

日本小児臨床薬理学会雑誌

第29巻

第1号

平成28年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 29 No. 1

2016

巻頭言	入江 徹美	
総説		
小児の腎機能障害と薬の使い方	本田 雅敬	1
原著論文		
Indomethacinのin vitroにおけるBilirubin displacement作用の検討	杉野 政城・他	7
ヒト乳腺薬物輸送におけるトランスポーター寄与に関する網羅的検討	伊藤 直樹	11
水痘ワクチンの定期予防接種化の特例措置の接種率への影響：単施設後方視的コホート研究	森川 和彦・他	17
ラモトリギン内服母体から出生した母乳栄養新生児における血中ラモトリギン濃度推移	河田 興・他	22
向精神薬服用妊婦における周産期管理状況調査	喜田 孝史・他	25
Levetiracetamが著効した脳波異常を伴うRestless Legs Syndromeの一例	山本 敬一・他	30
下血を認めた5-aminosalicylic acid (5-ASA) 内服母体より出生した児の血中5-ASAと主要代謝産物の濃度測定と薬物動態	岡田 仁・他	35
小児の医薬品の誤飲防止のために 一病院薬剤部の取り組み一	藤田 由香・他	39
当院アレルギー科初診患者のステロイド外用薬に対する意識と知識	河口 恵美・他	45
園や学校におけるエピペン®対応研修の取り組み	近藤佳代子・増田 進	51
小児用医薬品の適応外使用解決に向けた小児治験に対する意識調査	香月 正明・他	56
【第42回日本小児臨床薬理学会学術集会関連】		
特別講演		
小児難治性疾患由来iPS細胞を使った創薬研究	江良 択実	63
シンポジウムⅠ：薬剤師と医師の連携による薬物治療の質の向上と医薬品開発促進		
座長 中村 秀文・矢野 育子		65
NICUにおける適正で安全な薬物治療を目指して 一NICU, 薬剤課と薬学部の連携一	近藤 裕一・他	66
小児用医薬品開発を推進するための法制化を含めた体制整備の必要性	中川 雅生	67
小児用剤形の開発促進に向けて	石川 洋一	71
小児医薬品の適正使用におけるファーマコメトリクスの活用	矢野 育子	72
先天性心疾患小児を対象とした薬剤師主導の抗菌薬治療マネジメントと臨床研究	島本 裕子	73
Academic Children's Hospital で臨床薬理学研究者が果たす役割	福田 剛史	75
シンポジウムⅡ：チーム医療における職種と教育 一医師と薬剤師の分業と協業一		
座長 松倉 誠・伊藤 真也		81
薬学部6年制教育における実践 一患者にもっと近く一	松倉 誠・他	82
病院薬剤師業務の新しい展開	平井みどり	83
医療に貢献する薬剤師に伝えたいこと	関野 秀人	84
トロント小児病院のチーム医療：医師と薬剤師の連携	伊藤 真也	85

(表紙裏へ続く)

日見臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

シンポジウムⅢ：「小児患者のアドヒアランス・コンプライアンスを高める医薬連携と薬学的工夫」の報告		
	座長 緒方 健一・小高 賢一	87
小児の在宅医療	緒方 健一	88
小児在宅医療における薬剤師の役割	佐藤 直哉	89
保険薬局におけるアドヒアランス・コンプライアンス向上への工夫	松本 康弘	90
小児てんかん患者のアドヒアランス・コンプライアンスを高めるための臨床薬理学的検討	猿渡 淳二・他	94
ニーマンピック病C型治療薬としての院内製剤2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin注射剤の開発	持永早希子・他	95
新生児医療センターにおける薬剤師業務展開と展望	喜多岡洋樹	96
小児薬物療法薬剤師セミナー		
川崎病の急性期治療：川崎病急性期治療のガイドライン（平成24年改訂版）をふまえて		
	小林 徹	97
ランチョンセミナー1		
小児の疼痛緩和 ー外用局所麻酔剤の概況ー	石川 洋一	101
NICUに入院している新生児の痛み	照井 克生	102
ランチョンセミナー2		
ゴーシェ病治療の新展開 ー経口ゴーシェ病治療薬ー	酒井 規夫	103
投稿論文		
小児の服薬に対するかかりつけ薬局の実態調査	山本 秀紀・他	105
2015-2016シーズンインフルエンザワクチン接種と小児におけるインフルエンザ罹患との後方視的研究	米田真紀子・他	109
大西記念小児臨床薬理学会賞		
ネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の女児例におけるミゾリピン薬物動態の検討		
	櫻井 俊輔・他	113
一般演題*（抄録）		
妊娠中のニコチン依存症に対するバレニクリン服用の安全性	田中 敏博	119
小児患者におけるバンコマイシン注（VCM）の母集団薬物動態解析	浦田由紀乃・他	120
小児期におけるワルファリン抗凝固作用の共変量に関する長期データ解析	田口 雅登・他	121
機械的人工換気離脱後の無呼吸発作予防に対するテオフィリン製剤の有効性及び安全性に関連する因子の解析	近藤 智子・他	122
新生児脊髄髄膜瘤修復術，VPシャント術における塩酸バンコマイシンのTDM症例紹介	土井 光則	123
NICU・GCU病棟におけるバンコマイシンの初期投与量と血中濃度に関する検討	櫻井 理乃・他	124
医薬品情報提供としてのリスクコミュニケーション ー英日米のHPVワクチン接種事例よりー	實方 正樹・他	125
当院のNICUにおける医薬品の適応外使用の実態調査	村上 綾子・他	126
新生児適応外医薬品リスト案の作成	河田 興・他	127
平成28年度論文審査協力者への謝辞		
		129
第44回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		
		130
会 則		
		131
投稿規定		
		133
大西記念小児臨床薬理学会賞規約		
		135
編集後記		
		136

【巻 頭 言】

「第 42 回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して」

第 42 回日本小児臨床薬理学会学術集会を平成 27 年 11 月 14 日（土）、15 日（日）に、くまもと森都心プラザにて開催しました。本学術集会の熊本での開催は、今回で 4 回目になります。これまでに、第 12 回を松田一郎先生（熊本大学医学部小児科）、第 20 回を中野眞汎先生（熊本大学医学部附属病院薬剤部）、第 34 回を松倉 誠先生（崇城大学薬学部）がご担当されました。今回は、副会長として近藤裕一先生（熊本市民病院）および松倉 誠先生の全面的なご協力を仰ぎ、医学と薬学が強固なスクラムを組んで、小児薬物療法の充実に貢献することを標榜して、「こどもを守るシームレスな連携」をテーマに掲げました。当日は、会場の収容人員を超える 394 名の小児臨床の現場で活躍する医師、薬剤師などの医療関係者から各方面の基礎研究者、さらには薬事行政担当者など幅広い領域の関係者に国内外からご出席いただき、活発な学術集会を開催することが出来ました。

特別講演やランチョンセミナーとして、「小児難治性疾患由来 iPS 細胞を使った創薬研究」、「ゴーシェ病治療の新展開－経口ゴーシェ病治療薬－」では、遺伝病治療に関するトランスレーショナルリサーチの最前線について、また、「小児の疼痛緩和－外用局所麻酔剤の概況－」、「NICU に入院している新生児の痛み」では、小児・新生児の疼痛コントロールの現状とその重要性について、現在開発中の薬剤の治験の状況を交えながらご講演いただきました。シンポジウムは、「薬剤師と医師の連携による薬物治療の質の向上と医薬品開発促進」、「チーム医療における職域と教育－医師と薬剤師の分業と協業－」および「小児患者のアドヒアランス・コンプライアンスを高める医薬連携と薬学的工夫」と題し、いずれも小児薬物療法における幅広い領域の関係者の「連携」や「協業」をキーワードにした先駆的な取組や熱い思いをご紹介いただきました。さらに、小児薬物療法認定薬剤師に関連したプログラムとして「小児薬物療法薬剤師セミナー」、「プレナリーセッション」、「一般演題」も含めまして、医学と薬学の縦糸と横糸が織りなす“タペストリー”を楽しんでいただけたと思います。

末尾になりましたが、本学術集会開催にあたり、ご参集いただきました会員の皆様、ランチョンセミナー、教育講演、シンポジウムなどを快くお引き受けいただきました演者の方々、早い段階から学術集会の開催にご協力やご支援を賜りました関係者の皆様方に感謝申し上げますとともに、皆様の益々のご発展をお祈りいたします。

第 42 回日本小児臨床薬理学会年会会長
入江 徹美

総説

小児の腎機能障害と薬の使い方

本田 雅敬

東京都立小児総合医療センター

Drug usage in Children with Renal Dysfunction

Masataka Honda

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

小児の腎不全に伴う用法・用量を考える時、添付文書上では小児の用法・用量が不明確な医薬品が少ないだけでなく、腎不全に対しての記載も少ない。一方、腎機能障害の程度の認識も不十分であり、結果的に過量投与が起きる可能性がある。未熟児、新生児では生理的に腎機能低下があり、また集中治療を要する重症疾患などでは腎機能低下は高頻度に認められ、腎不全時の薬の使い方を知っていることはきわめて重要である。

以下に1) 腎機能障害の見方、2) 腎機能障害時の薬の使い方について述べる。

1. 腎機能障害の見方

1) クレアチンクリアランス、糸球体濾過量 (GFR) と推算 GFR (eGFR)

添付文書を見るとクレアチンクリアランス (Ccr) で記載されている。ただし、これは Jaffe 法を使用している場合でのみ正しい。糸球体濾過量 (GFR) は Jaffe 法の Ccr に近似する。クレアチンクリアランスの分母側の尿中クレアチンは糸球体濾過以外に尿細管分泌があり、分子側は色素で測定するため、血清クレアチニン以外を測定し、それぞれが増加し、結果的に比較的 GFR に近い値を取る。しかし、近年日本ではほとんど酵素法での測定になり、真のクレアチニンのみ測定するため、GFR は過大評価される。GFR のゴールドスタンダードとなるイヌリンクリアランスとの比較では小児は Ccr の値の 76% 程度と推定され¹⁾、成人でも 71.5%²⁾ とされる。実際に測定した Ccr から GFR を求めるには注意が必要であり、添付文書の Ccr は GFR と置き換えて考えるべきである。

また酵素法の血清クレアチニン値になってから、血清クレアチニン値のみで異常を考える場合、例えば3ヶ月では 0.26mg/dl を超えると明らかに異常で³⁾、11歳では 0.58mg/dl を超えると異常であるが、多くの医師は異常と考えないので、正常値の知識も重要である (表1)。2-11歳では中央値は身長 x 0.30mg/dl と考えると便利である。

なお1ヶ月から18歳までだと

$$\text{男児} ; y = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$$

$$\text{女児} ; y = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$$

を使用する⁴⁾。

実際にイヌリンクリアランスや Ccr を測定するのは大変なので血清クレアチニン値から計算する推算 GFR (eGFR) で考えるのが一般的である。すなわち添付文書の Ccr を eGFR と考えると良い。これも以前は Schwarz の式が一般的であったが、Jaffe 法を使用しているため酵素法では役に立たない。欧米では酵素法の測定時には New Schwarz を用いているが、これは1-16歳に使用でき $0.413x$ 身長を血清クレアチニンで除したものである。しかし、従来の Schwarz と異なり、12歳以上でも男女差が無く、また1歳でも同様なものを用いているため、男子では低年齢では日本人で求めたイヌリンクリアランスより高くなり、高年齢では低くなる。また日本人と GFR そのものが異なる事も考えられる。我々の求めた eGFR

表1. 11歳以下の血清クレアチニン基準値

mg/dl			
Age	2.5%tile	50.0%tile	97.5%tile
3-5 months	0.14	0.20	0.26
6-8 months	0.14	0.22	0.31
9-11 months	0.14	0.22	0.34
1 year	0.16	0.23	0.32
2 years	0.17	0.24	0.37
3 years	0.21	0.27	0.37
4 years	0.20	0.30	0.40
5 years	0.25	0.34	0.45
6 years	0.25	0.34	0.48
7 years	0.28	0.37	0.49
8 years	0.29	0.40	0.53
9 years	0.34	0.41	0.51
10 years	0.30	0.41	0.57
11 years	0.35	0.45	0.58

Uemura O et al. Clin Exp Nephrol. 2009; 13: 585-8

表 2. 推算 GFR (2 歳未満)

GFR 基準値 (ml/min/1.73m²)

Age	n	2.5 % tile	50 % tile	97.5 % tile
3-5 ヶ月	17	76.6	91.7	106.7
6-11 ヶ月	47	75.7	98.5	133.0
12-17 ヶ月	31	83.3	106.3	132.6
18 ヶ月-16 歳	1042	83.5	113.1	156.7

Uemura O et al. Clin Exp Nephrol. 2015;19:683-7

以下 validation できていないが、

- Cr : 3-18 ヶ月は 5 次式を利用し、年齢の中央値から算定する
→ 3 ヶ月の場合 : eGFR (ml/min/1.73m²) = 91.7/113.1 x (血清 Cr 基準値 / 患者血清 Cr) + 2.93]
- シスタチン C : 1 ヶ月からは使用可能、多分新生児も可能
eGFR = 104.1 x 1 / CysC - 7.80

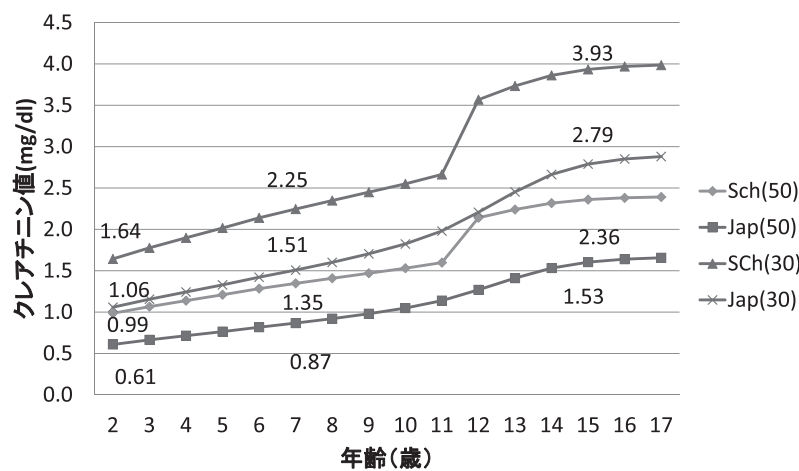


図 1. GFR30ml/min/1.73m² と 50ml/min/1.73m² の時の血清クレアチニン値 (Schwarz vs eGFR-J) (Sch:Schwarz, Jap: eGFR-J) (男子)

は 2-11 歳では 0.35x 身長 / 血清クレアチニンであり、日本人の方が低い。しかし、この式は男女差及び高年齢では使用できないため、2 歳以上では eGFR=110.2x (血清クレアチニン基準値 / 患者血清クレアチニン) + 2.93 が使用できる⁴⁾。この血清クレアチニンの基準値は上述した 5 次式になり、計算がすぐできないため日本小児腎臓病学会のホームページ (<http://www.jspn.jp/kaiin/guideline.shtml>) でエクセルファイルをダウンロードできるし、アプリも紹介しているのでグーグルプレイやアップルストアでも手に入れることは可能である。身長と年齢と血清クレアチニンを入れれば自動的に計算できる。是非電カルにも入れることをおすすめする。

血清クレアチニンは筋肉量によって異なるため、シスタチン C を用いる事も一般的になっている。シスタチン C の正常値は 2 歳未満では GFR の生理的な低下により高くなり、年齢によって異なるが血清クレアチニンほど複雑ではない。一般に 1 歳半から 15 歳までは 1.0mg/L を超えると高いと考えておけばよい。eGFR を求める式は 104.1x1/CysC - 7.80 で計算できる⁵⁾。これはクレアチニンと異なり、1 ヶ月から使用可能である。

これらすべてを網羅して覚えることは困難であり、小児慢性腎臓病 (診断時の腎機能評価の手引き) を作成して、日本小児腎臓病学会ホームページに掲載している (上述)、ダウンロードして見て欲しい。

ところで 2 歳未満の血清クレアチニン値からはどう計算するかは現在日本小児腎臓病学会でも validation はできていないので推奨できないが、それぞれの年齢の GFR 中央値⁶⁾ を掛けて前述した式を利用する方法もできるが、現時点ではシスタチン C をおすすめする。2 歳未満の GFR 基準値は表 2 に示す。

