

## アライ<sup>®</sup>(オリストット)の禁忌について

本ニュース510号で内臓脂肪減量薬として既に紹介した要指導薬になります。この4月に販売開始されて本薬を販売する薬剤師は様々な学習をしていると思いますが今回はアライの添付文書の中で「してはいけないこと(禁忌)」の(7)で記載がある11種類の診断のある人の話になります。前回は私の解釈不足でBMI35以上の人も11種類診断のある人に含めましたが**BMI35以上の人は単独で禁忌**となります。BMI35以上の人はそれだけで受診勧奨になると思われます(サノレックス<sup>®</sup>(マゾドール)の適応症参照)。BMI25以上35未満で既に11種類のどれかの診断を受けている人が禁忌の対象となります。

### 1) 大前提

アライは要指導薬とは言え一般用医薬品の範疇になります。ここでは**①軽度な疾病の改善**というよりは肥満対策なので**②生活習慣病に伴う症状発現の予防**に相当すると考えられます。いずれにしても禁忌に記載された疾患の人は既に**医師の診断を受けて治療を受けている人**になるためアライの利用は**医師の判断を仰ぐ必要**があります。医師に黙って利用していると医師が自分の治療法が正しいと判断して結果的にアライ利用者の本来の治療に影響が出てくるかもしれません。逆に言うと医師が併用しても構わないと言えれば使っても良いという事になります。さらに言えば11種類の病気の基本治療は**肥満の是正**になりますから診断確定前の各病気の予備群がアライを求めて薬局に相談にくるケースが多いでしょう。添付文書によると服用して3~6ヵ月経過しても効果が見られない時に薬剤師に一つの決断を求められています。予備群ではなくなるかもしれない時期と言え一般用薬の限界時点と言えるでしょう。本ニュースでは11種の疾患での肥満解消が何故基本療法になるかの意味を復習してみましょう。

### 2) 11種類の診断病名と肥満の関係

#### ①耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常等)

肥満は肥大化した脂肪細胞から分泌されるTNF $\alpha$ や遊離脂肪酸がインスリン抵抗性を増し、またDPP-4も分泌されGLP-1を分解して血糖値を増加する方向に働きますから耐糖能障害者には肥満の是正は必要です。一方で悪影響についてですが海外ではオリストットは既に利用されていたので2003年の文献(PMDI:12915676)になりますが、そこではオリストットによる脂肪消化阻害はより急速な胃内容物排出とインクレチン反応低下を招き、脂質代謝は抑制されるものの炭水化物の胃内排出が促進されて食後血糖値を高める可能性があるとしています。つまり糖尿病予備群の肥満の人がアライを買い求めて服用すると半年後には体重は減少したものの糖尿病が進行してしまう可能性が指摘されています。

#### ②脂質異常症

肥満の原因は食事に含まれる中性脂肪(トリグリセリド)の過剰な取込みがメインになります。中性脂肪が分解されアセチルCoAになると、これを出発点とするコレステロール合成が進みます。さらに前項のように血糖値が上昇すればブドウ糖から代謝されたアセチルCoAも増えます。つまり血糖値上昇も血中コレステロール濃度上昇につながってきます。体内のコレステロールのうち食事由来は30%程度で残りの70%は糖質や脂肪酸由来のアセチルCoAになりますから血中の中性脂肪や血糖値の上昇も侮れない血中コレステロール値上昇の原因になるようです。「肥満の改善=中性脂肪取り過ぎの抑制」が脂質異常症の改善につながります。

### **③高血圧**

肥満になると小型脂肪細胞から肥大化した脂肪細胞になっていきますが、そこからはアンジオテンシノーゲンが分泌され血圧を上げる原因となりえます。高血圧は動脈硬化のリスク因子ですから肥満の是正はやはり必要となってきます。

### **④高尿酸血症・痛風**

高尿酸血症は腎微小血管での尿酸刺激による傷害が血管内皮機能低下を惹起し、腎での血液循環の抵抗を増加して高血圧の誘因となり、一方の高血圧はRAS系亢進や交感神経系亢進があり腎輸出細動脈収縮に伴う腎髄質への血流不足(酸素不足)による乳酸蓄積、それに伴う乳酸と尿酸の交換促進(尿酸再吸収促進)により血清尿酸値が上昇するとされています。つまり高血圧と高尿酸血症は表裏一体と考えると肥満が高血圧のリスク因子である以上、高尿酸血症にとっても肥満の是正は基本治療と言えます。

### **⑤冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症)**

①耐糖能障害、②脂質異常症、③高血圧の最終形ともいえる疾患ですから肥満是正は必須です。

### **⑥脳梗塞(脳血栓症、一過性脳虚血発作)**

これも⑤と同様の理由になると考えてよいでしょう。

### **⑦非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)**

過剰なアルコール摂取やウイルス性を否定できるのが本脂肪肝ですが、軽症例(NAFL)から肝硬変や肝癌に移行する例(NASH)があります。太りすぎを是正することが治療の第一歩とされています。

### **⑧月経異常・不妊**

小型脂肪細胞からは善玉物質と呼ばれるレプチンや女性ホルモンであるエストロゲンが分泌されます。レプチンは摂食抑制や脂肪燃焼に働きますが生殖機能にも影響するとされています。肥満の際には脂肪細胞が小型脂肪細胞から肥大化脂肪細胞へと変化して、肥大化脂肪細胞からは悪玉物質と呼ばれるTNF $\alpha$ やアンジオテンシノーゲン等の物質が分泌されるようになりレプチンやエストロゲンの分泌が減り女性ホルモン分泌のバランスに悪影響を与えるため月経異常や不妊につながると考えられます。

### **⑨閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満低換気症候群**

これらも肥満によって気道が圧迫されて起こりやすくなる疾患で呼吸不全を伴う不眠症の原因になります。やはり肥満の改善が治療の第一歩となります。

### **⑩運動器疾患(変形性関節症、変形性脊椎症、手指の変形性関節症)**

肥満はその重量から膝や腰や脊椎に負担を強いるため各種関節症などに悪影響を与えます。また手指の変形性関節症と肥満の関係は、恐らくですが体を動かす時に手指を使って体を持ち上げたり移動する機会が多くなり、その際に手指に大きな負担をかけるために良くないと思われれます。

### **⑪肥満関連腎臓病**

肥満に伴う肥大化脂肪細胞から分泌されるアンジオテンシノーゲンが腎臓から分泌されるレニンと反応するとレニン・アンジオテンシン系が活性化され輸出細動脈が輸入細動脈より細くなり糸球体内圧を上昇させるため糸球体ろ過過剰と糸球体由来の高血圧を引き起こして肥満関連腎臓病となります。

## **3) 結局**

11種類の禁忌疾患はすべて「肥満の解消」が第一段階の治療になります。繰り返しになりますが基本的に「これらの病名が付けられた人＝医師による診断がされ治療を行っている患者さん」となります。

一方で基本的に「一般用医薬品の対象者＝医師による診断がされる前の利用者さん」になります。つまりアライ®(オキサット)は薬剤師によってその利用の有無が判断される医薬品になると言ってもよい薬になりますから、11種類の重要な疾患の受診勧奨時点の判断を薬剤師に求められている結構に重要な薬だと言えるでしょう。

(終わり)