商品名 | 備考 |
|---|---|---|---|
| | エドキサバン | リクシアナ | Ccr 別に減量&禁忌 |
| | クロピドグレル | ブラビックス | 腎健常者と同じ |
| | ダビガトラン | プラザキサ | Ccr 別に減量&禁忌 |
| | チクロピジン | パナルジン | 腎健常者と同じ |
| | ワルファリン | ワーファリン | 重篤時は原則禁忌 |
| **H2 遮断薬** | ラフチジン | プロテカジン | 腎健常者と同じ |
| | 上記以外の H2 遮断薬 | ｶﾞｽﾀｰ、ｻﾞﾝﾀｯｸ等 | Ccr 別に減量 |
| **ﾌﾟﾛﾄﾝﾎﾟﾝﾌﾟ阻害薬** | 全般 | ﾀｹﾌﾟﾛﾝ、ﾊﾟﾘｴｯﾄ等 | 腎健常者と同じ |
| **消化器官用薬** | ドンペリドン | ナウゼリン | 腎健常者と同じ |
| | メトクロプラミド | プリンペラン | Ccr 別に減量 |
| **スタチン系薬** | ロスバスタチン | クレストール | Ccr 別に調節 |
| | 上記以外のスタチン系 | ﾒﾊﾞﾛﾁﾝ、ﾘﾋﾟﾄｰﾙ等 | 腎健常者と同じ |
| **フィブラート系薬** | クリノフィブラート | リポクリン | 腎健常者と同じ |
| | 上記以外のﾌｨﾌﾞﾗｰﾄ系 | ﾘﾋﾟﾃﾞｨﾙ、ﾍﾞｻﾞﾄｰﾙ | Ccr 別に減量&禁忌 |
| **スルホニルウレア薬** | 全般 | ﾀﾞｵﾆｰﾙ、ｱﾏﾘｰﾙ等 | 重篤例は禁忌 |
| **ビグアナイド系薬** | 全般 | ﾒﾄｸﾞﾙｺ、ｼﾞﾍﾞﾄｽ等 | Ccr 別に減量&禁忌 |
| **DPP4 阻害薬** | アログリプチン | ネシーナ | Ccr 別に減量 |
| | シタグリプチン | ｼﾞｬﾇﾋﾞｱ、ｸﾞﾗｸﾃｨﾌﾞ | Ccr 別に減量&禁忌 |
| | ビルダグリプチン | エクア | 腎健常者と同じ、慎重 |
| | リナグリプチン | トラゼンタ | 腎健常者と同じ |
| **高尿酸血症治療薬** | アロプリノール | ザイロリック | Ccr 別に減量 |
| | フェブキソスタット | フェブリク | Ccr に応じ、慎重 |
| | ベンズブロマロン | ユリノーム | 腎機能低下で効果減 |
| **抗アレルギー薬** | ｱｾﾞﾌﾟﾁﾝ、ｴﾊﾞｽﾃﾙ、ｱﾚｼﾞｵﾝ、ｻﾞｼﾞﾃﾝ、ｵﾉﾝ、ｾﾞｽﾗﾝ、ｷﾌﾟﾚｽ、ｸﾗﾘﾁﾝ、ｾﾙﾃｸﾄ(慎重) | | 腎健常者と同じ |
| | ｱﾚﾛｯｸ、ｼﾞﾙﾃｯｸ、ｱﾚｸﾞﾗ、ﾀﾘｵﾝ、ｻﾞｲｻﾞﾙ | | Ccr 別に減量。禁忌も有 |
| **喘息治療薬** | テオフィリン | ﾃｵﾄﾞｰﾙ、ﾕﾆﾌｨﾙ等 | 腎健常者と同じ |
| **関節リウマチ薬** | メトトレキサート | リウマトレックス | 禁忌 |
| | ブシラミン | リマチル | 禁忌(腎障害誘発) |
| | ｻﾗｿﾞｽﾙﾌｧﾋﾟﾘｼﾞﾝ | アザルフィジン EN | 腎健常者と同じ |
| **ペニシリン系薬** | アモキシシリン | ｻﾜｼﾘﾝ、ﾊﾟｾﾄｼﾝ | Ccr 別投与間隔延長 |
| **セフェム系薬** | 全般 | ﾌﾛﾓｯｸｽ、ｾﾌｿﾞﾝ、ﾒｲｱｸﾄ等 | Ccr 別減量&投与間隔 |
| **マクロライド系薬** | アジスロマイシン | ジスロマック | 腎健常者と同じ |
| | クラリスロマイシン | ｸﾗﾘｽ、ｸﾗﾘｼｯﾄﾞ | Ccr 別投与回数減 |
| **ニューキノロン系薬** | 全般（但しｱﾍﾞﾛｯｸｽを除く） | | Ccr 別調整必要 |
| **抗真菌薬** | イトラコナゾール | イトリゾール | 腎健常者と同じ |
| **抗ヘルペスウイルス薬** | 全般 | ﾊﾞﾙﾄﾚｯｸｽ、ﾌｧﾑﾋﾞﾙ | Ccr 別調整必要 |
| **抗インフルエンザ薬** | オセルタミビル | タミフル | Ccr 別調整必要 |

## 106）腎機能低下と副作用の発現（２）　（2012 年 12 月 5 日）

前回は腎機能低下した患者さんでは、腎消失型薬剤が蓄積しやすく、その副作用が出やすくなるという話と腎消失型薬剤の見分け方について記載しました。今回は腎機能低下の指標についての話です。

### 1.糸球体ろ過量（ＧＦＲ）

血液が糸球体の血管を通ると、水分や小分子物質がろ過されて、尿として体外に排泄されます。そのろ過の能力程度を表わしたものが糸球体ろ過率で、１分間に何mL の血液をろ過できるかという数値で表現します。

一見、１分間当たりの尿の生成量のように見えますが、尿量は飲水量や発汗、糞便の質・量などによって日々増減しますから、糸球体ろ過機能の指標とするには不都合です。単純にある一定時間貯めておいた尿量をその一定時間で割り算した値では正確な評価はできないということです。

そこで、ある物質を含んだ血液を１分間あたり何ｍＬきれいにする能力(クリアランス)があるかで考えます。

それにはイヌリンという物質を外から持続点滴しておきます。点滴開始してからある一定の時間(min)の尿量(mL)を測定して、単位時間当たりの尿量V(mL/min)を算出しておきます。さらに、その時の尿中イヌリン濃度U(mg/dL)とイヌリンの血清中濃度Ｐ(mg/dL)を測定しておきます。

ここで、U×V は、1 分間に尿中に出てきたイヌリン量(mg)を表わします（容量の次元が dL と mL でおかしいですが最終的に合うので良しとしましょう）。さらにその値を P で割ると、尿中のイヌリン量(mg)がその時のイヌリンが含まれる血液の何 ml 相当になるか・・・つまり１分間あたりイヌリンを含む血液を何 mL きれいにできるか（糸球体ろ過できるか）を表わす指標となります。この値だと尿量は式の途中で消えるため、尿の多い少ないに関わりなく糸球体ろ過能を評価できるわけです。

さらにこの値に（体表面積の標準値１．７３／被検者の体表面積）を掛けた標準化した値をＧＦＲとします。これはイヌリン・クリアランス(Cin)でもあり、単位はmL/min/1.73 ㎡となります。

イヌリンは糸球体からろ過されるだけで、尿細管からの分泌や再吸収もないので、クリアランスを評価する上では最適と言えます。

基準値は１００mL/min/1.73 ㎡前後ですが、９０mL/min/1.73 ㎡以上であれば正常とされます。

### 2.推算糸球体ろ過量（ｅＧＦＲ）

イヌリンを用いた測定には点滴したりと手間がかかるため、血清クレアチニン値(Cr：mg/dL)と年齢を用いたＧＦＲの推算式も用いられます。これは１８歳以上に適合する推算式になります。

男性：　eGFRcreat(mL/分/1.73 ㎡)＝１９４×Ｃｒ$^{-1.094}$×年齢（歳）$^{-0.287}$

女性：　男性式×０．７３９

☛標準体表面積は 170cm、63kg の体型に合わせた値のため、体格の小さな症例で薬物投与量を設定する場合に eGFR を利用すると過剰投与の危険があるため、体表面積を補正しない値に変換しなおします。この時は対象者の体重と身長の値が必要になります。

eGFRcreat(mL/分)＝eGFRcreat(mL/分/1.73 ㎡)×BSA／１．７３　・・・①式

体表面積の式：BSA=(体重 kg)$^{0.425}$×(身長 cm)$^{0.725}$×０．００７１８４

☛筋肉低下例や筋肉発達例ではクレアチニン値に変動があるため、筋肉量に影響されないシスタチンＣを用いた推算糸球体ろ過率測定も保険適応になっています（詳細は略します）。

### 3.クレアチニン・クリアランス（Ｃｃｒ）

クレアチニンは筋肉へのエネルギー供給物質クレアチンリン酸の代謝産物で、糸球体ろ過後にほとんど再吸収されず尿中に排泄されるため、イヌリンの替わりに糸球体ろ過率の指標となります。ただ、イヌリンと違いクレアチニンは尿細管からも少しながら分泌されるので、イヌリンでの実測Ｇ

ＦＲより約３０％高い値を示すとも言われています。Ccr も実測するのは手間なので血清クレアチニン(Cr)値、年齢、体重を利用した推定式が用意されています（Cockcroft-Gault 式）。

$$\text{男性：Ccr(mL/分)}=\frac{(140-\text{年齢})\times\text{体重(kg)}}{72\times\text{Cr}} \qquad \text{（女性：男性式×０．８５）}$$

**4.腎障害時の投与量調整**

患者Ａさんが、最近頭痛がし始めて治らないと訴えます。普段より<u>ガスター錠 20mg 錠Ⓡを１日２錠朝食後、寝る前</u>に服用していましたが、勝手に止めてみたら頭痛が治ったとのこと。ちなみにこの患者さんは７３歳男性、身長 160cm、体重 56kg、血清クレアチニン値は１．５mg/dL だったとします。ガスターによる副作用の可能性を探ってみます。

**<u>(1)副作用の可能性は？</u>**

前105号からガスター錠Ⓡは腎排泄型で､Ccrに応じた投与量設定があると記載していました。ではこの患者さんのCcrはどのレベルでしょうか？ここでは体格的にみて小柄なので２）推算 eGFR で体表面積を補正しない推算式で計算してみましょう。

２)の①式に各数値を入れて､エクセル等を利用して eGFRcreat(mL/分)＝３３．１となりました。eGFRcreat(mL/分)が Ccr とほぼ同値としますと、添付文書の用法用量に関する使用上の注意より、クレアチニン・クリアランスが 60＞Ccr＞30 では１回 20mg を１日１回か、１回 10mg を１日２回となっていますから、1 日 40mg では過量投与で副作用の頭痛が出ていた可能性が考えられました。

**<u>(2)腎障害時の投与量は？</u>**

ある人が腎障害時の薬物量を決めるための投与量補正指数 G というものを定義しました。Giusti-Hayton 法というのだそうですが、健常者の投与量に G を掛ければ良いというものです。

$$\text{Dose(腎障害)}=G\times\text{Dose(健常者)} \qquad \text{・・・②式}$$

G は以下のような式になります。

$$G=1-fu\times\left(\frac{Ccr(\text{健常者})-Ccr(\text{腎障害})}{Ccr(\text{健常者})}\right) \qquad \text{・・・③式}$$

fu は尿中未変化体排泄率、Ccr(腎障害)は腎障害の Ccr、Ccr(健常者)は健常者の Ccr

式の意味：（ ）内は、腎排泄能の低下した分の割合を現わす。それに fu をかけることで初めの投与量に対してどれだけが腎で排泄不能になるかがわかる。それを１(健常な状態の肝・腎の排泄能)から引くことによって、現状の全体(肝と弱った腎)の排泄可能な率を知ることができる。

**<u>(3)患者Ａさんの eGFRcreat(mL/分)＝３３．１の事例ではどうなるか？</u>**

ここでも Ccr は eGFRcreat と同等と考えて、健常者の eGFRcreat を１００とします。

ガスター内服の未変化体排泄率は前 105 号より、０．９５とします。各々を③式に代入して、

$$G=1-0.95\times\left(\frac{100-33.1}{100}\right)=0.364$$ となり、これを②式に代入して、

投与量（腎障害）＝G×投与量（健常者）＝０．３６４×１日量４０mg≒**<u>１５ｍｇ</u>**

☛ガスター錠は１０mg 錠と２０mg 錠の二種類しかありませんから、ちょうど中間のいやな値１５mg が算出されてきました。散剤で対応する手もありますが、とりあえず効果減弱も気になるので、少し量は多めですが２０mg 錠を１日１回１錠で様子を見るというのではいかがでしょうか？(という疑義照会になります）。添付文書の用量設定とも一致する結果をだせました。

## 105）腎機能低下と副作用の発現（１）　（2012 年 11 月 27 日）

１０月末に新潟市で第２２回医療薬学会が開催されました。いくつかの講演に参加しましたが、腎障害と薬物との関連項目が多い印象がありました。９月に開催された日本薬剤師会学術大会に参加した人も腎障害と薬物関連が多い印象があったと感想を言っていました。

体内に入った薬物は主に肝臓(代謝、胆汁排泄)と腎臓(糸球体ろ過、尿細管分泌)で体外に排出されます。従って、二つの臓器に障害がでて、機能が低下してくると、薬物が体外に排泄されにくくなり、薬理活性を持った薬物が体内に蓄積され、副作用が発現しやすくなります。

肝臓はある程度損傷を受けても肝細胞自体の再生能力なども備わっており代償機構が働き、程度問題ではありますが、薬物の副作用に影響を与えにくいとされています。一方の腎臓は糸球体のろ過機能が損傷を受けると、そのまま腎排泄に影響が出てきて薬物の副作用が発現しやすくなると言われています。

腎機能が落ちてきている高齢の患者さんの比率の多い昨今ですが、腎臓で薬理活性を持ったまま排泄されやすい薬剤を使用している患者さんへの服薬指導には一工夫が必要でしょう。

普段の業務の流れの中で、どこでそれを生かすべきか？各薬局で取扱いのあるレセプトコンピューターでは局内用薬品を登録するシステムのあるものが多いと思いますが、そこに腎消失型の薬剤の脇に「腎」とでも記載して、指導時に注意を喚起するという手もあるかと思います。

ここでは腎臓で活性型で排泄される薬剤の基本的な事柄について復習してみたいと思います。

### 1.腎消失型薬剤とは

①薬理活性をもった未変化体が、そのまま腎臓から多く排泄される薬剤

②肝臓などで代謝を受けて、薬理活性をもった代謝物が、腎臓から多く排泄される薬剤

③薬理活性をもった未変化体と活性代謝物が両方とも腎臓から多く排泄される薬剤

以上のようなケースが考えられると思います。

☛一方で、肝消失型薬剤とは、肝臓で代謝を受けて大部分が薬理活性を失う薬剤（その後、腎で排泄されようが、胆汁で排泄されようが、肝消失型とされる）となります。

### 2.腎消失型薬剤を知る方法

①添付文書の「用法用量に関連する使用上の注意」で腎機能程度別（たとえばクレアチニンクリアランス）に用量が定められている薬剤

②添付文書の「腎障害患者に禁忌」や「腎障害患者に慎重投与」で、その理由が薬物血中濃度の上昇との記載がある薬剤。

③添付文書の「薬物動態」の「排泄」の項目で、「尿中未変化体排泄率」が、概ね０．７～１．０である薬剤

### 3.尿中未変化体排泄率(fu：urinary excretion of free drug)とは

前項の①と②は表現としても明らかに腎障害時には不都合だと分かるので、ここでは③尿中未変化体排泄率について簡単に紹介します。尿中未変化体排泄率とは、投与された薬物がどの程度の比率で未変化体のまま腎から排泄されて尿の中に残っているかを示したものです。

薬理活性をもった未変化体が尿に残る量が多ければ多いほど、その薬剤は腎からの排泄依存度の高い薬剤ということになり、腎臓が障害を受けると排泄にも障害を受けて血液中に残る薬剤が多くなるという結果になります。この尿中未変化体排泄率は下記の式で表現できます。

$$fu=\frac{\text{尿中の未変化体薬物量}}{\text{投与された薬物量}} \qquad \cdots\cdots(1)$$

添付文書ではこの値が％表記されている場合もありますが、この値が概ね０．７～１．０（７０％～１００％）であれば、大部分が腎で消失するので腎消失薬剤と考えて良いというわけです。

ちなみに、fu＝０．０～０．３を肝消失型、fu＝０．４～０．６を肝・腎両消失型とみなしておきます。

**4.尿中未変化体排泄率の落とし穴？**

尿中未変化体排泄率を取り扱う上で、注意すべき点は(1)式の分母の「投与された薬物量」のところです。今知りたいのは実際に血液の中に入っている未変化体の薬剤がどれだけ尿中に排泄されるかです。従って、静脈注射のように、そのまま血液内に投与される場合は、素直に添付文書に記載された数字を信じれば良いのですが、内服薬の場合は投与された量の内、どれだけが実際に血液内に入っているかが問題になってきます。つまり、吸収率やバイオアベイラビリティが問題となるわけです。判断基準とする真の尿中未変化体排泄率を fu(真)、添付文書上の尿中未変化体排泄率を fu(添)、吸収率をＦとすると、我々の知りたい内服薬の真の尿中未変化体排泄率は以下になります。

$$fu(真)=\frac{\text{尿中の未変化体薬物量}}{(\text{投与された薬物量})\times F}=\frac{fu(添)}{F} \quad ・・・・(2)$$

※添付文書に活性代謝物の尿中排泄率も併記されていれば、それも加えた数字で判断します。

※添付文書に単に尿中排泄率と書いてある場合は、非活性代謝物も込み込みの可能性があるので注意しましょう（放射活性物質で追跡してあるのも要注意です。代謝物となったものを追いかけている可能性がないかを判断します）。

※吸収率Ｆとしましたが、添付文書にはほとんどその記載を見かけません。その場合は、インタビューフォーム（以下、IF）を見ます。しかし、そこにも書いていない場合も多いです。

**5.尿中未変化体排泄率を添付文書で実際に見てみると**

①ファモチジン（ガスター®）　　☛H2 ブロッカーはプロテカジンを除き腎消失型

用法用量にクレアチニン・クリアランス別の用量設定あり。静脈注の fu；57.8～96.4%、経口 fu；21～49%。IF より F＝37%。fu(真)=(0.21～0.49)÷0.37＝0.57～1.32≒0.95（腎消失型）

②カンデサルタン・シレキセチル（ブロプレス®）

経口 fu；添付文書では活性代謝物カンデサルタンと非活性代謝物 M-Ⅱの総和として記載。IF より活性代謝物のみでは 10%。IF より F=42.3%。fu(真)＝0.1÷0.423＝0.24（肝消失型）

添付文書で肝障害時での用量注意あり。腎障害時は本剤自身による腎機能低下への注意あり。

③トラムセット配合錠(トラマドール、アセトアミノフェン)

経口 fu；トラマドール；18.2～20.3%、トラマドールの活性代謝物；9.4～14.8%。アセトアミノフェン；2.5～3.3%。F（IF より）：トラマドール、アセトアミノフェンともほぼ 100%。

- **トラマドール**(活性代謝物も含める)fu；0.276～0.351(肝・腎消失に近い)。トラマール®(ﾄﾗﾏﾄﾞｰﾙ単体製品)の添付文書：慎重投与（腎障害又は肝障害のある患者。高い血中濃度持続）
- **アセトアミノフェン** fu；0.025～0.033（肝消失型）。カロナール®(ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ単体製品)の添付文書：重篤な肝機能障害・腎機能障害に対して禁忌（重篤な転帰☛各臓器への毒性効果への注意）、肝障害・腎障害への慎重投与（各臓器機能の悪化への注意）
- CKD(慢性腎臓病)診療ガイド 2012 年版によると、トラムセット配合錠はクレアチニン・クリアランスが 50mL/分以下の場合は腎機能正常者の５０％まで減量との記載がある。

次回は、腎機能を示す値クレアチニン・クリアランスや糸球体ろ過量の解釈と適切な薬物投与量の設定の背景について復習してみたいと思います。

## 104）無意識下の監査　（2012 年 10 月 12 日）

いくつかの薬局で緑内障の学習会をした際に眼の構造について、少しだけ触れました。その際、「網膜にちらばる視神経線維が集束されて眼外に出る部位を視神経乳頭という」という話をしたはず？ですが、まずは、それから後の視神経は、どうなっていくかというお話です。

集束された視神経は視床の手前で神経が交叉します。視神経の場合は他の神経と異なる交叉をします。どう言うことかというと、左右両眼の左側の神経線維の情報（つまり右方向が映る視野）が、すべて大脳の左後頭葉の視覚領域に情報が投影されます。逆に左右両眼の右側の神経線維の情報（つまり左方向が映る視野）は、すべて大脳の右後頭葉の視覚領域に情報が投影されます。

通常、左側の脳に障害が起きると右側の腕や足に障害が起きたりしますが、眼の場合は、左側の後頭葉の視覚領域に障害が起きた場合には、両眼とも見えるのですが右方向だけが見えない半盲状態となります。たとえば脳梗塞などで左の視覚領域だけに障害が起きると右側方向だけが見えないという状態になる場合があるということです。

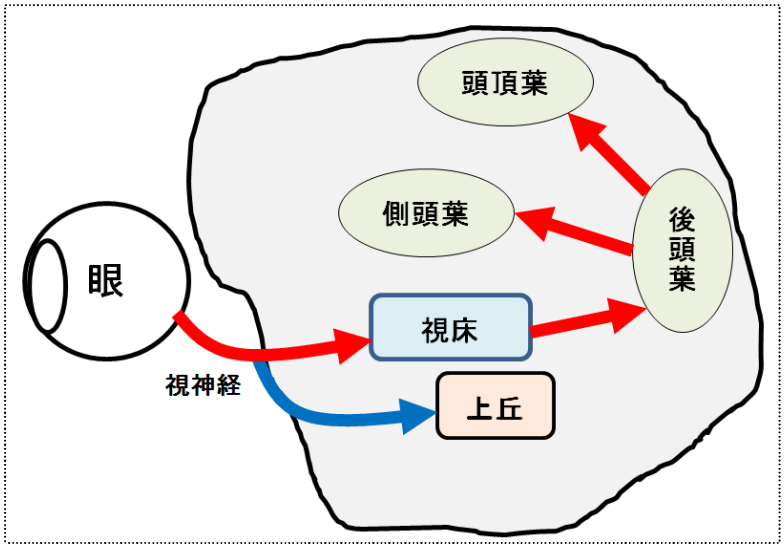
話はさらに続きます。後頭葉の視覚領域に、ある物の情報が投影されても、それが何なのか、またどのような状態になっているのかまでは認識できないそうです。後頭葉の情報が、さらに側頭葉や頭頂葉に伝わって初めて、見ている物が何で、どういう動きをしているのかが認識できるそうです。ちなみに側頭葉で「何を見ている」か、頭頂葉で「それがどんな状態」かを認識しているそうです。

さらにそれらの情報を統合して判断し、運動神経などに信号を伝達して様々な反応を起こしていくわけです。

これらの一連の流れを野球にたとえてみましょう。ピッチャーがボールを投げました。白いボールが丁度打ち頃のコースに来るのが見えます。そして、バッターは打てると判断してバットを振ります。

時速１４０Ｋｍの早いボールだとピッチャーからバッターまでの距離が１８．４４ｍなので、ピッチャーの手からボールが離れてバッターの所にボールが来るまで計算上約０．５秒の時間がかかります。

一方で、眼にボールの映像が飛び込んで来て視神経を伝わり、それをどうするかを判断するまでも同じく約０．５秒かかるそうです。実際にボールを打とうとしてバットを振った時には時すでに遅いということで、必ず振り遅れの空振りになるのが道理です。剛速球を打てるのは、ピッチャーが投げた瞬間にバッターがボールがどこにくるか予想してバットを振っているということにもなります。これが通常の眼の神経の感覚でしょう。




ところが、視神経は視床に行く手前にも神経が分かれて到達する「上丘」と呼ばれる部位があるそうです（右図）。後頭葉の視覚領域というのは大脳皮質にある部分で生物進化でもかなり後から形成された部分に相当します。ところが「上丘」は脳の内部の方、つまり生物進化の中では古くからある原始的な領域にあるそうです。視神経の情報が「上丘」に来ても、ここでは、もはや映像としては投影されません。しかし、なんらかの感覚として感じている可能性があります。「動物的な勘」とか「第六感」というやつかもしれません。どんな剛速球でも打てる人はこの「上丘」の利用が発達している人かもしれません。という話の前提で、やっと本題

に入ります。

薬剤師は安全安心な薬物療法を患者さんに届ける使命があります（憲法上では、第２５条に示されている国に代わって行う薬剤師の義務ということになります）。そのため日夜、安全に気を配りながら業務を実施しているはずです。

さて、調剤や監査をしていて、皆さんは何気にふっと「あれっ。何か変かな？」と思ったことはないでしょうか？そういう時って、やはりどこかが間違っていたりしませんか？私にはそういう経験が何度かあります。そのような時は往々にして自分の集中力が途切れている時かもしれません。この時に威力を発揮するのが「上丘」ではないか？これは「無意識下の監査システム」では無いだろうか？

決められた監査のシステムを厳守し、安全性に務めるのは基本ですが、その上でも「何か変！？」と思ったら、監査システムがあるから素通りというのではなく、再点検してみるのも安全確保で重要なことではないかと思うのです。

参考資料：池谷裕二著；進化しすぎた脳「ブルーバックス」，講談社（2007 年）

## 閑話休題＊＊＊「かんさ」の漢字は「監査」なのか「鑑査」なのか？

私が薬剤師になりたての３０数年前、勤務していた病院の「かんさ印」の文字は「監査」でした。それが近年、いろいろな雑誌を見ても「鑑査」という文字になってきています。どちらが正しいのでしょうか？誰かが統一してしまったのでしょうか？詳細は不明ですが、私なりに調べてみました。

広辞苑によると「監査」とは「監督し検査すること」とあります。一方で「鑑査」とは「しらべて適否・優劣をめききすること」とあり、「鑑定する」という意味でもあるようです。

さらにインターネットのウィキペディアでは「監査」とは、会計監査、内部監査などという言葉に使用されているように「ある事象・対象に関し、遵守すべき法令や社内規程などの規準に照らして、業務や成果物がそれらに則っているかどうかの証拠を収集し、その証拠に基づいて何らかの評価を行い、評価結果を利害関係者に伝達すること」になります。

一方で、インターネットのデジタル大辞泉では「鑑査」とは「調べて見わけること。事物を検査して、その優劣、適否、真偽を見定めること」とあります。いずれも広辞苑の意味と大差は無いと思えます。そこで、「監査」と「鑑査」の国語辞典的な意味合いを理解した上で、調剤における「かんさ」の実態はどうか？を考察してみましょう。

「かんさ」は、処方箋の内容自体が妥当かどうかをみる「処方かんさ」と処方箋の内容通りに調剤が実施されたかという「調剤かんさ」と大きく二つに分けられます。

「処方かんさ」は、健康保険法や添付文書の内容に遵守しているかどうかをみて、不適切な事項があれば評価をして、発行元の医療機関に伝達するわけですから、「処方かんさ」の「かんさ」は「監査」に相当します。一方、「調剤かんさ」は、処方箋通りに薬が正しく調剤されているかの真偽を見定めることに他なりません。ですから「調剤かんさ」の「かんさ」は「鑑査」と言ってよいかもしれません。

ということで薬剤師業務における「かんさ」は「鑑査」と「監査」の双方を組み合わせたものである・・・との結論になりました。この際、どちらを使用しても良いのではないかということでしょうか。

（終わり）

## 103）ヘルペスウイルス用薬はメニエール病に効果があるのか？　　（2012 年 9 月 26 日）

ある薬局で、メニエール病の患者さんが「札幌にいる医師がバルトレックス®がメニエールに効果があるというので処方してくれるらしいのだが、近所でそれを処方してくれる医師はいるだろうか？」という質問をしてきたそうです。その時は『一般的な治療法ではないし、適応外になるので通常の医療機関では処方してもらえないです』と回答したそうです。今回はこの話題についてです。

この話題は実は２０００年に週刊誌を賑わしており、また当時開業医であったその医師のホームページに効果が大々的に宣伝されていたそうです。効果については８５％という数字も出ていたようです。

しかし、当時も現在も医学界(たとえば、日本めまい平衡医学会)では、ヘルペスウイルスがメニエール病の主たる原因であるという証拠はないという立場をとっており、バルトレックスを始めとする抗ウイルス薬の使用については否定的な見解を出しています。

以下、特記しないかぎり京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科のホームページより引用してみます。

**1. メニエール病とは**

①回転性めまい、②難聴、③耳鳴りが連動して起こるもので、一回のめまい発作が約３０分から６時間程度続く。そのようなめまい発作は不定期に繰り返し、往々にして精神的ストレスや過労時が発作の誘因となります。

**2. メニエール病の病因**

原因についてはまだ結論がでていない。患者の内耳では、内リンパ腔という部分が拡大し水腫を引き起こしている症状が見られるので、この症状が原因でメニエール病に特徴的な症状が起こるという点では殆ど異論は無いそうです。しかし、この内リンパ腔の水腫が何故おこるのかは不明で、①内耳の前庭水管の発達異常、②後半規管後部の乳突蜂巣発育不全、③アレルギーの関与、④内耳組織への自己免疫、⑤ヘルペス等のウイルス感染、⑥内耳の血流不全など様々な可能性が上げられています。⑤のヘルペス感染原因説が正しければ、抗ヘルペスウイルス薬は有用ということにはなりますが、あくまでも可能性の１つであり、エビデンスは確立していない（否定しきっていない立場か？）。

**3. メニエール病の治療**

原因がはっきりしていませんので、メニエール病の根本的治療法を確定することはできていません。結果として内リンパ水腫があるのは、ほぼ確かであるため、多くの場合、内リンパ圧を下げる利尿薬（たとえば、イソバイド®）が有効とされています。めまいには有効とされていますが、耳鳴や聴力の長期成績については有効率が低いとする報告が多いそうです(今日の治療指針 2011 年)。内服以外にも手術治療が実施されています。

①内リンパ嚢開放術、②前庭神経切断術、③迷路破壊術などがあるそうです。①は長期的にみるとめまい発作の再発率は少なくなく、有効率は７０～８０％、②と③は有効率が高く９５％以上の例でめまいは完全に止まるそうですが、③の手術は聴力が温存できないため、京都大学では②の手術を主に行っているそうです。

最近ではゲンタマイシン鼓室内注入術というのもあるそうで、これはアミノグリコシド系の抗生物質であるゲンタマイシンが内リンパ液を産生する細胞を障害し、内リンパ水腫を改善するという機序を利用した方法だそうです。但し、聴力低下を伴う副作用を生じることもあるので有用性が危険性を上回る時のみに用いられるようです(今日の治療指針 2011 年)。

**4. メニエール病のヘルペスウイルス原因説について（日本めまい平衡医学会の見解）**

ヘルペスウイルスは初期感染後、知覚神経に沿って神経節細胞に移行し、細胞質内にＤＮＡの形で潜伏感染します。そして疲労や外傷、免疫低下等を原因にして再活性化し口唇ヘルペスなどの症状を引き起こします。もしヘルペスウイルスが内耳にある前庭神経節や内リンパ嚢に潜伏していれば、再活性化

に伴いメニエール病の症状に似た症状を発症する可能性があります。しかし、これらは推論であって確たる証拠があるわけではなく、更に、すべてのメニエール病の患者の状況を説明しきれないという見解です。抗ウイルス剤はヘルペスウイルスが再活性化している時に効果を発揮します。それを踏まえると、メニエール病の治療薬としての位置付けは、ウイルスの再活性化に伴い起こるめまいの発作を軽減することはできてもウイルスが鎮静化した後は効果がなく、将来起こるであろう再活性化の阻止には使えない薬剤ということになります。

◆いずれにしても最近よく言われている症例の集積、無作為抽出による二重盲検試験の症例報告などを基にしたエビデンスには乏しい治療法と言えるのではないでしょうか？最初のマスコミ出現から１２年を経過した現在も確たるエビデンスが出現していないというのは、本当に効果がないのか、意識的に医学界が封じ込めているのか（封じ込める意味はないと思いますが・・・）。

◇メニエール病に伴うめまいや耳鳴に悩ませられる患者さんにとっては、ヘルペスウイルス説での抗ウイルス薬の利用はワラをもつかむ気持ちになるのかもしれません。効果の出る人もある程度いるかもしれません。しかし、４）の最後の方の文章にもあるように抗ウイルス薬は再活性化後に潜伏してしまった後のウイルスには効果がないので、次の発生予防薬や根本的治療薬にはなりえない薬ということになります。

◆いろいろとインターネットで利用者の記事も出ていますが、どうも劇的に効果があったという見解は少ない印象があります。現段階では治療効果に対するエビデンスも低い療法であり、効果があったとしても一時的であり積極的にお奨めできるほどの根拠がない療法の印象があります。

◇ですから「メニエール病にバルトレックス®を処方してくれる医者を近所で知らないですか？」と尋ねられても『一般的な療法ではないし、適応外になるので、通常の医療機関では処方してもらえないです』と冒頭の薬剤師が回答されたように答えるのでよろしいかと思うわけです。

☛メニエール病の中でヘルペスウイルス原因との確定診断技術が確立され、それらの人に抗ウイルス薬を投与すれば劇的に治るなんていうエビデンスが将来的に出てくることだってあり得るかもしれないというのは否定しませんが。

**５）個人輸入でバルトレックスを手に入れる**

以上のように医者が薬を処方してくれないとなると、個人輸入に手を出す人も出てきます。最後にどこまで**個人輸入**ができるか簡単に触れておきましょう（**厚生労働省のホームページ**の記事より）。

◆一般の個人が自分で使用するために輸入(いわゆる個人輸入)する場合(海外から持ち帰る場合を含む)には、原則として地方厚生局(厚生労働省の地方支分部局)に必要書類を提出して営業のための輸入でないことの証明を受ける必要があります。

◇しかし、以下の範囲内については特例的に、税関の確認を受けたうえで輸入することができます。当然この場合、輸入者自身が自己の個人的な使用に供することが前提ですので、輸入した医薬品等を、ほかの人へ売ったり、譲ったりすることは認められません。ほかの人の分をまとめて輸入することも認められていません（バルトレックス®などは以下の処方箋薬に相当）。

| | |
|---|---|
| ①外用薬（毒薬、劇薬、処方箋薬を除く） | 標準サイズで１品目２４個以内 |
| ②毒薬、劇薬、処方箋薬 | 用法用量からみて１ヶ月分以内 |
| ③上記以外の医薬品・医薬部外品 | 用法用量からみて２ヶ月分以内 |

☛但し、麻薬および向精神薬、覚せい剤・覚せい剤原料は輸入できない。

☛万一、重大な副作用が発症したとしても「副作用救済制度」の対象にならない。

## 102）ニューキノロン系抗菌剤と栄養剤との併用について　（2012 年 9 月 5 日）

ある薬局の薬剤師からの質問でした。彼女自身もメーカーに依頼し文献などを取り寄せて、ある一定の結論は出ていたのですが、改めてニューキノロン系抗菌剤（以下、ＮＱと記す）と金属イオンとの相互作用について考察したいと思います。

今回の質問の内容は、栄養剤の中にもマグネシウム、カルシウムなどＮＱとキレート形成をして吸収を阻害する成分が入っているが相互作用でその注意などが喚起されていない。併用しても大丈夫なのだろうか？というものでした。

### ①経口・経管栄養剤とＮＱとの併用は、製品の種類によって影響が出る可能性がある

メーカーが提出してきた文献[1)]は、ジェニナック錠(潰したもの)と海外の栄養剤である Osmolite®を併用した場合にジェニナックの吸収がどうなるかを見たものでした。当該栄養剤は日本製と同様に総合栄養剤なので、ＮＱと反応性のあるマグネシウム、カルシウム、鉄などを当然のように含んでいます。

結果は、ＡＵＣとＣmax の比をみた場合にその９０％信頼区間が、有意差をもたらさない範囲内に収まっているという結論で併用しても問題は無いとするものでした。

しかしながら、同文献中での記載で、シプロフロキサシン(ｼﾌﾟﾛｷｻﾝ®)は栄養剤 Jevity®や Ensure®では吸収率が下がり、栄養剤 Fresubin®では影響がでない。オフロキサシン(ﾀﾘﾋﾞｯﾄﾞ®)は Ensure®と併用すると吸収率が下がる。トロバフロキサシン(日本未発売)は Osmolite®と併用しても影響されない。ガチフロキサシン(日本では内服薬は製造中止)は Promote®や Jevity®と併用しても影響をうけない。というようにＮＱの種類と栄養剤の種類の組合せによって吸収率に差がでる場合があるようで、一定の評価ができないというのが結論となりそうです。今回報告のあったジェニナック錠にしても他の栄養剤ではどうなるかまでは検討されていませんでした。

### ②ＮＱとキレート形成する金属イオンについて

・ここで、ＮＱとキレートを形成する金属イオンについてまとめておきましょう。添付文書上でＮＱとキレートを形成する金属イオンもしくは陽イオンはアルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛、セベラマー、ランタンの７種類が記載されています（下表：平成 24 年 8 月 15 日現在）。

ニューキノロンの相互作用

| 商品名 | ジェニナック | グレースビット | アベロックス | クラビット | オゼックス | バレオン<br>ロメバクト | シプロキサン | タリビッド | バクシダール |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般名 | ｶﾞﾚﾉｷｻｼﾝ | ｼﾀﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾓｷｼﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾚﾎﾞﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾄｽﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾛﾒﾌﾛｷｻｼﾝ | ｼﾌﾟﾛﾌﾛｷｻｼﾝ | ｵﾌﾛｷｻｼﾝ | ﾉﾙﾌﾛｷｻｼﾝ |
| 回数/1日 | 1 | 1～2 | 1 | 1 | 2～3 | 2～3 | 2～3 | 2～3 | 3～4 |
| ｱﾙﾐﾆｳﾑ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○(ｽｸﾗﾙﾌｧｰﾄ含) | ○(ｽｸﾗﾙﾌｧｰﾄ含) | ○ | ○(ｽｸﾗﾙﾌｧｰﾄ含) |
| ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ｶﾙｼｳﾑ | ○ | ○ | NE(影響無) | NE | ○ | ND(データ無) | ○(牛乳含) | ｸﾗﾋﾞｯﾄ参考 | ○ |
| 鉄 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ND | ○ | ○ | ○ |
| 亜鉛 | ○ | | ND | NE | | ND | | ｸﾗﾋﾞｯﾄ参考 | |
| ｾﾍﾞﾗﾏｰ、炭酸ﾗﾝﾀﾝ | | | | | | | ○ | | |

・前表に示したように、今回、添付文書を調査した９成分のＮＱの内、アルミニウムとマグネシウムはすべてのＮＱに併用注意との記載があります。以下、鉄が８成分、カルシウム５成分、亜鉛、セベラマー、ランタンが１成分となっています。

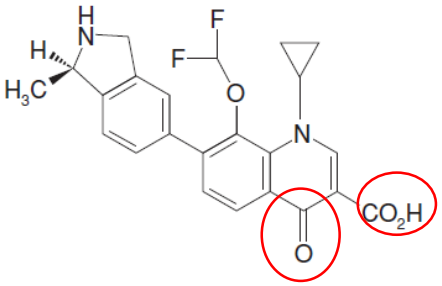
※網掛け部は添付文書での記載のない金属イオンですが、各メーカーに確認をして、NE:No effect は臨床的、実験的にも影響無し、ND:No data は臨床ならびに実験ともに報告無しという意味です(2012 年 8 月現在）。また単なる網掛け部分のメーカーへの確認は行っていません。

※アベロックスと亜鉛の報告は上がっておらず、吸収阻害される可能性を否定できません。

※クラビットと亜鉛はキレート形成するも結合力が弱く動物での吸収性で問題なしとのこと。

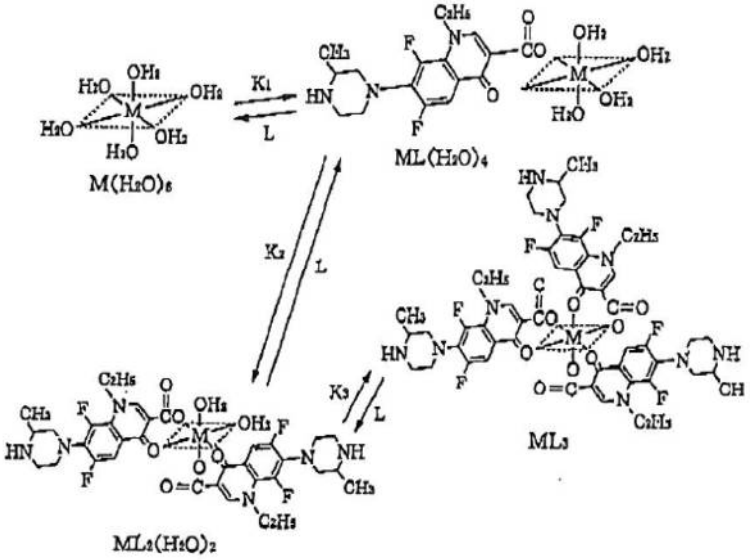
※バレオンでは Ca, Fe, Zn の報告は上がっておらず、また実験等もしていないのでキレート形成し吸収が阻害される可能性は残されています。

**③キレート形成について**



・金属イオンの正電荷に対して、一般には非共有電子対（たとえば、N、O、F等が有する）が配位してキレートを形成しますが、複数のメーカーに照会したところ、金属イオンに配位するＮＱの原子は３位のカルボキシル基の酸素と４位のカルボニル基の酸素(右上図：ジェニナックの○位置)になります。

・実際のキレート形成様式を示したのが右図です[2)]。当初、水分子と配位している金属イオン(左上)が、ＮＱと配位する様子を模式的に示したものです。第一段階のキレート結合として３位のカルボキシル基と４位のカルボニル基の酸素の非共有電子対部分が２分子の水分子と置き換わり１価のキレート結合をし(右上)、さらに２分子のＮＱ(左下)、３分子のＮＱ(右下)とキレートして難溶性の錯体化合物を形成します。




・各ＮＱは共通のカルボキシル基とカルボニル基を有しますが、他の側鎖の違いからくる立体構造の差によってキレート形成しやすさに相違がみられるのかもしれません。

・金属イオン１個に対してＮＱ分子の１個～３個がキレートに関与しているので、キレート形成の相互作用を考える上で、薬剤分子と金属分子の数としての比較(モル比)が考察に必要と考えられます。

・そこで、ＮＱとしてジェニナック錠を例にとり、金属イオン製剤との 1 回服用量あたりのモル数(前の表の右列)での比較をしたものが前の表になります。表では mmol でしか表現していませんが、ジェニナックの分子数を１とした場合、それぞれの金属イオンの数は２倍～１４倍近くにまでなっていま

| 商品名 | 含有成分および量 | １回量 | １回量当りのモル数 |
|---|---|---|---|
| ジェニナック錠 | メシル酸ガレノキサシン水和物 | 507.06 mg | 0.94mmol |
| マーロックス懸濁用　　１ｇ当り | 酸化アルミニウムとして 224 mg<br>水酸化マグネシウムとして 400 mg | 1.2ｇ | 142 mg Al⇒5.3mmol<br>202 mg Mg⇒8.3mmol |
| アドソルビン | 天然ケイ酸アルミニウム(MW282) | 1ｇ | 191 mg Al⇒7mmol |
| 酸化マグネシウム | 酸化マグネシウムとして | 0.5ｇ | 301 mg Mg⇒12.4mmol |
| 乳酸カルシウム | 乳酸カルシウム５水和物として | 1.0ｇ | 130 mg Ca⇒3.3mmol |
| 牛乳 | 普通牛乳 100ｇ当り 110 mg Ca | 180mL | 198 mg Ca⇒5mmol |
| フェロミア錠 | １錠中鉄として 50 mg含有 | 100 mg | 100 mg Fe⇒1.8mmol |
| ホスレノール錠 | 炭酸ランタン 500 mg錠 | 500 mg | 262 mg La⇒1.9mmol |

す。つまり理論上は同時服用した場合には、すべてのジェニナック錠の分子がキレート形成をして、ＮＱの消化管吸収は１００％阻害されることになってしまいます。

・実際には食後での使用のため、金属イオンが既に胃の中にあった他の食品成分と結合したり、すべての金属イオンが遊離しないなどの諸条件が加わるため、すべてのＮＱがキレート形成するわけではなく１００％吸収阻害にはなっていないと思われます。

・以上、数での比較は、少なくとも添付文書上で併用注意のある金属イオンについては２時間以上服用をずらすなどの対策は講じるべきという理論上の根拠になると思われます。

**④再び、ラコール®など栄養剤や食事との関係について考える**

・ラコール®やエンシュアリキッド®にはＮＱとの併用に関する注意記載はありません。だからこそ、今回のような質問が出てきたわけです。栄養剤は恐らく食事としてみなされ、ＮＱも一般的には食後に投与される場合も多いことから、注意も向けられていなかったとも考えられます。

・しかしながら、１項でも示したように栄養剤によっては同時投与で影響の出る場合も考えられます。そこでラコール®の成分から２価金属イオン成分部分を取り出し、前項と同様にＮＱの分子数に対する金属イオンの分子数を比較してみようとしたものが次の表になります。

右列には厚生労働省が推奨する１日量“(　)内”から算出した１回分あたりの金属イオンの数“「　」”を示してあります。これは一般の食事のモデルとしたもので食後投与でＮＱに与える影響はないかの指標としてみました。

**【ラコールの２価以上のミネラル分（２００mL 中）】**

| ミネラル分 | 含有量 | モル数 | 厚労省 H12 年～H16（１日推奨量）「1 回分」 |
|---|---|---|---|
| カルシウム | 88 mg | 2.2mmol | 650 mg（16.3mmol）⇒「5.4mmol」 |
| マグネシウム | 38.6 mg | 1.6mmol | 315 mg（13mmol）　⇒「4.3mmol」 |
| 鉄 | 1.25 mg | 0.02mmol | 10mg（0.18mmol）　⇒「0.06mmol」 |
| 亜鉛 | 1.28 mg | 0.02mmol | 11 mg（0.17mmol）　⇒「0.06mmol」 |
| マンガン | 0.226 mg | 0.004mmol | 4 mg（0.07mmol）　⇒「0.023mmol」 |
| 銅 | 0.25 mg | 0.004mmol | 1.8 mg（0.028mmol）⇒「0.009mmol」 |

・ジェニナック１回分が 0.94mmol であったことを考えますと、ラコールのカルシウムやマグネシウムの数は２００mL(２００Kcal)の段階で、すでにモル比として約２倍に達していますので、同時投与は何らかの影響を与える予感がします。一方で、相互作用の項目にある鉄や亜鉛の存在率はＮＱの約２％程度に過ぎず、薬剤の投与と異なり臨床上ほぼ影響は無いと思われます。

・厚労省が推奨する量でも１回食事量のカルシウムとマグネシウム量はジェニナックの約５倍量に達しています。これらの量は一般の食事で現実に摂取しているともみなせますし、また食後投与例の多いＮＱは一般の食事では臨床上影響を受けないと考えられている(みなされている？) ことを合わせますと、上記の金属イオン数はＮＱの食後３０分での服用の場合には臨床上問題視されない量と言い換えることもできるのではないでしょうか？

・従って、ラコールの場合も一般の食事と同等と考えると、ほぼ１回の食事相当カロリー数の６００mL(本表の３倍量)を経口的に摂取後３０分にジェニナックを投与しても問題がないという話になってきます。

・添付文書に記載のあるアルミニウムに関してですが、ラコールはアルミニウムを含有していません。一般の食事では、通常１日あたり３～５mg(0.11～0.19mmol)程度が含まれているとの報告があります(パン食が多い人はベーキングパウダーに含まれるアルミニウムのため更に多くなるそうです)。通常

の食事量(１回量として0.04～0.06mmol)の場合、ジェニナック分子数の５％程度にしかなりませんから、一般の食事でのアルミニウムの影響も全く無いと考えてもよさそうです。

**⑤金属イオン併用注意と栄養剤・食事での考察の矛盾について**

・１回服用あたりの金属イオン原子数がジェニナックの分子数より多いにも関わらず、３項での薬剤併用での考察結果と４項での栄養剤・食事での考察結果では相反する結論を出しています（⇒３項の結果を信じると一般の食事やラコールでもＮＱの吸収が阻害され、一方で４項の結果を信じるとＮＱと金属イオンを含む医薬品の併用は少なくとも３０分ずらせば臨床上問題がない可能性がでてきます）。

・３項と４項での明らかな違いは、３項は「ＮＱと金属イオン製剤の食事３０分後の同時服用」、４項は「金属イオンを含む食品摂取３０分後のＮＱの単独服用」という違いです。そこで下記のような仮説を立ててみました。

３項：ＮＱと金属イオン製剤が同時に服用されると、ほぼ同時に胃に達するため、錠剤が崩壊後に相互に反応しやすい環境にあり続けＮＱは吸収阻害を受けるレベルにまで達している。一方で先行している食事中に含まれる金属イオンは、胃の中で食品中に含まれる様々な物質が既に金属イオンと何らかの反応をしており、食後３０分後に胃に到達したＮＱと反応しうる金属イオンの数が限られて、ＮＱの吸収を明らかに阻害するレベルにまで達しない。

４項：食品中の金属イオンは胃の中で、食品中に含まれる様々な物質が金属イオンと何らかの反応をしていると考える（前掲）。食後３０分に投与されたＮＱが胃に到達した時には、既にＮＱと反応しうる金属イオンの数が限られており、ＮＱの吸収を明らかに阻害するレベルにまで達しない。従って一般食事の影響はあまり無いと考えられる。栄養剤は一般食事と異なり純粋な成分から出来ているため、よりＮＱと反応しやすい状況下にあり栄養剤によっては同時投与でキレート形成を無視できない場合がある。

**⑥結　論**

以上、理論的な考察を続けましたが、ニューキノロン系抗菌剤と栄養剤の併用について以下のような取扱いが妥当ではないかと思いました。あくまで理論的な結論ですから、先の仮説や今回の結論を実証するために研究が始まるのでしょうが、私の話はここまでで終わりです。

**①ＮＱと金属イオン製剤との同時併用は、ＮＱの吸収を阻害するため２時間程度ずらして服用する（これは従来通りの話）。**

**②ＮＱと栄養剤との併用は種類や組合せによっては吸収阻害を受ける可能性を否定できないので、栄養剤を経口的に摂取した場合は、食後投与と同じ感覚で、栄養剤摂取した少なくとも３０分後にＮＱを服用した方が安全であろう。**

**③経鼻など経管的に栄養剤を投与する場合は持続的な投与になるため、なるべくＮＱと栄養剤が同時に存在しないように、ＮＱをまず投与してから３０分後に栄養剤の持続的投与を開始した方が安全であろう。もしくは栄養剤の持続的投与終了後３０分にＮＱを投与し、ＮＱ投与後３０分以上は間隔をあけて次の栄養剤投与を開始する。**

**【参考資料】**

１）Gopal.K.et.al:Drug R D:8(1),43-50(2007)

２）伊藤由紀ほか：医薬ジャーナル,Vol37,No.12,p.3598-3603( 2001)

３）資料提供、情報提供を頂いたメーカー

バイエル薬品、第一三共、アボットジャパン、アステラス製薬

## 101）眼にしみる点眼薬としみない点眼薬の違いは？　（2012 年 8 月 23 日）

今回も、ある薬局を訪問していた時にでた質問です。

患者さんから「緑内障の点眼薬でレスキュラ点眼ではしみるが、ミケラン点眼ではしみない」という話を聞いたのを受けて、プロスタグランジン系点眼薬でしみないタイプのものはあるのでしょうか？というような質問でした。

私が病院時代にインタール点眼液は眼にしみるので、しみないリザベン点眼液も採用してもらえないかという医師からの要望がありました。世の中には確かに眼にしみやすいタイプの点眼薬が存在するようです。

一般論になりますが、点眼薬が眼にしみたり、刺激感を与える要因として、ｐＨ、生理食塩液との浸透圧比、刺激成分(主薬そのものや添加物)などがあると言われています。

多くの点眼薬では希塩酸や水酸化ナトリウムのようなｐＨ調整剤によって中性領域に調整し、眼にしみないような工夫がされています。

しかし、成分によっては中性領域では溶解しないものもあり、そのためｐＨ領域が酸性もしくはアルカリ性に傾いた状態となる場合もあります。

さらに薬効や安定性を維持するために成分や添加物の濃度が高くなり、結果的に浸透圧比が１以上になる製品もあります。

ただ、同じ目薬を使っても、しみる人もいれば、しみない人もいます。目の炎症や体調など、目薬を使う時の状態によっても、違ってくるため、しみる目薬がよい、悪いと、いちがいに言うことはできません。ただ、目に疾患のある人で、点眼後の痛みがひどい時には、医師に相談をするべきでしょう（この一文は参天製薬 HP を参考にしました)。

以上のような一般的な話を基にして今回の事例をみてみます。

涙のｐＨは７．０～７．４とややアルカリに傾いた中性です。この範囲を逸脱する点眼薬を利用すると眼にしみると感じる人が出てくる可能性があります。

**◆第一例◆　レスキュラ点眼液とミケラン点眼液**

添付文書からｐＨの幅や浸透圧比、しみる副作用(刺激感も含む)の頻度を比較してみましょう。

| 製品名 | ｐＨ幅 | 浸透圧比 | 刺激・しみる副作用頻度 |
|---|---|---|---|
| レスキュラ点眼液 | 5.0～6.5 | 0.9～1.1 | 0.1%～5%未満 |
| ミケラン　点眼液 | 6.2～7.2 | 1 | 0.1%～5%未満 |

添付文書だけからは成分そのものがどれだけ眼に刺激感をもたらすかを知ることはできませんが、少なくともｐＨからみると、レスキュラの方が酸性側に傾いており、人によってはしみる又は刺激を感じる可能性があります。

さらに、プロスタグランジン系の緑内障の点眼薬で同様に比較しみたものが次の表です。

| 製品名 | ｐＨ幅 | 浸透圧比 | 刺激・しみる副作用頻度 |
|---|---|---|---|
| レスキュラ点眼液 | 5.0 ～6.5 | 0.9～1.1 | 0.1%～5%未満 |
| トラバタンズ点眼液 | 5.7 | 0.9～1.1 | 5%未満 |
| タプロス点眼液 | 5.7～6.3 | 1.0～1.1 | 5%以上 |
| キサラタン点眼液 | 6.5 ～6.9 | 1 | 5%未満 |
| ルミガン点眼液 | 6.9～7.5 | 1 | 1%～5%未満 |

☛ｐＨの下限で揃えると上の順番になりｐＨだけを比べると、レスキュラ点眼液は刺激感が強そうな印象を受けます。

☛生理食塩液に対する浸透圧比では５剤とも同じと言えますから浸透圧比による刺激感の差は無いと考えてよいでしょう。

☛今回は細かい%までは見ずに副作用の表の頻度で分類しましたが、眼への刺激感やしみるという副作用頻度を見ると、第３番目のタプロス点眼液の５％以上が最も高くなっています。涙液ｐＨに最も近いルミガン点眼液でも頻度的にはレスキュラ点眼液とは変わらないと言えます。ｐＨの違いが刺激感もしくはしみるという副作用に相関的につながるとは言えないのかもしれませんが、これらは、一人の人が５種類の点眼薬を比較した結果ではないので、相関性がないと結論付けるのは尚早かもしれません。

**◆第二例◆　インタール点眼液とリザベン点眼液**

前例と同じように、添付文書からｐＨの幅や浸透圧比、しみる副作用(刺激感も含む)の頻度を比較してみましょう

| 製品名 | ｐＨ幅 | 浸透圧比 | 刺激・しみる副作用頻度 |
|---|---|---|---|
| インタール点眼 | 4.0～7.0 | － | 0.1%～5%未満 |
| リザベン点眼 | 7.0～8.0 | 0.9～1.1 | 0.1%～5%未満 |

－；添付文書に記載なし

☛インタールとリザベンのｐＨの下限を比較すると実に３．０の違いがあります。この違いがインタール点眼液はしみるという医師側の主張の根拠になっていたのかもしれません。但し、副作用の頻度では同じククリに入っていますが・・・

**◆点眼薬の刺激類推表◆**

上記の要領で、主な点眼薬（ジェネリック薬を除く）についてｐＨ幅、浸透圧比、しみる・刺激の副作用頻度、そして防腐剤・保存剤の種類を添付文書からピックアップして下記のようなエクセルの表にまとめてみました。特にｐＨは下限と上限を別列に設定してエクセルでの集計加工がしやすいようにしました。－印は添付文書に記載がないものになります。

| 薬効・適応 | 商品名 | 一般名 | pH下限 | pH上限 | 浸透圧比 | しみる・刺激 | 防腐剤・保存剤 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗アレルギー | アイピナール点眼 | イブジラスト | 5.5 | 7.0 | 1 | 0.1-5% | ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |
| 抗アレルギー | アレギザール点眼 | ペミロラスト | 7.5 | 8.5 | 0.7-0.9 | 0.1-5% | ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |
| 抗アレルギー | インタール点眼 | クロモグリク酸 | 4.0 | 7.0 | - | 0.1-5% | ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ、ｴﾃﾞﾄ酸 |
| 抗アレルギー | エリックス点眼 | アンレキサノクス | 6.8 | 7.8 | - | 0.1-5% | ﾎｳ酸・ﾎｳ砂、ﾊﾟﾗﾍﾞﾝ |
| 抗アレルギー | ケタス点眼 | イブジラスト | 5.5 | 7.0 | 1 | 0.1-5% | ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |
| 抗アレルギー | ザジテン点眼 | ケトチフェン | 4.8 | 5.8 | 0.7-1.0 | 0.1-5% | ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |
| 抗アレルギー | ゼペリン点眼 | アシタザノラスト | 4.5 | 6.0 | 1 | 0.1-3% | ﾊﾟﾗﾍﾞﾝ、ｸﾛﾛﾌﾞﾀﾉｰﾙ |
| 抗アレルギー | パタノール点眼 | オロパタジン | 7.0 | - | 0.9-1.1 | 眼痛(0.5-5%) | ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |
| 抗アレルギー | ペミラストン点眼 | ペミロラスト | 7.5 | 8.5 | 0.7-0.9 | 0.1-5% | ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |
| 抗アレルギー | リザベン点眼 | トラニラスト | 7.0 | 8.0 | 0.9-1.1 | 0.1-5% | ﾎｳ酸・ﾎｳ砂、ｴﾃﾞﾄ酸、ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |
| 抗アレルギー | リボスチン点眼 | レボカバスチン | 6.0 | 8.0 | 0.9-1.1 | 0.7% | ｴﾃﾞﾄ酸、ﾍﾞﾝｻﾞﾙｺﾆｳﾑ |

何か調査の際の参考にしてもらっても良いのですが、最終的判断を下す前に、必ず対象薬剤の添付文書を確認してください。転記ミスもあり得ますので・・・

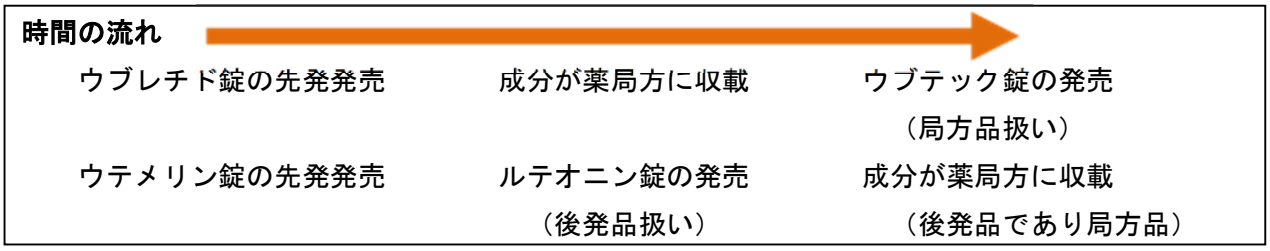
## 100）日本薬局方品と後発医薬品の関係　（2012 年 8 月 13 日）

本ニュース６０(平成２２年１月１８日)で、局方品は後発医薬品にならないが、中には後発医薬品扱いになるものもあるという記事を出しました。今回はその内容の修正版です。

当時の記事と重複しますが、後発医薬品とみなされない医薬品には下記のような分類の医薬品があります（当時はあすか製薬ならびに大正薬品工業の相談室等に確認した内容)。

①１９６７年１０月１日以前に承認された医薬品、②日本薬局方品、③生物学的製剤、④漢方薬、⑤生薬、⑥稀少疾病用薬、⑦不採算算定対象品、⑧GE 薬価＆最低薬価以下の医薬品

当時問題となったのはウブレチド錠の後発薬のウブテック錠が何故、後発薬扱いにならないか？でした。それに対するメーカー側の回答のまとめが下記の図になります。




ウブテック錠はその成分が局方に収載されてから発売されたため局方品であり、後発薬扱いとならないため、後発薬変更可であっても変更するには疑義照会が必要である。

ウテメリン錠は先発薬が発売された後に、後発薬のルテオニン錠が発売された。成分は後発薬が発売された後に局方に収載されたので後発薬かつ局方品となり、後発薬変更可処方せんに対して薬局と患者間で変更が可能である。　以上が当時の結論でした。

今回、ニュース９７号で紹介したリピトール錠の後発薬での記事に疑問を感じた読者がおられました。アトルバスタチン錠は局方収載品であるのに、昨年から今年にかけて発売されている同薬の後発品が後発品扱いとなっているのは先の定義と矛盾しているのではありませんか？というものです。

そこで、今回は日医工の学術に確認を取ってみましたところ、下記のような回答が返ってきました。

**『局方収載品であっても、後発医薬品として取り扱えられる』**

これはかなり以前に取り決められたそうで、当時の大正薬品工業の回答と矛盾するのですが、どうやらこちらの方が真実のようです（「後発医薬品としても取り扱えられる」と言ったところでしょうか)。

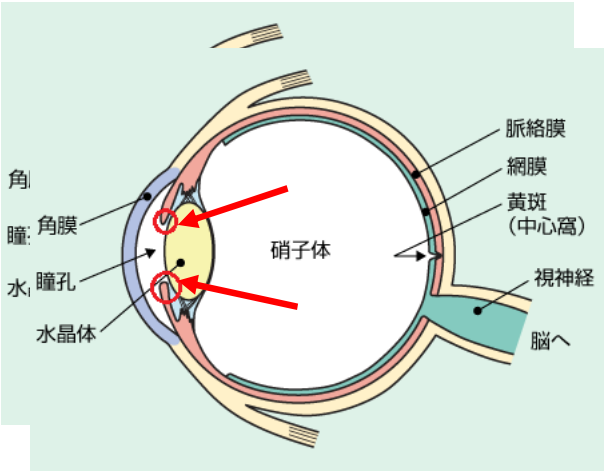
但し、プレドニゾロン製剤のように従来からある局方品は後発薬扱いではありませんし、ウブテック錠も後発薬扱いではないままです（⇒現在でも、変更するなら一般名処方でない限り、疑義照会が必要です)。今後は局方品＝後発薬という薬が増えてくるというお話でした。

言い換えると、後発薬への変更可の対象医薬品を見つける手段としては、局方品であろうとなかろうと気にせず通称「赤本」と呼ばれる薬価本で**「後発薬のマーク」**があるもので判断すれば大丈夫ということになります。

## 99）「ミドリンＰ点眼の継続利用」、「男性の更年期障害」、「耳鳴りに補中益気湯が処方された」（2012 年 8 月 8 日）

今回は私が実施している勉強会の際に出た質問について、調査した範囲内で回答をします。

**①ミドリンＰ点眼が継続して処方されるケースがあるが、眼底検査などの他にどのような症例に投与されるのか？**




何らかの原因で虹彩に炎症が起こるとフィブリンなどが析出しやすくなり、虹彩の後部と水晶体が癒着する虹彩後癒着という症状が出る場合があるそうです（右図の矢印部分）。そのまま放置しておくと緑内障になってしまいますので、散瞳薬(ミドリンＰ点眼など)を利用して虹彩を縮めるようにして動かして癒着を防ぎます。その時、炎症を抑えるためにリンデロン点眼液なども併用される場合があります。

ベーチェット病における眼の炎症では発作と寛解を繰り返しますから、発作時の利用や癒着予防のため、連続した処方もあり得るようです。

ミドリンＰの散瞳作用は、抗コリン剤トロピカミドによる瞳孔括約筋の弛緩による散瞳作用と交感神経刺激剤フェニレフリンによる瞳孔散大筋の収縮による散瞳作用の相乗効果によります。その効果は１回の点眼で２時間ほど続き、５～８時間で元に戻るとされます。従って、まぶしさも続き周囲が見えにくい状態が続きますから散瞳が治まるまで自動車運転は控える、サングラスの使用を奨めるなどの指導が必要になります。実際に使用してみてどれほどまぶしかったかを確認するのも良いと思います。

参考資料：今日の治療指針 2011（医学書院）などより。

**②男性の更年期障害について知りたい**

男性の更年期障害は近年「加齢男性性腺機能低下症候群：LOH（late-onset hypogonadism）症候群）」と呼ばれています。

症状としては身体的には全身の疲労感や倦怠感、性欲低下、ED（勃起障害）、不眠、肩こりなど、精神的には気力の衰え、集中力の低下、イライラ、抑うつなど、症状は多岐にわたります。

原因は男性ホルモン（テストステロン）の低下で、男性ホルモンは２０歳代でピークを迎えてから徐々に低下していき、加齢と共に症状が現れやすくなります。

誰もがその症状を呈するわけではないようですが、引き金となるのは、過剰なストレス（職場環境や家庭環境）が多いようで、なりやすいタイプとしては概して几帳面、ストレスをためやすい人が多いとされ、デスクワークの多い職業や管理職の人が圧倒的に多い傾向があると言われています。

治療薬としては女性の更年期障害の際に利用されるホルモン補充療法と同じく、男性ホルモン補充療法（ART）があります。テストステロンの注射剤や軟膏剤を利用します。副作用としては多血症(赤血球が増加)、睡眠時無呼吸症候群の悪化、まれに肝障害などが知られています。また男性ホルモン補充によって前立腺癌の発生が増加したという報告はありませんが、前立腺癌の腫瘍マーカーＰＳＡが２ｎｇ/ｍＬ以上では男性ホルモンの補充療法は行わないそうです。

自覚症状などにはそれぞれに対応する薬剤が利用されるようですが、補中益気湯などの漢方製剤も男性更年期患者に有効と考えられているのは女性の更年期障害と同じのようです。

参考資料：帝京大学附属病院泌尿器科ホームページ記事等より

**③「耳鳴り」に「補中益気湯エキス」を処方された人がいたが、どのような説明をしたら良かったのでしょうか？**

耳鳴りは軽度の症状以外は結構、難治性である場合が多く、どんな薬を利用しても治らず耳が騒がしくて不眠状態が続くと訴える患者さんも少なくありません。耳鳴に良いという体操や医薬品(ＯＴＣ漢方薬含む)などが体験論的に紹介され通信販売されていたりもします。

さて、漢方医学的(正確には中医学的か？)な耳鳴のとらえ方は以下の四つのタイプがあるようです(参考にした資料により表現が異なるので、私なりに寺澤著書：和漢診療学の内容に合わせて分類の表現を変更しました点はご了承願います)。

**1.肝の陽気が過剰になっておこるタイプ**

漢方の肝は西洋医学の肝臓の概念と異なり、精神状態の安定性を司ります。つまり脳の機能を正常に保つ作用といえます。臓器は陽気(目に見えないエネルギー)と陰液（血水で構成される液体成分で気の過剰な作用を抑える作用あり）がバランス良く保たれていると健康な状態を保つのですが、肝で陽気が過剰になると脳内の神経が活発となり、それが耳鳴につながるという考えです。ストレスや情緒不安によって誘発される耳鳴とも言えます。⇒抑肝散、釣藤散、加味逍遥散

**2.水の動きが滞るタイプ**

水とは体に潤いや栄養を供給する透明な液体成分で、本来は体を巡っている物質ですが、何らかの原因で水の流れが耳の付近で滞り、熱を帯びた状態となり、それが耳鳴につながるという考えです。耳の閉塞感が強く、頭重感を伴う耳鳴とも言えます。⇒黄連解毒湯、苓桂朮甘湯、五苓散

**3.腎の気が不足するタイプ**

諸臓器を動かすエネルギー源である気は、大気(肺が取り込む)と食物(脾が取り込む)から得ます。それらとは独立して腎も自ら気を発生することができます。五行説では五臓の１つの腎と五官の１つの耳は互いに関連しあうとされています。従って、何らかの原因で腎が衰えると気が不足し、その気の不足が耳に影響を与え、耳鳴りにつながるという考えです。昼夜の別なく常時つづく耳鳴とも言えます。⇒八味地黄丸、六味丸、滋腎通耳湯(エキスには無し)

**4.脾胃が弱ってしまったタイプ**

脾は食物からの気を取り込む臓器で、胃も気の生成を助けます。気は血や水を生成する原料にもなります。脾胃が虚弱になると気血の巡りが悪くなり、脳内への影響の１つとして耳鳴りにつながるという考えです。疲れがたまった時などに増悪するような耳鳴になります。脾胃の作用を活発にする方剤(⇒補中益気湯)や血の流れを改善する方剤(⇒女神散など)が用いられます。

今回の質問の「補中益気湯」は脾胃の作用を活発にして、気を益して体を元気にしてくれる漢方薬ですから、④の脾胃が弱ったことによって生じる耳鳴に対して利用される漢方薬になります。

参考資料：楊中医鍼灸のホームページ記事などを参考に構成。寺澤著：和漢診療学第３版。

## 98）年度末に在庫量を減らす理由は？　(2012 年 7 月 24 日)

今回は年度末でもないのに、年度末のお話です(2024 年 1 月 10 日に一部改編)。

「年度末に向けて薬の在庫量(棚卸の時の数量=在庫価格)を減らしましょう」という社命が下ります。在庫を抱えていると会社が損をするからと言い聞かせられて、購入数を引き締めたり、不動在庫を他店に回したり、時には繁用する薬の在庫量を減らし過ぎて、患者さんに薬を不足させて、ご迷惑をおかけすることもあったりと年度末は、とかくバタバタしてしまうのが常です。今回は、何故、年度末には在庫量を減らしておく必要があるのかを、経理の専門外なのでうまく出来るか分かりませんが簡単に解説してみようという試みです。

薬局は、薬物治療に使用される薬とその情報を患者さんに提供する場であると同時に、そこの職員が生活の糧を得る場所でもありますから、薬局を運営する会社がしっかりとした経営をしていないと、患者さんも職員も困ってしまいます。

会社がうまく経営されているかどうかを見る指標に**「貸借対照表（通称：バランスシート）」**と**「損益計算書（通称：ＰＬ）」**という二種類の財務諸表があります。経営者はこの諸表を基にして現在我が社はどのような経営状況になっており、今後どのようにすれば会社経営が危機に陥らず、順調に運営できるかを考えていくわけです。

この指標が正しいものでなかったら、会社経営は誤った方向に進みかねません。そこで、まず会社の中には現在どれだけの商品や現金や資産があるのかを正しく把握しておく必要があります。その把握する作業が**「棚卸」**です。具体的にいうならば医薬品の在庫数を確認し、**金額（購入価格**）としてどれだけ存在しているかを調べる作業になります。

ある一定期間に薬局がどれだけの収入をあげ、逆にどれだけの支出があったかというお金の流れを正確に確認するためには前述した**「損益計算書」**を使用します。この計算書では**「収益＝費用＋損益」**という等式が用いられます。

**「収益」**とは薬なり情報なりを患者さんに売って得られた金額になります。また**「費用」**とは支出した金額ですから薬を購入した業者に支払った金額、水道光熱費、家賃、社員の給料などに相当します。

**「損益」**とは前出の式を書き直すと**「収益－費用」**の引き算になりますから、プラスであれば余剰金となり将来の改善費用など会社の予備力になります。マイナスだと借金でもしないと社員の給料も払えないという状態を現わします。

ここでは話を単純化するために薬局が薬の売上だけで運営されているとします。薬の売上額から薬の購入額を引いた額が利益になりますが、この利益のことを**「売上総利益（通称：粗利益；あらりえき）」**と呼びます。この**「粗利益」**から社員の給料等もろもろの経費を差し引いた残りの金額が会社の利益である**「営業利益」**と呼ばれるものになります（真の会社の利益は、これから更に所得税や法人税など差し引いた**「純利益」**になります)。

最近では損益計算書を作成するために、当然のことながらコンピューターが利用されています。例えば○○年７月のお金の流れを見るために毎日の購入した医薬品の金額が入力されます。一方で毎日の調剤で売った医薬品の金額（ここでは薬価）も入力されていきます。

では７月末における薬局の粗利益を求める計算式はどうなるでしょうか？

**７月の粗利益＝７月に売りあげた医薬品額－７月に購入した医薬品額**　①式　でしょうか？

「我が薬局の７月の粗利益はこれです」と報告したら、恐らく社長に怒られるでしょう。

何故なら７月に売り上げた医薬品の中には６月以前に購入した医薬品を利用した分も入っているからです。更に７月に購入した医薬品も売れ残りが出るはずで、それらは８月以降に使う分になります。

購入した薬は購入した月で使用を完結するわけではないと考えると正確な粗利益を①式では表し切

れていません。

では、６月末までに購入した分や８月以降への持ち越し分も考慮した計算はどのようにすれば良いのでしょうか？それを解決する式が次の②式になります。

**粗利益＝当月売上額－[(期首棚卸額＋当月購入額)－期末棚卸額]　　②式**

**期首棚卸額**：６月末までに購入した残額で７月１日営業前における薬局在庫薬の総額

**期末棚卸額**：８月以降への持ち越し残額で７月３１日営業後における薬局在庫薬の総額

②式の下線部が、７月に真に売れた購入額としての金額になり、これを**「売上原価」**と呼びます。さらに、７月の売上額(当月売上額)から売上原価を差し引くと７月の真の粗利益が求まります。

粗利益は損益計算書の重要な構成要素になります。また、上記②式の棚卸額は棚卸をしないと分かりませんから棚卸作業というのは経営状況を正確に把握するのに必要な損益計算書を作成するために是非とも必要な作業になります。理想的には毎月の棚卸がより正確な経営状況を把握できるわけですが、毎月の棚卸は社員にとっては結構な負担になりますので実際には理論値で代用して毎月は実施していない薬局が多いと思います。また会社は年度ごとに決算しますので年度末の在庫量(額)が、その１年間の会社運営状況を把握する重要なデータとなりますから、特に年度末の棚卸作業は重要になります。

先ほどのようにコンピューターへの金額の出納をしっかり入力管理していれば狂いも生じないかもしれません。しかし伝票入力ミス、廃棄薬の入力漏れ、紛失などいくつかの要因によって計算上と実在上の在庫の誤差が生じてきます。その誤差は場合によっては経営運営上、大きな判断ミスにつながる場合もありえます。ということで、何故、棚卸をする必要があるかの回答は、会社経営陣に会社経営をしっかりやって頂くための非常に大切な資料作りのためだからとなりました。

いつのまにか**「何故、年度末に在庫を減らす必要があるのか？」**という問題から**「何故、棚卸が必要なのか？」**という問題にすり替わってしまいましたが、ここからは「何故、在庫を減らす必要があるのか？」のお話になります。

在庫をたくさん抱えているとどういう問題が起こるか？というのがその問題の回答になると思います。在庫がたくさんあっても、それが直ぐに売れるものであれば会社は損をすることはありません。ですから単に「在庫が多い」≒「会社は損をする」という訳ではなさそうです。

では何が問題かというと医療用医薬品のように２年に１回薬価改定で原則値下げしていくものは、薬価改定前までに出来るだけ在庫を減らして行かないと損をします(高く売れたものを安く売る形になるからです)。また途中で使用が激減して長期保管となり品質劣化や期限切れを起こしたりするなど様々なリスクの出る可能性が高くなります。もう一つの見方としては在庫を減らすのと購入を減らすのとは同じですから、在庫を減らして購入する分のお金を余らすと他の物を購入したり、借りたりできるというメリットが出てきます。薬の在庫(資産)は商品として置かずになるべく現金化しておいた方が会社運用で融通が効くという訳です。キャッシュフローとも言いますが、この当たりの考え方はもう一つの財務諸表である「貸借対照表」の考え方につながります。

さらに年度末在庫を減らすのには利益を減らして利益分から発生する税金額を減らすというメリットがあります。②式を年度単位にして入れ替えると次のような式になります。

**当年の粗利益＝(１年間の売上額＋年度末の棚卸額)－(年度始めの棚卸額＋１年間の購入額)**

変動要因はいろいろありますが、年度末の棚卸額を減らしておくと当年の粗利益が減少する方向にいくことが分かります。粗利益が減少すれば支払う税金も減少するという訳です。単純化しすぎた感じもありますが、これが年度末に在庫量を減らす理由になるかと思います。

（終わり）

## 97)アトルバスタチンのジェネリック薬について　(2012年7月14日)

ある病院のジェネリック薬選定作業を手伝っていた際のお話です。アトルバスタチン(先発薬：リピトール錠®)は、製造方法によって異なる結晶型が得られるとされておりⅠ～Ⅳ型の結晶が先発薬製造メーカーにおいて2016年7月まで結晶型特許が有効とされ、リピトール錠ではⅠ型が使用されています。

従って、本成分のジェネリック薬を製造する場合は、先発メーカーの特許を回避して異なる結晶型を生成して製剤化しています(ただし１社は現在製造特許がらみで何やらややこしい状態と聞いています)。

ご存知のように、先発医薬品との同等性評価では、生物学的同等性試験としてクロスオーバー法を利用した血中濃度比較試験で得られた薬物動態の値 AUC と Cmax の対数変換値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であることが求められており、さらに補強データとして液性の異なる溶媒を利用した溶出比較試験も実施されます。

**①血中濃度比較試験から**

さて、最近の風潮としてジェネリック薬も共同開発が実施されており、各ジェネリック薬の添付文書に記載されている生物学的同等試験における血中濃度比較試験の結果で、例数が同じ、薬物動態を現わす数値も同じ（1.39 を 1.4 とするなど小数点以下の取扱いは異なる例はある）ものは共同開発品とみなせます。現在販売されているアトルバスタチン GE の１１銘柄について調査すると、下記のように５群に分けられました(群分けは調査順であり特段の意味はありません)。つまりⅠ群とⅤ群のジェネリック薬が共同開発品である事実が分かります。

| 群 | 規格（被試験者数） | 製薬会社（商品名の社名記号） |
|---|---|---|
| Ⅰ | 5mg 錠（24 例） | 日医工（日医工）、ニプロファーマ（NP）、全星（ZE）、共和（アメル）、ニプロジェネファ（モチダ）、第一三共エスファ（DSEP） |
| | 10mg 錠（64 例） | |
| Ⅱ | 5mg 錠（24 例） | 沢井（サワイ） |
| | 10mg 錠（24 例） | |
| Ⅲ | 10mg 錠<br>(GE106 例、BR107 例) | サンド（サンド） |
| Ⅳ | 10mg 錠（30 例） | 東和（トーワ） |
| Ⅴ | 10mg 錠（20 例） | エルメッドエーザイ（EE）、小林化工（KN） |

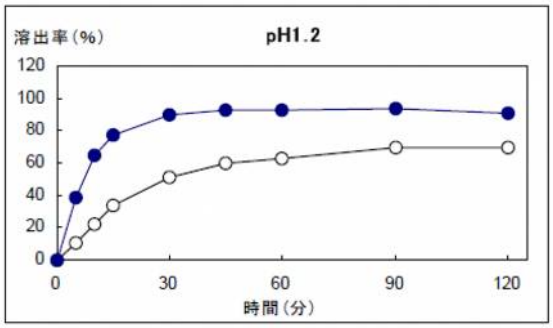
※10mg 規格のみの試験(Ⅲ～Ⅴ群)の 5mg 錠については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、アトルバスタチン錠 10mg「○○」を標準製剤とした時の溶出挙動が等しければ生物学的に同等とみなされたものになります。

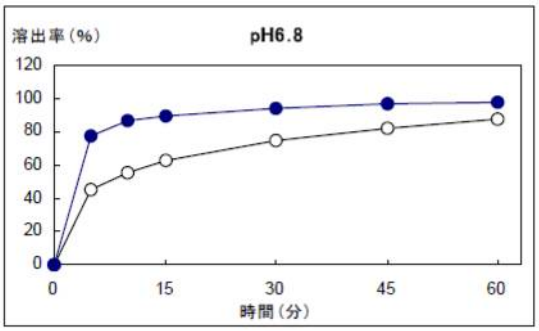
この表をざっと見て気になる所は、血中濃度試験の被試験者数ではないでしょうか？通常の試験例では 20 名が基準となりますが、Ⅰ群の 10mg 錠の 64 例とⅢ群の 100 例を超える例数が異様に突出した数になっているのが気になります。

これは適切な試験方法を決める段階で実施する予備試験の段階で、先発薬との同等性が検証できなかった場合に、例数を増やすことが認められているためです。先発薬とジェネリック薬が同等なのに誤って同等性が無いと判断してしまう過誤を防ぐには、（標準偏差／$\sqrt{n}$）が小さくなる条件を選択すれば良いそうで、被試験者数ｎを大きくすると過誤が起こりにくくなります。さらに誤った判断をしない確率を８０%(検出力＝０．８)に設定した時に、ある計算をすると最低必要なｎの値が求まってくるそうです。時には１００例を超えることもあるようです。そうやって算出された被試験者数ｎを基に本試験を行った結果が実際には掲載されているわけです。

予試験での例数が少ないため、たまたま同等性を検証できなかった事例はある程度の確率で起こりうるようです。本試験として例数を増やして試験をしているケースは他のジェネリック薬でもありますので、この被試験者数の大小の差がジェネリック薬間での同等性の優劣比較に影響することはないというのが統計学上の結論のようです。それにしてもⅢ群の 100 例を超える数値には驚いてしまいます。

☛血中濃度比較と言えば、先発メーカーさんが異なる結晶型では吸収率が落ちるという１０年ほど前の自社データを公開しているようですが、恐らく先発メーカーさんが合成した別の結晶型による結果で今回のジェネリック薬のそれとは別物と考えて良いのだと思います。




**②溶出試験の非類似性**

アトルバスタチン GE でもう一つ指摘しておきたい点は溶出試験の差です。パドル試験法というやり方で、回転数を５０回転／分にした時、溶媒が pH1.2、pH6.8 と水の時では類似性が認められず、pH3.0 でのみ類似性を認めたというものです（上図の○：標準薬、●：ジェネリック薬）。これらは先発薬に含まれる安定化剤沈降炭酸カルシウムが中性領域(pH6.8)では沈殿して溶出試験に影響を及ぼすことや、そもそも結晶型が異なることが pH1.2 などでは影響を与えているとされています。これらガラス器具内の実験での相違はありますが、実際に人体に投与した際には血中濃度での相違は認められないわけですから、生物学的同等性の評価に影響は与えないと結論付けます。ちなみに沈降炭酸カルシウムは安定化剤として製剤特許があり 2013 年 12 月 20 日まで有効となっています（参考のために右に添加物の比較表を掲載しました）。**３）**

| 添加物名 | 先発 | Ⅰ群 | Ⅱ群 | Ⅲ群 | Ⅳ群 | Ⅴ群 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 乳糖(水和物) | ○ | | | | ○ | |
| (結晶)セルロース | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 沈降炭酸Ca | ○ | | | | | |
| クロスカルメロースNa | ○ | ○ | | ○ | ○ | |
| ポリソルベート80 | ○ | | | | ○ | |
| ヒドロキシプロピルセルロース | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ |
| ステアリン酸Mg | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ |
| ヒプロメロース | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| マクロゴール | ○ | ○ | | | ○ | |
| マクロゴール6000 | | | ○ | | | |
| マクロゴール400 | | | | ○ | | ○ |
| 酸化チタン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| タルク | ○ | ○ | ○ | | ○ | |
| (三二酸化鉄) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| カルメロースCa | | | ○ | | | |
| カルナウバロウ | | | ○ | | | |
| 乾燥炭酸Na | | | | ○ | | |
| 酸化Mg | | | ○ | | | |
| 軽質無水ケイ酸 | | | | ○ | | |
| フマル酸ステアリルNa | | | | ○ | | |
| ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 | | | ○ | | | |
| ポリビニルアルコール | | | | | | ○ |
| Dマンニトール | | | | | | ○ |
| メグルミン | | | | | | ○ |
| その他１成分 | | ○ | | | | |
| その他２成分 | | | | | ○ | |
| ※三二酸化鉄は5mg錠に共通に含まれる | | | | | | |

## 共同研究で実施した製剤間の同等性評価

共同開発される以上、どこかのメーカーが中心になって実施しますが、各会社で販売するとなると錠剤の刻印や形状が異なってきます。細かいことですが、この違いが同等性に影響を与えないかどうかを担保する必要があります。アトルバスタチンカルシウム錠は日本薬局方掲載品ですので、局方に溶出試験法が掲載されています。局方のやり方で溶出試験をして規格基準を満たせば、同一結晶型、同一添加物を使用している限り、どのような成形をしても製剤間での同等性を確保できると結論付けます。（以上）

【参考資料】日医工並びにニプロファーマへの質問回答書、生物学的同等性試験ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ、日本薬局方

## 96)「呼吸困難事例へのモルヒネ投与」と「スタチン系薬の中止後も作用が継続する理由」(2012 年 6 月 25 日)

### ①呼吸困難事例へのモルヒネ投与について

ある薬局で癌性疼痛の治療の学習会をしていた時に、別件の話として、癌ではない患者さんにモルヒネの少量が呼吸困難用に処方されたという話が出ました。

今回は、この周辺のお話です。

癌患者さんでは、癌の進行に伴い呼吸困難を合併する例が多くなってくるそうです。特に肺癌では、その頻度が高くなると言われています。

その際の呼吸困難の原因は、頻回な呼吸運動による過度の呼吸によるものであり、癌性疼痛に使用されているモルヒネによる副作用としての呼吸抑制ではないとされています。

一般には高用量のモルヒネが呼吸中枢を抑制するとされ、少量では呼吸中枢は見られないとされています。むしろ少量のモルヒネは頻回な呼吸運動による呼吸困難を改善するとされています。

癌性疼痛患者さんの場合は、除痛目的でモルヒネが使用されているのが通常ですから、すでに呼吸困難への対応策は取っていると考えてよさそうですが、そのような患者さんでもモルヒネ量を５０％増量すると呼吸困難が改善するという報告があります。

しかし、死亡直前の高度な呼吸困難例では無効なことが多く、良好な症状緩和を得るには呼吸困難が軽度な時期から開始すべきとされています。

呼吸困難を抑制する際のモルヒネの作用機序としては下記のような点が上げられています(1)。

1.呼吸困難感の感受性を中枢で低下させる。

2.呼吸数を減らし、換気運動による酸素消費量を減らす。

3.気道のオピオイド受容体を介して、気道分泌や咳嗽の誘発を抑制する(※)。

（※）但し、モルヒネの気道粘液分泌抑制作用により気管支喘息患者には禁忌。

さらに鎮咳作用も有しているので、咳嗽を伴う呼吸困難例に有効であり、この作用も頻回呼吸が見られる場合に有効であるとされています。

以上のような背景もあり、非癌性の頻回呼吸による呼吸困難例に対してもモルヒネは使用されているようです。

【経口投与の例】

Ⅰ．モルヒネ５ｍｇを４時間ごとに投与開始。副作用を観察しながら、効果ない場合には２日目にモルヒネを１０ｍｇに増量して４時間ごとに投与。その後も呼吸困難が継続（１分間に２４回以上の呼吸）するならば、モルヒネを１５～２０ｍｇに増量して４時間ごとに投与する。

Ⅱ．モルヒネ１回３～５ｍｇを１日４～５回から開始する方法も紹介されています。

以上は癌性疼痛に伴う呼吸困難事例での投与例ですが、疼痛治療で用いる量よりも少ない量での投与が基本となっています。

Ⅲ．今回の非癌性の呼吸困難事例では、モルヒネの頓服的な使用のようでした。

(1)オピオイドによるがん疼痛緩和：国立がんセンター中央病院薬剤部編集、2006 年（ｴﾝｾﾞﾋﾞｱｼﾞｬﾊﾟﾝ）

### ②スタチン系薬剤は中止後も作用が継続する理由について

ここではニュース９４号での記事の補足説明を箇条書き形式で紹介します。

**【ＬＤＬコレステロールの代謝】**

①肝臓はＶＬＤＬ(TG；80%,CE；10%,残りはリン脂質と蛋白質)を合成して血液中に放出する

②ＶＬＤＬは肝臓以外の組織でＬＰＬにより酵素的にＩＤＬ(TG;30%,CE;40%,同上)へ変化する

③ＩＤＬは肝臓細胞の血管内皮細胞の酵素ＨＴＧＬによってＬＤＬ(TG;10%,CE;50%,同上)に変化する
④ＬＤＬはＬＤＬ受容体を介して肝臓細胞や肝臓以外(例えば血管壁)の細胞内に取り込まれる(下図)
⑤ＬＤＬ受容体を介する細胞内へのコレステロールの供給は過剰にならないよう制限されている。

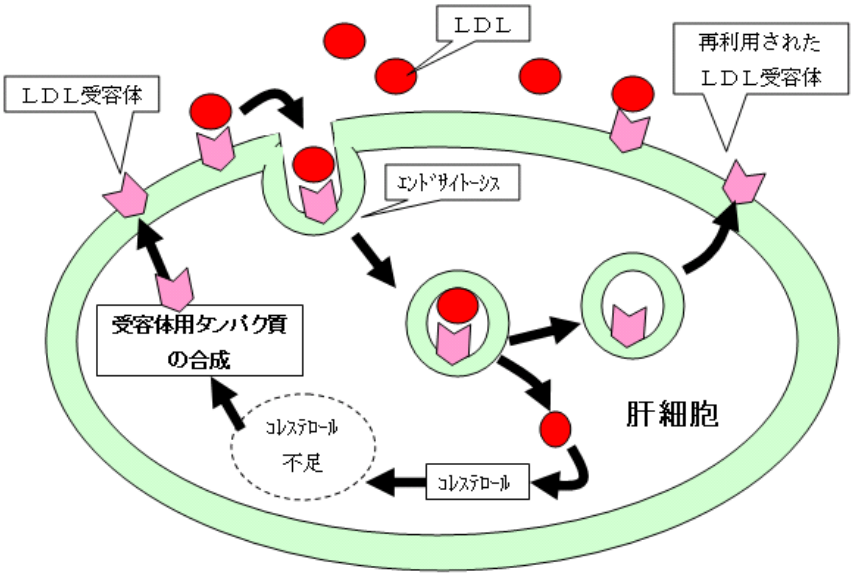
☛TG；ﾄﾘｸﾞﾘｾﾗｲﾄﾞ、CE；ｴｽﾃﾙ型ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ、LPL；リポ蛋白質ﾘﾊﾟｰｾﾞ、HTGL；肝性ﾄﾘｸﾞﾘｾﾗｲﾄﾞﾘﾊﾟｰｾﾞ

**【高コレステロール血症では】。**

①血液中ＬＤＬコレステロール高値つまり血液中でのＬＤＬ滞留時間が長くなると、その分、活性酸素に暴露されやすくなり酸化ＬＤＬになるＬＤＬが増加する（参考→超悪玉 LDL：中性脂肪値の上昇はLDLを小型化する。小型化LDLは肝臓との親和性が悪いため血中滞留時間がより長く、酸化されやすい)。
②酸化ＬＤＬはＬＤＬ受容体とは無関係に(無制限に)血管壁に侵入してくる。
③血管壁に侵入した酸化ＬＤＬをマクロファージが非自己と認識して次々と貪食し始める。
③多量のコレステロールを含むマクロファージは泡沫化し血管壁を硬化させプラーク等を生じさせる。

**【スタチン系薬剤の作用】**

①スタチン系薬剤は肝臓内のＨＭＧ-ＣｏＡ還元酵素を競合的に阻害してコレステロールの合成を抑制する(図示していない)。
②よって肝細胞内でのコレステロール量が減少し不足する。
③コレステロールは胆汁酸やステロイドホルモンの原材料となる物質のためコレステロールを合成しようとするが律速段階の酵素が抑制されているため、肝臓細胞外からＬＤＬ中のコレステロールを取り込もうとする。




④ＬＤＬを取り込むためには専用の受容体が必要なためＬＤＬ受容体蛋白質の発現を活発化し肝細胞表面にＬＤＬ受容体を多量に発現させる(因みにエストロゲンは LDL 受容体合成を促進する。女性では更年期以降に脂質異常症が多くなる)。
⑤血液中に多量にあるＬＤＬをＬＤＬ受容体が捕捉し、エンドサイトーシスにより小胞として細胞内に引き込む。その結果、血液中のＬＤＬコレステロール値は減少する（スタチン系薬剤の臨床効果)。
⑥細胞質内でＬＤＬとＬＤＬ受容体を含む小胞は切り離される。ＬＤＬからは更にコレステロールが切り離され利用される。ＬＤＬ受容体を含む小胞は肝細胞表面に戻って、受容体として再利用される。

**【スタチン系薬剤の中止後の状況】**

①スタチン系薬剤を中止した場合、HMG-ＣｏＡ還元酵素への抑制作用は血中濃度依存的に失われる。
②一旦、発現されたＬＤＬ受容体は再利用されるため、スタチン系薬剤を中止しても直ぐには影響が出てこない。徐々に減衰していくが、コレステロール値の低下作用は、ほぼ１週間見られたとの報告がある。中止後約４週間で血中コレステロール値は高値に戻ったとしている（アステラス製薬)。
③以上はスタチン系薬剤の１日おき投与患者例での血清コレステロール基準値維持の根拠となる。

**☛機序等の参考資料：キャンベル・ファーレル生化学＆新生理学(竹内昭博：日本医事新報社)**

## 95)男と女を考える　(2012年5月24日)

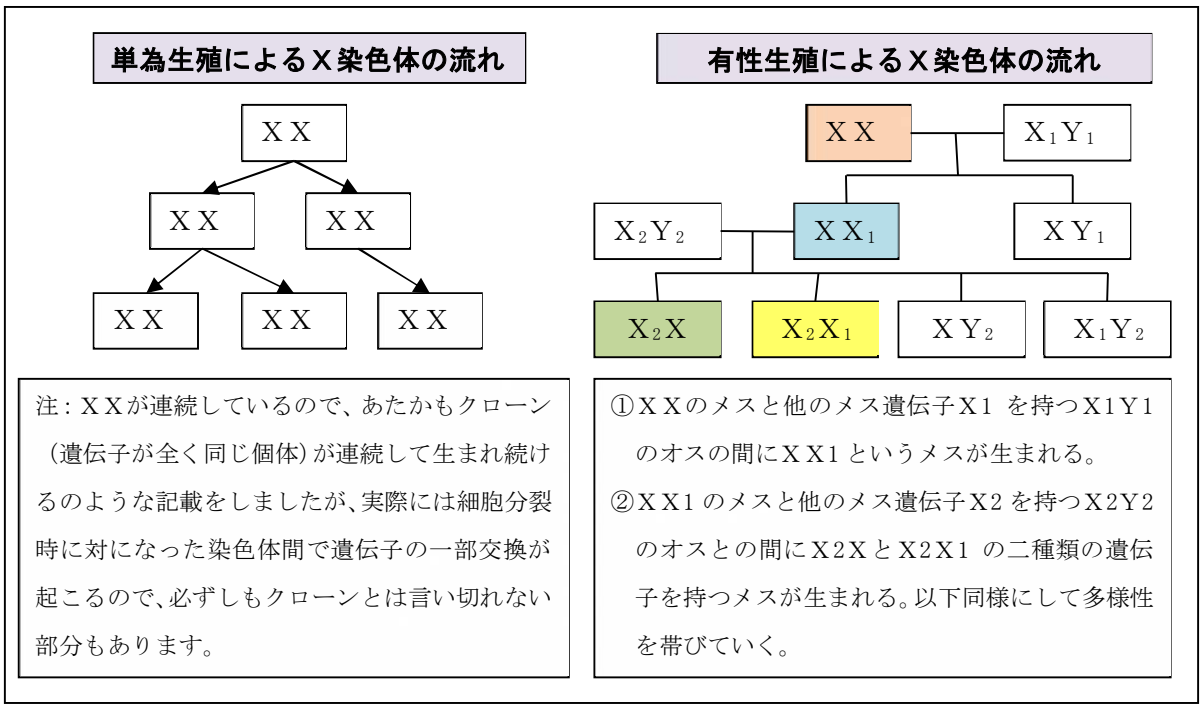
今回は薬の話とはかけ離れた話のご紹介です。(「福岡伸一著：できそこないの男たち」より)