未熟児、新生児の GFR は現時点では我が国の基準値はない。海外の報告ではイヌリンクリアランスとの比較ではシスタチン C の eGFR が最も近く⁷⁾、前述のシスタチン C の式で使用可能と考えるがこれも我が国では Validation できていないため推奨に留める。

通常医薬品では GFR (Ccr) 30 ml/min/m² と 50 ml/min/m² で用量の設定を変えることが多い。

従来 Schwarz の式と日本小児腎臓病学会の式 (eGFR-J) で計算した場合のクレアチニン値を図 1 に示す。

表3. 尿中活性体排泄率と腎機能による薬の減少率（文献9より引用）

尿中活性体 排泄率(%)	Ccr				
	0	10	30	50	100
10	0.9	0.91	0.93	0.95	1.0
20	0.8	0.82	0.86	0.90	1.0
30	0.7	0.73	0.79	0.85	1.0
40	0.6	0.64	0.72	0.80	1.0
50	0.5	0.55	0.65	0.75	1.0
60	0.4	0.46	0.58	0.70	1.0
70	0.3	0.37	0.51	0.65	1.0
80	0.2	0.28	0.44	0.60	1.0
90	0.1	0.19	0.37	0.55	1.0
100	0	0.10	0.30	0.50	1.0

たとえば2歳の血清クレアチニン値はeGFR30ml/min/m²ではSchwarzで1.64mg/dlであるが、eGFR-Jで1.06となり、7歳男児では2.25と1.51、15歳男児では3.93と2.79と著しく異なる。これは前述した様にCcrでも同様な違いになり、従来の認識されている値より低い。この値が正常腎機能の4分の1程度であることは多くは認識されていないのが問題である。従来のSchwarzでの50ml/min/m²は約35程度で有り、30ml/min/m²は23程度となり、従来の認識での医薬品の使用は危険である。

2) 透析と薬の使い方

次いで透析時の薬の使い方を説明する。

持続式血液濾過(CHF)、持続式血液濾過透析(CHDF)、持続携行式腹膜透析(CAPD)、機械を使用する自動腹膜透析(APD)など持続透析と間欠的に行う血液透析では考え方が異なる。

小児では急性血液浄化では持続式を用いることが多く、ここでは持続透析について説明する。CHFやCHDFでは濾液+透析液の総量を時間で割ることでクリアランスは出せる。排泄される分子量は透析と濾過で異なるが、ここでは詳細は避ける。一般に分子量1500-2000dalton以下の医薬品は除去されやすく、10-30ml/min/m²のクリアランスで行われることが多いので、その値での医薬品の使用量を考えればよい。

一方腹膜透析ではAPDで行う事が多いが、一般に10ml/min/m²以下で行われることが多く、その値で考えると良い。

分子量2000dalton未満の医薬品(多くの医薬品)は基本的に上記で考える。ただし、血液浄化では分布容積や蛋白結合率の方が、分子量より透析性は問題と考えていただきたい。すなわち、水溶性薬物、分子量が小さい(1500-2000dalton未満)、蛋白結合率が低い(80%未満)、分布容積が小さい(1-2L/kg未満)場合に医薬品は除去されやすい。

2. 腎機能障害時の薬の使い方

以下添付文書の記載とガイドラインの記載などを参考に具体的に腎不全の医薬品使用量を考えて行きたい。

役に立つ書籍は「腎不全時の薬物使用—成人及び小児における適正投与法のガイドライン (drug prescribing in renal failure fifth edition の日本語訳)」⁸⁾、「透析患者への投薬ガイドブック」⁹⁾(成人でみであるが腎不全時の薬物使用の考え方や透析時の使用法の説明は豊富)、及びCKD診療ガイド2012¹⁰⁾を参考にされると良い。

高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン(ICH-E7)では未変化体または活性代謝物が主として腎臓から排泄される薬物については、腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響を明らかにする必要があるとしている。また腎機能低下の影響を明らかにする必要があるのは高齢者の場合に限られたことではないため高齢者を対象に検討する必要はないと記載されている。しかし、実際には添付文書では腎不全時の具体的な記載は少ない事が多く、注意が必要である。

1) 尿中活性体排泄率と薬の使い方

腎不全時の使用はGiusti-Hayton法で計算される。

投与補正係数(R) = 1 - 尿中未変化体排泄率 × (1 - 腎不全患者のCCrまたはGFR/正常のCCrまたはGFR) (Ccrは前述のようにそのままの値では使用できない)

腎不全患者の投与量 = 常用量 × R

投与間隔 = 通常投与間隔 × 1/R

で計算される。内服薬の場合この計算式はバイオアベイラビリティの記載を見ないと使用できない。これは投与された未変化体の血中における総量/投与総量で計算される。

また代謝物が活性を有する事がため、本来活性体排泄率で考えるべきである。

バイオアベイラビリティ12%で尿中未変化体排泄率12%とすると真の尿中未変化体排泄率は100%であるが、添付文書上の記載は様々であり、別々に記載されていることも多い。例えばアシクロビルでの添付文書に尿中未変化体排泄率は12-25%と記載され、減量なしに投与して呂律困難、けいれんを招くことがある。

表3⁹⁾に腎機能と尿中活性体排泄率を計算したものを添付する。たとえば活性体排泄率が70%ならGFR30ml/min/

m² (以下単位略) で約半分に減量しなければならない。100%なら GFR50 で半量とする事になる。

ガイドライン⁸⁾ では小児の投与量が記載されている。成人と異なり、3段階にわけて記載されており、30-50と10-29と10未満で記載されている(成人では30-50は無い)。また成人と異なり分布容積や半減期は年齢で異なるため記載されていない。しかし、小児では年齢で異なる事を知った上で、成人の項を参考にした方がよい。なお活性体排泄率は多くは欧米の成人のデータが多く、日本人小児のデータはほとんど無い。

以前、小児期心疾患における薬物療法ガイドライン(小児腎不全患者の薬物療法)¹¹⁾ を作成した時に腎不全時の記載に関して調べた。減量などの記載があるのは33医薬品中10(30.3%)で、慎重投与のみの記載が9(27.2%)であった。また尿中未変化体排泄率の記載は16医薬品(48.5%)であった。以上から添付文書のみでは実際の用法、用量を考える事が難しい事が多い。

2) 具体的な医薬品における注意事項

一部の医薬品を添付文書とガイドラインを中心に、腎不全の投与時の注意事項あるいは課題を抽出する。

① アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI) およびアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)

カプトプリル: 添付文書では腎不全慎重投与のみで未変化体排泄率の記載は無い。ガイドラインでは未変化体排泄率は40-50%でGFR50未満が75%、10未満は50%の投与である。

エナラプリル: 添付文書では代謝物のジアド体が活性を有するため、ジアド体+未変化体の排泄率での記載が有る。GFRが30未満は投与量を減らすと記載。ガイドラインでは50未満で75%、10未満で50%である。未変化体では無く活性体で考える事が必要である。

リシノプリル: 添付文書ではCcr30以下、又は血清クレアチニン3mg/dL以上は半量にするか、間隔をのばす。主要排泄は腎で、尿中未変化体排泄率21~27%と記載されている。ガイドラインでは尿中未変化体排泄率ほぼ100%、投与量はGFR10-50で50%、GFR10で25%であり、添付文書上バイオアベイラビリティの記載が無いため、一見GFR10未満では極端に減量しなくて良いように見える。実際には高度の減量が必要である。また添付文書上の血清クレアチニン3mg/dlは成人のJaffe法時代の記載である。酵素法では成人40歳女子では1.5mg/dlでGFR30である。

バルサルタン: 添付文書では慎重投与として血清クレアチニン値が3mg/dl以上では投与量を減らす、尿中未変化体排泄率10%と記載されている。ガイドラインでは尿中未変化体排泄率14%、腎機能での減量は必要なしとされる。

ACEI, ARBは添付文書上6歳未満やGFR30未満の小児では慎重投与になっているが、これは乳幼児や腎不全では容易に腎機能低下や高カリウムやショックが起きる可能性が高いからであり、使用に当たっては注意が必要である。

② ジゴキシシン: 尿中未変化体排泄率が76-85%であり、腎機能低下時には減量や投与期間延長が必要であるが、分

布容積が通常7-9L/kgと大きく、腎不全では4-5L/kgと減少する。中毒では透析性がないだけでなく、初回投与は腎不全の分布容積が減少するため、50-70%に減量する必要がある。添付文書では初回投与の記載はない。

③ ミルリノン: 添付文書上腎不全の使用量が記載され、腎機能が低下している患者では血圧、心拍数、心電図、尿量、腎機能、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等、患者の状態を十分観察すると珍しく詳細に記載されており、腎不全時の使用は極めて注意が必要である。尿中未変化体排泄率は85-93%以上。

④ プロプラノロール: 腎不全ではバイオアベイラビリティが上昇し、尿中未変化体排泄率は5%未満であるが、腎不全での投与はバイオアベイラビリティの変化のため、注意が必要が有る。添付文書では腎排泄のように見えるが異なっている。バイオアベイラビリティも腎不全では変化する事は注意である。

⑤ フェキソナフェナジン(アレグラ): 添付文書では尿中未変化体排泄率11.1-11.5%で腎不全についての記載は無いが、糞中排泄が80%と記載有り、尿中未変化体排泄は明らかに多く、GFR50未満では減量が必要である。なおセチリジン(ジルテック)は腎不全では禁忌である。

⑥ アミノグリコシド: CKD診療ガイドでは10-20%に尿細管壊死を起こし、腎機能障害では使用上注意になっている。アミカシン、ゲンタシン共に血中濃度モニタリングが必要で、アミカシンでは新生児使用量の記載は有るが、ゲンタシンは低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していないとされ、やむを得ず投与する場合には投与間隔を延長するなど慎重に投与することとなっている。いずれにしても生理的腎機能障害を有する未熟児での使用はきわめて慎重に行う必要が有る、モニタリングは必須である。もし腎障害時に減量して使用しないと腎障害が不可逆的になることもあり、注意が必要である。

⑦ 禁忌薬

鎮痛薬: アセトアミノフェン、アスピリンなどNSAIDs

添付文書ではすべて重篤な腎障害は禁忌となっているので鎮痛で使用する薬が無い。

CKD診療ガイド2012ではアセトアミノフェンの使用が推奨され、NSAIDはCKDでは腎前性急性腎不全、尿細管壊死を起こす可能性が有るため推奨されていない。

アセトアミノフェンは尿中未変化体排泄率3%だが、GFR<10では投与間隔1.5~2倍(8時間毎)にする。これは腎不全では高濃度に胆汁排泄された抱合体が腸内細菌により脱抱合され再吸収されるためであり、肝代謝でも注意が必要である。

抗凝固薬: ワルファリン、ヘパリン

添付文書では重篤な腎障害は禁忌とされる。尿中未変化体排泄はごくわずかであり、CKD診療ガイド2012ではワルファリン、ヘパリンは使用可能とされている¹⁰⁾。

なお、ダビガトラン、エドキサパン、リバーロキサンは腎排泄のため高度腎機能障害では禁忌であり、これらはCKD診療ガイドでも推奨されていない。

⑧ パルブロン酸：添付文書では腎不全の記載無しで、大半は肝臓で代謝される。尿中排泄率 60%と記載されているが、主に 3-keto 体である。注意すべきは血漿中蛋白結合率 > 90%で、必要に応じ血中濃度モニタリングの記載はある。腎不全では蛋白結合が低下し、血中濃度に比し遊離は高い。腎不全の血清アルブミン 3.5g/dl 時、総パルブロン酸濃度 30 μ g/ml で遊離と比較すると総濃度では 50 μ g/ml の有効治療域に入る⁹⁾。血中濃度モニタリングは注意が必要である。フェニトインも同様な問題があり、血清クレアチニン 10mg 時の治療域では総濃度は約半量でよい。遊離を測るべきである。

⑨ 腎不全で注意するその他の医薬品を簡単に症状と記載する。

ミダゾラム→昏睡の持続（添付文書記載無し）。活性を持つ抱合体の蓄積。

アロプリノール→汎血球減少、肝障害（添付文書では活性体蓄積で死亡例有り、用量記載無し）

サルブタモール→低カリウム血症（添付文書に記載無し）

フェモチジン→精神錯乱、汎血球減少（添付文書に用法・用量記載）

イミペネム→けいれん（添付文書に用法・用量記載）

バンコマイシン→腎障害、聴力障害（添付文書に腎不全の注意は記載）

レボフロキサシン→意識障害（添付文書に用法・用量記載）

オセルタミビル→悪心、嘔吐、眩暈（添付文書に用法・用量記載）

3) 一般的注意

以上腎不全時の問題を記載したが、以下に一般的な注意をまとめる。

- ① 腎不全では尿中未分化体排泄率、あるいは活性型排泄率の記載があれば、投与上の注意は可能である。
- ② 経口の場合はバイオアベイラビリティあるいは腸からの吸収が書かれていないと注意が必要。ただし、具体的な用法・用量の記載は少ない（ガイドラインを参考に）
- ③ 小児のデータは少なく、未熟児、新生児では生理的腎機能低下があり、注意が必要
- ④ バイオアベイラビリティ、分布容積も変化する事がある。
- ⑤ 蛋白結合率が変化し、結合率の高い薬物は血中濃度に影響する。多くの薬物は結合率は低下するが、塩基性薬物では上昇する事もある。
- ⑥ 一般的に水溶性薬物＝腎排泄＝腸管での吸収は良くない＝分布容積は小さい＝透析性有り（たんぱく結合が高くない場合）と考えて良い。
- ⑦ 肝で代謝される薬物より個人差は少ないので、知っていれば肝代謝の薬よりは難しくない。
- ⑧ 薬物中毒への透析除去は分布容積と蛋白結合が問題である。薬物中毒時にはそれを念頭に置いて欲しい。

おわりに

小児の用法・用量の記載が無い事が問題視されているが、

成人も含めて腎機能障害時の記載も少ないため、小児の腎不全の医薬品投与はより問題である。

しかし、必要な医薬品は多いので、1) 腎機能の測定方法を知って置く必要が有る。血清クレアチニン値の基準値は一般に考えられているより低いため、正常と扱われていることも多い。2) 活性体排泄率を見る習慣をつける必要が有る。添付文書は用法・用量を知るには役立たない事が多いが、調べる糸口にはなる。3) 透析患者の場合は専門家と一緒に検討した方が良い。使用量が透析法によっても異なり、なれた医師と診療した方が良い。

以上を注意して今後も小児の薬の適正使用に役立てることを祈ってこの稿を終わる。

文献

- 1) Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, et al. Assessment of kidney function in children by enzymatic determination of 2- or 24-h creatinine clearance: comparison with inulin clearance. Clin Exp Nephrol 2016;20:462-468.
- 2) 日本腎臓学会編：腎機能の評価法：成人 CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社 2012;pp.19.
- 3) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. Clin Exp Nephrol 2011;15:694-699.
- 4) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014;18:626-633.
- 5) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al. Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol 2014;18:718-725.
- 6) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al. Reference glomerular filtration rate levels in Japanese children: using the creatinine and cystatin C based estimated glomerular filtration rate Clin Exp Nephrol 2015;19:683-687.
- 7) Abitbol CL, De Freitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. Pediatr Nephrol 2016;31:2213-2222.
- 8) Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, 他. 腎不全時の薬物使用—成人および小児における適正投与法のガイドライン. (原書第5版訳). 臨床透析 2007, vol 23 12月特別増刊号.
- 9) 平田純生, 和泉智, 古久保拓 編. 透析患者への投薬ガイドブック 改訂2版 じほう社 2009年6月
- 10) 日本腎臓学会 編. 付表腎機能低下時の薬剤投与量. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社 2012;pp.100-128.
- 11) 本田雅敬, 後藤美和. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン (2012) : 小児腎不全患者の薬物療法

184-185 日本循環器学会編. 日児腎誌 2013;26:341-357.

原著論文

Indomethacin の *in vitro* における Bilirubin displacement 作用の検討

杉野 政城¹⁾, 川崎 綾子²⁾, 岸本 由佳³⁾, 岡田 仁¹⁾, 伊藤 進¹⁾, 日下 隆¹⁾

1) 香川大学医学部 小児科学講座, 2) 坂出市立病院 小児科, 3) 香川県済生会病院 小児科

Evaluation of Bilirubin Displacement Effect by Indomethacin *in vitro*

Masashiro Sugino¹⁾, Ayako Kawasaki²⁾, Yuka Kishimoto³⁾, Hitoshi Okada¹⁾, Susumu Itoh¹⁾, Takashi Kusaka¹⁾

1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa

2) Department of Pediatrics, Sakaide City Hospital

3) Department of Pediatrics, Saiseikai Kagawa Hospital

要旨

Indomethacin は新生児の未熟児動脈管開存症に対して使用されている治療薬であり, human serum albumin (HSA) から bilirubin (BR) を遊離 (displacement) させて unbound bilirubin (UB) を上昇させる作用 (BRD 作用) を認める事が知られている。しかしながら, 臨床的な用法・用量における BRD 作用の有無についての評価は一定していない。

以前に我々は, acetaminophen が glucose oxidase-peroxidase 法 (GOP 法) における反応促進物質であるため見かけ上 BRD 作用が高くなることを報告した。今回我々は, 同様の方法である赤血球膜吸着ビリルビン (E-B) 測定法と GOP 法を組み合わせた測定系により indomethacin が GOP 法における反応促進物質で無いことを確認し, 更に GOP 法により有効血中濃度域 (低濃度域) 及び高濃度域における BRD 作用を検討した。

洗浄濃厚赤血球と BR-HSA 溶液 (BR:HSA モル比 1.5) を混合し, sulfisoxazole (SI) 及び indomethacin (IDM) を 0 ~ 5mM になるように添加した。遠心後の上清の total bilirubin (TB) と UB を GOP 法にて UB-analyzer (UA-2) で測定した。その後赤血球層を洗浄し HSA と混合し遠心後の上清を高速液体クロマトグラフィーで測定し Ht (ヘマトクリット) で補正し E-B 値とした。BR-HSA 溶液 (BR:HSA モル比 0.6) を作成し sulfisoxazole 及び indomethacin を 0 ~ 0.5mM (有効血中濃度域を含む) になるよう添加し UB-analyzer にて測定した。

SI の添加により, GOP 法及び E-B 測定法において全ての濃度で UB 上昇, TB 低下及び E-B 上昇を認めた。IDM の添加により, GOP 法及び E-B 測定法において低濃度域 (0 ~ 0.5mM) では殆ど変化を認めなかったが, 高濃度域では UB 上昇, TB 低下及び E-B 上昇を認めた。

IDM の有効血中濃度は $0.5 \mu\text{M}$ であり, 近藤らによると IDM を 0.2mg/kg 静脈投与 10 分後の平均血中濃度は $2.9 \mu\text{M}$ である。それらを含む低濃度域において BRD 作用を認めなかったが, 有効血中濃度をはるかに越える 1mM 以上では BRD 作用を認めた。

以上より, GOP 法と同じ結果が E-B 測定法により得られたため, IDM は GOP 法における反応促進物質では無い。

よって IDM の BRD 作用の評価には GOP 法を用いることが可能である。GOP 法での検討の結果, 臨床での有効血中濃度域 ($0.5 \mu\text{M}$) では BRD 作用は認めず, 1mM 以上では BRD 作用を認めた。この理由は, 高濃度域で IDM 結合によりアルブミンの構造が変化しその結果 BRD 作用が発現するためと考えられた。ゆえに, IDM は真の BRD 作用を認めるが, 早産児での動脈管開存症の治療での用法・用量では黄疸児に対して安全に使用できると考えられた。

緒言

新生児黄疸は人間の一生において必ず発症する。一部の新生児では, 黄疸の増強により核黄疸を発症するため, この発症予防が新生児黄疸管理において最も重要である。核黄疸の原因は, 黄疸の基となる BR が脳神経細胞に分布し, 大脳基底核に沈着することによる¹⁾。BR の神経細胞への分布の増加は, 血液中の BR 濃度の増加に関係する。そのため, 核黄疸の予防のための治療基準は, 主に総血清 bilirubin 濃度 (TB) で決められている。

一方, free bilirubin (unbound bilirubin), つまり HSA に結合していない遊離の BR が核黄疸の発症に最も関係するとの理論により²⁾, free bilirubin や reserve albumin for bilirubin binding などの多くの測定法が報告されてきた³⁾。また, 歴史的事実として, 1956年に Silverman WA が新生児細菌感染症の予防で使用した sulfisoxazole による早産児の核黄疸の増加の報告が有名である⁴⁾。その後の検討で, sulfisoxazole が BR の HSA からの遊離作用が強いことが *in vitro* でも証明された⁵⁾。このことにより, 新生児に使用される薬物は, HSA から BR を遊離させる作用の検討が必須である。この評価は, 古くから GOP 法による UB の測定によりなされ, その作用の程度は KD (薬物の HSA からの bilirubin 結合部位での結合定数) を用い比較検討されてきた。しかし, 現在でもこの BRD 作用の検討が新生児に使用される全ての薬物でなされている訳でない。

新生児の未熟児動脈管開存症に対して使用されている治療薬である IDM は, この BRD 作用を認める事が知られているが, 臨床的な用法・用量における BRD 作用の有無につ

いての評価は一定していない^{6,7,8)}。以前に我々は、赤血球膜吸着ビリルビン (E-B) 測定法と GOP 法を組み合わせた測定系により acetaminophen が GOP 法における反応促進物質であることを報告した⁹⁾。今回我々は、indomethacin を同様の方法で評価して反応促進物質で無いことを確認し、有効血中濃度域 (低濃度域) 及び高濃度域における BRD 作用を検討した。

対象と方法

BR (Lot. GC01, Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd. Tokyo Japan) 5mg を 0.5mL の 0.1M 水酸化ナトリウムで溶解した。0.1M リン酸バッファー (pH7.4) に HSA (Essentially fatty acid free, Sigma-Aldrich Inc. St. Louis USA) を溶解し 3g/dL に調整した。BR 溶解液の 0.15mL もしくは 0.3mL を HSA 溶液 10mL に加え、BR 15 mg/dL (BR/HSA モル比 0.6) もしくは BR 40 mg/dL (BR/HSA モル比 1.5) 濃度に調整し BR・HSA 複合体溶液を作成した。

Indomethacin sodium (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.) は蒸留水に溶解し、sulfisoxazole (Sigma Co. St. Louis, USA) は 96%エタノールに溶解して、BR・HSA 複合体溶液に添加し、0-5mM 濃度になるよう調整した。

TB 及び UB 濃度測定は UB-analyzer (Arrows Co. Osaka, Japan) を使用して測定した。

BRD 作用の評価は薬物添加前後での UB 濃度の変化率を用いた。薬物添加前の UB 濃度を V_0 、薬物添加後の UB 濃度を V 、遊離薬物濃度を d とすると、 $V/V_0 = KD \cdot d + 1$ が成り立ち、*in vitro* において高濃度の薬物を用いて測定すれば、 d は総薬物濃度 (D) で代用できる。縦軸を V/V_0 とし横軸を薬物濃度とするとその傾きが K_D となり、薬物濃度に従い V/V_0 が上昇すれば、つまり傾きが強ければ BRD 作用が強いことを示している。この測定法で測定された K_D が種々の薬物で既に報告されている^{6,9)}。

1. Indomethacin が GOP 法における反応促進物質であることを赤血球膜吸着ビリルビン (E-B) 測定法及び GOP 法を用いて評価する

生理食塩水で 3 回洗浄した濃厚赤血球と BR-HSA 溶液 (BR:HSA モル比 1.5) を 1 対 1 で混合し、37 度で 15 分間インキュベーションした後に、sulfisoxazole (SI) 及び indomethacin (IDM) をそれぞれ 0 ~ 5mM になるように添加した。再度 37 度で 15 分間インキュベーションした後に 600G で遠心した後に上清の total bilirubin (TB) と unbound bilirubin (UB) を測定した。その後、赤血球層を生理食塩水で 3 回洗浄し、HSA (3g/dL) と 1 対 1 で混合し 37 度で 15 分間インキュベーションした後に 600G で遠心し、上清の BR を高速液体クロマトグラフィーで測定し、Ht で補正し E-B 値とした。測定方法は伊藤らの方法を修飾して行った¹⁰⁾。(ZZ)-bilirubin のみの測定のため、移動溶液を acetonitrile: 0.1M ammonium acetate buffer (pH4.85) = 80 : 20 として、flow rate 1mL/min で測定した。カラムは NOVA-Pack C18

column (3.9mm X 150mm, Waters Co. USA) を使い、検出測定波長を 454nm とした。使用した bilirubin は、HSA 結合後の測定で bilirubin IX α 以外に bilirubin III α 9.5%, bilirubin XIII α 20.9% を含むがそれらも bilirubin IX α として検討した。Chromatopac CR-6A (Shimadzu Co. Kyoto Japan) により測定した peak area を用いた絶対検量線法により bilirubin 濃度を測定した。なお、各々の測定は 2 回行い、その平均値で比較検討した。

2. Indomethacin の BRD 作用を有効血中濃度域で評価する

BR-HSA 溶液 (BR:HSA モル比 0.6) を作成し、sulfisoxazole 及び indomethacin を 0 ~ 0.5mM (有効血中濃度域を含む) になるよう添加し UB 濃度を測定した。

結果

1. Indomethacin が GOP 法における反応促進物質であるか

Sulfisoxazole の添加により、GOP 法及び E-B 測定法において全ての濃度で UB 上昇、TB 低下及び E-B 上昇を認めた。Indomethacin の添加により、GOP 法及び E-B 測定法において共に低濃度域 (0 ~ 0.5mM) では殆ど変化を認めなかったが、高濃度域では UB 上昇、TB 低下及び E-B 上昇を認めた (図 1, 2)。

2. Indomethacin の有効血中濃度域での BRD 作用

Sulfisoxazole の添加により、有効血中濃度を含む濃度域において UB の上昇を認めた。Indomethacin の添加では、有効血中濃度を含む低濃度域 (0 ~ 0.5mM) においては UB の上昇を認めなかった (図 3)。

考察

従来薬物の HSA からの BR の遊離作用の評価は、主に glucose-oxidase peroxidase 法による UB 測定によりなされてきた¹¹⁾。測定原理は、HSA と結合していない遊離ビリルビン (free bilirubin) は H_2O_2 と peroxidase により酸化されるが、HSA に結合している BR は酸化されにくいことを利用したもので、peroxidase 反応によるビリルビンの酸化による黄色の吸光度の減少を計算し、それを UB 濃度に換算している。よってその値は実際の濃度ではない。Glucose-oxidase peroxidase 法において、 β -D-glucose が glucose oxidase-FDA と反応し δ -D-gluconolactone と glucose oxidase-FDAH₂ となり、glucose oxidase-FDAH₂ は O_2 と反応し H_2O_2 が生成される。ここで生成された H_2O_2 は、peroxidase 反応により、BR と反応して H_2O と酸化ビリルビンとなる¹²⁾。この反応では、反応系へ影響する物質を考慮する必要がある。反応を促進させる物質として、フェノール基を有する化合物が free radical accelerator として作用し、見かけ上 UB 測定値を上昇させることが知られている。我々は、acetaminophen がフェノール基を有するために反応促進物質として働いたことを物理化学的に明らかにした。逆に、反応を阻害する物質としてビタミン C があり、見かけ上 UB 測定値を低下させる¹²⁾。

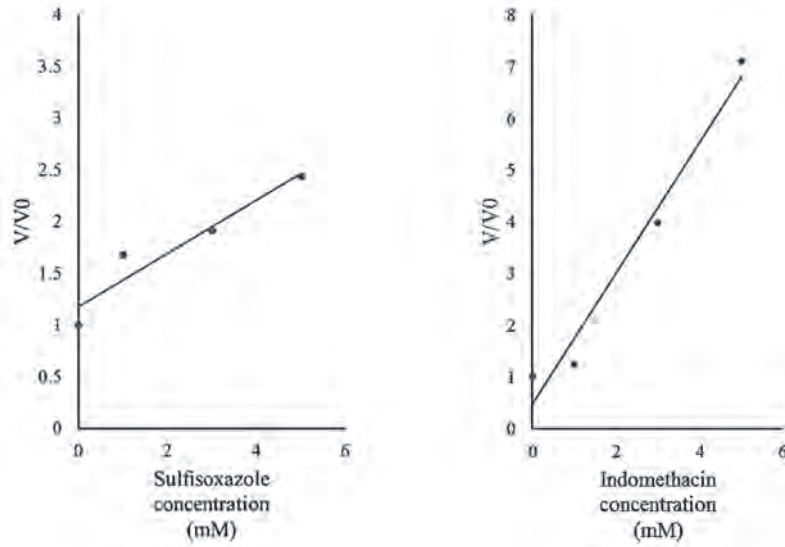


図1. GOP 法による評価 (本文参照)

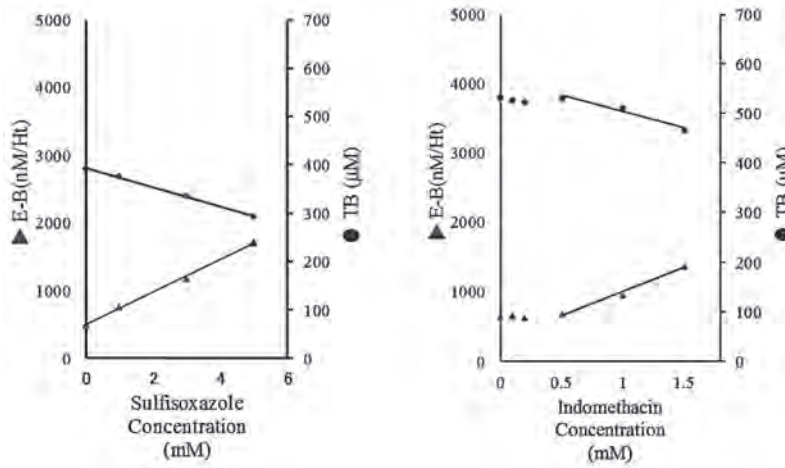


図2. 赤血球膜吸着ビリルビン (E-B) 測定法の結果 (本文参照)

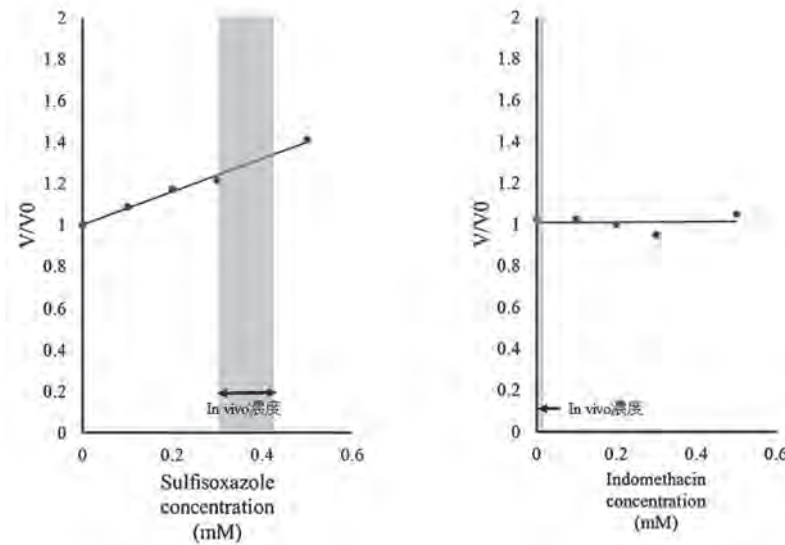


図3. 有効血中濃度域におけるBRD作用 (本文参照)

また, *in vivo* で反応系への影響として, peroxidase の基質特異性が低いため free (ZZ)-bilirubin IX α 以外に BR の光異性体である (EZ)-cyclobilirubin や抱合ビリルビンも基質として反応する¹³⁾。 *In vitro* において問題となるのは環境光で生成される BR の光異性体であるが, 主に (ZE)-bilirubin であり, 臨床の測定範囲内では影響はないと考えられる¹⁴⁾。