地球が誕生したのが４６億年前と言われています。そして、混沌とした時代を経て、初めての生物が誕生したのが３６億年前。その後の１０億年ものあいだ生物はメスだけが存在していました。しかし、メスだけによる単為生殖は自分のクローンしか生み出せない特徴を持っています。自分と全く同じ遺伝子をもった姿形もそっくりの個体が代々を受け継いでいくわけです。しかし、同じ体質をもった個体では大きな環境変化に対応できず絶滅する危険性もはらんでいると理解するのはたやすいと思います。

環境の変化に耐えうる子孫を残すためにはどうすればよいのでしょうか？その答えとして、生物界はオスを世界に送りこんだのです。誰がどのようにしてオスを送り込んだかは、神秘としか言いようがありません。神秘というくらいだから神様でしょうか？

地球上に最初の生物が出現したのも偶然なのか？必然なのか？地球外生物の存在も否定できないのもうなずけるところです（彼らが地球に実際ＵＦＯとして飛んできているかどうかの真偽は別として)。

オスが出現したためにメスは他のメスの遺伝子を取り込むことが可能になったのです。オスはメスとメスとのＤＮＡの橋渡し役、メッセンジャーボーイでもあるわけです。その結果、個体は多様化し環境に適したものが生き残れる確率が高くなり、子孫を綿々と継続することが可能になってきたわけです。ヒトは２２対の常染色体と１対の性染色体を持っています。男性の性染色体はＸＹ、女性の性染色体はＸＸですから、性染色体のみで有性生殖の多様性を図示すると下のようになります。




自然界は、生物が生き抜くために多様性をもたらし、その役割をオスに担わせるようになったというのが福岡氏の著書での話でした。では、オスはどのようにして成長していくのでしょうか？

１個の精子が１個の卵子の中に侵入して受精卵が成立します。そして、受精卵は当初は細胞分裂を繰り返し、同じ形の細胞をいくつも作りだします。やがて個々の器官へと分化が始まります。そこまでは男女の区別はなく、むしろ放置しておけば女性として成長しています。ある時期が来て、あるタンパク質が合成され、男性特有のＹ染色体上の特殊な部分に結合します。そこからｍＲＮＡが合成され、さらにある蛋白質が合成されます。その蛋白質は他の遺伝子ＤＮＡに働きかけ、男性ホルモンを合成する仕

組みを作り上げていきます。

女性として成長していたＸＹ染色体を持つ個体は、母親の胎内の中で、隅々まで男性ホルモンのシャワーを受けることになり、その個体を形態的に男性化させていきます。自然に放置すれば女性という完成型でいられたものに、様々なアクションが加わって男性が作り上げられていきます。余分な作業（？）が加わる分だけ、確実な性の個体になる確率は女性よりも男性の方が低いのかもしれません。

性同一障害という身体的性別と心理的性別が一致しない障害がありますが、男性（1 人/１万人）が女性より３倍多いそうです。心理的な側面にも男性化する上での影響が出ているのかもしれません。また無理して作られている分、男性の構造は女性の構造よりも刺激に弱くできており、寿命が短くなっているのかもしれません。

**【現代人のルーツはどこ？という問題】**

前の図から明らかなように男性のＹ染色体は初代から男子が生まれる限り、綿々と受け継がれていくのが分かると思います。それに反して女性のＸ染色体は女性と男性に乗り移ってはいくものの、代を重ねるごとに初代女性のＸ染色体は確率的に途絶してしまいそうです。そこで綿々と受け継がれる男性のＹ染色体のＤＮＡを地域別に詳細に解析して男性のルーツがどこにあるかを研究した結果があります。それによると男性のルーツは十数万年前のアフリカのある一帯に収束されるそうです。

さて、人の細胞の中にはミトコンドリアと呼ばれる器官があり、その器官の中には体細胞のＤＮＡ遺伝子とは独立したミトコンドリアＤＮＡが存在しています。ミトコンドリア自体は卵子や精子にも存在していますが、受精の際に、可哀そうにも精子のミトコンドリアは何故か死滅してしまいます。従って、受精卵の中にあるミトコンドリアは母親由来のミトコンドリアのみとなります。この女性のミトコンドリアＤＮＡを地域別に詳細に解析して女性のルーツがどこにあるかを研究した結果があります。それがミトコンドリア・イブと呼ばれる女性の愛称で知られる旧石器時代の１人の女性です。十数万年前に男性と同様にアフリカのある地域に生存していたという研究結果でした。

Ｙ染色体・アダムとミトコンドリア・イブが夫婦であったという証拠は全くありませんが、その時代にアフリカにいた現代人の祖先の集団が、その後ヨーロッパ、アジア、アメリカ大陸へと拡散して行ったというのが現在の定説のようです。十数万年の間に地域間で人種の顔、形が変わるのもすごい！！

**【女性天皇継承の問題】**

再び、前の系統図をみてください。神代の昔から、男性が天皇を継承していれば、初代天皇のＹ染色体は現在の天皇の中にも反映されていることになります（遺伝子の一部交換などがあって全く同じでないにしても）。しかし、男性継承者が途絶えて、一時的に女性天皇になったとしたら、その女性天皇のご主人のＹ染色体が、その後を受け継ぐ男児に綿々と伝わっていきます。また女性天皇に残されていたかもしれない初代天皇のＸ染色体は代を重ねる毎に薄まっているため残っている可能性はほとんどゼロです。つまり、Ｙ染色体保存の観点から見ると、女性天皇継承はお家乗っ取りです。Ｙ染色体を残す事に拘らないのであれば、女性天皇もありということになるのでしょうか。

## 94)スタチン系薬中止後のコレステロール値低下作用はいつまで続くか(2012年5月21日)

ある薬局の薬剤師さんが患者さんと話をしている中で「医師がリピトール錠®を中止しても、しばらくはその効果は持続するからと言われた」と言います。そして、患者さんから「中止してから、どれくらい効果は持続するのでしょうか？」と質問を受けたのです。質問を受けた薬剤師さんは、まずリピトール錠の血中から消失する時間を確認しました。最高血中濃度到達時間は１時間未満、半減期は約１０時間前後、となると５半減期分の５０時間（約２日）もすると血液中からリピトール錠の成分はほとんど抜けて臨床的な効果は無くなると考えてよさそうです。

でも、２日間というのは、しばらく効果が持続するという医師の言葉からすると短すぎやしないか？と思った薬剤師さんはメーカーに照会をしました。その結果、大まかな回答ですが、『中止後１週間は効果の持続が認められるが、１カ月もするとコレステロール値の上昇がみられる』という回答が返ってきたそうです。

医師は患者さんにリピトール錠を多少飲み忘れても全体の効果には影響はないから、飲み忘れたことに気をやむ必要は無いと言いたかったのでしょうか？

私も、昔メバロチン錠®で７０～８０％の服用率であれば、血中コレステロール値を維持できていたという報告を見た記憶があります。その時は３～４日ごとに１日服用を忘れても大丈夫なのかと思ったものです。無論、患者さんには言いませんが・・・(医療費のコストを考えると１日おき投与でもよいのか？そのエビデンスはあるのか？連日投与はメーカーの儲け過ぎにつながるか？等については今回は調べていません)。

さて、上記のように推定２日間が７日間に延びたのを、個体差の範囲内だ！ととらえるか、無視できない差だ！ととらえるかで論点の違いも生じますが、一般には血液中からの薬物の消失≒薬効の消失と考えて良いと思われます。しかし、今回のように血液中からほとんど薬が消失しても薬効が残っている場合もありそうです。たとえば骨粗鬆症の薬で、１週間に１回服用製剤とか１カ月に１回服用製剤がありますが、それらは服用してまもなく血液中からは検出されなくなりますが、骨に取り込まれて数カ月間は破骨細胞に抑制的に作用をすると言われています。

ということで、私なりにリピトール錠の中止後の薬理作用の持続について検討してみました。中止後の薬理作用持続の要因として下記の四つを挙げてみました。

**①アトルバスタチンの血中濃度半減期はどれくらいか**

☛半減期が長いと中止後の影響も長い

**②アトルバスタチンの活性代謝物は存在するか、またその血中濃度半減期はどれくらいか**

☛活性代謝物が存在し、その比率も多く、かつ血中濃度半減期も長ければ、中止後の影響も長い

**③アトルバスタチンの直接の作用点であるHMG-CoA還元酵素への阻害形式はどのようなものか**

☛酵素阻害が非可逆的であり、その酵素が復活するには新たな酵素の合成を待つ必要がある！とすれば中止後の影響も長い。

**④アトルバスタチンの二次的な作用を受ける肝細胞で発現されたLDL受容体の寿命はどれくらいか**

☛アトルバスタチンで肝臓細胞内コレステロール量が低下すると血中のLDLコレステロールを取り込むためにLDL受容体の合成が活発化して受容体が肝臓細胞表面に発現しますが、このLDL受容体の寿命が長いと薬剤中止後の影響も長い。

これ以上の要因を残念ながら私は思いつかなかったので、一つ一つを検証して行こうと思います。

**①アトルバスタチンの血中濃度半減期はどれくらいか？**

すでに前文にも記載しましたが、リピトール錠のインタビューフォームによれば

血中濃度半減期は　９．４～１０．６時間

血中濃度がほぼゼロになると考えてよい５半減期後では４７～５３時間後となり、中止後しばらく（１週間）効果が持続するという現象を説明するには期間が短いかな？という結論でした。

**②アトルバスタチンの活性代謝物は存在するか、またその血中濃度半減期はどれくらいか？**

これもリピトール錠のインタビューフォームを利用させて頂くと、

・活性代謝物Ｍ１とＭ２が存在する。

・Ｍ１の血中濃度半減期：低濃度すぎて測定不能

・Ｍ２の血中濃度半減期：８．０～８．７時間　⇒５半減期時間は４０～４３．５時間

・阻害活性は二者ともアトルバスタチンと同程度

・４０ｍｇ投与における存在比率

| | 未変化体 | Ｍ１ | Ｍ２ |
|---|---|---|---|
| Ｃｍａｘ(ng/mL) | ２７．１ | ０．６ | １１．９ |
| ＡＵＣ(ng・h/mL) | １１７．９ | １１．９ | １３４．０ |

☛未変化体とＭ２の存在がコレステロール合成阻害に大きく関わっていると考えられますが存在比率の大きいＭ２の血中濃度半減期は未変化体より短いので、活性代謝物が投与中止後の薬効の持続に関わっているとは考えにくいと思われます。

**③作用点である HMG-CoA 還元酵素への阻害形式はどのようなものか？**

これもまたインタビューフォームからの記載を引用しますと

・選択的かつ競合的な阻害作用をしめす。

・投与後１時間にはコレステロール合成阻害作用を示し、投与後４時間まで８０％コレステロール合成抑制を示した（動物実験）→これは血中濃度のパターンと似ていると思われます。

☛酵素の新生を必要とするような酵素の阻害ではないことが分かります。また動物実験ですが４時間程度までは有意な合成阻害を示しますが、それ以降は阻害作用が無くなっていくような表現になっているので、中止後も薬効が持続するような阻害形式ではないように思われます。

**④アトルバスタチンの二次的な作用を受ける肝細胞で発現された LDL 受容体の寿命はどれくらいか**

この話題に関してはインタビューフォームには掲載されていなかったので、キャンベル・ファーレル生化学の記載から引用すると

・細胞表面でＬＤＬ受容体と結合したＬＤＬは、受容体と共に細胞表面から陥没し、小胞となって細胞内に取り込まれる。ＬＤＬは細胞内で酵素により分解されるが、ＬＤＬ受容体を含む小胞は再び細胞表面に戻り、細胞膜にＬＤＬ受容体を発現させる。

・一旦合成されたＬＤＬ受容体は再利用されるということで、このＬＤＬ受容体の新陳代謝の時間が薬効持続のカギを握りそうです。

なお、この原文を見た読者の一人がメーカー（アステラス製薬）のＤＩ室に確認したところ、『第二相臨床試験において、アトルバスタチンによるＬＤＬ受容体の活性化の効果は減衰しながら持続し、ＬＤＬの値が元の状態に戻るには４週間かかるというデータがあるそうです（８週間まで調査しており、４～８週間はそのまま安定した)』という情報を寄せて頂いたことも付記しておきます。

## 93)「ボルタレンの腫瘍への利用」と「ブスコパンの蕁麻疹への利用」　(2012 年 4 月 9 日)

今回は薬局を回っていて質問のあった内容についてまとめたものをご紹介します。

**(1)ボルタレン(ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｸ)を腫瘍に利用すると説明を受けた患者がいたが、痛み止めを腫瘍に応用する例はあるのか？**

2004 年の鹿児島市医報第４３巻第５号にトピックス記事として掲載されていた内容から回答しますと、ボルタレンに限定することなく NSAID 全般の抗腫瘍効果に関する報告は、大腸がん、大腸腺腫に関するものが多く、食道がん、胃がん、肝臓がん、胆のうがん、すい臓がんなどにおいても報告があります。また、リウマチ患者などで NSAID を長期間服用した患者ではがん発生率が低下しているという報告もあるようです。

機序の詳細は不明とされていますが、炎症組織や腫瘍組織に誘導的に発現するシクロオキシゲナーゼ-２（COX-2）を NSAID が阻害することが関連しているのではないかと言われています。

さらに、抗腫瘍効果の機序としては、以下のような項目が考えられています。

① がん細胞周辺の血管新生の抑制

② がん細胞のアポトーシス※の誘導

※細胞がより良い状態に保つために積極的に引き起す管理された細胞死(プログラムされた自殺)

③ がん細胞の増殖因子の産生抑制

④ マトリックス・メタロプテイナーゼ（MMP）の産生および活性化の抑制

※組織間にある蛋白質を分解する酵素で傷の治癒、血管新生、がん転移に関与するとされる

⑤ 抗腫瘍免疫の活性化

昨年の海外文献の検索をしても、ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン）とある種の抗がん剤との併用により、卵巣がん治療に効果があったとの報告もありました。

その他にも消化器がんには COX-2 が多く発現されており、それががんの増殖・浸潤・転移に関連しているとする報告も多数存在しており、COX-２の阻害剤が今後のがん化学療法の選択肢の一つとしてとらえられていくかもしれません。

※COX-2 選択的阻害剤であるエトドラクやメロキシカムは、消化管合併障害を防ぐ意味ではボルタレンより有用と考えられます。現に、それらを使った報告もあります。

**(2)蕁麻疹の患者さんにブスコパン錠®が処方されたが、その意図は？**

蕁麻疹は、皮膚の急性疾患で、灼熱感・かゆみを伴う発疹が生じる疾患です。症状は数分～数時間で治まりますが、発作的に反復して発疹が起こる場合もあります。発疹の特徴として、軽度の膨らみをもった「みみず腫れ（膨疹とも呼ぶ）」を特徴とします。気道内にも浮腫を生じることがあり、この場合、呼吸困難を併発し、死亡することもあります。

蕁麻疹の原因は従来はすべてアレルギー性と考えられていましたが、最近は非アレルギー性の蕁麻疹の存在も明らかになってきています。日本皮膚科学会では蕁麻疹・血管性浮腫を３群１３型に分けていますが、ここではブスコパン錠の使用意図を明らかにするため分類は大雑把に紹介します。

**1.アレルギー性の蕁麻疹**

Ｉ型アレルギーが関与している蕁麻疹で、抗体としてはＩｇＥ抗体が関与しています。この型のアレルギーでは、特定の抗原に反応するＩｇＥ抗体が表面に付着した肥満細胞が体内に存在しており、特定の抗原が体内に侵入してきた時に、その抗原と肥満細胞表面上にあるＩｇＥ抗体とが結合し、反応すると肥満細胞の中に蓄えられていたヒスタミンが大量に放出されて、紅斑（皮膚表面の血管拡張)、浮腫（血管透過性亢進)、掻痒（知覚神経 C 線維の刺激）などの症状が出てきます。発疹の出没が１ヶ月以内の

ものを急性蕁麻疹、1ヶ月以上続く場合を慢性蕁麻疹と呼んで区別しています。

原因となる抗原には、食物（卵、そば、小麦など)、薬物（抗生剤、NSAID などが多い)、植物(花粉など)、動物（毛など）など多数が知られています。

治療には、原因となる物質の除去と共に、対症療法になりますが、抗ヒスタミン剤(H1 ブロッカー)、症状が重いと糖質副腎皮質ホルモン剤などが使用されます。

☛難治性慢性蕁麻疹で H1 ブロッカーに H2 ブロッカー(ファモチジン等)を併用する場合もありますが、これは H2 ブロッカーが H1 ブロッカーの代謝を抑制するために有用とされています(近年、皮膚にも H2 受容体が存在することも分かってきているようですが・・・)。

**2. 非アレルギー性の蕁麻疹**

アレルギー性の反応ではなく他の要因によるもので、ここでは二種類のみに分類しました。

**①物理的な刺激による蕁麻疹**

機械的な刺激（圧力や圧迫がかかる)、急激な温度変化（温熱、寒冷)、運動などの物理的な刺激で肥満細胞からヒスタミンが放出されて皮膚表面の血管拡張、血管透過性亢進、掻痒を引き起すタイプの蕁麻疹。

**②コリン性蕁麻疹**

刺激の強い飲食物、急激な温度変化、疲労、運動などの身体ストレスや、精神的緊張、不安、仕事のプレッシャーなどの精神的ストレスなどが、中脳の発熱中枢を刺激し、その情報が交感神経系を伝わり、汗腺を刺激した後、汗のかき始めなどに直径１ｍｍ～３ｍｍ程度の小さな膨疹が出来る症状をコリン性蕁麻疹と呼びます。汗腺の作用する交感神経系の終末の神経伝達物質はアセチルコリンになりますので、コリン性と呼ばれる訳です(コリン星ではありません)。アセチルコリンは血管に作用すると拡張性に作用しますので、それが周辺に膨疹を引き起こすと考えられています。

症状としては膨疹の周囲に紅斑が見られ、痒いというより痛痒いと言う感じ方になります。夕方から夜にかけて出て、大脳皮質が休んでいる夜間には出ないという特徴があります。症状の期間は数分～３０分程度、長くても数時間で消えるとされています。

コリン性蕁麻疹にヒスタミンがどのように関与するかは報告者により異なりますが、汗の水分が皮脂と反応して中毒物質を生じ、これが吸収されて毛包周囲の肥満細胞からヒスタミンを遊離させるという説もあります。また、以前から心因性蕁麻疹としてストレスによる蕁麻疹がありますが、多くはアセチルコリンが関与していると言われています。

**【治療薬について（最後になりましたが、今回の質問の回答)】**

アセチルコリンが関与していると言えども、対症療法としては、抗ヒスタミン薬が利用されます。

しかしながら、抗ヒスタミン剤は抗コリン作用も併せ持っていますから、アセチルコリンへの対応療法ともいえます。今回の質問にあった抗コリン剤であるブスコパン錠の併用は重症例で応用されるようですが、抗ヒスタミン剤との併用では抗コリン作用が重複するため、その点での副作用フォローが必要と思います。

漢方薬の利用では香蘇散、さらに重症例などでは注射剤のノイロトロピン®、ヒスタグロビン®が考慮されるようです。薬物治療とは別にジムなどへ行ってあえて汗に触れさせる減感作療法なども知られています。

以上

## 92)心療内科から処方された四物湯と桂枝加芍薬湯の併用目的とは？　(2012年3月26日)

ある公的病院の門前にある薬局訪問をしていた時に上記表題のような質問がありました。患者さんは医師から気持ちを落ち着かせる薬との説明を受けていたようですが、添付文書を見ただけでは、これらの処方が気持ちを落ち着かせる作用があるのかどうかは分かりません。文献検索を試みましたが特にヒットせず、ホームページで信頼できそうな記事を選択すると下記のような内容にぶつかりました（最近はホームページに色々と書き込みもあり知りたい情報が山積している感があります。それはそれで便利なのですが、その根拠、信頼性について検討する必要もあるのがやっかいなところと言えるでしょうか)。

神田橋條治（伊敷病院）、臨床精神医学 36(4)：417 -433(2007）の「PTSDの治療」という報告の中で上記二剤を併用すると、「心的外傷性ストレス障害(ＰＴＳＤ)におけるフラッシュバックがある程度改善する」そうです。用法は１日１～２回。１～２か月ほどで効果がでるそうです。

今回の患者さんがＰＴＳＤにおけるフラッシュバックの治療で併用されたかどうかは不明ですが、話の流れで、このままＰＴＳＤについて簡単に紹介していきます。

心的外傷性ストレス障害（PTSD）とは、危うく死ぬまたは重症を負うような出来事の後に起こる、心に加えられた衝撃的な傷が元となる様々なストレス障害を引き起こす疾患です。原因となる出来事には、地震、洪水、火事のような災害、または事故、戦争といった人災や、テロ、監禁、虐待、強姦、体罰などの犯罪など様々なものがあります。

PTSDの症状としては、その精神的不安定による不安、不眠などの過覚醒症状。トラウマの原因になった障害、関連する事物に対しての回避傾向。フラッシュバックと呼ばれる事故・事件・犯罪の目撃体験等の一部や、全体に関わる追体験。などが生じるとされています。

PTSDへの一般的な薬物治療については「日本トラウマティック・ストレス学会（JSTSS)」のホームページ(http://www.jstss.org/)に詳細の記載がありますが、概ね下記のような薬剤が用いられます。

**①ＳＳＲＩ：第一選択薬として位置づけされ、パロキセチン(パキシル®)が推奨。**
**②三環系抗うつ薬ならびにトラゾドン(レスリン®等)**
**③抗アドレナリン作動薬（クロニジン、プロプラノロール）：PTSDの過覚醒がノルアドレナリンの作用増強に伴うものと考えられており利用される。**
**④ベンゾジアゼピン系の抗不安薬**
**⑤気分安定化薬（テグレトール®、デパケン®）**
**⑥抗精神病薬（非定型のリスペリドン、オランザピン、クエチアピンなど）**

JSTSSには漢方薬利用に関する記載はありませんでしたが、前田心療内科クリニック(姫路)のホームページの記載によると、ＰＴＳＤに伴うフラッシュバックに使用される漢方薬には、**柴胡加竜骨牡蠣湯、柴胡桂枝乾姜湯、甘麦大棗湯、桂枝加竜骨牡蠣湯、加味逍遙散、半夏厚朴湯、加味帰脾湯**などが挙げられ、漢方における証に対応させないといけませんが、全般的に気持ちを和らげる方剤が多いようです。

今回の２エキス剤が上記方剤などと同様に何故興奮状態、精神不安状態を和らげるかをについて私なりに解釈すると次にようになります。

【四物湯エキス】

ツムラの添付文書による適応症では「**皮膚が枯燥し、色つやの悪い体質で胃腸障害のない人の次の諸症：産後あるいは流産後の疲労回復、月経不順、冷え症、しもやけ、しみ、血の道症**」とあり、精神安定作用に思いをはせるような記載はありません。

そこで生薬の構成を見てみますと、主成分である地黄が補血作用をもち、他の当帰、芍薬、川芎も血の生成や活性化に関与しており、四物湯とは血が不足した状態（血虚）を改善し血の巡りを良くする方剤といえます。血虚の病態になると皮膚が枯燥し色つやが悪いという症状も出ますが、一般論として精神症状に限ってみると、血が「心」で不足すると不眠、「肝」で不足するとイライラ感が高まりますので、四物湯で血を補ってやれば、精神の興奮状態や精神不安状態を和らげる作用もあるのではないか？と類推されます。

【桂枝加芍薬湯エキス】

一般的には**消化機能に相当する脾の機能が低下して消化管の気血の巡りが悪くなり、腹部の冷え、下痢や腹痛を伴う症状**に使用されます。こちらのエキス剤はますます精神の興奮状態とどう関係するのか分かりません。しかも、患者さんと面談した薬剤師の話では、下痢や腹痛は特に無いということなので、消化機能の改善自体が主目的ではなくて、消化機能を改善すると気血の巡りが良くなってくるわけですから、四物湯の働きを補佐するために併用させたと考えた方が良いのかもしれません(この組み合わせを初めて使用し始めた医師の患者さんの症状では腹部の痙攣症状を伴っていたのかもしれません。巡り巡って腹部の痙攣症状は無視されたかもしれない・・・と勝手な想像)。

☛以上は私の推論なので、ご批判があれば甘んじて受けたいと思っております。

☛ある煎じ薬に対応するエキス剤が無い場合は既存のエキス剤同士を組み合わせて、煎じ薬に近い構成にする場合があります(今回の場合は、地黄、当帰、芍薬、川芎、桂枝、大棗、甘草、生姜の八種類)。しかし、この組合せで血虚に対応する方剤は私の力不足もあり今のところ見つけられていません。

☛蛇足ながら付け加えると、この２剤には芍薬が配合されており、エキスを合剤にすると芍薬が過量(どこまでが過量といえるかは未詳)投与になります。芍薬の筋弛緩作用を考慮すると脱力感、ふらつきなどをチェックする必要があるかもしれません。

---

という話を別の薬局でしていましたら、**四物湯**と**四逆散**の処方が出た認知症のような人がいましたという話が出てきました。四物湯は古来より単独より合方として用いることが多いとされています。

**四逆散**とは**柴胡、芍薬、枳実、甘草**の四種類で構成され、大柴胡湯と小柴胡湯の中間的な位置にある柴胡剤の一つです。柴胡剤は一般に「肝」の陽気の高ぶりを鎮める方剤で、興奮状態（イライラ感、不眠など)、抑うつ感を伴う症状にも使用されます。二者の組み合わせは**精神的ストレスを伴うような出血傾向**（たとえば出血性潰瘍）にも使用できますし、また**認知症の周辺症状である興奮性**にも応用されると思われます。

ちなみに、**「四逆散」**と同じような名前で**「四逆湯」**がありますが、病態は全く異なっており、裏に寒があり手足に強い冷え、下痢、全身倦怠感を伴う陰の症状で、さらに茯苓が加わった茯苓四逆湯となると厥陰病(けっちんびょう)という陰症の最終ステージに相当する病態となります。

以上

## 91)ステロイド軟膏の適正使用について　（2012年2月28日）

ステロイド軟膏の適正使用については、既に本ニュースの３７号にも載せましたが、計算上の値でしたので、今回は色々な実測値を基にして、大まかな使用の目安を求めてみました。この内容は私が契約している株式会社ふれあい薬局さんが年に１回開催している富山協立病院との合同の薬剤師部会交流発表会で発表した内容でもあります。

### 1.序　論

ステロイド軟膏の塗り方の目安として成人の手指の第一関節分「finger-tip unit（FTU)」という単位を基にして、１FTUが内径５㎜チューブで約０．５ｇに相当し、それを概ね手掌２枚分に相当する患部面積に塗るという方法が推奨されています[1)]。しかし、欧米人のデータ、外国製品を基にしたものであるため日本では当てはまらないという指摘もあります[2)]。そこでＦＴＵ法を実施した際にどのような問題がでてくるかを検証してみました。

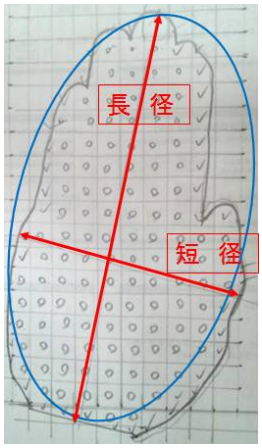
### 2.検証方法ならびに結果

#### ①第一関節の長さと手掌面積の関係

右手第一関節部分の長さを一般的なプラスチック定規を用いて小数点以下一桁まで測定しました。手掌は直接面積を測定することが難しいため、指を閉じた状態の手掌を**楕円形**に見たて（前回は長方形に見立てていました)、長径ならびに短径を定規で小数点以下一桁まで測定し、以下の楕円の面積計算により求めた値を手掌の面積の代用としました。

楕円面積＝（長径×短径×π）／４（ｃｍ$^2$）

なお、測定に協力を頂いたのは筆者が関与する薬局の職員（男性１０名、女性２５名）です。




◆手掌の実面積を楕円形に近似することは、長径18.1ｃｍ、短径9.9ｃｍの手掌を用い、方眼紙を用いたほぼ実測に近い値が134.7㎠、楕円形面積が140.7㎠となり５％未満の誤差でしかないことから、妥当であると判断しました（右図)。

◆第一関節の長さ(右表上：単位はcm)に関しては最大ー最小を見ても0.7㎜と１cm未満の差でしかありませんでした。

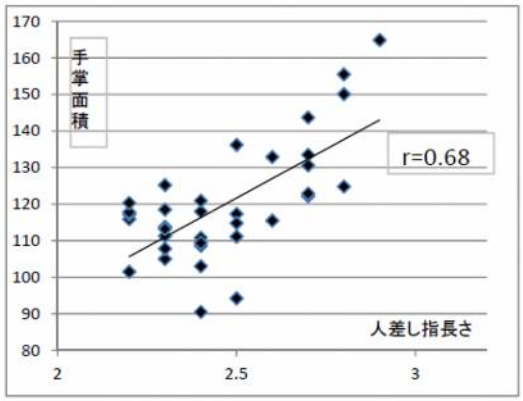
◆手掌面積(右表下：単位はcm$^2$)は、第一関節の長さの女性の最大は男性の最小をかなり上回る(0.4㎜)値でしたが、手掌面積でみる限り女性の最大は男性の最小より下回っており、これは女性の手のひらが男性よりほっそりしている傾向があると思われました（今回の考察には関係ありませんが・・・)。

| 性（例数） | 平均値 | 最小 | 最大 |
|---|---|---|---|
| 男性（10） | 2.7 | 2.3 | 2.9 |
| 女性（25） | 2.4 | 2.2 | 2.7 |
| 男女（35） | 2.5 | 2.2 | 2.9 |

◆ここで問題とすべきは、第一関節の長さと手掌面積との間にどれだけ関連性があるか？ですから両者の相関係数を求めてみました（次図)。相関係数は０．６８となりました。この値は強い相関性があるとは言えませんが、０．５～０．８の範囲内なので、正の相関性が**かなりある**と判断できます。

| 性(例数) | 平均値 | 最小 | 最大 |
|---|---|---|---|
| 男性(10) | 139.7 | 124.8 | 164.9 |
| 女性(25) | 112.1 | 90.5 | 122.9 |

以上のことより、**自分の**第一関節の長さを基準として**自分の**手掌を目安にして塗布することは概ね妥当であると判断できました（逆にいうとA さんの第一関節の長さを基準にして、B さんの手掌を目安にして塗るのは誤差が大きくなるということです)。

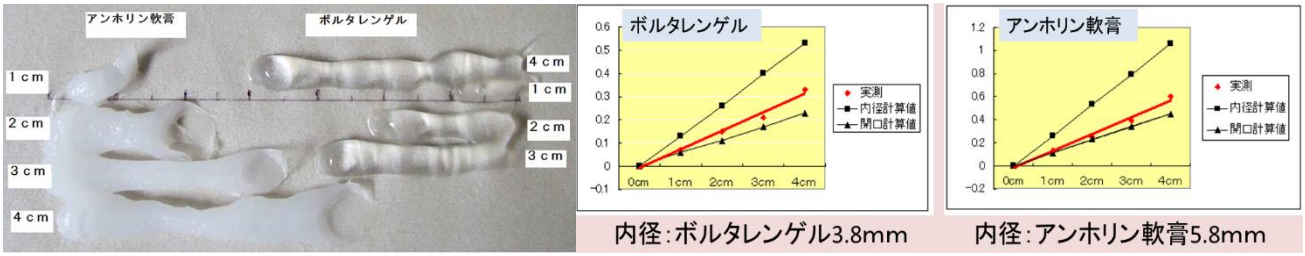



さてLong の報告[3]から男性の平均手掌面積は156cm$^2$、女性は 128.5cm$^2$と見なすことができるのですが、今回の結果からは男性で0.90 倍、女性で0.87 倍と小さくなり、これは欧米人と日本人の体格の差を反映していると考えられました。従って1 FTU 相当量を日本人の手掌を目安にすると1 割程度狭い面積に塗布している。つまり多めに塗っている可能性が示唆されました。

**②チューブ軟膏剤の絞り出す量の検証**

次にチューブから絞り出す量が計算通りに出てくるかどうかを検証してみました。チューブ軟膏剤には、営業に実害が生じないように、期限切れの製品（ボルタレンゲル５ｇチューブ：軟らかい基剤の代表)、試供品（アンホリル軟膏１０ｇチューブ：硬めの基剤の代表）を利用しました(富山協立病院薬剤科からの提供に感謝いたします)。重さは電子天秤を用いて、チューブから任意の長さを絞り出して計測しました（測定ごとにゼロ点に合わせて測定)。

チューブの内径や開口した際の径はノギス（プラノギスポッケ「輸入販売；シンワ測定株式会社（新潟県三条市)、製造；親和測定公司（中国大連)」）を利用して小数点２桁まで測定しました。




実際に絞り出すと左写真のように基剤の硬度や指先の力の入れ加減によって歪(ｲﾋﾞﾂ)な形状になりましたが、右図のグラフにすると赤丸-赤線のように長さと重量は良く比例し、相関係数も両者とも０．９９と強い相関性を示しました。

さらに右図のグラフを見てもらいたいのですが、■(上)は軟膏チューブの内径からの計算上の重量、▲(下)は軟膏チューブの実際の開口部の内径(円形として)からの計算上の重量を示していますが、実測値は開口部の内径により近い重量を示していることが分かりました。これから言えることは、実際に絞り出して出てくる重量は、内径の計算上の重量の約６割程度になってしまうという事実でした。

**③軟膏製品の内径のバラツキについて**

ＦＴＵの定義では、内径５ｍｍのチューブ製品となっているのですが、実際の製品の内径がどのようになっているのか２２製品(のべ２８ロット)について調査してみました(ふれあい豊田薬局さんと㈱アインメディオ・サンウッド薬局古沢店さんにご協力を頂きました)。

結果はというと、５ｇ製品でも内径が0.32cm から0.5cm までの幅があり、ざっと平均すると0.43cm でした。またアンテベート軟膏やデルモベート軟膏のように同じ製品でも調査した薬局によって0.02～0.03cm の相違が出てきており、測定誤差の可能性もありますが、ロット間でも内径に差があることも

示唆されました。

これらの結果から、５ｇチューブ製品で内径５mm 製品は、事実上存在せずＦＴＵ法による指導をしていると実際には文献値よりも少ない量を塗布している事実が浮かび上がります。

また、③の内径計算量の約６割量が絞り出される結果と①の日本人の手掌が欧米人の１割程度狭いという結果とを合わると、日本人の場合は、１ＦＴＵ分で手掌１枚分を塗布するのが妥当であると思われました。

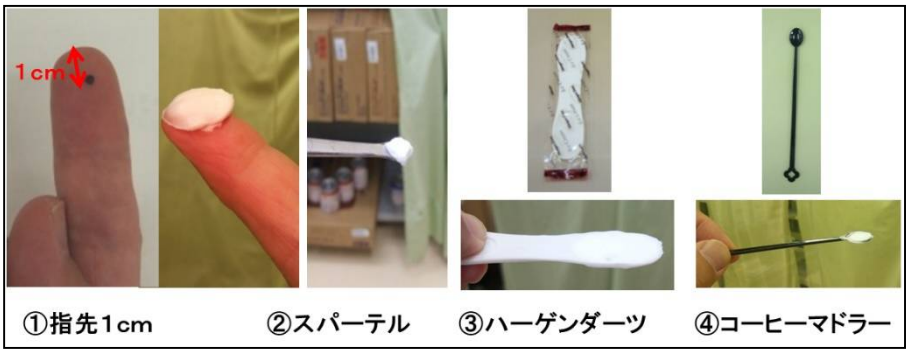
| 薬品名 | 薬局 | 容量 | 内径（cm） | 薬品名 | 薬局 | 容量 | 内径（cm） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アルメタ軟膏 | T | 5g | 0.40 | ビスダームｸﾘｰﾑ | T | 5g | 0.41 |
| アンテベートｸﾘｰﾑ | T | 5g | 0.40 | フルコートｸﾘｰﾑ | T | 5g | 0.46 |
| アンテベート軟膏 | F | 5g | 0.44 | フルコート軟膏 | F | 5g | 0.46 |
| アンテベート軟膏 | T | 5g | 0.47 | フルメタ軟膏 | T | 5g | 0.40 |
| キンダベート軟膏 | F | 5g | 0.41 | プロパデルム軟膏 | T | 5g | 0.42 |
| ダイアコートｸﾘｰﾑ | T | 5g | 0.44 | マイザー軟膏 | T | 5g | 0.50 |
| ダイアコート軟膏 | T | 5g | 0.41 | メサデルムクリーム | F | 5g | 0.42 |
| デルモゾールGｸﾘｰﾑ | T | 5g | 0.42 | メサデルム軟膏 | F | 5g | 0.38 |
| デルモゾールG軟膏 | T | 5g | 0.45 | メサデルム軟膏 | T | 5g | 0.42 |
| デルモゾール軟膏 | T | 5g | 0.45 | メサデルム軟膏 | T | 10g | 0.56 |
| デルモベート軟膏 | F | 5g | 0.41 | ロコイドクリーム | F | 5g | 0.33 |
| デルモベート軟膏 | T | 5g | 0.43 | ロコイドクリーム | T | 5g | 0.32 |
| ネリゾナユニバーサルｸﾘｰﾑ | T | 10g | 0.50 | ロコイド軟膏 | F | 5g | 0.45 |
| パンデル軟膏 | F | 5g | 0.40 | ロコイド軟膏 | T | 5g | 0.45 |

☛内径 5mm チューブで 2.5cm 絞り出し量が 0.5g の前提が、実際には平均内径 4.3mm として、かつ 6 割量が絞り出されるとすると、0.215cm×0.215cm×3.14×2.5cm×0.6＝0.216g となり半量以下。日本人の手掌面積が欧米人より１割狭いことを考慮すると手掌１枚の必要量 0.25g の 90%として 0.225ｇとなり上記 0.216ｇに近い値となります。

☛日本では２５ｇ程度のチューブ品での１ＦＴＵが約０．５ｇになるという報告もあります[2)]。

**④軟膏ツボからの適量の取り出し方について**

チューブ製品については、絞り出した長さを大まかな目安にすることが可能ですが、軟膏ミックスなどで壺に詰められた軟膏を適量取り出すにはどのようにすればよいかをついでに検証してみました。材料は薬学部の実務実習で製剤した親水軟膏を基剤とした軟膏の余り分を利用しました(ふれあい薬局千石町店のご協力に感謝)。方法は①指先１ｃｍですくう、②スパーテルの小さじ部ですくう、③ハーゲンダーツの添付スプーンで摺り切りですくう、④コーヒーのマドラーで摺り切りですくうの４つで検証しました。軟膏壺入り軟膏を電子天秤に乗せ、ゼロ点を合わせ、すくった後のマイナス量を秤量した分としてカウントし、その度にゼロ点を合わせ、測定を繰り返しました。




すくい取った量の平均値のｇ数はそれぞれの方法で異なり、バラツキ具合を示す標準偏差値同士も直接比較できないため、標準偏差値÷平均値（SD/AV）で基準化することでバラツキ具合を比較したところ、人差し指＞スパーテル＞＞＞コーヒーマドラー＞ハーゲンダーツとなり、ハーゲンダーツのスプーンが最もバラツキ具合が少ない結果になりました（次表）。コーヒーマドラーもほぼ同程度と見なしてもよいと思われました。さらにすくい取った量が最大と最小の両極端になった場合の違いを検討したものが、表中の最大量と最小量の比（最大/最小）で、スパーテル＞人差し指＞コーヒーマドラー＞ハーゲンダーツとなりました。以上のことからすくい取った場合はハーゲンダーツ添付のスプーンを用い、摺り切りで取るといつも安定した量を取ることができることが分かったのですが、道具や器具を使ってすくい取るのはやはり煩わしい点もあるので、最も簡便な指先ですくう方法も慣れてくるのを前提に考え

れば、塗るたびに誤差は伴ったとしても、次第にある一定の値に収束されてくると思われますから、実用上の問題はないと勝手に思うわけです。

１ＦＴＵの目安となる欧米人での０．５ｇは、①や③でも記載しましたが、外人より手掌面積が１０％程度狭い日本人での目安としては０．４５ｇとなり、指先０．７５ｃｍでのすくい取り量がそれに相当する量になり、その量が手掌２枚分であるという意識をもって塗るとよいと思われます。しかし、現実問題として指先０．７５ｃｍってのは難しい・・・と思います。

| | 人差し指 1cm | スパーテル 細い部 | ハーゲンダーツ | コーヒー用 マドラー |
|---|---|---|---|---|
| 測定回数 | 15 | 18 | 10 | 10 |
| 平均値g | 0.60 | 0.37 | 0.70 | 0.15 |
| 標準偏差 | 0.17 | 0.09 | 0.04 | 0.01 |
| SD/AV | 0.28 | 0.24 | 0.06 | 0.07 |
| 最大値 | 0.89 | 0.57 | 0.75 | 0.17 |
| 最小値 | 0.42 | 0.24 | 0.65 | 0.13 |
| 最大/最小 | 2.12 | 2.38 | 1.15 | 1.31 |

## 3. 結　論

海外文献によるＦＴＵ法（０．５ｇを概ね手掌２枚分の面積に塗布する）が正しいという前提に立って結論を出すと以下のようになりましょう。

アトピー性皮膚炎などのようにある一定の広さにステロイド軟膏を塗る際の目安として、

① **ＦＴＵ法は**、第一関節の長さと手掌の面積に、かなりの正の相関性を認めることから、ステロイド軟膏を塗布する際には、**自分の人差し指の第一関節部の長さ**を基に**自分の手掌の面積**を目安にして塗る限りほぼ正確な量を塗り得ることが確認できました。

② 従来から言われている１ＦＴＵ分のステロイド軟膏を手掌２枚分に塗布する方法では、ステロイド軟膏の適正量よりも少なくなることや、欧米人より日本人の手掌面積が狭いことを考慮すると、チューブ製品で内径が４ｍｍ台(日本製はほとんどですが)であれば**１ＦＴＵ分**のステロイド軟膏を**手掌１枚分に塗布**するのが概ね妥当であると考えられました。

③ 軟膏壺(缶)入りの軟膏の適正使用については、指先を使うのが最も簡便であるため、誤差は大きくなるが慣れれば一定値に収束すると考え、**指先０．７５ｃｍ**ですくい取る分が**０．４５ｇ**で、**手掌２枚分**という意識で塗ればよいでしょう。

【補足】保湿を目的とする軟膏の場合は上記にこだわらず多めに塗る方がよいとなっています。

## 4. 謝　辞

指ならびに手のひらの測定に快く応じて頂きました㈱ふれあい薬局ならびに㈱アインメディオ・サンウッド薬局の職員の皆様に心よりお礼を申し上げます。

## 5. 文　献

1)Finlay AY.et al.Lancet.2:155,1989

2)大谷道輝：アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの改訂．Rp７：270-272.2008

3)Long CC et al.ClinExpDermatol.16:444,1991

## 90)第２回富山県漢方フォーラムから　(2012年1月30日)

２０１２年１月２９日に上記フォーラムが下記の演者らの講演で行われましたが、今回は方剤別にして各講演者の話題が分かるような表にしてまとめてみました（なお、方剤の順番は柴原医師の繁用される方剤として講演順に準拠しており五十音順ではありません)。

①柴原直利教授（富山大学和漢医薬学総合研究所)「繁用処方と薬情提供」

②清水正博氏（富山県立中央病院薬剤部)「当院における漢方エキス剤の処方状況」

③増田晶彦氏（つきおかつばさ薬局)「在宅患者における漢方薬エキス剤の症例」

④野村秀一氏（株式会社ツムラ)「いろんな生薬～いろんな事情」

| 方剤名 | 講演 | 特徴など |
|---|---|---|
| 葛根湯 | ① | ・表証（悪寒、悪風、関節痛、頭痛、項背のこわばり等）の治療が基本。<br>・うつ治療における断眠療法後の眠気に対して興奮剤として利用（主に麻黄による興奮作用が関与)。<br>・添付文書上の葛根湯エキスの使用上の注意も麻黄に含まれるエフェドリンによる交感神経興奮による部分が多い（狭心症、高度の高血圧、排尿障害、甲状腺機能亢進症への注意など)。 |
| | ③ | ・胃ろう患者用に懸濁して使用する際、残渣が残り易く注射筒で吸い込みにくいが「とろみ剤」を少し添加するとうまく懸濁できる（まず懸濁し、次いでとろみ剤を入れる順にしないとダマになる)。 |
| 大建中湯 | ① | ・冷えに伴う腹部膨満に使用されるが、外科領域で術後イレウス予防によく利用される。但し、漫然と延々と処方され続ける印象がある（必要ない例もありという言外の意味か？)。<br>・構成生薬の乾姜と人参は亢進した腸管運動を抑制し、山椒と膠飴は低下した腸管運動を亢進させ、全体として腸管運動を調整させる。<br>・膠飴に含まれる二単糖が腸内細菌で代謝され二酸化炭素などのガスが発生し腹部膨満の副作用が出る可能性がある。<br>・肝障害の副作用はアレルギー性と考えられている（再投与ですぐに再発)。最近、間質性肺炎の報告あり（併用薬多数ではあるが)。 |
| | ③ | ・懸濁性は良い。 |
| 芍薬甘草湯 | ① | ・「こむら返り」などへの即効性を期待して使用される。５分くらいで効果がでる。<br>・代表成分である芍薬のペオニフロリンや甘草のグリチルリチンなどは血中に３０分くらいしてからで現れるので、それらの成分が即効性の筋弛緩に関与はしていないと言われている。<br>・有効性の持続時間は約３時間程度とされているので予防的投与で寝る前に投与すると午前２～３時に効果が切れて、そこから「こむら返り」が起こる可能性もある。そのため発作が起きてから飲むのが筋だろうと考える。 |
| | ② | ・肝硬変・肝癌の場合に「こむら返り」が出やすいので利用される。<br>・抗がん剤治療で引き起こされる「しゃっくり」に対して利用される（横隔膜のけいれんを抑える)。タキサン系の抗がん剤による末梢神経障害のしびれに対して利用される。 |

| 方剤名 | 講演 | 特徴など |
|---|---|---|
| 抑肝散 | ① | ・認知症の中核症状（物忘れ）への効果はない。周辺症状である興奮性症状に対してエビデンス（２～４週で効果が出始める）がある。<br>・最近は本方剤が認知症の薬という評判があるので、イライラ感などにも利用される場合で本剤処方により自分は認知症かと思う微妙な年頃の人には服薬拒否につながる場合もあるので説明のフォローが必要。 |
| 加味逍遥散 | ① | ・気逆や瘀血の処方で、添付文書の適応症には女性への適応が多いが、実際には男性への利用（たとえば手のかゆみ・皮膚湿疹）もある。薬情の文章など男性への気配りが必要な方剤の一つ。 |
| 牛車腎気丸 | ① | ・腎虚に対する方剤。痛みに対する QOL を上げる目的で使用される場合も多い。<br>・痛みの強い場合は附子末を増量するが、成分アコニチンは酸性条件でよく抽出される。方剤の成分である山茱萸は液性を酸性に傾かせる性質あるので、場合によってはアコニチンの効果を高めすぎる可能性がある（実際には自分はアコニチン中毒を経験したことはない。他医での話として１例聞いた程度）。<br>・副作用として間質性肺炎が知られている。息切れや痰のない咳き込みなどが初期症状。アレルギー性と言われており、薬剤性の間質性肺炎は発見が早ければ治癒可能なので、初期症状を見逃さないことが大切。 |
| | ② | ・下肢のしびれや頻尿、さらに耳鳴りなどへ利用される。抗がん剤パクリタキセルやオキサリプラチンなどを使用した際に出るしびれ（末梢神経障害）に対しても使用される。 |
| | ④ | ・桂皮は樹皮そのもので局方品。桂枝は小枝をそのまま刻んだもので局方外品。 |
| 防風通聖散 | ① | ・肥満に伴う頭痛、肩こり、いらいら感などに利用される。随伴症状が無くなると共に体重も減少してくる傾向がある。しかし、随伴症状が無くなり体調が良くなると食欲も出て、反って体重が増加して服薬前以上になるケースも経験している。薬で体重を減らすというのは考えない方が良いと私は思っている。<br>・ＯＴＣで販売されている本方剤エキスの有効性成分含量は医療用のそれの約半分程度なので、ＯＴＣから医療用へ切り替える場合は １ 日２回からなど用量を考慮する必要があるかもしれない。 |
| 十全大補湯 | ① | ・癌の転移予防へのエビデンスがある。免疫能の亢進などもあるが、体調を良くする事で延命効果が上がるのだと考えられる。<br>・地黄が入っているため、それによる胸やけや胃もたれの副作用が出る場合がある。特に高齢者では頻度が高くなるのでチェックが必要である。 |
| | ② | ・術後の体力の改善効果。抗がん剤による血液毒性の軽減のために利用される。 |
| 半夏瀉心湯 | ② | ・抗がん剤であるイリノテカンによる下痢、嘔吐、口内炎などに利用される。 |
| 六君子湯 | ① | ・機能性胃腸症に対するエビデンスが示されている。 |
| | ② | ・抗がん剤であるシスプラチンによる食欲不振に利用される。 |
| | ③ | ・懸濁性は良好。 |
| 加味帰脾湯 | ② | ・処方例は少ないが、抗がん剤による血小板減少症に利用される場合がある。 |

## 89)鳥肌胃炎と除菌療法　(2012年1月18日)

☛2024年1月現在、慢性胃炎に除菌適応があるのでＨＰ上では削除された内容

### ①鳥肌にピロリの除菌療法？

とある薬局さんから、プロトンポンプインヒビター（PPI）の除菌療法で「鳥肌」に使用すると患者さんが言っていたのですが、何なのでしょう？という質問がありましたので、少し調べた結果を報告してみたいと思います。

鳥肌というのは、残酷な話ですが鳥の羽をむしりとった際に現れる鳥の皮膚がブツブツになっている状態を意味している言葉ですが、人間の場合では、急な寒さや緊張感に襲われた時に皮膚の毛穴が閉じて、あたかも鳥の肌のようになる状態を意味しています。

もちろん、そのような鳥肌症状の発生にピロリ菌が関わっているというのではなく、内視鏡で胃の中を見るとあたかも鳥肌のようになった症例が現れる場合があるというお話になります。

日本での最初の発見は１９６０年代とされており、その後、特に若い女性に特有の症状として報告され、さらに近年では年齢、性別（１：２．８で女性が多い）を問わず出現していることが分かっているそうです。

これは一種の胃炎で、鳥肌胃炎と呼ばれており、胃の中に出来るブツブツの中味はリンパ節の一種であるリンパ濾胞が増生したために出来ることが分かっています。

このリンパ濾胞の増生にはヘリコバクタピロリ菌が密接に関係しているとされており、鳥肌胃炎の患者さん全てにヘリコバクタピロリ菌が陽性との報告もあります。またピロリ菌を除菌することで、鳥肌胃炎が消退するという報告もこの説を支持しています。

鳥肌胃炎での大きな問題は、放置しておくと胃癌になる可能性が示唆されていることです。
パリエット®のホームページ（www.pariet.jp）での記載を引用すると**「鳥肌胃炎に合併した胃癌の特徴は主に若年女性の胃体部に発生する未分化型胃癌であり、鳥肌胃炎を診断した際には、胃体部を特に注意深く内視鏡観察することが重要であり、さらには胃癌予防のため比較的早期の除菌療法が望ましいと考えられる」**となります。

今回の患者さんもこの目的のために除菌療法が行なわれたのだと思います。

以上のように鳥肌胃炎に対する除菌療法は有用と考えられていますが、鳥肌胃炎に対する除菌療法の直接の適応はありませんから、本来であれば保険は効かないということになります。

適応症がない例として、萎縮性胃炎という胃粘膜が萎縮して胃酸を分泌できなくなるような胃炎（加齢に伴い増えてくる）も、やはりピロリ菌が関与している場合があり、高度な萎縮性胃炎の場合は胃癌の発生リスクになるという説もあり、ピロリ菌の除菌が行なわれる場合があるのですが、この際は保険適応外になるので私費になります（と私が診察の際には言われました）。

ですから鳥肌胃炎への除菌も私費扱いになるのが本来のところでしょうが、今回の患者さんは保険が効いた処方せんで現れたとのことでした。同様にリンパ濾胞が関与する「胃マルト(MALT)リンパ腫」には除菌適応があるので、この辺で病名を調整していると保険が効かせるという話にもなるかもしれません。実際のところはどうしているかは不明です。

### ②除菌適応症について

さらに除菌の話は続きます。ヘリコバクタ・ピロリ菌の除菌療法の適応も、知らないうちに拡がってきた感じがありますが、鳥肌胃炎を調べたついでに昔の疾患に追加になった部分の除菌適応の疾患について少しおさらいをしておきましょう。

### 1. 胃ＭＡＬＴリンパ腫

胃マルトリンパ腫と読みます。胃の粘膜組織の中に存在するリンパ節の一種であるリンパ濾胞から発生する腫瘍です。一般に良性ですが時に悪性化に移行する場合あるそうです。マルト腫自体はリンパ濾胞由来なので体のどこにでも出来る可能性がありますが、胃に限定すると、発症原因はヘリコバクタ・ピロリ菌感染とされているそうです。

### 2. 特発性血小板減少症

血小板減少を来たす他の明らかな病気や薬剤の服薬がなく血小板数が減少し、出血しやすくなる病気で、難病に指定されている病気です。血小板に対する自己抗体ができることが原因と考えられているのですが、何故自己抗体ができるかの原因は分かっていないそうです。

しかし、ヘリコバクタ・ピロリ菌陽性の患者で除菌をした患者の半数以上で血小板数の増加があり、ピロリ菌陽性の患者への治療には、まず除菌療法が奨められています。除菌無効例に対してはステロイド療法などが実施されていきます。

胃の中のピロリ菌がどうして免疫異常に関わっているかは謎ですが、歯周病菌がインスリン抵抗性に関与しているとか、心筋梗塞に関わっているなどの報告もあるように、細菌感染によって二次的に放出される生体内物質などが関連しているのかもしれませんね。

### 3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

胃癌の早期で、内視鏡的に癌部位を切除した後、ピロリ菌を除菌しておかないと別の場所に胃癌が発生する確率が高くなることが示されています。そのため、内視鏡的に胃癌を摘出した後にはピロリ菌の除菌が推奨されています。

### 4. 萎縮性胃炎（適応外なので添付文書に記載はありません）

前述しましたが、胃粘膜部が萎縮したような状態になる胃炎。加齢に伴い増えてくるとも言われています。委縮した部分の細胞は本来あるべき胃酸分泌能が無くなっていきます。萎縮性胃炎の場合、ピロリ菌感染が必ず見られるという訳ではないのですが、高度の萎縮性胃炎は胃癌のリスク因子とも言われています。

☞現在、プロトンポンプ阻害薬には成分としては４製剤が発売されており、そのうち３製剤まではジェネリック薬が発売されていますが、パリエット®のジェネリック薬には除菌に関する適応症がまだついていませんのでご注意を！！

## 88) Ｐ２Ｙ$_2$受容体とは　　(2012 年 1 月 11 日)

今回も少し気になる用語解説の形式です。

**①関連する薬剤**

ジクアス点眼液（ジクアホソルナトリウム）　　ドライアイ治療薬（2010 年 12 月薬価収載）

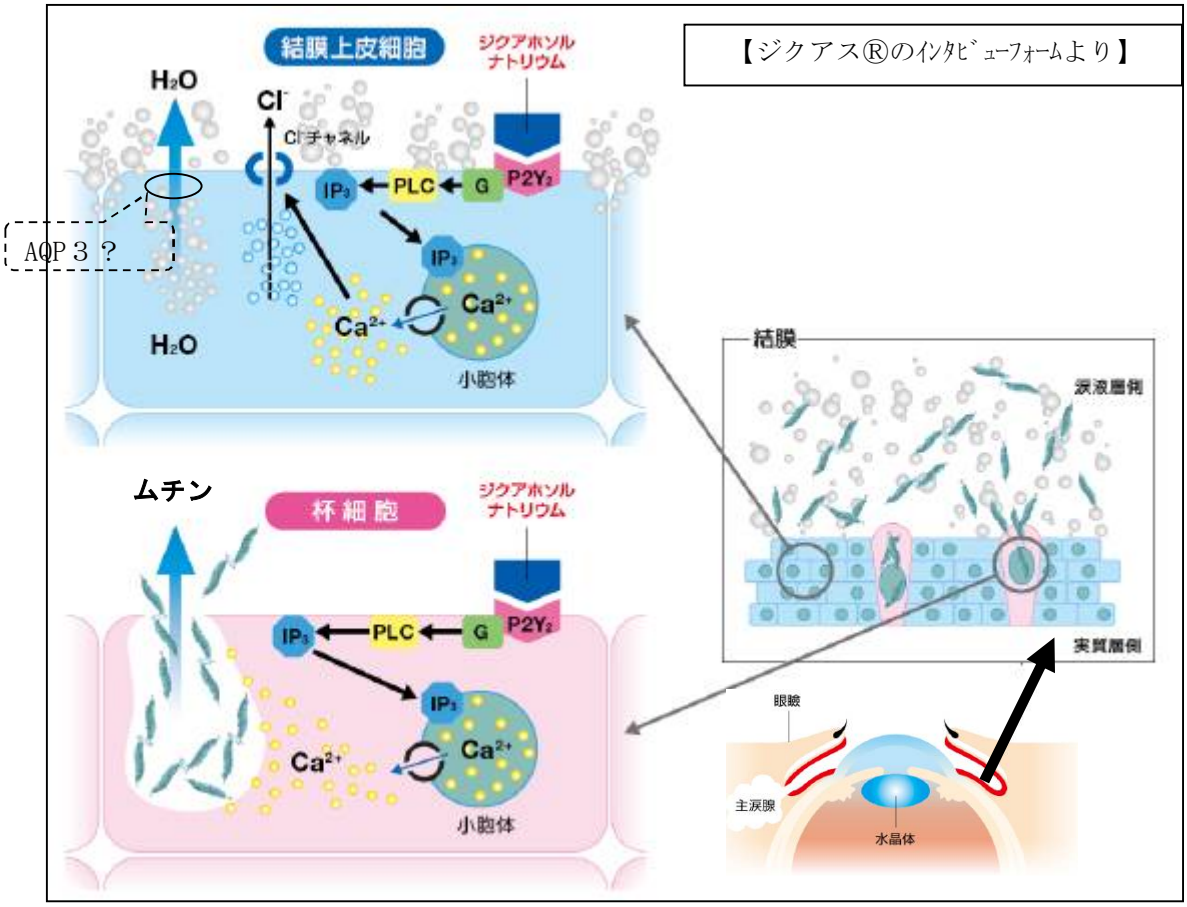
**②Ｐ２Ｙ$_2$受容体とは**

Ｐ２Ｙ$_2$受容体とはＰ２受容体の仲間の１つの名称です。Ｐ２受容体とは、生体内でのエネルギー物質であるＡＴＰや、そこからリン酸が１つはずれたＡＤＰが結合できる受容体をいいます。さらにリン酸が無くなったアデノシンの受容体はＰ１受容体と呼ばれています。ＡＴＰやＡＤＰがＰ２受容体に結合すると、神経伝達、心筋保護、細胞増殖、痛みの発生、皮膚の角化分化制御など多様な生理作用を示すことが報告されています。

Ｐ２受容体はさらにイオンチャンネル型のＰ２Ｘタイプと G 蛋白質共役型のＰ２Ｙタイプの二種類に分けられ、さらにＰ２Ｘには７種類、Ｐ２Ｙには９種類のサブタイプの存在が報告されています。

Ｐ２受容体 ┬ Ｐ２Ｘ（イオンチャネル型）・・・＞７種類
　　└ Ｐ２Ｙ（Ｇ蛋白質共役型）・・・・＞９種類

今回の対象となるジクアホソルナトリウムは、結膜上皮及び杯細胞膜上のＰ２Ｙ$_2$受容体に作用し、細胞内のカルシウム濃度を上昇させることにより、水分及びムチンの分泌を促進する作用があります。



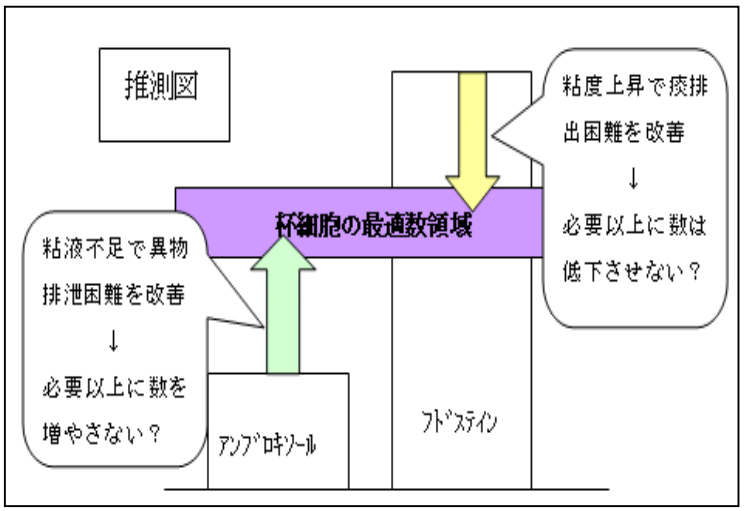

☛水の分泌に関しては、アクアポリン３（水分子のチャネル：ＡＱＰ３）が結膜上皮細胞に発現しているので、これを通じた分泌とも考えられますが、メーカーさんのインタビューフォームではそこまでは言及していません。

**③ところで、杯細胞とは**

ムチンという糖蛋白質の混合物からなる粘液を分泌する細胞で、小腸、大腸、気管支、結膜などの上皮に散在している細胞です。臓器の粘膜表面を潤して、機械的な摩擦や化学的な侵襲から組織を守っています。今回は結膜に存在する杯細胞が対象です。ちなみに杯の意味は日本でいうお猪口ではなく、ワイングラスだそうです。細胞の形状がワイングラスに似ていることから付けられた名称だそうです。

☛ちなみに、２００１年に発売された慢性呼吸器疾患の去痰に用いるフドステイン（スペリア、クリアナール錠・液®）が**杯細胞の過形成を抑制する機序**を有しています（動物実験）。杯細胞が過形成されることでムチンが多量にでき、喀痰の排出を困難にする状態を改善するという理解ができます。またカルボシステイン（ムコダイン®）も同様の作用機序の報告があります。

☛一方で、アンブロキソール製剤のうち「武田・あすか」が発売しているポノフェン錠®には動物実験で**杯細胞が増加する結果、漿液成分**が増加して、気道液分泌促進し、それが喀痰排出作用を促進するという記載があります。フドステインとは真逆の説明となっており詳細については不詳です（あすか製薬に確認をとったのですが自社では上記説明をしているとの回答の一点張りで違いを説明してもらえませんでした。右図は私の勝手な想像図です）。




☛また、ツムラ「半夏瀉心湯エキス」には「動物実験で負荷試験による回腸、結腸における杯細胞の減少を抑制し・・」とあり、消化器症状の改善の根拠の一つとしている記載があります。

**④その他のドライアイ治療薬のご紹介**

**1. ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアレイン点眼液®）**

ヒアルロン酸ナトリウムは N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の二種類の糖が １ つの単位となって結合を繰り返すムコ多糖類の１つで、フィブロネクチンと結合し、その作用を介して上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる。また、その分子内に多数の水分子を保持することによって優れた保水性を示す。

☛フィブロネクチン：糖蛋白質の１つで細胞間の接着、成長、遊走、分化に重要な役割を果たしている。

**2. レバミピド（ムコスタ点眼液®）：大塚製薬**

ムコスタ錠の点眼薬版。２０１１年１２月発売。

角膜および結膜のムチン産生促進とムチンを産生する結膜ゴブレット細胞数の増加作用がある。本剤はユニットドーズで販売され保存剤を含まない。１日４回点眼。

（終わり）

## 87) レチノイン酸受容体　(2011 年 12 月 7 日)

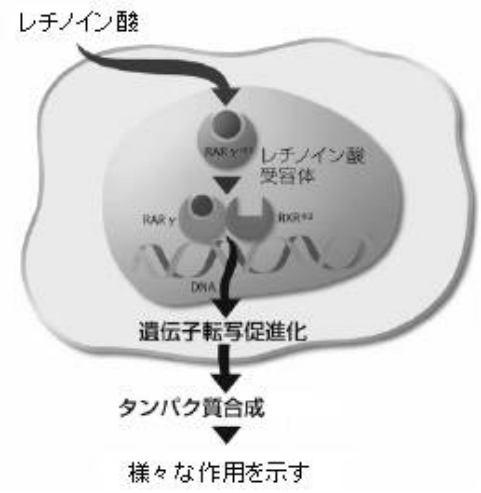
今回ご紹介する内容も前々回に照会した用語解説シリーズからの話題になります。レチノイン酸とはビタミンＡの別名ですが、体内にはその受容体が存在しており、ビタミンＡはその受容体と結合して作用を発揮するというお話です。該当薬としては尋常性ざ瘡の塗り薬で商品名ディフィリン・ゲル（一般名はアダパレン）になります。

### ①レチノイン酸の作用

レチノイン酸の良く知られた作用は網膜細胞の保護で、欠乏すると夜盲症となります。その他の作用として、皮膚の角化を抑えて肌荒れを防ぐ、粘膜形成に関与してウイルスが体内へ侵入することを防ぐことで風邪を予防する、上皮細胞の免疫力を高めることで癌を予防する、活性酸素を除去するなどが報告されています。

### ②レチノイン酸受容体とは

レチノイン酸受容体とは文字通り、レチノイン酸と結合する受容体ですが、細胞の核内に存在しています。レチノイン酸は、まず細胞内に取り込まれ、更に細胞核内に入り、核内に存在するレチノイン受容体と結合し、その複合体となったものが、さらにレチノイン酸に対応する遺伝子（ＤＮＡ）上に結合します。その結合を合図に転写(ｍＲＮＡが合成)が開始され、さらに特定の蛋白質が合成され、その蛋白質が上記のような作用をもたらします。組織によっては結合するＤＮＡ部位が異なり、合成される蛋白質も違ってきますので異なる作用が出てくると考えられます。




### ③レチノイン酸受容体の多様性

レチノイン酸受容体(Retinoic Acid Receptor)は略して RAR と呼びますが、少なくとも３種類(RARα、β、γ)が知られており、それぞれ特徴的な組織分布を示します。

ＲＡＲα：各組織に普遍的に存在する。

ＲＡＲβ：成人表皮には通常発現しない。

ＲＡＲγ：主に表皮、その他の臓器・組織の上皮中に発現する。

### ④尋常性ざ瘡とは

今回対象とする薬剤の適応症の尋常性ざ瘡とは、いわゆるニキビの病名です。ニキビは毛包（毛穴）が詰まってできる小さな発疹です。形成について簡単に説明しますと、皮脂の分泌が活発になるとともに、毛包周辺の角層（皮膚の一番表面の部分）が厚くなり、そこで毛包が詰まると、ニキビができます。顔のほか、胸の上部、肩、背中にもよくできます。

毛包に皮脂が詰まっている状態は 面皰(ﾒﾝﾎﾟｳ)と言われ、詰まった毛包にアクネ桿菌が増殖して炎症を起こすと赤い丘疹、さらに膿をもった膿疱、さらに化膿がひどくなるとのう腫という順に悪化します。これを放置すると色素沈着・ 瘢痕が残ることになります。

**⑤レチノイン酸受容体とニキビとの関係**

毛包周辺の角層が厚くなるのは、表皮の角化細胞の分化が促進されるためで、角化細胞の分化を抑制するとニキビの原因となる毛包の閉塞がなくなり、症状の改善につながります。
つまり、表皮の角化細胞の核内レチノイン酸受容体への結合性の高い物質を投与すると、角化細胞の分化抑制につながるためニキビの発生の抑制が可能になります。

**⑥ディフェリンゲル®（アダパレン）の作用**

ディフェリンゲルは、構造は天然のレチノイン酸とは異なりますが、主に表皮に発現されているとされる細胞核内のレチノイン酸受容体γ（RARγ）に結合し、特定の遺伝子（ＤＮＡ）部分の転写が開始され、さらに特定の蛋白質が合成されて、その作用により表皮角化細胞の分化を抑制します。

☛ちなみに、in vitro 実験においては、ディフェリンゲルは RARγ以上に RARβへ結合親和性が高い。

適応　：尋常性ざ瘡（顔面のみの使用に限定されている。他部位での有効性、安全性は未確立）
使用法：１日１回洗顔後に塗布（就寝前）。３ヶ月以内に改善なき場合は使用を中止。
妊婦への使用：禁（動物実験における外用での奇形発生はないが過剰肋骨発生頻度増加の報告あり）
その他：１２歳未満の小児への安全性は確立されていない。３６歳以上への使用経験はない。

**⑦その他のビタミンＡ関連医薬品**

医薬品を見渡してみますと、いくつかのビタミンＡ関連製品が見つかります。ここではアダパレン以外の成分についても適応の違いを明確にしながら紹介したいと思います。

1.トレチノイン

構造上はレチノイン酸のオールトランス型の異性体で、活性代謝物でもある。３種類のレチノイン受容体への親和性は強い。

(1)トレチノイン・トコフェリル（オルセノン軟膏®）：褥瘡皮膚潰瘍治療剤

ビタミンＥ(トコフェロール)との縮合体。マクロファージ、線維芽細胞及び血管内皮細胞に創傷部位で直接作用して、肉芽形成を促進する。

(2)トレチノイン（ベサイドＣａｐ®）：急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）治療剤

好中球系の細胞分化が途中で途絶している白血病で、本剤を投与することで細胞分化が促進し白血病細胞が減少するものと考えられている。

2.ミバロテン（アムノレイク錠®）：再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）治療剤

レチノイン酸の類似体である。従来の類似体よりも水溶性が高く、レチノイン酸より活性は高い。RARαとβに選択的に結合するがγへの親和性は弱い。

3.エトレチナート（チガソンＣａｐ®）：角化症のうち重症な乾癬症などの治療剤

乾癬は角質細胞の異常増殖を呈するため、その分化を抑制して症状を改善する。

4.ビタミンA(チョコラＡ錠®)：ビタミンＡ不足による夜盲症、結膜乾燥症、皮膚角化症などの治療剤

ビタミンＡ（レチノイン酸）もしくはその脂肪酸エステルで構成される。

## 86)抗不整脈薬Ｎａチャネル抑制薬の作用機序　（2011 年 11 月 1 日）

不整脈用の薬で、ボーン・ウイリアムス分類におけるクラスⅠ群の薬があります。心臓のナトリウムチャネルを抑制して、頻脈性の不整脈を改善する薬ですが、このⅠ群はさらに活動電位持続時間への影響によって三つのサブクラスに分けられています。この三つの違いが今一つ良くわからないというので、次のようなモデル図を作ってみました。私自身が理解しやすいように勝手に作成したモデルですが、ご紹介します。ここは間違っているという点があれば、ご指摘頂けると助かります。

### (1)ナトリウムチャンネルには活性化ゲートと不活性化ゲートがある。

下図左はグッドマンギルマン薬理学から引用したものを改編したものです。本剤を理解する上でナトリウムチャネルの機構を知ることは重要と思われますので、まずその紹介からです。

**４相(静止期)**：一番左側の図。不活性化ゲートは開いていますが、活性化ゲートが閉じているためＮａイオンの流入はありません（閾値電位に達していない状態；細胞内は負の電位です)。

**０～１相**：中央の図。刺激を受けて、静止電位が閾値電位に達すると活性化ゲートが反応してゲートを開き、一気にＮａイオンが細胞内に流れ込み膜電位は正の電位となります。

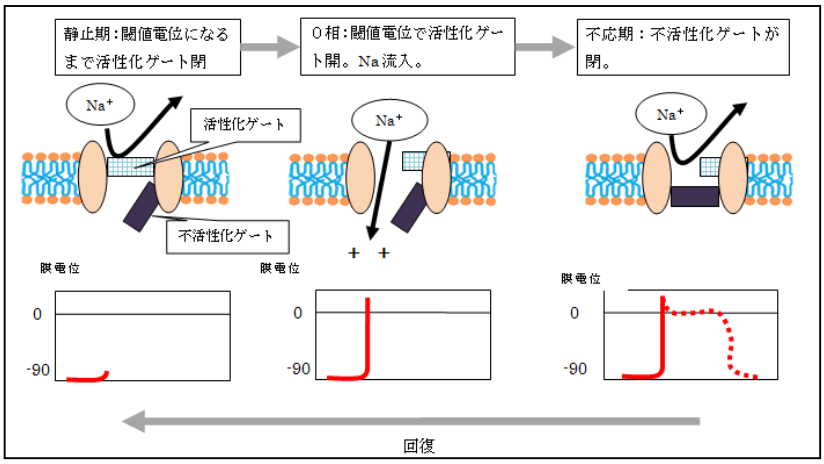
**２～３相**：右の図。不応期に相当するこの時期はＮａチャネルの活性化ゲートは開いていますが、不活性化ゲートが閉じるためＮａイオンの流入は無くなります。また不活性化ゲートは刺激がきても閉じたままの状態を保つ性質があります。この相ではＫイオンが細胞外へ流出するため次第に膜電位は負へと移行していきます。

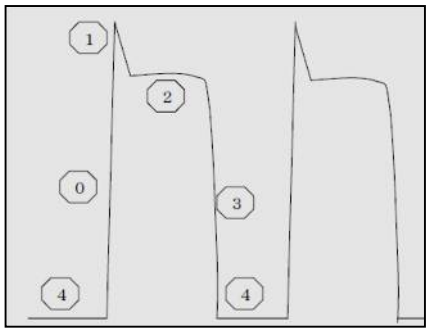
**４相**：やがて再分極が完成し元の静止電位まで戻ると、活性化ゲートが閉じて、不活性化ゲートが開いた状態に戻り、次の刺激(閾値電位到達)を待つ状態となります（図中、回復の方向)。

### (2) Ⅰ群不整脈薬の作用の違い

作用の違いを図で分かりやすく表現するために、頻脈時の電位変化を下図右のようにしておき、この状態の時に薬を投与すると、どのようにこの図が変化をするかで作用の違いを示そうと思います（分かりやすいように極端な表現にしてあります)。

図中の数字は相を表します。また、薬投与時の電位変化図は赤色で表示します。



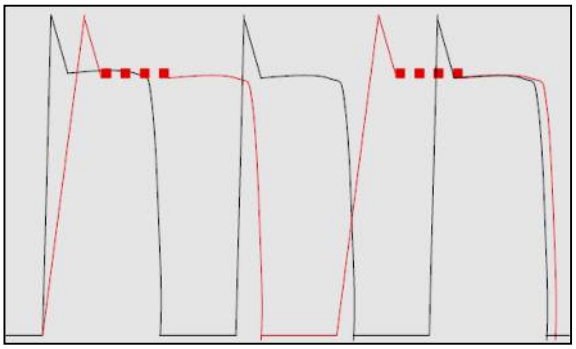




### (3)クラスⅠａ群の Na チャネル阻害薬（シベノール、リスモダンⓇなど）

**＜活動電位持続時間（ＡＰＤ）が延長するタイプ＞**

①Na チャネルの最初の活性化に必要な活性化ゲートに結合して、刺激が来ても開かせにくくするので活動電位までに達する時間は少し長くなる（頻脈時より図中傾斜が緩い：実際には閾値の上昇になりますので赤線の立ち上がる時期が黒線の立ち上がる時期より遅れる図の方が妥当かもしれませんが、傾斜角度の違いで表現します)。

②Na チャネルとの解離は「中間～比較的遅い」のでＩｂとＩｃの中間の傾きとなるようにしてあります。

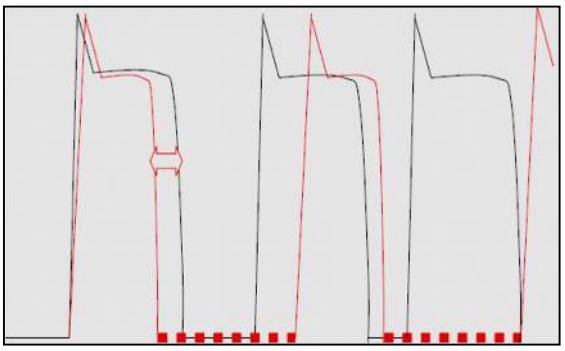


③Ｋチャネルの抑制作用もあるので、Ｋイオンが外に出にくくなり、再分極が完成するまでに時間がかかります。再分極に時間がかかる分、図中の赤点線部分の延長として表現してみました（不応期、ＡＰＤの延長となります。ＡＰＤは正電位ピーク時点から静止電位になるまでの時間とします)。

④以上の結果、頻脈時と較べて単位時間あたりの拍動数が減少し抗頻脈効果となります。

**(4)クラスＩｂ群の Na チャネル阻害薬（メキシチール®など）**

**＜活動電位持続時間が短縮するタイプ＞**



①Ｎａチャネル(活性化ゲート)との解離が「早い」のでＩａやＩｃと較べて傾きが急ですが頻脈時より緩やか。

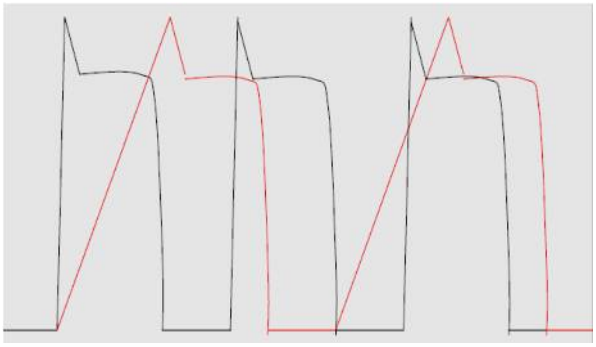
②Ｋチャネルの開口作用があるため、再分極する時間が短くなり、ＡＰＤが短縮します（⇔の部分で表現)。この状態のままでは頻脈が悪化するように見えますが、更に次の③の効果があるため抗頻脈作用となります。

③不応期にはＮａチャネルの不活性ゲートが閉まっています(刺激が来ても反応しないゲート。前頁で説明済み)。Ｉｂ群の薬は実はＮａチャネルの不活性ゲートへの親和性が高いので、静止電位になっても不活性化ゲートへの結合が続きＮａチャネルが開きにくい状態が続くと考えます（図中の赤点線部分で表現)。その結果、全体として単位時間の拍動が少なくなり抗頻脈効果となって現れます。

④但し、心房筋は不活性化ゲートの関与する時間が心室筋より短い（不応期も短い）ため、おそらくＩｂ群の薬剤が不活性化ゲートにアタックできる確率も少なくなり、心房筋由来の不整脈には効果が弱いと考えられます。現に、Ｉｂ群薬は上室性頻脈には効果が弱いと言われており、特にメキシチール®では心室性の頻脈性不整脈の適応のみとなっています（但し、アスペノン®は解離が中間でＡＰＤ不変なので他のＩｂとは一線を画しているようです。上室性不整脈にも効果ありとなっています)。

**(5)クラスＩｃ群の Na チャネル阻害薬（サンリズム、タンボコール®など）**

**＜活動電位持続時間が不変のタイプ＞**



①Ｎａチャネル抑制作用はＩ群の中で最も強く、Ｎａチャネルとの解離が「最も遅い」ため、活動電位に到達する時間が最も遅れます（傾きが最も緩やか)

②Ｋチャネルには影響を与えないため、ＡＰＤ自体は頻脈時と変わりません（図中も不変)。

③①の効果から単位時間あたりの拍動数は減少し、抗頻脈効果となって現れます。

（終わり）

## 85)アドレナリンβ３受容体刺激薬　　(2011 年 10 月 26 日)

ある薬局さんグループで私が行っている用語解説シリーズの話題を取り上げてみます。学会に参加したり、薬剤師向けの雑誌を読んでいたりしていると、次々と目新しい言葉が飛び込んでくる印象があります。自分の薬局の中で仕事に没頭していて、ふと外の薬剤師活動を見ると何か別世界のように目に映って焦りを感じることだってあります。

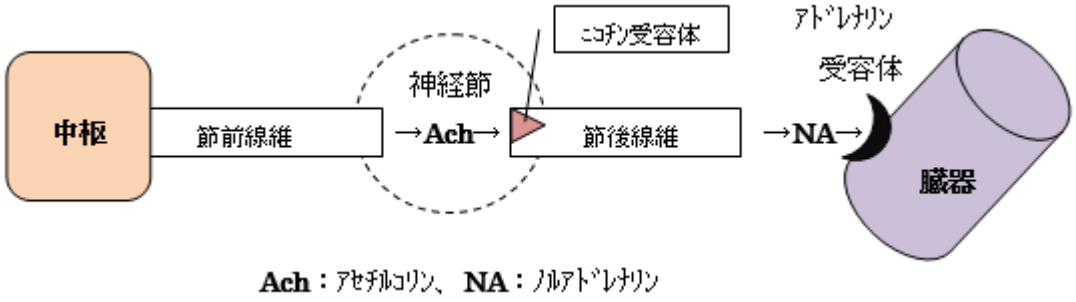
そういった状況の方々に少しでも役立てればという企画ものです（こんなことも知らないで、わざわざ話題にするの！？と言われるのを覚悟の上での企画物です)。

アドレナリンβ受容体刺激薬とか遮断薬とかいう場合によく出てくるのが、β１受容体、β２受容体で、β３というのはあまり聞き慣れない受容体ではないでしょうか？

ご存知の方も多いと思いますが、実は、この９月にアステラス社から販売された薬がこのβ３受容体刺激薬なので今回とりあげてみた次第です。

**①交感神経系の神経伝達のおさらい**

交感神経系の神経伝達物質は一般的にはノルアドレナリンで、交感神経節前線維からアセチルコリンが分泌され、節後線維にあるニコチン受容体に結合した後、節後線維終末からノルアドレナリンが分泌されます。そして臓器に存在するアドレナリン受容体に結合して作用を発揮することになります。




☛受容体の名称にはアドレナリンが使用されていますが、実際の神経伝達物質としては多くの場合、ノルアドレナリンが分泌されて、ノルアドレナリンがアドレナリン受容体に結合して交感神経興奮作用を示します。アドレナリンは副腎髄質から分泌されるホルモンで、もちろんアドレナリン受容体に結合して交感神経興奮作用をもたらします。

**②アドレナリン受容体のおさらい**

ノルアドレナリンの臓器側の受容体は、前述したようにアドレナリン受容体と呼ばれ、大きくα受容体とβ受容体に分類されます。

**1. α受容体**

α受容体は更にα１受容体、α２受容体に分類されます。α１受容体は更にα１Ａ、α１Ｂ、α１Ｄなどに細分類されます。α２もＡ，Ｂ，Ｃなどに細分類されるようです。ここではα１受容体が多く存在する部位と作用について示します。

α１Ａ：前立腺に多く存在、α１Ｂ：血管に多く存在、α１Ｄ：前立腺、膀胱に多く存在

ということで、α１遮断薬は、どの受容体をより効果的に遮断するかで血管拡張作用(ﾐﾆﾌﾟﾚｽ等)、前立腺肥大での下部尿路症状改善(ﾊﾙﾅｰﾙ等)に用いられます。ちなみに一部のα２刺激薬は中枢性に作用して血管拡張(ｱﾙﾄﾞﾒｯﾄ等)、筋弛緩(ﾃﾙﾈﾘﾝ等)に用いられます。

**2.β受容体**

β受容体は前述のようにβ１受容体、β２受容体、β３受容体に分類されます。それぞれの受容体が多く存在する部位と主な作用は以下のようになります。

**β１**　：主に心臓に存在し心収縮力増強や心拍数増加に関与します。

**β２**　：気管支、血管、子宮などに存在し、拡張性に作用し、肝臓では糖新生に作用します。

**β３**　：主に脂肪組織。さらに消化管、筋肉、肝臓にも存在。脂肪組織では脂肪分解促進に作用します。

以上のようなのですが、実は膀胱排尿筋のβ受容体は、従来はβ２とされていたのですが、近年の研究で、主としてβ３受容体が発現されており、交感神経の興奮（ノルアドレナリン分泌）によって膀胱拡張性に作用するとされています。つまり蓄尿の方向に作用するというわけです。

**③β３受容体刺激薬**

２０１１年９月アステラス社から<u>ミラベグロン(ベタニス錠®)</u>という薬品が発売されました。これは膀胱排尿筋β３受容体を刺激することにより膀胱を拡張して、過活動膀胱(ＯＡＢ)に伴う尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁を改善する適応を持っています。

従来、この分野の薬剤といえばアセチルコリンの過活動による排尿筋収縮を抑える目的の抗コリン剤（ポラキス、ベシケア、ステーブラ®等）でしたので、新規作用機序薬の登場といえます。

抗コリン剤は口渇、便秘、視調整障害、尿閉などの特有の副作用を持っていましたが、本剤はそれらの副作用や排尿機能にあまり影響を及ぼさずに頻尿状態を改善するとされています。

抗コリン作用の副作用が強くでていた患者さんには有用な薬剤であるかもしれません。主な副作用としては、便秘、口内乾燥、γGTP 上昇、CK 上昇(以上、１～５％未満)、心拍数増加(１％未満)などが報告されています。

一見、抗コリン作用のように見える便秘や口内乾燥が出てくるのは不思議です。消化管壁にもβ２受容体が存在し、刺激をうけると弛緩するとされていますので、ミラベグロンはβ３に選択性が高いと言っても、相対的な作用と考えれば腸管に対してある人には弛緩性(便秘)に作用するのかもしれません。また、β１受容体にもある程度刺激作用も持つと考えれば心拍数増加の副作用や不整脈患者への慎重投与も理解できるところでしょうか。

相互作用からみると、代謝酵素はＣＹＰ３Ａ４で、かつＣＹＰ２Ｄ６を阻害するため、添付文書を見ても相互作用の項目に載っている薬品は多いので注意が必要と思われます。

さらに、動物実験で催奇形性が報告されており警告がついています。

新規作用機序の薬剤は有用性への期待も膨らみますが、一方で未知の副作用が出てくるかもしれないということも念頭におかねばならないと思われます。

（終わり）

## 84)糖尿病劇場　(2011 年 10 月 7 日)

１０月１日、２日と神戸で日本医療薬学会の年会が開催されました。いくつかのシンポジウムに参加していましたが、その中で『エンパワーメントによる糖尿病患者支援』という表題のものがあり、３時間のシンポジウムの内の半分の時間を糖尿病劇場で費やされているシンポジウムでした。

☛エンパワーメント：個人や集団が自らの生活への統御感を獲得し、組織的、社会的、構造に外郭的な影響を与えるようになること。Empowerment。

**【シーン１】**

ある病院の薬剤部の一室で女性の病棟薬剤師が話をしている所から劇が始まります。その薬剤師は勤務してから数年たった位のまだ若手の薬剤師の設定であろうと思います。担当の糖尿病患者さんの処方がＢＯＴ療法（持効型インスリンと経口血糖降下薬「SU 剤」との併用）から１日４回のインスリン強化療法に変更になったため、新たに処方された超速効型インスリンの説明することになったようです。彼女はコンプライアンス維持と低血糖への注意をしなければならないと意気揚々と病室に向かいます。しかし、彼女には会議に出席する時間が迫っているという状況もありました。

５０歳代の男性の糖尿病患者さんが病室で待っていました。その病棟薬剤師は、早速今回処方変更になったことを伝え、最近気になっていることはないかと質問を始めます。

その男性は食事のことが気になると言いかけると、すかさず薬剤師は食事のことは栄養士さんに聞いて下さいと返答をして、さっそく今回のインスリンの説明にとりかかります。

早口で一方的な説明に終始し、さらに低血糖で恐怖心をあおるような言葉もでます。そして、男性がどれほど理解しているかも確認せずに話を終えます。

誰が見ても、薬剤師の立ち振る舞いがまずいことは歴然としています。言って見れば非常に極端な例でそこまでやるかという行動をわざとやらせているわけです。

ここで、司会者が登場し、会場の聴衆に話かけます。「まずは今、隣の席に座っている人と所属や名前を交換してください。そして、じゃんけんをして勝った方は手をあげてください」

「では、手を上げた人は、負けた人に今日のお昼は何を食べたかを聞いてください」と続けます。ざわつく会場が少し鎮まると「今度は、負けた人が勝った人に、『あなたこそ何を食べたの？』と聞いてください」とその司会者は会場に向けて話します。

この段階で、何となく見知らぬ隣の人と打ち解けた雰囲気になります。そうしておいてから、劇の核心に触れる質問に変わっていきます。

「何が問題だったでしょうか？」と少し打ち解けた隣の人との話し合いを要求します。そして、随時、指名して感想を言わせ始めます。

病院薬剤師が多い学会ですが、中には薬局薬剤師も混じっていて、単純な劇ではあるのですが、色々な経験話なども飛び出してきました。

さらに先ほどの劇が繰り返されます。今度はそこに黒子と呼ばれる薬剤師と患者のそれぞれの心の声を言う役柄が登場して、何故１回目のような話になったかが理解できるような状況が作られます。

今回のテーマはエンパワーメントによる糖尿病患者支援です。エンパワーメントとは「自ら前へ進もうとする前向きベクトル」で「患者と医療者が双方に共有するもの（薬剤師のみ持っていても熱意が空回りするだけ・・)」と言われています。具体的には「糖尿病は患者のものであり、患者自身が問題を解決し、治療方針を立てる権利と能力を持っている。医療者は患者とパートナーシップを確立し、患者が意思決定するために必要な情報を分かりやすく十分に提供し、サポートする」と説きます。さらに「知識」や「技能」だけを伝達する服薬指導から患者さんの「態度」を意識したアプローチを心がける必要性を説きます。

糖尿病劇場は、単純な劇を通して、我々聴衆に考えさせ、討議させる形式のものでした。糖尿病患者に日常的に接しているからこそ出てくる薬剤師の本音などを出して考える良い場になるのかもしれないと思ったのでした。

**【シーン２】**

先ほどの患者さんが病院を退院して、かかりつけの保険薬局に行くところから始まります。処方せんを受け取った薬剤師は、処方内容がＢＯＴ療法からインスリン強化療法に変更になっていることに気が付きます。そして、その事実を伝え、インスリンが１日４回注射となり手間が増えることに、大丈夫かどうかを確認します。その患者は手間はいとわないが、別に気になることがあると口を濁します。

ここで司会者が再び登場して、さて、次はどうしますか？という会場への問いかけに変わっていきます・・・・。

劇が終わった後で糖尿病治療に当たる医師の講演がありました。糖尿病治療の９８％は患者さんの行動で決まる。行動の実行度でみますと、自己血糖測定８０％、内服薬９３％、インスリン治療９７％の実行度に対して、食事療法６０％、運動療法５０％と生活習慣（つまり患者さんの日常行動）の実行度が低いために中々治療効果が現れないという特徴があると言います。

患者さんにエンパワーメントを持ってもらうのに必要なものは、患者さんとのコミュニケーション能力ということになるのでしょう。患者さんとの双方向の情報を共有し、単なる「指導」という形から「支援」という形に結びつけるというのが大切です。一つのアプローチ法としては下記のような問いかけから始めていくのが良いという説明がありました。

①今、一番心配なことは？　何が最も難しいと感じますか？

②どんな気持ちですか？　○○についてどのように感じますか？

以上を踏まえた上で、

③行動目標を作成する。どんな風になりたいか、どんな良いことがありそうかを考える。

④実際の計画を立てる。誰が、いつ、どのように・・・。何か考えがあるかまず尋ねてみる。

そして、計画を実行に移してみる。

⑤計画の実効性を考える。何が起こりましたか？どんな事が分かりましたか？

プロセスを評価し計画を立て直す。

概念的な話に終始した感があり、じゃあ具体的にはどうすれば良いのかという話になります。服薬状況は良いが日常生活の改善がみられない糖尿病患者さんの療養支援にどこまで薬剤師がエンパワーメントを利用して具体的に関与できるか・・・結局は方法論を理解した上での個々の薬剤師の腕にかかっていると言えそうです。

＜オーガナイザーならびに講演者名＞

岡田浩（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室、薬剤師。司会担当）

岡崎研太郎（同上　　医師）

厚田幸一郎（北里大学薬学部臨床薬学教育研究センター）

朝倉俊成（新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室）

## 83)漢方エキス剤併用時の生薬重複について　(2011年8月31日)

8月27日、28日の二日間に渡り第２８回和漢医薬学会学術大会が富山で開催されました。和漢基礎研究の最前線や和漢臨床研究の最前線のシンポジウムなどがありましたが、ここでは二日目の午後に開催された「病院・開局薬剤師のための漢方講座」からいくつか話題を提供したいと思います。その中でも「漢方薬について漢方医はどう説明しているか(富山大附属病院和漢診療科、野上達也医師)」のお話から抜粋してみようと思います。内容は和漢診療科医師へのアンケート結果からなっています。

※文中の%はスライド図の棒グラフから定規を使って計算した概算値です。

**①あなたは煎じ薬とエキス剤との違いを説明していますか？**

８０%の医師が違いを説明しているそうです。たとえば、「エキス剤はインスタントコーヒーで、煎じ薬はコーヒー豆からつくるコーヒーのようなものです」とか、「エキス剤は簡便ですが、オーダーメードはできません。煎じ薬は微調整ができますが、飲むまでに手間がかかります」など。

また２０代の女性で「煎じる」という意味自体も知らない患者さんの例も紹介されていました。

**②あなたは煎じ薬の煎じ方の説明を初診患者にしていますか？**

６７%の医師が煎じ方を説明しているそうです。残りの医師は時々という回答で、実際には「詳しくは薬局で聞いてください」としている例が多いそうで、煎じ薬の処方せんを受け取った薬局では、煎じ方については詳しく説明してあげる必要がありそうです。

**③（上記に関連しますが）あなたは初診患者に煎じる時間の説明をしていますか？**

７２%の医師が説明する。１９%の医師が時々説明する。９%が説明しないという回答でした。煎じる時間については、最終的な液量よりも決められた時間を守ることが大切であるので、薬局での服薬指導時には煎じ方の説明の中でも煎じる時間についてより重点を置くべきとの回答内容であったと思います。

煎じ方についは座長の三潴医師より「処方せんに煎じ方の指示を記すべきではないだろうか？大学周辺の薬局であれば約束事は徹底しているかもしれないが、県外へ処方せんを持って行った場合に、流派によっては煎じ方が異なる可能性もある」との提案がなされ、検討課題ということになりました。

**④あなたは生薬の保存について説明していますか？**

２５%の医師が説明する。４０%の医師が時々、３５%の医師が説明していないそうです。「生薬はビニール袋などに入れて、冷蔵庫で保存してください」という説明をしているそうなので、薬局でもそのように対応していきましょう。