GOP 法以外の測定法として我々は赤血球を用いて物理化学的に BRD 作用を評価した。赤血球膜へのビリルビン結合は HSA に比較して非常に弱いが, ビリルビンは疎水性のため BRD 作用によって遊離したビリルビン (UB) は容易に赤血球膜へ吸着する。この性質により赤血球膜に吸着したビリルビンは, その後 HSA と混合することで容易に HSA へ移行し, 測定することができる。この2つの手法を用いることが真の BRD 作用の評価のためには重要である。今回検討を行った indomethacin は GOP 法と E-B 測定法で同じ結果が得られたため, indomethacin は GOP 法における反応促進物質ではない。Indomethacin の有効血中濃度は 0.5 μ M であり, 近藤らによると indomethacin を 0.2mg/kg 静脈投与 10 分後の平均血中濃度は 2.9 μ M である¹⁵⁾。それら有効血中濃度を含む低濃度域においては UB の上昇は認めず BRD 作用を認めなかったが, 有効血中濃度をはるかに越える 1mM 以上では BRD 作用を認めた。他に同様の動態を示すものとして, 遊離脂肪酸が知られている¹⁶⁾。これは高濃度においてアルブミン結合形態が変化するために BR が遊離すると考えられる。Indomethacin についても今後の検討が必要である。

結語

以上より, GOP 法と同じ結果が E-B 測定法で得られたため, Indomethacin は GOP 法における反応促進物質ではない。よって Indomethacin の BRD 作用の評価には GOP 法を用いることが可能である。GOP 法での検討の結果, 臨床での有効血中濃度域 (0.5 μ M) では BRD 作用は認めず, 1mM 以上では BRD 作用を認めた。ゆえに, indomethacin は真の BRD 作用を認めるが, 早産児での動脈管開存症の治療での用法・用量では黄疸児に対して安全に使用できると考えられた。

謝辞

本研究は JSPS 科研費 JP16k10093 により助成を受けたものです。

文献

- 1) Schmorl G. Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. Verhandl deutsch Ges path 1904;6:109-115.
- 2) Jacobsen J, Wennberg RP. Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns. Clin Chem 1974; 20:783.
- 3) Karp WB. Biochemical alterations in neonatal

- hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: a review. Pediatrics 1979;64:361-368.
- 4) Anderson DH, Blanc WA, Crozier DN, Silverman WA. A difference in mortality and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 1956;18:614-625.
- 5) Odell GB. Studies in kernicterus: I. the protein binding of bilirubin. J Clin Invest 1959;38:823-833.
- 6) Brodersen R. Free bilirubin in blood plasma of the newborn. Effects of albumin, fatty acids, pH, displacing drugs and phototherapy. Appendix: a provisional survey of the bilirubin-displacing effect of 150 drugs. Intensive Care in Newborn (Stern L., ed.), Vol. 2 New York: Masson, 1978;pp331-345.
- 7) Lam BC, Wong HN, Yeung CY. Effect of indo-methacin on binding of bilirubin to albumin. Arch Dis Child 1990;65:690-691.
- 8) Rasmussen LF, Ahlfors CE, Wennberg RP. Displacement of bilirubin from albumin by indomethacin. J Clin Pharmacol 1978; 18: 477-481.
- 9) Masashiro S, Hitoshi O, Takashi K, Susumu I. Evaluation of bilirubin displacement effect by acetaminophen *in vitro*. Ann Clin Biochem 2015;52:476-480.
- 10) Itoh S, Fukuzaki R, Takahashi M, et al. Assessment of bilirubin-displacing effect of drugs *in vitro* experiments (abstract). Pharmacol Ther 1990;14:75-76.
- 11) Brodersen R. Competitive binding of bilirubin and drugs to human serum albumin studied by enzymatic oxidation. J Clin Invest 1974;54:1353-1364.
- 12) Brodersen R, Cashore WJ, Wennberg RP, Ahlfors CE, Rasmussen LF, Shusterman D. Kinetics of bilirubin oxidation with peroxidase, as applied to studies of bilirubin-albumin binding. Scand J Clin Lab Invest 1979;39:143-150.
- 13) Itoh S, Kawada K, Kusaka T, et al. Influence of glucuronosyl bilirubin and (EZ)-cyclobilirubin on determination of serum unbound bilirubin by UB-analyser. Ann Clin Biochem 2002;39:583-588.
- 14) Okada H, Kusaka T, Koyano K, et al. Influence of bilirubin photoisomers on unbound bilirubin measurement in clinical settings. Ann Clin Biochem 2012;49:595-599.
- 15) Kondo M, Kunikata T, Okazaki K, Yasuda S, Isobe K, Itoh S. Relation between infusion rate of indomethacin and cerebral blood flow velocity. Pediatr Int 2010;52: 616-621.
- 16) Malhotra V, Greenberg JW, Dunn LL, Ennever JF. Fatty acid enhancement of the quantum yield for the formation of lumirubin from bilirubin bound to human albumin. Pediatr Res 1987;21:530-533.

ヒト乳腺薬物輸送におけるトランスポーター寄与に関する網羅的検討

伊藤 直樹

帝京大学医学部附属病院 小児科

The Comprehensive Approach to the Contribution of Several Transporters in the Drug Transfer of Human Mammary Epithelia

Naoki Ito

Department of Pediatrics, Teikyo University

緒言

薬物トランスポーターは、代謝酵素と同様に、生物が進化の過程で内因性物質や代謝産物の調整のために獲得してきた解毒システムの一つである。一般に薬物トランスポーターは、ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターと、SLC (solute carrier) トランスポーターに大きく分けられる。ABC トランスポーターは ATP の加水分解エネルギーを使用した膜蛋白で、基質を細胞内から外へ排出する。一方で SLC トランスポーターは、促進拡散やイオンとの共輸送や対向輸送により、基質の細胞内外へ取り込みや排出を担っている¹⁾。

ヒト授乳期の乳腺では、各種薬物トランスポーターの発現が増減し、物質輸送を担っている(表1)。特にBCRP/ABCG2 (breast cancer resistance protein/ATP-binding cassette G2) の発現増加は唯一タンパク質レベルで確認されており、内因性物質や薬物を乳腺上皮細胞内から乳管側に輸送する排泄トランスポーター輸送として機能している^{2, 3, 4)}。しかし ABCG2 以外の各種薬物トランスポーター発現の増減に関しては、いずれもヒト乳腺細胞を用いた mRNA レベルでの検討である。実際の生体でこうしたトランスポーターがどの程度寄与するかについて、ヒトはもとより実験動物においてもこの ABCG2 以外には検証されてこなかった^{3, 5, 6)}。近年ようやく、有機カチオントランスポーター Oct1/Slc22a1 (organic cation transporter 1/solute carrier family 22, member 1) が授乳期マウス乳腺上皮細胞に発現し、薬物の乳汁移行へ寄

与する点が示されている⁷⁾。新たに in vivo で着目され始めた OCT1 ではあるが、どの程度薬物や生理活性物質の乳汁移行に関与しているかはまだ不明である。

本研究ではヒト乳腺における薬物の乳汁移行に関して、特に in vivo レベルで確認されている BCRP と OCT1 に着目して数多くの薬物で検討し、両トランスポーターの寄与の違いを類推することを目的とした。

方法

ヒトにおける薬物乳汁移行の観察値の情報収集

ヒトにおける M/P (*Milk / Plasma*) 比が既知の薬物を対象薬物とした。 M/P 比は乳汁血漿移行比であり、母体血液から薬物が乳汁中にどの程度移行したかを示す指標で、 $M/P =$ 乳汁中薬物総濃度 ($C_{m, total}$) - 時間曲線下面積 / 血漿中薬物総濃度 ($C_{p, total}$) - 時間曲線下面積にて算出される薬物濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) の比である。本研究では網羅的に検討することを目的に、AUC の比として算出された M/P 比だけでなく点採血における M/P 比も含め、可能な限り多くの文献や教科書から情報収集を行った^{8, 9)}。

非結合同型分率の分析

次に非結合同型分画が膜輸送には関与することから、乳汁中と血漿中の非結合同型分率が既知あるいは計算上算出可能な 167 薬物について、観測値における非結合同型乳汁血漿移行比 ($M/P_{unbound}$) を算出した。一般に、血漿中非結合同型濃度 ($C_{p, unbound}$) および乳汁中非結合同型濃度 ($C_{m, unbound}$)

表 1. ヒト乳腺におけるトランスポーター発現

授乳期に発現が増加	授乳期に発現増加・減少が見られない	授乳期に発現減少	授乳期・非授乳期ともに発現していない
BCRP (ABCG2)	OATP-A (SLCO1A2)	MDR1 (ABCB1)	OCT2 (SLC22A2)
OCT1 (SLC22A1)	OATP-B (SLCO2B1)	OCTN2 (SLC22A5)	OAT1 (SLC22A6)
OCTN1 (SLC22A4)	OATP-D (SLCO3A1)	OCT3 (SLC22A3)	OAT2 (SLC22A7)
PEPT2 (SLC15A2)	MRP2 (ABCC2)	MRP1 (ABCC1)	OAT3 (SLC22A8)
CNT1 (SLC28A1)	MRP5 (ABCC5)	PEPT1 (SLC15A1)	OAT4 (SLC22A11)
CNT3 (SLC28A3)	ENT1 (SLC29A1)	OATP-E (SLCO4A1)	OATP-C (SLCO1B1)
ENT3 (SLC29A3)			MRP3 (ABCC3)
NCBT1 (SLC23A1)			MRP4 (ABCC4)
			CNT2 (SLC28A2)
			ENT2 (SLC29A2)
			NCBT2 (SLC23A2)

いずれも、ヒト乳腺細胞を用いた mRNA レベルでの検討による。文献1), 2), 3) をもとに著者作成

bound), 血漿中非結合型分率 (f_p) および乳汁中非結合型分率 (f_m) としたとき, $C_{p, \text{bound}} = C_{p, \text{total}} \times f_p$ および $C_{m, \text{bound}} = C_{m, \text{total}} \times f_m$ であることから, M/P に関して次式が成立する。

$$M/P = (C_{m, \text{bound}}/f_m) / (C_{p, \text{bound}}/f_p) = (C_{m, \text{bound}}/C_{p, \text{bound}}) \times (f_p/f_m)$$

これより, M/P_{bound} は以下の式より算出される。

$$M/P_{\text{bound}} = \frac{C_{m, \text{bound}}}{C_{p, \text{bound}}} = M/P \times \frac{f_m}{f_p}$$

そこで本式における f_p および f_m を以下のごとく求め, M/P_{bound} を算出した。すなわち, f_p は DrugBank データベース (<http://www.drugbank.ac/>) を参照し, それ以外の非結合型分率は添加回収実験により実測した。薬液 $1 \mu\text{M}$ を添加したヒト血漿を, 界面活性剤で前処理した限外濾過フィルターにて遠心し, 濾液中の薬物濃度を測定した。同様に f_m の実測も, 遠心後に瞬時冷却し脂質を切離し, 脱脂乳分画に限外濾過法を行い, 濾液中の薬物濃度から $f_m = C_{m, \text{bound}} / C_{m, \text{total}}$ をもとに算出した⁸⁾。乳汁採取は, 東京大学医学部倫理委員会による承認のもと行った。さらに, 添加回収実験が困難な薬物に関しては, 分配係数 $\log D_{7.2}$ および f_p 値より過去の回帰式に従って算出した^{10, 11)}。

pH 分配仮説に基づく予測値の算出

受動拡散のみで膜輸送される場合, 薬物は pH 分配に基づき移行する。そこで M/P_{bound} の予測値として, 弱酸性, 弱塩基性薬物それぞれについて以下の式により算出した^{10, 11, 12)}。なお milk pH は 6.8 から 7.2 での平均値として算出し, 酸塩基解離定数 (pK_a) は MarvinSketch program (ChemAxon 社) による計算値を使用した。

$$\text{弱酸性薬物} \quad M/P_{\text{bound}} = \frac{1 + 10^{(\text{milkpH} - pK_a)}}{1 + 10^{(7.4 - pK_a)}}$$

$$\text{弱塩基性薬物} \quad M/P_{\text{bound}} = \frac{1 + 10^{(pK_a - \text{milkpH})}}{1 + 10^{(pK_a - 7.4)}}$$

$$\text{中性薬物} \quad M/P_{\text{bound}} = 1$$

LC-MS/MS による薬物濃度の定量

薬物濃度測定には LC-MS/MS 装置 (Quattro Premier XE[®] タンデム四重極型質量分析装置) を使用し, 各薬物の標準物質を用いた検量線を作成し定量した。C18 分析カラムを使用し, 0.1% ギ酸を含む水-アセトニトリルもしくは水-メタノールを移動相として, 内部標準物質にカルバマゼピンを用いた。詳細は過去の文献に示されたごとく実施した⁸⁾。

M/P_{bound} の観測値と予測値の対応

こうして得た非結合型乳汁血漿移行比の観測値と予測値から, 両者の比を M/P_{bound} ratio として算出し, 実測値と受動拡散のみに基づく予測値との対応を示した。さらに BCRP および OCT1 の各トランスポーター既知の基質薬物かどうかを, pubmed を用いて文献的に検討した。

結果

167 薬物における検討結果を, 非結合型乳汁血漿移行比の観測値と予測値の比である M/P_{bound} ratio が高値である順に表 2 に示した。総濃度比である M/P 比の高低順と, 非結合型乳汁血漿移行比 M/P_{bound} の観測値の高低順は, 必ずしも一致していなかった。また予測値に比べて 10 倍以上の移行比を認めた薬物も 3 つあり, その中に既知の BCRP 基質である nitrofurantoin も含まれていた。

次に, M/P_{bound} ratio の高低と, BCRP および OCT1 基質の占める割合を表 3 に示した。Acyclovir は両トランスポーターの基質であった。全検討薬物の中で M/P_{bound} ratio が 2.0 以上と高値の 36 薬物中, 既知の BCRP 基質は 10 薬物 (27.8%) と高頻度で認められたが, 既知の OCT1 基質は 2 薬物のみであった (5.6%)。一方, 比が 0.5 から 2.0 の 80 薬物中では BCRP 基質は 4 薬物 (5%), OCT1 基質は 2 薬物 (2.5%), さらに比が 0.5 以下の 51 薬物中では BCRP 基質は 2 薬物 (3.9%), OCT1 基質は 1 薬物 (2.0%) のみであった。

考察

ヒト乳腺における薬物輸送において, BCRP の寄与は無視できない程大きい一方で, OCT1 の寄与は大きくないことが類推された。今回, 可能な限り対象薬物を挙げた網羅的な解析においても BCRP の関与は明確であった。 M/P_{bound} ratio が pH 分配からの予測に比べ 2 倍以上高値に出る薬物のうち, 27.8% と大変に高い割合で BCRP 基質を確認した。一方で, M/P_{bound} ratio が 0.5 倍未満と低値である場合には BCRP の関与は 3.9% と大変少なかった。OCT1 においては, M/P_{bound} ratio が予測に比べて 2 倍以上と積極的な排泄が予測される場合でも関与は 5.6% に過ぎないことをはじめ, M/P_{bound} ratio の高低によらず OCT1 の基質薬物が BCRP に比べて大変に少なかった。

BCRP のヒト乳腺における輸送の方向性が, 新たに数多くの薬物で確認された。今回の検討では, 既知の BCRP 基質薬物において M/P_{bound} ratio が高値であり, 確かに BCRP は M/P_{bound} が高くなる方向に機能していた。一般に排泄型トランスポーターである BCRP は, ヒト乳腺においても乳腺上皮細胞の管腔側に認められ, 薬物の能動的排泄に寄与している¹³⁾。乳腺上皮細胞ではその局在が明らかになっている唯一のトランスポーターであり, 今回の結果はその方向性に合致していた。

OCT1 の寄与が低い要因の一つとして, 乳腺上皮細胞での OCT1 自体の局在や輸送方向性が他の細胞とは異なる可能性はある。すでに mRNA レベルでは, BCRP および OCT1 とともに, 授乳期に発現が増加している³⁾。一方で M/P_{bound} ratio が高値な薬物において, BCRP 基質は多いが OCT1 基質はなかった。OCT1 は肝臓や腎臓を含む他の臓器では血管側膜に発現することが示されており, 薬物は細胞内に取り込まれたのちに胆管や尿管管腔に排泄される¹⁴⁾。ヒト乳腺における OCT1 の局在は不明である。同様と仮定すると血管側から乳腺上皮細胞内への取り込みに寄与し, 乳

表2. 167薬物における $M/P_{,unbound}$ の観察値と予測値の対応

Drug	M/P	f_p	f_m	$M/P_{,unbound}$		$M/P_{,unbound}$ ratio	substrate of***	
				observed	predicted		BCRP	OCT1
dyphylline	2.08	0.16	0.97	12.55	1.00	12.55		
nitrofrantoin	6.29*	0.60	1.07**	11.22	1.00	11.22	○	
mesalamine	2.69	0.60	1.00	4.48	0.44	10.15		
nifedipine	1.00	0.05	0.42	9.33	1.01	9.21		
foscarnet	3.00	0.85	1.01	3.55	0.44	8.06		
phencyclidine	10.00	0.35	0.76	21.79	2.78	7.83		
doxycycline	0.35	0.10	0.95	3.32	0.44	7.51		
nortriptyline	2.29	0.08	0.65	18.68	2.78	6.71		
valproic acid	0.42	0.14	0.91	2.69	0.44	6.06		
hydralazine	0.93	0.13	0.92	6.53	1.16	5.62		
zidovudine	3.21	0.66	1.00	4.87	1.00	4.87	○	
acebutolol	9.65	0.74	1.00	13.09	2.77	4.72		
bupropion	4.35	0.19	0.42**	9.62	2.54	3.79	○	
tetracycline	0.93	0.57	1.00	1.64	0.44	3.72		
paregoric	2.35	0.65	1.00	3.60	1.00	3.60		
hydroxychloroquine	5.50	0.55	0.99	9.92	2.78	3.57	○	
meprobamate	3.00	0.85	0.92	3.25	1.00	3.25		
cimetidine	4.18*	0.83	0.89**	4.48	1.43	3.14	○	
levofloxacin	0.95	0.69	1.00	1.37	0.45	3.06		
phenytoin	0.32	0.10	0.93	2.94	1.00	2.94		
ciprofloxacin	1.91	0.70	1.00	2.74	1.00	2.74	○	
pefloxacin	0.93	0.75	0.99	1.23	0.45	2.72	○	
ofloxacin	0.92*	0.68	0.88**	1.19	0.45	2.65	○	
cefoperazone	0.12	0.10	0.95	1.14	0.44	2.58	○	
sumatriptan	5.59*	0.83	1.01	6.78	2.77	2.45		
carbimazole	0.50	0.15	0.73	2.44	1.00	2.44		
nadolol	4.60	0.70	1.00	6.59	2.78	2.37		
disopyramide	2.82*	0.43	0.98**	6.43	2.78	2.31		
cefepime	0.80	0.80	1.01	1.01	0.44	2.28		
carisoprodol	2.50	0.40	0.36	2.24	1.00	2.24		
acyclovir	1.58*	0.79	1.09**	2.18	1.00	2.18	○	○
magnesium sulfate	1.50	0.73	1.00	2.08	1.00	2.08		
oxycodone	3.40	0.60	0.96	5.43	2.65	2.05		
ranitidine	4.30	0.85	1.00	5.06	2.47	2.04		○
primidone	0.72	0.30	0.85	2.03	1.00	2.03		
clindamycin	0.94*	0.22	0.99**	4.23	2.09	2.02		
hydrochlorothiazide	0.99*	0.32	0.64**	1.98	0.99	1.99	○	
sotalol	5.40	1.00	1.01	5.45	2.77	1.97		
betaxolol	2.75	0.50	0.99	5.43	2.77	1.96		
fluvoxamine	1.28*	0.22	0.91	5.28	2.76	1.92		
procainamide	4.15	0.83	1.01	5.06	2.74	1.85		
lamivudine	1.36	0.74	1.00	1.85	1.00	1.85	○	
quinidine	0.71	0.13	0.92	5.02	2.74	1.83		
flecainide	3.15	0.60	0.93	4.91	2.77	1.77		
diazepam	1.45	0.02	0.02	1.70	1.00	1.70		
alprazolam	0.46*	0.20	0.74**	1.70	1.01	1.69		
erythromycin	0.92	0.15	0.71	4.36	2.62	1.66		
fluoxetine	0.48	0.06	0.52	4.56	2.78	1.64		
cefprozil	0.53*	0.64	0.85	0.71	0.44	1.60		
dextroamphetamine	3.60	0.82	1.01	4.41	2.78	1.59		
zonisamide	0.93	0.60	0.99	1.54	0.99	1.55	○	
ampicillin	0.58	0.86	1.01	0.68	0.44	1.54		
theophylline	0.75*	0.60	1.00	1.25	0.84	1.49		
escitalopram	2.21*	0.44	0.81	4.07	2.78	1.46		
tinidazole	1.28	0.88	1.01	1.46	1.00	1.46		
triprolidine	0.85	0.10	0.46**	3.91	2.68	1.46		
valacyclovir	2.35	0.85	1.01	2.80	1.99	1.40		
prednisolone	0.13*	0.08	0.86**	1.40	1.00	1.40		
allopurinol	1.15	1.00	1.01	1.16	0.85	1.37		
nitrazepam	0.40*	0.15	0.51**	1.36	1.00	1.36		
clozapine	3.55	0.03	0.02	2.48	1.84	1.35		
lincomycin	0.90	0.28	0.98	3.21	2.43	1.32		
mirtazapine	0.97*	0.15	0.25**	1.62	1.24	1.30		
mefloquine	0.20	0.02	0.36	3.59	2.77	1.30		
famciclovir	1.00	0.78	1.00	1.30	1.00	1.30		

Drug	M/P	f _p	f _m	M/P _{,unbound}		ratio	substrate of ***	
				observed	predicted		BCRP	OCT1
methylphenidate	2.80	0.79	0.99	3.52	2.75	1.28		
atenolol	3.12*	0.89	0.96**	3.37	2.77	1.21		
trimethoprim	1.25	0.56	0.89	1.99	1.65	1.20		
rimantadine	2.00	0.60	1.00	3.33	2.78	1.20		
topiramate	0.86	0.72	1.00	1.19	1.00	1.19		
citalopram	1.43*	0.35	0.81	3.29	2.78	1.19		
dalteparin	0.12	0.10	0.95	1.18	1.00	1.18		
morphine	2.22*	0.65	0.94	3.22	2.75	1.17		
mexiletine	1.45	0.45	0.98	3.17	2.77	1.14		
sertraline	0.89	0.02	0.07	3.14	2.78	1.13		
dicyclomine	2.22	0.01	0.01	3.08	2.74	1.13		
levetiracetam	1.00	0.90	1.01	1.12	1.00	1.12	○	
metoprolol	2.79*	0.88	0.96**	3.04	2.77	1.10		
risperidone	0.42	0.12	0.84	2.95	2.71	1.09		
fluconazole	0.87*	0.89	1.11**	1.09	1.00	1.09		
metronidazole	0.91*	0.90	1.06**	1.07	1.00	1.07		
tramadol	2.40	0.80	0.98	2.95	2.76	1.07		
desipramine	0.65	0.18	0.80	2.96	2.78	1.06		
meperidine	1.07*	0.28	0.69	2.62	2.54	1.03		
caffeine	0.71*	0.70	1.00	1.02	1.00	1.02		
ethanol	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00	1.01		
budesonide	0.46*	0.13	0.28**	0.99	1.00	0.99		
nicotine patch	3.00*	0.98	0.87**	2.66	2.73	0.98		
pseudoephedrine	2.64*	1.00	1.01	2.66	2.77	0.96		
codeine	2.12*	0.84	1.01	2.54	2.76	0.92		
ethosuximide	0.94	1.00	0.98	0.92	1.00	0.92		
heroin	2.45	1.00	1.01	2.47	2.75	0.90		
moclobemide	0.61*	0.50	0.78**	0.95	1.07	0.89		
naltrexone	1.90	0.79	1.00	2.41	2.73	0.88		
zaleplon	0.55*	0.40	0.64	0.88	1.00	0.88		
hydromorphone	1.85*	0.80	0.99	2.28	2.68	0.85		
antipyrine	1.00	0.99	0.82	0.83	1.00	0.83		
diltiazem	0.99*	0.25	0.53**	2.10	2.53	0.83		
tocainide	1.95	0.90	0.94	2.04	2.54	0.80		
clonidine	2.00	0.70	0.67	1.91	2.52	0.76		
aminosalicylic acid	0.13	0.39	0.99	0.33	0.44	0.76		
pyridostigmine	0.75	1.00	1.01	0.75	1.00	0.75		
methohexital	1.10	0.27	0.17	0.67	0.97	0.69		
zopiclone	0.56*	0.55	0.96	0.98	1.43	0.69		
terbutaline	1.54*	0.80	0.98**	1.89	2.78	0.68		○
metoclopramide	1.29*	0.70	1.00	1.85	2.74	0.67		
verapamil	0.87*	0.10	0.21**	1.83	2.77	0.66		
quetiapine	0.36*	0.17	0.45**	0.95	1.60	0.60		
phenobarbital	0.50	0.68	0.75	0.56	0.95	0.58		
amitriptyline	1.00	0.10	0.16	1.56	2.78	0.56		
methyl dopa	0.61*	0.90	0.81**	0.55	1.00	0.55		
clomipramine	1.23	0.03	0.03	1.50	2.76	0.54		
cephradine	0.20	0.88	1.01	0.23	0.44	0.52		
amoxapine	0.21	0.10	0.67	1.40	2.72	0.52		
famotidine	1.10	0.83	1.01	1.34	2.62	0.51		○
acetaminophen	1.24*	0.75	0.84**	1.39	2.77	0.50		
ethambutol	1.00	0.75	1.00	1.34	2.76	0.49		
propranolol	0.39*	0.12	0.41**	1.33	2.77	0.48		
trazodone	0.14*	0.08	0.42**	0.74	1.60	0.46		
lithium carbonate	0.45	1.00	1.00	0.45	1.00	0.45		
duloxetine	0.27	0.10	0.46	1.22	2.77	0.44		
lamotrigine	0.56	0.45	0.37	0.46	1.05	0.43		
penicillin G	0.08	0.44	0.99	0.18	0.44	0.41		
sulfamethoxazole	0.06	0.30	0.98	0.20	0.47	0.41		
loperamide	0.43	0.03	0.07	1.04	2.77	0.38		
quinine	0.32	0.30	0.94	1.01	2.74	0.37		
thiopental	0.42*	0.20	0.16**	0.34	1.00	0.34		
methimazole	0.91*	1.00	0.37**	0.34	1.02	0.33		
timolol	0.80	0.90	1.01	0.90	2.78	0.32		
nimodipine	0.20	0.05	0.08	0.33	1.02	0.32		
streptomycin	0.56	0.66	1.00	0.85	2.78	0.31		
minoxidil	0.76*	1.00	1.06**	0.81	2.76	0.29		
pyrimethamine	0.32	0.12	0.25	0.66	2.28	0.29		

Drug	M/P	f_p	f_m	M/P _{,unbound}		M/P _{,unbound} ratio	substrate of***	
				observed	predicted		BCRP	OCT1
pantoprazole	0.03	0.02	0.20	0.29	1.00	0.29		
mepindolol sulfate	0.40	0.50	1.00	0.80	2.77	0.29		
chloroquine	0.36	0.45	0.96	0.76	2.78	0.27		
encainide	1.00	0.26	0.18	0.71	2.77	0.26		
imipramine	1.00	0.23	0.16	0.70	2.76	0.25		
cefazolin	0.02	0.20	0.97	0.11	0.44	0.25	○	
cefpodoxime proxetil	0.08	0.73	1.00	0.11	0.44	0.25		
propylthiouracil	0.13*	0.18	0.31**	0.22	0.91	0.25		
fosfomicin	0.10	1.00	1.01	0.10	0.44	0.23		
methotrexate	0.05*	0.50	1.01**	0.09	0.44	0.21		
methylergonovine	0.30	0.64	0.94	0.44	2.35	0.19		
temazepam	0.18	0.04	0.04	0.18	1.00	0.18		
chlorothiazide	0.05	0.60	1.00	0.08	0.50	0.17	○	
nicardipine	0.25	0.05	0.08	0.42	2.54	0.16		
haloperidol	0.70	0.08	0.04	0.38	2.46	0.16		
chlorpromazine	0.50	0.10	0.08	0.40	2.76	0.14		
desmopressin	0.20	0.50	1.00	0.40	2.78	0.14		
clarithromycin	0.22*	0.54	0.89**	0.36	2.61	0.14		
metformin	0.48*	1.00	0.80**	0.38	2.78	0.14		○
zuclopenthixol	0.29	0.02	0.02	0.35	2.54	0.14		
rofecoxib	0.21*	0.13	0.08	0.12	1.00	0.12		
lidocaine	0.40	0.30	0.21	0.27	2.28	0.12		
gentamicin	0.28	0.85	1.01	0.33	2.78	0.12		
domperidone	0.25	0.08	0.06	0.17	1.53	0.11		
captopril	0.04*	0.73	1.00	0.05	0.44	0.11		
carbenicillin	0.03*	0.57	1.03**	0.05	0.44	0.10		
cephalexin	0.07	0.86	1.01	0.09	1.00	0.09		
amoxicillin	0.03	0.80	1.01	0.04	0.44	0.08		
rifampin	0.20	0.11	0.04	0.07	1.00	0.07		
bepidil	0.33	0.01	0.00	0.15	2.75	0.05		
eletriptan	0.25	0.15	0.08	0.13	2.61	0.05		
cefadroxil	0.01	0.72	1.00	0.02	0.44	0.04		
aztreonam	0.01	0.44	0.99	0.01	0.44	0.03		
kanamycin	0.05	1.00	1.01	0.05	2.76	0.02		

*M/Pを文献8)より引用した薬剤。それ以外の薬剤では文献9)より引用した

** f_m を添加回収実験により実測した薬剤。それ以外の薬剤ではlogD7.2 および f_p より算出した

***ABCG2およびOCT1各トランスポーターにおける既知の基質薬剤を○印とした

表3. M/P_{,unbound} ratioとBCRPおよびOCT1基質の占める割合

M/P _{,unbound} ratio	薬物数	うちBCRP 基質数 (%)	うちOCT1 基質数 (%)
高 (>2.0)	36	10 (27.8)	2 (5.6)
中 (0.5-2.0)	80	4 (5.0)	2 (2.5)
低 (<0.5)	51	2 (3.9)	1 (2.0)

M/P_{,unbound} ratioが高値の薬物において既知のBCRP基質は高頻度で認められたが、既知のOCT1基質は少なかった

腺細胞内薬物濃度の上昇に働くことが推測されたが、本検討ではOCT1基質薬物も5個と少なく、実際の方向性を予測するには至らなかった。また別の可能性として、方向性は細胞内取り込みの向きであるが、OCT1の発現量がBCRPほど高くないために寄与が低くなったことも考えられる。免疫組織染色などにより、今後ヒト乳腺上皮細胞における局在が明らかになることが期待される。

M/P_{unbound} ratioにより観察値と予測値の比を検討する方法

は、非対称性輸送の可能性を薬物ごとに明らかにする有効な手段と考えられ、また本検討も信頼しうる結果と思われる。トランスポーターの関与がない受動拡散によって輸送される薬物では、この比は1となるが、一方で非対称性輸送により積極的に乳汁に分泌される場合には、1を超える値となる。逆に血液中に積極的に再吸収される薬物では、1を大きく下回る。また、BCRPにより乳汁中に積極的に分泌されることが既知であるnitrofurantoinが、ポジティブコントロールとし

て表の上位に位置していた。同じく上位であった dyphylline や mesalamine は、BCRP や OCT1 以外のトランスポーター基質として、乳汁分泌に機能している可能性がでてきた。

今回の検討では、ヒトにおける M/P 比を AUC の比として算出されたという条件を付けずに情報収集しており、1点採血においては数値に広がりが生じる。こうした誤差も M/P 比自体の比較ではなく、予測値との比をとることで軽減されていると考えられる。

研究上のこうした限界はあるものの、結果的に 167 薬物という網羅的な種類の薬物でヒトデータを検討することができた。今まで一部の基質薬物のみにおける乳汁分泌への関与は示唆されながらも、薬物一般における寄与の程度は不明であった BCRP のヒトにおける乳汁移行への寄与の全容を、初めて明確化することができた。今後はこうしたトランスポーターの寄与の違いをもとに、薬物の乳汁移行に関して、より精度の高い新たな予測方法が期待されると考えている。

謝辞

本研究にあたりご指導いただきました、東京大学医学部附属病院薬剤部 鈴木洋史教授をはじめ薬剤部試験研究室の諸先生方、千葉大学大学院薬学研究院生物薬剤学研究室 伊藤晃成教授に感謝いたします。

文献

- 1) Giacomini KM, Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. In: Laurence B, Bruce C, Bjorn K., editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed., McGraw-Hill, New York;2011;pp.89-123.
- 2) Ito S, Alcorn J. Xenobiotic transporter expression and function in the human mammary gland. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:653-665.
- 3) Alcorn J, Lu X, Moscow JA, McNamara PJ. Transporter gene expression in lactating and nonlactating human mammary epithelial cells using real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:487-496.
- 4) Gerk PM, Oo CY, Paxton EW, Moscow JA, McNamara PJ. Interactions between cimetidine, nitrofurantoin, and probenecid active transport into rat milk. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:175-180.