**⑤あなたは煎じ薬の温め方について説明していますか？**

４２%の医師が説明する。２５%の医師が時々説明する、３３%の医師が説明せずという結果でしたが、説明する際には「煎じた液は冷蔵庫で保存してください。電子レンジなどで少し温めてからお飲み下さい」と伝えているそうです。

**⑥あなたはエキス剤を白湯に溶いて服用するなどの説明をしていますか？**

５８%の医師が説明する。２５%の医師が時々、１７%の医師はしていないそうです。説明する際には、「できるだけ白湯に溶いて服用したほうが効果的だが、そのまま飲んでも良いです」と説明をしているそうです。また、服用時間については９１%の医師が説明をしており、時々が９%という結果です。「食前、食間の空腹時の服用が最善ですが、食後に服用しても可です。胃もたれがあれば食後にしてください」などと説明しているそうです。

**⑦あなたは漢方薬の副作用について説明していますか？**

９１%の医師がなんらかの副作用の説明をしており、残りの９%の医師も時々ではあるが説明をしているそうです。特に黄芩の間質性肺炎と肝機能障害については１００%の医師が話をしていると

いう結果が出ています。**附子**による動悸・のぼせは６７％の医師が説明、残りも時々説明とあります。**麻黄**による動悸や尿閉については２５％が説明、５８％が時々、１７％はしていないそうです。我々薬剤師が比較的気にしている(？)**甘草**による血圧上昇や浮腫では、３３％の医師が説明、５８％の医師が時々、９％の医師がしていないという回答でした。

漢方の医師は、**黄芩に関する副作用**について一番気を使っているということが分かりました。その初期症状としては、空咳、息苦しさ、風邪様の症状、倦怠感などを挙げて、副作用らしき症状があった場合は必ず処方をした医師に連絡するようにと指導しているそうです。

また、副作用について聞かれた際には、「漢方薬も薬ですから副作用が現れることがあります」とか「世の中に蕎麦を食べても体調を崩す人がいるように、漢方薬も予想もしない反応を現すことがあります」などと説明をしているそうです。

**⑧あなたは漢方薬の薬効を説明する際にどのような方法や漢方理論を使っていますか？**

１位がその薬で得られる効果で説明、２位が気血水（気虚・気逆・気鬱、お血・血虚、水毒）
３位は、五臓（肝・心・脾・肺・腎）、４位が陰陽虚実（陰証・陽証、虚証・実証）
５位が、六病位（太陽、少陽、陽明、太陰、少陰、厥陰）の順だそうです。

また、エキス剤の場合、その保険病名で説明する場合は時々が７７％、説明しないが２３％となっており、いつも保険病名で説明する漢方の医師はゼロとなっています。

保険薬局の薬剤師が患者さんへの服薬指導で１位の得られる効果で説明を受けた形での指導は、その患者の訴えや経過、検査結果、医師の診断などを踏まえていないと実施できない項目で無理な話ですが、２位～５位のものについては漢方薬からも類推できるので、説明可能な項目ではないかという提案がありました。たとえば気血水の概念ですと、桂枝茯苓丸（お血と気逆）、当帰芍薬散（お血と水毒）、苓桂朮甘湯（気逆と水毒）、半夏厚朴湯（気鬱と水毒）、人参湯・補中益気湯（気虚）、十全大補湯（気虚と血虚）などが挙げられます。五臓であれば八味地黄丸（腎）、抑肝散（肝）などや、陰陽虚実であれば茯苓四逆湯は著しい陰証の虚証で、温め補う薬ということになります。

**⑨あなたは薬剤師からの服薬指導のためにトラブルを経験したことがありますか？**

従来から指摘されている点ではありますが、何例かあげられていました。

・加味逍遥散：男性や１０代の女性に処方されるのはおかしい。添付文書で更年期障害などと記載があるのが原因（→少陽病期でやや虚証、お血、気逆の病態にひろく用いられます）
・大建中湯　：腹部手術がないのに処方はおかしいですね。外科で繁用されるのは事実（→腹中冷に対して使用される処方で手術の有無は無関係）
・八味地黄丸：低血圧の患者に高血圧の薬として説明して医師処方に不信感を持たれる。添付文書上には確かに高血圧の記載あり（→添付文書適応の病名ではなく、適応症の前提にある文章が大切。腎虚の患者に広く使用されます）
・香蘇散　　：風邪の初期の薬と指導されて、風邪ではないと苦情がきた。添付文書に風邪の初期と記載があり（→この例も添付文書適応の前提部分が大切な例。気鬱を晴らす処方の代表的方剤の一つで、不安、抑うつ気分などの精神症状に胃腸症状を伴う場合に多用される）

**⑩以上から見えてくる漢方医が薬剤師に期待することとは**

１）煎じ薬では、その作り方（特に時間）、生薬の保存方法、温め方の説明。
２）エキス剤では、白湯に溶いて服用する指示。
３）薬効については、漢方の理論を踏まえて説明してほしい。

ということになりそうです。

（終わり）

## 82)漢方エキス剤併用時の生薬重複について　(2011年7月20日)

漢方薬のエキス剤で、二種類以上の方剤が１日分として処方される場合があります。煎じ薬の場合は合方と呼んで、同時投与される場合には通常、重複する生薬の１日量の多い方に統一されます。

しかし、エキス剤が同時投与される場合は、個々の方剤の重複する生薬エキスを抜けないため、どうしても重複投与せざるを得ない事になります。

ある薬局で、そのようなエキス剤が同時投与された場合の疑義照会をする重複量のポイントなどはあるのか、あれば教えてほしいという質問がありました。

そこで、重複で特に問題となりそうな生薬として、甘草、麻黄、附子の三種類を取り上げて考察してみました。私自身の経験、和漢薬を扱う薬局、そして製薬メーカーのツムラのMRさんからの情報を加味してのいくつかの提案という形になります。

生薬はロット間でも主要となる成分の含有量に差が出てきますので、画一的に合わせて何ｇになったら疑義照会すべしという基準は設定しにくいと思います。従って、おおよその判断材料という事で見て下さい。

**①甘草**　～副作用報告などによる情報は豊富である。

**1.重複による有害作用**

偽アルドステロン症が最も重要。初期症状として、手足のしびれ、ツッパリ感、こわばり、こむら返り、顔や手足のむくみ等。徐々に手足の筋肉痛が進行し、血圧上昇も見られる。

さらに、起立・歩行困難、意識消失、低カリウム血症による腎尿細管機能障害からの多尿。便秘やイレウスが生じる場合もある。

**2.厚労省の重篤副作用疾患別対応マニュアルからみる偽アルドステロン症の概要（平成18年）**

○男女比では１：２で女性が多い。

○全体の８０％が50～80歳代での発症となっている。さらに低身長、低体重など体表面積の小さい人や高齢者に発症しやすい。

○発症期間は１０日以内～数年と幅は広いが、４０％が３カ月以内の発症となっている。

○副作用の発現量は初期の報告例では、大量投与例が多かったが、最近では１日甘草１～２ｇ程度やグリチルリチンとして１日１５０ｍｇの製剤でも報告例がある。

○原因物質は甘草に含まれるグリチルリチン酸(グリチルリチン)の代謝物グリチルレチンである。

○甘草１ｇ当たり約４０ｍｇのグリチルリチンが含まれる（厚生省昭和５３年；薬発第１５８号)。

○一般用医薬品(ＯＴＣ薬)におけるグリチルリチン量の含有量は１日量として２００ｍｇ、甘草として５ｇを超さないこととなっている（厚生省昭和５３年；薬発第１５８号)。

**3.甘草成分が重複した場合の疑義照会ポイントについて**

**１案：甘草を含むエキス剤が２剤以上重複した場合には疑義照会をする。**

「理由：１日量甘草１～２ｇ程度でも偽アルドステロン症発症事例があるため」

**２案:併用した場合(グリチルリチン配合錠も含む)に１日量として甘草の量が５ｇ(グリチルリチンとして２００ｍｇ)を超す時に疑義照会をする。**

「理由:一般医薬品における甘草の含有量の上限が５ｇ未満(グリチルリチンとして２００ｍｇ)となっているため。また㈱ツムラもこのポイントを推奨している」

**３案：併用した場合に１日量として甘草の量が２．５ｇ以上となる場合に疑義照会をする。**

「理由：２０１１年第１回富山県漢方フォーラムでの講演より、重複時の甘草量２．５ｇ以上の場合は注意が必要との内容あり」

**４案：施設独自の上限設定を設ける。但し２案もしくは３案の上限量を超えない。**

「理由：各施設での副作用報告例などを根拠にした方が妥当な場合もあると思われるため」

**②麻黄**　→特に厚労省の重大な副作用の項目にはない

**1.重複による有害作用**

主成分であるエフェドリンによる薬理作用の過剰効果。エフェドリンは交感神経刺激作用を持ち、α受容体刺激作用およびβ受容体刺激作用を持つ。過剰効果(副作用)としては

心悸亢進（心臓がドキドキする)、血圧上昇、頭痛、手指の震え、発汗、排尿困難、不安・幻覚などが報告されている。

**2.麻黄の特徴**

○麻黄の主なアルカロイドはエフェドリンの他に光学異性体のプソイドエフェドリンがある。

○プソイドエフェドリンはエフェドリンと比べて、血圧上昇・心拍数増加・中枢作用は弱く、気管支拡張作用は同等、抗炎症作用や利尿作用は強いとされる。中麻黄と呼ばれる生薬はプソイドエフェドリンの含量が高いとされる。

○麻黄に含まれるエフェドリン量は、報告により様々である(それだけ製品間に差がある)。以下の二つの文献の麻黄３ｇ当りのエフェドリンおよびプソイドエフェドリンの含量を示す。

1) 田中ら；NaturalMedicines,49;418～424,1995

2) 矢船ら;日本東洋医学雑誌,43:275～283,1992

| 文献番号 | ｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ+ﾌﾟｿｲﾄﾞｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ | ｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ |
|---|---|---|
| 1) | ２６．４～４８ｍｇ | １８．４８～３３．６ｍｇ |
| 2) | ２１．２２ｍｇ | １５．５４ｍｇ |

○麻黄１ｇ当りに含まれるエフェドリンとプソイドエフェドリン含量を二つの文献から求めると、

エフェドリン＋プソイドエフェドリン　→　７．１～１６．０ｍｇ

エフェドリン　→　５．２～１１．２ｍｇ

○エフェドリンの常用量は１回１２．５～２５ｍｇを１日１～３回であるため内服の上限量は７５ｍｇと設定できます。二つのアルカロイドを指標にすると(１ｇ当たり７．１～１６．０ｍｇ)、

エフェドリン上限量７５ｍｇ　≒　麻黄４．７～１０．６ｇ　となります。

麻黄湯の麻黄含有量は５ｇなので、麻黄湯でエフェドリン量としては上限と考えられる。

○麻黄の含量は、特に咳止めや炎症を抑えるエキス剤には４ｇ以上配合される傾向があり、その他は１ｇ程度である。

**3.麻黄成分が重複した場合の疑義照会ポイントについて**

**１案：併用された場合は必ず疑義照会をする。**

「理由；併用時は、どちらかのエキス剤の麻黄含量の倍以上になるので、心臓への負担も考慮して疑義照会をする。また㈱ツムラもこのポイントを推奨している」

**２案：麻黄として１日５ｇを超える場合は疑義照会をする。**

「理由;漢方エキス剤の中で麻黄湯の麻黄含量が最大量となり、その量が５ｇであることから」

**３案：施設独自の上限設定を設ける。但し２案の上限量を超えない。**

「理由：各施設での副作用報告例などを根拠にした方が妥当な場合もあると思われるため」

**４案：ＯＴＣ薬や他のエフェドリン製剤との重複時への対応**

1)麻黄１ｇ当り、二種のアルカロイド最大量１６ｍｇを基準として、ＯＴＣ薬等とのエフェドリ

ン量の合計が７５ｍｇを超えた場合は疑義照会をする。

2)麻黄１ｇ当り、エフェドリンの最大量１１．２ｍｇを基準として、ＯＴＣ薬等とのエフェドリン量の合計が７５ｍｇを超えた場合は疑義照会をする。

**<u>③附子</u>**　→　特に厚労省の重大な副作用の項目には無い。

**1. 重複による有害作用**

心悸亢進、のぼせ、舌や口の周りのしびれ、悪心など

**2. ブシ末の特徴**

○原料となるトリカブトが有するアルカロイド(アコニチンやメサコニチン等)が有毒物質であるため重複には注意が必要であるが、毒性を減じる処置(修治)をされているため重複による増量でも有害作用の発現は稀とされている。

○日本薬局方では附子の三つの処理方法が紹介されている。

(1)ブシ末１：トリカブトの塊根を原料として、アルカロイドのアコニチンやメサコニチンの毒性を減じるため、高圧蒸気処理をして弱毒化したもの。これらの処理によって毒性は千分の一程度になる。ベンゾイルアコニン(アコニチンの加水分解物)として 0.7～1.5％含む。【製品】加工ブシ末「三和生薬」、ブシ末調剤用「ツムラ」などがある。

(2)ブシ末２：同様の原料を、食塩、岩塩または塩化カルシウムの水溶液に浸漬した後、加熱又は高圧蒸気処理により加工する。ベンゾイルアコニンとして 0.1～0.6％含む。

【製品】炮附子末「小太郎」

(3)ブシ末３：同様の原料を、食塩の水溶液に浸漬した後、水酸化カルシウムを塗布することにより加工。ベンゾイルアコニンとして 0.5～0.9％含む。

【製品】市販製品としては見つけられませんでした。

○附子を含むエキス剤は上記加工されたブシ末を１日量として 0.5～1ｇ含む。エキス剤のブシ末は他の生薬と一緒に更に煎じた物を乾燥させているため含有されるアコニチン類は更に減量される。

○加工ブシ末「三和生薬」の１日量は 0.5～1.5ｇで、他のエキス剤と配合して用いるとある。

○臨床に用いられる修治ブシ末の１日量は 1.5～10ｇと大量に用いられる場合もあるが、ほとんど副作用も見られないか、減量して継続できる場合が多い(大関;痛みと漢方;16, 49～51, 2006)。

**3. 附子成分が重複した場合の疑義照会ポイントについて**

**１案：附子を含むエキス剤が重複した場合にはすべて疑義照会をする。**

「理由；減弱されているとは言え、ブシの毒性を最重点に考える」

**２案：重複した場合の附子の量が１日１ｇを超えた場合には疑義照会をする。**

「理由；エキス剤単品の附子量の多いもので１日１ｇであることから。㈱ツムラでは漢方使用経験の薄い薬局であれば、この方法を推奨している」

**３案：重複した場合の附子の１日量が１．５ｇを超えた場合に疑義照会をする。**

「理由；修治ブシの上限常用量が１日１．５ｇであることから」

**４案：二種類併用まではブシの量に関わらず疑義照会しない。三種類併用や二種類併用に加工ブシ末が追加になった場合には疑義照会をする。**

「理由；重複しても修治ブシの場合は副作用の発現は少ないため、ある程度までは許容する」

**５案：附子を含むエキス剤と加工ブシ末が併用された場合への対応**

1)加工ブシの量に係わらず、併用されたことに対して疑義照会をする。

2)加工ブシとエキス剤に含まれるブシの総和が１．５ｇを超えた場合に疑義照会をする。

3）敢えてブシ入りエキスに加工ブシ末を追加しているのには意味があると考えて、加工ブシの量がその常用量の上限である１．５ｇを超えた場合に疑義照会をする。

**④まとめ**

併用例として最も多いのは甘草の重複例です。麻黄の重複になると機会はぐんと減ってきますし、附子の場合であれば更に少なくなると思われます。その中で、いくつかの提案を生薬別にしてみました。これでなければなりませんという決定的なものはないかなという印象はあります。

エキス剤の常用量であっても起こるのが副作用ですから、重複された場合は危険性が増加するのは当たり前の話です。だから、重複したら疑義照会すると決めても良いでしょう。ある程度まで生薬含有量に上限枠があるのであれば、そこを超えたら疑義照会するというのでも良いとも思われます。

いずれの場合であっても、量が多くなるのは確かなことですから、しっかりと副作用をモニターしていく必要があります。

漢方薬だから安全だとか、漢方薬だから大丈夫だろうという安易な気持ちを持って対応はされないようにと思う次第です。

以上

## 81)患者さんのタイプ別服薬指導　(2011 年 6 月 8 日)

日本薬剤師会雑誌の２０１１年６月号(93ｐ)の記事のまる写しになりますが、面白い記事であったので紹介します。「前回と同じ薬なのに、いちいち説明はいいから早く出してくれ！会計は？」と薬を渡す際に言われた経験のある薬剤師の方も多いと思います（多いからこそ、このような記事が掲載されるのでしょうが)。また、ある個人薬局の薬剤師さんから、ある患者さんが怖くて情報を聞き出せないという話も聞いたことがあります。

百人百様の性格をもった患者さんに同じ接し方ではうまく行くはずもない訳ですから、タイプ別に分けて、それに沿った説明をした方が、患者さんにも薬剤師にもメリットがあるような気がします。

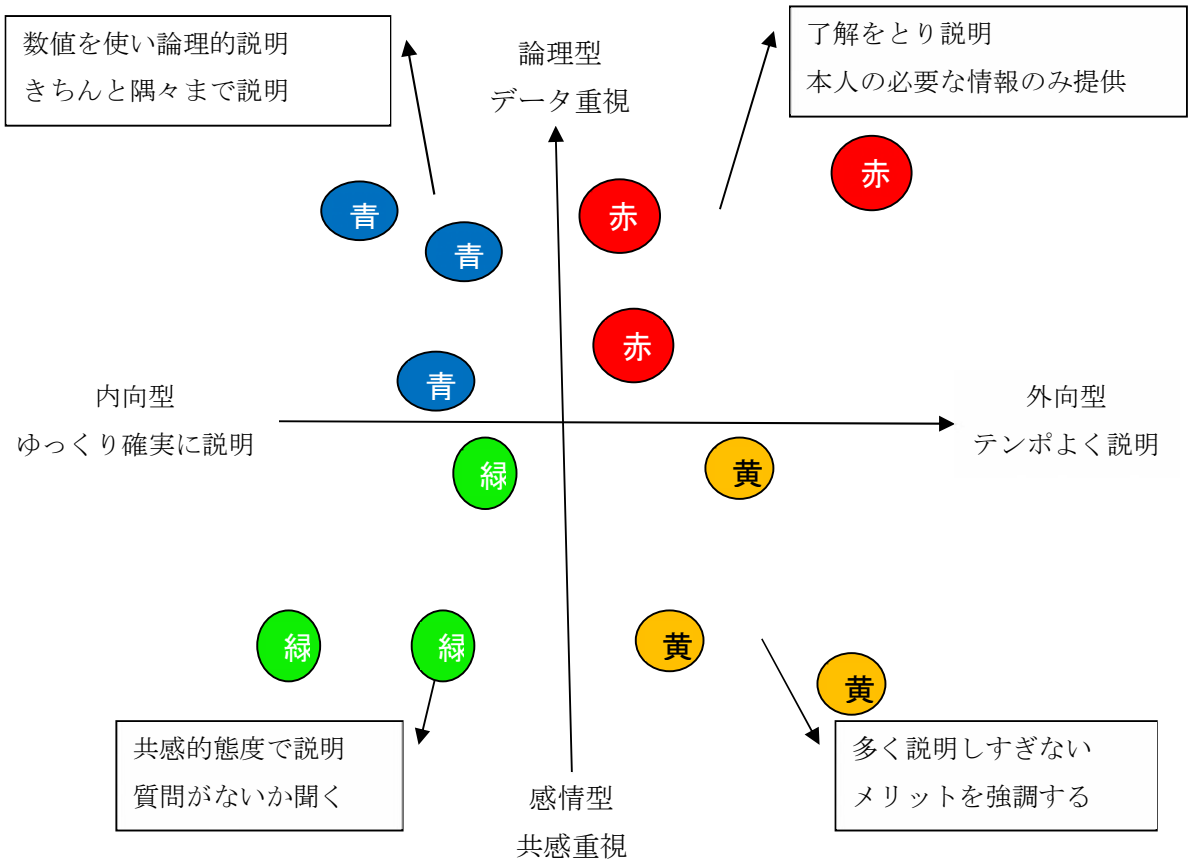
この記事では患者さんのタイプを色別に大きく四つに分けて、その対応方法を論じています。表にすると分かりやすいかと思い以下のようにまとめてみましたので、参考にしてください。

<table>
<tr><th rowspan="2">タイプ</th><th>特徴</th><th>見極め方</th></tr>
<tr><th colspan="2">服薬指導上の注意点</th></tr>
<tr><td rowspan="2">赤色</td><td>・外向、論理型。<br>・時間を大切にする合理性が強く、そのため重複した説明や興味のない薬の長い説明を嫌う。</td><td>・待合室で立って待ち、時折、調剤室の進行状況をチェックすることもある。<br>・負担金額を覚えていて、丁度の額を準備していることが多い。<br>・投薬時には薬剤師からの細かな質問を嫌がり、疑問な点があれば自分から尋ねる<br>・服装はスーツ・ジャケットが多い。</td></tr>
<tr><td colspan="2">・説明の優先順位をつけ、了解をとり説明(例：お急ぎのようなので一つだけ確認させて頂けませんか？などから入る。一度に全部済ませようとせず次回に回すことも考慮)<br>・本人が必要とする情報のみ提供。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">黄色</td><td>・外向、感情型。<br>・楽しいことが好きな半面、飽きっぽい。薬の詳しい説明より、そのメリットについて説明をした方が興味をもち、服薬に対する抵抗が小さくなる。</td><td>・待合室で楽しそうに隣の人と話していることが多い。その相手は初対面だったりすることもある。<br>・「薬はちゃんと飲んでいるのになぜか余るのよ。いつも余分に入れてない？」と聞くようなタイプ。<br>・服装はカジュアルでゆったりした服装であることが多い。</td></tr>
<tr><td colspan="2">・多くを説明しすぎない。<br>・メリットを強調する。</td></tr>
<tr><td>青色</td><td>・内向、論理型。<br>・データに基づく論理的な説明を好む。説明を途中で端折ったりすることを嫌い、説明や確認をきちんとして欲しいと考える傾向がある。<br>・薬の効果の目安や臨床試験などの数字を上げて説明すると納得感が高まり、薬剤師への信頼感を高めるこ</td><td>・待合室で持参した本を読んだり、薬局に置いてあるパンフレットに目を通していることが多い。<br>・病気や薬についてネット等で調べていることが多く、知識は豊富なことが多い。<br>・時には細かな質問をして薬剤師を慌てさせることもある。<br>・服装はジャケットやスーツといったフォーマルな服装が多い。</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| | とにつながる。 | |
| | ・数値を使った論理的な説明<br>・きちんと隅々まで説明する | |
| **緑色** | ・内向、感情型。<br>・おとなしく説明を最後まで聞くことが多い。その反面、本人が本当に気になっていることについて聞けないことも起こりうる。<br>・ゆっくりと受容的な態度で話すことが大切で、時には疑問点や不安な点がないかをこちらから尋ねることも必要。 | ・待合室では患者が混んでいると高齢者に席を譲ったりしている。<br>・答えにくい泌尿器系の病気等についても薬剤師に尋ねられれば答えるようなタイプ。<br>・薬が揃わなくて待たせるようなことがあっても、嫌な顔をせずに待ってくれた上に、お礼を述べられたりすることもある。<br>・時々薬局スタッフにお土産などを持ってくる患者さんはこのタイプが多い。 |
| | ・気持ちに配慮し共感的な態度で説明<br>・質問がないかこちらから聞く。 | |

※赤色タイプが我々にとって最もやりづらい患者さんのタイプですね。以前紹介した川添先生著“「Ｄｏ処方、特変ナシ」から脱却せよ！”では、そんな患者さんも「嫌いじゃないから好きと思い続けろ」とありましたが、気の持ちようなので難しい一面もあります。それでも業務はしないといけません。

※さらに、下記のように二次元の座標軸で表現しました。原点から斜め４５度右上遥かに位置している人もいれば、原点に近い比較的とりつきやすい人、青色タイプに限りなく近づいているような赤色タイプ、など色々な位置にいる人が居そうですが、タイプを見極めて服薬指導のやり方を替えるのも、その患者さんにとっては満足のいく服薬指導になる可能性があると思いました。



## 80)ビスフォスフォネート系薬剤による大腿骨頸部骨折　　(2011 年 6 月 1 日)

ビスフォスフォネート系薬剤（フォサマック®、アクトネル®、リカルボン®など）を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があり、２０１０年６月に添付文書に記載されるようになりました。

ご存知のように骨粗鬆症の薬であるビスフォスフォネート系薬剤の治療目標は骨折を予防することにあります。しかし、予防するどころか骨折を発現してしまうことがあるというのですから驚いてしまいます。

一つの説明として、ビスフォスフォネート系薬剤によって破骨細胞の活動が抑制された結果、骨芽細胞が優位となり、この時には骨質の硬い骨が形成される。弾力ない物は壊れやすいように、このような骨は逆に骨折しやすいというものがあります。また、あるメーカーさんの説明では、患者さんのコンプライアンス不足によって引き起こされた可能性も高く、薬本来の作用が発揮できなかった結果だという話もあります。

確かにビスフォスフォネート系の薬剤はその吸収率の悪さからいくつかの服用上の注意があるため、すべての人がそれを守っているかどうかという疑問は当然でてくる所です。

そんな中で、私の大学病院時代の上司であった堀越先生のホームページに眼をやると興味深い記事が掲載されておりました（詳細はそちらをご覧になってください)。

☛http://www2.incl.ne.jp/~horikosi/No283.htm

そこではタケプロンのようなプロトンポンプ阻害剤(PPI)を長期間服用している患者さんでは大腿骨頚部骨折が増加するという記事が紹介されているのです。

５年も前の２００６年 JAMA という海外文献の記事(Yu-Xiao Yang, et.al, JAMA ,296, 2947 (2006))になりますが、多くのデータを解析したところ、ＰＰＩを服用するグループがＰＰＩを服用しないグループより服用年数が長くなるにつれ、大腿骨骨折のリスクが１．２倍から１．６倍に増加していくという記事です(数字は１例として見てください。様々な条件下での数値が実際には掲載されています)。

ＰＰＩは、ご存知のように胃腺の壁細胞の中に存在するプロトンポンプを直接阻害することで胃酸の分泌を抑える薬です。

一方、骨粗鬆症では破骨細胞による骨吸収が優位となり骨粗鬆症が進んで行きますが、その破骨細胞が骨を吸収する際に放出するのが、塩酸であり、蛋白質分解酵素です。その塩酸は胃壁と同じプロトンポンプから産生されると言われています（細かい所で違うかもしれませんが)。したがって、ＰＰＩも破骨細胞のプロトンポンプを阻害する可能性があります。

ビスフォスフォネート系薬剤は破骨細胞の作用を抑える働きがありますから、結果的にプロトンポンプも抑制することになります。

これらを以下のようにまとめてしまいますと

**薬理作用より、　ビスフォスフォネートは結果的にプロトンポンプを阻害する。**

**JAMA の文献より、　ＰＰＩはプロトンポンプを阻害し、その結果として大腿骨折が起こる。**

**☛従ってビスフォスフォネート系薬剤も大腿骨折を起こしうる。**となります。

つまり、あるメーカーさんが言うように必ずしもビスフォスフォネート系薬剤のコンプライアンス不良

が原因とは言えない要因があるのではないか？と言えそうです。

それはそれで今後も注目していく必要がありそうなのですが、気になるのは、日数制限の設けてあるタケプロンのようなＰＰＩ製剤の長期投与です。

**【関連する話題】**

**＊プロトンポンプ阻害剤による骨折リスク増加の注意が添付文書に掲載＊**

実は、つい最近（今年５月）、タケプロンの添付文書に高用量、長期(1 年以上)投与で骨折リスクが増加したという注意が、「その他の注意」の第８項目に掲載されました。パリエットでも同様の記載が追加。オメプラゾール製剤ではまだ記載はしていないようです。

日数制限があるため、６週間や８週間過ぎるような段階で、処方医に疑義照会することになりますが、ファモチジン製剤などの H2 受容体拮抗薬への変更になるケースもあれば、難治性や再燃性が強いという理由で処方が継続になることがあります。意外とその継続例が多いような印象があるのですが、このような報告や注意がでると、長期投与も少々考えものであると言えるのではないでしょうか？

確かに、添付文書の副作用の欄には、骨折や骨に関する副作用の事例は掲載されてはいません。これは海外より日本での投与量が少ないというのも背景にあるかもしれませんが、高齢者で骨粗鬆症の治療を受けている患者さんの場合には、今後考慮していく必要があるかもしれません。

（終わり）

## 79)漢方薬エキス剤薬情説明文の改定　(2011年4月12日)

私が業務契約している大学病院近くにあるサンウッド薬局古沢店では、昨年末より漢方薬エキスの薬情の説明文について改定を検討していました。きっかけは昨年の長野で開催された日本薬剤師会学術大会の特別講演での寺澤先生(前富山大学附属病院和漢診療学教授)からの指摘からでした(PASkaraNews７１号参照)。

その薬局で使用している三菱メルフィンの薬情では漢方の考え方を十分には伝えていないという観点で、現在では次のような形式での説明文としました。

**対応する具体的な症状（和漢診療学上の概念文）**

概念文を入れることで患者様への説明に薬剤師として奥行きを持たせることができる一方で、患者さんには分かりにくい概念文を入れることが反って医師との間で混乱を招くかもしれないという危惧があり、導入するには賛否両論もあると思います。しかし、和漢診療科をもつ大学病院の門前薬局としてはチャレンジ精神をもって対応してもよいのではないかという思いがあります。今のところ、この表現に対する患者様や診療科側からの反応は残念ながら良きにつけ悪しきにつけ無いそうです。あればあったでその都度対応していくつもりですが、当面は現行のままで実施して様子をみていきたいと思っています。

具体的な例として「大建中湯エキス」(現在、大震災の影響で工場の生産ラインがストップしてほとんど流通していない状況ですが)の薬情説明文は下記の通りで、その特徴について①～⑤で説明します。

**腹部の冷え、腹痛、腹部の張りなどを伴う諸症状の改善に用いられます**(太陰病。腸型。虚証。脾に衰え、胃腸が寒に侵され、気血の巡りが不良。)

①ゴシック太文字部分が対応する具体的な症状になります。漢方には異病同治(いびょう・どうち)と言って、西洋医学では異なる病気ですが同じ漢方薬が用いられる場合や同病異治(どうびょう・いち)と言って同じ病気に異なる漢方薬を用いて治療する場合があります。例えば、異病同治では葛根湯を風邪、肩こり、中耳炎、蕁麻疹に使用したり、同病異治では風邪に対して葛根湯、麻黄湯、桂枝湯、麻黄附子細辛湯を使用したりすることです。従って、対応症状には原則として具体的な病名を記載せずに代表的な症状のみ記載して、後は諸症状の改善という表現で応用範囲の広さを持たせています。

②症状の表現として、うつ状態、ヒステリー、興奮症状、神経症などの精神の変調を現わす表現は避け、気持ちを和らげる、不眠を改善するなどの人をあまり不安に感じさせない表現にしてあります。

③(　　)内が和漢治療学の概念になります。この部分は寺澤先生著「和漢診療学」に掲載されている表現を基にして構成しています。薬剤師が和漢薬エキスの説明をする際に症状の表現だけでは不十分なので、この(　　)内の部分を理解すればエキス剤の説明をより適切に行えるようにしています。ここでも「気鬱(気のうっ滞)という「うつ病」を連想させる表現は「気滞」に統一し、五臓の一つである「心(しん)」を精神上の「心(こころ)」と誤解されないような表現に代えてあります。

ゴシック部分は患者様にも分かりますが、(　　)内は患者様には恐らく理解できないと思われます。もし患者様がこの文面を見て、「こりゃなんじゃ？」と聞いてきたら患者様とのコミュニケーションを深める手段(患者情報を得る手段)ともなり得ると思うのです。そのために基本的な和漢治療の概念の理解は是非ともしておきたいものです（現在、その薬局では中医学の概念も模索しつつ隔週で漢方薬のミニ学習会をして方剤の理解を深めています)。

④**「太陰病。腸型。虚証。脾に衰え、胃腸が寒に侵され、気血の巡りが不良」**の意味

**太陰病**とは病気の進行状況を表現する「六病位」における陰証の第一ステージで、病気に対する体の反応

が全体的に寒性、非活動性であることを現わしています。また病変部位が主に体の奥（**裏**）にあることも意味しています。具体的には次に**腸型**となっているので、**腸(裏)**に病変部位があると分かります。さらに**虚証**となっていますから、その裏（腸）における体の抵抗力や反応が非常に弱い状態になっていることを現わします。

体の抵抗力というのは、体の機能を維持している成分である**気、血、水**の力が強いか弱いかで決まりますから、大建中湯の証は腸の付近における**気血の力が弱い**という症状になります。

何故、気血の力が弱いかというと、「脾が衰え、胃腸が寒に侵され」が原因になっています。**脾**というのは現代医学でいう胃腸に相当し、食物を消化し吸収する臓器で**食物**の中に含まれるエネルギー**（気）を吸収**します。**気**の一部は**血(栄養分を運ぶ赤色の液体)**に生まれ変わります。**寒**とは病気の原因となる寒冷刺激で、寒が胃腸(脾)を侵すとその働きが弱まり、結果的に**気と血が不足**し体内での**巡りが悪く**なってきます。

**気の力が弱い**と「元気がない、気力がない・・・」、**血の力が弱い**と「筋けいれん、しびれ、不眠・・・」などの症状を伴います。

⑤大建中湯の病態の「具体的な背景④」から「対応する症状」になっていますので、大建中湯の作用は**「脾胃を温めて、寒を去り、けいれん性の疼痛(疝痛)を止める。また脾の働きを高めて、気を取り込み元気にさせる」**という連想をしてもらうことになります。

さらに薬情からだけでは分かりませんが、参考までに下記も紹介しておきます。

①応用される**西洋医学病名**としては

慢性胃腸炎、尿管結石、胆石症、膀胱炎、過敏性腸症候群などになります。

②大建中湯を構成する**生薬の役割**は下記の通りです

**山椒・乾姜**→中(脾胃)を温め、寒を散らす→消化管の血行を良くし蠕動の過亢進を抑制し鎮痛する。

**膠飴**→山椒・乾姜の刺激を和らげ、滋潤栄養する（水分や栄養分を体に与える）。

**人参**→健脾益気→脾の作用を高めて気を益す。

③大建中湯の名称から

**中**とはお腹を意味し、胃腸を意味します。つまり建中とは**中**（お腹）を**建**て直し症状を改善すると考えると理解しやすいと思います。接頭語の**大**はその効果が強いという意味を与えていると考えられます。

以上。

※当面はエキス剤のみですが、今後は生薬（刻み調剤用）の説明文についても和漢診療学上、中医学上の概念を取り入れた表現に代えていくべく検討中です。

※なお、作成にあたっての中医学上のアドバイスは、サンウッド薬局古沢前薬局長の谷澤氏にご協力を得ました。

## 78)酪酸菌製剤の抗生物質耐性について　(2011 年 3 月 23 日)

抗生物質製剤に耐性を持つ整腸剤としては、**ビオフェルミンR**や**エンテロノンR**などの乳酸菌製剤が販売されていますが、適応症の抗生物質の部分を見るとペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ナリジクス酸となっています。

最近の報告などを見ていますと、セファロスポリン系となっていますがセフェム系にも耐性ありと考えて良いようです。逆にテトラサイクリン系ではミノサイクリンには感受性があるとされており、また耐性のあるナリジクス酸はオールドキノロン剤であり、繁用されているニューキノロン剤には感受性があるとされています。

数年前から酪酸菌製剤（**ミヤBM、ビオスリー**）にはニューキノロンにもバンコマイシンにも耐性(（一例として動物実験：カナマイシン、オフロキサシン、クラリスロマイシン、アモキシシリン、メトロニダゾール。ヒト：バンコマイシン）があるので、抗生剤由来の下痢など腸内菌叢の異常による諸症状の改善に利用できるという臨床報告が出てきています。

今回はこの周辺のお話です。

**①抗生物質由来の腸内菌叢の異常**

抗生物質は体内にある有害な菌を殺菌、静菌作用によって駆除する薬ですが、吸収されなかった抗生物質や胆汁排泄された抗生物質が腸内にとどまると腸内細菌叢へも作用し殺菌、静菌することになります。抗生物質に感受性のある細菌は減り、そうでない細菌は増えてきます。もし増えてきた細菌が有害物質を産生したりガスを産生したりする細菌であれば、腸を刺激し下痢を誘発したり、腹部に膨満感を与えるようになります。

**②乳酸菌と酪酸菌の違い**

【作用の違い】

乳酸菌：乳酸と酢酸を産生して、周辺にいる細菌(治療的には有害な細菌を想定)の増殖を酸の力で抑制します。

酪酸菌：酪酸と酢酸を産生して、周辺にいる細菌(治療的には有害な細菌を想定)の増殖を酸の力で抑制します。ビオスリーにはさらに乳酸菌と糖化菌が含まれており、糖化菌はアミラーゼを産生して乳酸菌の増殖を助ける働きがあります。

【薬剤抵抗性の違い】

乳酸菌:人為的に薬剤耐性化させたもので、菌の遺伝子自体に抗菌剤耐性の情報が組み込まれたもの。製品化された当時の抗生物質の系統にしか抵抗性を示さないと考えられます。

酪酸菌：製剤としては「芽胞」という特殊な形態を製剤化したもので、熱、低栄養、毒素などに物理的に高い抵抗性があります。そのため様々な抗生物質に抵抗性がありますが、芽胞から細菌に形態が戻ると抗生物質への抵抗性は失われ、殺菌もしくは静菌されてしまいます。

☞芽胞とは～ある種の細菌がとる形態のことで、細菌本体とは別の胞子膜、内層、芯部からなり、芯部にＤＮＡ、リボソーム、酵素、低分子化合物などが含まれており、半結晶状態になっています。この構造体は低栄養状態や温度環境、細菌に障害を与える毒素(抗菌剤等含む)などに非常に抵抗性がありますが、そのままでは細胞分裂も行えず活動もほとんどしない休眠した状態です。環境悪化により細菌の形から芽胞に変化し、環境が改善すると発芽して、通常の細菌に戻ります（糖化菌や納豆菌やClostridium difficileもこの仲間)。

**③酪酸菌製剤と抗生物質の併用意義**

個々の抗生物質あるいは抗菌剤に対する耐性に関する確たるエビデンスは無いのが現状のようですが、抗生剤誘発性下痢の改善効果があるとのいくつかの臨床報告は出ています。

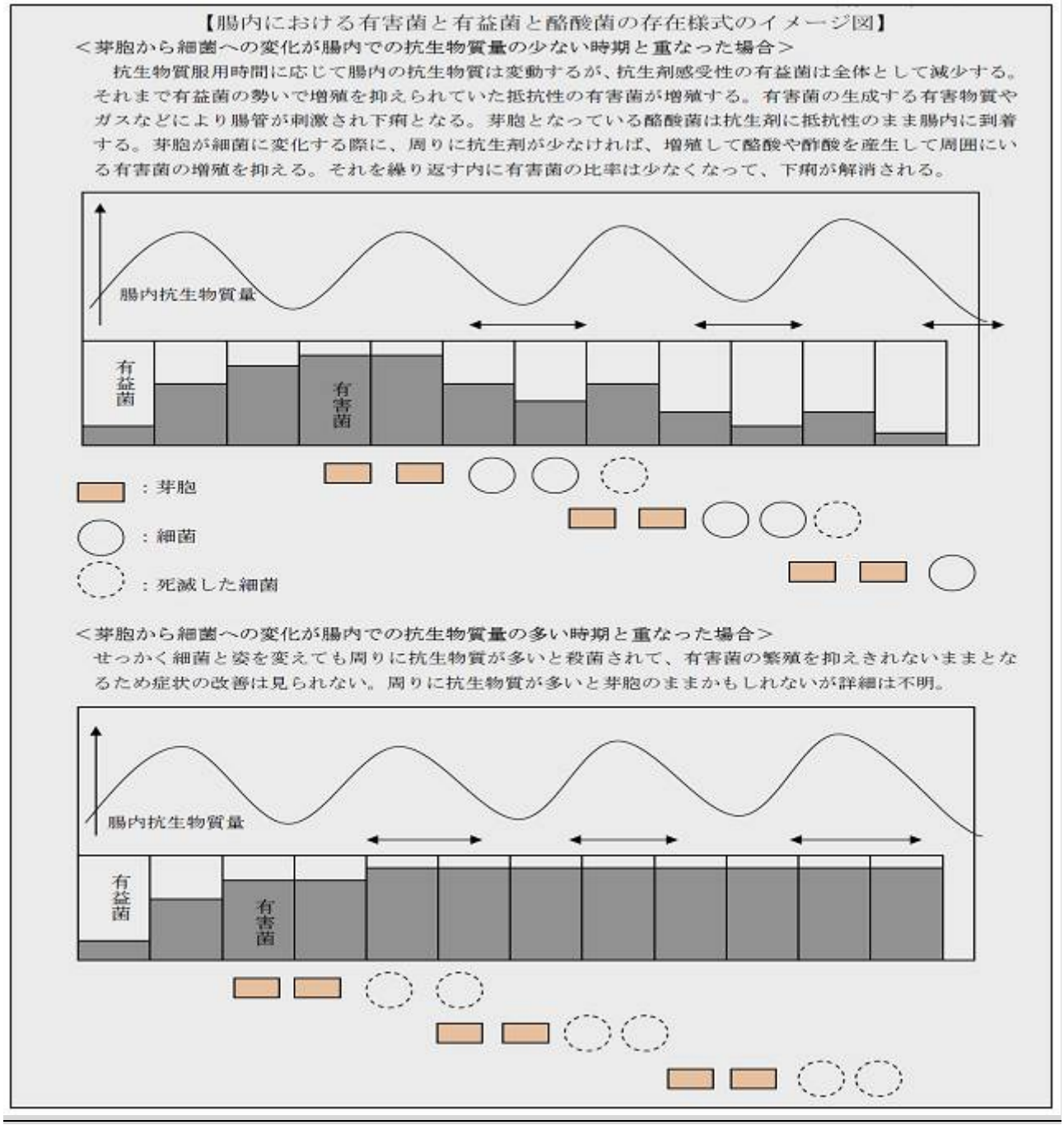
しかし、留意すべき点としては次のようなものが上げられるのではないでしょうか？

**1.芽胞から発芽して細菌の姿に戻った時に周囲に抗生物質が存在していると酪酸菌は殺菌されてしまい効果を期待できない。**

**2.発芽して細菌の姿に戻った時に周囲に抗生物質が少なくなっていると、酪酸菌は分裂増殖を開始し酪酸生成など本来の機能を発揮して有害菌の増殖を抑える。**

従って、酪酸菌製剤と抗生物質の併用意義のカギは、抗菌剤の腸内での残存量の低い時間帯と酪酸菌の発芽する時期がうまく合致する所にあるのではないでしょうか（下イメージ図参照；これを含めて以下は私見です)。発芽時期がいつになるかは不確定要素が強そうなので、併用してもすべて（半数以下かも？）の人に効果を期待するのは難しいかもしれません。

しかし、ニューキノロン剤やミノマイシン剤に対してはタイミングによっては効く可能性があるという点では現在の抗生物質抵抗性乳酸菌製剤よりも有用であるかもしれません（おわり)。



## 77)ダーゼン®錠発売中止　(2011 年 2 月 22 日)

平成２３年２月２２日に武田薬品からの情報提供でダーゼン錠が、製造販売後臨床試験での有効性を確認する臨床試験でプラセボとの間に有意差を示すことができなかったとして、ダーゼン錠および顆粒剤の製造販売を中止し、自主回収するとの連絡が入ってきました。

私が富山医科薬科大附属病院薬剤部に赴任した当時（３１年前）の薬剤部長の堀越先生は、これからの大学病院の薬剤師は実務、教育、研究の三本柱で生きていかねばならないというスローガンをかかげていました。そして、私たちグループに与えられた課題が当時盛んに使用されていたダーゼン錠の有用性に疑いを向けろというものでした。

要するにダーゼン錠は効かないことをなんとか証明できないかという課題でした。効かない薬を大メーカーという力押しで売って、大儲けをしているのではないか？そのような不正は許せんという訳です。

この手の話はよくありますが、その後、カラン錠やアバン錠などという脳循環・脳代謝改善剤と呼ばれた一群の薬剤が飛ぶように売れ、かつ使用され、再評価で一気に消え去ったのもその最たるものでしょう。製薬メーカーにとってはドル箱的存在だった薬たちも、わずかに残っているのはめまいの改善薬として適応症を変えさせられたセロクラールやサアミオン、ケタスなどわずかでしかありません。カランやアバンも武田薬品製品で、いつの間にか市場から消え去っていきました。効果が無かったわけではない、クリアすべき基準が上がったためという理由だったでしょうか？？

あの莫大なメーカー側の利益金は、だまし取られた感さえあった記憶があります。金返せ！という責任問題に発展しなかったのは、重大な薬害も発生しなかったせいなのか？大メーカーの国への圧力なのでしょうか？臨床評価した医師団体の圧力なのでしょうか？判然としないまま私の中では時の流れに任せて消失していこうとしています。

ダーゼン錠の評価は私が大学病院に入職して初の研究課題とも言えるものでしたので、印象に強く、今でも本当に効くのだろうかという疑いを持っている薬剤の一つでした。

今回のお知らせによると、製造販売後臨床試験として実施した疾患は、**A 慢性気管支炎と B 足関節ねんざ**の二種類です。

ダーゼン錠の現在の適応症は、次の三つに大きく分けられています。

**①次の疾患、症状の腫脹の緩解**

手術後及び外傷後、慢性副鼻腔炎、乳汁うっ滞（乳房マッサージ及び搾乳を行っている場合）

**②痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難**

気管支炎、肺結核、気管支喘息

**③麻酔後の喀痰喀出困難**

この適応症の①と②の根拠となる臨床結果が現在の添付文書にも記載されています。過去にもＡとＢの臨床試験が実施され、その結果はプラセボとの有意差があって有用との記載があります。当時の試験方法がいい加減だったのでしょうか？何かメーカー寄りにバイアス（偏向）が働いたのでしょうか？先発医薬品として３０年以上を経過し、ジェネリック薬も併売されている現在、メーカーの売上の中でもダーゼン錠の存在意義も薄れているのは確かであると思います。それで、そろそろダーゼンが元々効かない薬であることが露見しても騒動にならないと踏んだのではないかと私は思っています。

**【当時の富山医薬大薬剤部での評価】**

ダーゼン錠は一般名をセラペプターゼと呼ぶ蚕の腸内細菌の一つ Serratia sp.E15　が産生する蛋白

質分解酵素で、アミノ酸残基が４７０個、分子量が５０，６３２の亜鉛結合型の蛋白質です。
①分子量が５万を超える巨大な分子は腸管を通過できない。
②蛋白質を経口投与しても、胃や腸内にある蛋白質分解酵素により分解されアミノ酸やジペプチド等となってしか吸収されないはず。従って、吸収されて薬効を示すはずがない。
③たとえ蛋白質として吸収されたとしても人間とは異種蛋白質となるので、抗原となり抗原抗体反応が起こり重篤な副作用が頻発するはず。

**【メーカー回答】**
①②セラペプターゼは消化管から門脈吸収されるのではなく、そのままの形でリンパ管吸収される（動物実験)。したがって、吸収量は微量であるが分解されて吸収される訳ではない。
③血液内に入ったセラペプターゼは血液中では巨大な蛋白質αマクログロブリン(この名称の記憶があいまいです)に包みこまれるようにして存在し、セラペプターゼとしては血液中にはほとんど顔を出さないような形になっており、抗原性に問題ない。

**【薬剤部側の対応】**
③微量しか吸収されず、かつセラペプターゼがほとんど顔を出していない状態であれば、酵素活性もないのではないか？酵素活性も持たない蛋白質分解酵素がどのようにして作用を及ぼしうるのか？

**【メーカー回答】**
③確かに蛋白質分解酵素活性は１０数%（正確な数字が記憶から欠落）にまで落ちているため、蛋白質分解作用が主たる作用かどうかは不明。作用機序ははっきりしないが、臨床試験での有用性は証明されているので、ダーゼン錠は有効と考えている。

**【薬剤部側対応】**
欧米でも認可されていないような分類の薬であり、極めて不自然な薬である。としたものの、ではどうやって効かないことを証明するか・・・いくつかの案は出ましたが結局実験的な追及はできないままに終わりました。その過程で、効かないことを証明するより効くことを証明した方が研究する身としてはやりがいがあるとも思い、ダーゼンのある種のペプチド（トラネキサム酸も一種のアミノ酸で止血、消炎作用あり）が消炎作用を持っているのではないかと方向性を変えて少しチャレンジもしましたが、特に成果もなく私は別の課題に取り組むことになったのでした。

以上のような経緯もあり、臨床試験で有用性は証明されているからダーゼンは効くとした当時のメーカー説明が今回の結果で崩れてしまったということになり、結局、当時の堀越前薬剤部長はじめ薬剤部スタッフの考えていた**“ダーゼンは効かない”**というアンチテーゼは正しかったかなと思ったのでした。

（終わり）

厳しい試験をクリアした薬を厚生労働省が認めているのだから、それをさらに薬事委員会で評価を論議するのは無意味だと考えている医師や薬剤師もいるかもしれませんが、何故か厚生労働省をスルーしてしまう薬だってあることは歴史が証明しているように思うのですが、いかがなものでしょう。

## 76)薬剤師失業時代　(2011年2月18日)

先日ある薬局チェーンの社長さんから、業界誌の特集記事を見せていただきました。
我々の業界が注目し、大学関係者からも指摘が上がっている問題を具体的な数字を出しながら医療ジャーナリストと呼ばれる人たちが分析をしている記事です（ZAITEN　No３．2011 年、財界展望新社)。私なりの注釈も加えつつ再構成してご紹介します。

**①薬剤師過剰問題**

厚生労働省が過去に薬剤師の需給見通しについて検討し、試算をした結果が２００７年に公表されています。それによると、その当時薬剤師の有資格者は２７万人だが、単純計算で２０１１年に７万５千人、２０１４年には８万４千人、２０１８年には１０万人、２０２８年には１３万人が過剰になると報告されています。しかし、現実には６年制への移行もあり２０１０年、１１年は連続して新卒はなく、深刻な薬剤師不足を訴えている薬局、法人も多いので、薬剤師過剰を実感できるのは数年後になるとの見通しがあります（今年が過剰などと一体どのような分析をしていたのか方法を疑ってしまいますが)。

**②薬剤師過剰を招く要因**

では、そのような薬剤師過剰を招く要因はどこにあるのでしょうか？１９９０年代になってから医薬分業が地域間格差はあったにせよ推進され、それまで薬学生の就職先が製薬企業、病院薬局優位であった状況が１９９９年から調剤薬局(ドラッグストアも含む)への薬剤師採用が大幅に伸びて、トップになり、今もそれが維持されています。製薬企業の再編・淘汰、また病院での定員制限などで製薬企業、病院での採用枠の減少はあったものの、その頃から薬剤師不足が指摘されていました。

一方、薬剤師供給側の大学薬学部・薬科大学は１９８５年から４６校体制が長く続き、薬剤師国家試験合格者は、約８千人規模で推移してきました。ところが、２００３年当時の小泉内閣は構造改革の一環として大学設置基準を緩和したため、一気に薬科大学の新設ラッシュを招き、８年間の間に２８校も増加してしまいました。この結果、２００８年度の定員数は１万３千人にまで膨れ上がりました。

２００６年に導入された薬学教育６年制で、卒業生の出ない期間が２０１０年、１１年の２年間あるものの国家試験の合格率を平均７５％程度とすれば、２０１２年には約１万人の新卒薬剤師が登場することになります。

**③薬剤師の受け入れ体制**

現在は地域によるかもしれませんが誰が見ても薬剤師不足が深刻化しています。しかし、薬剤師が毎年一万人ずつ登場してくると将来的にどうなるか？が問題です。

薬剤師の受け入れ需要の高い調剤薬局でみると、現在の処方せん受け取り率は０９年で６０．７％、処方せん枚数にして７億枚に達しています。医薬分業が本格的に開始された１９９０年代からしばらくは処方せん発行率も順調に伸び、調剤薬局産業も著しい発展を遂げたと言ってよいでしょう。しかし、全体の処方せん数は当然ながら限りがあり、分業率も７０％が限界と言われ、近年は伸び率も低下しています。つまり処方せんの伸びしろが少なくなり、上限へ近づいているのが現状です。

言い換えれば、薬剤師増加に見合うだけの処方せん枚数の増加は期待できないということになります。既存の調剤薬局も処方せん枚数が増えない以上、薬剤師の増員はしませんし、処方せん枚数の伸びしろが少ないということは、新規開店する調剤薬局の絶対数が少なくなり、そこに吸収されるべき薬剤師数にも限度が出てきます。

さらに次のような問題もあります。調剤薬局は保険調剤つまり国が医療情勢を見ながら調剤報酬体系を決める制度下に入っています(医療では診療報酬と呼ばれます)。今回、政府の規制・制度改革分科会のワーキンググループで「調剤基本料の引き下げ」が取り上げられ、今年３月の行政刷新会議に報告後、閣議決定される運びになっていると言われています(混沌としている現在の民主党政権ではどうなるか

あやしい・・・?)。

この調剤基本料は現在４０点と２４点の二本立てとなっています。２４点の薬局は処方せん受付回数月４千回を越え、かつ特定医療機関からの集中度が７０％以上の薬局が対象で、これに該当する薬局は全国約５万３千軒のうちわずか６００軒程度でしかありません。この二本立て制度が患者にとって１物２価となり、不自然なので２４点に統一すべしというのが主旨のようです。

この調剤基本料は私が十数年前に調剤薬局へ移動した当初は４段階あったような記憶がありますが、あからさまな門前薬局つぶし制度で、非常に不自然で不公平な制度だと思った記憶があります。

９９％を占める４０点の薬局が一気に２４点に下がると受付１回につき１６０円の減額につながり、月４０００回未満でそれなりの受付回数の薬局にとっては経営上も痛手を被ることになります。

処方せん枚数増加は頭打ち状態で、かつ調剤報酬への抑制策が出てくるとなれば、調剤薬局経営も従来の調剤依存型の経営を続ける限り、薬剤師の受け入れは限界を迎えることが予想され、その意味でも早晩、就職できない薬剤師が増加してくると思われます。

**④生き残れる薬剤師像**

薬剤師法に定める薬剤師の役割は「調剤、医薬品の供給、公衆衛生」ですが、現状では、調剤（服薬指導含む）や医薬品の供給しかできない薬剤師が圧倒的と思われます。ある医療ジャーナリストはこれからの役割を考えるならば、トータル的に地域住民の健康管理を行なうカウンセリング、コンサルティング能力が不可欠になり、そのために薬剤師の調剤力や医薬品供給力はもちろん、ビジョン（理念）、パッション（情熱）、ミッション（使命感）を備えた総合的な人間力をもつことが重要と説いています。

またある筆者は、薬局で処方せんを持った患者を待つ、「待ち」の薬剤師から、在宅や施設へ出向き、地域医療体制下でのチーム医療の一員となることを求めています。日本薬学会会頭は、コミュニケーション能力と豊富な知識を持つ６年制卒の新薬剤師を受け入れる従来の薬剤師も自らの能力アップを図り、顔の見える薬剤師となって社会的に認められる存在になるべきだと説いています。

薬局・企業側も免許さえあれば OK の時代から薬剤師としての職能を生かせる人材を選ぶ時代に移っていくのは当然で、薬剤師過剰時代がすぐ目の前に来ている今、もうすぐ薬剤師の売り手市場から企業の買い手市場に転換していくことでしょう。

**⑤厳しい薬学生、薬科大学の現状**

以上のように薬剤師が過剰になるという現状を述べてきましたが、一方で過剰時代の到来が少し遅れるのではないかというお話です。

２００６年に薬学部６年制と４年制が併設され、６年制でなければ薬剤師に成れなくなりました。特に私立大学では薬剤師免許取得を“売り”にするため６年制の比率が高くなっています。その反面、就学期間の長さ、授業料の高さなどの要因もあると思いますが、定員割れをしている薬科大学が増えてきています。特に２０００年以降新設された薬科大学にその傾向が強く、大学経営上、偏差値が４０点にも満たないような受験生でも入学させる大学もあります。一方で、６年制の授業内容は、広範囲、ハイレベルになっており、また各学年終了時に進級できるか判定する制度を取り入れているため、本気で勉強しないと留年しやすい制度になっています。来年卒業予定のすでに３千人近くが留年もしくは退学をしているという情報もあります。また、来年実施される６年制初の国家試験は前例がなく、形式も広い見識を必要とする内容であったり、すべて正解だがより良い正解を求めるものがあったりと、かなり難しくなると言われており、更に薬剤師過剰時代に向けて合格者数を絞る可能性も示唆されています。例年の合格者数より下回る可能性も十分あるわけで、２０１２年春は、国家試験受験の本人ばかりでなく、彼らの入職を待つ医療機関、薬局もハラハラ、ドキドキの春になりそうです。

（終わり）

## 75)第１回富山県漢方調剤フォーラム　(2011 年 2 月 2 日)

近年にない大雪が続く中、１月３０日（日曜日）の午後に富山県薬剤師会、富山県病院薬剤師会、株式会社ツムラ共催による表記フォーラムが開催されました。調剤薬局と大学病院薬剤部からの一般演題が１題ずつ、県立中央病院の和漢診療医師と大学和漢医学総合研究所教授の特別講演が２題ありました。

薬薬連携や医師・薬剤師連携で漢方治療の共通認識を持ち、漢方治療の服薬指導を充実させると共に、漢方の基礎研究を知ることで治療効果の根拠を押さえるという構図のフォーラムであったかと思います。ただ初回ということでもあり、探り探りの印象が強く服薬指導という観点からは物足りなさがあったのは事実で、今後どのように運営されていくか注目していきたいところです。それに表題が漢方調剤フォーラムと「調剤」の文字が強調されているのも気になるところで、漢方服薬指導フォーラムの方が今の時代すっきりと来る気がします（以下、概要を紹介します。とりあえず個人名は略します)。

**1. 一般演題「漢方エキス剤服用に関する調査」　チューリップ調剤薬局**

臨時処方で使用頻度の高い５品目（葛根湯エキス、柴胡桂枝湯エキス、小青龍湯エキス、麦門冬湯エキス、苓桂朮甘湯エキス：いずれもツムラ製）の味、におい、舌ざわり、総合的な飲みやすさの評価を４択形式で患者さんの同意を得て、電話にて確認をした結果の報告。

基本的にはどの薬剤をどう感じるかは患者さんの個人差が大きいという話ではありましたが、一定の傾向として出ていたのは次の二製剤で、味について「患者さんによって感じ方が違います」と画一的な説明に終始するよりは服薬指導時に役に立てられるかもしれません。

小青龍湯エキス：温服するとすっぱいが、冷服すると苦いという感想が多い。

麦門冬湯エキス：全般的に、甘く香ばしく飲みやすいという感想が多い。

☛フロアからの質問で、温服する際には９０℃で溶いているという発表だったが、私どもの薬局で指導する際には「ぬるま湯に溶いて服用してください」としている。実際にはどちらがよいか？というものがありました。明確な回答はなされていませんでしたが、通常は煎じ薬の場合は、難溶性の成分が析出しないように熱い内に濾したものを服用します。それを考えると９０℃のお湯で溶いたものをフーフーしながら飲むのが良いと思います。インスタントコーヒーや煎茶の場合もポットから９０℃くらいのお湯で溶いているのと同じ感覚でしょうか。

**2. 一般演題「和漢診療科病棟における薬剤管理指導業務」富山大学病院薬剤部**

大学病院の和漢診療科病棟での薬剤管理指導業務の流れの紹介と、煎じ薬で出される場合の注意についての話がありました。

煎じ薬での問題点として上げられるものに、煎じ時間を優先するか最終的な液量を優先するかという問題が上げられていました。附子の入る煎じ薬とそれらの入らない煎じ薬では煎じ時間が異なります。一般に附子が入らない場合は６００ｍＬを４０分かけて３００ｍＬにします。一方、附子の入る場合は、８００ｍＬを６０分かけて３００ｍＬにします。附子で時間をかけて煎じる意味は附子の中に入っている有毒な成分アコニチンを出来るだけ分解させるためにより多く熱をかけるというところにあります。ですから、火加減によって、早く煎じ上がり４０分程度で３００ｍＬになった時、それで煎じるのを止めてしまうと副作用がでてしまう可能性があるというわけです。

また、煎じ方の液量や時間が大学病院のものと異なっているとその疑問が医師へと寄せられ患者さんの混乱を招くので、**少なくとも大学周辺の薬局さんには大学の煎じ方の説明書と合わせた表記をしてほしいとの要望がありました**（ひな形は薬剤部のホームページで公開されています)。

☛大学近隣薬局の勤務経験のある方なら常識的な話とは思いますが、大学の煎じ方の説明書は確認しておいた方がよいと思います。

☛フロアからの質問で、４００以上ある煎じ薬の約束処方の中で保険薬価に出ていない煎じ薬に対

する患者説明用のデータベースのようなものがあるか？あればそれを一般の薬局にも公開できるか？という質問がありましたが、入院での指導の際には、種々の解説書を見て、患者個別に説明書を作っており、特にまとめたものは作ってはいないとの回答がありました。

☛各方剤の基礎的な概念集を作成して、実際には患者個別対応で使用できるようなものを薬薬連携の一環として興味を持った人が中心になって作成してもよいのではないかと感じたのでした。

**3. 特別講演「漢方治療における医師と薬剤師の共通理解に向けて」県立中央病院内科和漢診療科**

和漢診療で使用する基本的な概念（陰陽、虚実、気血水）の解説と実際の症例の症状をどのようにとらえて、どの方剤を選択するか？の流れの解説や服薬指導で話してほしい内容などを講演されました。

【服薬指導の留意点】

○服薬時間は空腹時が望ましい。作用の強いアルカロイドは空腹時の方が吸収が遅く安全、配糖体は下部消化管に早く届くことが大切で、空腹時の方が良く効く。

○漢方薬は香りも大切である（煎じ薬の場合、煎じて出る香りを嗅ぐのも治療の一環とも言われる）

○和漢診療の概念である「証」に合わせた服薬指導をしてほしい。

☛サンウッド薬局古沢店では和漢エキス剤の薬情に関しては証による表現に随時切り替えています。

○温服は基本であるが、出血傾向、のぼせ傾向に使用する漢方薬の場合には冷服がよい。

【相互作用・副作用】

○漢方薬と西洋薬の相互作用についての報告はあまりないが、麻黄における交感神経刺激剤(効果の増強)、胃内ｐＨ上昇薬（麻黄の有効成分吸収増加）では併用注意。

○甘草では偽アルドステロン症の発症があるので、エキス剤同士の併用は重複に気をつける。
甘草２．５ｇ以上は注意。

○黄芩で肝障害、間質性肺炎の報告、乙字湯による間質性肺炎例が紹介されました。

**4. 特別講演「消化管疾患に対する漢方治療の現在と未来」　富山大学和漢医薬総合研究所**

この講演は研究室の発表そのもので、最初は分かりやすかったが次第に専門的になり付いていけない聴衆が一杯いたかな？という印象の残る講演でした。しかし、興味深い内容ではありました。

腸管というのは実は第二の脳と言われている位に神経系が発達しており中枢からほぼ独立した存在で機能しているそうです。さらに腸管粘膜の免疫系、腸管の内分泌系と合わせた三つの制御システムが腸では精妙に働いているそうです。今回は食物アレルギーに関する研究発表でした。食物アレルギーは明らかに腸管防御機能の変化が関与していると思われるので漢方薬でスクリーニングしてみたというお話でした。食物アレルギーが発症している時、ヒスタミンを出さないタイプのマスト細胞である粘膜型マスト細胞が発現しており、この発現を抑えると食物アレルギーが抑えられるという発想で色々な漢方薬を試してみたところ、葛根湯で効果があったそうです。ちなみに食物アレルギーに使用されるクロモグリク酸(インタール)では効果が無かったそうです。

さらに葛根湯の構成生薬のどれが主に関与しているかを調べたところ、芍薬がヒットしたそうです。さらに芍薬の中に含まれる成分のどれがと調べたところ、芍薬で有名な成分ペオニフロリンなどではなく、ペンタガロイルグルコースが有効成分であることが分かったというのが結論でした。

すでに２０年近くも前になりますが、私が富山医薬大で学位論文を頂いた時の研究に利用した物質がこのペンタガロイルグルコースでした。唐突に出てきたペンタガロイルグルコースの名前にびっくりし、過去の薄らいだ記憶をもとに、私が以前追求されたこともあるペンタガロイルグルコースの持つ弱点に関して講演者に質問を発したのはいうまでもありません。　　（終わり）

## 74)「Do 処方、特に変化無し」から脱却せよ！　(2010 年 12 月 21 日)

平成１８年に福井県で開催された日本薬剤師会学術大会で高知県のくろしお薬局川添氏の「薬が先に来る思考回路と生活が先に来る思考回路」という講演会があり、発想の転換に興味を持ちましたが、今年、その川添氏の本が出版されました。どこまで彼のようにチャレンジできるか分かりませんが、在宅患者さんへの指導や症状が安定した患者さんなどへのアプローチ法の参考になるとも思いましたので、遅ればせながら、今回はその本の中での印象的な表現などを紹介したいと思います（文中・・・・は略している部分です)。読まれていない方は是非ご一読をお勧めいたします(特に在宅関係者や病院薬剤師の病棟業務にも役立つかもしれません)。

書籍：**「Ｄｏ処方、特変ナシ」から脱却せよ！**

川添哲嗣（高知県くろしお薬局）著、日経ＢＰ社発行。2000 円+税

▶薬が先にくる思考回路も大事なんだけども、そこに固執していると薬剤師は伝えて終わりの人になる。患者さんの暮らしから入っていくと、薬が暮らしと密接にからみあっていることに気付く。暮らしが先にくる思考回路を意識して質問をすると、実は薬のアセスメントもしっかり出来ていく（２４ｐ)。

▶患者さんが心を開いてくれない、あのスタッフとはそりが合わないという相談をスタッフから受けた時：「じゃあ君は心を開いているのか」と聞きますと、ほとんどの人が「向こうが開かないから開きようがない」と言いますよ。たいていの人が相手のせいにするんです。確かに、その相手に問題があることが多いです。それでも僕は「じゃあ、君が先に開けばいいんじゃないの」と言います。・・・・具体的には相手を好きだと思うことです。・・・・相手が心を開いてくれない時、僕は相手の生まれたばかりの姿を思い描けばいいと思っているんです。親に抱かれたところを想像する。そしてその人の成長を願う親の気持ちになってみるんです。親は理由もなくその人を愛したはずです。理由もなく愛されている人をどうしてアカの他人の僕らが理由を付けて、わざわざ「悪いところ探し」をする必要があるのか。悪いところを探さなければ「嫌い」ではないですよね。「嫌い」じゃないなら、「好き」でいいやん。そういうことなんです。（４４～４６ｐ）

▶こちらが心を開いて好きだと思っても相手から嫌われるようなことはないですか？☛その時は「あなたは僕のことを嫌いかもしれないけど、でも僕はあなたのことを嫌いじゃないよ」といい続けます。そう言い続けたら、きっと勝てます。自分のことを嫌っていない人を嫌うことは、非常にパワーが必要で、それってそんなに持続しないんですよ。

誰にも心を開かない人、いつも怒っていて「早く薬を出せ」の一点張りの患者さん、「ごちゃごちゃ説明せんでもいい」などと悪態をつく患者さんにも、「嫌いじゃないから好き」と思い続ける。そう思うだけで、別に表現する必要はない。そう思うだけでいいんです。（４９～５０ｐ）

▶在宅や多職種連携は、確かに人付き合いがうまくできないかもしれない。ならば人付き合いをうまくする方法、極意をつかめばいいじゃないですか、その極意が、僕は「相手を先に好きになること」だと思っているんです。（５１ｐ）

▶陽転思考で患者をハッピーに：出来ていないことを指摘するのではなく、出来ている点をまず認めて、ほめて、その上で「ここができれば、きっともっとよくなる」と伝えるように心がけています。・・・・・初めて糖尿病と診断された患者さんが来局して、あなたに「A1c が８％だって、ショックです」と言ったとします。この時、「８％では正常値まで程遠いですね。このままではあなたはどうなるか知っていますか？今日は血糖降下剤が出ていますけど、この薬を飲まなかったら、あなたは将来、手足を切らないといけなくなるかもしれない。目が見えなくなるかもしれない・・・」と薬を飲まなかった時の状態を強調して脅すような服薬指導の方法があります。ここまでしなくてもコンプライアンスの悪い患者さんには「このままだと大変なことになりますよ」と言ってしまいがちです。

僕は、そうは言わないようにしています。「この薬を飲んだら大丈夫、僕が予言しておきます。この薬を飲んだら８％がちょっとずつ下がっていって正常値になっていくから。すごく良い薬だから」と「飲むと良くなる」をすごく強調するんです。「飲まないと悪くなる」じゃない。
患者さんと話すときは「良くなる」という言葉で終わるようにしています。そうすれば、患者さんは自分が良くなったときの姿を想像して、次に薬局に来るまでの１ヶ月なら１ヶ月を過ごすことができます。（５６～５８P）

薬剤師業界でも「これぐらいしかできていない、このままじゃだめになる」という論調の話が多いじゃないですか。誰かがそのような言い方をし始めると、みんなが「だめになるぞ」と繰り返して言うようになる。・・・次第にダメダメ論になって、暗い未来を想像しながら働いている人達に、笑顔はなかなか生まれないです。だめな部分を強調するような言い方は人をつらくする。本当は、出来ている方を強調して、それを認めてあげることが大事だと思うんです。そしてその状態から良くしていこうと伝えていく。そうすると人は楽しくなって頑張れるんです（６０~６１ｐ）。

▶薬剤師にも経済観念は必要だと僕は思います。どんなにキレイごとを言ったって薬局がつぶれるようでは、結果的に患者さんにも迷惑がかかるし、社員の生活だってあるわけだし。だから、きちんと採算が合うように帳尻を合わせる必要はある。だけど、お金のためにするのではないということも事実です。お金のためだけに、何人の患者さんのお宅に行けば自分の給料が出るというところからスタートすると、それは目的を見誤ってしまいます。・・・・・経済も考えるべきだと思うからこそ、在宅訪問服薬指導を無償サービスで終わらせたくないという気持ちがあります。・・・訪問指導をしながら「在宅」の点数を算定していない薬局はいっぱいありますよ、全国に。ただやっぱりちゃんとやるべきことを、ポリシーを持ってやって、患者さんの状態を良くしていっているんだったら、点数は堂々と算定していってほしいです。（１１６Ｐ～１１７Ｐ）

▶（在宅で）お金の説明をすると「え、あんたが１回来たら５００円もいるの？」と言われる。「はい。薬代がこれだけで、あと５００円は、私が来てあなたをお助けするための料金です」と答えると「じゃあ、いいわ、ヘルパーさんに取りに行ってもらうわ」と言われます。「そこに置いておいて」と言われることもあります。「置いておくだけなら、５００円はもらえないです」と言うと、「じゃあ、置いておいて」と。でも僕は、そこで食い下がります。僕は単なる薬の配達人ではないんだという思いがありますから。「僕が来たら、あなたのことを本当に良くしてみせるから、僕を信じてください」とにっこり笑って。「５００円で良くなったら安いもんでしょう」とかね。でも、それを言うのは結構勇気が必要です。でも僕は「大風呂敷を広げてから自分の仕事をしろ」と思っています。「自信なさげに仕事をするな」と若いスタッフにも、よく言っています。考えてみてくださいよ。レストランに入って「ここの料理は何がおいしいですか？」と聞いて、シェフが「食ってみないとわからんね」とか、「いや、どれもまあそこそこです」とか、「高いお金をもらうほどの味ではありません」とか言おうもんなら、「もういいです。帰ります」となるでしょう。薬剤師だって、「あんたが来て、どれほどの意味があるの？」と言われた時、「僕が来たらあなたの病気が良くなるんです」と言い切る薬剤師の方が頼もしい。・・・・まかせて下さいと言ったからには「なんとかしなくちゃ」と思い、そうすれば「この病気について勉強しよう」と思う。その患者さんと真剣に向き合うことになる。そこで勉強すればよい。すべてを知ってなければ「在宅」ができないということはない。（１１７ｐ～１１９Ｐ）

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

以上、一部を紹介してみました。自分には無理と思われる人もいるかもしれませんが、自分なりの表現方法というものもあると思ってチャレンジされるのも良いと思います。

## 73)タンパク尿と薬物　(2010 年 11 月 23 日)

ある薬局で、次のような質問がありました。みなさんは答えられますか？

**Q：腎機能が障害を受けると、腎排泄型の薬が排泄しにくくなり、血中濃度が高くなるので投与量の調節が必要という話は理解できるのですが、一方で腎機能が悪化すると蛋白質が尿中に出てくるという現象も起こります。薬よりはるかに分子量が大きい蛋白質が尿に出て、分子量の小さな薬が尿中に出てきにくくなるのは何故でしょうか？**

確かに一見矛盾するようにも思えますが、次のように考えれば理解しやすいのではないでしょうか？

腎臓で尿を作り出す糸球体でのろ過が問題となりますので、そのろ過装置をザルとして考えます。

**①健常時**

薬はザルの目をスカスカと通過することができますが、一方で蛋白質はザルの目を通過できず、血液の中にとどまります。

**②腎機能障害時**

ザルの目の一部が詰まった状態になります。さらに損傷も受けてザルの目の一部がほぐれて拡がった状態にもなります。薬は出口となるザルの目が少なくなるのでスムーズに通過できず血液中にとどまり易くなります（血中濃度が上がります)。一方で蛋白質はザルの目の一部が拡がってしまったので、そこから出ることが可能になります。これが蛋白尿となって現れます。さらに赤血球が出てくると血尿となって現れます。薬の場合は元々すかすかと出ていましたからザルの目が拡がろうと出方には変わりはなく、目詰まりした部分の影響のみを受けることになります。

さらに腎機能障害が進むと糸球体に入ってくる血流量も少なくなってくるので薬のろ過量は減少します。

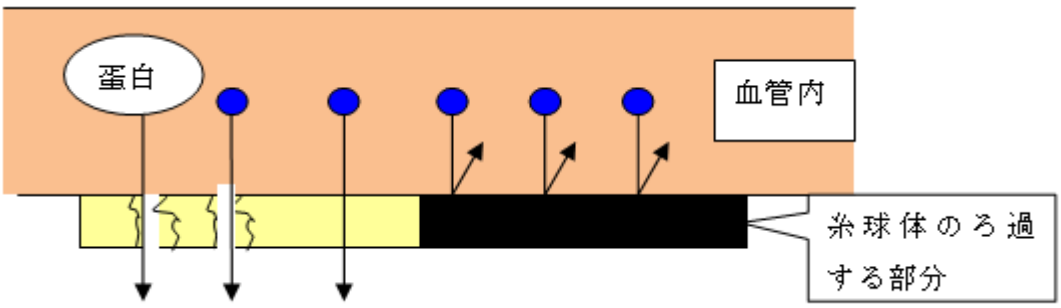
**③腎不全時**

ザルの目が一部拡がった所も含めて完全な目詰まり状態となってしまい、水すらも出てこなくなるため、透析が必要な状態になってしまう・・・。

これを図で表わすと繰り返しになりますが、以下のようになります。

**①健常時**

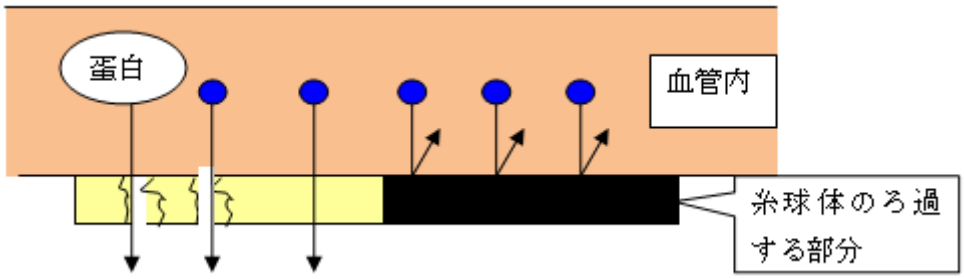
ろ過する部分は一定の大きさ以下の物しか通さない。●を薬物とすると１００％ろ過し（すかすかと通れる)、蛋白質のような大きなものはろ過しない。




**②腎機能障害時**

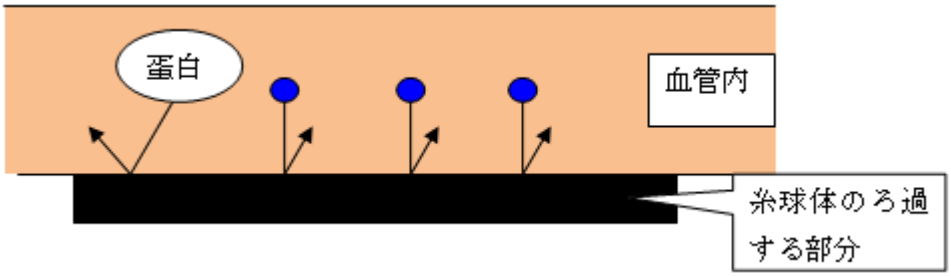
ろ過する部分がたとえば半分変性し硬化し(黒塗り部分)、目詰まりを起こしたようになってろ過部分の表面積が狭くなった分、薬物は全体としてろ過されにくくなり血液中に長く残る。加えて腎障害と共に腎血流量も次第に減るので単位時間当たりにろ過される薬物量が減少する。

残存する正常な部分も一部損傷を受けて蛋白質や赤血球が通れるようになり尿中に出てくる。これが蛋白尿となり血尿となる。ここからも薬物は出るが、元々すかすか出ていたので全体としては出にくい状態になっていることには変わりはない。




**③腎不全時**

糸球体のろ過する部分の全体が硬化して変性してしまい、蛋白質が通れた損傷すらも覆い隠すような硬化変性をしてしまい、蛋白質はおろか薬物や水さえもろ過されない状態となってしまう。このような場合に透析が開始される（実際にはこの状態前に透析が開始される）。




助言：城西大学薬学部　金本郁男教授

## 72)「無料低額診療制度について」と「生薬の自給率」　(2010 年 11 月 20 日)

**①無料低額診療制度について**

本制度について皆さんは聞いたことがあるでしょうか？
これは簡単に言うと、生活に困っている人が、無料または低額で診療を受けられる制度で、日本赤十字病院や済生会病院などの公益法人や昭和 26 年に制定された社会福祉法の適用を受けた医療機関が実施できるものです。全国ではこの制度を実施している医療機関は約２７０施設ほどあると言われています。富山県内では済生会富山病院と高岡病院が対象となっています。

この対象となる患者さんとは厚生労働省の見解によると、「低所得者」、「要保護者」、「ホームレス」、「ドメスティックバイオレンス（ＤＶ）被害者」、「人身取引被害者」となっています。

どのような収入レベルの人を対象とするか、いつまで実施するかは、各医療機関独自に選定基準を設けてよいことになっていますが、生活保護までは行き着けない人が対象になりますから、収入の調査、財産調査、国保保険料などの滞納具合（短期証明証、資格証明証の有無確認・申請援助）、無保険の場合の国保険申請など、事前に様々な処置が取られてから実施されるようです。

ある病院の基準を紹介しますと、

（１）全額免除は１ヶ月の収入が生活保護基準の概ね１２０％以下、一部免除は１４０％以下と内規で定める。
（２）患者からの申し出や患者の生活困窮を職員が知った場合に医療相談員が面談し、公的制度や社会資源の活用の可能性を検討したうえで、適合を判定する。
（３）この制度の適用は生活が改善するまでの一時的な措置であり、無料診療の場合は、健康保険加入または、生活保護開始までの原則１ヶ月、最大３ヶ月（一部負担の全額減免と一部免除は６ヶ月）を基準として運用する。

この話の流れから分かりますように、無保険者の場合は全額、被保険者の場合は一部負担額を医療機関が全面的に負うことになります。表面だけ見ていると医療機関が赤字になるという印象がありますが、このような対象病院では固定資産税が免除されるなどの措置が取られますので、その範囲内で実施するということになるわけです。但し、社会福祉法による適用を受けるには医療機関側にも生活保護者受診率がどの程度あるかなどいくつかの細かい条件をクリアする必要があるそうです。

富山県では対象者は少ないようですが、不景気を反映して、大都市圏では生活困窮し、受診をしたくても出来ない病人が急増していると言われています（患者になれない病人が増加という表現もあるくらいです)。

さて、ここで問題です。この制度はあくまでも病院など医科法人が対象となり、薬局法人は適用外となります。基本的には無料低額診療制度を実施する病院内で診療から薬交付まで完結するのが筋というものでしょうが、全国を見ると院外処方せん発行例もあるようです。もし、その院外処方せんを患者さんが持参された場合には、薬局はどう対応するのがよいのでしょうか（つまり受けると薬局側は丸々持ち出しの形にもなりかねない）？

**◆無保険、無生活保護者で、病院では全額無料となった患者が院外処方せんを持参した場合◆**

1. 薬局は、無料低額診療制度の対象外なので、全額支払えないようであれば、対応できないと調剤拒否をして、対応できそうな薬局を紹介するか、病院に戻ってもらう。

☛薬剤師法第２１条：「調剤に従事する薬剤師は調剤の求めがあった場合には正当な理由がなければこれを拒んではならない」の正当な拒否理由になるか？

2. 薬局は、無料低額診療制度対象外であるが、滞納覚悟で、少しずつ支払ってもらう約束をさせて調剤を受ける。

☛回答は敢えて出しませんが・・色々意見が分かれそうな気がします。

**②生薬の自給率**

最近はレアアースなど稀少金属問題などでも中国との関わりが大きく報道されていますが、平成２２年１１月１９日の北日本新聞に生薬についての記事が載っていました。

富山大学附属病院で和漢診療が開始されたのが、３１年前。その当初から生薬の産地は海外が多かったのですが、特に中国が大きなウエイトを占めていました。その状況は現在も変わらないようで、２００８年実績で、中国産８３％、日本産１２％、その他(韓国、ベトナム、インドネシア等)５％という比率です(北日本新聞)。

その中国ですが、中国国内での需要増加と生薬産地開発に伴う砂漠化の抑制政策での生薬増産抑制の結果、海外向けの輸出量が減少し、単価が高くなっているというわけです。また投資家の対象ともなっているようで、昨年より２～３倍の値段のついている生薬もあるそうです。

薬局にとっては値引き率に影響しますが、場合によっては薬価以上の値段で購入するという逆ザヤ現象も起こりかねません。

産地の日本化も進んでいるようですが、生薬というのは、その土地特有の土壌や気候によって、成分や成分比率も異なってきて、品質にも差が出てくることはよく知られています。日本産の生薬が中国産の生薬と同等に扱えるかを調査してから、量産化となると、切り替えにはまだ多くの時間を要すると考えられます。

和漢診療の保険治療の崩壊にもつながりかねないと思うのは懸念しすぎでしょうか？

【岐阜県神岡町奥の天蓋山山頂から見た富山県の薬師岳（中央）遠景】

## 71)漢方薬の服薬指導への提言プラスα　(2010 年 10 月 13 日)

１０月１０日～１１日にかけて長野市で日本薬剤師会学術大会が開催されました。ここ数年は必ず出席するようにしているのですが、例年と比べてランチョンセミナーに余裕があったり、ポスター会場も黒山の人だかりという印象がなく、会場設定がうまくいっているのか、参加人数が少なかったのか定かではありませんが、宇宙飛行士の毛利衛氏の講演まで直にみることができました。初日は特別講演で一か所にべったりと座っていたのですが、今回はまず千葉大学を退官されて現在千葉中央メディカルセンター和漢診療科部長をされている寺澤先生（元富山医科薬科大学和漢診療部教授）の講演を聞いての話題になります。先生はすでに６５歳、医師としてはまだ８０歳まではやっていたいと言われています。和漢診療は基本的に新しいことを学ぶ必要はなく、経験の蓄積をもって歳を経るごとによりよい治療が出来てくる特徴があるとも述べられていました。今回の話題は和漢治療の歴史や基本的な考え方を具体例を出しながら解説されていましたが、私が印象に残ったのは薬剤師による服薬指導に対する苦言でした。それは和漢治療をあまり理解していない医師にも通じることなのですが、西洋の病名で和漢薬を理解し服薬指導をしようとする姿勢です。

一言でいえば、和漢治療独特の考え方である「証」で患者さんをとらえて服薬指導をしてください。という薬剤師への漢方薬服薬指導への提言という内容のものでした。

桂枝茯苓丸を脊柱管狭窄症の男性に処方した時の話で、その男性が保険薬局で渡された薬剤情報提供書をみると「更年期障害」と女性への説明になっている。自分は男性だから間違った処方を先生はしているのではないのかと先生に苦言があったそうです。桂枝茯苓丸が「血の滞り（瘀血）の状態を改善する漢方薬」と分かっており、患者さんからの情報をしっかり聞いて、脊椎管狭窄症ということが分かれば、「血液をサラサラにして流れよくして足や腰のしびれや痛みを和らげる薬ですよ」という説明ができるはずで、必ずしも女性だけの薬ではないことも理解できます。つまり、証が合致していれば基本的にどのような西洋医学の病名患者に対しても男女を問わず、漢方薬を使いうる事実をまず理解してもらいたいということです。

このような事例は後を絶たず、数例の事例を示されながら、院外処方箋を出したことによって医師の治療が妨害や破壊をうけたという深刻な状態にまでなったようです。また、漢方薬を構成する個々の生薬の効能を書いている薬局もあり、本来の性質を書いてあればよいのですが、茯苓の利水効果を、薬局としては患者さんに分かりやすい表現にするつもりだったのでしょう「おしっこの出をよくする」という利尿効果のみの表現にしてしまい頻尿の患者さんに誤解を与えた例が紹介されていました（どれも富山時代の話か！と背中がゾクリとしたのでした）。

レセコンメーカーが提示する薬効や添付文書ではなかなか証までは行きつかない表現もあり、必ず西洋医学病名が書かれてきます。これはレセプト請求にも反映されるため具体的な西洋医学病名がどうしても必要になるため仕方のない状況です。かといって、薬局で説明する際にも添付文書や薬品情報提供書の形式的な文面を利用していては、漢方専門医に対しては申し訳ない仕事をしていることになります。

製薬会社の桂枝茯苓丸の添付文書の内容も下記のように様々な表現ですが、下線部が証に相当する表現になります。しかし、脊椎管狭窄症を類推させる表現はどこにもないと言ってよいでしょう。

**ツムラ**では「体格はしっかりしていて赤ら顔が多く、腹部は大体充実、下腹部に抵抗のあるものの次の諸症：子宮並びにその付属器の炎症、子宮内膜炎、月経不順、月経困難、帯下、更年期障害（頭痛、めまい、のぼせ、肩こり等）、冷え症、腹膜炎、打撲症、痔疾患、睾丸炎」

小太郎漢方とクラシエでは「比較的体力があり、ときに下腹部痛、肩こり、頭重、めまい、のぼせて足冷えなどを訴える次の諸症：月経不順、月経異常、月経痛、更年期障害、血の道症、肩こり、めまい、

頭重、打ち身（打撲症)、しもやけ、しみ」
さらに某薬局さんのツムラ桂枝茯苓丸エキスの薬品情報提供書の見てみますと
「更年期障害の頭痛、めまい、のぼせ、肩こり、足の冷えなどを和らげる薬です」
となっており、まさに証の表現が一切なしの寺澤先生が苦言を呈した表現になっていました。
以下は私からの提案ですが・・・
桂枝茯苓丸の説明内容としては、むしろ漢方用語を積極的に使い、薬品情報提供書は保険請求と関わりがありませんから西洋医学的な病名を極力記載しないようにして以下のようにしてはどうでしょうか？用語などで分からないことがあると患者さんとのコミュニケーションも図れる可能性が拡大する気もします（薬剤師も基本的な概念を十分理解しておかないといけませんが)。

**「少陽病期、瘀血型、実証。気逆を伴う。のぼせ、赤ら顔、上逆感、頭痛、肩こり、両側臍傍の圧痛などを伴う諸症状の改善」**

のぼせや赤ら顔など目標となる代表的症状が書いてありますが、少陽病、瘀血、実証、気逆という表現からも多くの病態(たとえば脊椎管狭窄症)を類推することが可能になります。

また刻み生薬使用の場合で個々の生薬が出てくる薬品情報提供書の場合も、特徴を表す表現として下記のようにすると、これは何？ということで会話もはずむかもしれません。意味として記載した読み下し文的な文章の方でもよいかと思いますが。

**茯苓：利水滲湿、健脾和中、寧心安神**
**意味は～過剰な津液を修正し、脾を補い、気持ちを安らかにする。**

「過剰な津液を修正」からは水滞の改善が類推でき、浮腫、下痢、頻尿、関節腫脹、めまい、水様性痰などの是正の発想へとつなげられると思います。以上のようなことは漢方薬の取り扱いの多いような薬局では進んで実施されているとは思いますが、今回、寺澤先生の講演を聞いて、実施されていない薬局があれば取りいれても良いのではないかと思ったわけでした。

最後にまとめますが、講演の流れの中で寺澤先生が薬剤師に求める漢方薬の服薬指導の心得として次の３点が強調されていたと思います。

**①漢方治療の基本的な概念（証のとらえ方）を知っておく。**
**②10種類でもよいから繁用される漢方薬について証のとらえ方で理解を深め、自分のものにしておく。**
**③患者さんから、どういう症状で先生から薬を出されたのか聞き出す（コミュニケーション技術の必要性。それは処方医の意図を推測するのに欠かせない技術となる）。**

**※プラスαの話題：リウマトレックス®トピックス（今回のランチョンセミナーから）**

MTX の使用ガイドライン改定で来年の春から、１クール８ｍｇ（４Cap)の上限でしたが、１クール１６ｍｇ（８Caｐ）まで拡大される予定だそうです。有用性向上しかつ副作用にはほとんど問題がないということだそうです。さらにこれまで２日に分割でしたが、１日投与の選択もあるそうです。

## 70)紛失調剤薬への対応とその他の対応　(2010年10月7日)

**①調剤して渡した薬を紛失したので次回診察までの薬を出して欲しいと患者さんから頼まれた時、どのように対応しますか？**

数年ほど前にも同じような照会があり、調べて回答した内容だったのですが、今回も同様のケースの質問があり、当時の記憶が曖昧だったので、再度調べなおしてみました。以下、日本薬剤師会編保険薬局業務指針２０１０年版から引用です。

【保険調剤の実務に関するQ&A（本書７２頁のＱ１４）から】

**Q14 薬剤の紛失、液剤のビンの破損などのため、患者が薬剤の再交付を求めた場合、その費用請求はどうすればよいか？**

A. 全額、患者の自己負担で処理することになる。なお、この場合、目前での破損などその事実が明らかな場合を除き、処方医の了解を得ること、および調剤録への記入などが必要である。特に麻薬処方の場合は、処方箋の再発行が必要である。

☛自費扱いの処方箋を再発行してもらっている薬局もあるように聞いていますが、Q&Aを見るかぎり、麻薬以外は処方箋再発行までは不要ということになります。実務上は調剤録への記入だけでなく、薬歴への記入も必要になるでしょう。

その他、意外と知られていないと思われそうな例をいくつかQ&Aで拾ってみましたので、ご存知の内容もあると思いますが再確認してください。

**②期限切れの処方箋を持参した患者が自費で調剤して欲しいと申し出た場合、調剤してよいか？**

Q19(73ｐ)のA：自費・保険調剤のいかんにかかわらず、新たな処方箋の交付を得ない限りは調剤きない。

☛期限切れ処方の取り扱いについては疑義照会しても期限延長ができないと薬剤師会からの通達もありましたが、自費調剤も対象となるということです。

**③在宅患者訪問薬剤管理指導を算定する月日は、訪問した日でよいか？**

Q52(122p)のA：訪問を実施した月に算定し、その月の調剤報酬明細書で請求する。従って暦月単位のレセプト上では、投薬はなく訪問指導のみということもあり得る。そのような場合は摘要欄にその旨を明記することとされている。

☛たとえば１０月３１日に処方箋を回収して調剤を完了して、翌日の１１月１日に患者宅を調剤した薬をもって訪問指導をした場合は、薬学管理部分を除く調剤部分を１０月分のレセプトに、在宅患者訪問薬剤管理指導料は１１月分のレセプトに反映させるという意味になります。介護保険の居宅療養管理指導料も同様の考えで良いと思われます。

**④医療機関において、同一の患者に院内投薬と処方箋による投薬の双方を行うことは可能か？**

Q18(73p)のA. 原則として認められない（平22.3.5保医発0305第1号）。しかし、ふだん院内投薬を受けている患者が別の日に処方箋の発行を希望した場合など、同一の患者であっても日によって院内投薬を受けたり、処方箋の発行を受けたりすることは、例外的に認められている。

なお、同一の日であっても、万が一緊急やむを得ぬ事態が生じ、同一患者に院内投薬、処方箋発行の双方を行わざるを得なくなった場合は、医科レセプトにおいて、その月日および理由が記載されることになっている。

☛原則論の例外規定が、なお以下の文章になります。「万が一、緊急やむを得ぬ事態」とはどのような場合が想定されるでしょうか？

1.午前中受診し処方箋による薬を保険薬局でもらった患者が、急性病で夕刻、病院を受診、点滴したが、その時には薬局が営業しておらず、院内で当面の薬をもらった場合

2.午前中往診した患者宅に定期薬の処方箋をおいてきたが、午後急性病による連絡を受けて再度往診に行き、その場で１回分の薬を医師が投薬した場合　などが考えられます。

**【最近の話題から】**

**①事業仕分けで、いよいよ調剤報酬にメスが入れられるという話**

特に薬歴管理指導料の部分の必要性が議論されるようです。無駄と評価されれば我々の仕事が世間一般的には評価されていないという結果になります。調剤報酬改定は２年に１回となっていますが、それも慣例的に実施されているだけなので、早ければ来年度から調剤報酬の一部改定があるかもしれません。「華奢な体で頑張っとるのう！」と感心して見ていた蓮舫さんの顔が鬼の顔に見えてくる日も近いかもしれません。

**②介護保険法の改定**

介護保険法は３年に１回見直しが実施されます。事業仕分けとは別に大幅な改定をめざす動きがあるようです。要支援１と２、要介護１を廃止する。現行１割負担を２割負担にアップする。営利企業が参入しやすいように老人施設などへの優遇処置を無しにして平等にし競争原理を導入する・・・どこまで実施されるのかはわかりませんが、居宅療養指導の対象者が現在の要介護２以上ということになるため減ることになるでしょう。そのかわり医療での訪問指導で代替できれば問題はないということになるのですが？

## 69)ヒューマンエラーとその対策　(2010年9月21日)

薬剤師の業界でヒューマンエラーと言えば、調剤過誤という言葉が真っ先に出てきます。私が薬剤師として業務を開始してから３０年になりますが、当時からその対策が叫ばれ、様々な工夫がなされてきました。病院薬局や保険薬局において、安全確保のための機器導入や手順が定められていることでしょう。それは、これまでの不幸な調剤過誤の歴史の中から生まれてきた現在最良の結果であり、現在調剤業務に携わっている薬剤師はその歴史を思いやって、業務を進めて頂きたいと思います。しかし、残念ながら調剤過誤はゼロになっていないという現状があるのも事実です。機器導入や安全対策手順が設定されるとそれに応じた、これまでに経験したことのない過誤が生じてしまうこともあります。なんだか、抗生物質の開発と耐性菌出現のイタチごっこを見ているような感さえあります。

この八月に富山県の済生会富山病院の薬事委員会が主催となり「医療安全管理のリセット（講師：城西大学薬学部の金本郁男教授)」と題する富山県病院薬剤師会公開講演会がありました。今回はその中での話題や東京電力（株）で品質安全管理アドバイザーをしている河野龍太郎氏の記事（医療におけるヒューマンエラー：医学書院 2004）を参考にさせていただきヒューマンエラーとその対策について紹介したいと思います。今回は、こういう事例にはこのような対策を立てましょうという具体的な例は示していませんが、エラー対策での発想の手助けになればと思います。

### ① ヒューマンエラーは原因ではなく結果である

医療の分野では、エラーは個人の不注意が引き起こすのが原因とする見方が支配的ですが、複数のエラーを誘発する原因が重なりあって引き起こされる場合も多いとされています。つまり、間違いをしやすい表示や分かりにくい説明書、類似製品の存在などがそれにあたります。

「人間本来の特性」と「人間を取り巻く環境」がうまく合致していないために、結果としてヒューマンエラーが発生する。と考えてエラー対策を考えようというわけです。

ここで人間本来の特性というは、疲れたり、物を忘れたりすることなどが当たり、安全性という面では人間ほど信頼性の低いものはないというとらえ方で、「人間に頼ることを第一とする安全対策は脆弱なものになってしまう」という意味にもなります。

事故は間違いを引き起こしやすい環境の中で起こるという考え方は、航空システム、原子力発電システム、道路交通システムなどの分野では、常識になっている考え方だそうです。

### ② ヒューマンエラーが起こってしまったら → まずは分析

何故そのようなエラーが発生してしまったか？エラーの背後にあるエラー誘発要因を時系列でさぐっていくことが大切で、事故の構造とエラー発生のメカニズムを分析し、対策を立てていきます。

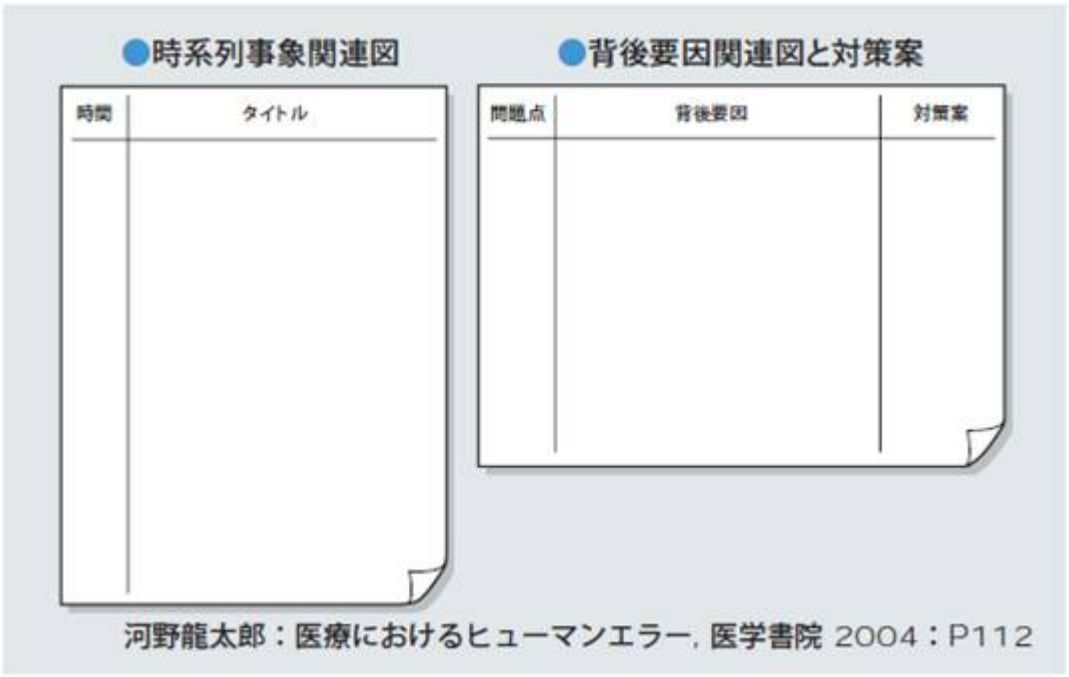
分析手順としては原子力発電所に勤務する運転員がインシデントを分析することを目的に開発したものを医療用に使えるようにした次ページの分析手順が河野氏によって紹介されています。

**【エラーの分析手順】**

①事象の整理　：事象を整理して何がどのように発生したかという事実を把握する。
②問題点の抽出　：事象をよく理解して、含まれている問題点を抽出する。
③背後要因の探索　：なぜ、そのような問題点が発生したのかを推定、調査する。
④対策案の列挙　：実行可能性を考えず、その問題や背後要因をなくす対策を列挙する。
⑤実施する対策の決定：現実の制約を考え、実施する対策を決定する。
⑥対策の実施　：誰が、いつまでに、どのように、といったことを具体的に決め、実施する。
⑦対策の効果の評価　：実施した対策の効果、あるいは新たな問題点の発生などを評価する。

※たとえば、下記のようなエラー分析用の二種類の大きな台紙を用意して、事象や背後要因を書いたカードを貼り付けていく。

図1 Medical SAFER分析に必要な台紙




【エラー分析のメンバー】

病院であれば、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、事務担当といった混成メンバーで編成した方が、エラーのプロセス全体を把握することが可能になります。保険薬局であれば職種が限定されていますから、薬剤師、事務、管理職で精いっぱいという所でしょうか？なお分析チームにはエラーの当事者を入れないのが分析の基本になります。より第三者からなるチームの方が公平な立場で冷静に観察することができるということです。

**③エラーの分析後の対策**

ヒューマンエラーの多くは医療プロセスの問題ととらえるため、個人への対策ではなく、医療システムとして考える必要があります。システムの安全対策としては「ヒューマンエラーの発生防止」と「ヒューマンエラーの拡大防止」の２段階があり次のような「戦略的エラー対策の４M」(４STEP/M)を基にした対策が示されています。

**「ヒューマンエラーの発生防止」**

第一ステップ：作業の数を減らすこと（Minimum encounter）

第二ステップ：各作業でのエラー発生確率を低減すること（Minimum probability）

☛どんなエラー発生防止策をとっても対策には限りがあり、エラーは避けられないという前提で次のステップへ進む。

**「ヒューマンエラーの拡大防止」**

第三ステップ：エラーを発見して修正作業を行う（Multiple detection）

第四ステップ：被害を最小とするために備えること（Minimum damage）

☛さらに対策発想手順として次に示す１１の段階に従って考えていくとよいとしています。

## ４STEP/M を実施するための具体的エラー対策手順

| ４STEP/M | 具体的なエラー対策発想手順 | 具体的エラー対策例（様々な事例から） |
|---|---|---|
| ①危険を伴う作業遭遇数を減らす(機会最小) | **(1)やめる**<br>☛本当に必要な作業か？ | ・与薬を止める。・危険な薬剤を病棟に置かない。<br>・転記を止める(電子カルテにする)<br>・調合作業を止める。 |
| ②各作業においてエラー確率を低減する。<br>(最小確率)<br>個人への対策 | **(2)できないようにする** | ・順番を守らないと次の操作ができない(先に進めない)<br>・物理的制約を設けるのが効果的☛電子レンジは扉を閉めないと作動しない |
| | **(3)わかりやすくする** | ・順番をスイッチに貼り付けておく<br>・色分けする。　・大きく書く。 |
| | **(4)やりやすくする** | ・滑らないようにする。<br>・整理整頓する（作業台上の作業の邪魔になるものの排除と共に異常の発見が容易になる） |
| | **(5)感覚知覚能力の維持** | ・睡眠不足や二日酔いを避ける。・適切な休息をとる、または取らせる。・加齢に伴う能力劣化を自覚させておく。 |
| | **(6)エラー予測能力をもつ** | ・潜在的危険性の予知トレーニング<br>・ヒヤリ・ハット事例の共有化<br>・ヒューマンエラーパターンの理解 |
| | **(7)安全を優先させた判断** | ・作業の中断をしない。<br>・決められた手順を省略しない。<br>・記憶の脆弱性を理解する（メモをとる、チェックリストを利用する） |
| | **(8)できる能力を持たせる** | ・基準以上の身体的機能を持つ<br>・必要な専門技能を維持する（基準を満たすものだけが業務につく制度）・定期的な教育 |
| | **！！対策を講じてもエラーが発生してしまった！！** | |
| ③多重のエラー検出策を設ける（多重検出） | **(9)自分で気付く** | ・再チェック（チェックを反対側からやる。時間をおいてからやる）<br>・チェックのための**指差し呼称**<br>・エラー防止のＡＢＣを暗記して実行する(※) |
| | **(10)エラーを検出する** | ・視覚的に照合させる(正しくない場合には不自然な表示がでる)。<br>・チームによるリカバリー、ダブルチェック。<br>・機械により検出できるシステム導入 |
| ④備える<br>（被害限局） | **(11)エラーに備える** | ・代わりの手段を準備する(飛行機にはパイロット二人)<br>・保険に入る。・患者にすぐ連絡がとれるシステム。<br>・社会的信用を失わないために事前に組織と事故発生時にすべき対応を決めておく。 |
| **！！対策を講じていても事故が発生してしまった！！** | | |

※エラー防止の ABC

A：積極的観察（Active Observation）

B：基本手順（Basic Procedure）

C：多重の確認(Confirm after Confirmation)

## ④エラーを起こしやすい人間個性

以上は医療プロセスとしての観点から見たエラー防止対策ですが、やはり人間個人個人の特性もエラー発生に関与してくるのも事実です。以下の７つの個性にも注意する必要があります。

1）**気の弱さ**　　他人の間違いを指摘できない、見て見ぬふりをする、緊張しやすい。

2）**根気の無さ**　　複雑な作業では雑になったり、確認がいい加減になる。

3）**いい加減さ**　　早合点、考える前に行動してしまう。患者の訴えや質問におざなりな回答。

4）**自制心の無さ**　患者の理解が悪いとイライラして口調を荒げる、カッとなりミスをする。

5）**協調性の無さ**　連携不足、コミュニケーション不足によるエラーの発生。

6）**健康への不安**　健康不安・薬の副作用が気の重さ・体のだるさとなりエラーを引き起こす。

7）**安全態度の欠如**　使命感の希薄さ、自分は大丈夫という傲慢さ、インシデント報告に興味なし

## ⑤自分でできる事故防止対策　～　環境が整えば、あとは自分自身の問題です

**【認知ミスの防止】**

1）作業を始める前に、一呼吸多く時間をかけて確実に対象を見る・読む

2）メモを取る（思い込みや曖昧さを排除する）

3）実行することを口に出して他人に確認してもらう（確認会話）

4）注意喚起する表示の工夫

**【判断ミスの防止】～　正確な思考を行うトレーニングを心がけましょう**

1）知識や経験の不足を克服する

2）正確に物事を考える

3）記録しておいたメモを確認する

4）物事をチェックする

5）頭の中で整理する

**【動作スリップの防止】～作業中のミスを防ぐ**

1）集中力を高める

2）簡単な作業でも確実に取り組む

3）見映えよりも確実さを優先させる

4）**指差し呼称**をする　☛　多くの職場でルール化され実行されつつあります。

**【中高年者への自覚事項】**

1）視力・聴力機能の低下、平衡機能・運動機能の低下によりエラーが発生しやすい

2）経験年数が長い分、自信過剰になりやすい。もしくは過去の経験に固執しやすい

3）ＩＴの進歩に乗り遅れがちになる

4）疲労の蓄積が早いが、回復は遅い

5）合併症および治療薬の影響が出る可能性がある　（以上）

## 68)アムロジピンとグレープフルーツジュース　(2010 年 9 月 7 日)

平成 22 年 8 月 23 日付でファイザー製薬がノルバスク錠®の添付文書改訂で、薬物代謝酵素 CYP3A4 関連の相互作用の注意書きを追加しました。同様に大日本住友製薬のアムロジン錠®にも相互作用が追 加されました。アムロジピンの代謝酵素は従来より CYP3A4 と言われていましたので、これまで相互 作用の記載がないのが不思議なくらいでした（以下、グレープフルーツジュースについてのみ)。 他のジヒドロピリジン系では、CYP3A4 関連の相互作用がよく知られており、「グレープフルーツジ ュースと併用すると作用が強く出てしまうので注意ですよ」、「飲まないようにしてください」と服薬指 導をしてきた経緯があります。逆に「アムロジピンですとグレープフルーツジュースと飲んでも大丈夫 ですよ」と説明されてきた薬剤師も多いと思います。 各製薬会社が出したお知らせによると、下記の様に併用により低血圧から意識消失を伴う症例があっ たことが分かります[上：ファイザー製薬(経過記載無し)、下：大日本住友製薬の症例]。

**グレープフルーツジュースとノルバスクの相互作用が疑われた症例**

| 症例番号 | 副作用 | 性 | 年齢 | 使用理由（合併症又は既往歴） | 1 日投与量 | 発現までの投与期間 | 併用薬 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 症例 1 | 意識消失 | 男 | 50代 | 高血圧 | 5 mg | 約 4 年 | なし | 休薬 | 回復 |
| 症例 2 | 意識消失<br>血圧低下 | 男 | 70代 | 高血圧、狭心症（肺癌術後、喘息、不眠症、便秘） | 5 mg | 不明 | バルサルタン、ニトログリセリン、ニコランジル、アスピリン、フルラゼパム塩酸塩、エスタゾラム、センノシド、メコバラミン | 休薬 | 回復 |

【アムロジンとの相互作用が疑われた症例】

| | 副作用名 | 性<br>年齢 | 使用理由<br>（合併症） | 発現時<br>投与量 | 発現時期 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 血圧低下感、<br>失神 | 男<br>60代 | 高血圧<br>（多発性脳梗塞） | 5mg<br>2.5mg | 129日目<br>再投与64日目 | 中止<br>継続 | 回復<br>回復 |
| | | 〔経過〕<br>投与129日目：朝アムロジン服用。夜に食事、飲酒後、フルーツ（内容不明）摂取。摂取30分後、血圧低下感、失神発現。臥位にて回復。<br>再投与64日目：朝グレープフルーツ摂取、20分後アムロジン服用。服用40分後に気分不快、不安感発現。臥床にて回復。グレープフルーツ摂取を避けて投与継続。 | | | | | |
| 2 | ショック<br>（血圧低下に伴う意識消失） | 女<br>60代 | 高血圧<br>（ＳＬＥ、ループス腎炎による腎不全、不整脈） | 5mg | 1年2ヵ月目 | 中止 | 回復 |
| | | 〔経過〕<br>発現直前は食事摂取不良の状態で、食事がとれないためグレープフルーツを15日間毎日摂食。 | | | | | |
| 3 | 低血圧症による失神 | 女<br>50代 | 本態性高血圧症 | 5mg | 1年6ヵ月目 | 中止 | 回復 |
| | | 〔経過〕<br>グレープフルーツを日常的に摂食。 | | | | | |

極端にいえば、アムロジピン製剤は安全ですからとグレープフルーツやそのジュースの摂取を勧めてきた結果、出てきた症例もあるかもしません。いずれにせよ、これまで大丈夫ですからと説明してきた組み合わせを、ある日突然注意して下さいと言わなければなりませんから、患者さんに説明する際にも不信感を持たれないよう注意する必要があります。 確かにこれまで発表されてきた研究論文では、グレープフルーツジュースとアムロジピンの併用は 臨床効果に影響を及ぼすほどの効果はないという報告が主流でした。試しに PubMed でアムロジピンとグレープフルーツジュースで検索して、いくつか出てきた論文の要旨を見ても臨床効果に影響ありとするものはありませんでした。 **「多くの研究論**

**文や症例報告からこれまではグレープフルーツジュースとの併用は血圧に影響を及 ぼすまでの効果はないとされてきていましたが、最近になって血圧が下がり過ぎる患者さんもいるこ とが分かり始め、念のため併用には注意するか、またはグレープフルーツは飲まないようにしてくだ さい」**と説明するしかないと思います。

**【グレープフルーツ(ジュースも含む)のＣＹＰ３Ａ４阻害作用について】**

(PASkaraNews　No13＆No16 より改編)

○CYP３A４の阻害物質としては何種類か知られていますが、グレープフルーツの中に含まれるジヒドロベルガモッチン（DHB）が主体となっていると言われています。

○CYP３A４は薬物代謝酵素チトクローム P450 の一つの亜種で、主に肝臓に存在していますが、小腸にも少量存在し、薬物が消化管から吸収される過程で代謝を受けることになります。そこで代謝を受けずに残った薬物が更に門脈を通り、肝臓に運ばれ、さらに肝臓にある CYP３A４による代謝を受けずに残った薬物が全身に回っていくという運命をたどります。

○グレープフルーツの阻害物質は小腸の CYP３A４を阻害しますが、肝臓の CYP３A４は阻害しないとされています（注射実験の結果だそうです。⇒本体は吸収されない？)。吸収過程での薬物代謝が阻害される結果、肝臓へ到達する薬物量が増加し、その分全身に回る薬物量も増えるため薬物の効果が過剰になるとされています。 ⇒もともと小腸の酵素より肝臓の酵素の存在量が多い人はあまり影響を受けないとも言えます。

○DHB は CYP３A４を非可逆的に阻害するばかりでなく分解するとも言われており、CYP３A４が合成され回復するまで約５日間を要するとも言われています。従って、1 日の内で服薬と時間をずらしてグレープフルーツを食したり、そのジュースを飲んだりしても意味が無いことになります。 ○グレープフルーツ以外にも注意が必要な柑橘類の報告も増えてきており、下記のものには注意が必要とされています。

ポンカン、夏ミカン、いよかん、ハッサク、ザボン、ブンタン、バンペイユ、 スイーティー、ボンタンなど結構多くのものがあります。

○ではどのような柑橘系なら大丈夫かというと

バレンシアオレンジ、温州ミカン、レモンなどが知られています。

以上、知りうる範囲内で記載してみました。実は私もアムロジピン製剤のお世話になっており、グレープフルーツもそのジュースも好きなので折に触れ飲食していますが、意識して血圧変化を見たことが ないので、自宅の血圧計を用いて継続的にチェックしてみようと思っています。

【おわり】

## 67)「アトルバスタチンと高血糖」と「アルデシンネーザルと糖尿病」(2010 年 7 月 21 日)

### 1. アトルバスタチンと高血糖

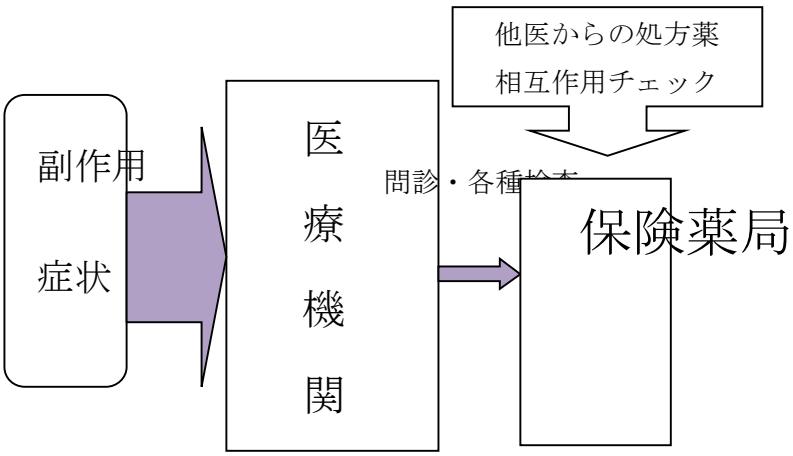
先日、ある薬局さんが新個別指導（今年から過去１年以内に開局した薬局を対象にして従来の個別指導とは別に個別指導が実施されるそうです）で「リピトールと糖尿病治療薬が併用されている患者さんに対して、半年に一度は処方医に疑義照会をしてください」という指摘がありました。その他にもリマチルのように腎障害や肝障害など重大な副作用をもつ薬剤を長期に使用している患者さんに対しても処方医に半年に一度は疑義照会をして、場合によっては適切な薬剤への変更を処方医に提案してくださいという指摘を受けたそうです。

重大な副作用については初期症状のチェックなど前回の調剤報酬改定から具体的に謳われてきていましたが、方法論としては患者さんに自覚症状としての主観的情報を聞いてみる。そして、できれば検査結果票を見せてもらって客観的情報を入手して、どうも副作用の疑いがありそうだという事になると処方医に疑義照会をしてみる。というのが一般的であったかと思いますが、今回の指摘は、もう一歩踏み込んで、①患者さんが正確な事実を把握していない可能性がある。②処方医がその初期症状を見落としている可能性がある。という観点で疑義照会をするというものになります。

今回の糖尿病患者へのリピトール錠の投与は慎重投与となっています。この例に限らず「慎重投与」事例を一つ一つ半年に１回疑義照会をしていると、莫大な数の疑義照会に膨れ上がります。
疑義照会される病院側の薬剤師にとってみれば、これはどういう感じで受け止められるでしょうか？

あそこの薬局は患者との情報交換もろくにせずに機械的に疑義照会という義務だけを果たそうとしているのではないかとの感想を持つと思います。

自覚、他覚を問わず副作用の情報は、医療機関でその大部分が発見されるはずです。そこを漏れてくる情報は極めて少ないことが予想されます。そこを保険薬剤師の立場で見極めるには大変な知識や経験が要求され、かつ限界もあると私は思っており、またそこに保険薬剤師としてのやりがいもあるとも思っています。




どのように対応されていくかは、個々の薬局さんにお任せですが、私としては、基本は患者さんとの対話の中で問題点を見つけ出す。問題点があれば当然疑義照会をする。対話の中で問題点がなければ、こういう事に気をつけていてくださいと起こりうる有害事象について定期的に同じ内容でも情報提供していく。患者さんの中にはなかなか会話が成立しない方もおられますので、そのような患者さんには気になる患者さんリストを作成して、医療機関に疑義照会をしてみるのも良いのではないかと思います。

それ以前に、各医療機関に、このような処方上の個別指導を受けましたという内容を公開すべきであると思います。薬剤師会の名前で公的文書を作成して、公的病院に対しては薬剤師会が直接、私的病院や医院・クリニックには門前の薬局からその文書で情報提供というのではいかがでしょうか？
さて、前置きが長くなったのは表題テーマについてが短いためでしたが・・・

２００３年６月にそれまでの副作用の集積から、「糖尿病患者、非糖尿病患者を含む１９例（男８例、女１１例）にリピトールとの因果関係を否定できない血糖値（HbA1c を含む）の上昇、ならびに糖尿病の悪化例が認められた」ために添付文書の慎重投与の項目に糖尿病患者が追加されました。

ちなみに、糖尿病患者への慎重投与や高血糖の副作用は「リピトール」のみであり、他のスタチン系の添付文書では報告が見られません。

**◆その機序について**

アステラス製薬に確認したところ、まだ明確にはなっていないとのことでした。

③ 動物実験での報告例が１報：GLUT4 の作用を阻害する（インスリン抵抗性の増加か？）があるだけとのこと。

④ アステラスではない別の記事によると（理論上の話です）、スタチン系による HMGCoA 還元酵素阻害はコレステロールばかりでなく付随する反応のユビキノン（CoQ10）の生成も抑えます（これが横紋筋融解症の一因とも言われています）。ユビキノンは TCA 回路と共役する電子伝達系（ATP 産生）の構成成分であるため、ユビキノンの合成が阻害されると ATP の産生が減少することになります。膵臓におけるインスリンの分泌には以前夕方の学習会(実施していない施設はあしからず)でお話ししたように、ATP の産生が必要となります。従ってスタチン系によるユビキノン生成低下が ATP 減少を引き起こし、それがインスリン分泌低下を招き、血糖値を高めるというのがあります。→この理論であるとすべてのスタチン系薬剤に高血糖の可能性が出てくることになります。そこで膵臓への分布の差ということになりますが・・・

☛下記表は動物での薬剤量の分布をインタビューフォームから拾ったものを血漿濃度を１とした場合の比率で表示しています。これを見る限りでは膵臓での値はクレストールが最も高い値となり、リピトールだけが特に膵臓に分布しやすいとは言えないようですので、やはり機序は不明のままです。

| | リピトール<br>0.75ｈ後 | メバロチン | リポバス | ローコール<br>0.5ｈ後 | リバロ<br>0.5ｈ後 | クレストール<br>1.5ｈ後 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 血漿 | 1.0 | 膵臓への<br>分布データ無し | | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 肝臓 | 117.5 | | | 29.5 | 24.2 | 10.6 |
| 腎臓 | 3.0 | | | 2.1 | 3.6 | 1.1 |
| 膵臓 | 0.38 | | | 0.3 | 0.28 | 0.43 |

**◆対応案について**

・リピトールを服用している糖尿病の患者さんで、血糖コントロールがうまく行っている患者さんは疑義照会する必要はないと思います。

・リピトールを服用している糖尿病の患者さんで、血糖コントロールがどうしてもうまく行かない、又は糖尿病の薬が増量になった等の場合は、疑義照会してみるのも一策と思われます。

**<u>2.アルデシンＡＱネーザルを常用している糖尿病患者にも半年は１回疑義照会してください。</u>**

(1)以外に次のような指摘事項もありました。

ベクロメタゾン製剤に関連して、今年の２月に添付文書の改訂が行なわれました。

**[アルデシン AQ ネーザル、リノコートパウダースプレー、リノコートカプセル]**

☛「原則禁忌」の項目から高血圧患者と糖尿病患者が削除され「慎重投与」に格下げ。

☛使用上の注意：慎重投与に下記が追加

(3)高血圧の患者（血圧を上昇させることがある）
(4)糖尿病の患者（症状を悪化させることがある）

**[キュバールエアゾル]**

☛原則禁忌の項目から高血圧患者が削除され、慎重投与に格下げ。

☛使用上の注意

慎重投与に、(2)高血圧の患者（血圧を上昇させることがある）が追加

副作用に「高血圧」が追加

これらの製剤は局所投与薬剤であり、全身吸収性が低いこと、また糖尿病悪化例も少ないことから原則禁忌から慎重投与に注意喚起が引き下げられた薬剤になります。

ステロイド剤が本来もつ薬理作用として、高血圧、糖尿病に悪影響を与えることは周知の事実ではありますが、これも注意喚起ということで受け止めて、血糖コントロールや血圧コントロールが思ったよりうまく行っていないという場合のチェック項目として捉えてみればよいのではないでしょうか?

さらに個別指導の際に、アルデシン AQ ネーザルではなく、フルナーゼ点鼻であれば慎重投与に糖尿病がないので、それを奨めるべきだということも言われたそうです。

1 つの手であるかもしれませんが、同じステロイド剤であるため積極的に推薦する薬剤ではないとも思うのですが・・・見解の相違もあるかもしれません。

（おわり）

## 66)出血を伴う処置の際の抗凝固薬・抗血小板剤の取り扱い　　(2010 年 7 月 12 日)

出血を伴うかもしれない処置の際の抗血小板剤の休薬期間については本ニュースの９号（すでに３年前）にも掲載しましたが、歯科医師学会などが抜歯の際に休薬すると反って血栓塞栓症のリスクが高まるので休薬せずに処置をするべきだとしてワーファリンについては継続したまま処置をするというのが当時より言われていました。

最近、ある薬局で普段からバイアスピリンを調剤して渡している患者さんが抜歯する事になり、歯科医に自分がバイアスピリンを服用していることを告げたにも関わらず、最近は抗血小板剤継続したままでの抜歯が当たり前になっていると言われて、そのまま抜歯されたが夜になるまで血が止まらずひどい目にあった。あんなひどい歯科医にはもう行かないと嘆いていた患者さんがおられたそうです。

抗血小板剤であっても同様にリスクとベネフィットを秤にかけるべきなので、決してその歯科医が悪いわけではなく、あなたの体のことを気にかけて、そう言われたのですよと言ったのが分かってもらえたかなあという問題です。

バイアスピリンのメーカーさんのホームページを見ていると丁度良い記事があったので、いくつかの処置と抗血小板剤などの取り扱いについてまとめてみました。

**①抜歯時**

休薬による血栓塞栓症の発症頻度は低いが、発症すると重症になる。休薬することで生じるリスクは、局所的に生じる止血可能な出血のリスクを上回っている。

◆抗凝固療法（ワーファリン）

【休薬のリスク】

米国における報告として、ワーファリン中止４９３例５４２回の抜歯で５例（１％）に血栓塞栓症がおこり、その内４例（８０％）が死亡

・ＩＮＲが３以下であれば、内服継続で抜歯する。

・継続治療時の止血処置：吸収性ゼラチンスポンジ＋縫合＋圧迫止血。

☛INR＝[（患者血漿ﾌﾟﾛﾄﾛﾝﾋﾞﾝ時間）／(正常血漿ﾌﾟﾛﾄﾛﾝﾋﾞﾝ時間)]$^{ISI}$

治療域としては INR(国際標準比)＝1.5～2.5　　ISI＝試料毎の補正値

◆抗血小板療法（アスピリンなど）

【休薬のリスク】

アスピリン療法中に脳梗塞を発症した群と発症しない群を比較し、その中でアスピリンを休薬していた割合は脳梗塞を発症した群では４．２％、それを発症しない群では１．３％になりオッズ比は３．４となっていた。

⇒休薬すると脳梗塞になる危険が３．４倍に上がるというもの。

・原則、内服継続で抜歯する。

・継続治療時の止血処置：縫合＋圧迫止血。

☛ワーファリン、アスピリン継続で処置をして出血した場合も上記止血処置で十分であり、全身性の出血によるトラブルには至らないとしています。

**②眼科手術時**

◆白内障手術

最近の手術は侵襲度合いが少なくなっており、出血リスクが低くなっている。そのため抗凝固療法、抗血小板療法とも継続することが眼科医の中では一般的になってきているようです。

◆硝子体手術(糖尿病の網膜症含む)、緑内障手術

侵襲が大きく出血の起こる危険性が高くなるため、大手術に準じる形で休薬を基本とする。

**③消化器内視鏡治療時**

ワーファリン治療中の患者の内視鏡治療において、ワーファリンを休薬・減量した場合の脳梗塞発症は１．０６％、ワーファリンを継続した場合の発症は無しという海外の報告がある。

☛侵襲を伴わない一般的な内視鏡のみならば休薬をしなくてよいとされるが、侵襲を伴う処置をするならば、以下の休薬が考慮される。

◆抗凝固療法（ワーファリン）

３～４日前に中止。ＩＮＲ１．５以下を確認して手技

◆抗血小板剤（アスピリン、チクロピジン）

生検実施時：アスピリンは３日、チクロピジンは５日、その併用は７日中止

手術実施時：アスピリンは７日、チクロピジンは１０～１４日中止

（日本消化器内視鏡学会２００５年）

**④整形外科領域の手術時**

特に定められたガイドラインは無いようですが、概ね以下のような取り扱いのようです。

◆関節置換術や骨折手術

出血はあまり問題にならないため、ワーファリンがＩＮＲ１．５未満に調節されていれば十分に手術は可能。アスピリンは原則として休薬しない。しかし、骨折時は緊急性を要する場合も多く、ワーファリンもアスピリンも休薬する時間がない場合が多いのも事実。

◆脊椎手術

脊椎手術の場合は出血すると硬膜外血腫という重篤な合併症を生じることもあるため休薬が原則。ワーファリンもアスピリンも７日前から休薬。

**⑤泌尿器領域の手術時**

腎臓、前立腺、膀胱などが手術対象となる。特に骨盤内の手術は出血を伴いやすく、輸血を伴うほどの出血をみることもあるため、休薬が原則となる。

◇◆◇休薬するか継続するかは患者さんの状態を見て判断されるので、医師が継続すると表明した場合は元の疾患による危険性が高まるためであるということを患者さんによく理解してもらうことも必要といえます◇◆◇

参考資料：バイエル薬品のホームページ「http://www.bayaspirin.jp/」より引用

## 65)他病院に入院中の患者が外来通院した場合　(2010年6月19日)

今年４月に診療報酬改定(医科分)が調剤報酬改定と共にありましたが、そこでの一部見直しがこの６月４日厚労省通達でありました（6/7発表)。さらに6/１１厚生労働省からの事務連絡として調剤報酬点数関係としての解釈がでていましたので概要を紹介しておきましょう。たとえば、A医院に外来通院しておられる患者さんが、B病院に入院することになりました。ところがB病院ではA医院の出している専門的な薬を責任をもって出せないから、B病院に入院しているがA医院へ行って受診し薬をもらってきてくれという場合の対応です（時々聞く事例ですね)。保険薬局での対応のみでまとめてみます。

### 1.「一般病床」の病院および有床診療所の入院患者が入院医療機関の専門外の病気で外来受診した場合（いわゆる出来高入院料を算定している医療機関）

＜算定可能な調剤報酬＞

○調剤基本料（加算を含む)、○調剤料（加算を含む)、○調剤情報提供料(算定要件を満たす場合１５点)、○薬剤料および特定保健医療材料料

(1)薬学管理料は調剤情報提供料以外は算定できないとなっています（薬歴管理指導料などは算定できないことになります)

(2)調剤報酬明細書の摘要欄に、①入院中の患者であること、②入院医療機関名称、③出来高入院料算定の患者か否かについて記載することになっています。

(3)調剤内容については入院医療機関に情報提供することになっています（医薬品名、規格単位に、用法・用量、調剤数量など⇒いわゆる薬情でよいと思いますが上記のように算定は不可)

(4)なお他医療機関の発行した処方箋の備考欄には①入院中の患者であること、②入院医療機関名称、③出来高入院料算定の患者か否かが記載されることになっています。

### 2.「療養病床（定額制・まるめ)」の病院ならびに有床診療所および特定入院基本料を算定している医療機関の入院患者が、入院医療機関の専門外の病気で外来受診した場合

＜算定可能な調剤報酬＞

○調剤基本料（加算を含む)、○調剤情報提供料（算定要件を満たす場合１５点）

(1)調剤料および薬剤料・特定保健医療材料料も算定できないことになります。

(2)その他の要件については①の１）～４）と同じです。

(3)薬剤料は入院医療機関に１０割分を別途請求することになります

### 3.「ＤＰＣ算定病棟」に入院している患者が入院医療機関の専門外の病気で外来受診した場合

＜算定可能な調剤報酬＞

○調剤に係る費用は、入院医療機関との合議の上、決めるとなっています。

(1)ＤＰＣとは診断群分類の略で、疾患別に定額制を設けることで、治療の効率化、医療費の抑制などを図るもので、病院にとっては定額の範囲内で治療を実施する限りメリットの高い制度でもある。制度導入にはいくつかの施設基準をクリアする必要があります。

(2)3.の例では調剤に係る費用は入院医療機関が行った調剤に係る費用と同様の取り扱いとし、入院医療機関において算定することとなるため、合議の上での診療報酬の分配を行うとなっています

(3)この制度下では保険薬局側としては不利になる恐れがありますが、実際にはおそらく療養病棟と同様の取り扱いになるだろうとも言われています。県内の多くの公的病院では電子カルテ化も進んでいますので、この事例も潜在的に多いことが予想されます。

【参考資料】厚生労働省保険局医療課発、事務連絡（平成22年6月11日）

## 64)「アルカリイオン水は薬剤を分解するか？」と「タウリンが失神する患者に処方されていた理由とは？」　(2010 年 4 月 20 日)

今回はいくつかの薬局を訪問している際に受けた質問の話題二つをご紹介します。回答は私見なので、間違っている可能性も大いにあります。皆さまのご指摘をお待ちしております。

### 1. アルカリイオン水は薬剤を分解して効果を減弱するか？

アルカリイオン水が薬を分解するから自分はアルカリイオン水では薬を絶対に飲まないと頑強に言い張る患者さんがいたそうです。そこでアルカリイオン水と薬について考えてみました。

**【アルカリイオン水に関する基礎的知識】**

［アルカリイオン水発生装置の解説書から］

水道水のアルカリイオン水発生装置によるアルカリイオン水

☛陰イオン側に集まる陽イオンを含むｐＨはおよそ９～１０程度の水

［キリンアルカリイオン水の説明文から］

キリンアルカリイオン水®

☛ナトリウム・カルシウム・マグネシウム・カリウムといったミネラル成分を含む。

ｐＨは８．５～９．４

**【アルカリイオン水が薬剤に影響を与える因子は二つ？】**

①二価イオンが比較的多いこと

②ｐＨが９前後のアルカリであること。

☛強酸や強アルカリであれば直接的な分解も考えられますが、弱酸や弱アルカリ水との服用は胃内に入るまでの短い時間であることや、多くの製剤でコーティングがされていることなどから直接的な分解はないものと思われます。注射薬の配合なら加水分解なども考えられますが・・・

**【薬効に影響を与える可能性のある薬剤】**

①２価イオンとキレートを作りやすい薬剤

どの程度の二価金属イオンが含まれているか不明ですが下記の薬剤の効果が減弱される可能性はあります。

ニューキノロン系（オゼックス、ジェニナックなど）

テトラサイクリン系（ミノマイシンなど）

ビスフォスフォネート剤（フォサマックなど）

②アルカリによって影響のでる薬剤

(1)弱酸性の薬剤

アルカリ性によりイオン化される比率が高まります。一般にイオン化比率が高いと腸管からの吸収がわるくなり薬効の減弱につながる可能性があります。

$Log(HA/A^-)=pKa-pH$　という平衡式がありましたね。

たとえばｐＫａが５程度の弱酸の場合で、アルカリ水 pH９の時

$Log(HA/A^-)=-4$　→　$HA << A^-$　とイオン化比率が高くなります。

☛プロトンポンプインヒビターやH2 拮抗薬のような薬剤では明確に胃内 pH を上昇させるため、イトラコナゾールなどの吸収が阻害されるという添付文書上の記載があります。

☛アルカリイオン水が胃内 pH をどれだけ上昇させるかは明確なデータはありません。またアルカリイオン水は一時的な投与であるのに対して、体内の胃酸分泌は絶えず行なわれているため

アルカリイオン水による胃内の pH 上昇効果はあっても一時的であり、薬剤に明確な相互作用を与えるほどにはならないとも考えられます。

(2)弱塩基性の薬剤の場合

(1)とは逆でアルカリ性によりイオン化される比率が下がる。つまり(1)とは逆に腸管からの吸収が高まる可能性→薬効の増強の可能性があります。

**【まとめ】**

①２価金属イオンと相互作用しそうな薬は注意が必要でしょう。

②アルカリ性による影響は特殊な条件下でないかぎり少ないと思われ、薬の分解というより薬の吸収の増減に関係する問題と思われます。

**2. タウリンが失神するような患者に処方されていたが、その理由は？**

私の知識の範囲外なので、処方医に確認した方がよろしいでしょう‥というのが正直な感想ですが、タウリンは医薬部外品のドリンク剤の成分としてもお馴染みの成分です。しかし、①肝機能改善、②うっ血性心不全に適応をもった純然たる医薬品でもあります。

タウリン自体はアミノエタンスルホン酸という硫黄を含むアミノ酸の一種です。人体ではシステインなどの硫黄を含むアミノ酸から合成されますが、合成量は少なく食物から取る必要があります。食物としては海産物のヤリイカ、ホタテ貝、はまぐり、牡蠣などに多く含まれているようです。

肝臓では胆汁酸と結合してタウロコール酸として存在し、胆汁酸の分泌促進作用を有し消化能を改善する一方で、タウリンは心筋収縮力を高める作用があります。またタウリンが欠乏してくると目の網膜機能障害を引き起こすともいわれています（ＯＴＣの点眼薬にも結構配合されている理由です)。

さて、うっ血性心不全で使用される薬剤は最近のガイドラインによると、ＡＣＥ阻害剤、ＡＲＢ、β遮断薬、利尿薬、ジギタリス製剤などになっていますが、タウリンのタの字も見かけません。添付文書によると、タウリンの作用は細胞外液中のカルシウムイオン濃度が低いと心収縮力を強め、カルシウムイオン濃度が高いと心収縮力を弱めるという調整的な作用であるとの記載があります。

さきほど紹介した薬剤と比べると心臓に対する作用はかなり弱いと言えます。副作用も「下痢、便秘、腹部不快感などの消化器症状」と「過敏症」のみであることからもそれがうかがい知れます（☛その薬剤の作用の強さを判断する一つの目安は副作用が起きる部位と多様性、頻度です)。

一方でうっ血性心不全の症状では血液が停滞する傾向があるので、むくみ、脱力感、息切れやその他様々な症状が出てきますが、血流が十分に脳へ行かないことから失神につながることもあります。

この患者さんは日頃より愁訴が多岐にわたるという事らしいので、軽い心不全状態として診断され本剤が処方されたのではないか（ひょっとしたらプラセボ的な意味合いで)・・・と思った次第です。

【終わり】

**☛記載当時失神の可能性として、てんかんの意識がなかったため調査が及びませんでしたが、遺伝子異常に伴う<u>ミトコンドリア病</u>により脳卒中様の症状が出たり、全身痙攣などを伴うことがあり、脳卒中様発作を抑制するために<u>タウリン</u>が対症療法として使われるようです(2023 年 12 月)。**

**参考資料：難病情報センター　指定難病 21（https://www.nanbyou.or.jp/entry/194）　小児慢性特定疾病情報センター　先天性代謝異常 4**

## 63)約束処方の再確認　(2010 年 3 月 30 日)

＊この付近の号数と発行月日が 62 号とは前後していますが、理由は忘却の彼方になっています。

今回のテーマは私が以前勤務していた病院で繁用していた組合せの処方ですが、今回改めて比較して見つめなおしてみようという企画です。

### 【塩酸メチルエフェドリン10%散＋メジコン10%散＋ルフレン顆粒の組み合わせ処方】

・咳を止める処方として繁用されていますが、成分は古くからある薬剤で構成されています。

| 薬剤／一般名 ＼ 項　目 | **塩酸メチルエフェドリン１０%散**<br>dl-メチルエフェドリン塩酸塩<br>（通称：メチエフ） | **メジコン１０%散**<br>デキストロメトルファン臭化水素酸塩 | **ルフレン顆粒**<br>アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（別名：水溶性アズレン）3mg、L-グルタミン 990 mg（1ｇ中） |
|---|---|---|---|
| **適応** | ①**気管支喘息**、感冒、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺結核、上気道炎に伴う咳嗽<br>②**じん麻疹、湿疹**<br>☛メジコンにない適応はゴシック体、メジコンある適応は気管支拡張症、肺炎、気管支造影等時の咳嗽 | ①感冒，急性気管支炎，慢性気管支炎，**気管支拡張症**，**肺炎**，肺結核，上気道炎に伴う咳嗽。<br>②**気管支造影術及び気管支鏡検査時の咳嗽**<br>☛メチエフにない適応はゴシック体、メチエフにある適応は気管支喘息。 | 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎における自覚症状、他覚所見の改善。本処方１回 0.5g<br>☛本処方の二種の咳どめ薬による胃部不快感を改善するためのものと解釈されますが、今ひとつ明確な意図がわかりません。 |
| **用量** | 1 回 25～50mg を 1 日 3 回経口投与する。適宜増減。本処方では１回 33.3 ㎎相当 | 1 回 15～30mg を 1 日 1～4 回経口投与。適宜増減。本処方では 1 回 20 ㎎相当 | 1 日 1.5~2ｇを３～４回に分割経口投与。適宜増減。本処方では１回 0.5ｇ相当 |
| 作用機序 | **作用機序は交感神経系β2 受容体刺激による気管支拡張作用が有名であるが、薬理作用は多岐にわたっている。**<br>①α受容体、β受容体への刺激作用あり。<br>②β２作用（気管支拡張）は類縁化合物であるエフェドリンより若干強い<br>③α１作用（血管収縮）、β１作用（心筋収縮力増大）、中枢興奮作用はエフェドリンよりはるか | 延髄にある**咳中枢に直接作用**し，咳反射を抑制することにより鎮咳作用を示す。<br>☛リン酸コデインやヒベンズ酸チペピジン（ｱｽﾍﾞﾘﾝ）と同じ作用機序。 | **アズレン**：<br>①炎症性粘膜への**抗炎症作用**<br>②**胃組織修復促進**(粘膜上皮構成成分ヘキソサミン含量減少を抑制：ﾗｯﾄ)<br>③潰瘍底の**血管新生促進**作用(ﾗｯﾄ)<br>④**ペプシノーゲン量の減少**(ﾗｯﾄ)<br>**L-グルタミン**：<br>胃粘膜上皮構成成分**ヘキソサミンの生合成** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | に弱い<br>④中枢性の鎮咳作用あり<br>⑤Ｈ１受容体拮抗作用あり（ジフェンヒドラミンと同程度☛ベナパスタやトラベルミン錠に含まれる抗ヒスタミン剤成分） | | **を促進**<br><br>☛アズレン単独より配合剤の方が効果が高い。 |
| **使用禁忌** | **カテコールアミン製剤投与中の患者**<br>（エピネフリンやプロタノール注等の併用では交感神経刺激が増強されて不整脈や心停止を起こす恐れあり） | ①本剤に**過敏既往歴**のある者<br>**②ＭＡＯ阻害剤（ｴﾌﾋﾟｰ錠）服用中の者**<br>（本剤は中枢のセロトニン濃度上昇作用がある。MAO 阻害剤はセロトニンの代謝も阻害するため、セロトニンの脳内濃度がさらに上昇しセロトニン症候群（痙攣，ミオクローヌス，反射亢進，発汗，異常高熱，昏睡等）の発症の報告例がある。 | 特になし |
| **慎重投与** | **①甲状腺機能亢進症**（甲状腺ホルモン：サイロニンはβ受容体数を増加させる作用があるため、本剤の投与によって交感神経刺激性の副作用が出る可能性がある）<br>**②高血圧症**（弱いながらもα１作用による血管収縮やβ１作用による心刺激作用から治療中の患者で血圧コントロールを乱す可能性がある）<br>**③心疾患**（弱いながらもβ１刺激作用があるため心収縮増加が不整脈を引き起こす可能性も否定できない）<br>**④糖尿病**（肝臓のβ２受容体刺激はグリコーゲン分解や糖新生を促進し血糖値を上げる方向に作用する） | この項目に関する事項はない。<br><br>☛これらの疾患を有する人に意外と使用されているかもしれませんので、もし長期にわたり併用されている人で血糖コントロールや血圧コントロールの変動が大きい例があればチェックしてみてはいかがでしょうか？ | 特になし |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **相互作用** | 【併用禁忌<br>**カテコールアミン製剤**（使用禁忌で既出）<br>【併用注意】<br>**①ＭＡＯ阻害剤(ｴﾌﾋﾟｰ：MAO-B 選択性が無くなった時)、甲状腺製剤（ﾁﾗｰｼﾞﾝＳ）**（ＭＡＯ阻害剤はカテコールアミン類の代謝を阻害し、甲状腺製剤はβ受容体数を増加することから、併用すると**交感神経刺激作用が増強**される）<br>**②キサンチン誘導体(ﾕﾆｺﾝ、ﾃｵｽﾛｰ等)、糖質コルチコイド剤(ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ等)、利尿剤(ﾗｼｯｸｽ等)（双方の血清カリウム値低下作用が増強される。**メチエフ等β２刺激剤は細胞内のｃAMP濃度を高めNa-Kポンプを活性化させ血中のKを細胞内に引き込む。その結果血清のKが減少する。キサンチン誘導体よる機序は不明、糖質コルチコイドは弱い鉱質コルチコイド作用を有しておりNa再吸収促進・K排泄促進、利尿剤はNaと共にKも排泄) | 【併用禁忌】<br>**MAO 阻害薬**：前出（中枢セロトニン濃度上昇）<br>【併用注意】<br>**CYP２D６を阻害する薬剤（キニジン、アミオダロン(ｱﾝｶﾛﾝ)、テルビナフィン(ﾗﾐｼｰﾙ)など**（メジコンは主にCYP２D６で代謝されるため、併用により**メジコンの血中濃度が上昇**する） | 特になし |
| **副作用** | 【重大】**重篤な低カリウム血症**（前出のβ２刺激作用による。特に低酸素血症においては血清カリウム値低下が心リズムに影響を与えることあり。<u>重症喘息患者ではキサンチン誘導体、ステロイド剤、β２刺激剤の使用が多いので特に注意</u>が必要）<br>【その他】５％未満として、作用機序の反映と思われる心悸亢進・顔面蒼白、頭痛、めまい、不眠・ | 【重大】<br>①**呼吸抑制**（本剤による過度な作用）②**ショック・アナフィラキシーショック**（本剤によるアレルギー反応：呼吸困難，蕁麻疹，血管浮腫等）①②とも即中止し適切な処置）<br>【その他】５％以上の頻度で眠気（車の運転等注意を促す指示あり）、５％未満として頭痛、嘔気・嘔吐、便秘など | 重大な副作用はなし。<br>【その他】0.1～5%未満：悪心、嘔吐、便秘・下痢、腹部膨満、顔面紅潮など。<br>頻度不明だが蕁麻疹など過敏症の出る場合あり(投与中止) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 眠気、悪心、腹部膨満、食欲不振など | 【過量投与時】<br>嘔気，嘔吐，尿閉，運動失調，錯乱，興奮，神経過敏，幻覚，呼吸抑制，嗜眠等 | |
| **薬物動態** | ・薬物動態に関する記事は多くない。<br>・24 時間までに 63.7～79.7%が未変化体として尿中に排泄される。<br>☛腎排泄型の薬剤と考えられる。<br>・代謝物としてはエフェドリン(10～16.9%)、ノルエフェドリン(1～1.7%)が尿中に認められる。<br>☛添付文書上に記載はないが、メチエフ、メジコンとも腎排泄型（上記ならびに右記参照）と考えられるので、腎機能低下の患者さんでは副作用が出やすくなる可能性があります。 | **代謝**:肝臓で大部分が代謝されCYP２D6により大部分が O 脱メチル体(デキストルファン)として存在。その他 CYP３A４による N 脱メチル体や N,O 脱メチル体もできるがいずれの代謝物もメジコンと同等の鎮咳作用をもつ。<br>**パラメーター**:メジコンの T1/2 は 3.2～3.6 時間、Tmax2.1～2.6 時間であるがデキストルファンの Cmax は約 150 倍なので、薬効の多くはこの主代謝物によるものと思われる。デキストルファンの T1/2：2.7～4.0 時間、Tmax1.6～1.7 時間<br>☛ほとんどが肝臓で代謝されるが、代謝物が薬効を持ったまま腎臓で排泄されるので腎排泄型と考えるべきと思われる。 | ・薬物動態に関する記事は多くない<br>**代謝**：チトクローム P450 への関与はなし。<br>**パラメーター**：他製品ｱｽﾞﾉｰﾙ細粒(ﾗｯﾄ)：緩やかな血中濃度上昇(4 時間では Tmax に達しない)、半減期は静脈注射データで約 1.5 時間<br>**排泄**：ｱｽﾞﾉｰﾙ細粒(ﾗｯﾄ)：静脈注射データで尿中排泄率は 74%(未変化体かは不明) |
| **妊婦・授乳婦** | **妊婦**：有益性が危険性を上回ると判断される時のみ(安全性が未確認)<br>**授乳婦**：授乳は避ける（安全性が未確認） | **妊婦**：有益性が危険性を上回ると判断された時（安全性が未確認）<br>**授乳婦**：添付文書上の記載がない | **妊婦**：有益性が危険性を上回ると判断された場合(安全性が未確認)<br>**授乳婦**：添付文書上の記載がない。 |
| **その他** | ・メチルエフェドリンの１０％を超える濃度品は覚醒剤原料となる。 | ・劇薬<br>・車の運転への注意あり(副作用参照) | |

## 62)下水処理場で見つかる医薬品　(2010年5月1日)

私が大学病院に勤務していた頃の話ですが、当直をすると報告書として当直日誌というものを書かなければなりませんでした。当直時の業務件数、内容を書くのですが、備考欄がやたらと広くなっている形式でした。当時の薬剤部長がなんでも良いから、日頃思っていることでも書けという意味でもあったのです。私の場合は結構好き勝手を書かせて頂きましたが、その一つに薬品の運命というのがありました。当時の学生実習で医薬品の流通という話題を提供していたのですが、研究開発(治験)→製造許可→薬価収載→販売→メーカー→卸問屋→医療機関→医師の処方→薬剤師による調剤→患者への使用。と流れは一応ここまでで止まるのですが、その後どうなっていくか・・・という想像物語を書いたように思います。

医薬品は体外へと出やすい形に代謝された後、尿や糞に混じってトイレで下水へ流されます。さらに下水処理場で浄化されて川へ放流されていきます。さて、その過程で化合物が完全分解されずに何らかの形で残ったとした場合、下水管や下水処理場や自然界の微生物などによって、人や環境にとって強毒性物質に変化して、じわじわと人類を蝕んでいくのではないか・・・という内容。年間７．５兆円もの薬剤が使用されているのですから、かなりの量がトイレに捨てられていると思うわけです。

私の息子が上下水道関係の会社にいるので少し聞いてみると、やはりその辺を研究している分野があるようです。昨年の研究発表の演題から、かいつまんでご紹介してみましょう。発表者は京都大学の工学部の方です（薬学部でもどこかでこの分野をやっているのでしょうか？）。

☛薬学生の実務実習の話題としてもどこかに組み込めるかもしれません！！

### ①下水処理

糞尿を含む都市下水の処理の主な目的は、それに含まれる有機物の処理による浄化になります。とても簡単に処理方法を紹介すると、まず沈殿を利用した分離方法を実施して、さらに微生物（活性汚泥）を利用して分解し水と炭酸ガスなどに変化させる方法がとられます。そして河川などに放流されていきます。

### ②発見された医薬品

→２００８年１１月と１２月に関西にある数箇所の下水処理場から採取した試料で調査

(1)水溶性医薬品

◆最初に沈殿池に流入してくる部分

**カフェイン、テオフィリン、アセトアミノフェン**が１０μｇ/Lを超えるオーダーで発見。

カフェインやテオフィリンの量が多いのは、それらが茶葉の中に多く含まれており、その影響がでているだろうとの考察でした。またアセトアミノフェンが多いのはサンプル採取時期が１１～１２月と風邪の季節と重複していることを上げていました。

◆最終沈殿池からの流出していく部分

**クロタミトン、スルピリド**が１μｇ/Lを超えるオーダーで発見

クロタミトンに関する考察はありませんでしたが、これはオイラックス軟膏に代表されるように痒み止めの塗り薬です。OTC薬の中にも痒み止めの成分として、水虫の薬や貼り薬の成分としても入っています。塗り薬であるクロタミトンが何故内服や注射もあるスルピリドと同じオーダーで下水処理場から発見されるのか？・・・謎です。

(2)懸濁性医薬品

◆汚泥槽で検出される医薬品

**レボフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、トリクロサン、カルバドックスの代謝物**が１ｍｇ/Kg（乾燥物）以上で発見

最初の３剤はニューキノロン系の抗菌剤ですが、レボフロキサシン以外はあまり使用されていないような気がします。最近の薬剤が対象となっていないのは工学系と薬学系の見方の違いでしょうか？

トリクロサンは殺菌作用のある物質で主に薬用石鹸、シャンプー、歯磨き粉など医薬部外品に使用されています。

カルバドックスは豚赤痢菌対応などの動物用抗菌剤ですが、発がん性があるため使用が限定され食肉には検出されてはいけない物質となっています（検出されたのは問題ではないでしょうか？？）。

(３)その他の医薬品

上記には特に多いものを上げていますが、その他に

**クラリスロマイシン、アジスロマイシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジピリダモール、ベザフィブラート、インドメタシン、ジクロフェナック、フロセミド、アセタノール**など対象とした７０品目中５０品目近くが検出限界以上の濃度で発見されているそうです。

御馴染の医薬品名ばかりですね。

**③実際に浄化されて放流される割合**

ある施設の流量から計算すると、１日あたり７．２ｋｇの医薬品が流入して、０．６ｋｇが下水処理場から放流される計算になるそうです。

調査した施設を平均すると流入量の６～８％の医薬品がそのまま自然界に放流されることになります。彼らが今後の検討としていたのは抗生物質の含量も多いことから活性汚泥に含まれる微生物系への影響の検討ということでした。

下水処理場には直接流れ込まないかもしれませんが、動物用医薬品、動物飼料添加物、農薬の中に含まれる抗生物質や抗菌剤は合わせると人に使う倍以上の量が使用されているようです(農林水産省消費・安全局 2003 年)。これらの自然界への与える影響も気になるところです。

**④それで・・・**

残念ながら私が期待(?)していた強毒性物質への変換などという報告はありませんでしたが、ただ報告がないだけで、実は現象としてあるのかもしれません。

液体クロマト質量分析計という機器で分析した結果と実際の薬理活性にどれくらいの相関性があるのか私には分かりませんが、現段階で言えそうなことは、毎日毎日、日本全体で大量に出されている医薬品排泄物が自然環境になんらかの影響を与える可能性を否定できないだろうということです。

資料：成宮ら(京都大学院工学研究科)、下水処理場における懸濁態を含めた医薬品類の存在実態。下水道研究発表会(２００９年)

## 61)爆発物原料としてのオキシドール液　(2010 年 3 月 3 日)

先日、ある薬局に富山県富山中央警察署から爆発物テロの未然防止に協力をしてもらいたいということで別紙のようなパンフレットが配布されてきました。その時に来訪された刑事さんは消毒液のオキシドール(過酸化水素水の希釈液)の取り扱いについて確認され、劇物と同様の取り扱いでお願いしたいという話でした。ここでは劇物について再度確認しておきたいと思います。

【劇物について】

毒物劇物取締法の第２条の別表２で劇物の対象となる薬物が指定されており、１０番目に過酸化水素水があります。

| | |
|---|---|
| 9 | 塩化第一水銀 |
| 10 | 過酸化水素 |
| 11 | 過酸化ナトリウム |

さらに９４番目にこれらを含有する製剤で政令で定めるものが劇物になるとの表現があります。

| | |
|---|---|
| 93 | ロテノン |
| 94 | 前各号に掲げる物のほか、前各号に掲げる物を含有する製剤その他の劇性を有する物であって政令で定めるもの |

そこで政令で定められた表をみると第１９番目に６％以下含有製剤を除くとの表現があります。

| | |
|---|---|
| 19 | 過酸化水素を含有する製剤。ただし、過酸化水素6%以下を含有するものを除く。 |

つまり、劇物の対象となる過酸化水素水は６％を超える製剤となります。

【オキシドールについて】

薬局等で販売されている消毒液としての過酸化水素水はオキシドール液とも呼ばれ、日本薬局方品であり第３類医薬品でもありますが、重量%が２．５～３．５％で過酸化水素水の濃度としては６％以下であり、劇物の対象とはなっていません。

【爆弾原料となる可能性について】

爆弾原料になりうる薬品として富山県中央警察署が配布するパンフレットでは

**硝酸(試薬・染料)、塩酸(トイレ洗浄剤・バッテリー)、硫酸(試薬・バッテリー)、過酸化水素水(消毒薬)、塩素酸カリウム(漂白剤)、塩素酸ナトリウム(除草剤)、硝酸アンモニウム(肥料、冷却剤)、硝酸カリウム(肥料)、アセトン(除光液)、尿素(肥料)、ヘキサミン(保存料・医療品)**

などを上げています（下線のある薬物本体が劇物になります。薄めた製品は対象外のものあり）。濃度の薄いオキシドールであっても濃縮すると劇物相当の濃度になり爆弾原料になるわけです。

今回、オキシドール液が劇物ではないものの警察署が劇物相当の取り扱いで対応をしてもらいたいと協力を呼びかけてきたのは身近に入手できる爆弾原料という性質が大きいからだといえます。

【劇物を販売する際の注意】

毒物劇物取締法第１５条に①販売対象制限と②③の確認および記載が規定されています（☛は毒物劇物取締法施行規則での詳細事項）

① 販売対象の規制

☛１８歳未満の者、麻薬・覚せい剤などの中毒者、心身に障害があり危害防止に対応できない者。

② 氏名および住所の確認

☛確認方法は身分証明書、運転免許証、国民健康保険被保険者証等による

③ 帳簿を備えて、①の事項を記載する。

☛記載する内容は、交付した劇物の名称、交付した年月日、交付を受けた者の氏名と住所

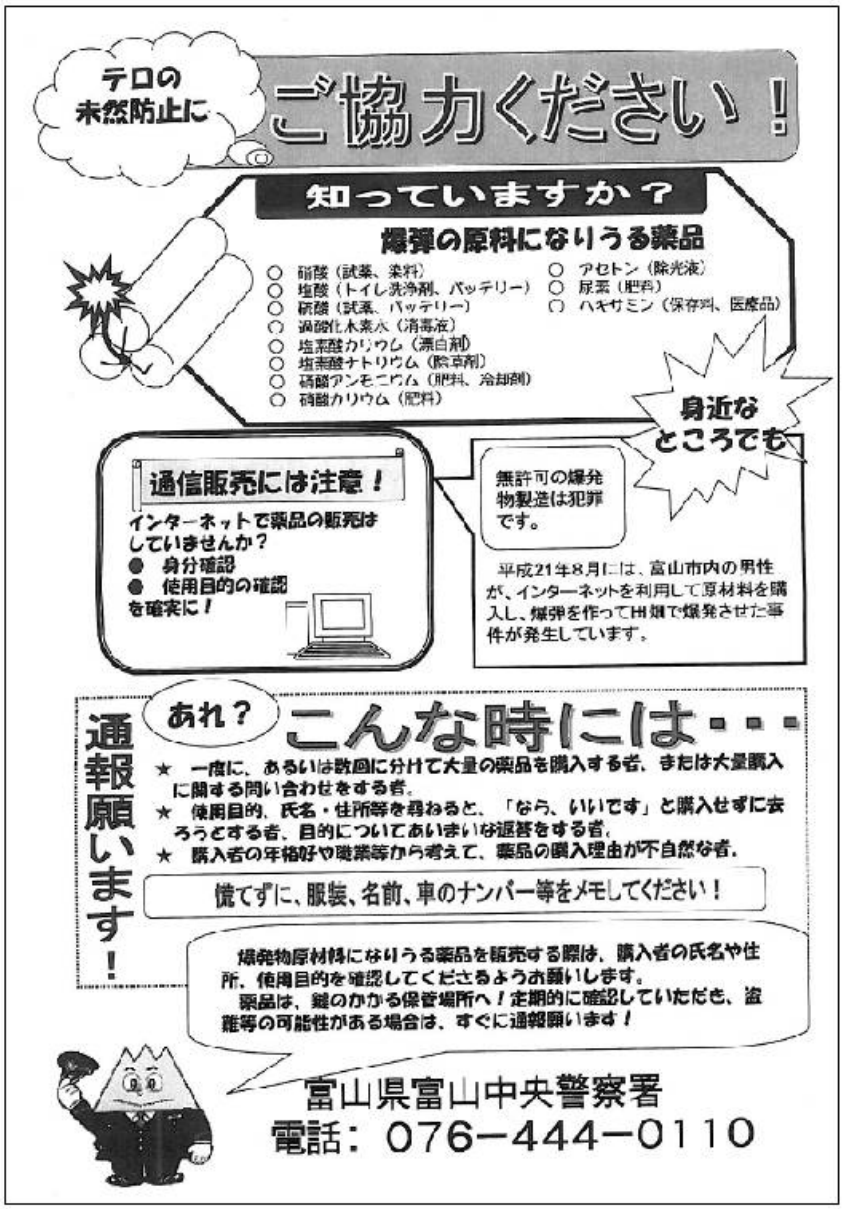
オキシドールのようにそれ自体は劇物ではありませんが、爆弾原料となりうる薬品の販売についても劇物に準じた形式にして欲しいというのが今回の富山中央警察署の要望なわけです。

【取り扱いについて】

別紙パンフレットにもありますように、

①一度に、あるいは数回に分けて大量のオキシドールを購入する者、または大量購入に関する問合せをする者には、この別紙パンフレットを見せて使用目的、氏名、住所の確認に対する理解を得てから、それらを確認する。

②使用目的、氏名・住所などを尋ねると「なら、いいです」と購入せず去ろうとする者、目的についてあいまいな返答をする者には、分かる範囲で服装、名前、車のナンバーなどをメモしておく。




**そして通報・・・・**

☛しかしながら、爆弾作製しようという危険な連中かもしれませんから、くれぐれも自らの安全を確保する範囲内で対応する必要がありそうですね。

## 60)「局方品でも後発医薬品扱いになる医薬品」と「日東メディック工場見学」

(2010 年 1 月 18 日)

＊初版は 2010 年 1 月だったが一部訂正を加え改訂版を 2012 年 7 月 31 日発行した(No. 100)。

### (1) 局方品でも後発医薬品扱いになる医薬品がある

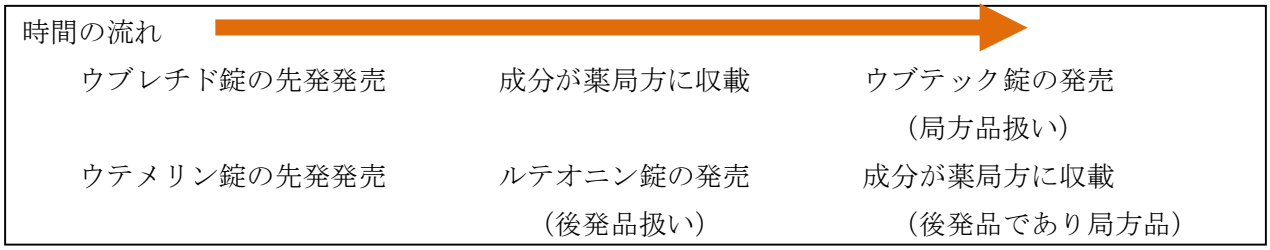
いわゆる新薬が物質特許の期間を過ぎて、後発医薬品が出てきますが、後発医薬品とは見なされない次のような医薬品もあります。

①１９６７年１０月１日以前に承認された医薬品、②日本薬局方品、③生物学的製剤、④漢方薬、⑤生薬、⑥稀少疾病用薬、⑦不採算算定対象品、⑧GE 薬価＆最低薬価以下の医薬品

日常的にお眼にかかるのは、②～⑥あたりの医薬品ですが、今回は②の取り扱いについて、ある薬局から照会があり、メーカーに確認を取った内容をお知らせしておきます。

今回問題とするのは、ウブレチド錠は薬局方品だから、同一成分のウブテック錠も後発医薬品としては薬価本にも記載はないので納得はできますが、同じ薬局方品であるウテメリン錠の同一成分品であるルテオニン錠が後発医薬品としての取り扱いになっているのは何故でしょう？という問題です。

詳細な年代は調べていませんが、これは発売された時期と薬局方品に収載された時期が関連しています（下図参照）。




成分が局方品に収載される前に後発品として世の中に出てしまえば、後発であり局方品でもあるということになります（変に思われるかもしれませんが、そのような仕組みになっているそうです）。

従って、下記の後発医薬品変更可の処方箋が来た場合の正式な対応は

**①ウブテック錠をウブレチド錠に変更する場合は疑義照会必要。**

**②ルテオニン錠をウテメリン錠に変更する場合は疑義照会不要。**　　となります。

◆但し、局方品をジェネリック医薬品にするかどうかはメーカー側の方針にもよるそうで、例えばベイスン GE では発売時、日医工、沢井、ニプロファーマは局方品表示をしていません(後２社は 2012 年 6 月に局方表示に切り替え)。

資料提供：あすか製薬　　くすり相談室、大正薬品工業　製品情報室、日医工　MR

### (2) 日東メディック八尾工場の見学会報告

平成２１年１２月１９日土曜日の午後。雪深い八尾の工業団地にある日東メデッィクの工場見学兼ジェネリック薬推進のための座学に参加してきました。この企画は富山県くすり政策課が実施したもので、日東メディックの宣伝的要素も入っていましたが、薬品製造工場の内部見学はしたことがなかったので結構興味深い内容でした。

参加者は保険薬局の薬剤師、病院・診療所の薬剤師(昨年の春から県立中央病院の薬剤部長に就任した大学病院時代の私の先輩もいましたが)その他含めて二十数名といったところでした。

日東メディックは点眼薬に特化した製薬会社で、ジェネリック薬の製造はもとより、先発薬の製造提供もとにもなっている会社です。工場内は外界とは遮断された空間が維持されておりベルトコンベアとロボットの組合せによる作業工程は時間があればいつまでも見ていたいという思いに駆られる面白いものでした。異物検査は機械の眼もありましたが、それ以外にもひたすら座って点眼薬の異物検査をしている人たちもいて単純作業ではありますが、目や腰にくる仕事だなあと思った次第です。

座学は日東メディックの沿革や実績、これからの方向性などを初め、さらにジェネリック薬に関しては特に点眼薬のジェネリック薬の評価に関した説明がありました。

◆点眼薬 GE の選択ポイントとしては

**①添加物の相違**

防腐剤の違いで、濃度や種類の違いをポイントにあげ、長期連用で角膜を傷つける可能性のある防腐剤として塩化ベンザルコニウムが挙げられていました。ｐH や浸透圧比などもポイント項目に上げられ、目の細胞に対する影響が最小限に抑えられているか、性状ができるだけ涙液に近い点眼薬（浸透圧比が１、ｐH が７．４）かも評価対象になるとしていました。

☛ちなみにインタール点眼液の GE でクロモリーク点眼液はｐH が 4.5～6.5、浸透圧比が 0.15～0.35 となっており、使用者には刺激感が強いことが予想されます。

**②他メーカーからの受託の多さ**

各メーカーからの様々な基準をクリアしているので品質のよい製品を提供することが可能であるとの自社 PR も含めたコメントでしたが、私もそれは評価の一つとなりうると感じました。

**③容器関連の工夫**

その他として容器（オーバル、キューブ、ヘキサ、ディンプルなど）や防腐剤フリーの容器（シングルドースタイプなど）の採用、小包装品への対応も上げていました。

◆さらに外用薬に限らず、ジェネリック薬一般に関して私が質問した内容について

**①主薬については物質特許といって２０年並びに延長最大５年という特許期間があるが、製剤上の特徴を出すための添加物などの配合についての製剤特許期間はどれくらいあるのか？**

☛同じだけの特許期間があるとのこと。製造する際に生じる特許のため物質特許が切れた段階でも添加物などの特許が切れていない場合もあり、別の添加物を使用せざるを得ない場合が生じる。

**②内服薬のジェネリック薬の生物学的同等性を評価する際に行われるクロスオーバー試験はどのような環境で行われるのか？**

☛臨床治験であるので、医療機関で医師の管理下のもとで行われる。場合によっては入院して試験が実施される。

**③最近、生物学的同等性試験を複数のジェネリックメーカーが共同で実施するケースが増えており、全く同じ血中濃度動態のデータを添付文書で公表しているケースがある。しかし、販売される際には異なる大きさや刻印が入っているが、同等性評価に問題はないのか？**

☛薬事法で共同開発は認められており、添加物が全く同じ組成であるという条件でクロスオーバー試験データを共有している。外観上の相違はその製剤の溶出試験が先発医薬品と同等であることをもって担保されている。　（以上）

## 59)アダラート®ＣＲ錠の１日２回投与　　(2009 年 12 月 16 日)

保険薬局の個別指導の指摘事項の中で、アダラート CR 錠が１日２回以上の用法で出ていて注意を受けるケースがあります。添付文書上では、用法は１日１回となっています。アダラート CR は高血圧には必要に応じ**漸次増量**、狭心症には**適宜増減**の表記があります。適宜増減とは一般には常用量の 1/2～２倍量（但し上限量範囲内）までとされ、回数についても１日１回であれば２回までは良いという解釈もあります。

ただ、これは治療効果のエビデンスがあるわけではなく、あくまで医師の裁量で判断されるべきものとされています。従って、疑義照会の対象とするかどうかは難しい点もありますが、個別指導で指摘を受ける以上は、何らかの形で疑義照会をしておく必要があると思われます。

先日（12 月 10 日）の富山県薬剤師会主催の研修会で、今年上半期における個別指導の指摘事項の中にもアダラート CR 錠の１日２回の使用例が上がっていました。ある保険薬局の話では１日３回で出してくる処方医もいるとのことでした。

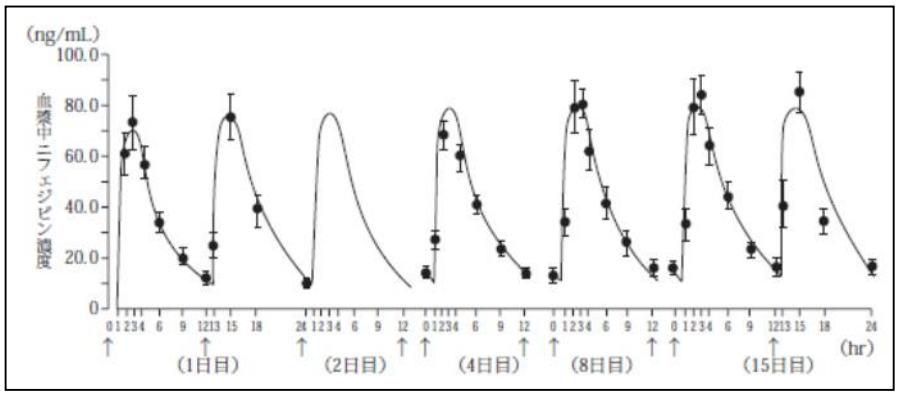
ここではアダラート CR の１日１回製剤を１日２回投与で出すメリットを血中濃度で追ってみたいと思います。

### １）血圧降下薬の流れ

１日に渡りおだやかに血圧を下げることが血圧をコントロールする上で良いと言われてきており、１日１回製剤が求められるようになってきました。

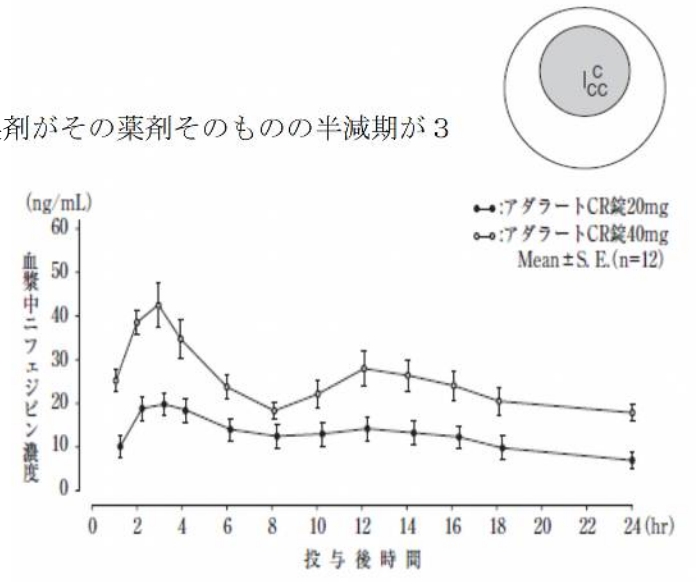
### ２）アダラートの開発の歴史

アダラートは当初は製剤的な工夫もないため、半減期も短く１日１回製剤としては不向きでした。そこで持続性を持たせるため製剤的に工夫をしてアダラート L 錠を開発しました。それでも、この製剤の血中濃度半減期は２．１２～２．４７時間で、投与後１２時間後の血中濃度は、かなり低い値を示しています。さらに**アダラート L 錠１日４０ｍｇ分２**の連続投与（右図）で分かるように最低血中濃度と最高血中濃度の差が大きいことが示されています。




### ３）アダラート CR 錠の登場

やがてノルバスク錠などのアムロジピン製剤がその薬剤そのものの半減期が３０時間以上と長いため１日にわたり穏やかに血圧を下げる１日１回製剤として登場してきました。その中でアダラートは１日１回製剤への転換を図ります。右図の白地部分の外装部に持続的に薬剤を放出する仕組みを取り入れ、内核部に放出速度を速める工夫をした二重構造物を作成し、消化管上部で持続的に放出、消化管下部では早く放出することで血中濃度の維持ができるような製剤がで



きあがりました。その血中濃度推移は前図のように２峰性を示し、アダラートＬに比べますと定常状態における Cmax が低くかつ Cmin は高いなだらかな血中濃度を維持でき１日１回の投与で２４時間の降圧効果持続が可能になったとしています。

**４）アダラート CR 錠の１日２回投与と１日３回投与の血中濃度の予測**

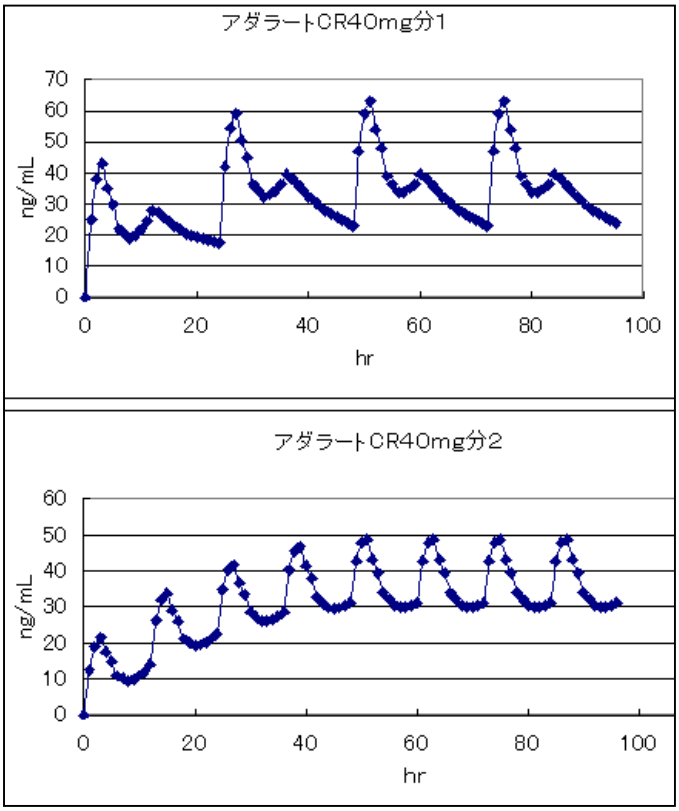
個別指導で指摘されている方法ですとどのような血中濃度の具合になるのか、１日１回の血中濃度パターンから予測して合成したものを紹介します。

右に示す上の図から、

①１日４０ｍｇを１日１回投与

②１日４０ｍｇを１日２回投与

③１日６０ｍｇを１日３回投与（狭心症の最大投与量）

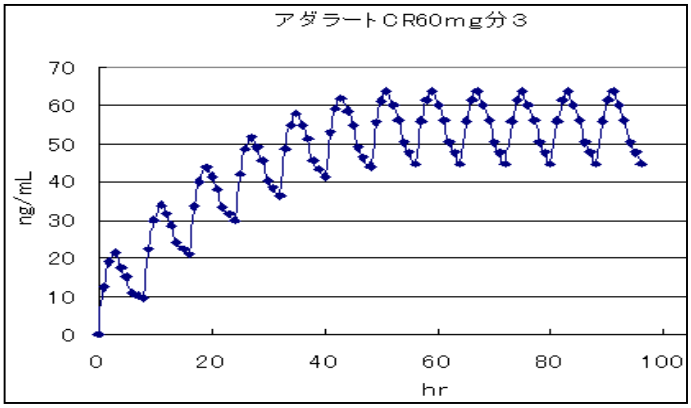






①と②を比べますと、分２の方が定常状態の最高血中濃度は下がりますが、最低血中濃度は上昇し、両者の幅が狭まり、よりなだらかな安定した血中濃度を維持できています。**アダラートＬ製剤**を１日２回で投与するより遥かになだらかな推移をしている事も分かります[２）の図と比較]。

①と③では１日量が異なるために直接比較はできませんが、同様のことが言えます。




**５）まとめ**

以上、実測値ではないので大まかな傾向としてしか把握できませんが、アダラートＣＲを１日２回で使用すると、より変動の少ない安定した血中濃度を１日に渡って維持できるというメリットがあると言えそうです

## 58)メルクメジン®(球形吸着炭製剤のジェネリック医薬品)　(2009年11月20日)

本ニュースの３２号、３３号でも紹介していますが、球形吸着炭製剤クレメジンのジェネリック医薬品であるメルクメジン（マイラン製薬）の評価に関してはいくつか不安な発表がされています。今回、３３号でマイラン製薬が中間発表としたデータをまとめたものを入手しました。これまでの経過もまとめましたので患者さんとクレメジンのジェネリック切り替え検討の際の参考にしてください。

**【平成18年日本臨床薬学会より】**

**①活性炭としての吸着力の差異について（東京女子医大）**

クレメジンとメルクメジンの吸着能の比較試験結果の紹介。メルクメジンの吸着力は劣るという結果が出るが、吸着作用自体はあるのでこの違いが臨床上での相違に反映されるかどうかが問題点と指摘されていた。

**②クレメジンとメルクメジンの相互切り替え評価（岸和田徳州会病院）**

クレメジンからメルクメジンへ切り替え(13 例)とメルクメジンからクレメジンへ切り替えて評価したもの(12 例)を比較検討。血清クレアチニン値の逆数プロットで評価（傾きがゆるいほど腎障害の進行がゆるい）したもので、傾きだけを見ますと双方ともメルクメジンの傾きが強い（腎障害進行が早くなっている）傾向が見られます。しかし、統計処理では両者に有意差はありません。

**③メルクメジン切り替えで腎障害悪化例（福井県薬剤師会）**

クレメジンからメルクメジンへ変更してから腎障害が進行したため、途中でクレメジンに戻すと腎障害の進行が止まった。これは１例のみの報告。

＜平成２０年の各紙より＞

**①毎日新聞（2008年9月2日）記事と日刊薬業（2008年09月12日）記事より**

第一三共がスポンサーでもある毎日新聞が「ジェネリックの光と影。効果、安全性に問題の薬も」というタイトルでメルクメジン製剤について言及する記事を取り上げ、日刊薬業ではマイラン製薬がメルクメジンの臨床試験を開始し、その中間報告で先発薬と同等であったとの記事が掲載されました。

＜平成２０年日本薬剤師会学術大会発表より＞

**②メルクメジンへの変更で治療効果に差はなし（みのり薬局）**

吸着炭非投与→クレメジン投与→メルクメジン投与の流れを血清クレアチニン値の逆数プロットで追跡調査した結果の紹介。結論としてはどちらの製剤であっても治療効果に有意な差はないとしています。

**【今回のデータ】**

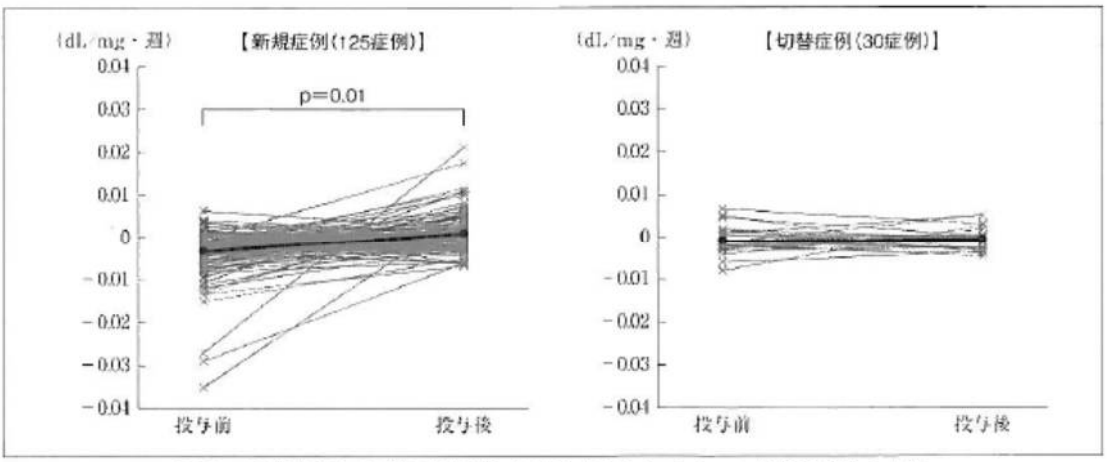



図9　新規症例および切替症例における血清クレアチニン値逆数傾斜の変化

今回のデータは昨年マイラン製薬が中間報告とした内容をまとめたものでした（新薬と臨床 2009 年 9 月 10 日発行)。評価対象患者１５５例の患者さんを対象にしてメルクメジンを使用した臨床結果をクレアチニン値の逆数プロットの投与前後の傾きの差異として報告しています。

１２５例は新規に球形吸着炭製剤を使う際に最初からメルクメジンを使用し、使用前後での血清クレアチニン値の逆数プロットの傾きを比較したもの（左図)。３０例は既にクレメジンを使用していた患者にメルクメジンを切り替え使用した時の傾きの変化です（右図)。なお観察期間は投与前後２４週間ずつとしています。

① 【左図より】腎機能障害進行中の患者に新規にメルクメジンを使用することで**有意に腎機能障害進行抑制**効果が認められた。(改善５６％、不変２８．８％)

クレメジンのデータ（判定基準などは異なっているのを前提で見ること）
二重盲験試験：改善以上（４５％）、やや改善以上（７１％）
市販後調査　：改善以上（５２．３％）、やや改善以上（６８．１％）
～クレメジンのインタビューフォームより

② 【右図より】クレメジンからメルクメジンへの**切り替えでは効果に有意な差はなかった**。(改善１６．７％、不変４０．０％)

③ 本報告ではメルクメジンは腎障害進行抑制効果の有効性はあるがクレメジンとの同等性には触れられていない（と私には見えました)。

④ マイラン製薬によると**現在も臨床試験を継続中**で最終結果はまだ出ていないということです。

## 【結局のところ・・・】

本製剤はクレメジン１ｇ薬価１２７．3円、メルクメジン１ｇ薬価８５．１円で患者負担軽減、医療費抑制の観点からみますとジェネリック薬に変更する価値のある製剤です。

球形吸着炭という体内に吸収されないタイプの薬剤であり、血中濃度による比較試験ができないという点で同等性の評価が難しい薬剤でもあります。このような評価の難しい薬剤については臨床試験を義務付けるべきだと個人的には思います。

吸着能で差があるものの臨床的には問題はないとする報告がある一方で、メルクメジンがクレメジンより劣る傾向があるのではないかという指摘もあります。それらの疑念を解消するためにマイラン製薬は本来義務とされていない臨床試験を実施することになったようです。

今回のメルクメジンの臨床報告で、クレメジンと比べれば効果は劣る可能性も秘めていますが、少なくとも臨床効果は証明されたと言える訳です。元々完治しない疾病に使われる薬剤ですから、できるだけ医療費をかけたくないと希望されている患者さんには積極的に薦めてもよいジェネリック薬かもしれません。

## (57)睡眠導入薬と飲酒　(2009年11月10日)

☛飲酒運転の参考になるかもしれずＨＰ上では削除した内容

**睡眠導入剤を服用し始めた患者さんから『楽しみの晩酌も止めないとだめなのか？何時間か間隔をあければ晩酌してもよいのか？』という質問がでた場合、あなたならどのように回答していますか？**

いくつかの睡眠導入剤の添付文書を見てみると、サイレース（併用注意。中枢抑制作用増強。併用は避けることが望ましい)、ハルシオン（併用注意。精神神経系の副作用が現れやすい。できるだけ飲酒は避けさせる)、レンドルミン（併用注意。鎮静作用増強。アルコールとの服用は避けさせることが望ましい)、ドラール（併用注意。中枢抑制作用増強)。となっておりいずれも併用は注意、逆に言うと注意しながらなら酒と併用してよいとの解釈も成り立ちますが、薬剤師の立場からすると患者さんを危険な方向へ誘導するのは倫理的にも憚られます。

かと言って人生の楽しみを奪うというのも患者さんには気の毒な話です。エタノールと睡眠導入剤の互いの影響がない状態を確保できるようであれば服用してもよいのでは？というお話です。

**１）アルコール連用に伴う不眠**

お酒をいかにして飲めば良いかという話の前に、睡眠導入剤を使うことになった背景を知ることは大切だと思います。不眠の原因に**「飲酒の連用に伴うもの」**が存在します。アルコールによる睡眠パターンは正常のパターンと異なり夜間後半の睡眠が浅くなり中途覚醒が増え、睡眠の質的悪化を招くと言われており、また利尿効果があるため中途覚醒の原因にもなります。このようなアルコール連用に伴う不眠の場合はアルコールを中止させ中間作用型や長時間作用型の睡眠導入剤を使用するようにと睡眠障害治療のガイドラインに記載があります。このような人には禁酒を奨めることになります。

**２）エタノールの代謝**

エタノールは主な代謝経路として①肝細胞に存在する**アルコールデヒドロゲナーゼ（ADH）による代謝**を受け、**アセトアルデヒド**に変化する経路があります。さらにアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素により**酢酸イオン**に変化していきます。

この経路とは別に②肝臓の**ミクロソームに存在するエタノール酸化系（MEOS）**によっても**アセトアルデヒド**に変化します。②の経路の本体はチトクローム P450 酵素系の **CYP２E１**で、エタノールによって誘導されます。ADH が基本的に少なくて酒に弱い人が酒を飲んでいるうちに強くなっていくのは CYP２E１が誘導されていくからと言われています。しかし、誘導されると言っても**①の ADH の経路**が主要経路であることには違いありません（ADH もエタノールで誘導されるという説もあります)。

**３）エタノールの体内動態**

エタノールは水溶性の小さな分子で胃・腸管から急速に吸収され**３０分以内に最大血中濃度**に達します。分布容積は 0.5～0.7L/kg で全体内水分量に相当します。また**９０％以上が肝臓**で上記のような酸化反応を受け、**残りが肺や尿中に排泄**されるため、微量ですが呼気中に現れるエタノールが飲酒運転のチェックとして使用されています。

薬物の体内動態では一般にその薬物濃度に比例して体内から消失していくため、血中濃度半減期という値が算出できて、それが利用されますが、飲酒によるエタノールの場合はそれが当てはまりません。つまりエタノール濃度に比例した消失の仕方をしないのです。

たとえば缶ビール５００mL（５％）を一気に飲んだとした場合に体内に入るエタノール量は**２５ｇ**になります。エタノールの分子量は４６ですから、分子数としては**５４３mmol** に相当します。

比較のために一般的な治療薬としてカルシウム拮抗剤**ノルバスク錠**を例にとると、この分子量は５６７で１回服用量が**５ｍｇ**ですから体内に入る分子数は**８．８μmol** となります。つまりエタノールはノルバスクの実に**６万倍以上**もの数の分子が体内に入り込んでいることになります。お酒を飲んだ場合はエ

タノールの分子数があまりに多すぎて**代謝酵素が飽和状態**になっているのです。

このような時、薬物は**０次の反応速度**を示します。つまり一定の時間に一定量しか処理できない状態になっています。一般に人は**１時間で８～１０ｇのエタノールを処理**できるとされています。また晩酌などで鍛えたとしても１時間あたり１２～１３ｇ程度までしか処理できないとも言われています。

具体的な数値で表すと（１時間あたり８～１０ｇの処理範囲として）

**缶ビール　1本　　5%500mL(25g)　　2．5～3．1時間**

**日本酒　　1合　15%180mL(27g)　　2．7～3．4時間**

となります。

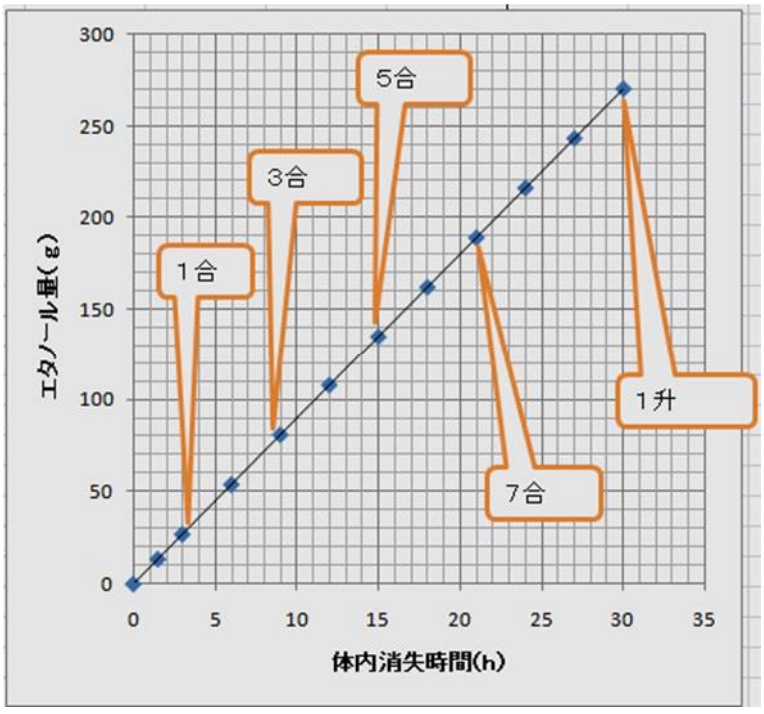
つまり、上記の飲酒をすると、約３時間でアルコール分が体内から抜ける計算になるので、晩酌を飲み終わってから３時間は空けて睡眠薬を服用すると直接的な相互作用は起こらないと言えます（個人差がありますので判断するには要注意ですが）。

**４）睡眠薬を服用する人への飲酒アドバイス例**

**夜１１時に寝る人であれば、晩酌は午後８時までに日本酒１合を飲み終えておく必要があります。**そして寝る直前に睡眠薬を服用して寝るのが正しい睡眠薬とお酒の付き合い方かもしれません。

この際にお酒の量が２合になると一気に６時間あけなければならなくなるので、晩酌をしてもよいですが日本酒ならば**１合までを守る**ことが必要です。いずれにしても睡眠薬を服用されている患者さんは**お酒を飲み過ぎず、楽しむ程度が良い**と言えます（無論、医師から禁酒を言われている人は禁酒ですが）。

下図は１時間当り９ｇ消失するとした場合の日本酒を目安にしたアルコール分の抜け具合を示したグラフです。例えば５合分の酒を夜の１１時に飲み終えた人はアルコールが消失するまでに１５時間かかるので翌日の昼２時過ぎまでお酒の影響が残っていることになります。




**５）余談：多量飲酒と肥満の話**

エタノールが酸化される際にNADに電子を供給してNADHとなる反応があります。最終的には酢酸イオンからアセチルCoAに変化して、TCA回路へ入っていくのですが、多量飲酒でNADを多量に消費するとTCA回路でもNADを使用するためNAD不足でTCA回路の回転速度が遅くなります。するとアセチルCoAを出発物質としてNADPHを補酵素とする脂肪酸合成系が活発となり、それにつれて中性脂肪増加へ傾き始めます。多量の飲酒は肥満の要因にもなるわけです。