- 5) Groneberg DA, Döring F, Theis S, Nickolaus M, Fischer A, Daniel H. Peptide transport in the mammary gland: expression and distribution of PEPT2 mRNA and protein. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282: E1172-1179.
- 6) Ritzel MW, Ng AM, Yao SY, et al. Recent molecular advances in studies of the concentrative Na⁺-dependent nucleoside transporter (CNT) family: identification and characterization of novel human and mouse proteins (hCNT3 and mCNT3) broadly selective for purine and pyrimidine nucleosides (system cib). *Mol Membr Biol* 2001;18:65-72.
- 7) Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, et al. Organic cation transporter/solute carrier family 22a is involved in drug transfer into milk in mice. *J Pharm Sci* 2014;103: 3342-3348.
- 8) Koshimichi H, Ito K, Hisaka A, Honma M, Suzuki H. Analysis and prediction of drug transfer into human milk taking into consideration secretion and reuptake clearances across the mammary epithelia. *Drug Metab Dispos* 2011;39:2370-2380.
- 9) Hale TW. Preface. In: Medications and Mothers' Milk, 13th ed., Hale publishing, Amarillo;2008;pp.5-20.
- 10) Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug concentrations in human skim milk from plasma protein binding and acid-base characteristics. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:495-503.
- 11) Atkinson HC, Begg EJ. Relationship between human milk lipid-ultrafiltrate and octanol-water partition coefficients. *J Pharm Sci* 1988;77:796-798.
- 12) Fleishaker JC. Models and methods for predicting drug transfer into human milk. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55:643-652.
- 13) Jonker JW, Merino G, Musters S, et al. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nat Med* 2005;11:127-129.
- 14) Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res* 2007;24:1227-1251.

水痘ワクチンの定期予防接種化の特例措置の接種率への影響： 単施設後方視的コホート研究

森川 和彦¹⁾, 森野 紗衣子^{2,3)}, 伊藤 健太^{2,4)}, 磯貝 美穂子²⁾, 御代川 滋子⁵⁾, 荘司 貴代^{2,6)}, 堀越 裕歩²⁾

- 1) 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター, 2) 東京都立小児総合医療センター 感染症科,
3) 国立感染症研究所 感染症疫学センター, 4) あいち小児保健医療総合センター 総合診療科,
5) 東京都立小児総合医療センター 看護部, 6) 静岡県立こども病院 小児感染症科

Impact on Vaccination Rate of VZV by Introduction of Universal and Preferential Measures of VZV Vaccination

Yoshihiko Morikawa¹⁾, Saeko Morino^{2,3)}, Kenta Ito^{2,4)}, Mihoko Isogai²⁾, Shigeko Miyokawa⁵⁾, Takayo Shoji^{2,6)}, Yuho Horikosh²⁾

- 1) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
2) Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
3) National Institute of Infectious Diseases, Infectious Disease Surveillance Center
4) Division of General Pediatrics, Aichi Children's Health and Medical Center
5) Department of Nursing, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
6) Division of Pediatric Infectious Diseases, Shizuoka Children's Hospital

Key words: 水痘ワクチン, 定期接種, 接種率, 予防接種, 特例措置

要旨

【背景】2014年10月から水痘ワクチンが定期予防接種に加えられ、2015年3月までの初年度のみ特例措置として3-4歳の児が接種対象とされた。定期予防接種対象年齢以外の年代における特例措置の接種率に与える影響についての報告はない。

【目的】水痘ワクチンの定期予防接種化の特例措置による3-4歳児の接種率の変化を評価した。

【方法】東京都立小児総合医療センター総合診療科へ2014年1月から2015年3月に入院した3-4歳児を対象とした後方視的コホート研究を実施した。対象期間を水痘ワクチンの定期接種・特例措置の導入された2014年10月で、導入前後に分けた。導入前後の水痘ワクチン接種率を評価した。研究対象期間中、既に定期予防接種に指定されていた麻疹風しんワクチンと、任意予防接種のおたふくかぜワクチンの接種率も合わせて評価した。

【結果】対象は198名(男59.1%, 3歳56.6%)であり、導入前132名, 導入後66名だった。水痘ワクチンの接種率は、導入前が76.6%だったのに対して、導入後には92.0%と、有意に上昇した($p = 0.02$)。麻疹風しんワクチンは導入前後で、98.4%と100%で明らかな変化はなかった($p = 0.55$)。おたふくかぜワクチンについても、導入前後で65.0%が78.9%となり、有意な上昇は認めなかった($p = 0.07$)。

【結論】水痘ワクチンの3-4歳を対象とした定期接種の特例措置は水痘ワクチン接種率の向上に寄与した可能性が示唆された。

緒言

水痘はヘルペスウイルス科の水痘・帯状疱疹ウイルス

(varicella-zoster virus; VZV)の初感染によって引き起こされる小児に好発する感染性疾患である¹⁾。VZVは空気感染、飛沫感染、接触感染により伝播し、基本再生産数は8-10と高い感染性を有する²⁾。多くの感染者は典型的な症状を呈すが、免疫不全を有する場合には致死性の合併症をもたらす他、健常児でも重症化することがある³⁾。水痘罹患者10万人に対して、重症化による入院が4,000名程度、死亡者が20人と推定されている⁴⁾。

水痘の予防には罹患前の水痘ワクチン接種が重要である。岡株水痘ワクチンは日本で開発されたワクチンであり⁵⁾、世界保健機関により水痘予防に効果のあるワクチンとして認められている⁶⁾。日本では1987年に世界に先立って実用化された⁷⁾。しかし、近年接種率の上昇傾向が指摘されていたものの⁸⁾、任意接種だったため接種率は20-30%に留まってきた⁸⁻¹⁰⁾。2005年のアンケート調査では、3-4歳の水痘ワクチンの接種率は23.5%と低迷し¹⁰⁾、2010年の全国調査でも、4歳の水痘ワクチンの予防接種率は32.4%と報告された⁹⁾。そのため、水痘の発生状況はワクチン導入後も年間100万人が罹患し、2004年以降、ワクチンで予防可能な疾患である麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘の中で水痘による死亡が最も多く報告されている¹¹⁾。

2014年10月1日から水痘が定期接種対象疾患(A類疾病)に指定された。1-2歳の児を対象に定期接種として、加えて、2014年度に限り3-4歳の児にも特例措置として、水痘ワクチンが導入された¹²⁾。2014年10月の定期接種化以降、水痘の発症は著明な減少を示し、過去10年間で最も少なくなった¹³⁾。これは、定期接種化による水痘ワクチンの普及によるものと考えられている¹⁴⁾。任意接種時にはアンケートやワクチンの販売本数から類推されるのみで、2014年以前の正確な水痘ワクチンの接種率は明らかではない⁸⁾。そのため、定期接種の導入前後の接種率の変化は明らかではない。特に、特例措置として導入されたワクチンの助成が接種率に対して及ぼす影響については報告されていない。

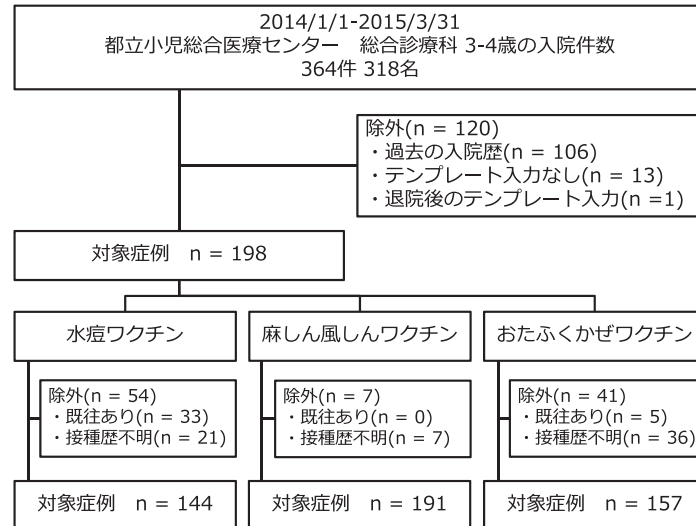


図1. 対象者のフロー

水痘ワクチンの定期予防接種化および半年間（2014年10月1日～2015年3月31日）の特例措置による3-4歳の児の入院患者の接種率の変化から、特例措置の効果を評価するために単施設後方視的コホート研究を実施した。

対象と方法

デザインとセッティング

本研究は、東京都立小児総合医療センター（以下、当院）総合診療科に2014年1月から2015年3月に入院をしたものを対象とした単施設後方視的コホート研究である。当院は、東京にある小児専門3次医療機関である。小児専門救急外来を有しており、年間救急外来受診者数は約40,000人である。総合診療科の年間入院患者数は約2,500人で、救急外来からの入院が主である。当院では全入院患者に対して、水痘を含む、麻しん、風しん、おたふくかぜのワクチン接種歴・既往歴を確認してきた。電子カルテに予防接種状況を記録するためのワクチンテンプレートを作成し、2012年4月から運用してきた。

患者選択と観察項目

本研究の選択基準は、当院総合診療科へ入院した年齢が3-4歳のものとした。基礎疾患を有する児を除外するために、過去に入院歴のあるもの、テンプレートの入力がないもの、退院後のみテンプレートが入力されているものを除外した。それぞれのワクチンの解析からは、予防接種歴が不明なものを除外した。対象患者の年齢、性別、入院日、水痘・麻疹・風疹・おたふくかぜのワクチン接種歴および既往歴を電子カルテより収集した。対象期間中に繰り返し入院したものについては、対象年齢での初回入院のみを採用し、2回目以降の入院は除外した。各疾患の既往歴のあるものは、それぞれの疾患に対する免疫を獲得していると考えられ、予防接種を行う必要がないとされているため^{15, 16)}、ワクチン接種率の母数から除外した。

対象期間を、水痘ワクチンの定期予防接種化・特例措置が導入される前の2014年1月から9月の導入前と、導入後から特例措置が終了した2015年3月までの導入後に分けた。

評価項目

主要評価項目は水痘ワクチンの定期接種・特例措置の導入前後の水痘ワクチンの接種率とした。ベンチマークとして、研究対象期間中、定期予防接種だった麻しん風しんワクチンと、任意予防接種のおたふくかぜワクチンの水痘ワクチンの定期接種・特例措置の導入前後の接種率も合わせて評価した。

統計学的事項

主要評価項目を含む定期接種・特例措置の導入前後のワクチン接種率はFisher's Exact検定を用いて評価した。いずれも有意水準は両側検定 $p < 0.05$ とした。統計解析にはIBM SPSS Statistics Version24 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)を用いた。

倫理的側面について

本研究はヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し、個人情報保護に配慮して実施した。本研究の実施については、東京都立小児総合医療センター倫理委員会の承認を得た [H27b-69]。研究に対するインフォームドコンセントの手続きについてはオプトアウトにより実施した。

結果

対象集団について

対象期間中に当院総合診療科へ入院3-4歳の患者は364件、318名だった。過去に入院歴のあった106名、適切なワクチン接種の記録がなかった14名を除外し、198名（男59.1%、3歳56.6%、導入前66.7%）が登録された（図1）。導入前後で、背景因子に明らかな差は認めなかった（表

表 1. 患者背景

	導入前	導入後	p 値
人数 (n)	132	66	
性別 (男児) %(n)	58.3% (77)	60.6% (40)	0.88
年齢	3歳 %(n)	58.3% (77)	0.54
	4歳 %(n)	41.7% (55)	

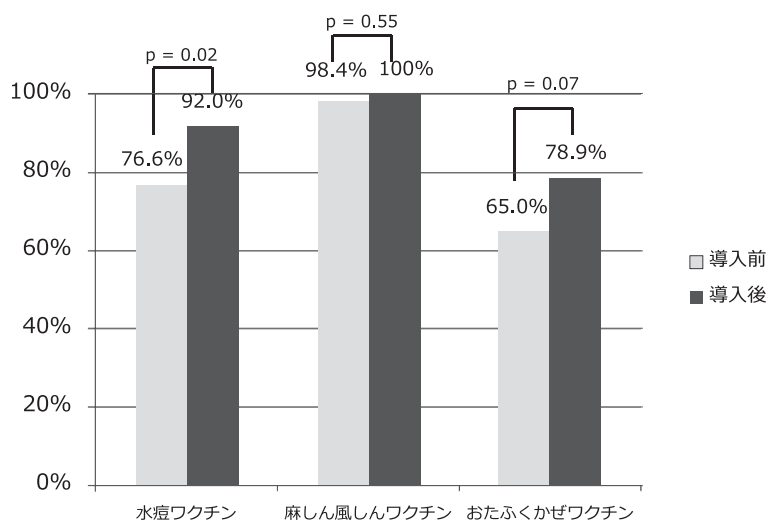


図 2. 各種ワクチンの接種率の導入前後の比較

1)。更に、既往歴のあるもの、ワクチン接種状況が不明のものをそれぞれ除外し、各ワクチンの接種率の解析に、水痘ワクチンは144名、麻しん・風しんワクチンは191名、おたふくかぜワクチンは157名が対象となった。

ワクチンの接種率の変化 (図 2)

水痘ワクチンの接種率は、定期接種・特例措置の導入前は76.6%だったのに対して、導入後には92.0%と、有意に上昇した ($p = 0.02$)。観察対象期間以前から定期接種だった麻しん風しんワクチンの導入前後の接種率は98.4%と100%で明らかな変化はなかった ($p = 0.55$)。また、一貫して任意接種だったおたふくかぜワクチンについても、接種率は導入前後で65.0%が78.9%となり、有意な上昇は認めなかった ($p = 0.07$)。

特例措置の導入後の全入院患者66名中10名が定期接種年代でワクチン接種が可能だった。水痘ワクチンに限ると、7名が対象となり、うち、ワクチン接種者が5名、未接種者が2名だった。これらの児を除外すると、水痘ワクチンの接種率は導入前が76.6%で、導入後は95.3%と有意に上昇を認め、除外前と同様の結果だった ($p = 0.007$)。

考察

本研究から、定期接種化および特例措置により3-4歳の児における水痘のワクチン接種率が上昇した可能性が示唆された。

国内外の予防接種に対する意識調査では、予防接種を

受けない理由として以下の因子が挙げられている：①費用負担の問題、②予防接種についての知識不足や罹患すればよいという間違った理解などの知識の問題、③接種本数が多いことや接種に行く時間がないという社会的な問題^{17~21)}。費用負担の問題については、接種率の向上に対して効果を上げている。2007年に開始された香川県における水痘ワクチンの公費補助導入によって、水痘ワクチンの接種率が上昇したことが報告されている²²⁾。また、2013年行われた調査では、水痘ワクチンの接種率が公費助成のある地域では79.5%だったのに対して公費助成がない地域では65.6%だった(水痘既往あり・接種不可の者を除く)¹⁷⁾。一方で、知識の問題に対する取り組みは、不特定多数への呼びかけでは効果はないとされ²³⁾、医師による保護者への水痘ワクチンについての教育効果も限定的とされている²⁴⁾。

本調査においても、3-4歳の児における特例措置の導入の前後で有意に接種率の上昇が見られた。一方で、既に定期接種だった麻しん風しんワクチンは高い接種率で変化はなかった。また、任意接種であるおたふくかぜワクチンも、近年の予防接種に対する意識の高まりや水痘の定期接種化などの社会要因もあり、接種率は上昇したものの、統計学的な有意差を認めなかった。このことから、水痘ワクチンの接種率の上昇は特例措置の効果と考える。