『参考資料』

カッツング薬理学、キャンベル・ファーレル生化学、SAFE-DI 睡眠障害ガイドライン

助言：城西大学薬学部金本郁男教授

## (56)第４２回日本薬剤師会学術大会参加報告　(2009 年 10 月 21 日)

第４２回日本薬剤師会学術大会は滋賀県の琵琶湖湖畔で行われました。特別講演やポスター発表の内容を抜粋してご紹介します。

**１）２型糖尿病薬物治療の新展開**（柏木厚典;滋賀医科大学附属病院長：H21 年度日本糖尿病学会長）

**1. 糖尿病予備軍を糖尿病に移行させない**

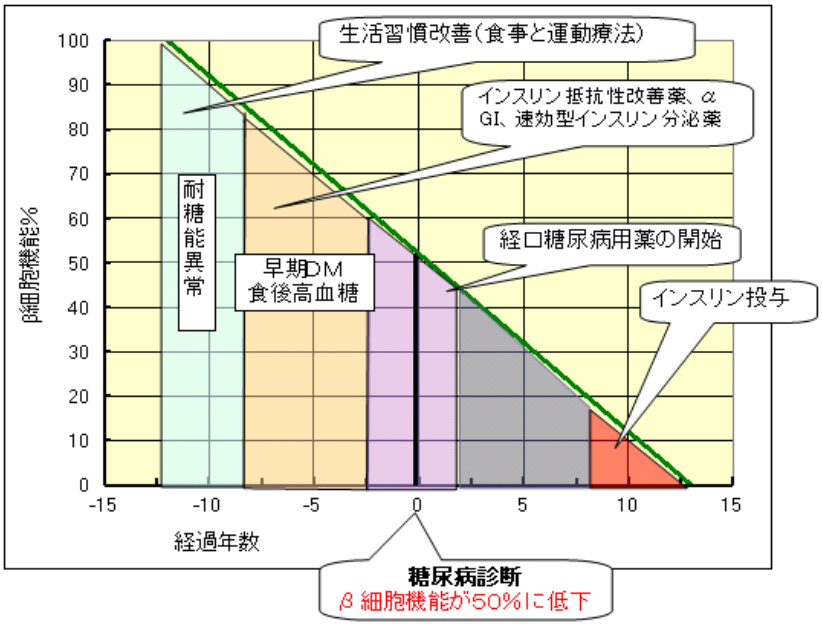
２００７年の調査では①糖尿病が強く疑われる人が 890 万人、②その可能性を否定できない予備軍が 1320 万人でした。10 年前の調査と比べると①は約１．３倍、②は約２倍にも増加しています。この予備軍をいかにして糖尿病に移行させないか！が糖尿病の予防面で重要視されています。

2 型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌低下で特徴づけられますが、インスリン分泌細胞であるすい臓の**β細胞が壊れていく病気**でもあります。

耐糖能異常と呼ばれる食後の血糖値が正常より高めにでる**早い時期から食事や運動療法を開始**することでβ細胞の破壊を食い止め後戻り可能な状態にすることができます。糖尿病予備軍と言われるこの時期でも心筋梗塞などの大血管合併症が現れます。また、７５ｇ糖負荷試験における**２時間値が１７０**を超えるような人は**糖尿病へ高頻度で移行**することが分かっています（２００以上が糖尿病)。さらに HbA1c が５．２％を越える人は予防の対象とした方がよく、６．１％になると糖尿病と考えた方がよいとしています（現在の糖尿病診断基準は６．５％ですが、この値でも糖尿病網膜症が発生するとされています)。糖尿病予備軍を糖尿病へ移行させず、現状の維持または正常へ回帰させることが予防の上で重要になります。

**右図**は糖尿病の患者さんのβ**細胞機能の自然歴**を模式的に現わしたものです。経過年数の**中央０時点が糖尿病と診断された時**を現わしています。縦軸はβ**細胞機能の％**表示です。

左側の耐糖能異常が見られた時からβ細胞の機能は低下し始めており、**糖尿病として確定する頃には既にβ細胞機能が約５０％にまで低下**した状態になっています。実際に薬物治療が開始されるのは確定後様子をみながらになっています。




糖尿病予備群の早期から生活習慣改善の開始やインスリン抵抗改善薬や食後高血糖改善薬（αGI 薬やグリニド薬）の投与が効果的ですが、実際は糖尿病と確定されて薬物療法が始まる頃にはβ細胞の破壊はかなり進んだ状態になっていることを現わした図でもあります。

糖尿病予備群から**糖尿病への進展の抑制効果**を示した研究例が以下のように紹介されていました。

①**強力な食事療法**を実施することで**５２～５８％**の抑制効果がある。

②**インスリン抵抗性改善薬**（アクトス）を投与することで**６０～８１％**の抑制効果がある。

③ベイスンやグルコバイなど**食後高血糖抑制薬**を投与することで**２５～４０％**の抑制効果がある。

④**脂質異常の是正**による抑制効果がある。スタチン系で**３０％**、フィブラート系で**３６％**

⑤**血圧を適正**にすることで**２５～３４％**の抑制効果がある。

ACE 阻害薬や ARB が推奨されるが、サイアザイド系利尿薬や非選択性のβ遮断薬は耐糖能を乱すため不適当。

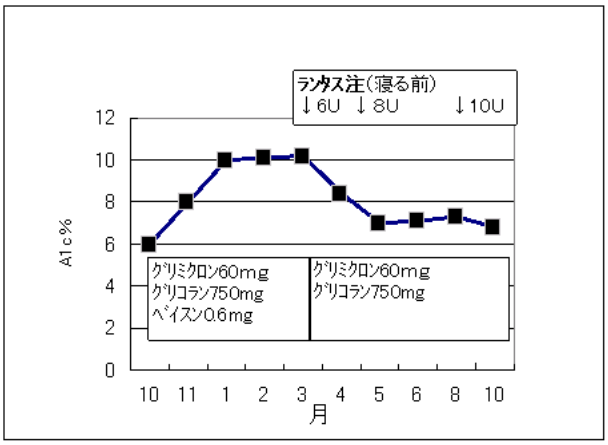
⑥体重は前値の**７％減**を目指す。

☛糖尿病が確定されていない状況では現在は②、③での投薬は不可能と考えられますが、①⑥ならびに脂質異常や高血圧の患者さんでは糖尿病へ移行しないためにしっかりとした管理が必要になります。

**2. ＳＵ剤の二次無効例へ早期に対応**

ダオニールのような**スルホニルウレア剤**は機能低下している**β細胞を刺激**してインスリン分泌を促す薬剤ですが、高血糖状態で既にβ細胞はフル稼動状態になっているため SU 剤を投与しても効果がなくなっていく場合があります。これを**二次無効**と呼びますが、インスリン注射への移行を嫌うあまり、**HbA1ｃの改善も見られない**まま高用量の **SU 剤を長期に渡り継続**することは、**β細胞の破壊**をさらに進め、回復不能な状態にまでする可能性があります（前頁図を参照）。

長期に渡る SU 剤の投与でも HbA1ｃに改善が見られない事例は、実施すべきインスリン投与がされていないためという指摘もあります。二次無効が分かった早期の段階でインスリンに切り替える若しくは併用することはすい臓のβ細胞の破壊を食い止め、その機能を復活することにもつながります。




最近、**基礎インスリン療法（BOT**「Basal supported oral Therapy」）という手法が効果的であることが分かってきました。これは継続中の内服薬に加えてインスリンの**基礎分泌**に相当する**持効型インスリン製剤**であるランタス注を１日１回投与しインスリン不足を補う方法です。右図が講演会で紹介されていた事例ですが、複数経口薬の投与を受けながらも A1c が上昇していた患者さんにランタス注を寝る前に１回投与した例です。ベイスンのみ中止していますが、A1c の明らかな改善が認められています。

この BOT は混合型インスリンを単独で用いた場合よりも A1c≦７％の達成率が高く、低血糖の発現頻度が低いことが分かっています。

１日数回インスリンを注射する方法と異なり１日１回でよいことも患者さんの抵抗感を薄めます。

高血糖状態の改善は合併症の進展を予防しますので、厳格な血糖管理をしていると合併症の発生率は落ちてきます。しかし、糖尿病予備軍でも発生しうる大血管系の合併症は A1c を下げても発生率が下がらない傾向がありますので脂質管理も重要になります。

早期腎症は可逆性（改善しうる）がありますが、厳格な血糖コントロールと同時に血圧、脂質管理の三つをコントロールする事でそれが可能になり、どれか一つでも欠けるとその効果は落ちてしまいます。

合併症の発症、進展抑制には、**血糖管理、血圧管理、脂質管理**そして**禁煙**の四つが非常に大切であることが強調されていました。

**3. 糖尿病に新規作用の薬剤が登場**

GLP-１（Glucagon Like Peptide-1）と呼ばれる体内に存在するペプチドに関連した薬剤が来年にも販売されます。GLP-1 は消化管の L 細胞から分泌される３０個もしくは３１個のアミノ酸からなるペプチドです。作用としては下記が知られています。

①**血糖値が高い時のみインスリン分泌**を刺激する（血糖値が低い時はこの作用が抑制されるため、

低血糖が誘発されにくいことが確認されています)。

②血糖値を上げる作用のある**グルカゴンの分泌を抑制**する。

③すい臓の**β細胞量を増加**する。

このペプチドは食事摂取による栄養素の管腔刺激により分泌されますが、体内にある DDP-Ⅳ（ジペプチジルペプチダーゼ４）により不活性化されるため、それに抵抗性のある GLP-1 の類似体や DDP-Ⅳの阻害薬の開発が進められてきました。

これら GLP-1 関連薬剤は臨床的には下記のような評価がされています。

①SU 剤で最大投与量へ行かない症例で血糖コントロール不良例が対象

②単独投与でも 0.7～1.1%の A1c 低下

③他剤との併用で上乗せ効果が確認されている。

④体重増加作用なく、低血糖は低頻度

製品としては下記がありますが、日本ではまだ許可がおりていません（2009 年 10 現在）

◆DDP-Ⅳ阻害剤（来年発売予定）

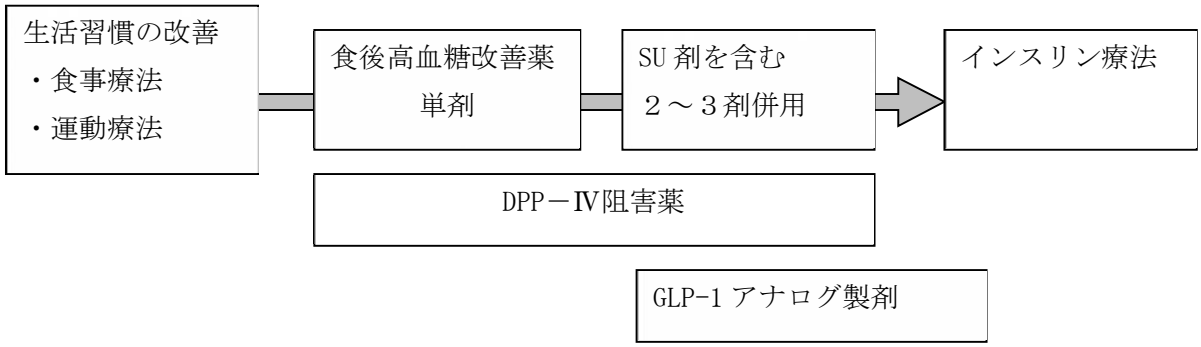
シタグリプチン(Sitagliptin)　　経口剤。万有製薬(メルク)・小野薬品

ビルダグリプチン(Vildagliptin)　経口剤。ノバルティス

◆GLP-1 アナログ（米国で発売中、日本で治験中）

エクセナチド(exenatide、海外商品名バイエッタ)　注射剤。イーライリリー。

以上の流れを踏まえて今後の糖尿病の薬物治療は下記のようになって行くであろうとのことでした。




**２）ポスター発表より話題提供**

**1. 先発薬とｼﾞｪﾈﾘｯｸ薬の貼付剤粘着力比較評価（千葉大学大学院薬学研究科）**

傾斜式ボールタック方式。貼付剤を傾斜した所に置き、その上にボールを置いて 5 分間で何 cm 移動するかをみる試験。1 枚の貼付剤の左側、真ん中、右側と部位による粘着力の違いも調査。

【粘着力の差】モーラステープ＝タッチロンテープ(救急薬品)＝ケトプロフェンテープ「日医工」＞ライラテープ(ﾃｲｺｸﾒﾃﾞｨｸｽ)＞パテルテープ(大石膏盛堂)＞レイナノンテープ（ｼｵﾉｹﾐｶﾙ)

【部位による差】ケトプロフェンテープ「日医工」では左右で粘着力に差、タッチロンテープでは右端に対して中央部、左部の粘着力に差が生じていた。（全体の粘着力で先発薬と同等のはずの 2 剤に部位差が出ているのは皮肉な結果。具体的なメーカー名と製品名の公表も勇気ある発表？）

**2. お薬手帳の利用状況調査とお薬手帳シールの有用性について（八尾市薬剤師会）**

利用状況調査結果もさることながら、この発表でアイディアだなと思ったのは、薬の手帳の表紙に注意シールを貼るというもの。抗凝固剤、血糖降下薬、アレルギー既往、ビスフォスフォネイト剤の 4 種

類に写真のような丸いシールを手帳の表紙に貼って、手帳を見た時にまず注意を喚起しようというものです。中のページに情報シールを貼って手帳に興味を持って貰おうとするのは多くありますが、通常は中を開いて見ないと分からない注意が一目瞭然で分かるというのはアイディアだと思いました。

**3. 後発品に代替調剤後、先発薬にもどった患者の調査（霞ヶ浦薬剤センター薬局）**

後発薬変更が月１５０～２００人の間で、先発薬への戻りが月５～１０名前後。

変更理由としては「効果が弱くなったから（２３件)」、「副作用が出たから（１２名)」、「使用感により変更（２４名)」、「心理的理由（２１名)」、「医師に言われて（５名)」等となっていました。

「効果が弱くなったから」の薬剤にはハルシオン、ソラナックス、リスパダール等の精神神経用剤のGEが多く見られ、「副作用の発現」では“体調変化”というはっきりしないものや蕁麻疹（メイアクト、ロキソニンGE)、筋肉痛（メバロチンGE）等がありました。「使用感」については貼り薬が中心で内服では半錠にしづらい、飲みにくい、開封しにくいなどが上げられていました。

メバロチンGEによる筋肉痛も因果関係は薄いようだという話も出ていましたが、いずれの場合も集計した結果を載せて傾向などの考察をしていただけなので、

**①副作用が出た時**

☛薬効が強く出た可能性も考えて、溶出試験や生物学的同等性試験の血中濃度比較でGEの溶出度や血中濃度が高く出る傾向がなかったか調べて記録に残す。

☛蕁麻疹などアレルギー性のものについては、添加物の相違など調べて記録に残す。

**②効果が弱くなった**

☛溶出試験や生物学的同等性試験の血中濃度比較でGEの溶出度や血中濃度が低く出る傾向がなかったか調べて記録に残す。

以上のような資料を今後集積していくと今は資料が少なくて見えないけれども、資料が多く集まった時に一定の方向性や後発薬の新しい評価が見つかるかもしれませんよと提案しておきました。

## (55)いくつかのＱ＆Ａ　(2009 年 9 月 29 日)

①緑内障に悪影響を与える漢方薬は？②ブロッコリーや納豆もじっくり煮込めばワーファリン服用患者でも安全に食べられるか？③ビグアナイド系糖尿病薬服用中の患者さんが６５歳になったら高齢者として禁忌になるので疑義照会するのか？

**①漢方薬の中で、緑内障に悪い影響を与える薬はありますか？**

ある薬局での患者さんからの質問でした。これまで特に気にしていなかった質問でしたので、生薬メーカーの栃本天海堂さんに確認をとってみたところ、次のような回答があったそうです。

**『影響を与えるとしたら「ロート根」くらいで、他の生薬は問題ありません』**

ロート根はナス科ハシリドコロの根茎で食べると錯乱して走り回るところからハシリドコロという名前が付いたとも言われている薬学を習った人ならだれでも知っているはずの生薬です。エキスとしてはロートエキスとして下痢止めとして使用されていました。最近では処方例をめっきり見なくなりましたが、その薬効である抗コリン作用が緑内障によくないというわけです。

その薬局で扱う漢方方剤の中でも構成生薬の中にロート根などの入っている方剤はなく、実質的に緑内障に影響のある漢方薬は今のところ知られていないというのが正解のようです。

**②ワーファリンを服用している患者さんからの質問で、ビタミンＫが入っているために食べられないものに納豆とかブロッコリーがあるのですが、これらをじっくり熱かけて煮込んだ料理なら食べても大丈夫ではないですか？**

この患者さんは今年の夏に救急車で病院に搬送され、入院中の食事で他の人がブロッコリー入りのシチューを食べているのに自分だけ代わりにカリフラワーが入っていてなんだか色合い的に寂しい思いをしたそうです。どうもブロッコリーへの思い入れが強い患者さんのようなのですが、質問の核心は「ビタミンＫは熱をかけたら分解、失活しませんか？」というものです。回答としては、

**『ビタミンＫは熱に安定です。料理で熱をかけた位では分解することはありません。ブロッコリーをいくら茹でてもビタミン Ｋ はそのまま残っているのでワーファリン服用中の方はやはり注意が必要といえます』。**

ワーファリンの添付文書を見てみますと、グラケーというビタミンＫそのものの製剤との併用は禁忌ですが、納豆などビタミンＫを豊富に含む食品とは併用注意となっています。

ブロッコリーはたまたま一かけ分くらい食べても常食しなければ大丈夫と言われていますが、納豆の場合は納豆自体にもビタミン Ｋ がありますし、納豆に付着している納豆菌も体内で生き残りビタミン Ｋ を産生し続けるといいますから、ビタミン Ｋ の影響は数日残ると言われています。たまたま納豆を食してしまったら、しばらくは絶対に納豆を食べないようにした方が無難かもしれませんね。

**③高齢者にメルビンなどのビグアナイド系血糖降下がバンバン使われていますが、高齢者禁忌となっているので疑義照会する義務がありますよね？**

ある薬剤師からの質問です。ビグアナイド系の血糖降下薬としてはメルビン錠やジベトス錠があります。２０００年代になり、この系統の薬が見直されて使用量が増えてきています。インスリンを介さず（つまりは膵臓に負担をかけることなく）血糖値を下げる、インスリン抵抗性も改善するようだ・・など色々理由があります。しかし、添付文書にはしっかり高齢者には禁忌とあります。

添付文書でいう高齢者とは６５歳以上の人を言います。その薬剤師は更に質問を続けます。何の問題

もなくメルビンを飲んでいた人が６５歳の誕生日を迎えたら、急に禁忌となって疑義照会しないといけないのでしょうか？・・・・

以前から問題になっていて、処方医にも質問をしてみたことがあります。「使いやすい薬なので疑義照会してもらってもよいが、問題ない限り高齢者でも私は処方し続けますよ」が回答でした。

一度でも疑義照会をした証拠を残しておけばよいという話もありますが、多忙を極める医師への照会、回答時間まで待てないせっかちな患者さん・・・等など考えると、このように高齢者に繁用される薬剤を一々疑義照会すべきなのだろうか？という疑問もでてきます。

問題を整理しますと

①ビグアナイド系薬剤は**腎機能障害**を有する患者さんには禁忌です。②さらに**肝機能障害**を有する患者さんにも禁忌です。③さらに**心肺機能に障害**がある患者さんも禁忌です。その他にも禁忌項目がありますが、これらに共通しているのは**「乳酸アシドーシス」を引き起す可能性が高い**からです。乳酸アシドーシスは実際に死亡例まで出ている危険な副作用であることは確かです。

ビグアナイド系薬剤の作用機序には複数あると言われていますが、その中で**糖新生の抑制**があります。ブドウ糖は解糖系の酵素群によりピルビン酸まで代謝され、更に次の TCA 回路まで行き ATP を産生していきますが、**糖新生**とはピルビン酸から一旦オキザロ酢酸を経てから**解糖系の酵素群を逆コース**で使用して、**ブドウ糖を合成**する過程を言います。

ビグアナイド剤はこの過程のどこかを抑制しますので、出発物質である**ピルビン酸が過剰**になります。ピルビン酸から TCA 回路に流れるのが主流なのですが、実は**乳酸を産生するコースも存在**します。

肝機能が正常で TCA 回路の機能も正常であれば問題はないのですが、**肝機能に障害**があると TCA 回路の機能も低下する可能性があります。すると糖新生のコースはビグアナイド剤で抑えられていますので、貯まったピルビン酸は乳酸産生の方向へ行くことになります。すると乳酸過剰となり、血中にでて乳酸アシドーシスとなります。

**腎に障害**があるとビグアナイド剤の血中濃度が増加して、乳酸産生が増えてくる可能性があります。また**心肺機能に障害**があると血液中の酸素濃度が減少して、酸素がないと反応が進まない TCA 回路の動きが鈍くなり、ピルビン酸が増加して乳酸が出来やすくなる・・などの状態が生まれてきます。

高齢者の場合、加齢と共に腎機能や肝機能や心肺機能が落ちてきます。それらの機能が落ちてくると乳酸アシドーシスになりやすいので禁忌でした。だから高齢者も禁忌にしましょうという**三段論法**の発想で禁忌が設定されたという話を以前メーカーさんから聞きました。

糖尿病療養指導に熱心な薬剤師の先輩(現在北陸大学の薬学部教授)に聞いたところ、**糖尿病専門医が処方した例については初回だからと言って疑義照会する必要はないのではないか。二回目以降で、乳酸アシドーシスを疑わせる初期症状や腎機能や肝機能や心・肺機能の低下を疑わせるような情報が患者さんから得られれば疑義照会の対象とすれば良いではないか？**という疑問形の回答が返って来ました。

**薬歴には腎機能などに問題がないと判断した旨を書いておけば良い**（とにかく、証拠は残して置かねばなりません）ということになります。さて、皆さんはいかがお考えでしょうか？

（終わり）

## (54) ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験について　(2009 年 9 月 2 日)

**１）一般的な話**

内服薬のジェネリック薬品の場合、先発薬品が開発される際に必要とされる臨床試験が免除されることは皆さんご存知だと思います（開発費が安くつくのでジェネリック薬品は安く売れるのです)。

また、臨床試験が免除される代わりに、先発薬品と同等であることを証明する必要があり、そのために健常人を使った血中濃度比較試験を実施して、その薬物動態パラメーターが先発薬品とジェネリック薬品で統計学的に有意な差がないと証明するのもご存知だと思います。

**２）判定基準について**

そして、統計学的な判定基準として最高血中濃度（Cmax）と血中濃度時間曲線下面積（AUC）の各パラメーターが判定対象となり、ジェネリック薬品と先発薬品のそれぞれのパラメーターを対数変換した平均値の差の９０％信頼区間が log(0.8)～log(1.25)の範囲内にあれば、ジェネリック薬品と先発薬品が同等であるという所まで知っている人になるとかなり少なくなるのではないでしょうか？

さらに、この条件は先発薬品の持つバイオアベラビリティー（薬をどれだけ体内に吸収できるかの指標）の８０％に満たないもの、及び先発薬品の持つバイオアベラビリティーの１２５％を越えてしまうような不良品のジェネリック薬品が合格品とされて世の中に出まわる確率が５％以下に抑えられる条件であるということを理解している人はもっと少ないのではないでしょうか。

**３）特殊な判定基準について**

実際にはこの判定基準以外にも、癖のある医薬品に対しては別の判定基準もいくつか用意されているのですが、ここではセロトニン作動型抗不安薬「セディール錠」のジェネリック薬品についてご紹介します。

セディール錠に対してはタンドスピロンクエン酸塩錠として 4 社からジェネリック薬品が発売されているのですが、その血中濃度の比較を見てみますと、日医工の製品の薬物動態パラメーターに r-AUC や r-Cmax という見慣れないパラメーターが出てきていました（次ページ下)。

これは先ほど記述した別の判定基準に相当するもので、通常の血中濃度判定では９０％信頼区間の範囲外に出てしまい同等性を評価できない場合に使われるパラメーターと言えます。

**４）判定基準を外れる薬品を判定基準内にする方法？**

「そのような信頼区間を越えるような薬品は認めるな！」と言われそうですが、薬物を生体内から排除する能力を現わすクリアランスの大きな薬剤というのは、投与時期が違うと同じ人に投与してもクリアランスに変化が生じて血中濃度の変動が大きくなり、同等であっても誤って非同等と判定される場合があるそうなのです。

一般に血中濃度の比較試験では、試験を受ける人自体がもつパラメーターの揺らぎ（個体内変動と呼ぶ)、サンプリングに伴う誤差、測定の誤差など様々な誤差が結果に変動を与えます。ですから、それらの変動を極力少なくするような試験をしなければなりません。このような変動要因から個体内変動を除く方法として、クロスオーバー試験が採用されているのですが、投与時期によってクリアランスが変わるような薬剤の場合、このクロスオーバー試験でも変動が加わってくることになる訳です。

☛クロスオーバー法というのは、ある人には先発薬品を 1 回服用して血中濃度推移を測定したのち、休薬期間をおいてジェネリック薬品を 1 回服用しその血中濃度推移を測定する。別の人には先にジェネリック薬品を服用して休薬期間をはさんで先発薬品を服用させるという方法です。同じ人に時期は異なりますが先発薬品とジェネリック薬品を服用してもらうことで公平な結果を得ようというものですが、クリアランスの大きな薬品では服用する時期によってもクリアランスが異なる場合があるというのですから、服用時期が異なるけれども公平な結果を出せるはずのクロスオーバー法がそうではなくなるということになるわけです。

## ５）安定同位体の導入

このようにクリアランスが大きいため、非同等という誤った結果が出されている可能性のある薬剤には安定同位体の同時投与方というが用いられます（これも厚労省の同等性試験ガイドラインに準拠)。

試験方法としては、通常と同様にクロスオーバー法を用いるのですが、各々の試験期間中に炭素の同位体で$^{13}C$を含む薬品を同時に投与するわけです（通常の薬品は$^{12}C$で構成されています)。

| | 前期 | | 後期 |
|---|---|---|---|
| A群 | $^{12}C$ジェネリック薬品＋$^{13}C$ジェネリック薬品 | → | $^{12}C$先発薬品＋$^{13}C$ジェネリック薬品 |
| B群 | $^{12}C$先発薬品＋$^{13}C$ジェネリック薬品 | → | $^{12}C$ジェネリック薬品＋$^{13}C$ジェネリック薬品 |

$^{12}C$の薬品と$^{13}C$の薬品は同時に一定量投与されます。そして基本的に同じ構造物質ですから体内に両者は同じように吸収されて$^{12}C$の薬品と$^{13}C$の薬品はある一定の比率で存在するはずです。それは異なる時期に投与されて、その時のクリアランスが以前と異なっていても基本的に同じ物質なので存在比率自体は変わらないはずです。もし比率に差が出るとしたらジェネリック薬品と先発薬品の品質に差があるからということになります。

そこで登場したのが、$^{12}C$の薬品と$^{13}C$の薬品のCmaxの比をとり、その比をｒ－Cmaxとする方法です。

先発薬品のそれとジェネリック薬品のそれをパラメーターとして、その対数変換した平均値の差の９０％信頼区間がlog(0.8)～log(1.25)の範囲内にあるかどうかを見ることで評価しようというのです。

$^{12}C$の薬品と$^{13}C$の薬品は質量分析機で区別して濃度測定が可能なのですが、右記にしめした例のように両剤を10mgずつ投与すると血中濃度は同じになるはず（r-Cmaxが１になるはず）ですが、実際には条件の違いがあるのか同じにはならないようです。

今回は特殊な判定法についてご紹介しましたが、ご理解いただけましたか？

**【薬物動態】**

**1．生物学的同等性試験**

タンドスピロンクエン酸塩錠10mg「日医工」及び標準製剤を，クロスオーバー法によりそれぞれ１錠（タンドスピロンクエン酸塩として10mg）をタンドスピロンクエン酸塩安定同位体10mgと共に健康成人男子に絶食単回経口投与し，血漿中未変化体（$^{12}C$-タンドスピロン）濃度及び血漿中安定同位体未変化体（$^{13}C$-タンドスピロン）濃度を測定し，これらの値より得られた薬物動態パラメータ（r-AUC，r-Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果，log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり，両剤の生物学的同等性が確認された。[1)]

また，タンドスピロンクエン酸塩錠５mg「日医工」は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日　医食審査発第1124004号）」に基づき，タンドスピロンクエン酸塩錠10mg「日医工」を標準製剤としたとき，溶出挙動が等しく，生物学的に同等とみなされた。[1)]

| | 判定パラメータ | |
|---|---|---|
| | r-$AUC_{0\to12}$※1) | r-Cmax※2) |
| タンドスピロンクエン酸塩錠10mg「日医工」 | 0.6721±0.1935 | 0.6346±0.2367 |
| 標準製剤（錠剤，10mg） | 0.6260±0.1780 | 0.6329±0.2247 |

（１錠＋10mg投与，Mean±S.D.，n＝15）

（終わり）

## (53)下肢深部静脈血栓症と肺塞栓　　(2009 年 8 月 24 日)

３週間ほど入院していた体験を基にした記事になります。下肢深部静脈血栓症とは両足の深部にある静脈が血の塊りで詰まっている病気で、肺塞栓とは足に詰まっていた血の塊りの一部が静脈血流にのって心臓を通過し肺に達して肺の機能が低下する病気です。下肢深部静脈血栓症と肺塞栓は原因と結果の関係にあり、両者を合せて静脈血栓塞栓症とも言われます。

**１）下肢深部静脈血栓症**

男性よりも女性にやや多く、４０代後半から５０代に起きやすいとされています。長時間の飛行機搭乗によるエコノミークラス症候群としても注目を集めている疾患でもあります。静脈血栓は深部静脈に限らず全身的に、また浅い静脈でも起こりうる疾患ですが、特に下肢深部静脈や骨盤内深部静脈に発生しやすいといわれています（次ページに概念図を載せました）。

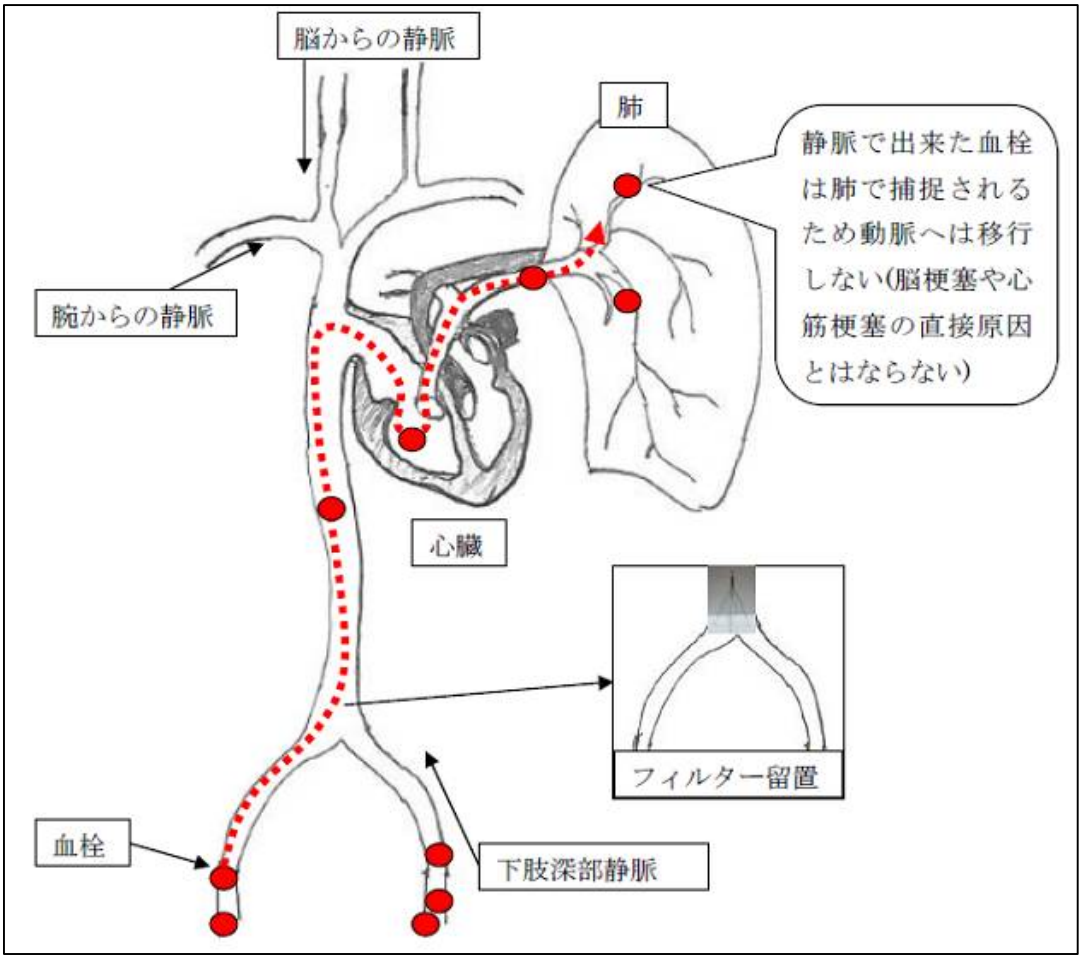
原因としては血液のうっ滞、血管障害、血液凝固能の亢進の三つが重要ですが、ほとんど場合に**血液のうっ滞**が主因となります。

☛脳梗塞や心筋梗塞の原因となる血流の早い動脈に起こる血栓は、血小板が中心となって凝固因子が関わってくる血栓ですが、静脈の血栓は血小板も関与しますが凝固因子の亢進が中心となる血栓という点で性質が異なることに注意（治療上の違いとして抗血小板剤が中心となるかワーファリンが中心となるかが出てきます）。

血液うっ滞の原因としては、外科手術後、悪性腫瘍、骨折後、運動低下（心臓病や四肢麻痺やエコノミークラス症候群など）などが報告されています。

☛私の場合は調剤室で動き回っていた仕事から現在のデスクワーク仕事に移行したのが原因でしょうか？と尋ねましたが、それは考えにくいと言われました。

**【下肢深部静脈血栓症と肺塞栓の関係概念図】**



**「症状」**

静脈の血栓性閉塞により、**皮膚は紫色か赤色**になります。また静脈高血圧のために血管外への水分移動が起こり、**著明な浮腫**が足に生じます。**しびれや痛み**を伴うこともあります。動脈閉塞と異なり**皮膚の表面の体温は低下しません**。血栓の一部がはがれて肺塞栓を起し**重篤な呼吸困難や心停止**などになる場合もあります。

☛私の初期症状（視野欠損）が酸素不足による脳症状によるかどうかは不明です（主治医も判断しかねていました）。息づかいは荒く、動脈酸素分圧は９０％近くまで低下していました。そのため二日間は酸素吸入が実施されました。また、足の浮腫は少しあったようですがしびれや痛みはありませんでした。（右写真は指先に装着した酸素分圧測定の端子）

**「診断」**

エコー検査や造影剤を使用した CT などにより静脈の閉塞状態を調べます。また血液検査で凝固能の異常や血栓を形成するフィブリンの分解物（D ダイマーなど）を確認する血液検査も実施されます。動脈血の酸素分圧も測定し肺機能のチェックも行なわれます。

**「治療」**

**1. 抗凝固療法**

新たな血栓生成を予防すると共に、自分が本来持っている血栓溶解力(実際にはプラスミンの作用)を利用して血栓の溶解をはかります。

☛人の体は、血液を固める凝固系（トロンビン・フィブリン系）と血栓を溶かす線溶系（プラスミン系）の両者がバランスを保って血流を維持しています。ここでは凝固系を抑える薬剤を投与することで相対的に線溶系をより活発に働かせ血栓を溶解します。抗凝固薬自体には線溶作用はありませんので、「薬で血栓を溶かして様子みましょう」という説明もあったのですが、正確には「薬で血栓を作るのを抑えて、自分の体の中にある血栓を溶かす作用を大いに活用して様子をみましょう」になります。

**①ヘパリン注射の点滴投与**

血液凝固の最終産物であるフィブリン形成を促進するトロンビンの作用を抑えます。実際にはアンチトロンビンⅢがトロンビンと結合することでトロンビンの凝固作用が抑えられますがヘパリンはこの結合反応を促進する作用があります。

☛ヘパリンが無いとアンチトロンビンⅢの作用は 1/1000 に低下します。

**②アルガトロバン注射（スロンノン注射®）の点滴投与**

私の場合、ヘパリンでは効果が弱かったため直接トロンビンを阻害するアルガトロバン製剤に切り替えられました。半減期の短い薬剤のため持続点滴となります。点滴はヘパリンと合せて 5 日間実施されました。

**③ワーファリンの内服投与**

上記の注射薬と同時にワーファリンの内服も併用されました。ワーファリンの作用が安定するまで３～４日（場合によっては１週間近く）かかるため、私の場合は血中濃度を上げる目的で多めの５ｍｇから開始し、次いで 3m ｇに減量されましたが効果（PT-INR で１．５～２．５が目標）が今ひとつ

ということで漸増され現在は５ｍｇで維持されています。後で述べる血栓フィルターを抜去する際に残存する血栓が飛ぶという危険を回避するために、抜去前５日間は５．５mg まで増量されました。血栓形成の原因が明確になっていないこともあるので退院後も半年間はワーファリン内服を継続するように指示されています。

☛ワーファリンの半減期は６０時間以上あり、作用が安定する定常状態に達する時間を４～５半減期分とすると２４０時間～３００時間となり計算上は１０日近くかかることになります。従って投与初期に多めに服用させ、ある程度血中濃度を上げてから維持量を決めていくやり方が取られます。

**2. 血栓溶解療法**

ガイドライン上ではウロキナーゼ注射などを使い、出来た血栓を直接溶解する治療もあるようですが、私の主治医の話によると実際には出血の危険性が高くなるため、一般的には動脈系の急性期血栓溶解に使用が限定されているそうです。

**3. 下大静脈フィルター留置**

余分な血栓が肺に飛んでいかないようにするために、首の静脈からカテーテルを穿刺し、カテーテルを通じて両足の静脈が合流する付近にフィルターを移動させ留置するものです（右写真)。意外に大きく傘の骨組みという印象のものです（高さ約５ｃｍ、幅約２．５ｃｍ)。大きな血栓はこれで十分に除去できます。細かな血栓はスカスカ通るけれども、小さいものはすぐ溶けるので心配は不要とのことでした。

このフィルターを永久に留置する方法もあるそうですが、留置することで逆に血栓を誘発したり、回収できなくなったりする危険もあるので１０日程度で回収する場合が多いようです。私の場合、１１日間留置した際の血栓の状態が入院時とほとんど変わらないということで更に７日間留置延長となりましたが、合計１８日間の留置期間中に肺へ飛んでいく可能性のある血栓はほとんど無くなりました。

**4. 弾性ストッキングの使用**

下肢に浮腫みが残っているような場合は弾力のある締め付けのきついストッキングを使用し、浮腫みを改善するようにします。私の場合は膝下まであるストッキングを退院日まで着用していました（適宜洗濯したりしてはずしてはいましたが、夜間は必ずはいていました。右写真)。

ちなみに女性患者であっても弾性ストッキングを使うそうです・・・。

**２）肺塞栓**

塞栓子(塞栓の原因となる物質)が静脈の血流にのって肺動脈やその分枝を閉塞し肺循環障害を来たした状態で、突然の呼吸困難、強い全身倦怠感、胸部痛や時に失神を起こします。また心肺状態が正常な人では塞栓が肺血管床の５０％を越えることがなければ死亡することは少ないとされていますが、最初の塞栓が致命的な場合は１～２時間の間に死亡することが多く（１０％)、心肺機能低下の場合の死亡率は２５％以上と言われています。

未治療例での塞栓再発率は約５０％で、この再発例の約５０％が致命的となります。抗凝固治療により再発率は約５％まで低下します。

塞栓子の成分の大部分は血栓ですが、脂肪組織や羊水(妊婦)や空気なども報告があります。深部静脈血栓症の患者の５０％に肺塞栓症が合併し、肺塞栓症患者の７０％に深部静脈血栓症が合併しているといわれ、両者は一連の疾患として静脈血栓塞栓症と総称されます。

☛後でこの疾患の致死率が意外と高いことを知り、背筋が寒くなったのでした。

今にして思えば・・・この疾患のせいだったかもしれないと思うこともあります。

① この二三年、山登りの時はシーズン初めならともかく、いつ登っても息切れや足の重さを感じていた。

☛歳のせいだと思っていた。

② 酒を飲んだ後、カラオケで歌っている最中に息継ぎができずに一瞬歌えないことがあった。

☛酒の飲み過ぎかなんかの影響だと思っていた。

私が普段定期的に実施している血液検査の項目では今回の疾患を予測することはできず、日常生活の中で不可思議なことがあった場合、それをよく覚えておいて健康診断や定期検査の際に担当医師に相談してみることが大切なのだろうと思ったのでした。

（終わり）

## (52)「新型インフルエンザウイルスの変異」と「七夕問題」　(2009 年 7 月 7 日)

### １）新型インフルエンザウイルスの変異　　ｶｻｻｷﾞ

豚インフルエンザウイルスから端を発した新型インフルエンザウイルスも散発的に記事が出る程度になってきました。7 月 3 日現在、日本における感染者数は１，５０２名で死亡者はゼロ。世界レベルでは感染者数は８９，９２１名で死亡者数は３８２名となっています。

日本での流行は、おそらくこの夏～初秋にかけては一旦終息状態になると思われますが、冬にかけては一般の季節流行性インフルエンザと一緒になって流行する可能性があります。

とは言え、不安をあおるような情報も流れていますので、現在における新型インフルエンザに関する知見を再度確認しておきましょう。

**○新型インフルエンザの型は A 型の H1N1 型。**

季節流行性インフルエンザとして知られる A ソ連型と同様の H1N1 型になります。

ウイルス粒子表面にはヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）と呼ばれる糖蛋白質が存在しているのですが、これらは遺伝子が突然変異をして蛋白質の組成が変化しやすいことが知られています。現在までに HA には１６種類、NA には 9 種類があることが知られています。HA の一番目登録のタイプを H1、NA の一番目登録のタイプを N1 と呼びます。同じ H1 タイプや N1 タイプでも全体としてのタイプは変わらないのですが、細かい点で変異が出る場合があります。

毎年流行している A ソ連型 H1N1 型といえども型全体では名前を変えるほどの大きな変化はないのですが、細かい点で変異が存在するため、毎年前年流行した最新のウイルスを参考にしてワクチンを作成しないとワクチンの効果が出てこなくなるわけです。

**○大阪でタミフル耐性の新型インフルエンザウイルスが検出されました（7 月 2 日厚労省発表）。**

現在のところ、リレンザは有効です。6 月末にデンマークでもタミフル耐性新型インフルエンザウイルスが発見されています。同じ型である A ソ連型（H1N1）でも、タミフル耐性が増えているのは今年冬から顕著になっています。同様の傾向が新型インフルエンザウイルスにも起き始めているようです。今後の動向に注目していてください。

**○新型インフルエンザワクチン製造量を下方修正（7月3日厚労省発表）**

新型インフルエンザワクチンは当初２５００万人分を確保する予定でしたが、年内製造は１４００～１７００万人分程度になります。ワクチン製造過程でウイルス株を鶏卵で増殖させるのですが、この増殖速度が予想より遅れていることが原因だそうです。3月まで製造を続けると予定数近くまで確保できるのですが、そうなると鳥インフルエンザウイルスワクチン（プレパンデミック用ワクチン）の製造が大幅に減少せざるを得ない状況になります。製造元がデンカ生研、化血研、北里研究所、阪大微研の四つしかないのも製造量を増やせないネックになっています。

**○高齢者の4割に新型インフルエンザウイルスの抗体が見つかった（7 月 6 日国立感染症研究所）。**

平均年齢８３．４歳の高齢者群(３０名)と平均年齢２７．８歳の若者群（３０名）に分けて新型インフルエンザに対する抗体を調査したところ、高齢者群では４０％が抗体を保有し、若者でも１人に抗体が確認されたという内容でした。

これは高齢者の一部の人たちが、過去において今回の新型インフルエンザに良く似たウイルスに

感染し免疫を獲得した可能性があるということになります。単純計算すると若者たちが存在していない時代、つまり約３０年前（１９７９年以前）に良く似たウイルスが存在した可能性があります。しかし、例数が少なく評価は難しいため今後大規模な調査を実施する予定だそうです。

**２）七夕問題**

昔々、天帝という神様が星空を支配していた頃、天の川の西の岸に織女という天帝の娘が住んでいました。織女は機織りが大変上手で、織った布は天界では大評判の製品でしたので、来る日も来る日も働きづめの生活をしていました。

一方、天の川の東の岸には、牛飼いの青年、牽牛が住んでいました。牽牛も牛の面倒をよくみる評判の働き者でした。

ある日、お父さんである天帝が働いてばかりいる娘の織女を心配して、結婚相手を探すことにしました。そして働き者の若者の牽牛を東岸に見つけると、二人をひき合わせ結婚させることにしました。天帝の娘と結婚できるのですから牽牛にとっては逆珠の輿結婚というわけです。

結婚して二人で暮らすようになると、相性が良かったのか二人は朝から晩まで天の川のほとりで、いちゃいちゃしながらおしゃべりばかりをしています。そんな二人をしばらく見ていた天帝でしたが、ついに「そろそろ二人とも仕事を始めたらどうや」と声をかけました。

二人はその時は反省して「はい、明日からやります」と答えるのですが、「明日から」という言葉ほど曖昧なものはありませんね。二人は「明日から」という言葉を繰り返す日々を送りますが、そうやっているうちに、美しい織物は天界から姿を消し、牛たちもやせ衰えて、ばたばたと倒れて行きます。

「いい加減にせんかい！」ついに織女の父親の天帝は怒り心頭に達しました。そして二人を引き離し、天の川の東と西に別居生活をさせたのでした。
それでも優しい天帝は１年に１回だけ、天の川を渡って会うことを許してあげたのです。

そう、今日がその日、７月７日の七夕の日なのでした。

さて問題です。

１年に１回しか逢えなくなった二人ですが、７月７日の夜、ある鳥が天の川のかけ橋となって二人を逢わすのですが、その鳥の名は何でしょう？

答えは前ページ目の上付近に

## (51)ジェネリック薬の同等性試験の落とし穴　(2009 年 6 月 26 日)

ジェネリック薬は先発薬と異なり、臨床試験など時間やお金のかかる試験が大幅に免除されています。その代わり、内服薬の場合ですと、血中濃度の比較試験や溶出試験などの先発薬との生物学的な同等性を証明する試験が必須項目として義務付けられています。

我々は、その同等性試験が厚生労働省の示す基準を満たしているからこそ、ジェネリック薬は先発薬と同じ薬ですよと患者さんや医師の皆さんに説明しているわけです。同等性試験の結果はいわばジェネリック薬を信用する際の大前提の項目になるわけです。

ところが、最近、その大前提に疑問を感じさせる事実を知ってしまいました。今回はそれについてお話をしてみましょう。ジェネリック薬アレルギーの方には、それみたことか！となってしまうかもしれませんが・・・

### 他社データと一致する血中濃度パラメーター

民間病院の薬剤科長をしていた頃からジェネリック薬の選定項目の一つに血中濃度パラメータをあげ、先発薬との比較をしていました。いくつかのジェネリック薬間でそれらの先発薬との乖離具合をチェックするのです。厚労省が決めた基準をクリアしている製品ばかりなので、臨床的には意味が無い比較だと言われますが、厚労省が主催する国家試験を合格した薬剤師はみなさん同じレベルでしょうか？ピンからキリまであるでしょう。だったらジェネリック薬だってより良いものを選びたいではないですか。という意味で血中濃度もチェックしているのですが、最近、異変を見かけるようになりました。添付文書上では、みな独自に同等性試験をした結果として『標準薬と生物学的同等性が確認された』という表現があるのですが、血中濃度パラメーターを見ますと、他社と全く同じデータというのが散見されるのです。

今回メーカー名は出しませんが、エパデールＳのジェネリック薬で少なくとも二社間で、コメリアン 100mg 錠のジェネリック薬では少なくとも３社間で、オノンカプセルのジェネリックでは少なくとも２系統で２社間ずつで全く血中濃度のデータが一致していました。偶然の一致では考えられないため、あるジェネリックメーカーに確認をとってみました。

各製剤投与時の薬物動態パラメータ

| | 製剤投与量（ジラゼプ塩酸塩水和物として） | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T1/2 (hr) | AUC 0-12hr (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 1錠 (100mg) | 46.96±13.38 | 0.8±0.2 | 4.0±0.4 | 141.52±65.93 |
| 標準製剤 (錠剤、50mg) | 2錠 (100mg) | 48.20±15.14 | 0.9±0.3 | 4.0±0.5 | 142.23±72.08 |

(Mean±S.D.)

（表はコメリアン 100mgGE）

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | AUC0→12 (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t1/2 (hr) |
| [redacted] 100mg | 141.52±65.93 | 46.96±13.38 | 0.80±0.25 | 4.04±0.42 |
| 標準製剤 (錠剤, 50mg) | 142.23±72.08 | 48.20±15.14 | 0.89±0.34 | 4.02±0.52 |

(Mean±S.D.,n=28)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ |
|---|---|---|---|
| | AUC12 (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) |
| [redacted] (錠剤、100mg) | 141.52±12.46 | 46.96±2.53 | 0.80±0.05 |
| 標準製剤 (錠剤、100mg) | 142.23±13.62 | 48.20±2.86 | 0.89±0.06 |

(Mean±S.E., n=28)

SD 値と SE 値の違いか？

### 1）他社の同等性試験を利用できる場合がある。

平成十四年の薬事法改正で、同じ製造方法(担当者はレシピと表現)であれば、共同開発ということで、いずれか１社の製品で血中濃度試験、溶出試験、崩壊試験などで実施した結果を、他社が製造許可を得るための資料として使用できるようになりました。

### 2)どこの社の同等性試験を利用したかを明記する必要はない

生物学的同等性試験を実施した会社の製品名の明記は義務化されておらず、添付文書上は自社において同等性試験を実施したこととして明記できます。そのため、添付文書（インタビューフォームを見ても）を見ただけでは、まるで自社製品が生物学的同等性試験を実施したかのような表現になっていますが、実際には自社で製造した商品についてはなんら試験をしていない製品が存在することになります。

### 3)共同開発が増えている背景

医療費抑制政策の一環として国がジェネリック薬の利用を推進していますが、使用促進のために、近年、国からジェネリック医薬品は売れ筋の規格のみの製造ではなく、他の規格品の製造販売もするようにとの指示が出されました。いくら臨床試験が免除されているとは言え、生産ラインの拡張や生物学的同等試験の実施などで費用がかさみます。先発薬メーカーと比べて規模も小さい後発薬メーカーとしては共同でできる部分は共同でして費用を折半しコストを抑えるという策をとらざるを得ないとも言われ、今後もこの傾向は続くようです。

今回の事例でいえば、コメリアン錠のジェネリックは従来50ｍｇ錠がほとんどでした。その際の血中濃度は各社とも別々のデータですが、規格を揃えなさいという指示が出て以降、100ｍｇ錠に関しては各社共同で開発するようになり、共通するデータとなっているというのです。

### ４）何か落とし穴がありそうな気がしませんか？

ここで問題となるのは、例えばＡ社が自社製品を使って生物学的同等性試験をした結果を共同開発社であるＢ社も使用できるのですが、その場合、同じレシピで製造したというだけでOKで、実際にＢ社で製造された製品は溶出試験などの義務もないという点です。製法が同じだからといって、打錠機などの機械が全く同じとは考えられず、多少の製品間にずれが生じうるのではないかと思われます。以前、打錠機によっては添加物を替えないとうまく錠剤を成型できないという話も聞いたことがあります。そこに落とし穴が潜んでいるかもしれないと思うのは考え過ぎでしょうか？

せめて溶出試験だけでもすべきではないかと思いますが、発売後の会社の自主性に任せるのみだそうです。

このような問題を回避するためには、実際に生物学的同等性試験を実施したメーカーの後発薬を採用すると安心ということになりますが、選択する際に一つ手間が増えそうで困った問題です。

☛これで添加物でも違えば大変なことになるぞと先のコメリアン100mg錠GEの添加物を調べましたが、これに関しては一致していたので一安心。ただ、直径、厚み、重さは三社とも同じなのですが、下記に示したように形が微妙に違っています。さてさて、同じものと言えますか？

## (50)モーラステープの適応外使用　(2009 年 6 月 23 日)

いくつかの医療機関でモーラステープを適応外に使用しているというので、返戻事例があるそうです。保険薬局には反映されてこない部分になるのですが、モーラステープを急性期症状の打撲などに使用すると適応外となって返戻をうけるそうです。

モーラステープの添付文書を拡げて「効能・効果」を見ますと、

> 下記疾患の慢性症状（血行障害、筋痙縮、筋拘縮）を伴う場合の鎮痛・消炎
> 腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫）、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）

となっています。ここで注目すべきは、「慢性症状を伴う場合」になります。つまり「急性期」ではないという意味にもなります。テニスやその他運動をして腱鞘炎やテニス肘になってもなった直後の症状の緩解にはモーラステープは使用できないという意味になります。

さらに、「効能・効果に関連する使用上の注意」を見ますと、

> 局所熱感、腫脹等を伴う急性期には有効性が確認されていないので使用しないこと

となっており、しっかり使用しないことと明記されています。

次にモーラスパップの効能・効果を見ますと下記のようになっています。

> 下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎
> 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、
> 筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

こちらの方は筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に適応があり、急性期の局所熱感や腫脹に使用できるとあります。さらにパップ剤にはテープ剤であった腰痛症の適応が消えています。

テープ剤とパップ剤という基剤の違いだけで、慢性期用と急性期用に別れているようです。

成分が同じで貼り薬なのだから、どちらでも良いじゃないか？と思うのですが、診療報酬上はしっかりと拒否の態度のようです。国保側なのか社保側なのか、両方ともなのかは不明ですが、処方する側は違いに気をつけて処方しないといけないということになります。

保険薬局でも、患者さんとの話の中で、急性期対応でモーラステープが出たと分かった時は・・・「これは慢性期用で出せないことが分かりましたので、これから医療機関に疑義照会をして変更の手続きをとります」などとは現実問題として言えないですね。

このように適応が違うものはどれほどあるのでしょうか？身近にある貼り薬で比較してみましょう（次ページ）。

| 商品名 | 適応症 | 急性期注意 |
|---|---|---|
| セラスターテープ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| インテナース | 変形性関節症，肩関節周囲炎，腱・腱鞘炎，腱周囲炎，上腕骨上顆炎（テニス肘等），筋肉痛，外傷後の腫脹・疼痛 | 無し。 |
| ラクティオンパップ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| ボルタレンテープ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱･腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘等)、筋肉痛(筋･筋膜性腰痛症等)、外傷後の腫脹･疼痛 | 無し |
| ナボールパップ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等）、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| ロキソニンテープ | 変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| ロキソニンパップ | 変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| アドフィードパップ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| GS プラスター | 捻挫，打撲，筋肉痛，関節痛，骨折痛 | 無し。 |
| MS 温シップ | 捻挫、打撲、筋肉痛、関節痛、骨折痛 | 無し |
| MS 冷シップ | 捻挫、打撲、筋肉痛、関節痛、骨折痛 | 無し |
| セルタッチパップ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱しょう炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| スミルテープ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |
| ゼポラステープ | 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 | 無し |

## (49)細菌性食中毒について　(2009 年 6 月 4 日)

６月になり、いよいよ本州でも梅雨入りの地域が出始める季節となりました。この季節で気をつけなければならないのが食中毒です。食中毒とは食物の中に含まれる有害な物質によって人体に中毒症状を引き起こす症状になりますが、特に梅雨時に多くなるは細菌による食中毒になります。ここでは、細菌性食中毒について簡単にまとめてみます。皆さんも経験があるかもしれませんが、筆者に最近取り付いて悩ませてくれた菌と推定されたカンピロバクターについては２ページ目に特集してあります（しかし、細菌培養の結果からは特定の菌が発見されませんでした)。

細菌性食中毒には数多くの原因菌がありますが、２００７年のウイルスも含めた厚労省発表によると、患者数別ではノロウイルス＞カンピロバクター＞サルモネラ属菌の順で多く、この三種類で全体の八割を占めています。さらに細菌性では中毒の起こり方により、毒素型と感染型に分けられます。

**①毒素型**

細菌が産生する毒素によって起こる中毒症状で、食品を食べた時点で細菌類が不活化されていても発症します。毒素が熱に弱い場合は加熱で防御が可能です。毒素による症状の改善は抗生物質では効果がありません。

○**黄色ブドウ球菌**～おにぎり、寿司、おつくりなど。皮膚の常在菌が食品へ移行し食品表面で増殖・毒素を産生します。潜伏期間は短く３～６時間。耐熱性毒素のため調理加熱程度では不活化できない。

○**ボツリヌス菌**～発酵食品、いずし類、真空パック食品、キャビアの瓶詰め、ソーセージ。毒素型としては潜伏期間が長く、40 時間の例もある。ボツリヌス毒素自体は熱分解しやすい。

**②感染型**

細菌が感染し体内増殖した細菌自体が病原性をもつことにより発症する。

○**腸炎ビブリオ**～夏期の未加熱魚介類、刺身、シラス等。海水の常在菌、発生ピークは６～１０月。

○**サルモネラ属菌**～鶏卵、鳥肉→とくに夏期の自家製マヨネーズ、アイスクリーム。

○**カンピロバクター**～牛・豚・鶏肉、鶏卵、生乳、牛刺し、レバ刺し。家畜・家禽の常在菌であるため、その生食にリスクがある。潜伏期間が２～７日と長い。発生ピークは５～７月とやや早い。

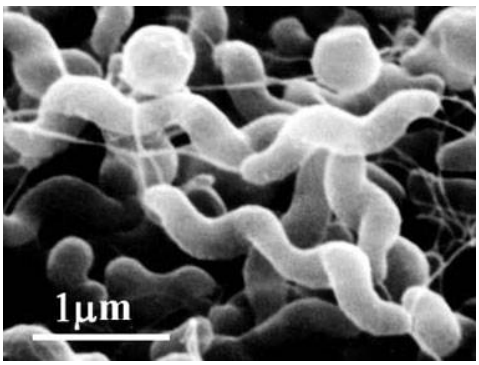
○**病原性大腸菌**～原因食品の傾向をつかみにくい。 病原性を呈する大腸菌群全体を示す。毒素を産生するタイプもあるので感染型に分類される場合もある（腸管出血性大腸菌 0157 では、感染症にひきつづくベロ毒素による合併症 TTP，溶血性尿毒症症候群（HUS）などの症状が出る）

○**リステリア属菌**～食肉加工食品、生乳製品。潜伏期間は平均すると数十時間とされているが、患者の健康状態、摂取菌量、菌株の種類の違いにより発症するまでの期間は大きく左右されると考えられるため、その幅は数時間～数週間と長く、原因食品の特定が困難な場合もある。主に、胃腸炎症状。まれにインフルエンザ様症状。重篤な場合、脳脊髄膜炎などの神経系統症状。母子垂直感染による流産。

**③ウイルス**

○**ノロウイルス**～冬から春先がピーク。感染性胃腸炎として知られる。潜伏期は１～２日。カキ、アサリ、シジミなどの二枚貝の生食が原因となる。

## ◆カンピロバクター菌（campylobacter)とは◆




古くから牛や羊などの家畜で流産や腸炎を起す菌として知られていましたが、１９７０年代に入り人にも腸炎を起すことが判明しました菌で、形態は右写真のようにらせん状構造をしています（campylo:カーブしたという意味、bacter：棍棒の意味）

**＜症状＞**

人の小腸や大腸の上皮細胞に侵入し、そこに傷害を与え、下痢を引き起こすとされています。発熱(時に３８℃以上)、腹痛(腸の動きに合せたような周期性)、吐き気、下痢(多くは水様性)、血便を伴う腸炎症状がみられ治療すれば２～５日で回復することが多いのですが、さらに長引くケースもあるようです。潜伏期間が比較的長く、一般に２～７日間かかるのも特徴になります。☛*筆者の場合、土曜日夜にレバ刺しを食して、症状発現が翌週水曜日の夜でした。*

**＜感染源＞**

家畜類（牛、豚、鶏）あるいはペット（犬、猫）などの腸管内にもカンピロバクターは存在し、これらの動物の排泄物により汚染された食品や水を介して人に感染します。1999～2005 年に発生した全国のカンピロバクター食中毒事例のうち原因食品が判明したのは 350 件中 182 件で、鶏肉を中心とした肉類もしくは牛レバーなど内臓の生食によるものが大半であったと報告されています。さらに、飲食店での発生の他にキャンプ場などの野外活動と関連しての発生も増加しており、その原因として、バーベキューなどに用いる食材として、鶏肉が好んで用いられていることも一つの要因ではないかと推測されています。多少生焼け状態でも鶏肉なら安全と過信されているのも原因のようです。

この菌は低温に強く4℃でも長期間生存するので、冷蔵庫の過信は禁物。

**＜治療法＞**

放置しても自然に治癒しますが、頻発する下痢による脱水症状や食欲不振による栄養補給を目的としてポカリスエットのようなカロリーのある電解質液の経口補給や点滴注射が必要となる場合があります。☛*５００ｍＬ の点滴の場合、約２時間かかりますから、その間、当然下痢が起こります。点滴瓶の支　柱を持ちながら、何度もトイレを往復することになります。*

症状に応じてクラリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質やニューキノロン系抗菌薬の投与、吐き気止め、整腸剤などが投与されます。

一般に感染性下痢の場合に、下痢止めの薬は原因菌の排出を遅らせるため原則として投与しません。また消化管けいれんのような腹の痛みに対して抗コリン作用をもつブスコパンのような痛み止めは下痢を止めてしまう可能性があるので用いません。

☛*従って、治療中の患者さんは急性期の２日間ほどは結構しんどい状態に置かれます。*

**＜予防法＞**

生肉を食べるのを控えるのが一番の予防になります。また、通常の加熱調理（中心部を７５℃以上で１分間以上加熱）を行えばカンピロバクターは死滅するため、牛レバーや鶏肉を食べることによる感染の危険性はありません。

愛知県衛生研究所HP
メルクマニュアル家庭版

## (48)新型インフルエンザウイルスについて　(2009 年 5 月 19 日)

国内感染は時間の問題とも言われていた日本の水際防止作戦ですが、ついに国内発症例が出て、急速に感染が拡大し５月１８日現在１６３人が罹患している状況になっています。

今後は国内感染への対策強化が検討されていく段階になっています。これまでの WHO や厚生労働省の見解からは、今回の新型インフルエンザは弱毒性と言われています。そこで具体的な数字としてはどのようになるのか検証してみました。

**【季節性インフルエンザによる死亡数】**

厚生労働省が発表している平成 11 年～18 年のグラフより概算値を算出してみますと
インフルエンザによる年間死亡者数は平均８７５人（年により 200 人～1800 人前後で幅があり）

**【季節性と新型インフルエンザの死亡率】**

季節性のインフルエンザによる死亡率は０．１％未満とされています。また今回の新型インフルエンザによる死亡率は０．４％（WHO 発表）です。

従って、新型インフルエンザによる死亡率は、従来型のおよそ４倍の死亡率になります（①）。

☛ちなみに、高病原性鳥インフルエンザによる人間の死亡率は６０％以上と言われています。

**【季節性インフルエンザ用ワクチンの効果】**

1998 年～1999 年の６５歳以上におけるインフルエンザワクチン接種と非接種の罹患率と死亡率の差を見たデータでは、

発症例　ワクチン（－）　１００　とすると、ワクチン（＋）　４０
死亡例　ワクチン（－）　１００　とすると、ワクチン（＋）　２０

となっています。

これはワクチンを接種しないとインフルエンザにかかった場合に死亡する割合がワクチンを接種した時のそれに比べて約５倍になることを示しています（②）。

**【新型インフルエンザは、ワクチン摂取しない時の季節性インフルエンザと同じ状況か】**

現在の新型インフルエンザに対するワクチンは存在しないわけですから、現在はワクチンを接種しないでインフルエンザに罹患した状況と言えます。つまり、②の状態と同じと考えられます。

季節性のインフルエンザによる死亡例の中にはワクチンを摂取していない人数も含まれていると考えられますが①の４倍の死亡率というのは、②の５倍と言う数字とほぼ同程度とみてよさそうです。

以上のことから、今回の新型インフルエンザ流行状況はワクチン接種しない時の季節性インフルエンザが流行した場合と同じような現象が起きると想定されます。

**【現在の新型インフルエンザ感染が全国的に広がったとして予測されるのは】**

Ⅰ．ワクチンを接種していない場合の季節性インフルエンザ症状が出るであろうこと
つまり高熱、頭痛、関節痛などのインフルエンザ特有の症状が長引く。
☛長引くとそれだけ体力を消耗し合併症をも併発しやすい。

Ⅱ．高齢者を中心として死亡率が季節性インフルエンザの４～５倍程度増加するであろうこと
具体的な数字としては高齢者や免疫能低下者を中心として９００人～８１００人前後の死亡例が残念ながら出るかもしれません（前記数字を単純に４．５倍してみた数字の幅で

す)。

**【対策について】**

従来からいわれている様に、

○外出先から帰宅もしくは帰社した際は、うがいと手洗いを励行する。

○人ごみに可能な限り出ない。人ごみに出る際にはマスクをして、人から移されない、人に移さない状態にしておく。

☛昨夜ドラッグストアに寄ってみましたが、既にマスクは完売状態で、いつ入荷できるかも分からない状態です。何か代用できるものはないでしょうか？？

☛昔の大掃除風景のようにタオルを鼻と口を覆うように顔にしばりつける方法もあるかもしれません。しかし、これは自分がインフルエンザにかかって咳をする時にタオルの上から手を当てた場合にウイルスの飛沫を外部に漏らさない効果はあるかもしれませんが、ウイルスのような微粒子の吸い込みを予防することは困難です。

○もしインフルエンザに罹患しても、それに打ち勝つだけの体力を整えておくこと。

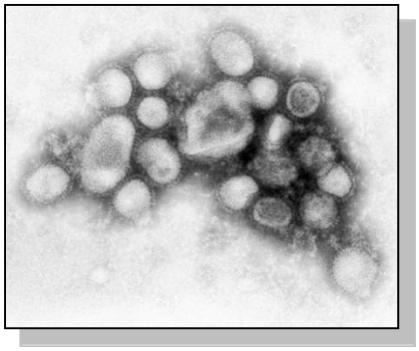
☛規則正しい食事を取り、必要な栄養をとっておく。疲れ過ぎないようにしておくなど。
気管支や肺にダメージを与える喫煙は自粛した方がよいでしょう（インフルエンザウイルスの取り付き先が気管支ですから・・・)。

**【治療について】**

○高熱などがでて、感染が疑われたら、最寄りの保健所に連絡をとり指示を仰ぐように現在は指導されています。

○現在のところ、タミフルやリレンザが有効ですので、それらを処方してもらうことになります。タミフルやリレンザによる異常行動については因果関係がまだ解明されていませんが、十代の患者さんに投与する際には少なくとも二日間は一人切りにならないようにするなどの注意が必要となっています。(終り)

**【新型インフルエンザウイルス(H1N1 型)の電子顕微鏡写真】**



## (47)新種の豚インフルエンザウイルス　(2009 年 4 月 28 日)

２００９年４月２８日、厚生労働省はWHOがメキシコで発生した豚インフルエンザウイルス感染がPhase4（人から人へ感染する段階）になったと発表したことを受けて、このインフルエンザウイルスが新型ウイルスであることを発表いたしました。

現段階で我々は
◆正確な情報を基にした行動をとるべきこと。
◆現段階では基本的な注意を守ることが最も効果的な予防策（手洗い、うがい、人ごみに出る際にはマスクをするなど）であること。
などを再度確認し、過度の不安を煽るような行動はしないよう冷静に対応する必要があります。

現時点までに分かっていることを厚生労働省のホームページ記事から拾ってみますので、参考にしてください。

### ①豚インフルエンザウイルスについて

豚にもA型インフルエンザウイルス感染による呼吸器疾患が存在しており、Ｈ１Ｎ１亜型、Ｈ１Ｎ２亜型、Ｈ３Ｎ２亜型、Ｈ３Ｎ１亜型が知られています。

☛今回問題になっているものは、このうちのＨ１Ｎ１亜型ウイルスになります。

### ②豚インフルエンザの感染性について

今回の豚Ｈ１Ｎ１型ウイルスは１９３０年に発見されており、その後も豚の間では定期的に大流行していましたが致死率は低く、また人にはほとんど感染せず、感染したとしても感染者は養豚場の職人など濃厚な豚との接触があった人に限定されていました。そして、人から人へも感染していませんでした。

☛豚ウイルスも絶えず変異を繰り返しており、今回発見された変異株は豚から人に感染しやすくなり、さらに人から人へも感染しやすい型に変化したようです（WHOがPhase４に格上げした部分）。

### ③病原性について

本来の豚Ｈ１Ｎ１型ウイルスの性質からみるといわゆる高病原性ではない致死率の低い病原性ウイルスと考えられます。しかし、人に感染しやすい変化を遂げると共に人に高病原性をもたらすような変化を遂げていないとは断言できません。メキシコでは１００名を越える死亡例が報告されていますが、アメリカ合衆国など他の国での死亡例は報告されていませんので、高病原性鳥インフルエンザウイルスのような高い致死率を有するウイルスではない可能性があります。

**☛病原性に関しては今後の情報に耳を傾ける必要があります。**

### ④人のインフルエンザウイルスとの違いについて

現在人のインフルエンザウイルスはA型とB型が定期的に流行しており、A型にはソ連型（Ｈ１Ｎ１型）と香港型(Ｈ３Ｎ２型)があります。今回の豚ウイルスの型と人のソ連型はＨ１Ｎ１型で型は一致してはいます。しかし、大きな分類上は同じ仲間ですが蛋白質上の違いがあり抗原性が異なっています。抗原性が異なっているため人は豚のこのウイルスに対して免疫を確保していませんので、何らかのダメージを人に与え、かつ感染は拡がります(厚労省がウイルスを新型ウイルスと認定した部分)。

### ⑤治療薬について

ワクチン：従来のワクチンは新型ウイルスには効果がありません。新型ウイルスを用いてこれから製造するしかありませんから、半年程度の時間が必要となります。

タミフル：現在のところ感受性を示しており効果が期待できます。人のソ連型(Ｈ１Ｎ１)では昨年よりタミフル耐性株が発生していますが、豚ウイルスに関するタミフル耐性については記載がありません。

リレンザ：これも従来の豚Ｈ１Ｎ１型と同様に感受性があれば、効果が期待でき推奨されています。

シンメトレル：A型への適応はありますが、今回の豚Ｈ１Ｎ１型には耐性があり奨められませ

ん。日本では発売されていませんがリマンタジンにも耐性があります。なおシンメトレルはＡ香港型(H3N2)への耐性が多くなっています。

## ⑥豚肉は食べても安全か

ウイルスは加熱処理によって死滅するので、適正に調理された豚肉であれば感染豚であっても安全です。

具体的な温度でいえば、中心温度７１℃での調理となります。

## ⑦高病原性鳥インフルエンザウイルスとの関連性は？

従来から世界的大流行(パンデミック)を起こすとして心配されていたウイルスは、実は今回の豚インフルエンザウイルスではなく、人での致死率が高い鳥Ａ型インフルエンザウイルスのＨ５Ｎ１型でした。このウイルスはまだ人から人への感染が起こっていないため、大流行を起こすまでには至っていません。

豚は人インフルエンザウイルスや鳥インフルエンザウイルスにも感染すると言われており、豚体内で高病原性鳥インフルエンザの特徴と人から人へ感染できる能力をもつ人インフルエンザの特徴を併せ持った突然変異体が発生すると、今回の豚インフルエンザウイルス以上に警戒が必要になるでしょう。

新型インフルエンザウイルスが発生した場合に我々が冷静に押さえておくべきポイントは、流行性と病原性の二点であろうと思います。

◆新型インフルエンザウイルス発生は、人が抗体を持っていないので大流行する可能性が非常に高いこと

☛確実に起こりうる現象なので、無駄という人もいますが政府がいち早くとる水際作戦は必要。

◆新型インフルエンザウイルスが高病原性であるのか、弱毒性であるのかの見極めること

☛弱毒性であれば、必要以上の警戒、不安は不要。但し、ワクチンや免疫がない状況での感染になるので高齢者や免疫能低下者での死亡率が上昇する可能性は大きい。

（終り）

## (46)「薬事法でいう医薬品」と「薬剤師の処方権」　(2009 年 4 月 15 日)

### １）薬事法でいう医薬品とは？

大学病院時代に全国大学病院薬剤部研修といって１週間近く東京大学の会場で缶詰状態で研修をうける制度があり、それに参加した時のこと。弁護士で薬剤師という売りで三輪亮寿先生が出された問題が興味深くて、それ以来、大学の学生実習生によく問題として出していました。

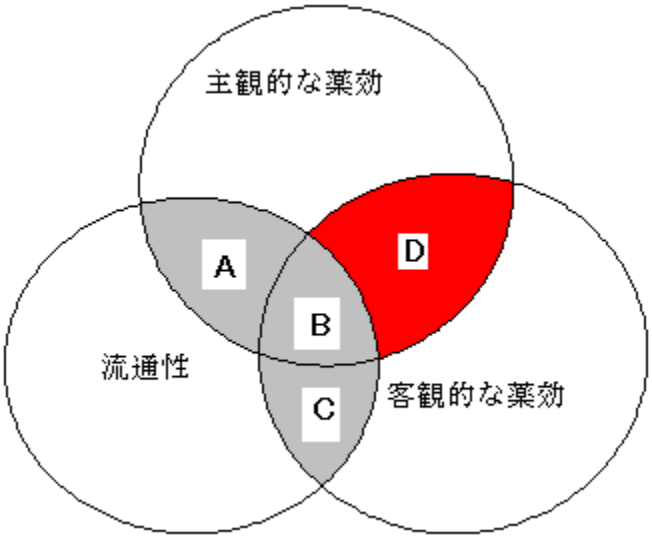
当時は新鮮でしたが、今ではおそらく誰もが知っている話題だとは思いますが・・・・

**薬事法でいう医薬品とは次のどれでしょう？**　という問題（複数回答可）です。

**①〇〇温泉の源泉から採取した水を詰め、肝臓癌に効くと宣伝しているボトル。**
**②大学病院薬剤部で処方せんにより調剤された薬。**
**③町の薬局で販売されている風邪薬（いわゆる OTC 薬）。**

答えは分かりますか？　薬事法は医薬品を監視する役割があるというのがヒントになるでしょうか。三輪先生が言うには、薬というのは主観的な薬効と客観的な薬効と流通性の三つの要素のいずれかがあるのだと言います。

主観的薬効とは「ある人がこの薬は〇〇によく効く薬ですよと宣伝する事(科学的裏付けの有無を問いません)」、客観的薬効とは「科学的にその効果が立証されている薬」、最後の流通性とは「広く一般の人の手に入りうること」になります。



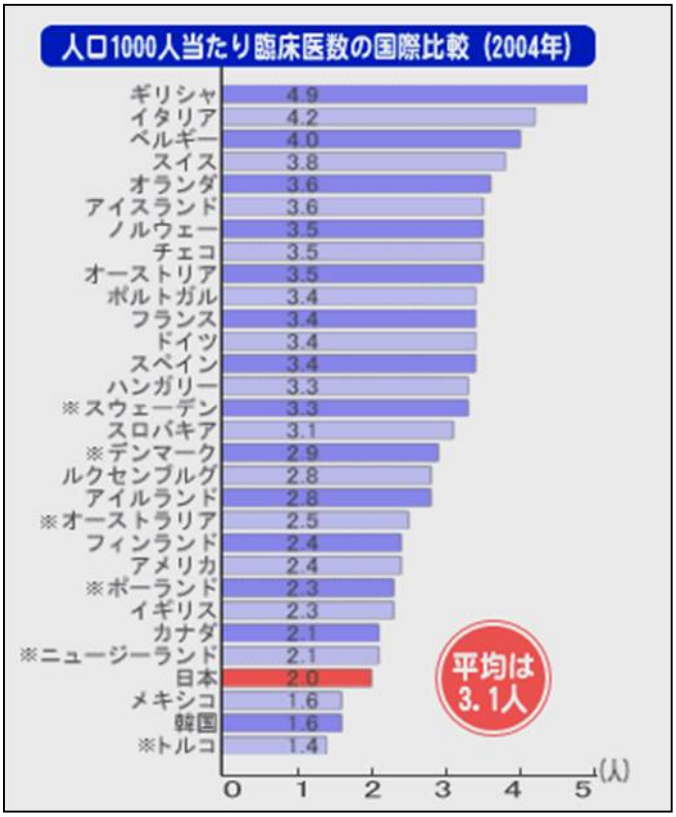

薬事法では最後の流通性について厳しくチェックします。いい加減な薬が広く一般の人の手に渡り健康被害が出たら大変なことになりますから・・・

つまり薬事法が医薬品として扱い規制対象とするのは、右図でいう ABC の部分になります。「A」は科学的に薬効が証明されていないが本人が効くと言い張って流通ルートにのっている物質(問題で言えば、①の温泉の水)、「B」は効くと宣伝しているし、薬効も証明され、かつ流通ルートに乗っている薬（問題で言えば、③の OTC 薬)、「C」は薬効が科学的に証明されているが宣伝もされずに流通ルートに乗っているもの(こんな物が世の中にあるでしょうか？三輪先生も C については触れていなかったような気もします。自分の薬局で作った薬局製剤を自分は宣伝してもいないが、口コミでうわさが広まり客が買いに来るという場合が近いでしょうか？)。結局、最後に残った②「調剤された薬」が薬事法でいう医薬品では無いのだということです。

たとえば武田薬品工業のタケプロン OD 錠ですが、調剤される前の段階では全国各地で流通されていて、効くという宣伝もされ薬効も証明された薬「B」ですが、処方せんという患者個人に限定された処方で調剤されたタケプロン OD 錠の場合は、その人個人に限定されて使用されるものになってしまうので、法的には流通性が無いと判断されてしまうのです。「調剤された」という言葉によって、医療用医薬品は図の D の場所に入り、薬事法の対象からはずれてしまいます。あえて言えば、D は薬剤師法の対象になってしまうのです。というお話でした（私の二十代後半の話で随分と興奮して聞いた話ですが、今の人たちにとっては当たり前ジャン！かな)。

## ２）薬剤師の処方権

日経ドラッグインフォメーションの３月号の記事に【英国薬剤師の「処方権は」今】という題目で薬剤師の処方権に関する話題が提供されていました。英国では１９９７年に一部の緊急を要する薬剤などに限定して一部ナースに処方権を与え、２００２年に全てのナースに処方権を拡大。２００３年にはナースと薬剤師に予め医師が決めた治療指針の範囲内での補足的処方権が付与。２００６年にはナースと薬剤師に専門分野の範囲内での診断と処方が可能な独立的処方権が付与された。その資格を取る困難さから病院薬剤師に限定され、その数も非常に少ないが、ある意味画期的な流れと思われます。




でも、一寸待ってください。イギリスと言えば、鉄の女と呼ばれたサッチャー首相が1980年代福祉国家解体政策を打ち出し、イギリスに医療崩壊を引き起こさせた国です。荒廃した医療現場の中で多くの医師達が他国に移り、深刻な医師不足を招いたあの国です。救急入院に３時間、風邪で受診するのに２日、手術に１年以上も待たされる、医師・看護師不足から医療事故が続発するなどという状態が慢性化していたあの国での薬剤師の処方権獲得です。医師が不足したためにやむを得ず代わりの職種に処方権を与え、急場をしのぐような印象すらあるのです。

既に医療崩壊を経験済みのイギリスは2000年から医療費の増加に政策を転換して、2004年ベースでは GDP に占める医療費の割合は G7(主要先進国)の中で、イギリスが日本を抜いて、ビリから二番目にまで上がってきました(つまり、日本がビリ)。

実は日本も同じような政策（医師育成の削減）を 1980 年代に実施しています。その影響が今、現実の医師不足問題となって出てきています(図)。

今に日本もイギリスと同じような医療崩壊のどさくさの中で薬剤師が処方権を獲得するのかもしれません。これはあまり褒められたことではないでしょう！と思う反面、そのような困難な時期に必要とされ、期待される薬剤師であれ！処方権を獲得するチャンスだ！とも思うのであります。

【薬剤師処方権の関連サイト】

http://www2.incl.ne.jp/~horikosi/No256.htm

http://www2.incl.ne.jp/~horikosi/No267.htm

## (45)薬物動態的思考　(2009 年 3 月 31 日)

つい最近、**「服薬指導につなげる薬物動態学的思考」**という大げさな題をつけたセミナーをしました。どんぐり工房の菅野彊氏が昨年出版された本(患者とくすりがみえる薬局薬物動態学:南山堂)の内容をベースにしたものでしたが、一部をご紹介しましょう。

### １）線形性と非線形性

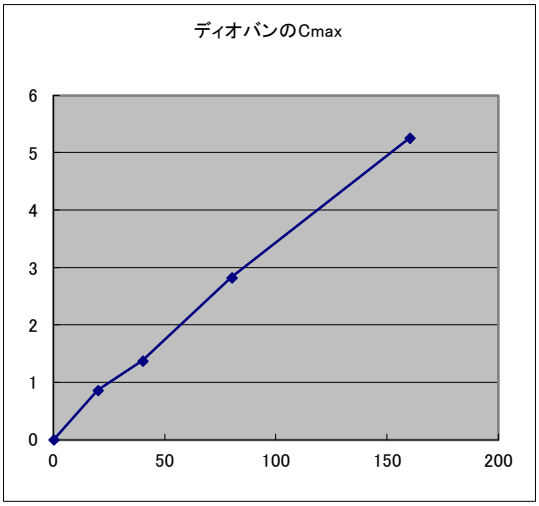
【問題１】ここにアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤であるディオバン錠とミカルディス錠があります。ディオバン錠を１日４０ｍｇから８０ｍｇまで増量する場合とミカルディス錠を１日８０ｍｇから１日１６０ｍｇまで増量する場合とで、患者さんに対する服薬指導で気をつけるべきことに違いはあるでしょうか？

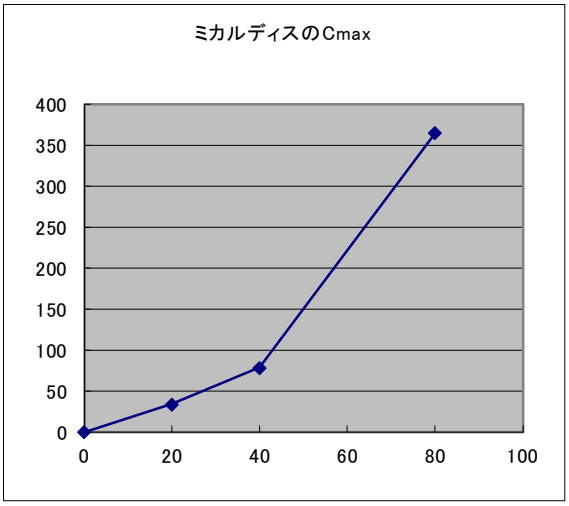
多くの薬は服用した量に比例して血中濃度や AUC が上昇していきます（**線形性**があると言います)。しかし、中には常用量範囲内で、服薬した量の増加以上に、血中濃度が上昇してしまう薬があります。このような薬は先ほどの線形性から逸脱しているので、**非線形性**の薬と呼ばれます。

投与量の少ない時は血中濃度と比例関係にあるのですが、多くなってくると比例から逸脱するような薬を**ミカエリス・メンテン型**とも呼ぶそうです。大学時代の研究室が生化学系であったせいもありますが、ミカエリス・メンテンの式というと酵素反応の式が浮かび、これに薬が何故関係するのかは分からなかったのですが薬物代謝酵素とのからみということで何となく理解ができました。

薬は小腸や肝臓で代謝を受けて血液中へ出現しますが、そこでの代謝能力や分布性に限界があり、限界を超えた薬が素通りして血中へ出現するために、投与された増加分以上の割合の薬が血中に現れるというわけです。

そこでディオバンとミカルディスの投与量別の最高血中濃度 Cmax をグラフにしてみました。




ディオバンは投与量(横軸です)に比例して Cmax(縦軸です)が推移しているのに対して、ミカルディスは４０～８０mg の間で一気に血中濃度が上昇しています。

このような薬物の場合、増量すると増量倍数以上に血中濃度の上昇が見られ、効果が大きくでる可能性があります。しかし、我々が注意すべきは副作用モニターであると思いますので、増量時には、血中濃度に依存して出やすそうな副作用に注意するよう患者さんと話をするべきでしょう。

このような非線形性の薬剤は、他にアレビアチン錠・散、パキシル錠、アスペノン Cap、イトリゾール Cap、ブイフェンド錠、レイアタッツ Cap、レスクリプター錠などがあります。

## ２）血中濃度を推測する

【問題2】 S氏、52歳男性で、体重55kg。高血圧があり、時々発作性心房細動を起こすため、サンリズムカプセルを投与されています。その後、ワーファリン錠も追加されて、下記の治療を続けています。発作も少なくなり良好にコントロールされていたのですが、最近発作の頻度が増えて、酒を飲みすぎた翌朝によく起こると言います。先生は酒を控えて、もう１回同じ処方で様子をみようと言っていたというので、その時は忘れず服用してくださいと伝えたのですが、薬歴を書いている時に発作の頻度が増えてきたのは有効な血中濃度になっていないのではないかとはたと思い至ったのでした。

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 処方1 | サンリズムカプセル 50mg | 3Cap | 分3 毎食後 | 28 日 |
| 処方2 | ワーファリン錠1mg | 2錠 | 分1 朝食後 | 28 日 |
| 処方3 | ブロプレス錠 4mg | 1錠 | 分1 夕食後 | 28 日 |

シミュレーションソフトと体内動態パラメーターが判れば、楽々に予想ができるのでしょうが、それらの手段がない場合はどのように予測するのか？

菅野氏の著書ではサンリズムは定常状態になる薬だから、公式を使って平均血中濃度を求めて評価すればよい。また定常状態の最高血中濃度や最低血中濃度も分かる公式もあるから大体の予測ができる。それを薬歴や服薬指導に活かしていこうという内容が書いてありました。

ここでは添付文書の平均値±標準偏差という幅を持たせて評価した方が良いのではないかと思い、私なりに問題を解いてみました。以下、血中濃度の推測手順です。

①サンリズムの半減期は４．８時間、投与間隔は８時間。８÷４．８＝１．６（＜４～５）なので**定常状態の存在**する薬物療法である。（⇒体内から薬が無くなる前に次の投与がされている）

②単回投与の最高血中濃度は添付文書から0．356±0．027μg/mL となっているので**0．329～0．383μg/mL の間に大体７割**くらいの人が入る計算になります。（⇒±1標準偏差の面積は0．67）

③**定常状態における最高血中濃度**は単回投与の最高血中濃度の**1／（1－$e^{-kel\cdot\tau}$） 倍**になることが分かっています（ここで Kelは消失速度定数で、半減期＝0．693/消失速度定数　の関係があり、τは投与間隔）。

④8 時間ごとに１回 50ｍｇを服用した７割近くの人の**定常状態の最高血中濃度の範囲**は

$$Cssmax=（0．329～0．383）\times（1／（1-e^{(-0.14\times8)}））=0．487～0．567\,\mu g/mL$$

⑤**定常状態の最低血中濃度**は、Cssmax から次回投与時までの時間でどれだけ下がるかで求められますので

$$Cssmin=Cssmax\times e^{-Kel\cdot(\tau-Tmax)} =(0.487～0.567)\times e^{-0.14\times(8-1.22)}$$

$$=(0.487～0.567)\times0．39=0．190～0．221\,\mu g/mL$$

突然出てきた $e^{-Kel\cdot(\tau-Tmax)}$ は時間がたてばどれだけ**残存しているかを表わす**式です。

⑥サンリズムの**有効血中濃度は0．2～0．9μg/mL**（添付文書より）ですから、最低血中濃度からみると下回る人がでてくる可能性がありそうです。ひょっとしたら、S氏は朝には有効血中濃度以下になっているのかもしれません。という思考も働いてきます。

⑦今回は 8 時間毎として計算していますが、**実際には毎食後**ですから間に差があります。たとえば夕食後から朝食後までは**12時間近くの間隔**があいている可能性があります。それを基にして再度計算すると・・・

朝食前の最低血中濃度の範囲は**0．136～0．116μg/mL**となり、**7 割近い人で早朝に有効血中濃度以下**となり、発作がおこる可能性が考えられることになります。**発作の起こりやすそうな人のサンリズムはなるべく8時間間隔で飲んだほうがよいのかな**という発想になってきます。

個人差も多いと言われる血中濃度のパラメーターではありますが、薬歴を記載しながら体内動態に思いを馳せていると、次回の服薬指導に役立てる何かが出てくるかもしれません。**地道にこのような発想を繰り返して**いれば、いざという時に役にたつと思いませんか？（人間、日々トレーニングですね）　～終わり～

## (44)新薬情報　(2009 年 3 月 11 日)

### 1)ARB と利尿薬の配合剤

２００６年に ARB のニューロタンとサイアザイド系利尿薬のヒドロクロロチアジドの配合薬（プロミネント錠）が発売されていましたが、今回、同様の製剤が二種類発売されることになりました。同じような時期に同じような薬が発売されることは良くある話なのですが、今回もそのような感じです。

**◆エカード配合錠 LD、HD**（ARB 量が違い、利尿剤の量は共通）

**ブロプレス錠**とヒドロクロロチアジド錠の配合薬。LD 錠（ブロプレスが４ｍｇ）、HD 錠（ブロプレスが８ｍｇ）で、利尿剤は両剤とも６．２５ｍｇになっています。

**◆コディオ配合錠 MD、EX**（ARB 量は共通、利尿剤の量が違う）

**ディオバン錠**とヒドロクロロチアジド錠の配合薬。MD 錠（ヒドロクロロチアジドが６．２５ｍｇ）、EX 錠（ヒドロクロロチアジドが１２．５ｍｇ）で、ARB は両剤とも８０ｍｇとなっています。

☞利尿薬を少量投与により他の降圧薬の効果を上げるといわれており、また常用量の 1/2～1/4 量の低用量併用することにより利尿剤の持つ低 K 血症を予防するとされています。ARB との併用でも ARB が持つ K 値を上昇する作用により利尿剤の低 K 血症傾向を予防するとされています。

☞ヒドロクロロチアジド錠の常用量は、１日２５～１００ｍｇとなっているので、本配合剤は通常量の 1/4～1/2 量になっています。

☞ARB は糖尿病腎症などに好影響を与え、脂質代謝にも影響を与えないことが知られていますが、利尿薬は、耐糖能異常(血糖を上げる)や血清脂質増加を引き起こすので、配合薬の場合も利尿剤に対してと同様の注意が必要になります。

### 2)κ受容体刺激の掻痒症改善剤

商品名は**レミッチカプセル**、一般名はナルフラフィン塩酸塩。

適応は「**血液透析をしている患者さんの掻痒症改**善」のみとなっています。

透析患者さんで見られる掻痒は**透析掻痒症**とも呼ばれ、内因性オピオイドであるβエンドルフィンによる**μ受容体**の活性化が関与しているとされています。一方、他のオピオイド受容体にダイノルフィンが内因性刺激物質となる**κ受容体**がありますが、ここを刺激すると掻痒感が改善するとされています。

レミッチカプセルはこのκ受容体の選択的な活性化薬で、従来使用されていた抗ヒスタミン薬や外用ステロイド剤に抵抗性を示す痒みに効果を発揮すると考えられています。

ところで**「がんの緩和療法」**に使用されるモルヒネの副作用として掻痒感があるというのをご存じでしょうか？

モルヒネの副作用としての掻痒は、①肥満細胞を刺激してヒスタミンを遊離させて痒みを生じるものと②μ受容体を刺激して痒みが生じるものの２タイプがあると言われています。

モルヒネの各受容体への親和性は一般には　$\mu > \kappa$　ですから、痒みの方が強く出てくるようです。ここにκ受容体選択性の高い刺激薬であるレミッチカプセルを投与すると適応外にはなりますが、モルヒネによる掻痒症という副作用も緩和される可能性があります。

### 3)気管支喘息用の皮下注射薬

気管支喘息の注射薬と言えば、アミノフィリン製剤や副腎皮質ステロイド剤がありますが、今回の新薬は全く別ものです。

商品名を**ゾレア皮下注射用**、一般名をオマリズマブ。遺伝子組み換えによって精製された抗ヒト IgE

モノクローナル抗体で、糖蛋白質になります。

気管支喘息のうち、アレルギーが原因とされている症例には、特にヒョウダニに対する特異的なIgE抗体が存在している場合が多いとされています。今回の製剤は、このIgE抗体に結合する抗体の製剤です。

IgE抗体によるアレルギーはⅠ型アレルギー反応と呼ばれ、即時型として知られていますが、まず抗原によって産生したIgE抗体が肥満細胞の受容体に結合するという第一段階の反応があります。これを**感作**と呼びます。第二段階の反応として、再び抗原が体内に入ってきた時、肥満細胞に結合した状態のIgE抗体が、再侵入してきた抗原と結合します。結合した時に出る信号が肥満細胞内部に送られて、肥満細胞の内部にあるヒスタミンやブラディキニンなどが放出されます。そして、様々な反応がおこりヒトにとってはアレルギー症状という不快な症状となって現れるわけです。

**ゾレア®**は、この血中にあるIgE抗体と結合することにより、IgE抗体が肥満細胞上にあるIgE抗体用の受容体と結合できなくする薬になります。２週間か４週間ごとに皮下注射することで呼吸能を有意に改善するそうです。

IgE抗体が関与するアレルギー症状としては、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎(花粉症)、薬剤のアレルギー性副作用など様々なものがありますが、今回は「気管支喘息」の適応での製品化です。しかし、高価な上、蛋白質製剤のため逆にアナフィラキシー症状を引き起こすという心配もあり、喘息でも重症例が対象になりそうです。(院外処方せん対象にはならないと思います)

## 4)サリドマイド剤再び

商品名**サレドカプセル**として、サリドマイド製剤が「**再発または難治性の多発性骨髄腫**」の治療薬として再登場しました。サリドマイドは１９５０年後半に催眠鎮静剤として西ドイツで開発された薬で、日本では適応拡大され、胃腸薬として広く使用され、つわり止めとして妊婦にも使用されました。ところがその強い催奇形性により、腕の部分が欠損し、肩の部分から手指が出る（アザラシ肢症）などの奇形児の出産が相次ぎ、１９６０年代初頭までに世界から消滅した薬でもあります。

一方で難治性の多発性骨髄腫やハンセン病の結節性紅斑に効果があるとされ２００８年から世界１０カ国以上で再び治療薬として登場してきています。

過去に不幸な薬害の歴史をもつ薬剤だからこそ、使用においては**警告**が出され、**使用に関する安全管理手順**も設定され、それを**守れないような患者には投与禁忌**となっているわけです。

**【多発性骨髄腫とは】**

**骨髄にある形質細胞の腫瘍**で血液癌の一種。異常増殖したその腫瘍から **M 蛋白質**と呼ばれる異常グロブリンが血液中に多量に増え、**血液の粘稠性を亢進**し様々な影響を臓器に与えて、**腎不全、貧血**などを起こします。また腫瘍細胞自体が骨に浸潤すると、その腫瘍細胞から**インターロイキン６**が盛んに放出され骨の破骨細胞を活性化して、**骨吸収や骨破壊を進行**させ、**高カルシウム血症**を引き起こします。従来はアルケラン錠やエンドキサン錠などが治療薬として使用されていましたが、難治性の疾患でした。国内の臨床試験成績では、部分寛解(13.5%)、軽度寛解(18.9%)で、寛解度は32.4%となっています。完全寛解例がないのは難治度の高い腫瘍だからといえるのでしょう。

## (43)「高血圧治療の新ガイドライン」と「HDL コレステロール値だけが低い高脂血症」

(2009 年 2 月 23 日)

### １）高血圧治療の新ガイドラインについて

既にニュースなどで流れている内容ですが、日本高血圧学会が今回 5 年ぶりに高血圧治療ガイドラインの内容を改訂することにしました。今年 4 月から普及活動を始めるそうです。

今回の特徴は、高血圧治療の対象患者を広げたことです。早期から治療を開始することで将来的に発生する脳卒中や心筋梗塞の発症を押さえ込もうというものです。

診察室血圧に基づいた脳心血管リスク層別化(JSH2009)

| リスク層（血圧以外のリスク要因） ＼ 血圧分類 | 正常高値血圧 130-139/85-89mmHg | I 度高血圧 140-159/90-99mmHg | II 度高血圧 160-179/100-109mmHg | III 度高血圧 ≧180/≧110mmHg |
|---|---|---|---|---|
| リスク第一層（危険因子がない） | 付加リスクなし | 低リスク | 中等リスク | 高リスク |
| リスク第二層（糖尿病以外の1-2個の危険因子、メタボリックシンドローム*がある） | 中等リスク | 中等リスク | 高リスク | 高リスク |
| リスク第三層（糖尿病、CKD、臓器障害/心血管病、3個以上の危険因子のいずれかがある） | 高リスク | 高リスク | 高リスク | 高リスク |

＊リスク第二層のメタボリンクシンドロームは、予防的観点から以下のように定義する。
正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満（男性85cm以上、女性90cm以上）に加え、血糖値異常（空腹時血糖110-125mg/dL、かつ、または糖尿病に至らない耐糖能異常）、あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの。

【旧分類☛】

| 血圧以外のリスク要因 ＼ 血圧分類 | 軽症高血圧 (140～159/90～99 mmHg) | 中等症高血圧 (160～179/100～109 mmHg) | 重症高血圧 (≧180/≧110 mmHg) |
|---|---|---|---|
| 危険因子なし | 低リスク | 中等リスク | 高リスク |
| 糖尿病以外の1～2個の危険因子あり | 中等リスク | 中等リスク | 高リスク |
| 糖尿病、臓器障害、心血管病、3個以上の危険因子、のいずれかがある。 | 高リスク | 高リスク | 高リスク |

高血圧治療ガイドライン 2004 より引用

**◆血圧分類の名称変更**

これまで軽症、中等症、重症の表現でしたが、「Ⅰ度」「Ⅱ度」「Ⅲ度」と変更した。

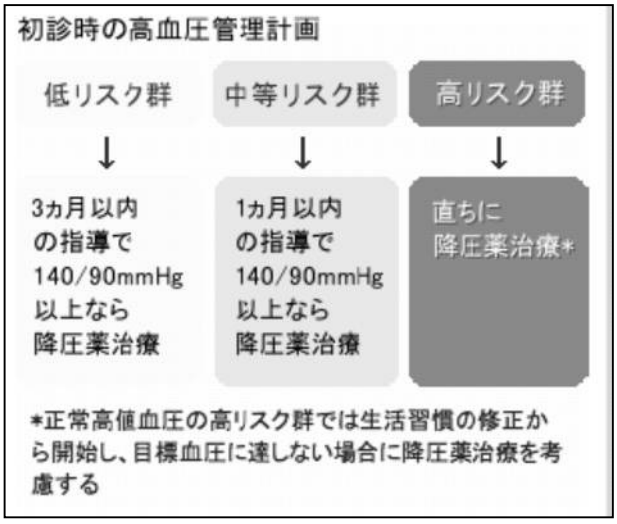
**◆正常高値血圧の考え方**

危険因子が１～２個ある場合は中等リスク、３個以上の場合は高リスクに位置づけられ治療の対象としています。（上図）

☛危険因子：肥満、喫煙、尿中微量アルブミン、高齢(♂60 歳、♀65 歳以上)、高ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ血症、低 HDL 血症、若年発症の心血管系病の家族歴

**◆家庭での血圧**

診察室で測定した血圧が降圧目標に達していても**家庭での血圧**が高い、いわゆる「仮面高血圧」も問題視され、家庭血圧計が普及していることもあり、家庭血圧を規則的に測定することが重要としています(次図)。




降圧目標(mmHg)

| | 診察室血圧 | 家庭血圧 |
|---|---|---|
| 若年者・中年者 | 130/85未満 | 125/80未満 |
| 高齢者 | 140/90未満 | 135/85未満 |
| 糖尿病患者<br>CKD患者<br>心筋梗塞後患者 | 130/80未満 | 125/75未満 |
| 脳血管障害患者 | 140/90未満 | 135/85未満 |

診察室血圧と家庭血圧の目標値の差は、診察室血圧140/90mmHg、家庭血圧135/85mmHgが、高血圧の診断基準であることから、この二者の差を単純にあてはめたものである。75歳以上で収縮期血圧160mmHc以上の場合は、150/90mmHg未満を中間目標として慎重に降圧する。 CKD慢性腎臓病。

家庭血圧は診察室血圧とも５ｍｍHg ずつ低く設定。朝食前と就寝前の１日２回測り、１週間の平均値で判断するとしています。

**◆治療計画**

治療計画自体には大きな変更はありませんが、正常高値血圧の患者さんであってもリスクが二つ以上ある場合は中等リスク群、高リスク群での治療対象となります（左図)。

**◆降圧目標**

降圧目標は右図のとおりで、従来のものと大きな変更はありません。

**◆降圧薬の選択について**

カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、β遮断薬の 5 種類を主要な第一選択薬とし、降圧不十分な際には併用療法を推奨する。

## ２）ＨＤＬコレステロール値だけが低い高脂血症

先日「HDL コレステロール値だけが低くて（３８mg/ｄL)、後の値は正常なんですよ」と言われる患者さんがおられました。

４０ｍｇ/ｄL 未満を低 HDL コレステロール血症と呼びますが、HDL と名づけられたリポ蛋白質は末梢血管壁などから余剰のコレステロールを引き出し肝臓へ運搬する働きがあるため、これが少ないと動脈硬化になるリスクが高 LDL コレステロール血症の場合よりも高くなるとも言われています。

一般にはトリグリセライドが高いと HDL コレステロールが低めになると言われていますので、食生活の改善などで正常化も可能です。

しかし、他の脂質が正常値であると何らかの原因(遺伝的要因も含めて)で HDL リポ蛋白質を構成する蛋白質の産生が抑制されている可能性があります。

現在のところ、HDL コレステロール値のみを上昇させる薬剤は存在しないので、その患者さんは食生活にも気をつけながら、メバン錠(メバロチンの GE)の単剤服用で様子をみましょうと医師から言われているそうです。

## (42)アスピリン製剤の抗血小板作用　(2009 年 3 月 15 日)

※本来２月に発行していたが改訂版のため３月の日付になっている※

「抗血小板剤であるアスピリン製剤を投与されている患者さんが胃内視鏡検査や手術を実施する前に７～１０日間の休薬期間をおくことになっていますが、同じ解熱鎮痛剤であるロキソニン錠を常用している患者さんには、何故休薬期間は必要とされていないのでしょうか？」という質問をある薬剤師さんから受けました。答えは簡単で、

**『アスピリンとロキソニンでは作用が異なり、ロキソニンは血小板凝集抑制作用が無いか弱いため、休薬する必要がありません』**ということになります。

☛参考：本ニュース No9 に抗血小板剤についての話題を既に取り上げています。

これだけでは面白くないと思われる方は以下をお読みください。

### 1)アスピリンの抗血小板作用

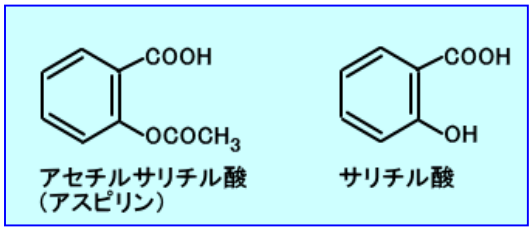
血小板が凝集する現象は、損傷した血管壁に血小板が結合した際に血小板自身が合成するトロンボキサン $A_2$（$TXA_2$）により引き起こされます。この $TXA_2$ はアラキドン酸から血小板膜に存在するシクロオキシゲナーゼ１（COX－１）を介して合成されるのですが、バイアスピリン錠やバファリン８１錠はこの COX-1 の作用を阻害するため結果的に $TXA_2$ の産生を抑え血小板凝集を抑制します。この現象を抗血小板作用と呼んでいます。なお、核のない血小板には誘導型 COX-2 はもともと存在していません。

### 2)アスピリンが作用を及ぼしやすい場所

アスピリンは肝臓で脱アセチル化を受けて抗血小板作用を持たないサリチル酸になります。

☛アスピリンは COX-１と COX-２の双方を阻害(但し、１＞２)、サリチル酸は COX-２のみを阻害する。

従って、アスピリンによる抗血小板作用のほとんどが**肝臓の手前の門脈血液内で発揮**され、循環血液中での血小板 COX 阻害作用は少ないとされています。

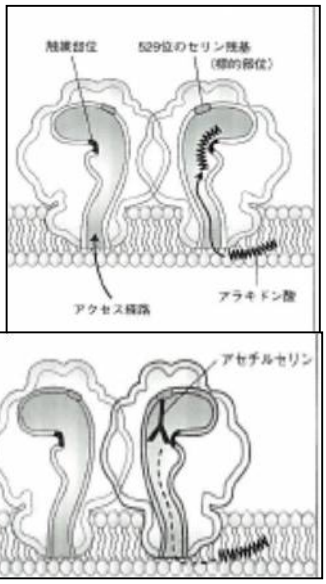


アセチルサリチル酸（アスピリン）　サリチル酸

### 3)アスピリンジレンマ

アスピリンは血小板の COX-１を阻害しますが、同時に血管の内皮細胞に含まれる COX も阻害します。血管内皮細胞 COX の阻害は血小板凝集阻害作用（抗血小板作用）をもつプロスタサイクリン（$PGI_2$）の生成を低下させます。従って、アスピリンは抗血小板作用と抗血小板作用の妨害作用という相反する作用を持つジレンマに陥ります。

実際の治療では血小板の $TXA_2$ の生成を十分に阻害し、かつ血管の $PGI_2$ の生成阻害を最小にする投与量の設定が必要となり、その中で生まれてきた薬が８１ｍｇ製剤や１００ｍｇ製剤というアスピリン少量製剤になります。




### 4)血小板の COX-1の構造

血小板の COX-１の立体構造は右図上のようにポケット様の構造を持った形のものが血小板の細胞膜に埋まった状態になっており、アラキドン酸がそのポケットの中に入り、内部の触媒位置に結合することでプロスタグランジン(PG)G2 が合成され、さらに PGH2 を経て、トロンボキサン A2 合成酵素へ移動しトロンボキサン A2 が生成されます。

アスピリンはアラキドン酸の動きと同様に COX-1 のポケットに入り、触媒部分ではなく、酵素蛋白質の５２９位のセリン部分にアスピリン

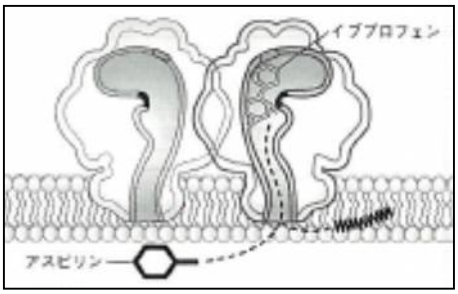
のアセチル基を共有結合させアセチルセリンにさせます。それが立体障害となり、アラキドン酸が後から入ってきても触媒部分に接近することができず、トロンボキサン A2 への合成が止まってしまいます。それが血小板凝集抑制につながります（前図下）。

**5)血小板の蛋白質の運命**

血小板は造血幹細胞から分化してできる巨核球の中に存在している顆粒が外に飛び出したものなので、その内部には核が有りません。そのため新たな蛋白質の合成が行われませんから、上記のようなアスピリンによって使えなくなった COX-１が出来ても新しいものに置き換わることができません。従ってアスピリンの効果は血小板の寿命が尽きるまで続くことになり、この期間が７～１０日間になります。

**6)アスピリン以外の NSAID の作用**

ロキソニンやイブプロフェンのようなアスピリン以外の NSAID の場合は、COX-1 の５２９位と共有結合するような構造をもっていませんので、酵素の触媒部分を単純に覆うような形になります。アラキドン酸とは競合的な阻害を引き起こすことになり、血小板凝集阻害作用はあっても弱いといえます。これが今回の質問の答えの根拠になります。




ちなみに添付文書上の副作用として血小板機能低下や機能障害の記載のある NSAIDs は、ほとんどのものが該当しますが明確に血小板凝集阻害という言葉は確認できませんでした。アルボは血小板という記載自体もありませんでした(2016 年 3 月現在)。

☛カロナールはアスピリンよりも末梢における COX 阻害作用は極めて弱いとされています。

**7)アスピリンの作用を妨害する NSAIDs**

アスピリン製剤の添付文書の相互作用の項目に、「イブプロフェンとの相互作用でアスピリン製剤の血小板凝集抑制作用を減弱する」との記載があります。イブプロフェンを先に投与し、2 時間後にバファリン８１を投与するとバファリン８１の作用が減弱するという報告があります。上の図のように先にイブプロフェンが COX-1 の中に入り込み、アスピリンが後から来ても COX-1 のポケットの中に入っていくことができず、結果５２９位のセリンに共有結合ができなくなるためと説明されています。先にバファリン８１を投与していれば問題はないようです。

但し、バイアスピリンのようなアスピリン腸溶錠の場合は、イブプロフェンを先に飲もうが後から飲もうがアスピリンの作用は減弱すると言われています。最高血中濃度到達時間(Tmax)はバイアスピリンの４時間に対し、バファリン８１が０．３９時間と極端に短くなっています。バイアスピリンは徐々に血液内の量が増えていくため、イブプロフェンを２時間後から投与しても Tmax が２．１時間のイブプロフェンは一気に追いつき COX-1 のポケットを占有してバイアスピリンが入りにくくなってしまうのではないかと考えられています。

このようなアスピリンの作用を邪魔する NSAID は、理由は明らかではありませんがイブプロフェンとナプロキセンに報告があります。参考にした資料は２００３年当時の内容ですが、現在の添付文書を見てもこのように明解な相互作用機序の記載のある NSAID はイブプロフェンとナプロキセン(2014/1)の二つでした。

参考資料　澤田康文，他．月刊薬事，４５（８）：161-169，2003.

## (41)「タミフル耐性のインフルエンザウイルス　(2009 年 1 月 19 日)

先週末に厚労省から上記の調査結果が発表されました。いたずらに恐怖心を煽る必要はないと思いますが注意すべきウイルスが発生してきているようです。

### 1)タミフル耐性インフルエンザウイルス

タミフルが効かない、もしくは効き目が弱いインフルエンザウイルスです。現在流行しているインフルエンザウイルスにはＡソ連型（Ｈ１Ｎ１）、Ａ香港型（Ｈ３Ｎ１）とＢ型の三種類が知られていますが、今回耐性で問題となっているのは**Ａソ連型（Ｈ１Ｎ１）**です。

今のところタミフルは効きませんが、リレンザは有効とされています。

### 2)Aソ連型のタミフル耐性はいつから始まったか？

注目されだしたのは２００７年１１月に北欧で発見されてからで、以来世界各地で見つかり、調査したウイルスのうち、南アフリカで発見された例では１００％、オーストラリアで発見された例では８０％がタミフル耐性株で、世界では既に去年からタミフル高度耐性のＡソ連型ウイルスが流行しています。

一方日本でも昨年流行した株の中から、タミフルの高度耐性Ａソ連型ウイルスが次の１０県から見つかっており、全国平均耐性獲得率は２．６％でした。１０県（山形、栃木、神奈川、長野、岐阜、愛知、兵庫、鳥取、島根、岡山）の中で、鳥取県における耐性獲得率は３２％と異常に高くこの原因は分かっていませんでした。

### 3)今冬のタミフル耐性株の動向

今冬のタミフル耐性株の調査では、調査した３５株中３４株が耐性で、Ａソ連型ウイルスの実に９７％がタミフル耐性となっていました。これは昨年の平均値が２．６％でしかなかった事を考えますと、一気に耐性株が全国に広まったと考えられます。

この冬のインフルエンザの原因ウイルスの比率は、Ａソ連型が３６％、Ａ香港型が４５％、Ｂ型が１９％となっており、これはインフルエンザにかかった人のうち、約３人に１人がタミフルに効かないかもしれないという計算になります。

### 4)何が効くか？

吸入タイプのリレンザはタミフルと同じ作用機序ですが、タミフル耐性株にも有用であると言われています。

作用機序の異なる薬でいえば、アマンタジン製剤もＡ型インフルエンザウイルスに有効です。アマンタジンはＡ香港型(Ｈ３Ｎ１)では耐性株が極めて多いとされていますが、Ａソ連型の耐性株は少ないとされており、今回のタミフル耐性株に対しても今のところ有効とされています。従って理想的な治療の流れとしては下記のようになります。

タミフル耐性Ａ型（Ｈ１Ｎ１）流行が否定的であれば、タミフル
タミフル耐性Ａ型（Ｈ１Ｎ１）流行が確認されれば、　リレンザまたはアマンタジン
タミフル耐性Ａ型（Ｈ１Ｎ１）とＡ型（Ｈ３Ｎ１）の双方流行の場合は、リレンザ

### 5)ワクチンは有効か？

現在使用されているインフルエンザワクチンは、ウイルス粒子の表面蛋白質であるヘマアグルチニン

（H）部分を利用したワクチンです。一方のタミフルは同じウイルス粒子の表面蛋白質であるノイラミニダーゼ（N）の活性阻害剤です。タミフル耐性を獲得した理由がこのノイラミニダーゼの構造変化(突然変異)によるものだけであって、ヘマアグルチニンの抗原性に構造変化をもたらすようなものでないならば、ワクチンの予防接種は十分に効果があると考えられます。

もしヘマアグルチニンの抗原性にまで影響の与えるような構造変化をおこす突然変異があるとするならばワクチンの効果は弱くなると思われますが、この辺りの知見はまだ分かっていないようです。

しかし、ワクチン接種をしても病状が重い人が多いというニュースを聞くと気にかかります。

## 6）新型インフルエンザワクチンとの関係

新型インフルエンザワクチンとして最も怖れられているのは、高病原性鳥インフルエンザワクチンです。このウイルスの型はA型（H５N１）で、現在人で流行している二種類のA型とはヘマアグルチニン(H)の型が異なっています。このウイルスは鳥と鳥の間で感染しやすく、鳥と人の間では濃密な接触を持つと感染する場合があり、一旦、人に感染すると死亡率が高い高病原性を持ったウイルスです。今のところ、この型のウイルスは人から人への感染は無いと言われているため当面は大流行する心配はなく安心ですが、いつ構造変化を起こして人から人へ感染するかは誰にも分かりません。

今回、タミフル耐性A型(H１N１)ウイルスが出現したことの意味ですが、このウイルスが人以外の動物、例えば豚に感染し、さらに鳥A型(H５N１)ウイルスもこの豚に感染したとします。この時、豚の体内で二種類のウイルスの遺伝子が相互に交換などをして変異をすると、人感染しやすいタイプのタミフル耐性型のA型(H５N１)ウイルスが出現する可能性もゼロではないのです。

表現としては適当ではないかもしれませんが今のタミフル耐性A型ウイルスはタミフルが効かないだけで従来の病状を引き起こすだけでしかありませんが、新型ともなるとかなり厄介なことになります。

高病原性鳥インフルエンザA型（H５N１）が人に感染するタイプに変化する前に、従来型の人インフルエンザウイルスにタミフル耐性が出てきたことは、やはり今後のウイルス動向に注意すべきとの警告とみるべきなのでしょう。

☛参考ホームページサイト

国立感染症研究所感染情報センターのホームページ（http://idsc.nih.go.jp/index-j.html）

## (40)「C型肝炎ウイルスの話」と「狂牛病の話」　(2009 年 1 月 4 日)

明けましておめでとうございます。

今年もよろしくお願いいたたします。

### １） C型肝炎ウイルスの話

前々回のニュースではC型肝炎治療の話題を提供しましたし、某薬局のミニ学習会では現在「B型肝炎」を話題にしています。さらにこの 1 月にある富山県薬剤師会の研修会の話題では、「肝炎」が取り上げられています。そこで今回は、C型肝炎ウイルスにまつわる話題の提供です・・・・

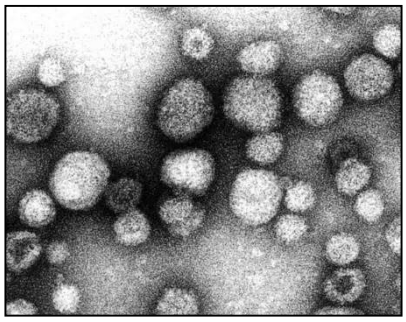
### 【ノンAノンB型肝炎】

私が新人薬剤師だった１９８０年代には、肝炎の原因ウイルスである A 型や B 型ウイルスは特定できており、電子顕微鏡でもその姿が確認されていました。特に B 型肝炎ウイルスに罹患すると慢性肝炎に移行し肝硬変、肝臓癌へと進行するので、B 型肝炎に対するワクチンや抗体が医薬品として登場することになりました。

しかし、A 型や B 型の肝炎ウイルスの血液検査をしてそれらの可能性を除外した事例でも、輸血後の重篤な肝炎を引き起こす事例の存在が分かってきました。それは A 型でも B 型でもないということから、非 A 非 B(ﾉﾝｴｰﾉﾝﾋﾞｰ)型肝炎と呼ばれていました。現在の C 型肝炎です。

### 【C型と名乗るまで】

当初は多分ウイルスが原因であろうという事でしたが、なかなかウイルス本体を見つけることが出来ませんでした。つまり電子顕微鏡で見ても、それらしき粒子はどこにも見つからなかったというのです。その存在が確認されたのは、その未知のウイルスが持っている遺伝子 RNA(普通は DNA ですが、このウイルスは RNA を遺伝子としています)の断片が血液中から見つかったことによります。１９８９年のことでした。進歩した科学技術と言ってもここまで来るには相当の時間と労力を要していました。以来、様々な研究がされ多くの情報が得られて、そのウイルスはC型と命名されて今日に至っていますが、今なおその粒子自体は確認されておらず、遺伝子工学的手法を用いて作成されたC型肝炎ウイルス**様**の電子顕微鏡写真でしか、そのウイルスの姿を確認できないそうです（写真)。



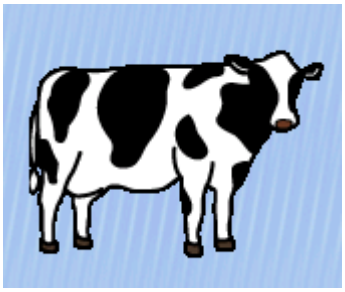
## ２）狂牛病の話

今年が丑年だからではないですが、ここから狂牛病の病原体の話になります。現在、狂牛病の病原体はウイルスではなく異常型プリオンという蛋白質ということになっています。蛋白質が自ら感染し増殖していくという蛋白質病原体説を唱えたスンタリー・プルシナーは１９９７年にノーベル賞を受賞しました。しかし、今なおこの説に異議を唱える学者も多いといわれています。つまり、狂牛病の病原体はあくまでもウイルスであり、その感染した結果として異常型プリオンがあるのであって、蛋白質が病原体のように振る舞うはずは無いというものです。

たとえば、先に書いたように、たまたま電子顕微鏡でも存在が確認できないＣ型ウイルスの例もあるではないか！というのです。一方でスモンの原因物質としてはキノホルムというのが現在での定説になっていますが、その原因が究明されるまではウイルスではないかと言われていた時期もありました。つまりスモンの場合はウイルス説が否定されています。

プリオン病とスモンではその病態は異なっていますが、科学研究の末端層にいる我々にとっては真相究明を待つしかないという意味では同じようなもので、ミクロの世界にはまだまだ未知な部分が存在しているようです。

そのような事も思い浮かべながら、薬剤師会の肝炎の研修会に参加するのも一興ではないかと思い記事としてみました。



参考図書：福岡伸一　「プリオン説はほんとうか？」ブルーバックス（２００７）

## (39)リウマトレックス服用患者へのインフルエンザワクチン投与　(2008年12月26日)

この時期としては話題が少し遅れていますが、１１月頃にリウマトレックスを服用している患者さんがインフルエンザワクチンを接種しても差し支えないか？という質問がありました。

**リウマトレックス**は自己免疫性疾患である関節リウマチ治療における強力な免疫抑制作用のある内服薬として知られていますが、添付文書上の重要な基本的注意には次のような記載があります。

> **免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと**

一方で**インフルエンザワクチン**の添付文書の相互作用の項目には、リウマトレックスがらみ(免疫抑制的な作用を持つ製剤)で次のような記載があります。

> **免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること**

ここでおさらいですが、リウマトレックスの注意書きにでてくる「生ワクチン」とインフルエンザワクチンのような「不活化ワクチン」はどのように違うのでしょうか？

### １）生ワクチンとは

毒性を弱めた病原体（ウイルスや細菌）で作られています。つまり、弱っていますが生きている病原体を使用します。そのため、液性免疫(γグロブリンなど)と細胞性免疫(細胞障害性 T 細胞など)の両方の免疫がワクチン接種を受けた側に獲得されます。一般に生ワクチンにより獲得された免疫はその力が強く、持続期間も長いと言われています。一方で、生きている病原体を使用するため免疫力の弱っている人に接種した場合には、その病原体の感染を増強し反って体の状態を悪化させる場合があります。

BCG ワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチンなどがこれに相当します。

### ２）不活化ワクチンとは

化学的処理により病原体を死滅させた状態のものを使用します。もしくは抗原性をもつ部分を取り出してそれをワクチンとしたものを言います。インフルエンザワクチンの場合は、商品名の語尾に HA がついています。この HA とはヘマアグルチニンの略で、インフルエンザウイルスの粒子表面についている蛋白質です。この蛋白質はウイルスの標的となる人の鼻粘膜などの細胞表面に存在するシアル酸と結合することにより、ウイルス粒子と人の細胞を結合させる働きがあります。シアル酸とは糖の１種で、細胞膜に埋め込まれた糖鎖のついた蛋白質の糖の一部として存在しています。

高等動物の細胞は細胞膜に存在する蛋白質が老化したり障害を受けて機能を失ったりするとそれを小さな膜で包んで細胞内に取り込み分解除去し、その代わりに新しい蛋白質を細胞膜に補給するという代謝を行っています。高等生物に備わった非常に有用なシステムなのですが、インフルエンザウイルスはこのシステムを利用してシアル酸に結合したまま糖蛋白質と一緒に細胞内にちゃっかりと入りこんできます。そして増殖を開始していきます・・・・

閑話休題。この HA は人にとっては異質な蛋白質なので抗原性があり、免疫系の攻撃の対象となりえ

ます。そこでインフルエンザワクチンではこのHA部分を化学的に処理して取り出し製品化しています。しかしウイルスの一部分を利用した製品のため液性免疫しか獲得できないと言われており、そのため免疫力や作用持続時間(接種2週間後から約5ヶ月程度)は生ワクチンより劣るとされています。

他の製剤としては、B型肝炎ウイルスワクチン、百日咳ワクチン、日本脳炎ワクチン等があります。

**3）以上のような知見のもとで最初に質問に戻ります**

①リウマトレックス服用中の患者さんはその作用機序からみて免疫能が落ちている可能性があり、インフルエンザワクチンHAを接種しても十分なHA成分に対する抗体を産生できないかもしれないということが分かります。ワクチンそのものに感染力はないので生ワクチンでみられる感染性の悪影響は無いと考えられます。

②ワクチン効果が十分に発揮できるかどうかはその患者さんの免疫力しだいと言えますが、免疫能が落ちているということは実際にインフルエンザウイルスに罹患した場合、治りも遅く症状もひどくなる可能性を秘めているわけですから、リウマトレックス服用患者さんはインフルエンザウイルスに対してハイリスク群の患者さんとも言えます。

③十分な抗体ができないかもしれませんが、インフルエンザワクチンを接種しておく意義はあるのではないでしょうか？

【　富士山の表と裏　もしくは　南側と北側　】

## (38)「C型慢性肝炎とエパデール」と「ＰｕｂＭｅｄの使い方」　(2008 年 12 月 22 日)

### 1）C型慢性肝炎の薬物治療にエパデールが併用される理由とは？

先日、ある薬剤師の方から質問がありました。C型肝炎の治療にインターフェロン(ペガシス®)と抗ウイルス剤（コペガス®）を併用する治療方法があります。その際にエパデールが併用される場合もあり、その目的は何か？というものです。

手持ちの書籍では判断がつかなかったのでインターネットで調べると、何かのブログに「貧血でエパデールを併用すればいいよ」という文章が出てきました。それ以上のことは分からなかったので、文献検索のＰｕｂＭｅｄを利用してEPA、anemia[貧血]、ribavirin のキーワードで検索すると4つの文献がヒットしてきました。この検索では文献のサマリーしか分かりませんが大まかなことはつかめます。質問の内容に合致すると思われる三つの文献を合わせると以下のようなことが見えてきました。

> C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法（ペグインターフェロンα製剤[ペガシス]とリバビリン[コペガス]の併用）によって**赤血球変形能が障害**を受けて**貧血状態**となり、リバビリンを減量せざるを得ない状態になるが(ペガシス添付文書に減量目安記載あり)、EPA製剤を1日1800mg併用すると赤血球の変形能への障害が回避されてリバビリンの正規の投与量が維持できる。
>
> 赤血球の変形能の障害はリバビリンによる**赤血球膜への酸化的な障害**によるものであり、**EPAは抗酸化作用を有している**のでリバビリンの障害を防御することができる。
>
> さらに効果確認には二重盲検試験が必要であるとの記載もあるので、これらの報告のエビデンスはそれほど高いものではないであろう。

【検索文献名】いずれも英語の文献ですが筆者は日本人です。

Intervirology. 2007;50(6):439-46. Epub 2008 Feb 4

J Physiol Sci. 2007 Feb;57(1):43-9. Epub 2007 Jan 6.

Int J Mol Med. 2003 Jun;11(6):729-32.

### 2）文献検索ＰｕｂＭｅｄの最も簡単な使い方

先の文献検索の使い方についてはご存知の方もおられると思いますが、前例を参考にして使い方を見てみましょう。ちなみに作業はすべて英語ですので、探したいキーワードは予め和英辞典などでスペルを確認しておきましょう。

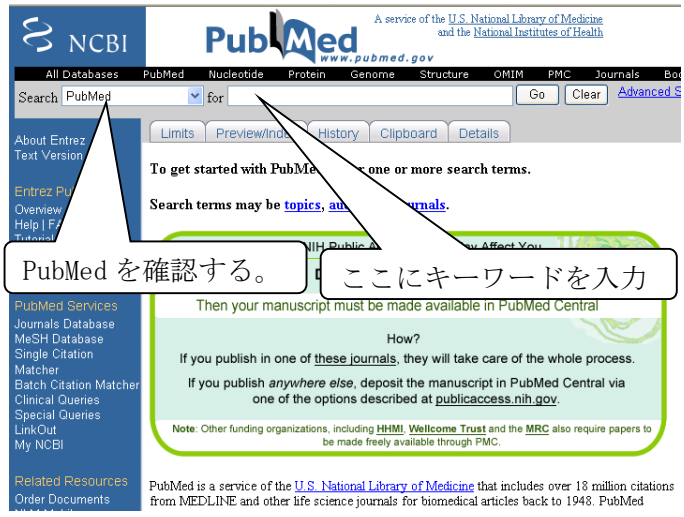
①まず、下記のＰｕｂＭｅｄのインターネットサイトへ進みます（無料）。

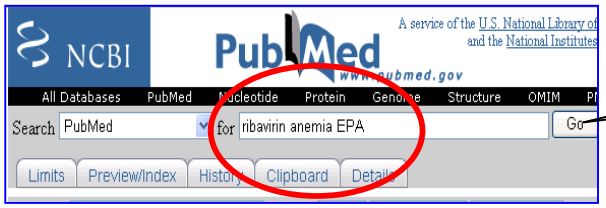
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed

ここに入ると次ページのような右上の画面が出てきます。

②Search が PubMed になっていることを確認してから、for の欄にキーワードを入力していきます。

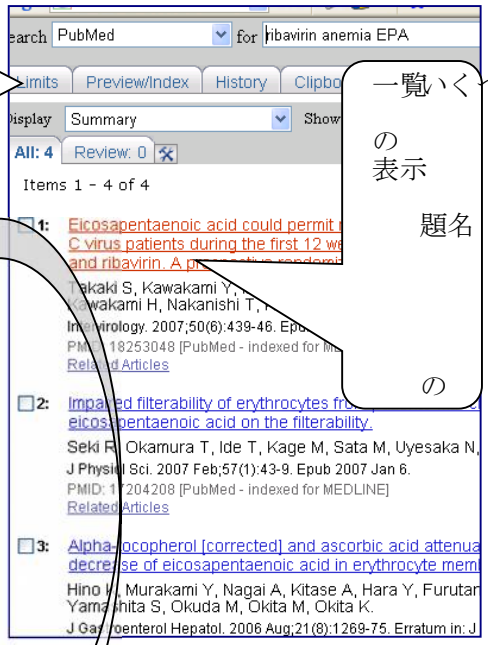
③ここではリバビリンの貧血にＥＰＡが効くかということを調べますので、キーワードに「ribavirin」「anemia 」「ＥＰＡ」を選び、それを入力します。さらにＧｏをクリックします。






キーワード入力後 Go をクリックする。

④画面にキーワードを含む文献の題名と著者名の一覧が出てきます。




一覧 いくつかの の 表示 題名 著者名 の

⑤自分の調べたい内容と思った文献の題名の部分をクリックするとサマリー部分が表示されます。

⑥サマリーに書かれている内容をチェックしてください。

本文が見たい場合は、大学の図書館などへ行って確認しましょう。英語訳が苦手な方は翻訳サイトを利用してみてください。

⇒http://honyaku.yahoo.co.jp/　英文部分をコピーして貼り付けて所定のボタンをクリックすると日本語訳が出てきます(但しトンでもない訳仕方になることが多いので参考程度に)

**Eicosapentaenoic acid could permit maintenance of the original ribavirin dose in chronic hepatitis C virus patients during the first 12 weeks of combination therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin. A prospective randomized controlled trial.**

Takaki S, Kawakami Y, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Nakanishi T, Kitamoto M, Moriya T, Satoh K, Chayama K.

Department of Medicine and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of eicosapentaenoic acid (EPA) against ribavirin (RBV)-associated hemolytic anemia during the first 12 weeks in chronic hepatitis C virus (HCV) combination therapy. METHODS: This study was a prospective open-label, randomized controlled trial. 100 HCV patients were randomized to either the EPA group (n = 49) or non-EPA group (n = 51) who received combination therapy with or without EPA. We compared the changes in hemoglobin level and RBV plasma concentrations at week 12 in each group with RBV dose reduction rate and performed multivariate analysis to identify independent variables associated with RBV dose reduction. RESULTS: 8 patients (17%) in the EPA group and 20 patients (29%) in the non-EPA group required RBV dose reduction, respectively. The cumulative RBV reduction rate was significantly lower in the EPA group than in the non-EPA group (p = 0.017), while the decrease of hemoglobin and RBV plasma concentrations from baseline was not significantly different. However, in the multivariate analysis, treatment with EPA showed significant variables for the reduction of RBV dose (odds ratio 3.235, p = 0.023). CONCLUSION: EPA could prevent the RBV dose reduction during the first 12 weeks in combination therapy, although further large-scale double-blind randomized controlled trials are required. (c) 2008 S. Karger AG, Basel

## (37) ステロイド軟膏の適量　(2008 年 12 月 3 日)

☛改訂版を９１号に掲載

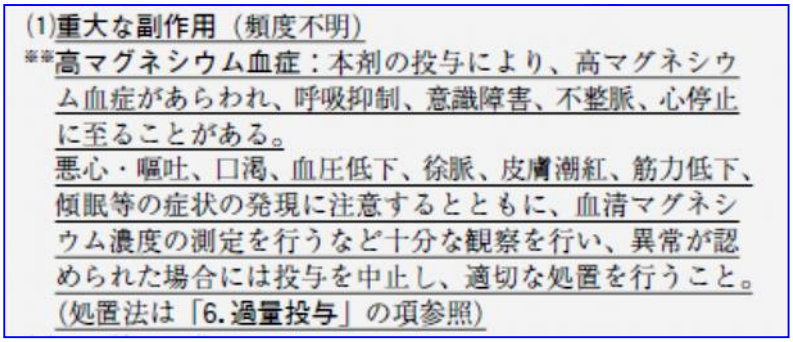
## (36) たかがカマ？されどカマ　(2008 年 12 月 1 日)

カマとは酸化マグネシウムの略称で緩下剤や制酸剤として広く使用されている薬剤で、平成１７年における年間推定使用患者数は約４５００万人に登るとされている非常にポピュラーな薬です。

先日公表された【医薬品・医療機器等安全性情報 No２５２】では、高マグネシウム血症による死亡例が２例報告されていました。

平成１７年４月～平成２０年８月までの副作用調査において、カマとの因果関係が否定できない高マグネシウム血症の症例は１５例報告されており、死亡例はそのうちの２例となります。

単純な処方例でどのような服薬指導が可能でどのような薬歴が書けるかという薬歴の学習会のテーマの材料に使用したのがカマ単独処方例でした（☛PASkaraNews３１号をご覧ください）。その当時利用した添付文書の内容には「腎障害患者は高マグネシウム血症になりやすいので注意」などの使用上の注意がありましたが、目立つようなものではありませんでした。しかし、新しい添付文書では高マグネシウム血症用に重大な副作用の項目が新たに設置され、その初期症状まで詳細に記載されるようになっています(下記)。



(1)重大な副作用（頻度不明）

**高マグネシウム血症：本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。
悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（処置法は「6.過量投与」の項参照）

便秘症の患者さんに結構漫然と長期に渡って使用されている薬剤で、処方医も看護に当たる人も意外と見落としがちの副作用であるかもしれません。ある薬局の薬剤師が担当している老人施設の担当者にカマ単独処方の薬歴学習会をした内容(腎障害における高マグネシウム血症などの情報)を伝えたところ、非常にびっくりして今後注意しますとのコメントを頂いたと言っていましたが、今回の報告も薬というのは功罪併せ持つ諸刃の剣であることを改めて感じさせた内容であるかと思います。

この記事で心配される患者さんも当然出てくるはずですが、どのような場合に起こるのかをしっかり我々が把握して適切な助言を患者さんにする必要があります。

そこで【カマ】のおさらいをしておきましょう。

**適応**：アルカリ化剤として制酸作用ならびに尿路結石予防や緩下作用による便秘症に用います。

**用量**：制酸作用の場合は１日０．５～１．０ｇ、尿路結石予防には１日０．２～０．６ｇ、便秘症には１日２ｇというのが添付文書上の記載です。

**作用機序**：（下剤として説明）

**酸化マグネシウム**自体は難溶性物質で、そのままではほとんど吸収されません。まず胃酸によって**塩化マグネシウム**となります。（ＭｇＯ＋２ＨＣｌ⇒$MgCl_2$＋$H_2O$）

**塩化マグネシウム**は豆腐を作る際のニガリ成分としても知られているように蛋白質を凝集する作用がありますが、水によく溶ける物質でもあります。**マグネシウム**はこの形になった時に消化管か

ら血液中に吸収されることになります。吸収部位は主に小腸からとされています。

話が前後しましたが、腸管に移った塩化マグネシウムは一部のマグネシウムが吸収されると共に腸内のアルカリによって再び**難溶性**の**炭酸マグネシウム**に変化します。

$MgCl_2 + 2NaHCO_3 \Rightarrow MgCO_3 + H_2O + CO_2 + 2NaCl$

**浸透圧の原理**によって腸内に残ったままの**炭酸マグネシウム**は**腸壁から水分**を腸管内に引き込みます。この水分によって硬くなった便が柔らかくなり、**便秘状態を改善**するというのがカマの下剤としての作用機序になります。

**吸収されたマグネシウムの作用：**

マグネシウムイオンは種々の生体内における**酵素反応における活性化因子**として働きます。またアミノ酸活性化や蛋白質合成に関与し、さらに神経・筋系が正常に保たれるのに必須な成分でもあります。体内に存在するマグネシウムの６０％が骨に存在し、２５％が筋肉、残りが他の組織に分布し、**血漿中のマグネシウム量は1%弱**に過ぎません。血清中のマグネシウムイオン濃度はほぼ一定を保っており 1.8～2.5mg/dL（1.5～2.1mEq/L）です。☛今回報告のあった死亡例での血中マグネシウム濃度は 17mg/ｄL でした。

臨床上の効果としては**血圧を下げる作用、LDLコレステロールを低下させる作用、カリウムイオンと協調して心臓のリズムを調整する作用、足の痙攣を改善する作用**などが知られています。

心臓への作用では、作用機序は不明ですが、心臓の**Na/K-ATPase、ナトリウムチャネル、ある種のカリウムチャネル、カルシウムチャンネル**に影響を与え抗不整脈作用を示すとされています。

**マグネシウムイオンの排泄：**

腎臓で排泄されます。糸球体でろ過されたマグネシウムイオンは尿細管の上行脚部分で排泄された量の 85～95%が再吸収されます。

☛**マグネシウムイオンの排泄は腎臓**で行われるわけですから、**腎機能に障害**を持っている患者さんの場合には、カマを長期間に渡って**血液検査もすることなく漫然**と使用していますと、いつのまにか高マグネシウム血症を引き起こし、前述のマグネシウムの作用が強く出てしまい、心臓へも悪影響を及ぼすという結果になりかねないわけです。

☛**高齢者の場合**は特に**腎機能が低下**している場合が多いというのが一般的な考えですから注意する必要があるわけです。

【参考資料】

カッツング薬理学（丸善）
臨床検査サブノート（南山堂）
薬物学(南山堂)

## (35)「一文字監査」と「拮抗薬と遮断薬」と「ＰＣＲ」　(2008 年 11 月 20 日)

### （１）一文字監査

全国展開のチェーン薬局でアイン薬局というのがあるのですが、そこでルール化されている「一文字監査」という監査方式があります。一見誰でもがやっていそうな当り前の行為なのですが、それを**敢えてルール化**している所が多くの薬剤師を抱える薬局会社のポリシーという所でしょうか。

**意識的に**行うと少なくとも **PTP 包装品監査**には結構有用ではないかと思います。

私もたまに入る現場（←たまになので過誤が最も怖いのです）での監査や自己監査する際に利用させてもらっており大変重宝しています。既にｱｲﾝﾌｧｰﾏｼｰｽﾞ社が出版したﾊﾟｰﾌｪｸﾄﾏﾆｭｱﾙという本に公表されている事例なのでここで紹介しておきます。

【一文字監査の手順】

① まずヒートシールの耳の部分を処方箋の該当薬品名に合わせます。

② 処方箋の薬品名の一文字目とヒートシールの耳の薬品名の一文字目が合致しているか確認します。

③ ヒートシールを横にずらして眼で追いながら１文字ずつ対応させ確認します。

①　②　③

【外用薬も同様に】

【耳文字がアルファベットでも付け合せてみる】

※いくら間違えない工夫を凝らしたり、素晴らしい監査システムを導入しても実際に調剤や監査をする人の目が節穴になっていては意味がありません。最終的には個々の注意力が過誤を防ぐことになることは忘れてはならないと言えます。

### （２）拮抗薬と遮断薬

大学で教授をやっている友人から質問がありました。同じ薬剤の薬効分類を○○拮抗薬と呼んだり、○○遮断薬と呼んだりしているが同じ意味で使ってよいものだろうか？というのです。私は薬理学の専門でもないし彼も薬理学の専門ではないので言葉に窮したのですが。以前、ブロプレスなどのアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬のことを ARB と呼んでいるのは何故か？ということを調べたことがありまし

た。拮抗薬を英語訳すると antagonist（アンタゴニスト）ですから、さしずめ ARA(angiotensin receptor antagonist)となるのではないか？であればARBのBは一体何の略なのか？実はARBとはangiotensin receptor blocker の略だったのです。ARB の B とはブロッカー(blocker)の略で、この用語はベーターブロッカーなどで良く知られていて日本語訳ではベーター遮断薬と言われています。つまり拮抗薬と遮断薬はまったく同じ意味で使用されているようなのです。

印象として拮抗薬は相手を阻害する作用が温和で、遮断薬は相手を阻害する作用が激烈というイメージを私の友人も持っていたようなので、これは薬理学業界の言葉の氾濫で統一すべきではないかと憤慨したという結末だったのですが、ここで私の勝手な解釈を披露してみます。

**拮抗薬**～拮抗作用とは本来の刺激物質 A と薬剤 B があったとして、A と B が受容体に対して競争して結合するという状態。イス取りゲームで言えば、一つのイスを２人で奪い合うようなイメージです。B が受容体に結合して刺激作用（アゴニスト）を与えるのか遮断作用（アンタゴニスト）を与えるのかは二の次で、とにかく受容体上で奪い合いをするという動きとしてとらえた言葉が拮抗薬。

**遮断薬**～刺激物質 A に対して薬剤 B が受容体に結合することで本来作動すべき一連の流れを途中で途絶させてしまう薬のこと。つまり薬剤がどのような作用をもたらすかという作用の結果を表わす立場からの言葉が遮断薬。先のイス取りゲームで言えば、B がイスを先取りし座ったらイスがぶっ壊れてしまったという現象でしょうか。つまり、拮抗薬の方が意味が広いと解釈できます・・（本当かなあ？）

**（３）ＰＣＲとは**

２００３年４月に人間の DNA の塩基配列がすべて解明され発表されました。ＤＮＡとは遺伝子その物であり、また DNA は核酸と呼ばれる物質で A、T、G、C の四つの略号で表わせる塩基とデオキシリボースと燐酸の並びですが、RNA を介して最終的には人間に不可欠な蛋白質を合成する基になる物質でもあります。

人間に不可欠な蛋白質が欠損している病気ではその蛋白質を補給する必要があるわけですが、その目的の蛋白質を直接多量に合成する程には科学は進歩していません。そこで考えだされたのが大腸菌や培養細胞の中に目的とする蛋白質の情報も持つ DNA を組み込んで目的とする蛋白質を合成する方法です。いわゆる遺伝子工学による技法ということになります。これらの技術によって多数の蛋白質の医薬品が世の中に出ているのはご存知の通りです。

では、この目的とする DNA はどこからどれだけ持ってくれよいのか？が問題となってきます。現実には三十億個にも及ぶ人のＤＮＡ塩基の並びから目的とする千個程度の塩基の並びを見つけ出さなければなりませんし、さらに犯罪捜査や血縁関係判定で出てくる DNA 鑑定では十億個以上の DNA 断片(コピー)が必要ですし、遺伝子工学利用の合成にも数多くの DNA 断片が必要になります。そのＤＮＡ断片をどうやって作成するが問題になります。

そこで登場するのがポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction 略して PCR)という方法です。この方法を利用すると目的とする蛋白質の DNA 断片だけを短時間で大量に生成することができるのです【次号へ続く】

**☛実は次号へ続かず、２９５号（ＰＣＲ）にまで飛びます。**

## (34)「分割投与に関して」と「2008 年時における四年制薬学部生」　(2008 年 11 月 12 日)

### （１）分割投与に関して

今年の調剤報酬改定で、従来からあった分割投与の目的の他にジェネリック医薬品の使用促進のためのお試し期間用として分割投与が加味されました。従来からの分割投与とは少し取り扱いが異なるため少なからず現場で混乱を招いているという相談もあったのでまとめてみました。

分割調剤とは下記の目的に応じて、指定された投与日数を分割して調剤をすることで、再度患者さんに来局してもらい薬を手渡すことです。

**【目的】**

分割して調剤する目的としては①薬剤の品質確保と②後発医薬品の利用推進があります。

①品質確保　～　長期処方例で薬品の長期保存に困難さがある場合やその他理由がある場合

②後発医薬品の利用促進　～　後発医薬品への変更時に患者希望があった場合。お試し使用。

**【処方日数のルール】**

◇分割した場合であっても、総量は処方せんに記載された用量（内服；日数）を超えてはいけません。

◇第２回目以降の調剤日数は次のような制限があります(保険薬局業務指針 2008 年 73p より)。

「(処方せん上の日数＋使用期間の日数）－（初回調剤日と次回の間隔日数)」を超えてはならない

☞業務指針の Q&A では処方日を計算に入れず調剤日で計算しており分かりにくいので、全体の調剤できる日数を次回診察にくる上限日などと読み替えると

次回患者が医師に受診するべき日＝処方日＋(処方箋上の日数＋使用期間) となります。

☞これから下記の式が導きだせます。

**2回目時の残日数　＝　処方日　＋（処方箋上の日数＋使用期間）－　2回目処方箋持参日**

※以下の事例について考えてみます。

４月３日に１０日分の処方せん交付(使用期間４日間)され、
４月４日に５日分を調剤して薬剤交付したとします。
従って、残りの調剤日数は５日分となります。

☛次回受診すべき日＝4 月 3 日＋(10 日＋4 日)＝4 月 17 日(☞この日に薬局に来ても０日投与)

①４月１０日に来局の場合

二回目の日数＝4 月 3 日＋(10 日＋4 日)－4 月 10 日＝７日

計算上の残日数５日分は越えられないので 5 日分の調剤となります。

②４月１３日に来局の場合

二回目の日数＝4 月 3 日＋(10 日＋4 日)－4 月 13 日＝4 日

13 日に来ると全体で 4 月 17 日をオーバーするので 4 日分のみ

③４月１７日に来局の場合

二回目の日数＝4 月 3 日＋(10 日＋4 日)－4 月 17 日＝０日

投与日数はゼロで受診すべき日ですよという意味になる。

◇分割後に残った日数分をフルに調剤するための次回来局日の算出方法

**次回調剤日＝処方日＋(処方箋上の日数＋4日)－計算上の残日数**

上記例ですと　４月３日＋（10 日間＋４日間）－5 日間＝４月 12 日

4 月 12 日(当日含む)までに来局してもらえれば残りの日数分を全てお渡しできます。

**【算定ルール】**

◇調剤基本料

①品質確保等のための分割調剤　～二回目以降、１分割ごとに５点を算定できる。
但し、二回目が他薬局の場合は通常の調剤基本料(40 点)を算定する。
②後発医薬品利用促進の分割調剤～二回目のみ５点を算定できる。

◇薬学管理料

①品質確保等のための分割調剤　～二回目以降については、薬学管理料のどの項目も算定できない。
②後発医薬品利用促進の分割調剤～二回目であっても薬歴管理指導料、薬剤情報提供料(手帳)、後期高齢者薬歴管理指導料については算定できる。それ以外の薬学管理料の項目は算定できない。

**【分割調剤済みの処方箋の取り扱い】**

処方箋に薬剤師法第２６条に規定する事項（調剤量、記名押印、薬局名称・所在地）および分割理由等必要な事項を記入し、調剤録を作成した後、当該処方箋を患者に返却する（⇒処方箋をコピーしておく方がよい)。記入する欄は調剤済みになった時の記載のことを考慮して備考欄でよいと思われます。

処方箋の記載に関する法令は下記のとおりです。

**【薬剤師法】**

**第二十六条**　薬剤師は調剤したときは、その処方せんに、調剤済みの旨(その調剤によつて、当該処方せんが調剤済みとならなかつたときは、調剤量)、調剤年月日その他厚生労働省令で定める事項を記入し、かつ、記名押印し、又は署名しなければならない。

**【薬剤師法施行規則】**

**第十五条**　法第二十六条の規定により処方せんに記入しなければならない事項は、調剤済みの旨又は調剤量及び調剤年月日のほか、次のとおりとする。

一　調剤した薬局又は病院若しくは診療所若しくは飼育動物診療施設の名称及び所在地

二　法第二十三条第二項の規定により医師、歯科医師又は獣医師の同意を得て処方せんに記載された医薬品を変更して調剤した場合には、その変更の内容

三　法第二十四条の規定により医師、歯科医師又は獣医師に疑わしい点を確かめた場合には、その回答の内容

## （２）医療薬剤学の講義終了

今年も富山大学薬学部の医療薬剤学を三週にわたり講義をしてきました。今年は例年通り三年生対象でしたが、初の六年制の三年生でした。実は六年制と言っても新四年制 50 名と新六年制 55 名の混成授業でして、私に課せられた課題は保険薬局薬剤師の立場から医療薬剤学を語るもので、薬剤師を取り巻く仕事が中心になります。一方では薬剤師を目指す六年制、一方では薬剤師になれない四年制がいるのに同じ場で薬剤師とはどうあるべきでどう進んで行くかという話では学生の授業に対するモチベーションが異なり、混在させるのはよくないのではないか？と思ったりもしました。実はこの医療薬剤学は両方の学制にとって必須授業なのです。今後の課題かもしれませんが四年制には選択授業が良いのかもしれません。もっとも今の三年生は１０名程度が六年制へ編入されるとも聞いていますし、また大学院を出てからか途中かは分かりませんが実務実習を受ければ薬剤師国家試験の受験資格を与えられるとも聞きました。将来的にはそれもできなくなるのでしょうが、今の学生にとってはまだ道は開けていると言ったところでしょうか。

ちなみにあだちＰＡＳ企画専用ＨＰをリニューアルしました（www.adachipas.com)。パスからニュースのバックナンバーもみることができます。

## (33)日本薬剤師会学術大会２００８年参加報告　(2008年10月28日)

今年の日本薬剤師会の学術大会は 10 月 12 日 13 日の二日間に渡り宮崎県で開催されました。今回はその参加報告の形にいたします。

### 1)心腎連関を指標としたARBによる治療戦略(ランチョンセミナー)

福岡大学医学部心臓・血管内科准教授　三浦伸一郎

### ＄1. 心臓と腎臓は連動して病状を悪化させる

「心腎連関」とは、腎機能が低下するとそれに関連して心臓が悪化したり、逆に心臓が悪化すると腎臓機能が低下したりするという関係を表わす言葉であり、心臓と腎臓が連動して病状の悪化を招いていくと言われています。この連関は直接に連動するのではなく、心臓が原因で高血圧になる場合は高血圧が腎臓機能を悪化したり、腎機能低下により高血圧になることで心臓へも悪影響がでるというように間に何らかの要因が介在しています。

その連関をストップさせるには、ＡＣＥ阻害剤ではなく、ARB と呼ばれるアンジオテンシンⅡ-１受容体拮抗薬が有効とされています。

### ＄2. 腎臓の悪化が心血管系の死亡率を上げる

腎機能悪化を正常、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、腎不全・透析と段階的に並べると、それぞれの段階から次の段階へ進行する率は２%、２．８%、２．３%とほぼ同じ率で悪化していきます。一方で、各腎機能低下段階における心・血管系による死亡率は１．４%、３%、４．６%、１９．２%となっており、腎機能の悪化率以上に心・血管系での死亡率が高くなっています。

このことが腎臓保護作用のある薬剤が積極的に併用される理由になっている。

### ＄3. 臓器保護作用はARBが優る

左室肥大抑制作用についての調査結果報告を例にあげ、以下の効果順が示されていました。

利尿薬＜β遮断薬(*)＜Ca 拮抗薬(#)＜ACE 阻害薬(*)＜ARB(#)　　(*、#間同士で有意差あり)

つまり、ARB が有用であるとし、他にも心不全、冠動脈形成術後、DM 性腎障害などへの ARB が有用であるとのデータが示されていました。

ARB は全身的には血圧を下げるという作用、局所的には臓器保護という他の降圧剤に見られない特徴を有しているので、心腎連関という負のスパイラルを断つ薬剤として有用であると結論づけ、それが何故、医師は ACE 阻害薬よりもあえて高い薬剤 ARB を使うかという問いに対する答えになっているとしていました。

但し、スライドに示された内容は ARB とプラセボ、ARB とカルシウム拮抗剤という比較が多く、臓器保護において ARB が ACE 阻害薬より優るという根拠には乏しいものを感じました。

### ＄4. ARBは6種類

今年 6 月に薬価収載をされたイルベサルタンを含めて現在６種類が発売されています。(　)内は商品名です。いくつかの効果に対する比較例を上げられていましたが、結論的には６種類の間での差はまだ出せていないということでした。「アディポネクチンへの作用(ｲﾝﾍﾞｻﾙﾀﾝ>ﾛｻﾙﾀﾝ)、PPARγへの作用(ｲﾝﾍﾞｻﾙﾀﾝ＞)、左心室肥大(ﾊﾞﾙｻﾙﾀﾝ＞ﾛｻﾙﾀﾝ)、NO 産生(ﾊﾞﾙｻﾙﾀﾝ>ﾛｻﾙﾀﾝ)など」

| 薬品名 | 常用量 | 適応 | 薬価収載 | 薬価 |
|---|---|---|---|---|
| ロサルタン(ﾆｭｰﾛﾀﾝ) | 1日1回 25~50mg、100mg 迄 | 高血圧、Ⅱ型糖尿病(Ⅱ型)腎症 | 1998年 | 25mg 錠：88円 |
| カンデサルタン(ﾌﾞﾛﾌﾟﾚｽ) | 1日1回 4~8mg、12mg 迄 | 高血圧、腎実質性高血圧、慢性 | 1999年 | 4mg 錠：83.3円 |

| 薬品名 | 常用量 | 適応 | 薬価収載 | 薬価 |
|---|---|---|---|---|
| | | 心不全 | | |
| バルサルタン<br>(ﾃﾞｨｵﾊﾞﾝ) | 1日1回40~80mg、160mg 迄 | 高血圧 | 2000年 | 40mg錠：72.3円 |
| オルメサルタン<br>(ｵﾙﾒﾃｯｸ) | 1日1回10~20mg、40mg 迄 | 高血圧 | 2004年 | 10mg錠：80.5円 |
| テルミサルタン<br>(ﾐｶﾙﾃﾞｨｽ) | 1日1回20~40mg、80mg 迄 | 高血圧 | 2004年 | 20mg錠：81.2円 |
| イルベサルタン<br>(ｱﾊﾞﾌﾟﾛ、ｲﾙﾍﾞﾀﾝ) | 1日1回50~100mg、200mg 迄 | 高血圧 | 2008年 | 50mg錠：80.1円 |

## 2)分科会「医療安全管理への取り組み」

### 基調講演「医療安全における薬剤師の役割」土屋文人(東京医科歯科大歯学部附属病院)

◆昨年２００７年に施行された改正医療法ならびに改正薬事法によりすべての医療機関および薬局に対して医療安全管理体制をはかることが法的に定められました。基本的な概念は H14.4 医療安全推進総合対策、H17 今後の医療安全対策に定めたものと同じとされています。。

◆そこでは薬を使用する側の立場（患者や医療従事者）にたった安全性の追求を求めており、製薬企業に対して販売名の変更やラベル表示などの変更指示が政府よってなされ実施されている。これらは医薬品を物の面からとらえた「物の安全」の重要性を示したものである。最近、名称変更やラベル表示変更の多いのはこの影響になります。

◆さらに医療現場での薬の使用の安全の観点からみて、薬剤師の役割は極めて重要なものがあると述べています。その法的根拠の一つとして薬剤師法第２４条が挙げられました。

◆薬剤師法２４条では“疑わしい処方があった場合、疑義照会をした上でなければ調剤は禁止する”としています。この法律は薬剤師以外の医療職は医師の指示の下で動く形式ですが、薬剤師はその医師の指示に対して逆らうことが法的に保証された職業であることを示しています。つまり疑義照会の業務は薬剤師が薬の専門家としての果たすべき責務を法的に義務付けたものになります。

◆土屋氏の薬剤師のセーフティマネージャとしての役割の考えとして、ナースにある一定の処方権を与える話が出た時に一部の薬剤師は薬剤師にこそ処方権を認めるべきであるとの見解を出しているが果たしてそうであろうか？というものがあります。薬剤師が処方したものを一体誰がチェックできるのだろうか？自分自身でチェックするのは薬剤師法第２４条の意図に反することになります。ナースが処方をした内容を薬の専門家としての薬剤師がチェックするシステムにしておけば、そして薬剤師がセーフティマネージャーとして役割を全うするのであれば薬剤師は処方権を持つ必要がないというのが土屋氏の考え方でした。

◆さて薬剤師の役割は極めて重要だと述べていますが、それは薬剤師個人の力量というよりも、薬剤師間の連携によりもたらされるものも大きいとしています。

◆ここで認識するべきは薬剤師の一般的な特徴として、白か黒かどちらかを決めたがる傾向があることであるとの見解を土屋氏は述べています。この性格は安全性をチェックする立場で考えると大切な性格かもしれませんが、実際の医療には白も有れば黒もあり、中間の様々なグラデーションをしたグレーもあることを認識しておく必要があります。

例えば薬剤師は添付文書に書いてある内容と違うと目くじらを立てても医者はその患者にはその

やり方が最もベストなやり方であると言ってきかないという事例は現実にあるので、それを理解した上での安全性チェックカーでなければいけない。時には柔軟な解釈も導入して行くようにすべきであろうと述べています。

◆ここで思考の柔軟性の例題が提起されました。一円玉は丸いですか？と言う質問に「丸い」と答える人は固定観念に縛られています。「丸くも見えれば四角にも見えます」と答える人は柔軟な発想や見方ができる人です。丸く見える側から 90 度回転した位置から見ると１円玉は四角に見えます。さらに発展させて直径の長さを知っていれば定規替わりに使えるし、重さを知っていれば分銅の代わりにも使えるという発想ができれば申し分ない。「四角にしか見えない」とだけ主張する人はただのへそ曲がりでこれはいただけない。

◆話を元に戻して薬剤師が連携するとはどういうことかというと、医療機関間、医療機関と保険薬局間での薬剤師同士の連携です。これを薬薬連携というが薬物療法を受けている患者に対して、外来であれ入院であれ常に薬剤師が薬物療法に密接に関与するために、情報共有をおこなうことであり、それは疑義照会、入院中の薬物療法、外来患者の服用状況、調剤情報など様々な形で情報を共有することにあります。

◆情報共有化のための文書の雛型は既に作製してあるが、その項目や内容をすべて埋め尽くす必要は無論なく、極端な話、担当患者氏名と担当者氏名と連絡先のみの記載であってもよいと考える。要はどの薬剤師と連絡を取れれば端的に情報を入手できるかが重要なことなのであるから。まずはそこから初めて行きましょう。内容の充実はそれからでも遅くないわけだから。

◆施設間の情報共有に対して、よく個人情報保護法を挙げて来る薬剤師がいます。薬薬連携は医療安全管理の一環であり改正医療法という法律に基づいて行われるわけですから、個人情報保護法という法対法の兼ね合いと言えます。しかし、問題は患者さんの命にも関わることですから、どちらの法律を優先すべきかは考えれば分かるはずです。個人情報保護法を楯にして出来ないという施設や薬剤師がいたとしたら、それは自分達が単にやりたくないからの弁明に過ぎないと土屋氏は言います。

## 3)後発医薬品の適正使用に向けて

**基調講演「後発医薬品の普及と薬剤師の役割」**増原慶壮（聖マリアンナ医科大学病院薬剤部）

増原氏は後発医薬品使用促進者として各地で講演をしておられます。二年ほど前にも富山県薬剤師会・病院薬剤師会合同講演の演者として後発医薬品使用推進の話をしておられました。彼曰く、私の講演もこれで最後にさせて欲しいという位の講演数のようです。要するに９７年以降発売された後発医薬品については厚生労働省が定めたガイドラインをクリアした薬品ばかりであり、また従来品の再審査も終了したので十分に臨床で使えるものばかりだから、後発品はダメだとか信頼できないという論議は少なくとも薬剤師の中では止めましょう。ジェネリックに対する無意味な不安を払拭してあげるのが薬剤師の役割であり、後発品使用に向けて医療関係者を説得しましょう。というものでした。

**◆ジェネリック薬で臨床試験を義務付けられていないのは**

物質として同じものであれば、一般毒性試験など基礎的な試験も当然同じである。違うのは製剤化によって生じる違いだけである。従って製剤化によって生じる有効性と安全性の問題をクリアできればよい。つまり内服薬と静注用製剤は以下のことが保証されれば臨床試験をやらなくても同等と評価できる。

内服薬：血中濃度での比較、溶出試験での比較で先発薬と同等であれば臨床効果も担保される。

注射薬(静脈注)：規格試験、安定性試験に問題がなければ臨床効果も担保される。

**◆ばらつきを問題にする医療関係者**

血中濃度のバラツキを薬物の製剤としてのバラツキとして偏った見方をする傾向があるが、薬を服用する人間の個体差による所が大きいことに注意すべきであって、問題を取り違えないようにしたい。

**◆後発医薬品メーカーの情報提供の無さ・少なさについて**

欧米ではジェネリック薬の専門 MR というのはいない。何故なら同一成分に関する情報提供は不要だからである。ジェネリック薬とは何年も医師や薬剤師が扱ってきた成分と同じ成分の薬なのだから、新たにジェネリック薬で情報が必要となるはずはない。情報が必要というのであれば、それこそそこに薬剤師が GE メーカーの代わりとなって情報提供すべき存在なのである。

MR 一人に１年間にかかる経費は給料と仕事に関わる諸経費を入れて２０００万円と言われている。MR の人数は日本では５６，１００人と言われている。単純に言えば１兆１２２０億円が MR を維持するために使用されている（ちなみに 2005 年１月集計では MR 専攻別比率は**文系 51.7%、**薬学以外の理系 26.2%、**薬剤師 16.3%**）。人数としては半分位に減らすべきで、それで５０００億円が浮いてそれを医療に還元できるようにすべき。また ARB の市場は年 4,000 万円にものぼる。この分野でもより安い ACE 阻害剤を使うべきで、空咳など都合の悪い患者に対してＡＲＢを使うべきである。

## 4)ポスター関連編

**＜在宅医療関連＞**

終末期医療を含む在宅治療への関与の状況報告や問題点を提起した発表が多くなってきている印象があります。しかしまだまだ在宅医療における薬剤師の役割などが医療スタッフ、介護職員、そして患者にも理解が行き届いていない現状もあるようです。それは１９９０年代始めのころ病院の調剤所にこもって仕事をしていた薬剤師が病棟に出て行ったころに似ているような気がしました。

**在宅での終末期における薬剤師の関わり**（ぼうしや薬局大手前店）

概ね患者さんの理解を得られて指導などができたとのことでしたが、以下の点を指摘。病院を強制的に退院させられた患者さんの場合は医療者への信頼度も低く薬剤師への認識も薄い傾向があった。終末期になって医師や看護婦以外の人に家の中に入って欲しくなかったという家族心情もあった。在宅から最後の入院に至った場合の薬の情報が病院でうまく活用されていない印象あり(薬薬連携が病院側で理解されていない問題)

**グループホームにおける薬の適正な使用と管理**（たけの薬局）

グループホームの薬剤管理では、内服薬より外用薬の管理が見落とされがちになっており以下の点が指摘された。**期限切れの薬剤の存在。以前使用した薬剤と現在使用中の薬剤が混在している。外用薬の保管場所がバラバラ、誰の薬か分からなくなっている。使用方法がスタッフによってまちまちになっている。**これらの問題に対してグループホーム職員への勉強会の実施、残薬整理、期限キレ薬剤の廃棄、外用薬保管箱の設置など普段薬局で講じているノウハウなどを導入して医薬品管理の向上に介入。⇒グループホームでの薬剤管理アプローチとして薬局側のひとつの切り口になるのではないだろうか

**無菌調剤ならびに在宅医療への取り組み**（すずらん薬局大手町店）

無菌調剤を実施している薬局でテーマは退院時カンファレンスへの参加だったが、別の質問をしてみた。無菌調剤にかかる時間、頻度などである。現在、二名の対象患者に対して実施。毎日は実施しておらず、週二回（つまり注射は毎日なので３日分と４日分を調製して持って行く）実施しており、週二回配達する。ビタミン剤など経時劣化するようなものは当日使うものにしか入れない(二日分しか投与しない)。ディスポタイプのビタミン剤で対応する。最近はビタミン剤を含めた三室バッグ製剤

もあるのでそれを利用するなどして対応している。午後に薬剤師が二名調製に関わっており、３時間程度とられる。勤務状況によっては一名で実施することもある。とのこと。

**＜後発医薬品関連＞**

後発医薬品に関するポスターもかなりの数に登っており、患者意識調査アンケート、後発品の採用状況、後発薬切替え後の患者評価、後発医薬品の品質評価など様々に渡っていましたが、品質評価に関する演題は少数派でした。

**保険薬局における後発医薬品情報管理について**（ヤクゴ薬局）

外用薬の後発医薬品はその使い心地などから患者さんの好みなどが別れるので選択しずらい点が多々あるのは日常的に経験するところですが、この薬局ではパップ剤の比較をはがれやすいかどうかで検討していました。つまり肘にパップ剤を貼り、何回腕曲げをするとパップ剤が１/３剥がれるかという実験をしています。

| セルタッチ | スミルテープ | セブテット | フェルビナク「EMEC」 | フレックステープ | アスゼスパップ |
|---|---|---|---|---|---|
| 2784回 | 2500回 | 70回 | 420回 | 1240回 | 20回 |
| フェルナビオン | フェルビスパップ | マルチネス | セルスポット | ファルジテープ | |
| 2782回 | 75回 | 207回 | 30回 | 90回（9割1種にはがれた） | |

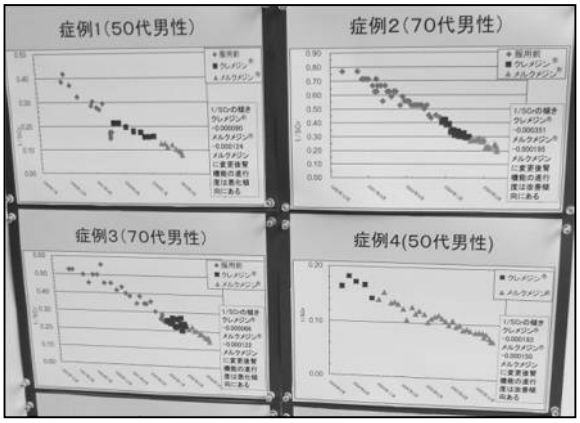
**後発医薬品から先発医薬品に戻った事例と後発医薬品変更に関する課題（たんぽぽ薬局）**

約二年間における後発医薬品変更事例の中で、何らかの不都合により先発薬に戻った事例を紹介している。変更件数は834件あり、そのうち先発薬に戻った例が 44 件で5．3％であった。効かない、効き目が弱い、症状が悪化したという効果に関するものが 14 件、シップが剥がれ易い、錠剤大きく飲みにくい、PTP 包装が硬くてとりはずしにくいなどの製剤に関するものが12件、薬疹、蕁麻疹、ｱﾚﾙｷｰ反応などの副作用発現例が11件、その他と分類されていた（重複例あり）。製剤に関するものは後発メーカーへ情報をフィードバックして品質向上に向けて努力を促すというのも薬剤師の仕事のひとつと思われます。

症状悪化例（血糖値が上昇した例。不整脈悪化による入院例）に対しては、処方医の後発医薬品への不信感につながり後発薬変更不可の処方せんに切替えるようになったという報告もされた。

同様の発表もいくつかあり、**すずらん薬局グループ**では半年間の調査中に134件の先発薬戻りがあり（母数は不明）、効果に関するもの（効かない、効きすぎ）31％、製剤上の不適切（23％）、副作用がでた（14％）という結果を出している。フルナーゼ点鼻薬からミリカレット点鼻薬に代えると鼻がしみる、鼻が痛むなどの訴えあり（添加物の違い）。レンドルミンＤからシンベラミンＤでは効きすぎと効かないの2事例あり。

**クレメジンとメルクメジンの臨床効果比較（みのり薬局）**




二年前よりメルクメジンの吸着能力の弱さや臨床試験で の効果減弱傾向(有意差なし)が指摘され続けているが、今回みのり薬局の出してきたデータは血清クレアチニンの逆数ﾌﾟﾛｯﾄをクレメジンからメルクメジンへの切替えでどのように変化をしたかを報告し、両剤服用中の腎機能悪化速度には有意な差はないとして、臨床的にはメルクメジンを使用してもなんら問題はないという結論を導いている。

例数としては4例のみと少ないという難点があり、さらに比較する上ではメルクメジン⇒クレメジンとクレメジン⇒メルクメジンというクロスオーバー法などを用いないと本当の評価は難しい。またクレメジン製剤使用前の直線との比較検討がされておらず症例2や3ではクレメジン製剤自体に効果があるのか一目では分からない状

況(ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽ不良を示唆され比較検討自体が意味を成さない可能性)のあるのも気になるところである。

**後発医薬品の利用推進にむけてのシンポジウムより**(聖マリアンナ医科大病院:増原慶壮)

物質が同じであるから基礎的な試験(毒性試験など)の結果は当然同じになる。違うのはそれが製剤化された時に有効性と安全性が担保されるかどうか。GEに対する無意味な不安を払拭させるのが薬剤師の役目。

内服薬:血中濃度の先発薬との比較で差がない。溶質試験の比較で差がない。

静脈注射薬:規格試験、安定性試験、加速試験の比較で差がない。

私見⇒
- ◆血中濃度で比較できない内服薬の導入は慎重であるべき
- ◆分子量が特定できないような薬剤の内服、注射の導入は慎重であるべき
- ◆外用薬のGEは使用感の個人差が出やすい

**＜災害時における薬剤師の関わり＞**

この件に関するポスターも目につくようになってきました。

**災害時に動ける薬剤師であるために(ハーモニー薬局、日本災害医療薬剤師学会)**

災害医療薬剤師学会の存在すら知りませんでしたが、災害時でも薬剤師の仕事は変わらないという主張でした。①薬剤管理者としての役目(整理整頓、各種情報提供)、②後方支援の役目(医療スタッフとして、非医療スタッフとしてあ)。また知っておくべきこととして次の三つを上げていました。

①救急救命(気道確保⇒人工呼吸⇒心臓マッサージ)の知識と実践できること、②経口補水液の確保(脱水による救命で最も適しているのが経口補水液。商品としては大塚製薬のOS－1。また、水1L に塩小匙1．5杯、砂糖大匙4．5杯を入れて作製することもできる)、③創傷治療の知識(物理的洗浄の必要性、創面は乾燥させないことが治癒に適している)。 最近の創傷治療に関する知見の HP 紹介⇒www.wound-treatment.jp/

**＜その他＞**

**乳酸菌製剤の比較**(大和調剤センター、中央薬局)

メーカーから抗菌剤耐性の乳酸菌製剤について調査比較をした内容。抗菌剤耐性乳酸菌製剤も、多くの場合ニューキノロン剤への耐性は確保されていないのが現状であるが、レベニンでは十分な耐性が確保されているという話。ただし、適応にはない。

レベニン®:わかもと製薬製品で Bifidobacterium infantis、Lactobacillus acidophilus、Streptococcus faecalis の三種類の乳酸菌が配合。

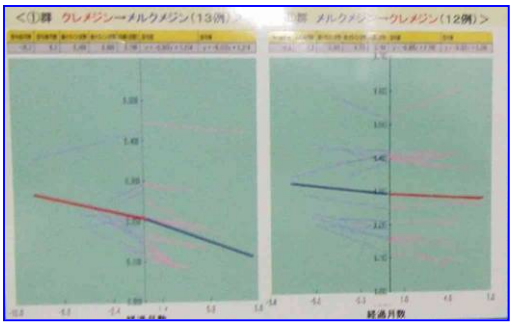
以上

## (32)クレメジン®とメルクメジン®の比較　(2008年10月22日)

当時、後発医薬品の効果が疑問視されていた球形吸着炭の先発医薬品と後発医薬品の比較になります。一部33号の記事と重複します。

**【二年前の日本医療薬学会】**

今から丁度二年前に金沢で日本医療薬学会が開催され、その際のポスターセッションでクレメジンとその後発医薬品であるメルクメジンの吸着能比較や臨床効果(SCｒの逆数曲線)での比較結果が発表されていました（岸和田徳州会病院薬剤部)。



当時、学会報告と称して一部施設の方には報告した内容です。非常に見にくい写真ですが、左がクレメジンからメルクメジンへ変更された逆数ﾌﾟﾛｯﾄ、右側がメルクメジンからクレメジンへ変更された逆数ﾌﾟﾛｯﾄを表わしています。太く書いてあるのが平均値の線で左図では中央から傾斜が急になり、右図では中央から傾斜が緩くなっています。

緩い傾斜ほど効果がより強いという意味なので、メルクメジンはあたかも効果を下げているという結果になっています。但し、これは統計学的処理をすると有意差はなく、ひょっとしたらメルクメジンは劣っているかもしれないかなという程度のものとして取り扱われるべきですが、当時の論調としてはメルクメジン危うしという感じでした。

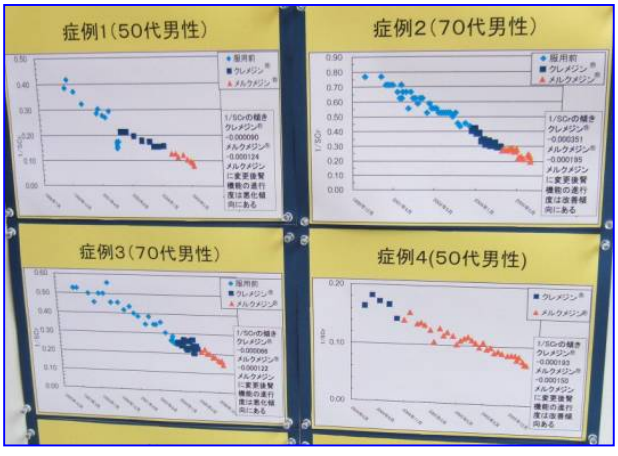
**【今年の秋になって】**

今年9月2日に毎日新聞で「ジェネリックの光と影。効果、安全性に問題の薬も」というタイトルでこのクレメジンとメルクメジンの話題が取り上げられました。論調はメルクメジン叩きのような印象のある記事でした。市場の２０％がクレメジンからメルクメジンに置き換わっている現状があります。先発メーカー(第一三共)にとっては売上激減となるわけですから、メルクメジンのネガティブキャンペーンを張っているわけです。第一三共は毎日新聞のスポンサーというのも何やら気になるところです。

それらの批判を受けてメルクメジンのメーカー（マイラン製薬）は、現在臨床試験を実施しており、中間発表としては効果が先発薬と同等であるとの発表をしています（日刊薬業2008年09月12日)。

※ジェネリック薬が臨床試験をするとそれだけ開発費用もかかり、薬価に反映されてくるため安い薬価が確保できなくなる可能性もあります。

**【日本薬剤師会学術大会ポスター発表】**




今年10月に宮崎県で開催された同大会で、新潟県のみのり薬局さんが判定に耐えうるとした四名の患者さんのクレメジンとメルクメジン服用中におけるSCrの逆数ﾌﾟﾛｯﾄデータを発表しました（右図)。

このデータはいわゆるレトロスペクティブな調査方法なため理想的な条件設定ができているわけではないですが、結論としては、多少の傾斜角度に差はあるものの有意な差ではなくクレメジンでもメルクメジンでも臨床的には変わりないでしょうという結論を出しています。

この調査対象では次のような特徴があります。

①症例１～３までは、クレメジン服用前のデータﾌﾟロットがあり、次にクレメジン服用期間を経てメルクメジン服用期間があります。症例４はクレメジン投与前期間のデータはありません。
②症例１はクレメジン投与により傾斜が緩みメルクメジンに切替え後は傾斜が強めに見えます。
③症例２はクレメジン投与前からクレメジン投与後も傾斜が一定してみえます。クレメジンとメルクメジン期間ではメルクメジン期間の傾斜がやや緩めとしています。
④症例３もクレメジン投与前からクレメジン投与後も傾斜が一定してみえますが、メルクメジン期間はやや傾斜が強めになっています。
⑤症例４はクレメジン期間短いですがメルクメジン期間の方がやや緩めの傾斜であるとしています。

そこで私は発表者に次の質問をしてみました。
（１）症例２と症例３のクレメジン投与前期間の傾きは、薬物治療期間の傾きと差はないのではないか？解析はしてありますか？
（２）仮に差がないということは治療効果がないということで、最も懸念されるのは服薬が遵守されていなかったことになりますが、服薬状況の確認は？
回答は以下のようでした。
（１）服用前期間、クレメジン服用期間、メルクメジン服用期間の三者間比較は実施していない。服薬前期間については考慮していない。
（２）コンプライアンスについては本人から確認を取ってあるので大丈夫です。

（１）もしコンプライアンスが良好で服薬前期間と服薬期間の傾きに有意な差がないとすれば、逆数ﾌﾟロットによる判定方法自体が有用な手段ではないことになります。逆にこの方法が有用な手段であるとするならば、この結果は薬をきちんと飲んでいないというノンコンプライアンスが存在する可能性を示唆します。ノンコンプライアンス状態での調査では、二剤間での比較も意味をなさないと言うことになります。ですから投与前期間と薬物治療期間の有意差の評価は絶対必要なはずです。
（２）入院患者ならまだしも、外来患者でコンプライアンス確認をするのは結構困難を伴うのではないでしょうか？患者がどの程度まで本当のことを言ってくれるか疑問です。私が富山協立病院時代にクレメジンカプセルと顆粒でのノンコンプライアンスの違いを見てみようとＫ薬剤師に調査検討してもらう時に使用した手法がこのSCｒ逆数ﾌﾟロットでした。

以上のことを総合すると今回の報告は服用前期間との解析を行っていないので症例１～３については今の所、評価保留ということになります。

もう一つ気になるのは、腎機能低下のより軽い時期にクレメジン、より重い時期にメルクメジンを投与して比較するというのも公平性に欠けているということになります。メルクメジンの肩をもつわけではありませんが、メルクメジンに不利な調査方法かもしれません。

**【私なりの結論】**

①マイラン製薬が実施している臨床試験を評価するならばメルクメジンは先発薬と臨床的に同等。
②血中濃度で比較評価できない本剤のような特殊な後発医薬品の選定は慎重を期すべきである。

【終り】

## (31)単純な処方の場合はどのような服薬指導が可能か？　　(2008 年 9 月 2 日)

さらに言えば、決まり切ったことしか問答しない場合の薬歴はどのように書けばよいのか？という問題でもあります。いろいろと薬歴の研修会があるので知識は増えたが、では上記の場合など具体的にどう書けば良いのかを教えて欲しいというある薬剤師からの問いかけがありました。

毎回のように決まりきった処方、それも薬効的に強くなく温和な薬の単一処方の場合で、おまけに口数も少ないような患者さんの場合どのような服薬指導が可能で、どのような薬歴を書けばよいのでしょうか？下記のような極端な例でチャレンジしてみましょう。

**【事例】　重質酸化マグネシウム　1．5g　分3　14日分**

慢性の便秘の患者さんで、カマを服用していると何とか通じが確保されて、止めると便秘がひどくなる患者さん。他の症状はほとんどなく、たまに風邪をひく程度の患者さんです。ある日の薬歴をみると下記（原本）のようになっていました。この内容は６項目チェックをしていても恐らく評価を受けない書き方になると思います。理由は患者情報の具体性や指導内容の具体性に欠けていると思われるからです。しかし、より具体的な表現をすれば算定要件を満たすと思われます。例えば第一修正案は、同じＳＯＡの三項目の記載方法ですが、患者さんの体調・病状の情報を具体的に得て、現状の維持という具体的な目的をもった指導をしており算定要件を満たした書き方になると思います。

第二修正案はＳＯＡＰ形式のすべての項目を満たした場合を想定しています。Ａではカマの薬効がきちんと発揮されているという評価、かつ下痢という副作用もないという評価・判断を記載した後により具体的な指導表現を書いています。Ｐでは「引き続き薬効確認」としてもよいかもしれませんが「テーマを代えて」次回の患者インタビューに役立てるようにしています。

【原本】
Ｓ）変わりない
Ｏ）Ｄｏ
Ａ）続けて服用を

**Ｓ)「変わりない」とは何が変わりないのか不明で具体性に欠けている。**
**Ｏ)いつの処方のDoかが不明**
**Ep)「続けて服用を」では指導的表現とは言えない。目的を明記した方がよい。**

【第一修正案】
Ｓ）便秘調子良い
Ｏ）Ｄｏ（７/１０）
Ａ）現状維持のため服用続けて

【第二修正案】
Ｓ）便秘調子良い
Ｏ）Ｄｏ（７/２０）
Ａ）薬効（＋）、下痢（－）
　　現状維持のため服用続けて
Ｐ）次回までの併用薬確認

○便秘がこの患者さんの主訴ですから、カマの効果を毎回チェックするのは間違いではありません。
それに付随して副作用のチェックをするのも間違いではないでしょう。
同じ内容が連続する薬歴記載の意義は、この患者さんがカマを飲んでいて調子の良い時の状況を表わしている所にあります。それによって異常な時との比較ができようというものです。

○ここでカマの添付文書を見てみましょう。カマの副作用は添付文書によると「下痢など」と「高マグネシウム血症（長期大量服用で発現することがある)」の二つです。
①「下痢」はカマの薬効が過剰に反映した結果で理解しやすい副作用だと思います。
②「高マグネシウム血症」は成分中に含まれるマグネシウムが血液中に高濃度に含まれた場合で、症状としては脱力感、低血圧、呼吸障害、重症例では心停止につながります。

ここで慎重投与の欄を見ますと下記のようになっています。（3）（4）は各副作用が出ている患者への投与ですから当然のことといえますが、（1）と（2）は十分なインタビューがないとわかりにくいものです。特に高齢者であれば腎機能が低下してくる可能性も高いので慎重投与の（1）と副作用の②を絡めて患者インタビューに使えそうです。

（1）腎障害のある患者〔マグネシウムの排泄が阻害され高マグネシウム血症を起こすおそれがある。〕
（2）心機能障害のある患者〔徐脈を起こし、症状が悪化するおそれがある。〕
（3）下痢のある患者〔下痢を悪化させるおそれがある。〕
（4）高マグネシウム血症の患者〔高マグネシウム血症の症状を増悪させるおそれがある。〕

以上を踏まえて患者さんへの質問事項Ｐ(その結果はＳに反映できる)と、それでも単純な回答しかない場合の指導の書き方(Ａ)をまとめてみましたので参考にしてください。カマ以外の事例でも応用が効かせると思うのですが、ご意見お聞かせ下さい。

**◆次回チェックする項目Ｐ**

・お通じは良い状態が続いていますか？
・反って下痢や軟便になったりしていませんか？
・検査で腎臓が弱っているということは言われていませんか？
・力が抜けたり、ふらつくような感じになったりしませんか？
・検査で心臓が弱っているということは言われていませんか？
・前回から今までの間で別のお薬を飲んだりしていましたか？
・のみ忘れることはありませんか？(ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽﾁｪｯｸ)
　　⇒いつの時間を飲み忘れやすいですか？
・薬は余ってきていませんか？(ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽﾁｪｯｸ)
・食欲はありますか？ご飯はおいしく食べられていますか？
・夜はよく寝られますか？

これらは直接、カマの副作用とは関係ありませんが、患者さんのＡＤＬ等をチェックすることで服用中の有害事象を発見できるかもしれない（未知の副作用を発見できるかもしれない）
※有害事象とは、薬を服用中に医学上の不適切なことが起きた場合で必ずしも薬との因果関係は問いません。

**◆毎回単調な回答しか返ってこない場合の指導内容(Ａ)の例**

☆ポイントは「何のために服用を続けるか」の何のためかが分かる表現にすればよいと思います。
・今の状態を維持するために服薬続けて
・状態を悪化させないために服薬続けて
（血圧の薬の場合）
・今の血圧を維持するために服用続けて
・今の血圧をこれ以上上げないためにも忘れず服用を
（血糖降下薬の場合）
・今の血糖値を維持するために服用続けて
・今のＡ１Ｃをこれ以上上げないように忘れず服用を

参考資料：薬歴の有効活用（富山県薬剤師会保険薬局研修会Ｈ２０年７月）
薬と暮らしを切り離さない服薬指導（富山県薬剤師会講演会Ｈ２０年３月）
アインファーマシーズ薬歴実例シリーズ

## (30)人参湯は高血圧に悪影響を及ぼすか？　(2008年9月2日)

ある薬局で私が最近交付していた患者さんの話なのですが、降圧剤を服用しているのですが中々血圧が下がらないと言います。また、胃腸の具合も悪いので人参湯エキスを常用されています。その時は服用続けて様子見てくださいと言っていたのですが、薬歴には「A：人参湯エキスが血圧コントロールに悪影響を与えている可能性はないか？」と記載しておきました。その後も血圧不安定で薬剤が変更になったりしており一度医師に情報提供したほうが良いかもしれないということで、再度、人参湯の血圧に及ぼす影響を調べてみました。私の知識の中では人参湯に含まれる人参が血圧を上げるという認識があったのでそれを再確認してみようとしたわけです。

### １）人参湯(エキス)とは

人参湯とは、乾姜、甘草、蒼朮、人参の4種類の生薬から構成される漢方薬エキス剤で、ツムラ人参湯エキスの添付文書による適応は「体質虚弱の人、或いは虚弱により体力低下した人の次の諸症急性・慢性胃腸カタル、胃アトニー症、胃拡張、悪阻（つわり）、萎縮腎」となっています。下痢にも使用されます。

添付文書上、高血圧関連で注意する項目としては

**禁忌:アルドステロン症の患者**

**併用注意:甘草含有製剤で偽アルドステロン症**

**重大な副作用:偽アルドステロン症(高血圧、浮腫、低K血症など)**

などが高血圧に関連する記載と考えられます。

内容からみますと、甘草由来のグリチルリチン酸が関与する記載のみと言えます。

添付文書上からは甘草が血圧に悪影響を与える因子として知れますが人参の記載は一切ありません。

### ２）人参について

漢方薬で用いる人参はウコギ科オタネニンジンの根の部分です。単品としての作用は「心下部（みぞおち付近）のつかえを取り除き、食欲不振、嘔吐、下痢、腹痛を主に治し、精神を安定させ、体液を生じさせて元気を補う」となります。

薬理学的な表現をすると、血液循環の改善作用、糖代謝や脂質代謝の改善、抗ストレス作用、抗疲労作用、抗老化作用、抗胃潰瘍作用、抗炎症作用、免疫能の賦活作用など数多くの作用が知られています。

ちなみに食用の人参はセリ科ニンジン属の植物で薬用とは植物分類学上異なる植物です。

### ３）人参の血圧への影響は？

結論からいうと、血圧を上げるという報告と血圧を下げるという報告が混在しています。しかしながら、最近の報告では血圧を下げるという報告が多い。ということです。

**①血圧を上げるという報告**

「漢薬の臨床応用」(中山医学院編)によれば、高血圧の症状のある患者で頭痛・めまい・のぼせ・目やに・怒りっぽいなどの肝陽上亢の症状があるときは，人参を多量に服用すると脳の充血をおこしやすく，ひどければ脳卒中生じる．・・・収縮期血圧が 180 mmHg 以上のものは，どんな型の高血圧症でも服用すべきでない。人参を長期間服用すると，頭痛・不眠・動悸・血圧上昇などが生じることがあるが，服用を中止すると次第に消失する。などの記載があります。(⇒私の知識はこの辺りで止まっていたようです)

**②血圧を下げる成分もあれば、上げる成分もあるという報告**

「モノグラフ生薬の薬効・薬理」(鳥居塚著)によれば、人参成分による一酸化窒素(NO)産生促進による血管拡張作用や血圧低下作用の論文を紹介する一方で、成分によっては血圧を上げる論文も紹介しています。血圧

の高い人の場合は減量するか血圧のモニタリングが必要という論文も紹介しています。

**４）結局どうなのか？**

先の本の著書の鳥居塚教授に電話で確認したところでは、文献で紹介したように必ずしも一定の見解があるとは言えないが、180mmHgをこすような血圧の高い人には慎重に投与した方がよいだろうということでした。

**５）今後の方向性は？**

いずれにしても、人参湯の中には、添付文書中にも注意を喚起している「甘草」由来の血圧を上げる成分と、文献的には血圧を下げる、上げるという相反する報告が存在しているものの、他の生薬と異なり血圧に何らかの影響を与える「人参」が入っているので、現に血圧が異常に高いような人への投与には注意が必要でこれらに関する情報提供を医師にすべきでしょう。

**【参考資料】**

“漢薬の臨床応用” 中山医学院編(1979 年)医歯薬出版

“モノグラフ生薬の薬効・薬理” 鳥居塚和生著、寺澤捷年監修(2003 年)医歯薬出版

※ちなみに鳥居塚氏は現在昭和大学薬学部教授で、１９８０年当時富山医薬大附属病院薬剤部で私の同僚だった男性です。

## (29)「ＬＤＬ/ＨＤＬ比について」と「院内調剤と院外調剤の調剤料の差」

(2008 年 8 月 26 日)

### １）ＬＤＬ/ＨＤＬ比について

ある患者さんが示した検査値の表の中に LDL/HDL 比なる数値が書いてありました。しかしその基準値がその表には書いてなかったのでどのように評価してよいのか分からない･･･という質問がありました。

（以下、東京医科歯科大学　吉田雅幸教授の記事を参考に解説）

LDL は肝臓から末梢組織にコレステロールを運ぶ運搬体、HDL は末梢組織から肝臓へコレステロールを戻す運搬体として知られています。また昨年より LDL コレステロール値が140mg/dL 以上、HDL コレステロール値が40mg/dL 未満を異常値としますが、総コレステロール値は診断基準から削除されました。LDL 値が正常であっても HDL 値が低いと動脈硬化への危険度が高くなると言われており LDL と HDL の存在バランスも重要となります。

そこで手軽に危険度をチェックする目安として「LDL／HDL」比が昨年あたりより提唱されるようになりました。まだ診断基準となるほどのエビデンスはないようですが、以下のような基準が設けられています。

**LDL／HDL　＝　２．０　以下であれば健康な状態。**

**２．５　以上であれば要注意。**

※LDL が120で HDL が60であれば、比は2で正常と考えられますが、LDL が同じ120であっても HDL が30の人であれば、比は4となり危険度が高くなるということになります。

※糖尿病や高血圧を合併している患者さんでは LDL/HDL 比の１．５以下を目指します。

**（参考）テレビ「ためしてがってん」より**

LDL/HDL＝2.3の人が動脈硬化になる危険度が一番少なく、その危険度を1とすると、

LDL/HDL＝3･･･････････危険度が2倍

LDL/HDL＝4.7･･･････････危険度が3.3倍

LDL/HDL＝6･･･････････4.7倍に危険度が上がる。

★LDL/HDL＝6の方がさらに

高血圧であれば危険度は16倍になり、

高血圧＋高血糖であれば32.9倍になり、

高血圧＋高血糖＋喫煙では57.3倍に危険度が急上昇する。

### ２）院内調剤と院外調剤の調剤料の差

院外処方箋になると、院内でもらっていた時より患者さんの負担額が高くなるという話はよく聞く所ですが、では実際にいくら高くなるのかと聞かれると、じっくり計算してみないと分からないものです。そこで、今回は院内調剤と保険薬局調剤の算定方法の差をみてみましょう。

**＊診療報酬の構成**

保険薬局と病院薬局における報酬算定の構成は下記のように見かけ上はよく似ています。

【保険薬局における調剤報酬】

調剤基本料（施設基準加算あり）＋調剤料（各種加算あり）＋薬学管理料（数種あり）＋薬剤料

【病院薬局における診療報酬の外来投薬料】

処方料＋調剤技術基本料（月 1 回のみ）＋調剤料（1処方単位）＋薬剤情報提供料（月 1 回）＋薬剤料

※病院薬局の場合にある「処方料」とは処方した医師への報酬とも考えられますので薬剤師が関わる報酬は実際には処方料を除いた分と考えます。

下記の処方で比較してみましょう。ここで対象とする保険薬局は調剤基本料が40点で基準加算30点、後発薬調剤体制加算4点を取得しているものとします（合計74点）

**処方事例 A（内服が3剤処方された場合）**

①ノルバスク 5mg 錠　1錠　朝食後　28 日　1 錠薬価:75.6 円　1 日点数　8点
②ガスターD 錠 10mg　2錠　朝食後、寝る前　28 日　1錠薬価:34.1 円　1 日点数　7点
③レンドルミン D 錠　1錠　寝る前　28 日　1錠薬価:31.7 円　1 日点数　3点

【保険薬局の場合】
調剤基本料（74点）＋調剤料（77 点×3=231点）＋薬歴管理指導料（30 点）＋薬手帳（15 点）＋薬剤料（504点）
合計⇒854点（3割負担で2560円支払い）