特例措置の対象である3-4歳の児の接種率の向上は、社会の感染管理において非常に重要である。感染症発生动向調査における全国約3,000か所の小児科定点医療機

関の水痘患者報告では、2010年ごろまでは、報告数全体水痘発症者の60%強を0歳から3歳までの児が占めていたが、定期接種化後の2016年第1四半期では、その割合は約30%と半減した¹³⁾。一方、水痘ウイルスへの自然曝露の減少による年長児や成人の感受性者の蓄積は、水痘が発生した場合に、アウトブレイクの可能性と重症化のリスクとなる²⁵⁾。

特例措置は、罹患歴及び接種歴のない3-4歳のものについて、これらのリスクを減らすためのものであり¹⁶⁾、予防接種率の向上によりリスクを低減した。今後は他の定期接種対象年齢以外の年代の未罹患者のワクチン接種による予防が望まれる¹⁴⁾。定期接種対象年齢以外の年代の未罹患者へのワクチン接種の向上には、本研究で示されたように助成措置は有効と考える。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に地域の健康集団ではなく、当院の入院患者を対象にしているため、地域全体の接種率は明らかではない。一般健康集団の接種率を推定するために、一般の緊急入院患者を受け持つ総合診療科を対象とし、基礎疾患を有する児を除外するために過去の入院歴を有する児を除外した。これらの患者選択により、本研究の結果は地域の接種率が反映されたと考える。第二に予防接種とテンプレートを用いた調査のため、実際の接種時期や基礎疾患などの詳細データが分からない点が挙げられる。定期接種導入後に定期接種が可能で、対象者になったものを除外しても、ワクチン接種率が向上していた。この原因の一つとして、特例措置があったものとする。第三に当院では、院内水痘発症の予防のために、2012年1月から予定入院患者への水痘ワクチン2回接種の勧奨を行うなどの啓発活動を実施していたため²⁶⁾、他の地域で同様の推移をとっていたかは分からないことである。明確に接種率を比較できるデータはないが、水痘患者数については、東京都感染症情報センターの東京都感染症週報に基づく水痘患者報告数と同時期の全国の発生動向を示す、国立感染症研究所から報告される感染症発生動向調査の定点あたり報告数は同程度であったことから^{27, 28)}、他の地域においても同様の接種率の推移をとった可能性が推測される。ワクチンで予防可能な疾患の感染症対策において、予防接種状況と感染症発生動向調査がともに重要であり、現在の定期接種対象疾患以外についても、予防接種状況と各種感染症の発生状況の把握を行う仕組みの整備が期待される。

結論

水痘ワクチンの3-4歳を対象とした定期接種の特例措置は水痘ワクチン接種率の向上に寄与した可能性が示唆された。今後、社会の感染症の流行状況に応じた助成措置は、定期接種対象年齢以外の年代の未罹患者へのワクチン接種の向上に有効であると考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、東京都立小児総合医療センターの総合診療科、感染症科、救命救急科、ICT、看護部、臨

床研究支援センターを含む、すべての医療スタッフに心より感謝申し上げます。本稿を記載するにあたり開示するべき利益相反はありません。本稿の要旨は第42回日本小児臨床薬理学会(2015年、熊本)で発表いたしました。

参考文献

- 1) Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368:1365-1376.
- 2) Fine PEM, Mulholland K. Community immunity. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA (eds.). *Vaccines*. 6th edition edn. Saunders 2013.
- 3) Wiegering V, Schick J, Beer M, et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr* 2011;11:31.
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター. 水痘ワクチンに関するファクトシート(平成22年7月7日版). 2010.
- 5) Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-1290.
- 6) 世界保健機構. Varicella. <http://www.who.int/immunization/diseases/varicella/en/>. 参照 2017-01-01.
- 7) Ozaki T, Asano Y. Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. *Vaccine* 2016;34:3427-3433.
- 8) Ozaki T. Long-term clinical studies of varicella vaccine at a regional hospital in Japan and proposal for a varicella vaccination program. *Vaccine* 2013;31:6155-6160.
- 9) 隆 衛, 洋子 近, 賢長 松. 平成22年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服頭次世代成育基盤研究事業 幼児健康度に関する継続的比較研究. 平成22年度 総括・分担研究報告書 2011;pp.3-48.
- 10) 国立感染症研究所感染症情報センター. 小児期の予防接種モニタリングシステム構築の試み 平成17年度アンケートによる接種率・罹患率試行調査のまとめ. *日本医事新報* 2006;pp.64-69.
- 11) 国立感染症研究所. 水痘・帯状疱疹とそのワクチン. *IASR*. 2013;34:287-288.
- 12) 厚生労働省健康局長. 予防接種法施行令の一部を改正する政令並びに予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行について(健発0716第24号)平成26年7月16日 各都道府県知事あて. 厚生労働省. 2014.
- 13) 国立感染症研究所. <速報>水痘入院例全数報告の開始と水痘ワクチン定期接種化による効果～感染症発生動向調査より～. *IASR* 2015;36:143-145.
- 14) 国立感染症研究所. 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化 ～感染症発生動向調査より・第2

- 報～. IASR 2016;37:116-118.
- 15) 厚生労働省. 麻疹 (はしか) に関する Q&A (平成 19 年 5 月 30 日作成, 平成 24 年 4 月 21 日改訂). <http://www.mhlw.go.jp/qa/kenkou/hashika/index.html>. 参照 2016-11-30.
 - 16) 厚生労働省. 水痘. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/varicella/index.html. 参照 2016-11-30.
 - 17) 慶長, 武男 藤. 水痘ワクチンの接種行動に関する研究—保護者の社会経済的要因及び公費助成と接種率との関連—. Monthly IHEP 2013;225:24-25.
 - 18) 安井良, 藤井史, 柴田仙, 多屋馨, 大日康, 中島一. 堺市の保育施設における水痘, ムンプスワクチンの定期接種化に向けた検討. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症研究 水痘, 流行性耳下腺炎, 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究 平成 15 年度～17 年度 総合研究報告書 2006:pp.93-110.
 - 19) 越田理, 多屋馨, 岡部信. 地域での流行状況, 保育所内でのアウトブレイク, 医療機関や保護者のワクチン接種に対する認識より, 今後のワクチン行政を考える. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症研究 水痘, 流行性耳下腺炎, 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究 平成 15 年度～17 年度 総合研究報告書 2006:pp.111-122.
 - 20) 内山有, 片桐朝, 加藤英. 予防接種の現状と保護者の意識・認識に関する研究. 日本女子体育大学紀要 2012;42:1-8.
 - 21) Marshall H, Ryan P, Robertson D, Beilby J. Varicella immunisation practice: Implications for provision of a recommended, non-funded vaccine. J Paediatr Child Health 2009;45:297-303.
 - 22) 大日康, 菅原民, 三野正, 他. 水痘予防接種に対する公費補助制度の政策評価. 感染症学雑誌 2010;84:159-164.
 - 23) 羽田敦, 大日康. 大阪府における麻疹対策の現状と問題点. 小児感染免疫 2010;22:164-168.
 - 24) Iwasaki C, Morikawa Y, Shoji T, et al. PROSPECTIVE EDUCATIONAL INTERVENTION ON PARENTS' ATTITUDE TO VARICELLA-ZOSTER-VIRUS VACCINE IN JAPAN. 32nd Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, The Convention Centre Dublin, Dublin, Ireland. 2014.
 - 25) Bruland P, McGilchrist M, Zapletal E, et al. Common data elements for secondary use of electronic health record data for clinical trial execution and serious adverse event reporting. BMC Med Res Methodol 2016;16:159.
 - 26) 東京都立小児総合医療センター感染症科. 予防接種を受けましょう. http://www.byoin.metro.tokyo.jp/shouni/section/kansen_yobou.html. 参照 2016-11-30.
 - 27) 東京都健康安全研究センター. 水痘の流行状況. <http://idsctokyo-eikengo.jp/diseases/chickenpox/chickenpox/>. 参照 2017/01/01.
 - 28) 厚生労働省/国立感染症研究所. グラフ総覧 (1 週). 感染症発生動向調査感染症週報 2017;19:10-16.

ラモトリギン内服母体から出生した母乳栄養新生児における 血中ラモトリギン濃度推移

河田 興¹⁾, 阿水 利沙¹⁾, 北 誠¹⁾, 豊田 有子¹⁾, 石塚 哲也¹⁾, 黒須 英雄¹⁾, 浅井 康一¹⁾,
秋山 祐一¹⁾, 中嶋 尚子²⁾, 喜田 孝史²⁾

1) 国立病院機構 京都医療センター 小児科, 2) 同 薬剤科

Serum levels of Lamotrigine in a breastfeeding infant exposed to maternal Lamotrigine

Kou Kawada¹⁾, Risa Asui¹⁾, Makoto Kita¹⁾, Yuko Toyota¹⁾, Tetsuya Ishizuka¹⁾, Hideo Kurosu¹⁾, Kohichi Asai¹⁾
Yuichi Akiyama¹⁾, Naoko Nakashima²⁾, Kida Takashi²⁾

1) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

2) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

要旨

目的 ラモトリギン(LTG)を150mg/日で内服中の母体が、分娩、授乳を継続した新生児の血中LTG濃度変化を明らかにする。

方法 分娩時の母体血中、臍帯血中、および生後15時間、生後38時間、日齢5、日齢8、日齢28、生後4ヶ月の児の血中LTG濃度測定を行った。

結果 分娩時におけるLTGの胎盤移行率は0.61であった。日齢8までの早期新生児期の血中濃度は低下しなかった。日齢28における血中LTG濃度は1.22 μ g/mLで分娩時の母体血中濃度を上回ったが、生後4ヶ月には測定感度以下に低下した。児で奇形は認めず、新生児薬物離脱症候群の症状は観察されず、異常な症状も認めなかった。

まとめ LTG内服母体からの出生児では新生児離脱症状は生じ難く、特に母乳栄養児では傾眠傾向や無呼吸などの薬剤の効果出現に注意すべきである。

はじめに

ラモトリギン(LTG)は2008年に本邦で承認された抗けいれん薬である。LTG使用中の母体では胎盤移行¹⁾が大きく、新生児における消失半減期²⁾は長い。さらにLTGの乳汁移行²⁾は比較的大きく、乳汁中のLTGを摂取することによる新生児での薬剤の効果(傾眠傾向など)が報告^{3,4)}されている。一方、多くの抗けいれん薬などで見られる新生児離脱症候群の報告はLTGでは見当たらない。

今回、LTGを内服中の母体から出生した新生児の血中LTG濃度を経時的に測定した。また臨床的な症状観察を行い検討した。

症例

日齢0 女児

周生期歴 母体は頭蓋内海綿状血管腫による複雑部分発作の全般化発作既往があり、授乳の希望がありバルプロ酸(VPA)からLTG150mg/分2へ変更後、LTG単剤で妊娠継続となった。在胎40週0日に頭位経膈分娩、3100gで

出生した。Apgarスコアは1分8点、5分9点で、外表奇形を認めなかった。生後15時間の血液検査でAST 393 IU/L、LDH 2177 IU/L、CK 1928 IU/Lと逸脱酵素の上昇を認めた。日齢4でTbil 20.5 mg/dLと新生児黄疸を認め、LEDベッドによる光療法を1日行った。新生児離脱症候群の簡便な評価方法として使用されている磯部のスコア⁵⁾は日齢5の4点(不安興奮状態、易刺激性、発熱)が最高であった。授乳は順調で、母乳栄養で日齢6に退院した。以降体重増加は順調に増加し、母乳栄養は継続され、生後1ヶ月健診時には体重は3930g、Tbil 6.8 mg/dLであった。生後4ヶ月までに特に異常な症状は認めなかった。

方法

母親の同意を得て血中LTGを測定した。分娩時の母体血、臍帯血、および生後15時間、生後38時間、日齢5、日齢8、日齢28、生後4ヶ月の児の血液を測定に使用した。採血後遠心分離して得た血漿を-30度で凍結保存し、(株)LSIメディエンスにおいてLC-MS/MS法により測定した。

結果

血中LTG濃度を図に示す。臍帯血濃度/分娩時母体血濃度比は0.61、早期新生児期の濃度は低下しなかった。日齢28の濃度は1.22 μ g/mLで分娩時母体血より高値であった。4ヶ月の濃度は測定感度(0.1 μ g/mL)以下であった。

考案

てんかん合併時の母体への抗てんかん薬の使用が児に及ぼす影響については様々な検討が行われている。オーストラリアでは1998年以降のLTGを含む新規抗てんかん薬の使用が増えているが、胎児奇形発生は減少傾向である⁶⁾。胎児奇形率は第1三半期間に薬剤不使用群で3.3%であるのに対し、単剤使用ではLTG群で4.6%、levetiracetam群で2.4%、Topiramate群で2.4%、多剤使用時にはTopiramateの使用時に胎児奇形発生が高いとされている。VPAは胎児奇形率上昇に関連するとされているが、LTGに

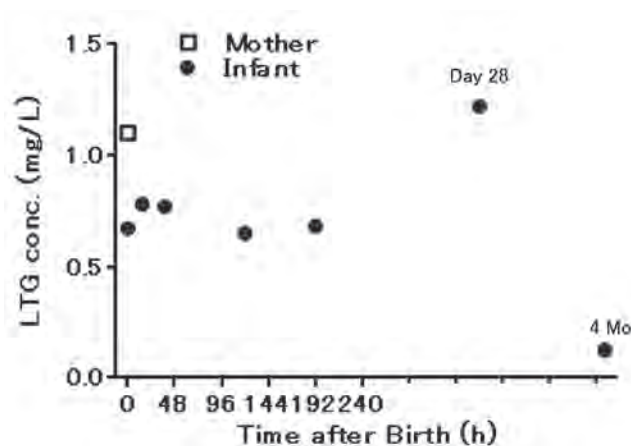


図. 分娩時の母体および新生児出生後の血中ラモトリギン濃度の推移

臍帯血濃度 / 分娩時母体血濃度比は0.61, 早期新生児期の濃度は低下しなかった。
 日齢28の濃度は1.22 μ g/mLで分娩時母体血より高値であった。
 4ヶ月の濃度は測定感度 (0.1 μ g/mL) 以下であった。

よる比較的奇形発生は低いとされている。また, LTG 使用妊婦のレジストリーによる18年間の観察では主要な奇形発生シグナルは検出されていない⁷⁾。

母体への抗てんかん薬の使用による児のIQ低下についての検討⁸⁾では, 800 mgを超える用量のVPAの使用により用量依存的に, 6歳時のIQが有意に低下する。一般的にはLTGやCarbamazepineでのIQ低下はないが, わずかと考えられている。このことから母体で使用される抗てんかん薬は可能であればVPAから他の薬剤への変更が望ましいとされている。本症例についても妊娠前のVPAからLTGへの薬剤変更があった。

LTGの母体からの胎児への移行は比較的多いとされており, 分娩時の臍帯血 / 母体血中濃度比は中央値で0.91との報告がある¹⁾。本症例でのLTG母体投与量が150 mg / 日と比較的少ないものの, 分娩時の母体血中濃度が1.1 μ g/mL, 臍帯血濃度が0.67 μ g/mLで胎盤移行率は0.61であった。

母体曝露による出生後の新生児の血中LTG濃度については, 出生後24時間までは低下せず, 乳汁中濃度は母体血中濃度の6割程度で, 母乳を摂取している新生児の血中濃度は比較的高値であると報告²⁾されている。本症例でも今までの報告同様に出生後新生児の血中LTG濃度は低下せず, 消失半減期は求められなかった。新生児ではLTGの排泄能が低く, 乳汁中のLTGを摂取することによって児の血中濃度は上昇し, 日齢28では分娩時母体血中LTG濃度を上回ったものと考えられる。この様に生後数日の血中LTG濃度は低下せず, 新生児離脱症候群の症状もほとんど観察されなかった。母体がLTGを使用している場合の新生児離脱症候群の報告が見当たらないのは, 本児のように新生児でLTG濃度がほとんど低下しないことによると推察された。