【病院薬局の場合】
調剤技術基本料（8点）＋**調剤料（内服：処方事例 A 全体で9点）**＋薬剤情報提供料（10点）＋薬剤料（504点）
合計⇒531点（3割負担で1590円支払い）

★保険薬局－病院薬局＝970円

**処方事例 B（軟膏のミックスが処方された場合）**

① ゲンタシン軟膏10g　10g 薬価:155円
アンダーム軟膏10g　以上を混和して塗布　10g薬価:237円

【保険薬局の場合】
調剤基本料（74 点）＋調剤料（10 点）＋計量混合加算（80 点）＋薬歴管理指導料（30 点）＋薬手帳（15 点）＋薬剤料（30 点）　合計⇒239点（3割負担で720円）

【病院薬局の場合】
調剤技術基本料（8点）＋**調剤料（外用：処方事例 B 全体で6点）**＋薬剤情報提供料（10点）＋薬剤料（30 点）
合計⇒54点（3割負担で160円）

★保険薬局－病院薬局＝560円

以上のように病院の場合は調剤料が内服一括、外用一括という形式で、しかも点数が低く設定されています。したがって患者負担額は保険薬局の方が上に示したように高くなります。
また、薬剤料を除く技術料的な部分のみを比較すると下の表のようになります。同じ調剤行為を行っていても病院薬局では調剤技術が非常に低く抑えられていることがわかります。この技術料ではとても独立しては存続できないほどの技術料です。

| | | |
|---|---|---|
| 処方事例 A | 保険薬局 | 350点 |
| | 病院薬局 | 27点 |
| 処方事例 B | 保険薬局 | 209点 |
| | 病院薬局 | 24点 |

また、病院で外来患者さんにお薬を渡す際にどんな詳しい説明をしても病院薬剤師にはなんの算定もつきません。一方、保険薬局では薬歴管理指導料という薬を渡して説明する際の算定項目が設定されています。「病院で薬をもらう時は何にも説明してくれないし、薬局へ行くとしつこい位にくどくどと聞かれる」というご意見の多い患者さんの苦情の原因は算定項目の違いも影響しているわけです。

（終わり）

## (28)異型狭心症患者へのアテノロール投与の是非　(2008 年 8 月 19 日)

とある薬局のとある薬剤師さんから「異型狭心症らしい患者さんにアテノロールが投与されていますが大丈夫なのでしょうか？」という質問を受けました。

狭心症は発症の誘因別に分けると労作性狭心症と安静時狭心症になります。また、発生機序別分類に分けると器質性と冠攣縮性に分けられます。器質性と冠攣縮性の違いは下記のようになっています。

**①器質性**　心臓の冠動脈にプラークという固まりができて血管が狭くなり血流が悪くなるためにおきます。

**②冠攣縮性**　心臓の冠動脈自体が異常収縮を起こして血管が極度に狭くなるために起こります。異型狭心症は冠攣縮性の病型の一部とされています。

治療薬としては亜硝酸薬、カルシウム拮抗薬やβ受容体遮断薬(以下βブロッカー)が用いられますが、冠攣縮性狭心症(異型狭心症)にβブロッカーを用いるのは原則的に禁忌になっています。

βブロッカーが冠攣縮性狭心症に悪影響を及ぼす原因はノルアドレナリンのα作用によるものと言われています。

β受容体がβブロッカーにより遮断されるため、相対的にノルアドレナリンがα受容体に多く作用してα刺激作用を示すものと考えられます。一般に血管にあるα受容体を刺激すると血管収縮作用をもたらすため、攣縮をしている冠動脈にとっては追い討ちをかけるようになって症状の悪化につながるということのようです。

そこで質問のあったアテノロール(テノーミン®やハジメ®)の添付文書を見てみますと、**慎重投与**の項目に『異型狭心症の患者［症状が悪化するおそれがある。］』との記載があり**禁忌にはなっていません**。つまり使用については処方医の裁量に任されており、保険薬局側から特に疑義照会するまでもないとも言えます。

さらに他のβブロッカーではどうなのかを調べてみたところ、次ページの表のようになりました。２１品目の添付文書から抽出した結果ですが、一般名、商品名(先発名で表記)、異型性狭心症への禁忌なのか、慎重投与なのか、注意書きが無いのか(－)、さらにβブロッカーを差別かしているβ１選択性、ISA、α遮断作用ありかの表にしてみました。(表中○印はその記載があり、０は作用無し、１は作用ありを現します。空欄は作用無しか記載なしという解釈でお願いします)

| 一般名 | 商品名 | 異型狭心症 | | | β１選択 | ISA | αβ遮断 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 禁忌 | 慎重 | (－) | | | |
| ﾌﾟﾛﾌﾟﾗﾉﾛｰﾙ | ｲﾝﾃﾞﾗﾙ | ○ | | | 0 | 0 | |
| ﾅﾄﾞﾛｰﾙ | ﾅﾃﾞｨｯｸ | ○ | | | 0 | 0 | |
| ｵｸｽﾌﾟﾚﾉﾛｰﾙ | ﾄﾗｻｺｰﾙ | ○ | | | 0 | 1 | |
| ﾋﾟﾝﾄﾞﾛｰﾙ | ｶﾙﾋﾞｽｹﾝ | ○ | | | 0 | 1 | |
| ﾎﾟﾋﾟﾝﾄﾞﾛｰﾙ | ｻﾝﾄﾞﾉｰﾑ | ○ | | | 0 | 1 | |
| ﾆﾌﾟﾗｼﾞﾛｰﾙ | ﾊｲﾊﾟｼﾞｰﾙ | | ○ | | 0 | 0 | |
| ｶﾙﾃｵﾛｰﾙ | ﾐｹﾗﾝ | | ○ | | 0 | 1 | |
| ﾋﾞｿﾌﾟﾛﾛｰﾙ | ﾒｲﾝﾃｰﾄ | | ○ | | 1 | 0 | |

| 一般名 | 商品名 | 異型狭心症 | | | β１選択 | ISA | αβ遮断 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 禁忌 | 慎重 | （ー） | | | |
| ｱﾃﾉﾛｰﾙ | ﾃﾉｰﾐﾝ | | ○ | | 1 | 0 | |
| ﾒﾄﾌﾟﾛﾛｰﾙ | ｾﾛｹﾝ | | ○ | | 1 | 0 | |
| ｱｾﾌﾞﾄﾛｰﾙ | ｱｾﾀﾉｰﾙ | | ○ | | 1 | 1 | |
| ｾﾘﾌﾟﾛﾛｰﾙ | ｾﾚｸﾄｰﾙ | | ○ | | 1 | 1 | |
| ﾁﾘｿﾛｰﾙ | ｾﾚｶﾙ | | | ○ | 0 | 0 | |
| ﾍﾟﾝﾌﾞﾄﾛｰﾙ | ﾍﾞｰﾀﾌﾟﾚｼﾝ | | | ○ | 0 | 1 | |
| ｱﾙﾌﾟﾚﾉﾛｰﾙ | ｱﾌﾟﾛﾊﾞｰﾙ | | | ○ | 0 | 1 | |
| ﾍﾞﾀｷｿﾛｰﾙ | ｹﾙﾛﾝｸﾞ | | | ○ | 1 | 0 | |
| ｱﾛﾁﾉﾛｰﾙ | ｱﾙﾏｰﾙ | | | ○ | | | 1 |
| ｶﾙﾍﾞｼﾞﾛｰﾙ | ｱｰﾁｽﾄ | | | ○ | | | 1 |
| ﾗﾍﾞﾀﾛｰﾙ | ﾄﾗﾝﾃﾞｰﾄ | | | ○ | | | 1 |
| ﾍﾞﾊﾞﾝﾄﾛｰﾙ | ｶﾙﾊﾞﾝ | | | ○ | | | 1 |
| ｱﾓｽﾗﾛｰﾙ | ﾛｰｶﾞﾝ | | | ○ | | | 1 |

以上の結果から以下のようなことが見えてきました。

◇一般的に異型狭心症にβブロッカーは併用禁忌とされていますが、

禁忌は５製品、慎重が７製品、注意記載のないものが９製品となっており意外に慎重投与も入れると使用できる薬剤の多いことが分かりました（７６％）。

◇β１選択性の高いものに禁忌はありませんが、β１選択性が無くても注意記載のない製品もあります。

◇ISA の有る無しは特に冠攣縮性については表を見る限り有用性を見出せませんでした。

◇α遮断作用を併せ持つ薬剤はいずれも使用注意の記載はありません。これは裏返せばα作用が冠攣縮を悪化させるという証拠にもなるかと思います。

◆終りに

添付文書でみるかぎり、冠攣縮性(異型)狭心症へのβブロッカーの使用は可能な薬剤が多いといえますが、作用機序からみても注意は必要と思われます。禁忌でない限りは疑義照会は不要といえますが、薬歴の P や＃には今後の注意すべき事項として取り上げておくべきでしょう。

## (27)薬歴の有効活用の研修会に参加して　(2008 年 7 月 25 日)

平成２０年７月１８日(金)電気ビルにて富山県薬剤師会の研修会がありましたが、研修会前に今日の感想などを会報「富薬」に書いて欲しいと頼まれ、おかげで眠られない研修会を過ごしました。9 月号に掲載予定なのですが、一足先にごらん頂きましょう・・・。薬歴の書き方なので病院薬剤師にとっても参考になるかと思います。当日は日本薬剤師会理事　安部好弘先生による講演「薬歴の有効活用－薬剤師によるリスクマネージメントの考え方」がありました。会の終了後、階段を降りている際の会員の皆さんの雑談の中で「今日の講演は良かった」とか「ためになったわ」という声が聞こえてきました。そのような声が聞こえてくるということは薬歴記載（つまりは服薬指導）には皆さんが共通して苦労しているのだなあという感想を持ちました。ご存じのように医療、看護、介護も含めて我々の職業は「実施したこと」を「記録」に残しておかないと「実施した」とは見なされない職業です。記録をおろそかにすることは自らの収入源も断つことと言ってもよいでしょう。

今回の講演は個別指導などの指摘にも配慮しながら充実した薬歴を書くヒントが満載された講演であったと思います。充実した薬歴が書けるには充実した服薬指導がなければなりませんが、本講演では服薬指導のヒントも与えてくれていました。点数を取るため仕方がないから薬歴を書いているという発想では本来薬剤師が果たすべき業務をきちんとしていないという結果をもたらすかもしれません。

さて、その果たすべき業務の根っこにあるものは薬剤師の使命感ではないでしょうか？講演では Pharmaceutical Care と紹介されていました(ｽﾗｲﾄﾞ No５)。この言葉の正式な日本語訳はないので「医薬品の適正使用」ととりあえず解説されていましたが、「患者さんの生活の質を改善するという明確な結果をもたらすために薬物療法に薬剤師が責任をもって積極的に関与していくこと」です。

さらにこの明確な結果をより具体的に表現すると「できる限り副作用の発現を回避し、①疾病の治癒、②症状の除去又は軽減、③疾病の進行を止めたり、遅らせたりすること、さらに④疾病又は症状の予防をすること」と言えるでしょう。この過程の中で我々は薬剤師としてのやりがいを見出していくことになります。よく病気を治すことに視点がいきがちですが、治らない病気もあるわけですから、病状の進行をできるだけ遅らせる薬物療法への関与もりっぱな仕事であるはずなのです。

私は薬学生や新人薬剤師たちに「ある程度業務に慣れてきた時、必ず何のために自分は薬剤師をやっているのだろうか？という壁にぶつかるはずである。その時は初心に戻ってみるのがよい。その時に助けになるのが Pharmaceutical Care の概念かもしれないよ」と言っています。話が逸れてきましたが薬剤師としての使命感を持つことも薬歴を充実させる要素であると思うわけです。

使命感を持って患者さんに接していれば患者さんに我々の存在を認めてもらうことができ、また我々保険薬局薬剤師が存在するためには薬剤服用歴管理料（以下、薬歴管理指導料）もしっかりと頂いて薬局運営に役立たせるという意義も理解できようというものです。

今回の講演は医薬品のもつ有益性と危険性の二つの性質のうちで特に危険性の回避という立場から薬歴を有効活用していきましょうという話題でした。添付文書を見ていても有益性よりも危険性に関する記事の割合が多いわけですから薬剤師としては取り付きやすい課題であるはずです。

通常薬歴の活用という話の中ではＳＯＡＰ(ソープ)の話が出てきますが今回の講演ではほとんどＳＯＡＰの話は出てきませんでした。おそらくＳＯＡＰという形式に捉われずに中味を充実させたいという意図からなのでしょう。しかし、ｽﾗｲﾄﾞ No.19～36 にかけての「良い薬歴の書き方」、「品質向上のポイント」、「情報の優先順位」、「整理して探しやすくする」、「ポイントを見落とさない方法」などの話を聞いていますと、患者さんとの話や各種情報を羅列的に薬歴に書いていてはだめで何らかの整理方法を導入しないといけないなということが分かります。その整理方法の一つがＳＯＡＰ形式になるわけです。

安部先生の講演内容とは話が逸れますが、ここからは薬歴記録の方法論の話題を提供しておきましょ

う。８月に富山市薬剤師会で薬歴の書き方について勉強会をしたのですが、その時の資料を利用します。
＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃＃

**1）POS（問題志向システム）**

突然新しい言葉を出してしまいましたがＳＯＡＰとは実はＰＯＳという問題解決方法を実施する際の記録方法と位置付けられているため、まずＰＯＳについて解説します。ＰＯＳとは以下の①から④の過程を繰り返すことで患者さんの問題点を見つけ、それを解決するまでの一連の流れになります。「　　」内はその一例としてお考え下さい。

①患者さんの訴えや処方箋内容などから患者さんの**情報を集める**。「食後血糖値が下がらない！」
②その中から患者さんにとっての**問題点を見つけ出す**。「ベイスンの食直前服用よく忘れる」
③問題を解決するための**計画を立てる**。「食事するテーブルの上にベイスンの薬袋を置く」
④その**計画を実施**して、**経過を観察**する。「朝夕は忘れなくなったが、外出する昼食前忘れる」
→①に戻り、この過程を繰り返し、解決に導く。

薬歴の解説書などによく「＃」として表現されているのが②にある見つけ出した問題点（プロブレム）になります。たとえば、「＃１．ベイスンの食直前服用ノンコンプライアンス」とあれば、この患者さんは食直前のベイスンの服用を良く忘れるため食後血糖値が中々下がらない。つきましてはどのように指導していけばよいか考えていきましょう・・・ということになるわけです。安部先生の講演の「リスク」に相当するのがこの問題点となります。その部分を目立つようにしたものが「＃」という表現になります（安部先生ｽﾗｲﾄﾞNo30の“抜き出し”）。実際には＃とわざわざ書かず指導内容の過程ＳＯＡＰの記載で終わっているケースがほとんどのようです（それでも十分だと思いますが）。

**2）SOAPによる記録方法**

医療の世界ではＰＯＳの流れを記録しなければなりませんので、その記録方法の一つとしてＳＯＡＰがあります。医師のカルテや看護師の看護記録もＳＯＡＰ形式が多く採用されています。ＤＡＲという形式もあるそうですが詳しくないので今回は割愛させて頂きます。ＳＯＡＰとは以下に示す語句の頭文字を並べたものです。

**①S（Subjective）　患者さんの主観的情報**

患者〔代理人、家族〕さんの訴え（自覚症状）、言ったことなど。患者さんが言った検査値もここに書く(間違って覚えているかもしれないため主観的情報とする)。

**②O（Objective）　患者さんの客観的情報**

患者さんを観察した結果、検査値(印刷された検査結果表に基づくもの)、処方内容の追加・削除・増減量、お薬の手帳による情報、医薬品情報など。

**③ A（Assessment）　薬剤師による情報の分析、評価**

ＳとＯの情報から薬剤師がどう思ったか、どう考えたかなどを記載する。
Ｈ20年3月までの服薬指導加算の薬学的分析・検討に相当する部分になります。

**④ P（Plan）　薬剤師による計画**

ＳとＯとＡの情報から立てる計画で、次回来局時に何をチェックするかを書く部分になります。
Ｐを更に細分化して次の三種類とする場合もあります。

■Ｏｐ（Observation Plan）観察計画：患者さんの症状や反応、検査値のチェックなど
■Ｃｐ（Care Plan）ケア計画：患者さんへの直接の働きかけや薬剤師のとる行動、あるいは医師への治療の推奨や処方支援。
■Ｅｐ（Education Plan）教育計画：患者さんへの指導や教育などの項目

※以上の説明の中で薬剤師が患者さんに話した内容をどこに書くのだろうか？という疑問をもちませ

んでしたか？　実は元々ＳＯＡＰには薬剤師が話した内容を書く欄が無いそうなのです。ですから施設によってはOに書いたり、Aに書いたり、Pに書いたりしています。最近の解説書を見ていますとＰの中のＥｐに薬剤師の指導した内容を書くケースが多いようです。私個人としてはＳ(患者さんの言ったこと)、O(患者さんの客観的情報)、A(薬剤師による分析・評価)、E(今日薬剤師が言ったこと)、P(次回薬剤師がチェックすること)の五つで構成して、順番もO⇒Ｓ⇒A⇒E⇒Ｐとするとすっきりとした流れになるかなと思っているのですが、いずれにしても一つの約束ごとですから、薬局内で統一さえ出来ていればどこに何を書いてもよいと思います。

**3)簡単な一例**

薬剤師と患者さんのある日の会話を羅列形式とＳＯＡＰ形式で書いてみたものを示します。ここでは薬剤師が話した内容をAに含めて記載しておきます。

【羅列形式】⇒実際にあった話を時間順に書いていく

昨日からノルバスク錠服用するも顔がカッカする。止めてもよいかとの質問あり。

血管拡張作用から来る顔のほてりが原因と再度説明し、服用し続けているとなれて症状が出なくなることもあると説明した。頭痛も少しあるようだが、我慢できる範囲であると納得されて服薬継続することになる。どうしても我慢できないようなら医師に相談するように伝えた。

【ＳＯＡＰ形式】⇒なるべく簡潔に要点を書く（しかし、省略し過ぎはだめ、より具体的な表現を）

＃　ノルバスクの副作用発症（ほてり・頭痛）

S) 昨日より血圧の薬飲んで顔がかっかする。頭痛も少しあり。やめてもいいか？我慢はできる。

0)一昨日ノルバスク処方あり。顔が赤い。

A)ノルバスクによる副作用と思われる。ほてりについても前回説明したが本人の認識不足のため再度説明しその内容を確認

P)副作用チェック（ほてり・頭痛継続しているか)

さてどちらの形式が情報管理しやすいでしょうか？羅列形式ですと全文をすべて読まないと問題点が見えてこないのに対して、ＳＯＡＰ型ですとポイントが整理されて読み取りやすく、さらに次回来局時にＰを参考にすれば継続した服薬指導につながります。

もちろん羅列形式であっても問題点となる所を工夫次第で色分け分けしたりポストイット的に注意を喚起したりして目立つようにすることができます(安部先生講演ｽﾗｲﾄﾞＮｏ３６)が、ＳＯＡＰでもより工夫して色付けしたりポストイット的な注意喚起もできるのでやはりＳＯＡＰの方が整理されてよいのではないでしょうか？（注：ポストイットとは付箋を付けるという英語だそうです)

**4)薬歴管理指導料の算定要件(今年の改訂から)**

『①患者又はその家族等と対話することにより、当該患者の②服薬状況、服薬期間中の体調の変化等の情報を収集し、③その要点を薬剤服用歴の記録に記載するとともに、これに基づき投与される薬剤の④適正使用のために必要な服薬指導を行うこと』この条文は今年の調剤報酬改定で、従来の服薬指導加算が削除された代わりに薬歴管理指導料に追加された一文です。

ここで①はＳＯＡＰの中のＳ（場合によってはO）になります。②の二項目は安部先生講演ｽﾗｲﾄﾞNo41 で紹介されている必要に応じ確認する事項（コンプライアンス）と毎回求められる事項（体調の変化）に相当します。③ではこれらの要点を薬歴に書けと言っています。つまりチェック欄への丸付けやチェックではだめで簡単でもいいから文章を書けと言っていると解釈できます。④は必要な服薬指導を行うとだけあって記録しろとは書いていないから書かなくてもよい！とはなりません。我々の仕事はやったことを書いてナンボの世界にいるのですから記録することが前提条件になっているわけです。

まとめると、最低ラインの薬歴記載例とは、安部先生ｽﾗｲﾄﾞNo41の毎回求められる事項（併用薬確認チェック、重大な副作用の自覚症状の有無チェック、体調の変化の要点）のSを確保して、ｽﾗｲﾄﾞNo47&48の記載例と説明・指導内容を参考にしたものを薬剤師が話したこと（AやEp）として書いておけばよいということになります。つまり、文章で書く部分には最低限SOAPのS(体調変化)とA又はEp(薬剤師の話したこと)があればよいということになります。と思うのですが賛同頂けますでしょうか？これは決して楽に書けるという意味ではなく安部先生のｽﾗｲﾄﾞの文章を良く噛みしめて頂きたいと思います。（ちなみにｽﾗｲﾄﾞ文には：体調変化に変化なく血圧も良好な状態を継続していても、具体的な確認を前提として『A：理想的な血圧管理ができているので、これまで通り継続服用を』の表現をするとあります。またSの表現でも「S：変わりません」だけでは「何が」という主語が抜けているので不適切で、より具体的な表現が求められます。）

**5)「S」をどうやって引き出せばいいのでしょう？**

前項の①患者または家族らと対話することにより得られるS情報は薬歴管理指導料算定する上でのキーになるというのはお分かり頂けたでしょうか？では何をどう聞き出せばよいのでしょうか？大勢の患者さんがいて大忙しで急には考えがまとまらない時に、手助けになるのが前回のPになります(自分が口下手で相手も頑として話したがらない場合は難しいですが・・・)。

Pは次回チェックしておきたい事柄でした。これを利用しない手はないでしょう。思考時間の短縮につながり、待ち時間の短縮にもなります。でも実際には結構Pが書いていない場合もあります。薬歴がたまっているし、必ずしも書かなくてもいいから記録に時間ばかり取られるのが嫌なので書かなかった。別にその時に話を思いつけばいいから書かなかった。などいろいろ理由があるでしょうが、面倒がらずにPを書いておきたいものです。

患者さんと相対している時より薬歴を書いている時の方がいろいろとアイディアが浮かぶ場合があると思うのです。あの時あれも聞いておけば良かったと思い起すこともあるでしょう。あの時のあれもPに書いておきましょう。症状も安定していて別に聴くこともパターン化しているし・・・という患者さんの場合は今春の県薬剤師会の講演であった川添先生の「薬剤師による食事・排泄・睡眠・運動を通した体調チェック・ﾌﾛｰﾁｬｰﾄ」を応用してみましょう。それでもマンネリ化するなら薬剤の副作用を毎回ひとつずつチェックしてみる。時々OTC を使っていないか確認してみる。コンプライアンスチェックのつもりで「今朝、ちゃんと薬を飲んできましたか？」と聞いてみたら、検査のため薬を飲んでないという回答が返ってくるとまた色々な情報が聞き出せるかもしれません。

さらにその患者さんの問題点を整理してみる方法もあります。ある一定期間の薬歴を再読して気になるS情報を抽出してみます。そのS情報の流れの中で問題点の見落としがないかを見る方法です。いわゆる患者サマリーを作成してみる方法です。少し時間がかかりますが、気になる患者さんや単調になりすぎる薬歴の患者さんに応用すると意外に見落としていた問題点が見つかるかもしれません。

前項では最低でもSとA(Ep)があればよいとしましたが、極力SOAPが揃えるような書き方になるよう努力すると薬歴力ばかりでなく服薬指導力も充実してくると思います。

あとは薬歴をためないスピーディで美しく書ける技術も獲得したいものですね。

この記事が掲載される頃は安部先生の講演が終わって二か月後になるはずですから、多くの薬剤師の皆さんが充実した薬歴記載に向けて日々努力されているころだと思いますが、一方でそろそろ安部先生の講演内容も忘れかけている人もいるのではないでしょうか？今回、薬剤師会の方から投稿の機会を与えて頂きましたが、二か月前の安部先生の資料を見直し、さらには今年3月の川添先生の講演資料を見つめ直して、薬歴を有効活用するきっかけにしていただければ幸いです。　【終わり】

## (26)抗生物質の皮内テストについて　(2008 年 6 月 24 日)

病院に勤務していた薬剤師であればご存知だと思いますが、ペニシリン系やセフェム系と呼ばれるβラクタム系の抗菌剤には製品の他に、製薬会社から皮内テスト用のアンプルというのが無償提供されていました。βラクタム系の抗菌剤は非常に安全性が高い薬とされていますが、まれにアナフィラキシーショックを引き起こす場合があります。これは過敏症の中でも重篤な症状になり、呼吸困難から死に至る場合もあるので、事前に微量のβラクタム剤を皮内に注入して、それで赤く腫れ上がるようであれば、その患者さんはそのβラクタム剤に過敏症があり、引き続く抗菌剤投与を中止することでアナフィラキシーを回避できるかもしれないというので、添付文書上でも皮内テストの利用が推奨（義務ではない）されていました。

さて２００４年８月になって日本化学療法学会は抗菌剤使用に際しての皮内反応テストは中止して、使用に際してのアレルギー歴に関する問診の徹底と投与開始後２０~３０分は患者観察とショック発現に対応する備えをすべきとの見解を発表しました。これを受けて厚生労働省もそれぞれの添付文書内容改訂を各製薬メーカーに指示し、皮内反応テストの項目は添付文書から削除されてしまいました。また原則としてメーカーも皮内反応用のアンプルの提供を停止しました。

### 1. 支持する根拠

さて何故、皮内テストが要らなくなったかという根拠ですが、
ペニシリンによるアレルギーによる頻度は軽症の蕁麻疹なども含めて約５％と言われています。これは患者１０万人あたり５千人に相当します。さらに問題となっている重篤な過敏症であるアナフィラキシーショックの発現率は患者１０万人あたり１～５０人と幅はありますが、極めて少ないとされています。

極めて少ないから皮内テストを止めていいのか？という疑問もありますが、さらに次のようなことも言われています。

ペニシリン系の場合ですが、免疫細胞に反応し易い部分(つまり過敏症を起し易い原因になる部分)はペニシロイル構造の部分で、ここをメジャーディターミナントと呼んでいるそうです。一方、ペニシリン系が肝臓で代謝された場合に出てくる分解物でも免疫反応が起こる場合があります。この分解物は複数種類もあり量的に少ないためにマイナーディターミナントと呼ばれています。

重篤な過敏症であるアナフィラキシーショックは実はこのマイナーディターミナントによって起こることが多いとされています。要するにペニシリン分解物でアナフィラキシーが起こる。という事は皮内テストで用いられるのは分解前のペニシリンの本体成分ですから、皮内テストで反応が陽性になったからと言ってアナフィラキシーの前兆ではなく、より軽症な過敏症である場合が多いということになります・・・もちろん本体成分でもアナフィラキシーになることは知られています(皮内テスト液でアナフィラキシーになる人もいるのですから)。

ここで問題なのは、緊急性を要する重症感染症の患者さんの場合になります。皮内テストを実施したら陽性になって最も効果的な薬剤を使えない。次善の策の抗菌剤を投与する・・・となると治療の遅れにつながり患者さんを病状悪化による危険な目に合わせる確率の方が高くなるというわけです。このように本来投与できたかもしれない患者さんを出さないためにも皮内テスト廃止が実施されたようです。

### 2. 支持しない理由

一方で NPO 法人の医薬ビジランスセンターの浜六郎氏らのグループは「有用性を否定するデーターも無い」として皮内テスト廃止の危険性を訴えています。真に皮内テストの有用性を統計学的に論じるためには、皮内テストで陽性になった人に抗菌剤を投与してアナフィラキシーを起す人数を調査する必

要があるのですが、そのようなことは倫理に反してできない。従って人数を出すのが不可能な以上、有用性を否定するデータもないというわけです。

### 3. 私の元職場の民間病院では

私が薬剤科長をやっていた時期ですが、１９９９年４月から２０００年１０月の間に院内副作用報告であがった抗菌剤による過敏症と思われる事例をまとめたことがありました。当時の所属薬剤師に発表してもらった時は内服や注射の事前テストは必要であると結論付けたのですが、今になって考えると必要性は薄いのではないかという気もしています。注射薬の結果のみを取り上げますと

| | |
|---|---|
| **皮内テストが陽性で薬剤が中止になった事例** | **5例** |
| **皮内テストが陰性にも関わらず投与後、発疹などのアレルギー症状が出た事例** | **4例** |

つまり抗菌剤でアレルギー症状(アナフィラキシーまで行くような事例は無かったと記憶しています)を発症した事例９例のうちの約半数にあたる４例で皮内テストが陰性であったということで、皮内反応の確かさはコインを投げて表裏を当てる確率と大した差が無いということにもなります。ましてや皮内テストの陽性反応が、重篤なアナフィラキシー反応の予測につながるのかという問題解決には甚だ心もとないデータの少なさでもあります。

ここでは皮内テストの必要性の有無についての結論には言及しませんが、
みなさんはどのようにお考えになりますか？

参考資料

岩田賢太郎等：抗菌薬の考え方、使い方 ver.2 （2007 年）
浜六郎等　　：TIP『正しい治療と薬の情報』2004 年 10 月号

## (25)「硫化水素」と「２年後から始まる実務実習」　(2008 年 5 月 23 日)

### 1. 硫化水素

最近、硫化水素を使った自殺者が後を絶たない状況となっています。硫黄を含有する入浴剤と酸性系の洗剤を混ぜ合わせるだけで硫化水素が発生することから、厚生労働省から日本薬剤師会にそれらの販売に関する通知が出されたのはご承知のことと思います。

> イオウを成分として含む入浴剤の販売に当たっては、必要に応じて、身元及び使用目的について確認した上で行うこととし、使用目的が不審な者やあいまいな者等当該製剤の安全な取扱いに不安があると認められる者には、販売を差し控えること。特に、イオウを成分として含む入浴剤と同時に、酸性洗剤を購入しようとする者に対しては注意されたい。
>
> なお、注意を呼びかけるために、個別具体的な製品名を薬局・薬店で掲示すること等は、自殺を企図する者等に対して動機づけを与えることにつながる危険性があるため、避けること。

硫化水素とは、$H_2S$ の分子式で表わせる硫化化合物で、無色で卵の腐ったような臭いのする気体です。可燃性の気体で空気に混合すると爆発混合物を生じるとも言われています。

**【吸入するとどうなるか】**

①激しく鼻や喉を刺激して、激しい痛みを起こします。

②中枢神経を麻痺させ、頭痛、まめい、歩行の乱れ、呼吸障害を起こします。

**【目に入った場合はどうなるか】**

①　激しい痛みをおこします。

インターネットの自殺サイトでは、楽に死ねるという書き込みから詳しい調製方法まで載っているサイトがあるようですが、上記の症状があるわけですから、決して楽に死ねそうな気がしません。

死に切れない場合は脳神経に重大な障害を残してしまう可能性だってあります。かつ気体ですから隙間から外へ漏出し、周りの人に多大な迷惑をかけることになります。

そもそもサイトに楽に死ねると書いている人自身は生きているわけで、楽に死ねることを実感した人ではないのですから、楽に死ねるかどうかなどアテになりません。

硫化水素による続発する自殺事件の誘因の一つにインターネット文化の影の部分が上げられますが、薬剤師会から通知のあったように販売する立場の薬局・薬店やスーパーの担当者は供給源を絶つという観点から、入浴剤や酸性洗剤の不自然な購入をする人には気を配る必要があります。

### 2. ２年後から始まる学生実務実習の受け入れ拒否病院には薬学卒業生が来なくなる？

先日、富山県病院薬剤師会の『総会＋DI 研修会』に参加してきました。会場外の立ち話で、前県病薬会長と話をしていたのですが、その会話の中で表記のような表現が飛び出してきたわけです。

要するに、学生の実務実習も受け入れられないような病院には大学薬学部側から学生に対してその病

院を薦めることはできない状態になるだろうというのです。

病院薬局の話でありつつも、これは保険薬局にも通じる話で多忙を理由に学生実習の受入れを拒否したり、実務実習指導薬剤師の研修を怠っていたりすると、四年後に六年制学生が卒業した時に、薬剤師が来てくれない・・・なんてことになりかねません。

二年に一回ある診療報酬や調剤報酬改定にしてもそうですが、時代の流れにその時、その時に乗っていかないと、あとから始めようとするとかなりの労力や不利益を被る結果となるようです。

学生実習の受入れは近い将来的な薬剤師受け入れにもつながると考えるとおろそかにできないですね。実務実習指導薬剤師の研修やワークショップには積極的に参加しましょう。

**影の声：：：薬剤師過剰時代になってどんな病院や保険薬局でも大学就職担当者が就職させてやってくれと頭を下げてたのみにくるんじゃないの～**

**【かなりの余白ができたので写真紹介】**

【立山、室堂近くの雪の大谷】

※立山室堂から下ったところに地獄谷という周辺がイオウの黄色で染まった地帯があります。今でも蒸気を上げている場所ですが、立入り禁止地区に入ると硫化水素を吸い込む可能性もあるので注意が必要です。

## (24)経口避妊薬と抗生物質　(2008 年 4 月 24 日)

低用量経口避妊薬（通称、ピル）とある種の抗生物質と併用すると避妊を失敗する可能性があるので併用には注意するようにという話があります。

実際に、持田製薬会社のオーソＭ２１錠の添付文書の相互作用を見ますと「テトラサイクリン系」または「ペニシリン系」の薬剤と経口避妊薬を併用すると「腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる」ために「本剤の効果の減弱化・・」をきたすと書いてあります。つまり、避妊効果が弱まるというわけです。

ここで浮かび上がってくるのは「腸内細菌叢を変化」させるのは何もテトラサイクリン系やペニシリン系だけではないのではないか？という疑問です。他のセフェム系やマクロライド系やニューキノロン系は大丈夫なのかという疑問です。

インターネットで「経口避妊薬」と検索すると・・・結構、薬剤の相互作用の記事も出ています。その中には「テトラサイクリン系とペニシリン系以外の抗生物質だったら飲んでも避妊には大丈夫！」と堂々と書かれている記事もあります。

そこで件の持田製薬に次の①と②の質問をしてみたところ、下記のような回答◆が返ってきました。

**①抗生物質と経口避妊薬の併用で妊娠した例数は？**

◆海外文献の報告として、過去十二年間で６３例の妊娠例がある。

◆日本では現在のところ報告としては上がってきていない。

◆添付文書の相互作用の記載については、６３例の妊娠事例に使用された抗生物質の種類に基づいて掲載している。あくまでも報告例に過ぎないため、経口避妊薬と抗生物質服用者の何%が避妊に失敗するのかは分かっていない。

**②テトラサイクリン系およびペニシリン系以外の抗生物質は避妊失敗の可能性はないか？**

◆海外文献の中で報告された抗生物質分類が上記二種類であったので、その二種類を記載している。

◆他の抗生物質であっても腸内細菌をかく乱する薬剤であれば避妊失敗の可能性を否定できないと思われる。

以上のことから、経口避妊薬を服用している女性が、なんらかの疾患で抗生物質を投与された際に誤って妊娠する確率は低いと考えられますが、海外報告例のようにゼロではありません。

さらに、他の抗生物質の服用による避妊失敗例は報告が無いだけであって、安全であるという保証もありません。つまりどの抗生物質でもテトラサイクリと同様に考えて対応した方がよさそうです。

【まとめ】

**安全策として、経口避妊薬とすべての種類の抗生物質の併用中や併用後少なくとも７日後までは、妊娠を避けるためには他の避妊方法を用いた方がよい。**

**【ところでピルの血中での推移はどのようになっているのでしょうか？】**

経口避妊薬は卵胞ホルモンと黄体ホルモンの組み合わせとなっています。それぞれの代表的物質であるエストラジオールとプロゲステロンを例にｶｯﾂﾝｸﾞ薬理学書から引用する下記のようになります。

**【卵胞ホルモン】**

代謝過程としては

エストラジオール ⇔ エストロン ⇨ エストリオール

さらにエストラジオールとエストロンは肝臓でグルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄されます。

胆汁から腸内に排泄されたグルクロン酸抱合体は腸内細菌によって加水分解を受けてエストラジオールとなり再吸収されます（腸肝循環)。再吸収された卵胞ホルモンがその血中濃度維持に寄与しています。

ここで腸内細菌叢に抗菌力の強い抗生物質を投与しますと、グルクロン酸抱合体の加水分解が阻害されるためエストラジオールの再吸収が減少して、卵胞ホルモンの血中濃度の減少につながり、ひいては避妊に失敗するという可能性が指摘されるわけです。

**【黄体ホルモン】**

代謝過程としては

プロゲステロン ⇨ プレグナンジオール

さらにプレグナンジオールはグルクロン酸抱合を受けて主に尿中に排泄されます。

※低用量経口避妊薬のオーソ M21 に含まれる黄体ホルモン（ノルエチステロン）は硫酸抱合またはグルクロン酸抱合を受けて主に胆汁に排泄される（添付文書）

※腸内細菌は１００種類以上、１００兆個存在するとされており、人によってその存在比率もまちまちと言われています。どの腸内細菌が上記のようなグルクロン酸抱合体の加水分解をするのか？そしてその腸内細菌がどの抗生物質に感受性が高いのか？といった情報は現在のところ不明です。

## (23)「薬剤服用歴管理指導料」と「透析で除去されない薬」　　(2008 年 2 月 15 日)

### 1. 薬剤服用歴管理指導料

保険薬局薬剤師以外の方にはなじみのない話題になりますが・・・これまで薬剤服用歴管理料（22 点）を算定している患者さんに、情報を収集して服用等に関する必要な指導を行った場合に服薬指導加算（22 点）が算定されていましたが、今年の 4 月からの調剤報酬の改訂で薬剤服用歴管理指導料に一本化されて３０点になることになりました（2 月 13 日発表）。

算定要件はこれまでの「薬歴管理料」に「服薬指導加算」を単に合わせたものになりますので、実質、現在の調剤算定表現に直すと、**これまで、服薬指導加算をとっていた形でなければ、薬歴管理料が取れなくなるいう意味になります**。

今回の点数設定経緯は、服薬指導加算の取得率は全国的にみて約３０％になっていた実績を受けたものです。下記のような単純計算で大まかな試算をしてみます(薬歴管理料全体を１００％とした時)。

**薬歴管理料単独例　　22点 × 70% ＝ 1，540点**

**服薬指導加算併用例　44点 × 30% ＝ 1，320点　合計2，860点**

薬学管理料の大枠の金額は維持してもよいという考え方が国にあるとすると、今回の改定による薬剤服用歴管理指導料（３０点）でカバーするには下記のような取得率にしなければなりません。

**薬剤服用歴管理指導料 2，860点 ÷ 30点 ＝ 95．3%**

つまり、国は『これまでの流れの中で**薬剤師は十分な服薬指導をする能力が身についてきた**ので１００％近い患者さんに対して３０点を取っても良いですよ』と考えているとも解釈できます。

現在の服薬指導加算の取得率が 0、5、10、15、20%の各割合の場合、現状の薬学管理料を維持するためにはどれだけの薬歴指導料をとる必要があるのでしょうか？先ほどの計算式を駆使するならば、

| 服薬指導加算率（現） | 薬歴管理指導料（新） |
|---|---|
| 0% | 73．3% |
| 5% | 77．0% |
| 10% | 80．7% |
| 15% | 84．3% |
| 20% | 88．0% |

今回の改定で様々なアップ＆ダウンもありますが、薬価減に伴う差益減も考慮すると、現状維持では経営環境が悪化します。**薬剤服用歴管理指導料の取得率の向上が急務**です。全国平均は９５％まで認めているというとらえ方もできますので、それに近づけるように頑張らねばなりません。

これまでの業務の流れの中で、「十分に服薬指導のトレーニングを積んでいる」という国の判断が今回の改定につながっているわけですから、これまで服薬指導加算を消極的にとらえて来た人にとっては奮起してもらわないといけません。

今からでも遅くないので、**服薬指導加算**を積極的にとって、**薬歴記録をしっかりと書けるようにトレーニングして**おきましょう。

### 2. 透析で除去されないと考えてよい薬物の条件

ある薬局薬剤師から、インダシン坐薬が血液透析されないと書いてありますが、他にどういう薬剤が透析されないのでしょうね？という質問を受けました。持ち帰って調べてみようと調べた結果が本項目

です。

腎不全の患者さんには血液透析が導入されますが、薬物中毒の治療にも血液透析が用いられる場合があります。そのような時の参考資料として見てもらえればよいのですが・・・

一般的には分子量５００(Dalton)以上の薬物は透析で除去されにくいとされていますが、必ずしも正確ではなく、以下の条件を満たすような薬物が透析で除去されないと考えてよいとされています。

| | 血中タンパク質結合率(PBR) | | 分布容積（Vd） |
|---|---|---|---|
| ① | 90%以上 | または | 2L/kg 以上 |
| ② | 80～90% | かつ | 1～2L/kg |

つまり、血中の蛋白質との結合率が高い薬物ほど、また全身への移行率の高い薬物ほど透析で除去されにくいということになります。

【分布容積の大体の目安】分布容積が**1L／kg**を超えると**組織移行性が良い**と考え、分布容積が**2桁台／kg**ともなると薬が**一部組織に集中**することが推測される。

具体的な薬剤でいうと、ジゴキシン、シベンゾリン、アマンタジンなどは Vd が大きくかつ腎排泄性の薬物で透析患者に常用量投与すると容易に中毒症状を起こし、血液透析を始めとするいかなる血液浄化法によっても効率的に除去することができません。以下、インタビューフォームのデータを引用して実際の薬物の動態を調べてみました。下記 3 薬剤とも分子量を見ると全て 500 未満になっており、透析除去されるはずですが、実際には透析されにくいので分子量だけによる判断は正確ではないといえます。

**インドメタシン(インダシンカプセル)　⇒質問のあった薬剤！！！**

PBR＝９０％、Vd＝０．２９L/ｋｇ、分子量＝３５７．７９とされており、上記条件では PBR が条件をクリアしている。腎・肝で排泄される。実際の透析では 5 時間の透析で２０％程度しか除去できないというデータがある(海外データ)

**アマンタジン(シンメトレル錠)**

PBR＝６７％、Vd＝５．６８L/kg(被験者が 60Kg と仮定)、分子量＝１８７．７１とされており、上記条件では Vd が条件を満たしている。尿中未変化体排泄率は約７０％で腎排泄型薬剤。実際の透析では 4 時間の透析で５％以下しか除去されなかったというデータがある(海外データ)。

**シベンゾリン(シベノール錠)**

PBR＝約５０％、Vd＝７L/kg(被験者が６０Kg と仮定)、分子量＝３８０．４４とされており、上記条件では Vd が条件を満たしている。尿中未変化体排泄率は５１．７％。バイオアベラビリティは９２％で良好と考えられ、本剤は腎・肝排泄型と考えられる。実際の透析では１％未満の除去率とされる（海外データ）。

【ちなみに上記条件に合わないものを一つ見てみましょう】

**一硝酸イソソルビト(アイトロール錠) ⇒ 透析除去可能と考えられます。**

PBR＝３．９％、Vd＝０．６８L/kg(被験者が６０Kg と仮定)、分子量＝１９１．１４とされており、上記条件をいずれも満たしていない。尿中未変化体率は約 2%、吸収率はほぼ 100%であるため肝排泄型薬剤と考えられます。実際の透析での除去率は８０％で、ほぼ良好。

**⇒上記の①②の条件が透析されにくさの一応の目安となるようです。**

**⇒他の薬剤についても、インタビューフォームで PBR と Vd を調べて、排泄の項目の血液透析をみると大方の予測がつくと思われます。**

参考資料：平田純生熊本大学臨床薬理学分野教授の著書

## (22)アセトアミノフェン　(2008 年 2 月 5 日)

アセトアミノフェンは今では処方名としてほとんど名を聞か無くなった**フェナセチン**の活性代謝物です。フェナセチン自体は腎不全の発症などの毒性面での関連性から使用上のメリットが無いとされています。

一方で、**アセトアミノフェン**は抗炎症作用が不要な軽度から中等度の**疼痛の治療および解熱効果**を期待して使用されています。さらに小児のインフルエンザ罹患時の解熱や妊婦にも比較的安全に投与できたり、ニューキノロン剤との併用注意の記載がなかったりなど、他の解熱鎮痛剤とは異なった印象のあるアセトアミノフェンを今更のように再確認してみましょう・・・という企画です。

**【作用の特徴】**

いわゆる NSAIDｓと呼ばれる一連の酸性解熱鎮痛消炎剤とは区別した分類をされる場合が多いのはご存知の通りだと思います。以下のような作用上の違いがありますので再確認してみましょう。

**鎮痛作用**　～脳内の視床と大脳皮質に作用して痛覚閾値を下げて鎮痛効果を発揮します。
【NSAIDs は末梢神経におけるプロスタグランジン合成抑制に基づく鎮痛作用をしめし、アセトアミノフェンの末梢神経におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べて極めて弱いとされています。また COX1 阻害ならびに COX2 阻害作用ともに弱いことが知られています】

**解熱作用**　～視床下部の体温中枢に作用して解熱作用を示します。体温中枢に関与するプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされています。

**抗炎症作用**～末梢神経でのプロスタグランジン合成阻害が弱いため、抗炎症作用はほとんど無いと考えた方がよいと思われます。

**【効能効果】**

アセトアミノフェンの効能効果は以下の３つに分類されています。

**１）頭痛，耳痛，症候性神経痛，腰痛症，筋肉痛，打撲痛，捻挫痛，月経痛，分娩後痛，がんによる疼痛，歯痛，歯科治療後の疼痛**

→この中で特徴的なのは癌性疼痛に対する適応があることで他のＮＳＡＩＤｓには効能効果としての記載はありません。とは言え他のＮＳＡＩＤｓと比べて鎮痛効果は弱いので実際に癌性疼痛への使用頻度は少ないか、もしくは無いと言えるでしょう。

→用法として、添付文書上では１回 300～500ｍｇを１日 900～1500ｍｇを適宜増減とあり、1日の回数が指定されていません。通常は３～４回とされていますが、計算上は１回 300ｍｇを１日 5 回投与できることになります。さらに適宜増減とあるため１日量を 3000ｍｇまで可能とする考え方もありますが､グッドマンギルマン薬理書でも2600ｍｇを超えないとあるので、上限はそのあたりと考えた方がよいでしょう。

**２）下記疾患の解熱･鎮痛。急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）**

→用法として、1 回 300～500ｍｇを適宜頓用となっています。回数としては原則 1 日 2 回までとして用量の上限が設定されており、1 日 1500ｍｇを超えないこととされています。

**３）小児科領域における解熱･鎮痛**

内服薬での用法設定は２００７年１１月に設定されており、比較的新しい。

幼児および小児に対する体重当たりの１回の投与量は体重１Ｋｇ当たり１０～１５ｍｇ。投与間隔は４～６時間以上とされています。つまり１日４～６回が可能であることを示していますが、１日総量としては、体重１Ｋｇ当たり６０ｍｇが限度であるため、１日６回使用する場合であれば、1 回量は最小のＫｇ当たり 10ｍｇでなければならないことになります。さらに適宜増減となっており上限設定が成人量を超えないとなっています。文章上の表現からみて 2)の頓用的使用方法が前提と考えられますので１日最大量は 1500ｍｇを超えないと解釈できます。

添付文書上の目安としての用量は体重 10Kg 当たり 1 回 100～150ｍｇ、20Kg 1 回 200～300ｍｇ、30ｋｇ 1 回 300～450ｍｇとなっています。

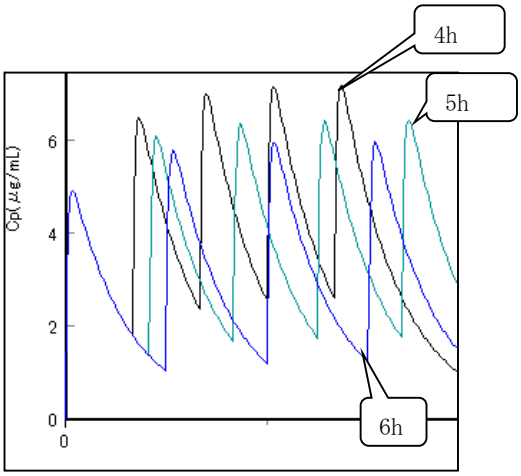
**※PL 顆粒との併用について**

風邪の初期症状の緩和目的で PL 顆粒に追加してカロナール錠が頓用として処方される場合があります。PL 顆粒中１ｇあたり１５０ｍｇのアセトアミノフェンが含有されています。通常 1 日３～４ｇを毎食後等に使用するためアセトアミノフェンとしては 1 日 450～600mg になります。1 日最大量を頓用での最大量である 1500mg としますと、PL 顆粒を服用中にカロ

ナールを高熱時頓用として用いるならば900～1050mg程度(≒1回300～500mgを1日2回)なら1日量を超えないことが分かります。

**※ちなみに小児とは15歳未満、幼児とは7歳未満、乳児とは1歳未満を現わしています。**

**【薬物動態】**




カロナールは通常３０～６０分で最高血中濃度に達します。血中濃度半減期は２～３時間（これらの値はカッツング薬理学、添付文書とほぼ同じ)。未変化体として５％以下が尿中に排泄される肝排泄型の薬剤であるため腎機能障害の影響は比較的受けません。但し代謝物の一部が肝臓、腎臓へ毒性を示すため高用量の場合は注意が必要になります（カッツング薬理書)。

早くても10時間以内に血中濃度がほぼゼロになるので鎮痛解熱効果持続はせいぜいで５～６時間程度（最高血中濃度の１割程度の血中濃度）と考えられます。

図はQflexのシミュレーションソフトを用いたカロナール錠の血中濃度パターンです。投与間隔を４時間、５時間、６時間に設定したもので、各々の定常状態時での最高血中濃度は単独投与の最高血中濃度の１．４５倍、１．３３倍、１．２２倍になることを示しています。小児用法での４時間間隔というのは最高血中濃度で単剤投与の約１．５倍の血中濃度になっており、ここまでが許せる範囲の血中濃度とも解釈できます。

**【アスピリンとの相違】**

NSAIDsの代表的薬剤であるアスピリンとの相違を以下に示します(カッツング薬理学より)

① アセトアミノフェンは抗炎症効果が無い、もしくはほとんど無いので関節リウマチの治療には不十分ですが、補助的（鎮痛目的か？）には使いうる。
② アスピリンで気管支収縮が惹起される患者にも使用できる（とされているが、日本におけるカロナールの添付文書上は**アスピリン喘息は禁忌**なので注意)。
③ インフルエンザ感染に対して小児に対しても使用できます。
④ 抗血小板作用がありません。
⑤ 血清尿酸値に影響を及ぼしません。

**【相互作用】**

○アルコールによる酵素誘導（CYP2E1）により肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される（アルコールの多量飲料者で肝不全を起こした例があります)
○カルバマゼピン（テグレトール)、フェノバルビタール、フェニトインの長期服用者でも同様の代謝産物を生成するため肝毒性を増強する可能性があります。

**【副作用】**

○比較的多い副作用は悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状です。
○軽度の肝機能障害を起こすことがありますが中止により軽快するとされています。
○用量が増えるとふらつき、興奮や見当識障害を引き起こす可能性があります。
○１５ｇの大量服用により時に致死的となるが、これは重大な肝障害や腎機能障害に基づいています。
○毒性の強い代謝物を中和するためにアセチルシステインが有用です。→アセトアミノフェン中毒の解毒用として**アセチルシステイン内用液17.6%「センジュ」**が医療用薬として市販されています。

（参考資料：グッドマンギルマン薬理学、カッツング薬理学、添付文書、がん疼痛治療(SAFE-DI)）

## (21)登録販売者制度について　(2008 年 1 月 11 日)

平成２０年(2008 年)も明けて１１日経ってしまいましたが、正月二日の夜に突然、以前勤務していた大学病院の前薬剤部長(昔の私の上司)から電話がかかってきました。京都で配置薬業者相手の講習会の講師を自分の代役でやってくれないかという内容でした。年末に不都合が生じたために、１月１７日に予定されていたその会に出席ができなくなったというわけです。

ここ数年間、知人に頼まれて、関西圏の配置薬業者相手の研修会講師を引き受けて、いろいろと話をされていたらしいのです。結構、気楽な研修会だというので、では引き受けましょうと二つ返事をしたものの、実際に彼の自宅へ行き資料を見せてもらってビックリ。

２００６年に薬事法改正がありましたが、その時にＯＴＣ薬をコンビニなどで売れるように登録販売者制度が作られたのはご存知でしょうか？実は彼に見せられたのはその登録販売者試験問題集で、その解説をするという内容だったのです。

登録販売者制度の実施は来年４月からですから、今年中にその登録販売者の資格試験(国家試験)が実施されます。この制度に関しては薬剤師会側からはあまり好ましくないような意見が出されていたように記憶していますが、ＯＴＣ薬を販売する際には、薬剤師もしくは登録販売者を常駐することが義務付けられます。対象となる職種は現行の一般販売業、薬種商、配置販売業から薬局に至るまですべてになります。また対象となる薬品は現在のＯＴＣ薬の９５％以上が相当する第二類、第三類と呼ばれているＯＴＣ薬ですから、コンビニ業界などはこぞってこの業界に参入してくることになります。その一方で、現行の配置薬販売業に従事している人たちもこの資格を持たないと営業を続けていけないという意味でもあります。

つまり私が代役を引き受けた先の配置業者さんたちは、試験に合格するために必死の思いで私の解説を聞きに来る可能性があるわけです・・・決して、前薬剤部長の言うような気楽な研修会ではない！ということが分かり、今になって非常に焦っているわけです。

内容としては薬学部の教育をまともに受けた者にとっては優しい問題といえます。資格対象者が４年間の実務経験を持つ者や高校卒業程度の学力をもちかつ１年間の実務経験をもつ者などになっていることからも分かります。ここでいう実務経験とは薬剤師の管理・指導の元で行う補助業務のことです。

そのような資格職であることから、事務職員に登録販売者の資格を取らせて、彼らにＯＴＣ薬部門を一任させようと計画している調剤薬局グループもあるようです。

そう考えると保険薬局の事務職員も、これにチャレンジして自分自身のモチベーションを高めるのに良いかもしれません。

次ページに例題をいくつか紹介します・・・・

**1)消化器系の器官の働きに関する以下の記述のうち、正しいものはどれか(1つ)**

①食道は咽頭から入ってきた飲食物を胃に送る働きがあるが、その働きは重力によるものである。

②胃液には蛋白質を消化する酵素であるペプシンが含まれているが、胃壁は蛋白質によって構成されていないので、胃液によって分解されない。

③小腸では脂質の消化は行われるが、炭水化物の消化は行われないため、炭水化物は胃で消化された状態のまま小腸で吸収される。

④大腸の主な働きは水分などの吸収であるが、それでも正常な糞便の大半は水分で、食物の残滓は１割以下しか含まれない。

**2）次の記述は腎臓の主な働きについてのものです。誤っているものはどれか（1つ）**

①尿を生成する基本ユニットは腎小体(糸球体―ボウマンのう)と尿細管から成り立っている。

②腎小体では、血球成分やタンパク質以外の血漿成分及び血液中の老廃物がろ過され、原尿として尿細管へ入る

③血圧を調節する機能はない

④ビタミンＤを活性化する、活性型ビタミンＤは腸からのカルシウムの吸収を促進する。

⑤尿は血液がろ過されてから作られるため、健康な状態であれば細菌等の微生物は存在しない。

**3）以下の解熱鎮痛剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。**

①解熱鎮痛薬の使用は、痛みや発熱を一時的に和らげる対症療法であって、原因となる病気などを治すものではない。

②解熱目的でアセトアミノフェンの坐薬が用いられている場合、内服であればアスピリンを使用してもよい。

③一般用医薬品の解熱鎮痛薬のうち小児おいても適用があるものはイブプロフェンのみである。

④ピリン系の解熱鎮痛成分は過去にショック等の重篤な副作用が頻発したために用いられなくなったが、一般用医薬品でのピリン系としては唯一、アスピリンが現在でも使用できる。

**4）目の痒みを抑える配合成分（抗アレルギー成分）のクロモグリク酸ナトリウムに関する記述の正しいものはどれか（二つ）。**

①クロモグリク酸ナトリウムは通常、抗ヒスタミン成分と組み合わされて配合される。

②肥満細胞からのヒスタミン遊離を促進する作用を示す。

③アレルギー性ではない結膜炎等にも広く有効である。

④点眼薬の成分として使用された場合であっても、まれに重篤な副作用としてアナフィラキシー様症状を生じることがある。

**5）次の文の正しいものはどれか（二つ）**

①外用薬の歯痛薬・歯槽膿漏薬は、口腔内に食べかすなどが残っていても十分な効果は期待できる。

②一般用歯痛薬はむし歯による歯痛を応急的に鎮めることが目的であり、歯のう蝕が修復されることはなく、早めに医療機関に受診して治療を受けることが基本である。

③塩化セチルピリジニウムは歯周組織の炎症を和らげることを目的として配合されている。

④殺菌消毒成分のグルコン酸クロルヘキシジンはアナフィラキシーショックを生じることがある。

正解は１）④、２）③、３）①、４）①、④、５）②、④

## (20)「医薬品・医療機器等安全性情報 No.241 とＤＳＵ164 号より」と「ある診療所移転問題と院内処方箋化問題」　(2007 年 12 月 4 日)

### 1.医薬品・医療機器等安全情報 No.241 より

**・アンカロンⓇ(塩酸アミオダロン)の重大な副作用に「肺胞出血」が追加**

**【経緯】**

アンカロン錠を服用して 3 年 3 日間経った患者さんが、呼吸苦を起こし救急を受診。左房拡大、左心室肥厚、両側胸水貯留などを認め、アンカロンの投与を中止したが、肺胞に出血を認め、投与中止後22 日目で死亡。

**【アンカロン錠の復習】**

●アンカロン錠はボーンウイリアムズ分類でクラスⅢ群に属するKチャネル抑制作用のある抗不整脈薬である。

●適応は、「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か，又は使用できない場合、心室細動，心室性頻拍，肥大型心筋症に伴う心房細動」と限定されている。

●「警告」のある毒薬で、今回の重大な副作用の他にも、致死的な副作用(間質性肺炎、肺胞炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎)が知られている。

●本剤はCYP3A4により代謝されるため、この酵素に阻害的に働く薬剤との併用は禁忌もしくは併用注意となっている。また半減期もきわめて長いため(単回投与で13．4時間。長期投与による外国人データでは19～53日)、本剤投与中止後も併用薬には注意をする必要があります。

●ジェネリック薬には、沢井製薬とサンドの二社からアミオダロン塩酸塩錠 100mg が発売されています。

### 2.ＤＳＵ164 号より

**①メルカゾールⓇ錠に警告が新設された。**

**【経緯】**

抗甲状腺剤であるメルカゾール錠には、従来より重要な基本的注意に記載されていました「重大な副作用である無顆粒球症の発症ならびに対策方法」が警告として添付文書の冒頭に記載されることになりました。

「重篤な無顆粒球症が主に投与開始後 2 ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 2 週に 1 回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意すること」となっています。

**【無顆粒球症の復習】**

無顆粒球症で問題となる白血球は好中球で、その減少により感染症を引き起こしやすくなります。一般には好中球数が 1 $mm^3$ 中 1000～1500 個になると感染しやすくなり、500 個以下になると、特にそれが急激に起こった場合には感染症は必発となります。

今回の例のように薬による**無顆粒球症**なら、すぐその薬を止めて、感染症に対する適切な治療を受けなければなりません。普通回復までには２週間前後かかります。

初期症状としては、発熱、咽頭痛、全身倦怠感などが見られます。

**②リピトールⓇの重大な副作用に無顆粒球小と汎血球減少症が追加された。**

**【経緯】**

これまで血液関係の重大な副作用には血小板減少症が掲載されていましたが、それに付け加えて**無顆粒球症**と**汎血球減少症**が追加になりました。

**【汎血球減少症の復習】**

無顆粒球症はメルカゾール錠で説明しましたが・・・血液の中には赤血球、血小板、それに白血球の３系統の血球が存在します。この３系統の血球のどれもが減少している状態を、汎血球減少症とい

います。つまり、貧血で血小板減少症で白血球減少症もあるような病態です。

従って、症状としては白血球減少による感染症の症状（発熱、のどの痛みなど)、血小板減少による出血傾向（皮下の点状出血斑、鼻出血、歯肉出血など)、赤血球減少による貧血症状などが現れます。

**【その他のスタチン系薬剤の上記に関連する副作用（添付文書より)】**

| | | |
|---|---|---|
| メバロチン | 血小板減少症(重篤な副作用) | 白血球減少症、貧血(その他の副作用) |
| リポバス | 血小板減少症(重篤な副作用) | 白血球減少症、貧血(その他の副作用) |
| ローコール | 血小板減少症、白血球減少症、貧血(その他の副作用) | |
| リバロ | 血小板減少症(重篤な副作用) | 白血球減少症、貧血(その他の副作用) |
| クレストール | 上記血液関連の副作用の記載なし。 | |

### 3. ある診療所の移転問題と院内処方箋化問題

先日、T診療所の移転が具体的に表明されました。一方で十年前からT診療所の院外処方せんをメインに応需していた「ＦＴ薬局」でしたが、診療所移転先での場所確保に目処が立っていない現状では、一旦、院内処方せんに切替えざるを得ない状況になっています。つまり薬局の閉鎖・・・。

ここ数ヶ月間、週二回ほどＦＴ薬局で調剤、服薬指導、居宅療養指導の手伝いをやらせてもらっていますが、十年間で培ってきた保険薬局の歴史の重みのようなものを感じています。私自身は大学病院時代に医薬分業に反対する態度を取ったために、逆に保険薬局の世界に飛び込み医薬分業の波間を漂う生活をせざるを得ないことになった男ではあるのですが、院外処方がもたらす患者さんへのメリットも大きかったと今では感じています。ただ、同じ事を院内で薬剤師ができるような保険点数がつけば、院内で薬を渡した方が良いという思いは今でも変わっていません。

ＦＴ薬局は駅前の薬局なので付近で実際に居住している人の利用は少ないだろうと思ってはいても「歩いて来られる診療所や薬局が無くなったら私はどうすればいいの？」とか「薬局は移転しないと思っていたのに、どうしてもここではやっていけないの？」という訴えを聞きますと、本当に現地所から撤退してよいのだろうか？という思いにもかられます。

また、この十年の間にＦＴ薬局で勤務していた薬剤師たちの創意と工夫で、個々の患者さんに与えてきた様々なメリット（当然ご迷惑もかけたこともありますが）が、院内処方せん化することで途絶えてしまう可能性は多いにあります。

医薬分業とはそもそも経営上の手段でしかなかったのか？それに振り回される薬剤師は一体なんなのか？今回の診療所の移転問題は医薬分業の真意を問う意味でも重要な問題をはらんでいるように思います(考えすぎでしょうか？)。

いずれにしても、薬剤師は現にいる患者さんに薬に関するご不安やご不便をかけないようなシステム作りを早急にする必要があると思います。

（終り）

## (19)日本薬剤師会北信越大会　(2007 年 11 月 9 日)

11 月 3 日～4 日の二日間にわたり、上記の大会が新潟市の朱鷺メッセで開催されました。私は初めてポスター発表(協立病院関連)で参加しましたが、多数の参加者がいて驚いた次第です。

特別講演は薬学とはまったく異なる分野の方でした。平博氏で彼は焼き鳥屋から身を起こし、居酒屋チェーン「庄や」、「やるき茶屋」などと続け、株式会社「大庄」の営業部長、社長となり、その後、営業経験や研修経験を生かすべく、独立して社員研修や若手幹部研修に取り組む株式会社タイラを設立して現在に至っています。

テーマは**「商いから学んだ人間力」ーとにかく動け、走りながら考えよ。そして現場に学べ！ー**

熱血的な話しぶりで講演を聴いているときはなるほどと思い、薬剤師にも役立つと思ったのですが、いざまとめようとすると中々難しい・・・彼の思いを正確には伝えられないかもしれませんが以下のようでした。

**◇相手の立場になって得する４か条**

商売である以上、接客業であり、相手の立場になって接する必要があります。次のような動作を心がけると相手に好印象を与えて自分が得する・・・と言われます。

**①　相手の目を見る。**
**②　相手の話にうなずく。**
**③　相手の話に感動の声を発する。**
**④　そして、感動の手をたたく。**

**◇良い人間関係を構築する上では、自分を大切にすることが重要**

**◆自分を大切にしない人は**

⇒魅力がない、人が集まらない、組織から必要とされない

**自分を大切にしない人とはどういう人か？**

⇒相手の話に**疑問をもつ、批判をする、批評する、攻撃する、愚痴る(陰口・悪口)、腕組み**しながら話を聞く

⇒相手が不快になり、**結局自分の得にならない**ということ。

**◆自分を大切にする人とは素直な心を持った人**

⇒人が集まる、組織から必要とされる。

では、自分を大切にするにはどういう態度をすればよいか？

まず素直な心になるための４条件が下記です。

① **三歳心になれ**・・・・・まねて、学ぼうとする意欲。人の喜ぶことを得意になってやること。
② **馬鹿になれ**・・・・・・謙虚になれということ。一生学ぶ姿勢「教えてください」「勉強になりました」と言えること
③ **白紙になれ**・・・・・協調せよ。相手様の能力を生かせ。初心を忘れないということ。
④ **聞き上手になれ**・・・うなずいてメモをとる。否定・議論するな。質問上手になれ。

**【素直な心で使う言葉とは】**

１．「はい、わかりました」、２．「すぐやります」、３．「質問していいですか？」
４．「すごい、すばらしい、それ私にやらせてください」などを紹介していました。

**※ところで「ありがとうございます」と「ありがとうございました」の使い分けを知っていますか？**

「ございます」　～この後に何か言葉が続く場合で、相手の顔を見ている時に使う。
「ございました」～相手が離れている時や相手が後ろ向きの時に使う。

**◆魅力ある上司の４つの心得（新人もいつか先輩や上司になる）**

○上司の心の持ち方で、部下さんは死ぬ気で頑張る！（平氏は部下ではなく部下さんと表現）

○上司が部下さんに持つ４つの心で提示されたのが次のとおりです。

① **尽くす心**・・・作業の遅い部下がいて、それが他者と調和が取れないような状況の時、周りに聞こえないようにして「私に○○させてください」と助力してやる気持ち（手の空いている他者に「手伝いなさい」と言うのではなく自分がやる）

② **すがる心**・・・「助けてください」「助かります」「悪いけど手をかして」

③ **許す心**・・・・ 部下さんが失敗を繰り返した時に「私の教え方が悪かった」とこっそりと相手に伝える。

禁句：「またやったのか！」「何回言えばわかるのか！」⇒内部告発につながると（笑い）。

④ **感謝の心**・・・「大変申し訳ございません」「ありがとうございます」と言えること

**⇒中々、ここまでは出来ませんよね(^。^)**

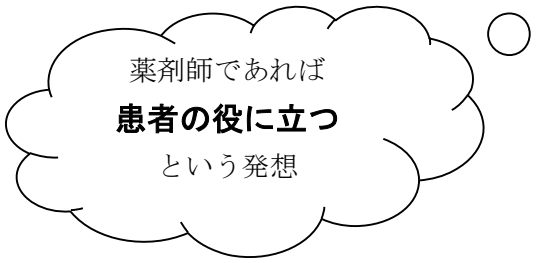
**◇逆転の発想で人は育つし、成功のカギもある**

①売上げが悪い、定着する客も少ない　⇒　逆にメニューを増やす。ロスがでれば物が腐る前に周辺の人に無料で配って、逆に認知・宣伝効果をえる。

②少ない客　⇒　わざわざ来てくれたお客様という見方

③従業員が思うように動かない　⇒　自分が悪いと思い、従業員に教えてと聞く姿勢

④売ってあげる。食べさせてあげる感覚　⇒　客の**役に立つ**という発想が大事。食べさせてあげる的発想で潰れていった店舗は多い。板前・コックが独立して成功する確率は２～３％、ホールスタッフ（接客係）が独立して成功する確率は４０％という大庄グループのデータあり。




【おわり】

【付録】

11 月 7 日から大学の講義（医療薬剤学）が始まりました。以前から授業中に堂々と携帯電話でゲームかメールをしている学生がいて、注意すると携帯を手にしたまま相手と一緒に二人が席を立って廊下に出て行くとか、集まりの悪い講義室で演者が出席を取るような構えをみせるといつの間にか学生が講義室に集まりだす（携帯メールで連絡を取り合っているそうです）などという現象が見られると聞いていたのですが、私が講義している最中にもやはりそのような学生がいました。数年前まで講義を担当していた時とはまるで違う光景でした。講義中に眠るというのは私の話が退屈なためと諦めも付きますが、人が話している時に堂々と手に持って携帯メールをしている態度はマナー違反でしょう。やるなら机の下の演者から見えない所でやるべきでしょう。薬局なら患者さんからクレームが来るところです。「叱りつける」のも方法ですが、他の多くの真面目な学生たちに不快な思いをさせたくもありません。と言って彼らを野放しにもしておけません。どうすればスマートに辞めさせることができるのでしょうか？

## (18)第１７回日本医療薬学会年会報告併用　(2007 年 10 月 3 日)

平成 19 年 9 月 29 日～30 日に群馬県前橋市で上記年会がありました。ランチョンセミナーやシンポジウムの内容ついて箇条書きの形式で私なりにまとめてみました。

**【ランチョンセミナー】**

**1）2型糖尿病の薬物療法～食後高血糖管理の重要性**（山本俊一；帝京大学医学部内科教授）

◆高血糖による臓器障害は主としてブドウ糖が体内にある各種蛋白質と結合して、その蛋白質が機能不全に陥ることによって生じる（糖化とかグリケーションなどと呼ぶ)。

○ブドウ糖のような単糖は環状構造と開環構造が平衡を保って存在しているが、蛋白質との結合は開環状態の時に行われる。

○糖の種類によって開環率に差がある。

グルコース（0.0025%)、マンノース(0.05%)、ガラクトース(0.02%)、キシロース(0.02%)、フルクトース(0.7%)となっている。

⇒ブドウ糖(グルコース)は最も開環率が低い糖で、蛋白質と結合しにくい最も安全な糖といえる。生物がブドウ糖をエネルギー源として選択したのは理にかなっているといえる。

⇒ショ糖(いわゆる砂糖)は、グルコースとフルクトース(果糖)の二分子からなる二糖類であるが、大量に摂取すると開環率の最も高い危険な糖でもあるフルクトースを摂取することになる。特にペットボトルでショ糖を多く含むような飲料は、糖分の大量摂取という点とフルクトースの大量摂取という点で安全性に問題があるといえる。

◆血糖を下げるためにはバランスよい食事と運動を欠かさないことが大切である

○米国刑務所での糖尿病受刑者への対応

１日２５００Kcal、脂質 21~25%、30%麦飯など栄養バランスを考えた食事に８時間の労働をさせたところ、A1c８．４⇒５．９、空腹時血糖１８４⇒１１３の改善が見られた。

○日常生活の中での運動の取り入れは中々できないが、家事も結構な運動量になり、窓磨きはかなりハードな運動になる。色々難しく考えると継続できないので、とにかく歩いてくれりゃいいという感じで患者に接している。

○但し運動は網膜症や腎症を合併しているような人には危険を伴う場合もあるので医師と十分相談してから実施する。

○２～３ヶ月食事や運動療法などの生活習慣改善を実施しても血糖値が正常でない場合は積極的に薬物療法をしていく。しかし、一度飲み始めると一生飲まなければいけないという不安感などから患者がなかなか服用を開始してくれない場合もあるが、血糖値が下がれば止めてよいというノリで説得したほうが良い場合がある。止めることが出来るという認識は服薬開始の決断に重要であるかもしれない

○グリセミックインデックス(GI)を考慮した食後高血糖を抑制する食事も必要

ブドウ糖を 100 とした場合、米食 88、アイスクリーム 61、バナナ 58 などと紹介されていましたが、アイスクリームは含まれる脂肪分で甘さを引き立たせているので意外に血糖値を上げないが脂肪分があるのでやはり注意。バナナは GI 値は低いが甘さの半分がフルクトースによるものである。実は GI 値はグルコースのみを反映しているので、フルクトース(糖の開環率が最大で蛋白質の糖化を助長する)は考慮されていないから注意が必要。

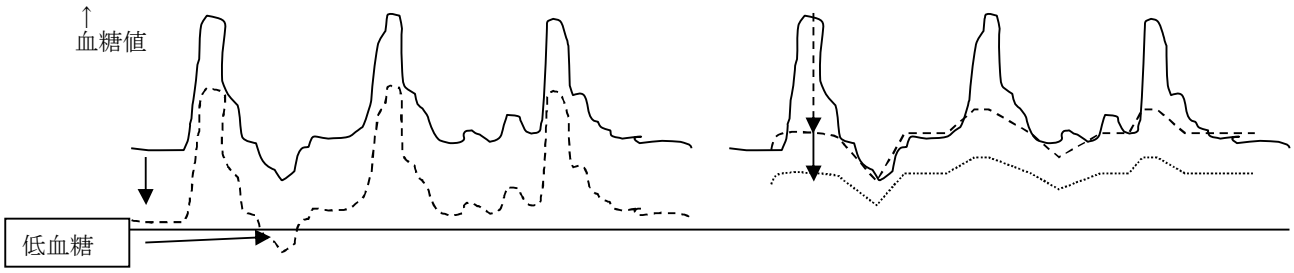
繊維質が多いというゴボウやレンコンは意外とカロリーがあるので、適量摂取に抑えたほうがよい。ちなみに 100g 当りゴボウ６５Kcal、りんご５４Kcal でゴボウはりんごよりカロ

リーが高い。

◆食後高血糖と空腹時高血糖

○食後高血糖の持続が空腹時高血糖を引き起こし、空腹時高血糖はさらに食後高血糖を引き起こすという悪循環を糖毒性というが、血糖値の日内変動は実は激しいことが分かってきだしている。一律に血糖値を下げてしまうやり方では部分的に低血糖を招きかねない。つまり血糖値の高いところを下げる目的でSU剤を単剤投与すると、全体の血糖値を平行移動のような形で下げてしまいもともと血糖値の低いところまで下げてしまうことになる。

血糖値は食後が高くなるから、食後の高血糖をベイスンなどのαGI で下げて血糖の変動をなるべく小さくしてから全体の血糖値を下げるSU剤を使用する方法がよいとされる。




左図:食後高血糖状態(実線)の是正でSU剤を投与すると全体が下へ平行移動(破線)して下がるため日内変動が激しい場合低血糖状態になる所がでやすい。

右図:食後高血糖状態(実線)をまずαGI で是正して変動幅を小さくしてから(破線)、SU 剤で全体の血糖値を下げる(点線)と低血糖状態を引き起こさないですむ

○αGI だけではA1cを０．４～０．５％しか下げないので、A1cは食後高血糖の指標にはならない。食後高血糖をよく反映するのは１，５AG(ｱﾝﾋﾄﾞﾛｸﾞﾙｼﾄｰﾙ)値である。

○食後２時間値というのは実際には血糖値の下がり始めを見ていることになるので、変動が大きい場合がある。食後１時間値が最も血糖値としては高い。

○ブドウ糖の吸収の流れからすると腸から吸収されてまず肝臓へ移動する。次に血流に乗って心臓へ移動して動脈⇒毛細血管(各組織)⇒静脈という流れになっている。つまり肝臓は高い濃度のブドウ糖の影響を最初に受けており、次に心臓が高血糖に晒されているということになる。我々の血糖値の情報は静脈血から得たものであり、流れでいえば最下流の所の濃度を測定している。臓器障害の観点から言えば、肝臓から心臓への動脈での血糖値が評価されるべきではないだろうか？静脈血よりかなり高い濃度のはずである。

○海外日本において、現在これまでにない作用機序の糖尿病治療薬が開発されている。数年後には治療薬の様相がガラッと変わっているかもしれない。

## 【シンポジウム】

## テーマ：高齢者における薬物療法のエビデンス

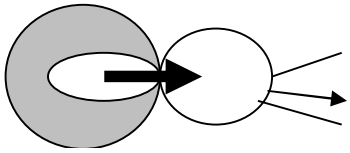
### 1）高齢者高血圧の管理と薬物療法(桑島巌:東京都老人医療センター)

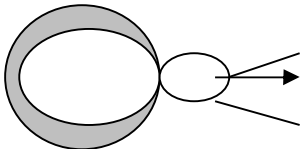
◆高齢者の高血圧の特徴。

○収縮期血圧のみが高く、拡張期血圧はむしろ低いタイプの収縮期型高血圧が多い。また脈圧の上下の間隔も大きい傾向があり、変動の大きさは動脈硬化が進展しているマーカーになる。

○動脈硬化が進んでいると収縮期型高血圧になりやすい説明として次のような図で説明がされていました。

[正常時]　　収縮期　　拡張期

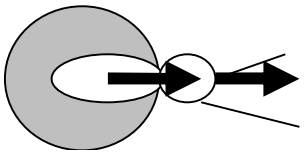

心臓　⇒　　大動脈　⇒小血管

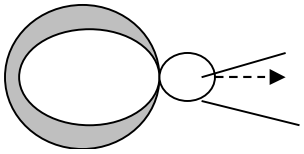

心臓　⇒　　大動脈　⇒小血管

収縮期では心臓から大動脈に血液が流れてます。大動脈はその弾力性で拡がりある一定量の血液を貯めます(例えば６０%)。そして残り(４０%)が小血管へ流れていきます。この時の小血管にかかる圧力が収縮期血圧となり高い血圧を反映します。

拡張期では心臓が拡がり心臓からの血液の流出は無くなり、心臓からの圧力は弱まりますが、大動脈が狭くなり大動脈に貯まっていた残りの４０%が小血管へ流れでていくことになりこれが拡張期における血圧に反映します。

[収縮期高血圧]　収縮期　　拡張期


心臓⇒　大動脈⇒小血管


心臓⇒大動脈⇒小血管

収縮期では心臓から大動脈に血液が流れてますが、大動脈は硬化しているため弾力性がなく拡がらず血液を十分に貯められません（例えば４０%)。そして多くの血液（６０%）が小血管へ流れるために小血管の血圧が高くなります。

拡張期では心臓が拡がり心臓からの血液流出は無くなりますが、大動脈に残された少ない量(４０%)の血液が小血管へ流れていきます。少量のため小血管への圧力のかかり方が弱くなり拡張期の血圧は正常もしくはむしろ低くなります。

◆降圧目標値

○従来老化に伴い血圧も上昇するものだとされて高齢者の高血圧はある意味自然現象であり積極的に治療の必要はなく、又治療することによって臓器障害が悪化するという考え方が一般的であった。

○７０歳以上では収縮期血圧１４０mmHg で有意な脳心血管合併症の発症率が増加していることが分かり、２００４年ガイドラインから高齢者の降圧目標を１４０/９０mmHg 未満にするように改められた。

◆仮面高血圧

○高齢者の高血圧のもう一つの特徴に夜間睡眠中の血圧が下がりにくい病態が多いことがあげられる。夜間血圧の高い群と低い群とを較べると約４倍の脳心血管合併症リスクが高かった。

○１日の３分の１を占める夜間の高血圧の持続は動脈硬化を促進させ脳心血管イベントを惹起させるので、治療薬としては２４時間に渡り降圧効果を発揮する降圧薬が選択される。

## ２）高齢者高脂血症の管理と薬物療法(荒井秀典:京都大学大学院医学研究科加齢医学)

◆HDL コレステロールや LDL コレステロール、トリグリセライドは年齢、性別によって変化する。つまり男性では HDL コレステロールは２０歳代で下がり始める。LDL コレステロールやトリグリセラ

イドは３０歳代から増加しはじめる。また女性では閉経を機に同様の現象が起こる。したがってリスクファクターとしての性別・年齢は男性の方が若年でリスクファクターとなる。

◆治療のエビデンス

| | |
|---|---|
| ６５歳～７５歳未満の前期高齢者 | 薬物治療によりコレステロール値を下げることで冠動脈イベントの発生が抑えられた。治療目標は若年者と同様に<br>LDL コレステロール　１４０未満<br>HDL コレステロール　４０以上<br>トリグリセリド　１５０未満 |
| ７５歳～８５歳未満の後期高齢者 | 前期高齢者に準じるが、QOL、ADL、余命、腎肝機能などを考慮して積極的な治療をするか否かを決める。 |
| ８５歳以上の超高齢者 | コレステロールが高くても低くても冠動脈イベント発生に差がなかった。基本的には治療しなくてもよい。 |

### ３）高齢者糖尿病の管理と薬物療法（中野博司：日本医科大学内科学）

◆加齢と血糖値

○加齢と共に血糖値は上昇する。１０歳年取ると空腹時血糖値は1~2 上昇し、食後血糖値は１５上昇すると言われており、食後血糖値の上昇幅の方が大きい。したがって高齢になって発症する糖尿病には食後血糖値の上昇を特徴とする比較的軽症例が増加する。脳梗塞や心筋梗塞の合併率も高くなるので、グリニド薬やαグルコシダーゼ阻害薬で食後高血糖を改善する治療が行われる。高血糖持続期間が約８年で網膜症が発症するようになるが、心筋梗塞などの大血管イベントは３年という短期で発症する可能性もある。

○一方で壮年期に糖尿病を発症した高齢糖尿病患者の場合は様々な合併症を有している場合が多いため個々の症例に応じた対応が必要。

◆低血糖への配慮

○薬物療法で注意すべき副作用は低血糖であり、高齢者の場合は低血糖症状といわれる症状が乏しく、かつ遷延化する。特に夜間の低血糖は発見が遅れるので注意が必要である。

⇒午前８時の血糖値と夜間の血糖値は相関性があり、午前１０時の血糖値と夜間の血糖値には相関性がないと言われているので午前８時の血糖値の変動で夜間血糖値を予測できるが SU 剤を使用していると予測は困難。

○低血糖により心血管障害を併発する例が高率となるので、治療の血糖値を高めに設定し、血糖値が低くても網膜症や微量アルブミン尿などを有する症例も治療対象に加える。

| | | |
|---|---|---|
| 目標血糖値 | 空腹時血糖値 | １４０mg/dl 以上 |
| | 糖負荷後血糖値 | ２５０mg/dl 以上 |
| | HbA1c | ７%以上 |

◆肥満との関係

○健常高齢者の場合、肥満は糖尿病のリスク因子となるが、介護を必要とするような高齢者の問題点は食事摂取量の減少に伴う低栄養である。高齢者の外来患者の約１０%、在宅患者の約３０%が低アルブミン血症であるという報告もある。これは介護を要するような高齢者の低栄養状態を反映しており低血糖になりやすい状況に置かれていることに注意を要する。

◆ビグアナイド系薬剤投与時の注意

○アルブミン尿や蛋白尿を有する高齢者での使用に際しては、乳酸値の測定下での管理が必要である。

## 4）高齢者慢性腎臓病（CKD）の管理と薬物療法（平田純生：熊本大学薬学部臨床薬理学）

◆CKD とは

○Chronic Kidney Disease の略で慢性腎臓病。腎機能が低下していなくても蛋白尿などの検査所見で腎臓病が明らかなもの、及び糸球体ろ過率（GFR）が 60mL/min 未満の患者は全て CKD となる(世界基準)。

○腎機能が正常であってもタンパク尿のある症例ではレニンーアンジオテンシン系（RA）が亢進している。するとアンジオテンシンⅡが高血圧を誘発し心臓に悪影響を与える。また腎障害に伴い体液量の増加も心臓に負荷をかけ、悪影響を与える。さらに腎障害はエポエチン(EPO)の産生低下を招き、⇒貧血⇒虚血状態へと流れ、心臓に悪影響を与え、心不全へと導く。心不全は腎臓への血液還流量を減らすため、更に腎臓が悪化するという悪循環を引き起こす。

◆CKD の患者数

○GFR60ml/min 未満を基準にすると 1926 万人(18.7%)もの成人日本人が CKD になる。基準は欧米人での基準のため仮に GFR50ml/min 未満を基準にすると 420 万人(4.1%)である。この数値が妥当なものかどうかは今後の検討を待つが CKD の患者は非常に多いのは事実である。

○腎血流量や腎重量は加齢により低下し、腎臓はミトコンドリアが豊富な臓器でフリーラジカルの影響も受けやすく GFR は加齢によって著しく低下する。そのため CKD 患者の多くを高齢者で占めている。

◆腎機能障害と透析導入

○透析患者は 27 万人存在しており、透析導入年齢も年々上昇し現在は 66 歳である。毎年の透析導入患者数は３万６千人と言われている。その内４３％が糖尿腎障害からの患者である。死亡する透析患者も年間２万４千人おり、差引き年間１万２千人の透析患者が増え続けている計算になる。

◆高齢者 CKD の薬物療法

○　アルブミン尿に対して

糸球体内圧上昇に伴う糸球体損傷による蛋白質の漏洩。糸球体内圧の上昇のメカニズムは次のようである。糸球体内圧は輸入細動脈からの血液流入と輸出細動脈からの血液の排出のバランスで通常 50mmHg に保たれている。糸球体の輸出細動脈の出口付近にはアンジオテンシンⅡの受容体が多く存在しており、なんらかの原因による RA 系の亢進で出口が狭まり、血液の流入による圧力が高くなり糸球体内圧が高くなる。

⇒アンジオテンシン変換酵素阻害剤もしくはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を早期に投与することによって腎障害・心血管障害の悪化を防止

○　動脈硬化性疾患の進行防止

糖尿病や高血圧などの存在は腎機能を悪化させる。糖尿病による微量アルブミン尿の段階では強化インスリン療法による血糖管理で腎症への進展を防止できるエビデンスがある。高血圧を合併する CKD には RA 系阻害薬を第一選択薬として 130/80mmHg 未満に血圧をコントロールする。脂質異常も腎機能悪化要因であるため薬物療法が必要。

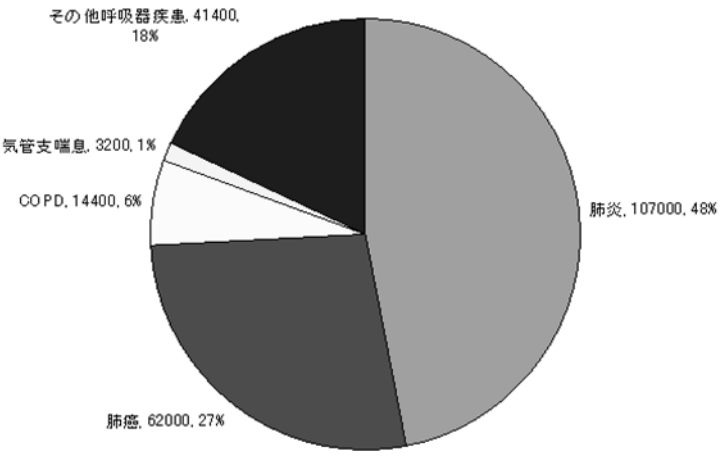
○　薬剤性腎障害の回避

高齢者への NSAID s の乱用～種々の NSAID s の名が上げられていたがモービックも含まれている（COX2 選択性は腎障害が少ない事を保障していない）～、骨粗鬆症に対する「ビタミン D＋Ca 剤」の併用療法はいずれも腎機能を悪化させる。アミノグリコシドおよびアムホテシリン B などの腎毒性薬物も腎疾患既往、うっ血性心不全、高血圧、糖尿病などの腎障害の進行しやすいファクターのある高齢者には禁忌。

造影剤使用時には十分な補液とＮアセチルシステインの予防内服が効果的。

### ５）高齢者呼吸器疾患の管理と薬物療法（吉村邦彦：虎の門病院呼吸器センター内科）

◆呼吸器疾患では一般に高齢者の占める割合が高く、特に肺炎、間質性肺炎、COPD、肺癌などの主要疾患などに関しては罹患患者の多くは高齢者である。右図は平成 17 年における呼吸器疾患での死亡者数の原因別グラフである。日本人の全死亡数の割合では肺疾患関連での死亡例は２０％以上にのぼる。




◆高齢者における呼吸器障害の特徴

1)嚥下機能の低下による誤嚥障害から肺炎
2)気道弾性の低下による閉塞性の障害
3)気道クリアランスの低下による肺炎
4)気管支等の繊維化による拘束性障害
5)栄養障害による呼吸筋の弱化

### ６）高齢者における多剤併用療法の問題点とそれを避ける工夫（秋下雅弘：東京大学大学院医学系加齢医学）

◆日本老年医学会では 2005 年に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」（メディカルビュー社）を発表し、優先的に処方を中止する薬剤として４５種類の薬剤群を示している。

◆包括医療制度に伴う経済的理由で薬剤数を減少させる場合もあるが、不要に多くの薬剤が処方されていた例もあり多剤併用を少なくできる事例もある。外来受診時に平均３．５剤だったが、老人保健施設入所後には２．９剤に減少したという報告もある。一方で減少したために逆に有害事象の発生率が２．２％あったという報告もある。

◆75 歳以上の後期高齢者では参照すべきエビデンスが無いという現実がある。

◆止めるべき薬剤の一例

○高齢者で重篤な有害事象を引き起こす可能性が高い薬剤
○有害な事象の発現頻度が実際に高い薬剤
○効果に較べて有害作用の方が強い薬剤

以上のような薬剤は不適切処方薬とされる。

アルドメット、カタプレス、アダラート(短時間作用型)、ジゴシン(量による)、リマクタン、アンカロン、パナルジン、ハルシオン、ドラール、トリプタノール、NSAID、ビタミン D3(１μg/日以上)などがガイドラインに示されている。

**【シンポジウム】**

**テーマ：精神科専門薬剤師の可能性を探る～アドヒアランスへの介入～**

今回の学会の発表内容は、半分くらいが「がん治療」に係わる内容と思うくらいに「がん治療」への薬剤師のかかわりが強調されていた感じがあります。これはがん治療における専門薬剤師制度ができた影響だと思われます。専門薬剤師制度といえば精神科専門薬剤師の制度も大きく取り上げられ、シンポジウムの会場にも大勢の薬剤師が参加しており、この分野への感心の高さを感じました。主に統合失調

症の治療を中心とした内容でしたが、基本的に薬物治療が主体であること、治療が医師だけの世界からチーム医療の考え方に移って来た等の背景があって精神科専門薬剤師制度が出来たようです。

### 1)病識の支援とアドヒアランス(岩田仲生:藤田保健衛生大学医学部精神医学教室)

◆ 統合失調症治療ではどの時期に重点をおくべきか

○ 発症前の時期から発病後数年における治療が重要である。病理変性過程においてこの時期が最も可逆性があり、かつ進行しやすい時期である。この時期の脳へのストレスを軽減させることで脳の病理変性を遅らせたり、改善させたりすること可能である。

○ この時期の症状の再発は逆に進行を早め、脳機能への不可逆的な障碍を引き起こす。再発の繰り返しはますます予後を悪化させるため、病初期における総合的な治療を積極的に行う必要がある。

◆アドヒアランスの現状

○アドヒアランスとは患者が治療方法を納得した上で服薬を継続していくことであるが入院加療し状態が改善して退院後の服薬状況調査の結果として、退院後１週間で四人に一人が薬を飲まなくなり、１年後では半分の人が薬を飲まないという数字が出ている。数年間は服薬を続ける必要があるのに状態が良くなると勝手に服薬をやめてしまう(通院しなくなる)人が多いのが現状である。

○医師側のアンケートとして、自分の患者がきちんと服薬をしているかという意識調査で、９４．７％の医師が自分の患者はきちんと服薬していると思っているが、服薬カウントする道具を用いて実際の患者の服薬状況を調査するときちんと飲んでいる人は３８．１％であり、医師の認識不足も指摘されている。

◆薬剤師に求められる技能

○疾患に対する認識（原因は不明であるが少なくとも放置すれば脳の変性が進み不可逆的な障碍を引き起こすという認識）を患者・家族が得ることを支援すること

○統合失調症の患者にとっての病識とはどういうことなのか、どのように対処すればよいかという基本的技能の獲得

○薬に関して

- 加減して飲んでよい薬と必ず飲まねばならない薬を知ってもらう
- 一包化は服薬の援助にもなるが患者の自己決定権を考えながら実施するべきこと
- 量や種類の変更をどう理解しているかの確認
- リスクとベネフィットを短期的なもの、長期的なものとして理解させること

※糖尿病を発症させる率の高い薬が堂々と使用されているという普通の医療の中では考えられない異常な領域であるが、ベネフィットも大きいという矛盾がつきまとう。

- ピルカウント(服薬が守られているかどうかの確認)

### 2)精神科医療におけるアドヒアランスについて考える。病棟薬剤師の役割(佐藤健司:群馬大学医学部附属病院薬剤部)

◆アドヒアランスとは

○医療者側の指示に従うという意味の「コンプライアンス」という考え方から一歩進んで、患者が服薬意義を理解し主体的に治療方針を選択し、医療関係者はそれを維持していくための手助けと援助をしていくという意味がこめられている。

◆チーム医療

○精神科医療の中でもチーム医療の概念が浸透してきており、新規抗精神病薬の登場により、従来の

多剤併用大量療法から薬理学的特性に基づいた処方への切り替えが増えており薬剤師によるセカンドオピニオンとしての役割が求められている。

○精神科薬剤師としての枠組みにとらわれず、ジェネラリストとしても職能を発揮していかねばならない。(ジェネラリスト⇒ジェネラル・ファーマシストで、全般的知識を有する薬剤師という意味らしい。次々と新しい用語が出てきて付いていけない気分になります(^。^；)

### 3)セカンドオピニオンとしての役割とは～統合失調症患者家族への失敗例～(松田公子:浅井病院薬剤部)

◆発表では 20 歳代の統合失調症を患った息子の母親との接し方の失敗例を紹介していた。主治医の治療方法に納得がいかない母親が薬剤師に相談を持ちかけてきたのがきっかけであったが、色々な経緯があるようであったが母親が薬物投与量の設定方法などにかなり口出しをするタイプの人で、結局自分の治療方針が受け入れられないから息子の状態が更に悪化したという言い分で最終的にはその医療機関の介入を拒否する態度にでたというものであった。薬剤師が患者の母親と医療スタッフとの間のパイプ役を果たすという役割で、メールにてその母親とコンタクトを取っていた。

◆上記報告に対してコメンテーターなどから様々な意見もでたが、東京大学医学部の精神医学の医師がまとめられたのは以下のようであった。

①まず、医師、患者、家族、看護師、薬剤師などを含めた治療同盟を形成する必要がある。

②その上で、医療スタッフによるチーム医療を実施し、役割分担や情報の共有化をはかる。

③患者の精神治療へのアプローチを実施ししていく。

今回の事例では、かなり強い母親の意志に薬剤師が振り回されて、真の意味での治療同盟を形成されていなかった印象がある。さらに薬剤師のみが母親からの要望の窓口になっているのもチーム医療の観点からいうと考えるべき余地があったのではないか、さらにメールという手段では相互の理解が深まらず返って誤解を招きかねない恐れもあり手段として妥当であったかは疑問が残る。

◆いずれにしても、相手に対して共感の心をもつことが必要であるが、中立・平等の立場を堅持することが大切である。

(取り敢えず以上、ポスター関連などは随時話題提供いたします)

## (17)アンヒバ坐薬とダイアップ坐薬の併用　(2007 年 9 月 28 日)

雑誌などを読むと３０分ほどずらして使用するようにと書いてある併用例ですが、添付文書には特に注意を喚起する記載がありません。

メーカーに確認してもダイアップを入れてから、30 分程度たった後に、アンヒバを入れるほうがダイアップの効果が保持されると言われます。何故でしょうか？

それぞれの商品の成分の性質と基剤の性質は下記のようになっています。

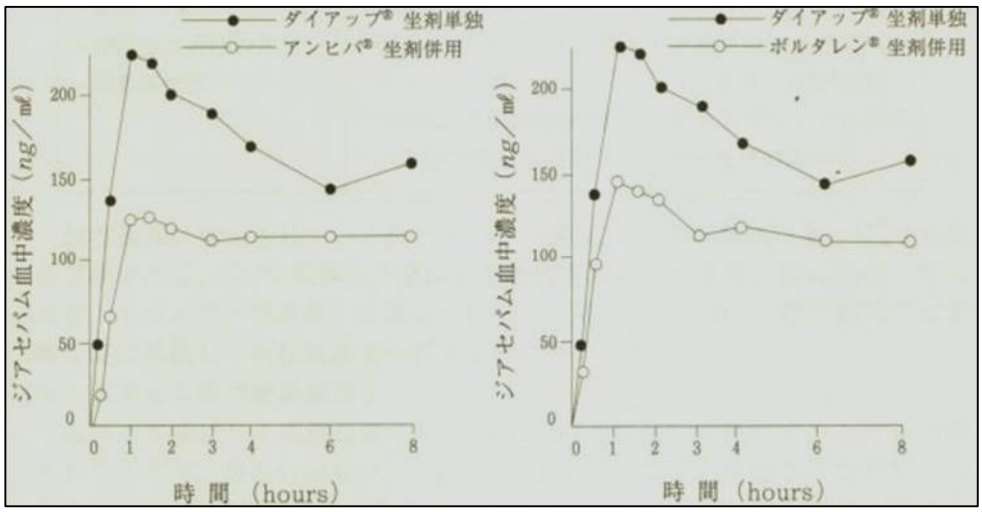
**ダイアップ ～ ジアゼパム(脂溶性)　　基剤 マクロゴール(水溶性)**

**アンヒバ ～ アセトアミノフェン(やや水溶性)　　基剤 ハードファット(脂溶性)**

マクロゴールはエチレンオキシドと水の付加重合体と呼ばれる物質で水溶性ですが、ハードファットは別名ウィテプゾールとも言われ、炭素数１２～１８までの飽和脂肪酸のモノ、ジ、トリグリセライドの混合物ですから完璧な脂溶性物質です。

ここでアンヒバ坐薬とダイアップ坐薬を同時に投与すると、脂溶性物質のハードファットに同じく脂溶性のジアゼパムが溶け込んでしまって放出が遅れる結果となり十分なジアゼパムの効果が発揮できなくなると言われています（下図左)。

つまり、**ジアゼパムを先に投与して 30 分くらい経ってからアンヒバを投与する**と、その頃にはジアゼパムはある程度、吸収されているので脂溶性基剤が直腸付近に残っていても薬効に影響はなくなる。というわけです。




ところで、３０分という時間は適切なのでしょうか？上のグラフでは適切と思えますが、添付文書上での t1/2 と Tmax は以下のようです。

| | ダイアップ坐薬 | アンヒバ坐薬 |
|---|---|---|
| 半減期 | ３２．８時間 | ２．７時間 |
| 最高濃度到達時間 | １．５時間 | １．６時間 |

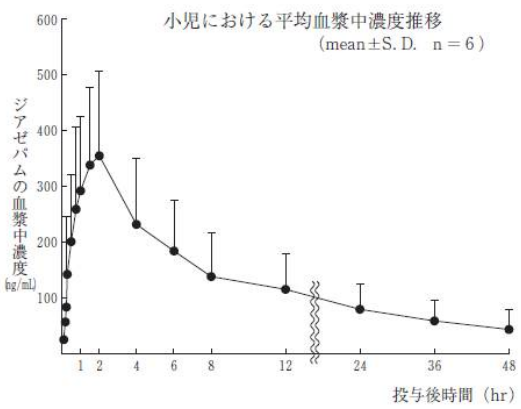
ダイアップ坐薬の Tmax は１．５時間ですので３０分ではまだ十分に吸収しきれていないとも思われます。できれば１時間は欲しいような気もします（次頁：ダイアップ坐剤の血中濃度)。

熱性けいれんは、特に熱の上がり際に起こりやすいと言われており、３７．５℃を目安に投与することが勧められています。投与すると１０~３０分でけいれんを抑える効果が出始め、それは約８時間持続するといわれています。

３８℃を越える発熱が続くようであれば、８時間後に二本目を挿入します。この際には１６時間効果

が持続するといわれています。その後は発熱が続いても原則として追加投与はせずに解熱剤などで様子を見るほうが良いとされています。

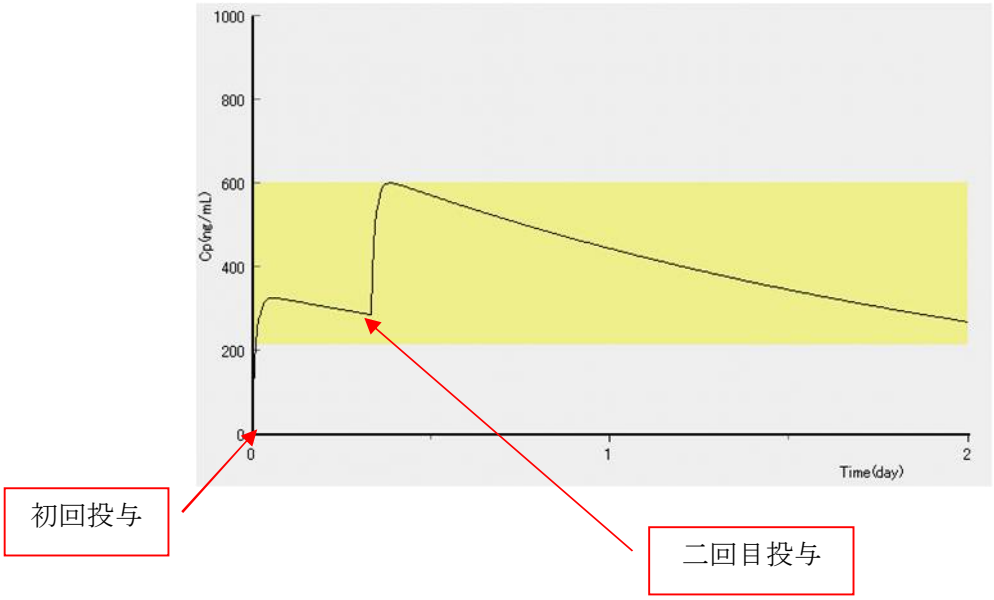
ダイアップ坐剤の血中濃度




これをシミュレーションソフトを使って表現してみますと、下記のようになります（但し、坐剤のシミュレーションソフトはないので経口剤のもので当てはめてみます)。

つまり投与１５分で効果が現れる血中濃度となるとするとモデル例では約220ng/mLの血中濃度で効果が現れることになります。

さらに８時間後に追加投与すると、下図のように一気に600ng/mLと単回投与の約二倍近くまで最高血中濃度が上昇することが分かります。220～600 の範囲が有効な血中濃度とするならば、効果は二回目投与以降、４０時間以上続くことになる計算になります。




あくまで推測に過ぎませんが、一般に言われている【二回目投与から１６時間効果が持続する】より以上に効果が持続するように思われます。原則、三回目の投与はしないという意味も分かるような気がします。

## (16)「ハッサクとＣＹＰ３Ａ４」、「グリセミックインデックスとは」、「タケプロンで食道が白くなった」　(2007 年 9 月 7 日)

### 1. ハッサクでもＣＹＰ３Ａ４は阻害される

ニュース１３号ではグレープフルーツの果肉部にも CYP３A4 を阻害する成分があるとの記事を載せましたが、最近の報告（神経内科,66(6): 604-605, 2007）の報告によると、免疫抑制剤のプログラフを服用中の患者さんがハッサクを１日１～２個、毎日食べていた時期に測定したプログラフの血中濃度が食べる以前には平均３ng/mL であったものが４．９～５．２ng/mL まで上昇しました。ハッサクの流通する期間は短いですので、それ以降食べないでいると血中濃度は３ng/mL に戻ったそうです。

ハッサクにもグレープフルーツに含まれるフラノクマリン誘導体が含まれており CYP３A4 を阻害する作用を持っています。プログラフも CYP3A4 により代謝されますので、今回のような現象が起こったと考えられています。

これまでグレープフルーツ以外のかんきつ類は CYP3A4 を阻害しないとも言われてきましたが、ブンタン類と呼ばれる次のかんきつ類には同様の阻害作用があることが分かってきましたので、グレープフルーツと同様の注意が必要とも考えられます。

**ハッサク、ザボン、ブンタン、バンペイユ**

また、血中濃度に影響しないと報告されているかんきつ類には

**バレンシアオレンジ、温州ミカン、レモン**　などがあります。

### 2. グリセミックインデックス(GI)とは

先週土曜日「とやま相互作用副作用セミナー」に出席してきました。その時の話題提供で話がでたのがグリセミック・インデックスです。

糖質主体の食品の摂取によって血糖値が上昇しますが、実はその食品の種類によって血糖値を上昇させる速度や程度に差があることが分かってきました。その程度の違いを表わす言葉がグリセミックインデックス（Glycemic Index。以下「GI」とする）と呼んでいます。また GI 値の低い(血糖値を上昇させにくい)食品を低ＧＩ食とも呼んでいます。

科学的な表現として、GI は以下の式で定義されます。

$$GI = \frac{\text{（炭水化物50g相当食品摂取後2時間までの血糖上昇曲線下面積）}}{\text{（50gブドウ糖摂取後2時間までの血糖上昇曲線下面積）}} \times 100$$

ブドウ糖の血糖上昇具合を１００とした時に他の炭水化物を含む食品がどれくらい血糖を上げるかをみています。以下は国立健康栄養研究所のデータをブドウ糖を１００にした時に換算した表です。

| 食品 | % | 食品 | % |
|---|---|---|---|
| ブドウ糖 | １００ | ヨーグルト＋米飯 | ５９ |
| せんべい | ９１ | チーズ＋白パン | ５８ |
| もち | ８３ | 黄な粉＋米飯 | ５６ |
| 米飯 | ８２ | 納豆＋米飯 | ５６ |
| パン | ７５ | 寿司飯 | ５５ |
| カレーライス | ６７ | うどん | ４８ |
| | | そば・ｽﾊﾟｹﾞｯﾃｨ | ４６ |

同じ量の炭水化物を食する場合は、ごはんを単品で食べるより納豆と同時に食べる。もしくはごは

んよりうどんやそばの方が食後の血糖値の上がり方が少ないことになります。

また同じ糖であっても、ブドウ糖＞ショ糖＞果糖の順でＧＩ値は減少しています。

また、油分を先に食してから炭水化物を食すると血糖値の上がりも少なくなることが分かっています。

逆に糖尿病治療薬を服用している人にとって低ＧＩ食は低血糖の誘因になるかもしれません。

**◆低血糖発現時の聞き取りには薬剤のことばかりでなく**

**(1)どんな食事を、(2)どんな順番で、(3)どれくらい時間をかけて　を確認するのも低血糖の原因解明に役立つかもしれません。**

**③タケプロンで食道が白くなった！！**

タケプロンの15mgを長年にわたり使用している富山日赤病院の患者で、胃カメラで検査したところ食道が白くなっていたそうです。 主治医がこれはタケプロンのせいだろうと判断されて、タケプロンの処方が中止になりました。

食道が白くなるような副作用というと・・・実はタケプロンの副作用の消化器の項目でカンジダがあります。これではないかと、武田薬品の情報室に照会したところ、下記のような回答がありました。

**タケプロンによるカンジダの発症部位は「食道」の報告あり。他には H2 ブロッカーだが、シメチジンによるカンジダの報告もあり、それは十二指腸だった。**

それ以上の詳細については情報室担当者からは引き出せませんでしたが、タケプロンによる食道カンジダの可能性があるとのことでした。

さて、何故カンジダ（菌が真菌に交代する病状）になるのか、抗生剤ではよく効く副作用ですが、どうしてプロトンポンプインヒビターで起こるのでしょうか？確かにタケプロンにはピロリ菌に対する抗菌作用はあるといえばあるのですが。

以下、私の推測ですが・・・・

胃酸の多くあるところはカンジダにはなりにくいので、胃などはカンジダにはまずならない（武田薬品担当者の言）を踏まえると、

この患者は逆流性食道炎でこれまでは食道に胃酸が逆流して、どちらかというと酸性状態の食道だったのでカンジダは起こりにくい状態だった。

ところが、治療が進み、食道が酸性状態から通常の状態になった。この時、なんらかの原因(これがわかりませんが）で真菌が居座る状況になり、カンジダ症を引き起こし、食道が白い状態になった・・・・と推測してみましたが。

【終り】

## (15)「不眠症にメコバラミン処方は効くのか？」、「麻薬の小分け販売」

(2007年8月24日)

### 1. 不眠症にメチコバール®(メコバラミン)が出されているが、効くのでしょうか？

富山市民病院の処方でメチコバール１５００μg/日の出ている患者さんに使用目的を聞いたところ、「不眠症に使用している」との回答だったそうです。

そこで PubMed の文献検索で「insomnia」と「mecobalamin」で検索をかけたところ、幾つかの文献が拾えました。

人には体内時計と呼ばれる機構があり、睡眠と覚醒を決まった時間で繰り返しています。これを概日リズムといいます。体内時計は２５時間周期となっており通常の人間生活の２４時間周期とは１時間のズレが生じます。このズレを朝起きた時になるべく早めに日の光を浴びると体内時計がリセットされて通常の人間生活のパターンにあうようになります。

メチコバールが適用される不眠症はこの概日リズムのズレがリセットされにくく睡眠相がずれてくるようなタイプの睡眠障害に用いられます。特に睡眠相後退症候群という夜はなかなか寝付かれず朝はなかなか起きられないというタイプの睡眠障害での使用成績が検索結果としてでてきました。

① 単発の症例報告ではメチコバールが有効とする文献が散見されました。

② プラセボとの比較試験では有意な差はなく、メチコバールの効果は無いとする文献もありました。
～ただし１日量は 3000μg（500μg 錠で６錠）でした。～

文献の信頼度からいうと②の方が高いといえるようですが、現段階での結論はメチコバールの睡眠障害への効果は EBM としてはまだ確立されていないようで、下記のような表現ができるかもしれません。

◆効かないとも言えないし、はっきり効くともいえない。

◆たまたま効く人も中にはいるかもしれない。

◆プラセボ効果かもしれない。

いずれにしても、患者さんには「人によっては効果的な薬なので試してみる価値のある療法です」と言って薬を渡すことが必要でしょう。薬剤師が不安そうな、不思議そうな、或いは不信そうな顔をして薬を渡していたのでは患者さんにマイナスのプラセボ効果を与えかねません・・・・

### 2. 今年９月１日から麻薬の小分け販売が可能になります。ただし・・・

終末期における疼痛等の緩和を目的とする在宅医療の推進のために、麻薬が適切にかつ円滑に患者さんに提供される必要性のあることから麻薬および向精神薬取締法の一部が改訂されました。
すなわち、これまで禁じられていた薬局間での小分け販売が可能になったのです。ただし、以下のような手続きも必要ですので、他の薬品と同じように小分け販売をすることはできません。制限つきです！

病院の薬局には当てはまりません。小売業者(保険薬局)間でのお話です

① 麻薬小売業者間譲渡許可を受けなければならない。
⇒小売で譲り渡し、譲り受ける二店舗連名で許可をうける必要がある(許可期間は最長でも許可を受けた年の 12 月末まで)

② 麻薬の在庫不足のために、麻薬処方せんにより調剤することができない場合に限り、当該不足分を譲渡・譲受すること。この際譲受確認書には在庫不足により調剤できなかった処方せんの写しを添付する。

③ 麻薬の運搬については、それぞれの管理薬剤師又はその管理の下で業務に従事する者が行うこととし、麻薬卸売業者や配送業者が行ってはならないこと

④ 麻薬帳簿への記載も義務付けられています。

◆この方法はあくまでも暫定的な方法であり、業務にあたっては定期的に在庫確認を行い在庫が不足していることが分かった場合には、麻薬卸売業者から麻薬を購入し、在庫を確保するようにと勧めています。

⇒つまり、A 薬局に麻薬 X が無いからと言って、事前に B 薬局から麻薬 X を小分けすることはできないという解釈になります。(⇒事前であれば卸から購入する)

⇒A 薬局に麻薬処方せんが持ち込まれて、記載された麻薬 X の在庫が不足していた時に、初めてこの制度が有効に働くことになります。(該当する処方せんの写しが必要)

### 3. 余談：ＮＨＫ大河ドラマと山

今 NHK の大河ドラマで風林火山をやっています。それにちなんでというわけでもないですが甲斐の山（南アルプス）に初挑戦してきました。

8 月 10 日金曜日午後 10 時に富山を立ち、長野県伊那市の山中にある南アルプス高原バスの始発駅駐車場に翌土曜日午前 2 時に到着。車中にて午前 5 時まで寝て、午前 5 時半のバスで北沢峠へ向かいました。北沢峠のキャンプ場にテントを張り、その日は甲斐駒が岳へ、翌 12 日日曜日は仙丈ヶ岳を往復して、その日のうちに富山へ戻ってきました・・・ハードでした(^_^;)。仙丈ヶ岳の手前の小仙丈ヶ岳からみる富士山は北アルプスから見る時よりも数倍大きく間近に感じることができました。

【甲斐駒ヶ岳。右下小さなピークは摩利支天】

【仙丈ヶ岳】

【小仙丈ヶ岳から見る富士山】

## (14)「在宅薬剤管理指導業務と居宅療養管理指導業務」、「ステロイド外用薬の吸収率」、「看護師が足りない」　(2007 年 7 月 31 日)

### 1. 在宅薬剤管理指導業務と居宅療養管理指導業務

先日、富山県薬剤師会の研修会で講演させてもらいましたテーマです。ふれあい薬局の事例紹介ということで話をしたのですが、私の講演を聴いたある薬剤師がこう言ったそうです。

**「まるで “やるな” とでも言わんばかりの制度だなあ」**と。

つまり、記録の多さ、処方箋を取りに行く行為、医師との係わり合い等々、どれを取ってみてもハードルが高すぎて、やってみようという気にならないと言うわけです。

該当する業務の場合は 1 回目が 500 単位（5,000 円)、二回目以降が 300 単位(3,000 円)となっているわけですが、それを算定するよりは従来のまま「薬歴＋服薬指導加算」（合計 44 点＝４４０円）で配達して服薬指導したほうが楽だというわけです。

そうすれば医師の指示もいらない、情報提供もいらない、計画も立てなくてもよい、医師への報告書もかかなくてもよい・・・というわけです（処方箋は取りに行かねばなりませんが)。

そこで私が講演前に話をした上田市薬剤師会の人たちの先人の苦労話につながってくるわけです。楽をして高収入は得られませんよというわけです。しかし、二度手間感を強く感じるのも事実です。

永野副会長の話では、記録に関してはもう少し簡素化が計られるような話もあるとのこと、できるだけスムーズに業務に入っていけるように体制を整えて欲しいものです。

### 2. ステロイド外用薬の吸収率

日本薬剤師会雑誌の六月号に記載があったので、知っている人も多いと思いますが、ステロイド外用薬は塗る部位によって吸収率に差があるという話です。

**腕の内側の吸収率を1**とした時の各部位の吸収率は下記の表のようになります。

| 部位 | 吸収率 | 部位 | 吸収率 |
|---|---|---|---|
| 頭部 | ３．５ | 背中 | １．７ |
| 前頭部 | ６ | 手掌 | ０．８３ |
| 頬～顎 | １３ | 陰嚢 | ４２ |
| くるぶし | ０．４２ | 足底(土踏まず) | ０．１４ |

腕よりも頬など顔面に塗るとステロイドは 13 倍も多く吸収されるという意味です。従って効果もあるかもしれませんが局所的な副作用がでやすいため、顔面には Medium から Weak タイプの弱めのステロイドが使用されます。それで充分効果があるということなのです。

患者さんには体に塗っているステロイド軟膏（多分、Strong 以上）を同じ症状だからといって顔には塗らないように注意しておくのもよいかもしれません。

先の日薬雑誌には**ステロイド外用薬の適量**についても掲載されています。

大人の**人差し指の先端から第一関節**まで５ｇチューブで出すと**約0．5g**となるそうです。

この**0．5g**というのは大人の**手のひらで二枚分**に相当する面積の適量であるとされています。

つまり、**5gチューブ1本**は大人の**手のひらで20枚分**の面積を治療する量となります。

もし患部が大人の手のひらで５枚分あったとしたら、１日１回塗るとして４日間で１本使用することになるわけです。（**詳しくは⇒日薬雑誌、101-106,Vol.59,No6,2007**）

### 3. 看護師が足りない！！

医薬分業の進展に伴い薬剤師不足が深刻さを増しているのはご存知の通りですが、医師も不足状態が続いています。3 年ほど前から始まった卒後研修制度が医学部卒業生の中央都市集中化現象を引き起し、地方では深刻な医師不足を招いています。

さらに昨年の診療報酬改定によって看護師まで不足する事態となっています。これは７対１の入院基本料が新設されたために起こっている現象と考えられます。入院基本料とは患者が入院すると自動的に算定される料金で、保険薬局でいう調剤基本料のようなものと考えればよいでしょう。

7 対１とは看護師１人が 7 人の患者を看護するというもので、従来の最高が 10 対１でしたからより手厚い看護が可能になるというものです。昨年の全体的にはマイナス診療報酬改定の中でこの７対１の入院基本料は大幅なアップをしていました。下の表の左の○印が７対１入院基本料の項目で中央付近の丸印にあるように基本点数が他の入院基本料より高いことがわかります。

冷え込んだ病院経営の中で一条の光が射したようなものでこの入院基本料を算定しようと大病院を中心に動き始めました。従来１０：１で対応していた病院が７：１に対応するためには看護師を増員しなければなりません。かくして、看護師争奪戦が全国で始まったのです。看護師の引き抜きや転職騒動、一部病棟を閉鎖して入院患者数を減らすことで相対的に７：１にするなど様々な工夫が凝らされていますが、結局、看護師も局在化するような形になってしまっています。このような改革政策を続けてきたのが自民党です。今回の参議院選挙で惨敗した結果を受けて医療環境は少しは光がさしてくるのでしょうか？？？？

| 区分<br>(看護職員実質配置) | 平均在院日数要件 | 看護師比率<br>(正看／正看＋准看) | 看護配置加算 | 基本点数及び看護配置加算後点数 | 初期加算 14日以内 | 初期加算 14日以内 左記加算後点数 | 初期加算 15～30日 | 初期加算 15～30日 左記加算後点数 | 30日超 基本点数 | 看護補助加算 6対1 | 看護補助加算 10対1 | 看護補助加算 15対1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | ＋109点 | ＋84点 | ＋56点 |
| 7対1入院基本料 | 19日以内 | 70%以上 | － | 1,555 | | 1,983 | | 1,747 | 1,555 | 看護配置加算後の点数＋看護補助加算の点数(初期加算は含まず) | | |
| 10対1入院基本料 | 21日以内 | 70%以上 | － | 1,269 | | 1,697 | | 1,461 | 1,269 | | | |
| 13対1入院基本料 | 24日以内 | 70%以上 | － | 1,092 | ＋428 | 1,520 | ＋192 | 1,284 | 1,092 | | 1,176 | 1,148 |
| 15対1入院基本料 | 60日以内 | 70%以上 | ＋12 | 966 | | 1,394 | | 1,158 | 966 | 1,075 | 1,050 | 1,022 |
| | | 40～70% | － | 954 | | 1,382 | | 1,146 | 954 | 1,063 | 1,038 | 1,010 |
| 特別入院基本料 | 規定なし | － | － | 575 | ＋300 | 875 | ＋155 | 730 | 575 | | | |
| 算定可能な入院基本料等加算 | 入院時医学管理加算、地域医療支援病院入院診療加算、臨床研修病院入院診療加算、救急医療管理加算・乳幼児救急医療管理加算、在宅患者応急入院診療加算、診療録管理体制加算、乳幼児加算・幼児加算、難病患者等入院診療加算、二類感染症患者入院診療加算、超重症児（者）入院診療加算・準超重症児（者）入院診療加算、新生児入院医療管理加算、看護配置加算、看護補助加算、地域加算、療養環境加算、離島加算、HIV感染者療養環境特別加算、小児療養環境特別加算、重症者等療養環境特別加算、無菌治療室管理加算、放射線治療病室管理加算、緩和ケア診療加算、がん診療連携拠点病院加算、栄養管理実施加算、医療安全対策加算、褥瘡患者管理加算、褥瘡ハイリスク患者ケア加算、ハイリスク分娩管理加算 | | | | | | | | | | | |

※特定機能病院の一般病棟の場合は、7対1入院基本料と10対1入院基本料のみが設定。基本点数は上記と同じ。平均在院日数はそれぞれ28日以内。初期加算は14日以内：652点/日、15～30日：207点/日。

## (13)「グレープフルーツ」と「ハルナールＤ錠の投与時間」　(2007 年 6 月 29 日)

### ①グレープフルーツの果肉部分にＣＹＰ３Ａ４を阻害する成分があるのか

とある薬剤師から出た質問でした。当然あるというのが今の常識かと思っていたのですが、インターネットで見ると果肉にはその成分がないと記載してある記事もあって迷っているとのこと。

その真偽はともかく薬学雑誌１１２(5)323-329（2002）の論文の記事を紹介しておきます。

Table 3. Indirect Quantitative Comparison of Chemical Constitutions in Grapefruit (GF) Juice and GF Pulp

| | GF pulp (mg/223.1 g*) | GF juice (mg/250 ml)[15] |
|---|---|---|
| Naringin | 164.92 | 74.6～226.0 |
| Narirutin | 53.19 | 26.4～58.7 |
| DHB | 4.32 | 0.3～3.0 |
| Bergamottin | 3.95 | 1.2～4.2 |
| Compound A | 15.67 | 1.1～2.1 |
| Compound B | 1.08 | 0.0～0.6 |

* 223.1 g : pulp weight of a whole of GF.

CYP３A4 を阻害する成分として右表中の左側に化合物の名前が書いてあります。特に阻害の主体となっていると言われている DHB（ジヒドロベルガモッチン）はグレープフルーツ１個分 223g の果肉（GFpulp）で 4.32ｍｇ、市販のグレープフルーツジュース 250ml 当り 0.3～3.0mg 含まれていることが分かります。

ジュースの２００ｍL でも CYP３A４への影響が出るといわれているので、果肉を半分量食べたとしてもジュースで注意をするのと同様の注意が必要だということがわかります。

◆ちなみに阻害作用は小腸にある CYP３A4 を不可逆的に阻害するだけでなく、CYP３A４を分解してしまうとも言われており、回復までには約 5 日間を要するといわれています。

◆また、最近では P 糖蛋白質（薬物を消化管内へ戻すﾄﾗﾝｽﾎﾟｰﾀｰ）をも阻害するとも言われており、両者への阻害によって、基質（ニフェジピンなど）の血液中への移行量を上げるといわれています。

◆さらに、グレープフルーツの果皮(黄色い皮の下についている白いモコモコの部分)については根拠となる文献や具体的な数値は明示できませんが、DHB が高濃度に含まれるとされています。

### ②ハルナールＤ錠の投与時間の問題

前回、ハルナール D 錠と抗コリン薬の投与時間設定について記載しました。

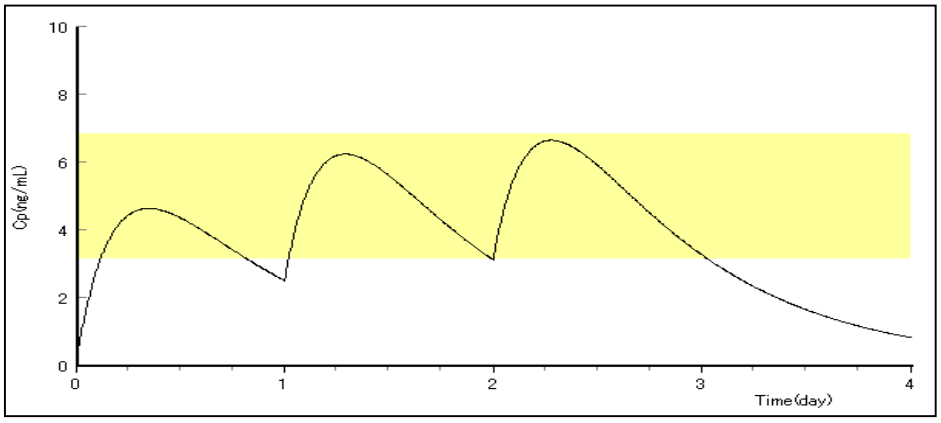
①ハルナール D 錠　　１錠　　朝食後
　ステーブラ錠(抗コリン剤)　　１錠　　夕食後
②ハルナール D 錠　　１錠 ┐
　ポラキス錠（抗コリン剤）　　１錠 ┘　夕食後

上の二処方の違いに意味があるかということです。

① だと夕の抗コリン剤によって蓄尿効果が高まり夜間頻尿が抑えられ、ハルナールを朝飲むことによって膀胱出口付近の筋肉が緩み日中の排尿をしやすくする。

② だと夕に抗コリン剤を投与するので蓄尿効果が高まり夜間頻尿が抑えられるが、ハルナールも一緒に飲むので尿が出やすい方向に行き夜間頻尿につながるかもしれない・・・・

実は本ニュースの５号でも紹介しましたが、ハルナールは半減期が１１．７時間のお薬ですから、１日１回（２４時間）飲んでいますと段々と血中濃度が上がっていき、ある時期になると定常状態となってある一定の血中濃度の間を上下するようになります（下図の網掛け部分；白黒印刷では表示できないかも)。今回は手書きではなく Qflex というソフトを使ってシミュレーションをしたのが下記の図です（数値は正確ではありませんので傾向としてみてください)。




つまり１日中、ある一定以上のハルナールの血中濃度が保障されているわけですから、ハルナールの効果は１日中持続していると考えてもよいわけです。むろん個人差がありますので定常状態での低い濃度の時に効果が弱くなる人も当然います。しかし、基本的には１日中、膀胱の出口付近は開きっぱなし状態（又は、開きやすい状態）になっていると考えてよさそうです。

ですから

**『①②の考え方は共通しており、前立腺肥大で常に閉じた状態にある膀胱付近の出口をハルナールで常に開きやすい状態にしておく。**

**だから、排尿しようという意志が働いた時には抵抗感無くすっきり出せる。**

**また、抗コリン剤は膀胱容積を増すことで夜間の尿の充満具合を和らげて夜間頻尿を減らす。膀胱の出口付近は開きやすい状態ではあるが抗コリン剤の効果によって夜間の尿漏れを誘うまでには行かない。**

**さらに外尿道括約筋により閉じているのかもしれない。もし夜間に起きて排尿しようとした時はハルナールが効いているのですっきりと出せる。**

**①と②の区別は定常状態における血中濃度の下がった部分でハルナールの効果があまり出ない人の場合にはハルナールを朝飲ませた方がよいから用法を区別しておく』**

というのが正しい考えかどうかを前回の研修会の時に聞いてみたかったのでした。

皆さんはどう思われますか？

次に、抗コリン剤側からみるとどうでしょうか？

これらの血中濃度半減期はポラキスでは０．９４～１．４時間とステーブラでは約２．９時間と添付文書に記載があります。夕食後に飲めばポラキスは約８時間後、ステーブラは約１５時間後には血中濃度が薄くなりすぎて効果がなくなるので、日中の排尿には困らないという計算上の理解はできることになります。

※しつこいようですが・・・

**薬効の無くなる目安(血中から薬物がほぼ無くなる時間)≒最高血中濃度到達時間＋５×血中濃度半減期**

となります。

## (12)「日経 DI クイズを盲信するな」と「過活動膀胱」　　(2007 年 6 月 19 日)

**①Inside　Outside**

保険薬局薬剤師向けの雑誌の一つに『日経のドラッグインフォメーション』があります。その始めの方に「Inside Outside」という１ページのコラムがあります。誰が書いているのかは知りませんが中々辛口でなるほどと思うことが書かれている時があります。6 月号のそれには“**「日経 DI クイズ」を妄信するな**”とありました。自らの雑誌のコーナーの記事を「妄信するな」というのですから相当なものです。

これまでの人生の中で色々な薬剤師さんと会ってきましたが、割と「これはこうでなければなりません的な発想をする人が多い」ことに気がつきます。その頑固さも大切なのですが、実際の医療の中では臨機応変な対応、柔軟な発想を求められることが多いと思います。人はそれを優柔不断と呼ぶかもしれませんが、それくらいしないと前に進まない場合があります。

今回の「Inside Outside」の記事はそのような画一的な対応しかできない薬剤師を諌(いさ)めた内容になっているわけです。日経 DI に書いている対処法を本当の意味を吟味しないままに丸覚えして、そのまま実践してしまう薬剤師が多いのではないかと筆者は心配しているわけです。

これから恐らく薬剤師不足の時代が来て、その後６年制大学の薬学生が大量に出てくる時代が来ます。偏差値３５の成績の人も今私立大学薬学部に通っています。応用の利かない丸覚え世代が増えるのではないかと実は私も心配しています。

そのような若手が入職してきた時に、現役の皆さんがしっかりと教えられるように今から色々と経験したり考えたりしておきましょう。

**【余談】**やはり日経ドラッグインフォメーションの話題ですが、3 月号を開いてビックリ。私の大学時代の同級生が写真入りで載っているではありませんか！！

大手チェーン薬局の一つのクラフト株式会社で薬局事業部長代理をしている女性です。なんやかやと全国の支店薬局を飛び回っている女性で２年半ほど前にも富山県下のクラフト薬局(さくら薬局)を視察に来たので改装後の豊田薬局を見せて感想を聞いてみました。一応お褒め言葉を頂きましたが、立入り調査があるたびに各県へ行って立ち会っているそうです。大学時代は一緒に薬学部のバドミントン部に所属した仲間なのですが、お互い様ながら年相応の顔やスタイルになっていたのでした(T_T)

**②過活動膀胱の診断と治療**

6 月の富山県薬剤師会の研修会は標記の題名で開催されました。来月は私が講演しなければならないので、会場の雰囲気を味わっておくのと某君がこの研修会のレジュメを作成してみたいので書いたら点検して欲しいというのもあって参加しました。

講演が終り、質問のコーナーとなりました。県薬剤師会の研修会では質問の出ることが少ないような気がします。どうせ今回も質問が出ないだろうから、自分がまた質問してやろうと思っていると女性の方が質問を始めました。そして司会者も自ら質問。まあ、私の質問はくだらないから今回はやめにしておこうと引っ込めたのですが、その質問の内容とは次のようなものです。

**スライドの中の症例1の薬物療法で、**
**ハルナール D(0.2)　1錠　朝食後**
**ステーブラ(0.1)　　1 錠　夕食後**

**とありました。ステーブラは新薬の抗コリン薬ですが夕食後投与することで膀胱を拡張させて夜間に蓄尿させ夜間頻尿を押さえ、ハルナールは朝服用して膀胱出口付近の平滑筋α受容体を遮断して弛緩させ日中の尿の出をよくする。非常に理にかなった投与方法と思いますが、時々**

**ハルナールＤ 錠　　１錠**
**ポラキス錠（抗コリン薬）　１錠　　夕食後**

**と両剤を夕食後一緒に飲ませる処方も見受けられます。**

**これはどのように解釈しておけばよいのでしょうか？**

私なりの回答はあるのですが、それを確かめたかったわけです。分かる人も多いと思いますので知っている人がいたら私に教えてください。

読み解くヒントは、ハルナールＤの半減期とその投与間隔ではないかと思っていますが・・・

## 予　告

７月の富山県薬剤師会の研修会の時にテイジンファーマさんから療法と製品の紹介があります。

# ①在宅酸素療法（HOT）

在宅酸素療法についてはよく酸素ボンベを連れ歩いている姿などを見かけるのですが、実際にはどのようにするのか基本的なことがよく分かっていないのではないかという事で、在宅酸素療法の基本的な話が 15 分程度あります。

# ②オルベスコｲﾝﾍﾗｰ

新しい吸入ステロイド剤です。一般名をシクレソニドと呼び、吸入されて肺に到達するとそこにあるエステラーゼにより代謝され脱イソブチリル体となって活性を示します。

さらに肺で脂肪酸と結合して抱合体となって肺組織内に貯留します。肺組織内の脱イソブチリル体が不足してくるとその抱合体から脱イソブチリル体が供給されて、ある程度の持続性が確保されます。

他の吸入剤が１日２回吸入であるのに対して、本剤は１日１回吸入でよいことになっています。

（終り）

## (11)トランスポーター阻害薬、アクアポリン、水滞の話　　(2007 年 6 月 1 日)

**①トランスポーター(運搬体)とチャネル(孔)**

薬物相互作用では代謝酵素に拮抗して薬理効果が上がったり下がったりするという話が多く、チトクロームｐ４５０の亜種 CYP３A4 や２D6 などという用語が添付文書上をにぎわしていますが、最近は薬物トランスポーターに関する記述も添付文書の中でもちらほらと出てくるようになりました。例えばジゴキシンの添付文書の相互作用にはクラリシッドなどとの相互作用の原因として P 糖タンパク質というトランスポーターの名前が出てきています。

種々のトランスポーターが体内から見つかっているのですが、消化管におけるトランスポーターと薬物の関わりはその他の部位と比べると、実はあまり十分な確認が取れていないような話を今年の薬学会のシンポジウムでされていました。それでも薬物とトランスポーターの研究は今が流行のようです。

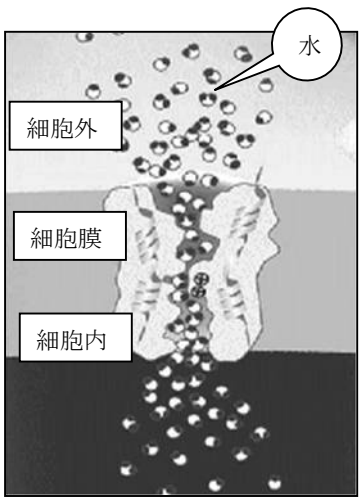
**②コレステロールトランスポーター阻害剤が新薬**

さらに最近ではトランスポーターに作用する治療薬も出てきています。今年４月にトランスポーターの一つである消化管のコレステロールトランスポーターの阻害薬**ゼチーア錠(エゼチミブ)**の製造承認が下りました。シェリング社とバイエル社の二社併売ですが、薬価や発売日はまだ未定のようです。

消化管にあるコレステロールを体内に吸収させる運搬体（トランスポーター）を阻害させることで、胆汁性のコレステロールと食事性のコレステロールの肝臓への流入を阻止して肝臓内コレステロール量を減少させようという薬剤になります。作用機序としては従来に無いタイプの薬ですが、体外からのコレステロールの流入を抑えるという意味ではコレバインなど吸着タイプの高コレステロール血症治療薬と同じような作用機序になるのかもしれません。

単独投与で LDL コレステロールを１８％下げ、スタチン剤との併用で２５％下げるという報告があります。腸肝循環し小腸局所で長時間作用するため、1 日 1 回投与が可能。副作用は 18.8%認め、便秘、発疹、下痢、腹痛、腹部膨満感、悪心・嘔吐。また臨床検査値異常は 12.1%に認められ、γ-GTP 上昇、CK 上昇、ALT 上昇などが報告されています。また重大な副作用としては、アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症、横紋筋融解症、ミオパシーの報告もあります。

**③アクアポリンの話**　　【アクアポリンの想像図】⇒




次に話題にするのは「アクアポリン」という膜蛋白質です。これは上に述べたようなトランスポーターではなく、細胞膜上のチャネル（孔）になります。チャネル自体はカルシウムチャネル拮抗薬、カリウムチャネル拮抗薬など薬剤ではおなじみですが、このアクアポリン（AQP）は「水」専用のチャネルなのです。

細胞は脂質二重層に覆われており外側が脂質のため水ははじき飛ばされます。水が細胞内に入る場合は無理矢理中に入る受動拡散の形式をとるので多くは入りません。

しかし、赤血球など多くの水分が流通する細胞もあり、受動拡散だけでは説明がつきません。そこで発見されたのが「水」分子だけを通過させるチャネルです。約３００個のアミノ酸からなる蛋白質で細胞膜の中に埋め込まれ、水分子を通す穴が開いているわけです。

現在１３種類のアクアポリンが知られていますが、その機能障害で AQP０は白内障を、AQP3 は腎性尿崩症を引き起すとされています。動物実験ではそのほかに皮膚乾燥(AQP３)、難聴（AQP４）、唾液分泌低下（AQP５）などが知られています。

今年 3 月末の薬学会のシンポジウムでは千葉大学に移られた寺澤教授(前富山医薬大和漢診療教授)の

講演がありました。以前お世話になって以来でしたので講演前でしたが十年ぶりにごあいさつをしました。「今から僕は漫才をやるから」と笑いながら冗談を言っておられましたが富山時代から築いてこられた独自の和漢治療論を話され、改めて分かりやすい話だなあと感じた次第です。

で、アクアポリンの話に戻りますが、寺澤教授の講演会のあと、和漢薬に関するシンポジウムが行われ、その時の一つの話題としてアクアポリンが出てきました。

何故、アクアポリンが和漢と関係があるのでしょう？　答えは**「水滞」**(すいたい)です。
つまり、水滞の病態の解明に和漢薬とアクアポリンを絡ませようというわけです。まだまだ研究の端緒についたばかりという感じでしたが、面白いと思いました。今のところ、日常の仕事に役に立てそうな情報にまでは噛み砕けませんが、そのうち患者さんに説明する時にアクアポリンが・・という話になるかもしれません。話題としては美肌効果など化粧品業界の方が先行しているかもしれませんが・・・・

**④水滞とは**

和漢診療では生体は**気(き)、血(けつ)、水(すい)**の三要素によって恒常性が維持されていると考えられています。気は精神活動を含めた機能的活動を制御する要素であり、血と水は生体の物質的な側面を支える要素であると理解されています。もう少し具体的に言うと、

**気**とは生命活動を営む根源的なエネルギーで、**眼には見えないもの**。成長、発育、生殖、身体機能の活発化に関係します。

**血**とは生体の物質的側面を支える**赤色の液体**。全身を栄養・滋潤し、精神活動を支える物質的基礎(栄養源)となる。

**水**とは生体の物質的側面を支える**無色の液体**。気の働きを担って生体を滋潤し、栄養する物質的基礎（リンパ球、ホルモン、免疫物質など含む）となる。

何らかの原因(病因)で気血水のバランスが崩れると病気という形となって現われるとされています。アクアポリンの話の中で出た「水滞」とは、気血水のうち、水の正常な流れが体内のどこかで滞り体の変調を来たした状態を表わします。たとえば、全身的に水滞の現象がおこると**全身の浮腫、下痢、めまい感、夜間頻尿**となって現われ、苓桂朮甘湯や五苓散といった漢方薬の適応になります。水滞が皮膚・関節に起こると**顔面浮腫、関節腔などの身体の一部の腫脹、朝のこわばり**などとなって桂枝加朮附湯などが適応になります。胸内に水滞が起こった場合は**水様の喀痰、胸水、動悸、胸内苦悶感**で小青龍湯など。心下(みぞおち付近)の水滞では**胃部の振水音、悪心・嘔吐、下痢、グル音の亢進**となり人参湯などの適応になると言った具合です。

現在一部の薬局薬剤師さん相手に南山堂「漢方薬の服薬指導」と寺澤教授著「和漢診療学」から作った資料をもとに私の分かる範囲内での漢方の学習会もしています。ご要望があればいつでも受け付けます。

## (10)漢方薬投与初期に便が緩むのは効いてくる証拠なのか？　　(2007 年 5 月 18 日)

### 挿話：ジゴキシンの糖について

昭和薬科大学教授、田代眞一先生がよく講演されている話ですが・・・・、

漢方薬の有効成分として多くの配糖体が知られています(表 2)。配糖体とは通常難溶性物質に糖が結合した形をとっています。活性体本体（アグリコン）に糖が付いた結果、水溶性が高くなるため脂質でできた消化管の細胞膜を通りにくくなり簡単には吸収されなくなります。

多くの配糖体は、特定の腸内細菌によって糖が外されてアグリコン部分が吸収されるものが多いとされています。つまり配糖体は特定の腸内細菌がないと十分な薬理効果を上げることができないということになります。

表2●大半の生薬の有効成分はプロドラッグである配糖体である

| 生　薬 | 作用 | 配糖体 | 代謝産物 |
|---|---|---|---|
| 甘　草 | 抗炎症 | グリチルリチン | グリチルレチン酸 |
| 柴　胡 | 抗炎症 | サイコサポニン類 | サイコサポゲニン類 |
| 人　参 | 代謝賦活 | ジンセノシド類 | プロトパナキサジオール？ |
| 大　黄・センナ | 瀉下 | センノシド | レインアンスロン |
| 蘆　薈(アロエ) | 瀉下 | バルバロイン | アロエエモジンアンスロン |
| 芍　薬 | 鎮痙 | ペオニフロリン | ペオニメタボリン |
| 山梔子 | 利胆 | ゲニポシド | ゲニピン |
| 黄　芩 | 抗アレルギー | バイカリン | バイカレイン |

注：ジンセノシドはプロトパナキサジオールが最終代謝産物であるが，糖が一つついた化合物Kの形で吸収され，作用しているかもしれない。
グリチルリチン，ペオニフロリンは，そのまま吸収されるとの報告もあるが，臨床的には資化菌の誘導なしには効かないなど，実際の知見との間で検証が必要である。
バイカリンは，いったん糖がとれたバイカレインの形で吸収され，腸の細胞で再度バイカリンに合成されなおして血中に出現する。そのため，一見，代謝されずに吸収されているように見えたが，バイカレインを投与しても血中にはバイカリンが出現することなどから，いったん糖が外れたうえで吸収されていることが判明した。

人の腸内には 100 種類、100 兆個の腸内細菌が存在しており、その細菌の存在分布は人により違っています。

特定の腸内細菌を多く持っている人ほど配糖体の効果が上がるというわけで、漢方薬に効く人と効かない人がいる違いの説明にもなるというわけです。

漢方でよく言われる「証」の違いを腸内細菌叢の違いで説明しようという学者グループが存在するわけです。

さて、特定の腸内細菌(資化菌と呼びます)は配糖体から切り出した糖を自分の栄養分として消費(資化ともいいます)します。酸素の少ない腸内で糖の部分を嫌気性代謝するわけです。もともと少数派であったその腸内細菌は、他の細菌がその配糖体を処理できなければ自分だけのエサとなりますから自分だけがエネルギーを確保できて、細胞分裂を繰り返し増殖することが可能になります。

そのような状態が続くと、腸内細菌叢のバランスに変化が生じてきます。今まで多くなかった有機酸やガスが発生して腸内を刺激して下痢などを起こしやすくなる可能性があります。

漢方薬を投与した当初に便が緩むことがあるのはこのためではないかと言われています。逆に言うと、それは配糖体をより吸収しやすい形にする資化菌が増えている証拠でもあります。

資化菌が少しでも存在していると、当初は漢方薬が効かなくても連続投与をしている内に資化菌が増殖して、最終的に漢方薬が効いてくることもあると言われています。

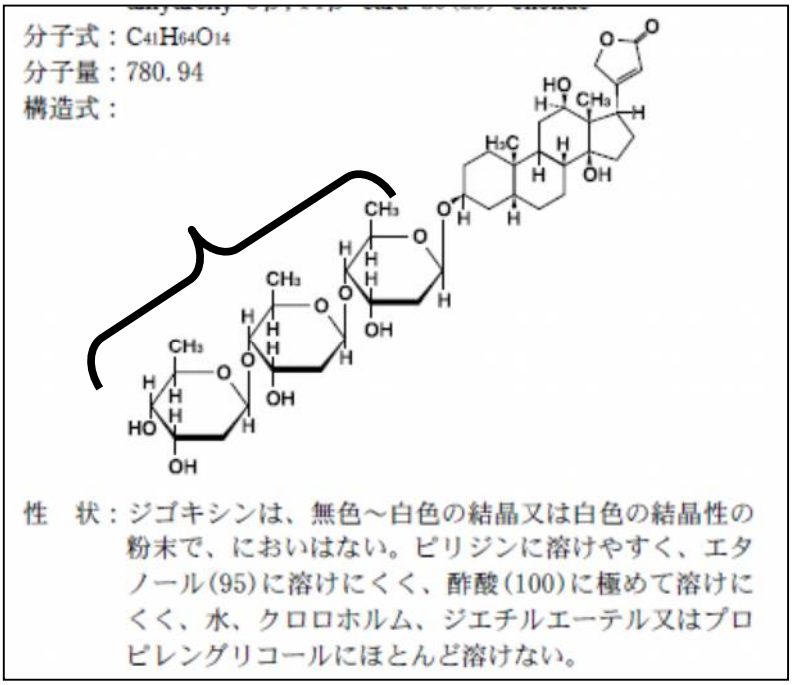
従って、服薬指導上は下痢や軟便がよほどひどいものでなければ我慢して続けるようにした方が良いということになります。

## ジゴキシンは？？？

ところでジゴキシン錠はご存知のように強心配糖体と呼ばれています。構造は右図のように確かに単糖が三つ結合した形をしています。

添付文書の薬物動態の項目を見ますと、【本剤は大部分が未変化体で尿中に排泄されるが、一部代謝される】とあります。

つまり、ジゴキシンは糖の部分がはずれずに吸収され、強心作用を発揮すると解釈できます・・・・では、田代先生の話はどうなった？？？




実は、ジゴキシンやジギトキシンの糖の部分は**ジギトキソース**と呼ばれる糖で、グルコースやフルクトースなどと比べて極性が格段に低い(つまり水に溶けにくい)という特徴があります。したがって、ジゴキシンやジギトキシンは糖部分がはずれることなく消化管(主に小腸上部)で吸収されるのでした。

もちろん腸内細菌によって代謝を受けるので、腸管からの吸収率は約７５％と言われています。

ジギトキソースはデミグラスソースよりも甘みのある調味料になるかな。

資料元　：　田代眞一教授講演会資料
トーアエイヨー学術部

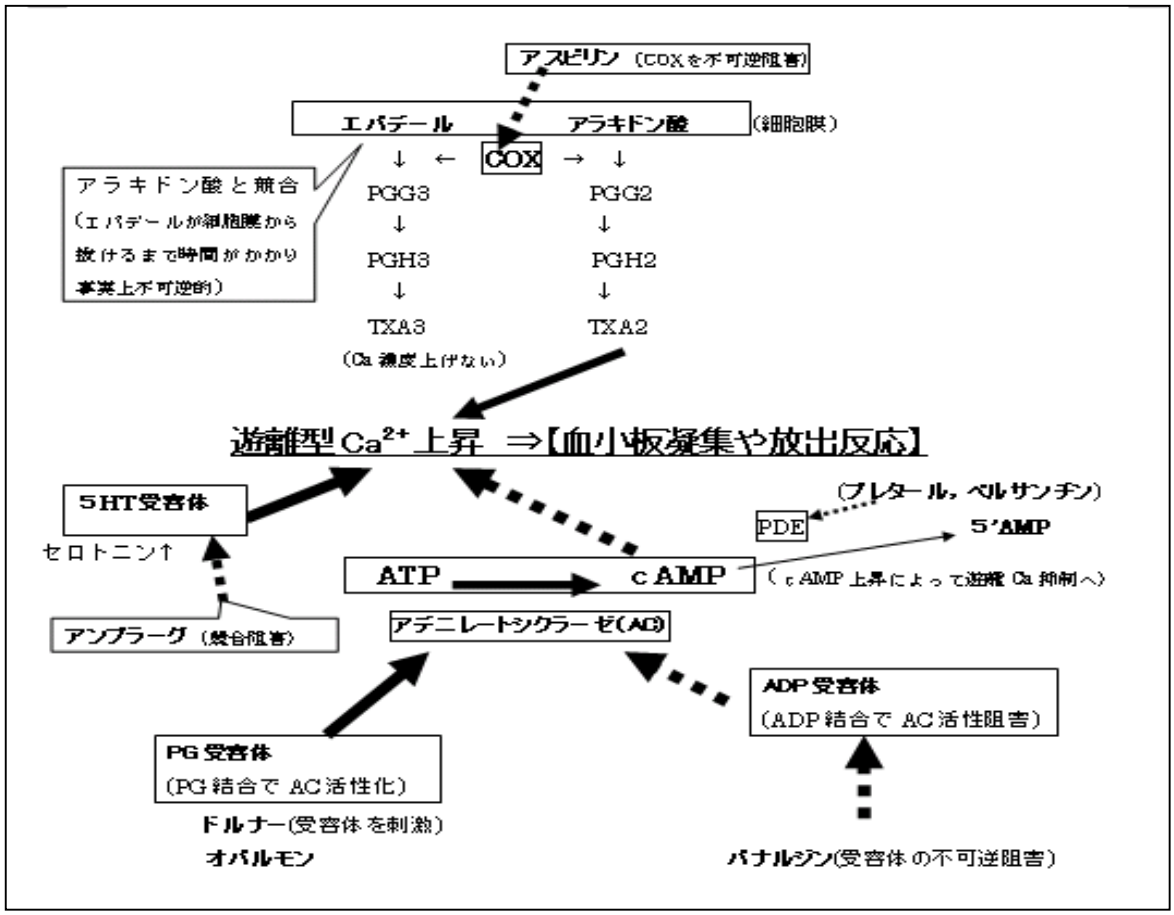
## (9)抗血小板剤の休薬期間について　(2007 年 5 月 8 日)

（日病薬誌　第４３巻５号（619-623）2007 年より）

バイアスピリンやチクロピジン製剤で治療中の患者さんで、抜歯や内視鏡の前に薬剤を休薬することがあります。日病薬誌に特集記事が掲載されていましたので、紹介いたします。

### ①抗血小板剤の作用機序の確認

抗血小板剤の作用機序を下記の図に示しました。




図中央に記載のある「血小板内の**遊離型の Ca イオン**が増えると**血小板凝集**が引き起される」のが血小板凝集の基本概念とすると、抗血小板剤は Ca イオンの増加を何らかの形で減少させる薬ということができます。つまり①Ca イオンを上昇させる物質の作用を抑制する薬と②Ca イオンを減少させる物質の作用を増加させる薬に分けられます。各物質別に薬剤を見て行きますと下記のようになります。

①Ca イオンを上昇させる物質の生成を抑制

**(1)トロンボキサン A2（TXA2）の量を減らす**

バイアスピリン等　ｼｸﾛｵｷｼｹﾞﾅｰｾﾞ(COX)を不可逆的に阻害してアラキドン酸から TXA２の生成を抑えます。

エパデール　細胞膜の中に入ったエパデールはアラキドン酸の代謝酵素でもある COX により代謝され TXA3 を生成します。つまり、TXA2 の生成と競合します。TXA3 は Ca イオンを上昇する作用がないため、相対的に TXA2 の作用が弱まり抗血小板作用となります。エパデールは拮抗阻害ですが細胞膜からの消失する時間が長いために見かけ上不可逆的な阻害として対応することになります。

**(2)セロトニンの働きを抑える**

**アンプラーグ**　　セロトニンの作用をセロトニン受容体で遮断することでセロトニンの作用を減弱させます。

②Ca イオンを減少させる物質の生成を促進する

血小板内の**サイクリック AMP(cAMP)が増加**すると **Ca イオンが減少**します。

**(1)ATP からcAMP へ変換する酵素の活性化**

**ドルナー(プロルナー)等**　プロスタグランジン(PG)受容体を刺激してアデニレートシクラーゼの作用を活発にしてｃAMP への変換を促進します。

**(2)ATP からcAMP への変換を阻害する物質(ADP)の作用を抑える**

**パナルジン(パチュナ)等**　ADP が ADP 受容体に結合するとアデニレートシクラーゼの活性が弱まりｃAMP が減少します。パナルジンは ADP 受容体に不可逆的に結合して ADP の作用を抑えます。

**(3)cAMP から5'AMP へ変換する酵素を抑える**

**プレタール等**　　ｃAMP を減少させるホスホジエステラーゼ(PDE)を拮抗的に抑制します。

## ②休薬期間の確認

休薬することで血栓性の病状が悪化する場合もあるため抜歯など小手術時には、あえて休薬せずに継続投与する場合も多いようですが、目安として下記のようになっています。

| 一般名 | 代表的商品名<br>()内は後発薬 | 作用機序 | 作用の<br>可逆性 | 休薬期間 |
|---|---|---|---|---|
| アスピリン | バイアスピリン<br>バファリン81 | シクロオキシゲナーゼ阻害による TXA2合成阻害 | **不可逆** | 7日 |
| チクロピジン | パナルジン(パチュナ) | アデニルシクラーゼ活性抑制の阻害によるcAMP 増加 | **不可逆** | 10～14日 |
| シロスタゾール | プレタール | PDE 阻害によるcAMP 増加 | 可逆 | 3日 |
| クロピドグレル | プラビックス | アデニルシクラーゼ活性抑制の阻害によるcAMP 増加 | **不可逆** | 14日 |
| イコサペント酸エチル | エパデール | アラキドン酸代謝競合阻害による TXA2 阻害 | **見かけ上、不可逆** | 7 日 |
| ジピリダモール | ペルサンチン | PDE 阻害によるcAMP 増加 | 可逆 | 1～2日 |
| ベラプロストナトリウム | ドルナー(プロルナー) | アデニルシクラーゼ活性増強によるcAMP 増加 | 可逆 | 1日 |
| サルポグレラート | アンプラーグ | セロトニンの5HT2 受容体へ結合阻害 | 可逆 | 1 日 |
| リパプロスアルファデクス | プロレナール(オパプロスモン) | アデニルシクラーゼ活性増強によるcAMP 増加 | 可逆 | 1 日 |

※可逆的作用の場合の休薬期間は薬剤の血中濃度半減期の５半減期分が目安になります。

## (8)アルファロール、帯状疱疹後神経痛への麻黄湯　　(2007 年 4 月 18 日)

日常業務の中で患者さんからの質問や自分の疑問などが出た場合、成本、雑誌、文献集、メーカーへの疑義照会、最近ではインターネット検索など様々な手段を使って回答を得ようとするわけですが、問題に対する直接の回答が中々見つからないものも数多くあると思います。そのような時は、現在入手できた資料を基にして、自分のこれまでの知識を駆使しながら類推する必要も出てきます。おそらくそうかもしれないが、間違っている可能性もありますという回答を出して、今後の様子を見るというのもありだと私は思っています。今回は皆さんからの質問で明解な回答が得られなかった問題で、あくまで私の私見ですがと断って答えた内容を紹介します。本当はしっかりとした回答があるのに、調べきれていないのかもしれませんが・・

**アルファロールｶﾌﾟｾﾙを使用している患者さんがいます。カルシウム剤やマグネシウム剤を併用すると高カルシウム、高マグネシウム血症になるとありますが、胃薬や食品などどれくらいの量を余分に取った場合に高カルシウム血症になるから摂取を避けた方が良いと言えますか？**

アルファロールの添付文書を見ても、注意は喚起していますが、具体的にどれくらいのカルシウムを摂取すると高カルシウム血症になるとは書いてありません。

アルファロールの常用量を服用していても高カルシウム血症になる人はなると考えられますから、個人差がかなり大きいのではないかと推測されます。併用すると高カルシウム血症の可能性が高くなるので、初期症状（便秘、吐き気、腹痛、筋力低下など）が頻繁に見られるようになったら注意しましょうぐらいしか言えないと思います。

それでも何か具体的な数字が欲しいという人がいれば、次のように考えたらいかがでしょうか？

マグネシウムの相互作用は不明な点もあるのでエビデンスのあるカルシウムについて骨粗鬆症治療のガイドラインに書いてある数値を参考にすると以下のようです。

◆骨粗鬆症の予防に必要な１日に必要なカルシウム量は８００ｍｇ～１０００ｍｇと言われている。

◆カルシウムの１日摂取の最大許容量は２３００ｍｇである。

最大許容量を摂取している人がアルファロールを服用すると、アルファロールを服用していない人に比べて、カルシウムの血中濃度は増加するはずで、最大許容量をオーバーした時の量に匹敵し、高カルシウム血症になる確率はうんと高くなるであろう。つまり、１日２３００ｍｇのカルシム摂取を一つの目安にすればよいのではないかと考えるのです。

ちなみにアルファロールを服用しながら1日１０００ｍｇのカルシウムを食事などから取っている人が、次のようなカルシウム含有物を摂取した時の状況を考えてみましょう。

①NIM 散を１日３．９ｇ服用した。
②沈降炭酸カルシウム末を１日３ｇ服用した。
③牛乳を１日1Ｌ飲んだ時、１日2Ｌ飲んだ時。

①の場合は、NIM 散 3.9ｇの中に沈降炭酸カルシウムがあり、そのカルシウム含量は４０ｍｇになります。１日当りのカルシウム摂取量は１０４０ｍｇで４％の増加にしか過ぎず無視できそうです。

②の場合は、沈降炭酸カルシウム末３ｇ中にカルシウムは１２００mg 含有していますので、1 日当りのカルシウム摂取量は２２００ｍｇとなり、最大許容量の２３００ｍｇに近いので危険！ということになりそうです。しかし、炭酸カルシウムは吸収されにくい製剤で、食物中のリン酸と置換されたリン酸カルシウムも難溶性のため、その数字ほどにはカルシウム値は上がらないと考えられます。

③牛乳は２００mL で２００ｍｇのカルシウムを含んでいるので、1Ｌは１０００ｍｇ、2Ｌでは２０

００ｍｇとなり、１日のカルシウム摂取量は２０００ｍｇ～３０００ｍｇとなります。また、牛乳は他の食品よりもカルシウムの吸収率が良いので、高カルシウム血症の危険性が上がるかもしれないと考えられます。

血中のカルシウム濃度は９．５ｍｇ/ｄＬ前後で一定していますが、これはカルシウム濃度が下がると副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌して、破骨細胞を活発化し、さらに腎での Ca 再吸収を促進して Ca 濃度を上げ、逆にカルシウム濃度が上がると甲状腺からカルシトニンが分泌され、破骨細胞の抑制、腎での Ca 排泄促進作用によって Ca 濃度を下げます。このような機構がしっかりと働いていれば上記のようなカルシウムを取っていても高カルシウム血症にならずに済むのだと思いますが、この辺りの機能の違いが個人差や副作用発現の差につながるのではないでしょうか？

**帯状疱疹後神経痛の漢方治療で葛根湯を服用している人があまり軽快しないので、先生から麻黄湯に変えた方がよいだろうと言われたそうです。葛根湯には神経痛に対する適応がありますが、麻黄湯には見当たりません。使っても良いものなのでしょうか？**

この質問に対する回答も私は知りませんでした。漢方薬治療で帯状疱疹後の疼痛に対しては、いくつか処方名が出てきます。桂枝加朮附湯、補中益気湯、柴苓湯などがよく知られていますが葛根湯の名前も挙げられます。しかし、麻黄湯の名前は私が調べた限りではありません。麻黄湯の添付文書を見ても関節痛や身体痛とあっても神経痛は出ていません。一方、葛根湯には神経痛の適応があります。

ただ、漢方の成本などを見ていると麻黄湯にも神経痛への応用があります。

もともとの漢方の原本では、葛根湯も麻黄湯も悪寒、発熱し、汗が自然と出てこないような「表実」という症状をもった熱病（感冒）の初期症状に用いる薬で、麻黄湯は体力的により充実した人に使われる薬方でした。麻黄湯はより症状が激しい場合に使用すると言え、葛根湯でうまく行かない時に麻黄湯に変えると症状が治まるという事例も報告されています。

それと同様に考えると（以下、また私見になります)、帯状疱疹後疼痛に今ひとつ葛根湯が効かないのは、体質的に葛根湯が合っておらず、より体質的に合致している麻黄湯に切替えると効果があがると考えればよいのではないか？となるわけです。今回の患者さんは、虚弱な体質の人ではなく、体力なども充実した感じの人ではないかと想像するわけです。

さて、漢方薬の場合、その効果評価は偉い先生の症例報告が根拠になっている場合も多く、また比較試験も困難な場合もあり、それがエビデンスの低さに通じて漢方薬は本当に効くのか？という疑問につながっているわけですが、最近漢方薬を EBM の観点で捉えようという動きもあります。

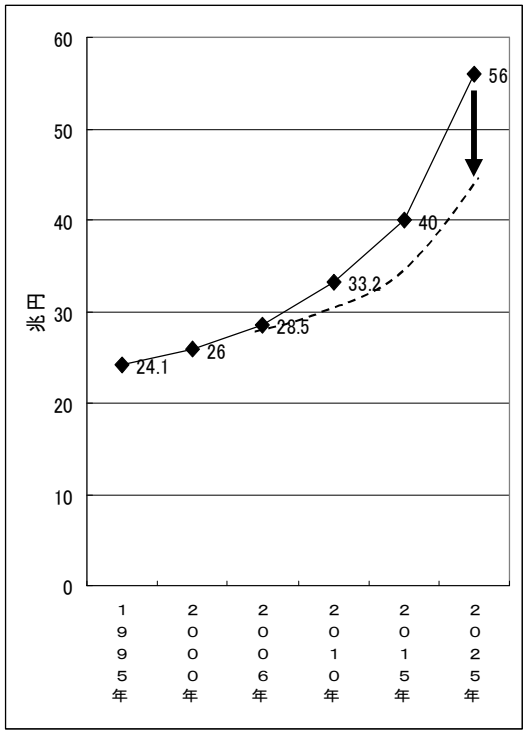
前富山医薬大の和漢診療部教授の寺澤先生の編集された「EBM 漢方」の中で、帯状疱疹後疼痛の漢方治療薬でエビデンスのあるものが紹介されていますので下記に示しておきます。（ ）のアルファベットはエビデンスのレベルを示しており A～E の５段階に分けられています。A が最もレベルが高く（二重盲検試験)、E が最もレベルが低い（症例報告のみで症例数が 10 未満）となっています。C は非ランダム比較試験などを実施、D は症例の集積（単施設で症例数が 50 未満）などの定義があります。

陰証患者　　～桂枝加朮附湯（C）
陽証患者で虚証　～補中益気湯（C）
陽証患者で虚実間証～柴苓湯（D）

いずれも A ランクというわけではありませんが、単一の症例報告よりは信頼度が高いといえるでしょう。

## (7) これからの医療のゆくえの話　(2007 年 3 月 1 日)

医療費は超高齢化社会を迎え、ますます伸びています。何も対策をしないでいれば、医療給付費は**平成18年度が28．5兆円**、平成２２年には３３．２兆円、平成３７年（２０２５年）には５６兆円に膨れ上がるという試算がでています（右図）。




つまり２０２５年には今年度の倍に膨れ上がります。そこで**2025年**までに**8兆円を段階的に削減**して総額４８兆円にするのが現在の政府の方針です（図中の点線部分）。

その内訳としては

**①患者負担増　　1兆円**
**②診療報酬引き下げ　1兆円**
**③生活習慣病対策　　2兆円**
**④平均入院日数の短縮　4兆円**　となっています。

③と④は今の所､保険薬局に直接関係はなさそうですが、病院側への負担などは大変なものがあります。

研修医制度導入に伴う**医師の極端な局在化**、看護体制の変化で生じた**急激な看護婦不足**に伴う病棟閉鎖や訪問看護事業閉鎖など、あらゆる医療の現場に徐々にではなく極端な変化が現れています。どうして国の役人は徐々なる変化を求めなかったのか？腹立たしい気もします。これから始まる医療制度の改革が、混乱に追い討ちをかけないように望みたいものですが・・・とは言え、現状には対応せねばなりません。

### ① 患者負担増について

全体として１兆円になるように、外来、入院を問わずあらゆるところで患者負担増がされ始めているはご存知の通りですが、たとえば高齢者窓口負担ですと去年の 10 月から７0 歳以上の現役並み所得者２割から３割にアップしました。さらに、2008 年４月から高齢者医療制度創設に合わせて、**70 歳以上～75 歳未満低所得者**の負担割合が**1割から2割**に引き上げられます。１２年後の 2020 年には団塊の世代が７０歳を迎えるので対象者の急増が見込まれています。

その他では療養病棟での７０歳以上の入院患者さんの居住費や調理コストを 06 年 10 月から自己負担制とし、その対象年齢が**08年から65歳以上に引き下げ**られます。

患者負担増になるとどうしても受診抑制がかかりますので、薬局への来局率も減少することが懸念されます。

### ② 診療報酬引き下げについて

この部分でも全体として１兆円を減らす計画ですから、今後とも診療報酬や調剤報酬や薬価は引き下げられる傾向は続きます。そのような中で第５次医療法改正(今年４月から実施)では**在宅医療の推進とかかりつけ医の充実**が盛り込まれています。

このことの保険薬局への波及は、薬剤師の**在宅医療への関与、かかりつけ薬局･かかりつけ薬剤師の充実**という形となって跳ね返ってきます。

また、急性期病院からかかりつけ医への紹介率アップやベッド数の１．５倍未満の外来患者数制限などは急性期病院の患者数減少を意味しており**急性期病院対応**の**門前薬局には不利な状況**が見え隠れしています。

逆に言うと、今後は地域医療に貢献できる**「かかりつけ薬局」機能を充実**させている薬局ほど手当てを厚くして、そうでない薬局との格差を広げる形で全体として調剤報酬を下げていくことが予想されます。**量から質への転換期**とも言われています。

つまり現有する薬局の質的なレベルアップをしていれば報酬は後からついてくる可能性もあるというわけです。

さて、**「かかりつけ薬局」機能の充実**のキーワードとなるのは**「第三者評価」**といわれています。

では**調剤薬局に関する第三者評価とは**なにがあるでしょうか？

現在、手近なところにあるものとしては、

**○薬局機能評価マニュアル**

**○研修認定薬剤師**　　の二つがあります。

管理薬剤師の皆さんは**「薬局機能評価マニュアル」**をご覧になった方も多いと思います。中味をごらんになった時どのように思われたでしょうか？

とてもこんなすべてやっていられない・・・というのが私の正直な感想でしたが・・・・

しかし、今後は全てではないにしろ、それらが**「かかりつけ薬局の条件」**として求められてくるようになるのです。

また、**研修認定薬剤師**は個人の資質向上の第三者評価として、内容はどうであれ指標になります。

さらに**「かかりつけ薬剤師・薬局」に必要**とされるものとしてあるコンサルタントの言を借りると、

『知識は調剤関係にとどまらず、地域の顧客の**全般的な問題を何でも相談できる存在**としての薬剤師が求められます。「何でも」といっても限界がありますから、**地域他職種連携**ができることも必要です』

『多忙な業務の中でも**患者さんのために**がキーワードです』

さらに、そのコンサルタントは**「断らない薬局」であるべき**だといいます。

『顧客から断ってくるのは良いが、顧客からの希望を薬局側からは絶対断らない接遇態度が大切だ』

とも述べています。一旦断るとこんな店にはもう二度と来ないという感情を持たれ負の連鎖を引き起こす場合があるのです。

最後に、そのコンサルタントは次のようにもまとめていました。

> 経営者は**「経営状況の把握」**と**「薬局機能評価マニュアルを念頭においた薬局運営」**が求められ、**全員参加型の経営**が必要である。
>
> 経営者も含めて全員がひとつの方向に向けて協力しあえる体制作りが必要です。

以上の記事は下記の資料を参考にして構成しました。

１）「今後の調剤薬局経営のチェックポイント」杉本俊夫（日本医業経営コンサルタント協会新潟支部）
三菱メルフィン薬局セミナー（平成１９年１月２１日金沢）での資料
２）「０６年医療構造改革で、どうなる日本の医療のかたち」平井隆（富山県保険医協会）講演資料

## (6)膀胱炎にマクロライド系抗生物質は使用できるか？　　(2007年2月19日)

先日、某薬局で膀胱炎（自己申告）の患者さんにマクロライド系抗生物質が処方された際に「一般的に膀胱炎には投与しませんよね。疑義照会すべきだったでしょうか？」との質問を受けました。

二度目にその患者さんが来た時には薬が効いたらしく症状は無くなっていたといいます。

私もセフェム系かニューキノロン系しか思い浮かばないので「添付文書に書いてない適応は確認した方が安全かなあ」などと答えていたのですが、治ったとなると・・・

**膀胱炎**（下部尿路感染症に属する）とは、起因菌が尿道口から侵入し、上行することで尿道や膀胱組織に炎症を起こしたものです。

起因菌としては**大腸菌**が**80%前後**をしめ、**その他の腸内細菌群**が**15%前後**、**ブドウ球菌属**が**5%前後**と言われています（抗菌薬使用のガイドライン、抗菌薬臨床ハンドブック）。

症状としては**「頻尿」、「排尿痛」、「尿混濁」**が**3主徴**で、**残尿感**や**膀胱不快感**などが見られます。**発熱を伴わない**ことも多いとされています。発熱や悪寒、全身倦怠感が強い場合は細菌がさらに上行して腎盂腎炎を起こしている可能性があります。

採尿して細菌の培養検査で細菌の有無や同定、さらに薬剤の感受性検査も実施されますが、単純な膀胱炎では薬剤の感受性検査まではしない場合があります。

治療薬としては主要な起因菌に感受性のある薬剤が選択されますので、

**ニューキノロン系製剤の3日間投与**。または**経口ペニシリン系薬剤、経口セフェム系薬剤**の**5～7日間投与**が行われます。

**マクロライド系**は大腸菌には効果が期待できませんが、ブドウ球菌属対応で**エリスロマシン**では**腎盂腎炎・尿道炎**、**クラリシッド**では**尿道炎**の尿路感染での適応はあります。

起因菌が同定されていない初期段階では起因菌の可能性の高い大腸菌に対してニューキノロン剤やセフェム系を使用する。それで治癒ができないなら細菌の同定結果をみて、他剤を選択するのが一般的と思われます。

今回の場合、マクロライドの添付文書上には適応症はあるので、**疑義照会する必要はない**と判断されますが、一般的ではない事例ではあると思われます。

過去にブドウ球菌その他マクロライド感受性菌による膀胱炎・尿道炎がありマクロライドが効果的であったという既往があったか、ニューキノロン剤とセフェム系に対して副作用があって使いづらいとか、何らかの特殊事情によるものかもしれません。

【お知らせ】

今年は、久しぶりに富山大学薬学部の非常勤講師を務めることになりました。薬学部４年制最後の３年生が対象ですから、おそらく今年限りの講師になりそうです。

「医療薬剤学」という後期授業を３回受け持ちます。これまでの病院経験、調剤薬局経験を踏まえた上での講義をして欲しいとのことでしたので、皆さんとの経験も生かした講義を考えたいと思います。なにかとご助言を仰ぐこともあるかと思いますので、ご協力をお願いいたします。

## (5)ハルナール®ｶﾌﾟｾﾙの服用時間は？　(2007 年 2 月 13 日)

先日の薬剤師二年目研修での問題です。

**Rp. 1　ハルナールｶﾌﾟｾﾙ0．2mg　1Cap　1 日1回朝食後**

**Rp. 2　ハルナールｶﾌﾟｾﾙ0．2mg　1Cap　1 日1回昼食後**

という処方がでましたが、どちらが正しいでしょうか？という問題で、今ではウルスロールｶﾌﾟｾﾙやハルナールD錠に置き換えても同じですが、添付文書上ではどのように考えるかという問題でした。

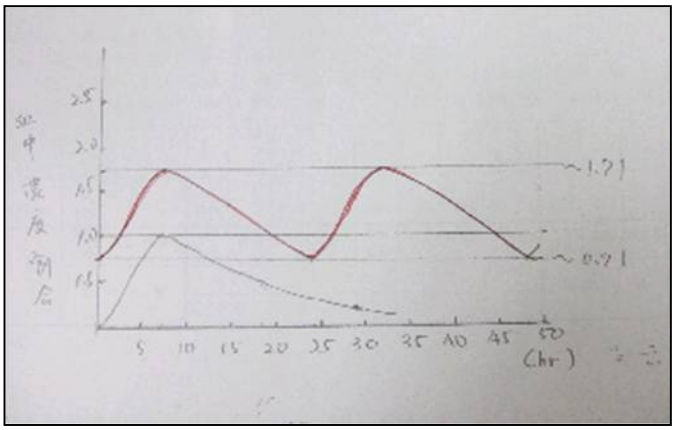
これは菅野彊氏の著書「添付文書の読み方に」に掲載してあった問題です。
添付文書を見てみると、「1 日 1 回食後」に服用とあります。つまり、食後であれば良いので、「**どちらも正しい**」が正解でした。その根拠はなんでしょうか？

ハルナールを 1 日 1 回投与していますと体の中から前回のハルナールが無くなる前に、次ぎのハルナールを服用することになります。すると体の中にどんどんとハルナールが蓄積されていく状態になります。

しかし無限に増えていくかというとそうではなくて、一定のところで止まってしまいます。そして、ある一定の血中濃度の間を上下するようになります。それを定常状態と呼んでいるわけです。

二年目研修に参加された方にはお話しましたが、血中濃度半減期の 5 倍の時間に到達する頃に、ほぼ定常状態に達することが分かっています。

添付文書によると、ハルナールの単回投与での血液中濃度の半減期は 10 時間～12 時間なので 5 倍した場合には定常状態に達するのは 3 日前後ということになりますが、連続投与の場合はこれより延びると言われており、大体 4 日～5 日で定常状態に到達するとされています。




グラフで表わすと図のようになります。縦軸が血中濃度、横軸が時間をとっています。下の曲線が単回投与における推移であり、上の曲線が定常状態に達した時の血中濃度の推移です。

計算は後でしますが、ハルナールを連続投与した場合の最高血中濃度は単回投与時の最高血中濃度の時の約１．７倍、最低血中濃度は単回投与時の最高血中濃度の約０．７倍になります。

つまり最低でも単回投与の最高血中濃度の 7 割を維持しているので、7 割の濃度で十分な薬効があるのであれば、1 日中有効な血中濃度を保ち、1 日中効果があるということになります。

従って、先の問いの答えですが、どの時間に服用しても効果に変わりはないということになります。

言い換えれば、**患者さんのコンプライアンス状態に合わせて服薬時間を設定できる**とも言えます。

とは言っても、定常状態の中でも血中濃度の変動があるわけですから、人によっては効果に時間差が出る可能性も当然あると思います。現に朝飲んだら夕方近くには効果が落ちるような気がするという人もおられますので・・・・

ところで定常状態における血中濃度の理論値の計算は下記のようになります（菅野彊著：臨床薬物動態理論の応用から）

**定常状態の最高血中濃度　Cssmax＝Cmax　×　Fac**
**定常状態の最低血中濃度　Cssmin=Cssmax　×　exp(-Kel・τ)**

ここで　Cmax とは、　単回投与時の最高血中濃度
Kelとは、　消失速度定数で、0．693/(t1/2)
t1/2 とは、　薬物の血中濃度消失半減期(時間)
Fac　とは、　蓄積率で、1/(1－exp(-Kel・τ))　で表わされます。
τとは、　投与間隔(時間)になります。

ハルナールの連続投与時における半減期は添付文書から計算すると　約19時間と計算されます。
消失速度定数は　Kel＝0．693÷19＝0．0365　となり、
1 日 1 回という投与間隔の場合、τは 24 時間ですから、
これらの数値をFacに当てはめると、
Fac＝1÷(1－exp(-0．0365×24))＝1．714
ここでCmaxを1とした場合に
Cssmax＝Cmax・Fac＝1×1.714≒1．71
Cssmin=Cssmax・exp(-Kel・τ)=1.71×exp(-0.0365×24)≒0．71
ハルナールの定常状態における本文にあった理論上の値が算出できます。

## (4) ニューキノロン剤と構成物質耐性乳酸菌製剤の併用(2007 年 1 月 30 日)

### 付記：保険診療上の頓服薬の考え方

# ニューキノロン剤と抗生物質耐性乳酸菌製剤の併用について

最近なにかの記事に載っていましたが、さらに質問があったので調べてみました。

エンテロノンR、ビオフェルミンR、ラックビーR、アンチビオフィルスなど抗生物質耐性の乳酸菌製剤がありますが、適応症はいずれも下記のようになっています。

**下記抗生物質、化学療法剤投与時の腸内菌叢の異常による諸症状の改善**
**ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、ナリジクス酸**

問題のニューキノロン剤は適応菌種にはなく、かろうじてオールドキノロンタイプの**ナリジクス酸(ウイントマイロン)**が載っているのみです。発売日はいずれも１９７０年代、最も新しいラックビーRで１９９４年の発売になります。したがって、最近発売された抗生物質の耐性については不明であると思えます。そこで２製薬会社に照会した所下記のようなＭＩＣのデータを頂きました。

【ビオフェルミンR】

| ＜ニューキノロン系＞ | |
|---|---|
| クラビット | 0.78μg/mL |
| レボフラキサシン | 0.78μg/mL |
| ノルフロキサシン | 6.25μg/mL など |

| ＜セフェム系＞ | |
|---|---|
| フロモックス錠 | 800μg/mL 以上 |
| トミロン錠 | 1600μg/mL 以上 |

【エンテロノンR】

| ＜ニューキノロン系＞ | |
|---|---|
| フルマーク | ≦2μg/mL |
| トスキサシン | ≦0.5μg/mL |
| スパラ | 1μg/mL |
| メガロシン | 2μg/mL |

| ＜セフェム系＞ | |
|---|---|
| フロモックス錠 | 800μg/mL |
| トミロン錠 | 500μg/mL |
| バナン錠 | 1000μg/mL |
| オラセフ | 500μg/mL |

抗菌剤の種類は少ないのもありますが、耐性乳酸菌製剤はニューキノロン剤に感受性がありますが、セフェム系には耐性であることがわかります。R製剤はニューキノロン製剤にはやられてしまうと言えそうです。その他の問題として・・・

### ①ニューキノロン剤と薬剤耐性乳酸菌製剤との併用で保険請求での返戻はあるか？

私が病院時代に経験したところでは、抗生物質なしでR製剤を単独請求すると抗生物質との併用がないとの理由で返戻されていました。しかし、ニューキノロンとの併用での返戻は今の所経験はありません。

その点についても製薬会社に照会したところ、実際には**削除されている例も多い**との話でした。しかし、R製剤自体の単価が低いことや地域差、審査員の判断によって違いがあるのも事実のよう**で削除されていない場合も多い**ようでした。？？？

ちなみに1g当りの薬価はビオフェルミン:6.4 円、ビオフェルミンR:6.5 円、エンテロノンR:6.4 円、ラックB:6.4円、ラックB-R:6．4円で、Rであろうとなかろうと価格はほぼ同じで安価です。

### ②そもそも抗生物質由来による下痢に耐性乳酸菌製剤治療の効果はあるのか？

EBMに関する本をいくつか当ってみましたが、意外に下痢に関する記事は少なく、唯一「EBM正しい治療がわかる本」にビオフェルミンRが載っていました。それによると、

**「下痢や腹痛に対するビオフェルミンRによる治療効果」**

**耐性乳酸菌製剤の有効性を示す臨床研究は見当たりませんが、専門家の意見や経験から支持されています。**この本では治療効果の評価をエビデンスの高いものから☆印の数で表わしていますが、評価としては最も低いランク付けになっていました。

なんだか、乳酸菌製剤自体の効果も？？？のような気がしてきました。今回のような併用例が出た場合は・・・取り合えずは、様子をみることにしましょうか?

## 保険診療上の頓服薬の考え方につい

頓服薬とは、用に臨んで服用するものであり、用量も一般的には何回分と記載されます。しかし、保険請求する際に、何回分までだったら認められるのかというのが議論になることがあります。

富山県の場合、1回の処方につき、１０回分までとされてきました。ところが最近の解釈によると、

**14日制限薬**は**14回分**まで、**その他の薬剤**は**20回分**までとなっています。

しかし、これは国保連合会の見解であり、社会保険の支払基金は別の見解を出しています。

投与量の基準は「保険医療機関及び保険医療養担当規則」に定められていますが、頓服薬については特に明確な投与制限は設定されていません。

昭和 24 年 10 月の厚生省通知によると「頓服薬は、1 日 2 回程度を限度として臨時的に投与するものである」とのみあります。

平成１４年４月以降、内服薬の投与日数制限が原則廃止されたことに伴い、頓服薬も長期化する傾向にあるかもしれませんが、投与量の限度については、従来とおり内服薬の調剤日数とのバランスから適切な投与量であるか検討し、疑義がある場合は処方医に照会することも必要との見解があります。これが支払基金の考え方でもあります。といってハルシオン錠のような 14 日制限薬を 15 回分では、実質１日１回製剤ですから 15 日以上と解釈され、制限を越すためダメという解釈になると思います。以上まとめますと、富山県の場合（他県に行くと解釈が違う可能性が大いにあります）

**国民健康保険**：１４日制限薬１４回まで、その他は２０回まで

**社会保険**　　：１日２回程度を限度として内服薬の日数とのバランスから適切かどうかをチェック

### (3)神経伝達物質と受容体と医薬品　（欠番）

改定版として(450)に移動

## (2)患者さん対応とジェネリック薬(2007 年 1 月 12 日)

### 患者さんと接している時、事務的な表情になっていませんか？

先日、ある薬局のクレームの用紙を見せてもらいました。

**笑顔が無く、表情が事務的である。**

**来局してもすぐに応対してくれない。**　　などでした。

不自然なほど愛想よくするのも嫌味にもなりますが、

無愛想なため患者さんが、黙って二度と来なくなることもしばしば報告されているところです。

一昨年、吉岡ゆう子氏を招いてコミュニケーションに関する学習会をした時の話で、初対面の人の印象を決定する要素を分析すると「みため、表情、しぐさ、視線」などの視覚からの情報の寄与率が５５％になるとの報告がありました。

**＜その講演会の抜粋を再度紹介してみますので、自己点検されてみてはどうでしょうか？＞**

**◆患者さんとの向きはどうですか**

□真正面である　□斜めである　□平行である

日本人は向きとして斜めを好むと言われています。交付台は通常真正面になるので、どうしようもありませんが、もし斜めを意識するなら体を少し左右にずらして斜め向きを作ることは可能です。

**◆視線はどこを向いていますか**

□なるべく患者さんと同じ目線の高さにしているか

□視線は患者さんに向いていますか

□眼が泳いでいませんか

**◆表情は無愛想になっていませんか**

□自然な笑顔になっていますか

□話の内容とその時の表情が一致していますか

（患者さんの話に無表情であったり、話の内容によって表情が変わらなかったり、疑うような表情になっていないか？）

**◆話をする早さや抑揚は適切でしょうか？**

□話の内容や状況によって話すスピードや口調を変えていますか

◇急いでいる患者さんに、ゆったりとした対応をしていませんか

◇お年寄りでゆったりとした話をしているのに、早口でまくし立てていませんか

**◆待合室で患者さんが放置された状態になっていないか**

□疑義照会や複雑な調剤などで患者さんを待たせる際に、定期的に声かけをしていますか

### ジェネリック薬品について

昨年12月に金沢にある精神病中心の病院に呼ばれ、ジェネリック薬品について講演をしてきました。その病院では包括医療（ある疾患を治療する場合、その治療に関わる料金が一律に決められている医療）が実施されており、薬剤費も安いほど治療に余裕ができるので現在盛んにジェネリック薬品への切り替

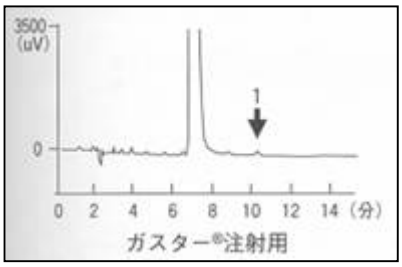
えが実施されているそうです。

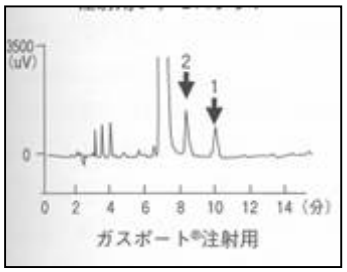
ところが、急激な切り替えに対して、現場にいるナースや介護に当たる職員からジェネリック薬に対する不信感のようなものが出始め病院内で不協和音が出てきているといいます。

そこで、そもそもジェネリック薬って何かということを基本的なところから勉強しようというので、何故か私に指名があったのでした。５０名ほどの職員を相手に１時間半ほど話をしましたが、「まとめ」としては以下のようにしました。

**・原則として平成9年以降発売の新ガイドライン遵守ジェネリック薬品は安心できる**
**・合格ラインに達していても、その中での優劣はある**
⇒よりよい製品を選択する姿勢で臨みましょう。
**・数字だけで見てはいけない例外もある。下の薬剤を選択する場合はより慎重に**
**① 患者さんの心理効果が大きく寄与するジェネリック薬**
（患者からの拒否もある可能性あり、先発・後発の二種類を用意する必要もでる）
**② 先発薬に含まれない夾雑物のあるジェネリック薬**
（アレルギー反応を惹起する可能性を視野にいれておく）
**③ 先発薬に特許のからんだ添加物のある薬剤**
（ジェネリックは別の添加物を選択せざるをえない）
**④ 一定の化学式や分子量が示せない薬剤**
（先発薬の成分パターンと同じかどうかを要チェック）
**⑤ 安全域の狭い薬剤**
（血中濃度測定値にばらつきが多いと副作用頻度の多発も予想される）
**・他施設の使用状況、比較試験報告なども参考にしよう**

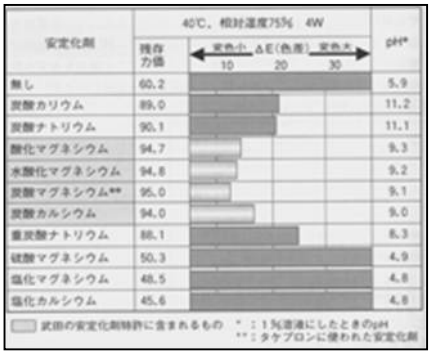
**②の例（右図上2図）**




ガスター注射の成分のクロマトグラフィーの図ですが、ガスターでは主成分の右側にある夾雑物質のピークが少ないですが、GE では多く含有されています。しかし、夾雑物質含有比率が０．１％未満の条件をクリアしているので医薬品として販売されています。ガスターになくて GE にのみ存在するピークがあるとアレルギーの誘発などを視野に入れねばなりませんが、この場合は GE でピーク２に相当するピークがガスターでも低いながら見られるので OK と判断できます。

**③の例（右下図）**




タケプロンｶﾌﾟｾﾙの安定化剤は特許を取っており、他社はまだそれを使用できません。実際には炭酸マグネシウムを使用していますが、他にも 3 種類を抑えていますので、GE メーカーは重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウムを使うしかないということになります。

## (1)麻薬の取り扱いと抗生物質の資料で良くでてくる言葉(2007 年 1 月 5 日)

A さんが亡き父親が B 病院で交付されていたという MS コンチン１０ｍｇ錠の残薬１５錠を廃棄して欲しいと保険薬局に持参されました。薬局では MS コンチン錠の在庫もありますが、過去 A さんの父親に対して MS コンチン錠を交付したという記録はありません。

**どうしますか？**

**①　「B 病院に返してください」と回答する。**

**②　「私どもの薬局で処分いたしますが、返金はできません」と回答する。**

おそらく、②で良いのだと思います。①でも良いのですが、患者サービスのことを考えると処分可能な薬局（麻薬小売業者の免許取得）であれば②で対応したいものです。

**1)A さんは麻薬の不法所持者になる？**

A さんが父親の相続人であれば、残薬を持っていても法的には問題ありませんが、そうでなければ不法所持になります（法第２８条）・・・７年以下の懲役？

**2)A さんが MS コンチン錠を勝手にゴミ箱に捨てると・・・**

廃棄する場合には廃棄届けが必要で、それが出来るのは麻薬取り扱い業者に限られます。従って、不法な廃棄となります（法第２９条）・・・・１年以下の懲役または２０万円以下の罰金？

**☛従って A さんは勝手に捨てることが出来ませんので、麻薬の処分ができる業種（病院や薬局）が代行して処分をするという形になります。**

**【A さんから受け取った MS コンチン錠の処理のしかた】**

① **品名**と**数量**を確認します。

② 返納してきた方の氏名もしくは**患者氏名**を確認します。

③ 麻薬帳簿に記入します

1）返納してきた数を**受入れ欄**に記入します。但し、業者からの受入れと区別するために（１５）と**カッコ書き**にしておきます。

2）返納された麻薬は**残高に加えず**に、必ず**処分**します。

3）処分は粉砕後、大量の水で放流するなどの手段を使います。この作業は**管理薬剤師が実施**しますが、**必ず立会者（薬剤師に限らず）**を置いてください（自分ひとりでやらないようにしましょう）。備考欄には下記のように記載しておきます。

| 年月日 | 受入れ | 払い出し | 残高 | 備　　考 |
|---|---|---|---|---|
| 18. 5. 25 | （１５） | | | 返納（A さん） 5/２６廃棄<br>立会者：○○○○　5/31 調剤済廃棄届提出済 |

4）廃棄後、３０日以内に**「調剤済麻薬廃棄届」**を県のくすり政策課に届けなければなりません。

**注意：麻薬には麻薬管理官立会いの下で、廃棄する場合もありますので混同しないようにしてください。また、病院であっても同様の取り扱いをします。**

**抗生物質の資料でよく出てくる言葉・・・**

いまや風邪の季節・・・に限らず、抗生物質は処方されますが、資料などを読んでいると様々な用語が出てきます。それらの中からピックアップして解説してみますと・・・

## MIC

Minimum Inhibitory Concentration（最小発育阻止濃度）の略で、細菌の増殖を阻止できる抗菌薬の最小濃度を表わし、μg/ml という単位で表現されます。MIC が小さいほどその菌に対して強い抗菌力を持っていることになります。増殖を阻止するのであって殺菌するわけではない点に注意。

## subMIC

抗菌薬は MIC 以下の濃度範囲でも抗菌作用を示します。抗菌薬が何らかの抗菌作用を示す濃度から MIC までの濃度を subMIC と呼びます。subMIC の持続する時間は抗菌薬の使用間隔を考える際の一要因として上げられます。

## MBC

Minimum bactericidal concentration（最小殺菌濃度）の略で、99.9%以上の細菌を１８～２４時間以内に殺すことのできる抗菌薬の濃度です。実際に菌の殺菌の強さをみているので MBC の方がＭＩＣより有用ですが、測定する手間が煩雑で時間もかかることから、通常は MIC で十分に評価しうるので、MBC の測定はルーチンでは行われていません。

## PAE

Postantibiotic effect の略で、一定時間薬剤と細菌を接触させた後に、**薬剤を除去**して細菌の増殖をみた時に、**細菌の再増殖が遅延**する現象を言います。長時間 PAE を有する薬剤は投与間隔を延長しても効果を示すことが可能です。ニューキノロン系、アミノグリコシド系はグラム陰性菌に対して２～６時間の、βラクタム系（ペニシリン系、セフェム系）はグラム陽性菌に対して２時間程度の PAE を示しますが、多くのβラクタム薬はグラム陰性菌に対して PAE がありません。

## time above MIC

最小発育阻止濃度以上の濃度を維持する時間のこと。**βラクタム系**は**時間依存**性の薬剤なので、その効果は time above MIC と関連しています。

## AUCI

AUC と MIC の比（**AUC/MIC**）を意味します。AUC は血中濃度―時間曲線下面積を意味していますが、最高血中濃度値とともに、効果が**濃度依存**性である**アミノグリコシド系やニューキノロン系**薬剤の治療効果の指標となります。AUCI は特にニューキノロン系ではよりよい指標とされています。重症下気道感染症に対するシプロフロキサシンの検討では AUCI が１２５を超えることが臨床的有効性に必要であるとの報告があります。

また、AUCI と**ピーク/MIC** とは相関しますので、AUC よりも最高血中濃度値（ピーク値）の方が容易に得られることから、ピーク/MIC を指標にするのが実際的であるとされています。