LTGの排泄は肝でのグルクロン酸抱合能により大きく影

響を受ける⁹⁾。実際, 成人におけるLTGの消失半減期が31-38時間とされており, 肝機能低下患者ではクリアランスが半減するとの報告¹⁰⁾がある。出生から早期新生児期ではグルクロン酸抱合酵素の活性が低いので, グルクロン酸抱合を受けて排泄される薬物で新生児では排泄されにくい。また, 乳汁移行が大きい薬物では母乳によって薬物が摂取されて血中濃度が上昇する恐れがある¹¹⁾。LTGのようにグルクロン酸抱合を受け代謝排泄され, 乳汁移行も大きい薬物では母乳栄養により新生児血中濃度が比較的長期に維持されていると考えられた。

従ってLTG内服母体からの特に母乳栄養児では離脱症候群は発症しがたく, むしろ早期新生児以降でグルクロン酸抱合能が上昇する時期までのLTG乳汁移行による薬物の児への効果(傾眠傾向など)へ注意が必要である。LTG服用中の母から出生し, 母乳栄養を行っていた新生児が, 重篤な無呼吸症状を起こしたという症例が報告³⁾されている。その報告の母体のLTG内服量は875 mg / 日, 母体血中濃度は14.93 μ g/mLで, 新生児は生後16日目に無呼吸症状を呈した。その際の新生児の血中LTG濃度は4.87 μ g/mLであったが, 授乳の中止により症状は改善した。この母体では内服量は多く, 血中濃度が比較的高く, 児の血中濃度は一般的な有効血中濃度域であることで, 児への薬剤の効果が現れたと考えられる。本邦ではLTGの母乳を介して児へ移行したLTGにより, 生後5日のLTG血中濃度が6.67 μ g/mLと3.78 μ g/mL, 生後90日に3.31 μ g/mLと2.83 μ g/mLと混合栄養例と母乳栄養例で低下が遅延した報告⁴⁾もある。

一方, 本児では1ヶ月以降の4ヶ月までのある時点でLTG濃度は低下したと考えられた。このようにLTG濃度が高い時期は一過性で, 発達などへの影響は限定的と考えられた。長期の予後については今後の検討が必要である。

また, 母体のLTG使用で乳児の γ -GTPが上昇したとす

る報告¹²⁾があるが、本児の生後15時間の逸脱酵素上昇は児の娩出による影響と考えられ、以降も γ -GTPの上昇は認めなかった。

以上のことから、母体に対してLTGを使用する際には、胎盤移行、排泄低下、乳汁移行を考慮し¹¹⁾、児の血中LTG濃度をモニターするとともに、症状の観察が必要であることが明らかとなった。母乳栄養児では特に新生児離脱症状が生じ難く、傾眠傾向や無呼吸などの薬剤の効果出現に注意すべきである。長期の予後については今後の検討が必要である。

文献

- 1) Kacirova I1, Grundmann M, Brozmanova H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010;91:161-165.
- 2) Fotopoulou C1, Kretz R, Bauer S, et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009;85:60-64.
- 3) Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Smabrekke L, Vorren S. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009;43:1893-1897.
- 4) 森田 真樹子, 米澤 淳, 森 美奈子, 他. ラモトリギン服用患者の母乳育児の2症例 母乳を介した乳児への移行性. *医療薬学* 2013;39:504-509.
- 5) 磯部 健一, 河田 興, 日下 隆, 他. 新生児離脱症候群の管理と薬物代謝 抗痙攣剤と向精神薬. *周産期学シンポジウム* 1996;14:65-75.
- 6) Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand* 2014;130:234-238.
- 7) Sinclair S, Cunningham M, Messenheimer J, et al. Advantages and problems with pregnancy registries: observations and surprises throughout the life of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:779-786.
- 8) Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015;84:382-390.
- 9) Magdalou J1, Herber R, Bidault R, Siest G. In vitro N-glucuronidation of a novel antiepileptic drug, lamotrigine, by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:1166-1173.
- 10) Marcellin P, de Bony F, Garret C, et al. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:410-414.
- 11) Madadi P, Ito S. Perinatal exposure to maternal lamotrigine: clinical considerations for the mother and child. *Can Fam Physician* 2010;56:1132-1134.
- 12) Dubnov-Raz G, Shapiro R, Merlob P. Maternal lamotrigine treatment and elevated neonatal gamma-glutamyl transpeptidase. *Pediatr Neurol* 2006;35:220-222.

向精神薬服用妊婦における周産期管理状況調査

喜田 孝史¹⁾, 中嶋 尚子¹⁾, 岡庭 暁子²⁾, 辻 琢己³⁾, 河田 興⁴⁾

1) 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 薬剤部

2) 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 看護部

3) 摂南大学薬学部 病態医科学研究室

4) 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 小児科

Perinatal Management Survey of the Mothers taking Psychotropic Drugs

Takashi Kida¹⁾, Naoko Nakasima¹⁾, Akiko Okaniwa²⁾, Takumi Tsuji³⁾, Kou Kawada⁴⁾

1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

2) Department of Nursing, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

3) Department of Pathological Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

4) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

背景

向精神薬服用妊婦から出生した児への薬物の影響として新生児薬物離脱症候群 (neonatal withdrawal syndrome, NWS) が知られている。京都医療センター (当院) では NWS の可能性のある児に対して経時的にチェックリスト (磯部のスコア) を記載し管理している。そこで今回、当院の周産期管理状況について把握し、育児や授乳の支援体制を充実させることを目的として、向精神薬服用妊婦とその児を対象に周産期・新生児予後について調査を実施した。

方法

2014年4月から2015年3月の1年間に当院で管理された向精神薬服用妊婦15例を対象とし、診療録より後方視的に調査した。

結果

年齢、経産回数、分娩様式および分娩週数に関して対象妊婦と全妊婦で差はなかった。服用薬剤の内訳は抗てんかん薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬であり、3剤以上の多剤併用例 (最高6剤) は5例 (33.3%) であった。母体の症状の増悪がみられた症例は5例 (33.3%) であり、全て内服薬の中断・減量がされていた。その内、自己判断によるものは3例 (60.0%) であった。なお、薬剤師の介入 (服用薬剤の把握、面談) は外来からの継続したものではなく、分娩目的の入院時もしくは分娩後であった。新生児予後については出生体重に差は見られなかったが、新生児仮死例は対象児で多かった。対象妊婦から出生した児15例のうち、チェックリストで評価されていた児は4例 (26.7%) であった。その内、2例が NWS と診断され NICU で入院管理されたが、1ヶ月健診で異常は見られなかった。NWS と診断された児2例は、母乳栄養や夫婦による自立した育児が困難であった。

結論

NWS の管理は、①母の服用薬剤の把握、②チェックリスト (磯部のスコア) を用いた児の状態の経時的な評価および③重篤化する前の早期治療の開始が重要である。管理が必要な児全例にチェックリストを用いた評価を行うために、薬剤師が分娩前から母の服用薬剤の把握に関わっていく必要があると考えられた。継続して面談・フォローすることで内服薬の自己判断による精神疾患症状の悪化を防止することとなり、育児や授乳の支援体制を充実させることに繋がる可能性が考えられた。

諸言

母体に投与された薬物が経胎盤的に胎児に移行した場合、新生児に起こる影響として新生児薬物離脱症候群 (neonatal withdrawal syndrome, 以下 NWS と略す) が知られている¹⁾。NWS は、妊婦が服用している薬物が胎盤を通過して胎児に移行し、曝露されている状態から分娩によりその曝露が中断されることにより発症する²⁾。症状は、中枢神経系症状 (興奮時の振せん、易刺激性、不安興奮状態)、消化器系症状 (哺乳不良、嘔吐、下痢)、自律神経系症状 (発熱、多汗、多呼吸) など多岐にわたり、重篤な症状として、無呼吸発作や痙攣が出現する場合もある³⁾。NWS 発症の可能性のある児に対してチェックリスト (磯部のスコア⁴⁾) (表1) を用いた経時的な評価を行うことが有用とされている。これにより、必要時に早期に治療介入することができ、症状の重篤化を予防することが出来るとされている³⁾。京都医療センター (当院) では、既に上記チェックリストを用いた新生児の管理を行っている。

NWS を発症する可能性のある母体投与薬剤は、抗てんかん薬や精神神経用薬である。厚生労働省が実施している患者調査⁵⁾によれば、日本の精神疾患患者数 (薬物・アルコール依存症、認知症除く) は1996年には200.9万人であったが、2008年には278.4万人と精神疾患の有病率

表 1. 磯部のスコア（管理用チェックリスト：症状と点数）

症状と所見	点数	症状と所見	点数
A. 中枢神経系		B. 消化器系	
傾眠	1	下痢	2
筋緊張低下	1	嘔吐	2
筋緊張亢進	1	哺乳力不良	2
不安興奮状態	3		
安静時の振せん	3	C. 自律神経系	
興奮時の振せん	2	多汗	1
易刺激性	2	発熱	1
痙攣	5		
無呼吸発作	5	その他	
多呼吸	1	(頻回の欠伸, 踵などの表皮剥離, 徐脈など)	

重篤副作用疾患別マニュアルより抜粋

表 2. 患者背景・周産期予後

	対象妊婦 (n = 15)	全妊婦 (n = 554)	p
年齢	34 歳 (24 ~ 39 歳)	31 歳 (15 ~ 44 歳)	0.16 ^{a)}
初産婦	6 例 (40%)	283 例 (51%)	0.44 ^{b)}
分娩様式			
帝王切開	2 例 (13.3%)	70 例 (28.9%)	0.94 ^{b)}
分娩週数			
正産 (37 週 ~ 41 週)	14 例 (93.3%)	497 例 (89.7%)	0.64 ^{b)}
早産 (34 週 ~ 36 週)	1 例 (6.7%)	33 例 (5.9%)	0.91 ^{b)}
(34 週未満)	0 例 (0%)	24 例 (4.3%)	0.41 ^{b)}

※数値：例数 (%), 中央値 (範囲),
検定：a) マン・ホイットニーの U 検定, b) χ^2 検定

は増加している。従って妊娠可能年齢の女性患者も増加していると考えられる。また抗うつ薬に絞った報告ではあるが、実際、米国において妊娠している女性で何らかの抗うつ薬を使用していた患者の割合は 1996 年に 2.0%であったのに対し、2005 年では 7.6%と増加している⁶⁾。当院のように精神科入院施設の無い施設においても精神疾患合併妊娠は決して珍しい症例では無くなってきている。

そこで、当院の精神疾患合併妊娠に対する周産期管理について把握し、その後の育児や授乳のサポート体制を充実させることを目的として、向精神薬服用妊婦を対象に周産期・新生児予後について調査を実施した。

対象と方法

調査期間は、2014 年 4 月から 2015 年 3 月の 1 年間とした。対象患者は、同期間に当院で管理された向精神薬服用妊婦とし、患者背景、周産期予後、服用薬剤（催眠・鎮静剤、抗てんかん薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬）、服薬状況、新生児予後および育児状況について診療録より後方視的に調査した。対象薬剤は、日本小児科学会薬事委員会が監修した「重篤副作用疾患別対応マニュアル：新生児薬物離脱症候群」を参考に分類した。統計学的な検討は、 χ^2 検定、マン・ホイットニーの U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、本研究は臨床研究に関する倫理指針に従い、当院倫理委員会の承認を受け実施した。

結果

対象妊婦は、全妊婦 554 例の 2.7%に当たる 15 例であった。母体年齢は 24 ~ 39 歳（中央値：34 歳）、初産婦は 6 例 (40.0%) であり、全妊婦 (31 歳, 51.1%) と比較して有意な差は見られなかった。分娩様式については、帝王切開が 2 例 (13.3%) であり、全妊婦と比較して有意な差は見られなかった。分娩週数は、37 週以降 41 週の正産産が 14 例 (93.3%) であったのに対して、34 週以降 36 週は 1 例 (6.7%)、34 週未満は 0 例 (0.0%) であった。同様に、全妊婦の各分娩週数の妊婦は、それぞれ、89.7%、5.9% および 4.3% であり、両群間で有意な差は見られなかった (表 2)。

対象妊婦が服用していた薬剤を表 3 に示す。複数薬剤服用妊婦がいるため、以下の件数は延べの数となる。抗不安薬 9 件 (全てベンゾジアゼピン系)、抗精神病薬 9 件 (非定型 7 件、フェノチアジン系 2 件)、抗うつ薬 9 件 (SSRI 6 件、3 環系 2 件、その他 1 件)、抗てんかん薬 6 件 (バルプロ酸ナトリウム 3 件、その他 3 件)、傾眠・鎮静剤 1 件 (ベンゾジアゼピン系) であった (図 1)。また、服用薬剤数は単剤 5 例、2 剤併用 5 例、3 剤以上 (最高 6 剤) 5 例であった。母体の症状の増悪がみられた症例は、15 例中 5 例であった。これらの全ての増悪例で内服薬の中止もしくは減量が行われていた。その内、自己判断によるものは 3 例 (60.0%) であった。なお、薬剤師による内服薬の確認は、診療録の

表3. 対象薬剤一覧

対象薬	薬品名 (分類)
抗不安薬	アルプラゾラム, エチゾラム, ジアゼパム, フルニトラゼパム, ロフラゼパ
抗精神病薬	非定型: アルピプラゾール, オランザピン, クエチアピン, リスペリドン フェノチアジン系: ペルフェナジン, フルフェナジン
抗うつ薬	SSRI: フルボキサミン, セルトラリン, エスシタロプラム, パロキセチン 三環系: アミトリプチリン, クロミプラミン 5-HT _{2A} 遮断薬: トラゾドン
抗てんかん薬	カルバマゼピン, クロナゼパム, バルプロ酸ナトリウム, ラモトリギン
催眠・鎮静剤	ゾルピデム

※ SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

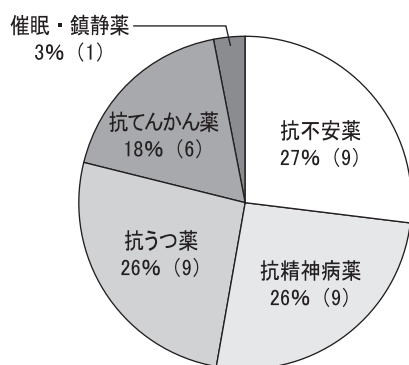


図1. 対象薬剤

対象薬剤は、日本小児科学会薬事委員会が監修した「重篤副作用疾患別対応マニュアル: 新生児薬物離脱症候群」を参考に分類した。初診時から分娩直前まで対象妊婦15例で後方視的に服用が確認されたものを対象とした。また、件数は定期使用だけでなく頓服使用を含み、他児の同一薬剤の重複を含む。抗不安薬9件(全てベンゾジアセピン系)、抗精神病薬9件(非定型7件、フェノチアジン系2件)、抗うつ薬9件(SSRI6件、3環系2件、その他1件)、抗てんかん薬6件(バルプロ酸ナトリウム3件、その他3件)、催眠・鎮静剤1件(ベンゾジアセピン系)であった。

表4. 新生児予後

	対象新生児 (n = 15)	全新生児 (n = 570)	p
出生体重			
中央値 (範囲)	3165 g (888 g ~ 3865 g)	2962 g (888 g ~ 4463 g)	0.25 ^{a)}
低出生体重児 (< 2500 g)	2例 (13.3%)	88例 (15.4%)	0.82 ^{b)}
Apgar スコア			
5分値 7点未満 (新生児仮死)	2例 (13.3%)	11例 (1.3%)	< 0.01 ^{b)}

※数値: 例数 (%), 中央値 (範囲),
検定: a) マン・ホイットニーのU検定, b) χ^2 検定

表5. 新生児薬物離脱症候群例

	症例1	症例2
母の服用薬剤数	5	4
在胎期間 (週)	38	39
出生体重 (g)	2568	3378
磯部のスコア (最高値)	5	9
酸素投与	なし	あり
退院日齢	22	24
1ヶ月健診	異常なし	異常なし

記載確認もしくは分娩目的の入院時の初回面談で行われていた。

対象の新生児は、全新生児570例の2.6%に当たる15例であった。出生体重は888~3865g(中央値:3165g)であり、2500g未満の低出生体重児は2例(13.3%)と全新生児(2962g, 15.4%)と比較して有意な差は見られなかった。Apgarスコア5分値7点未満の新生児仮死例は2

例(13.3%)と全新生児(1.3%)と比べて有意に多かった(表4)。また先天性異常は確認されなかった(表記載無し)。磯部のスコアで評価されていた児は15例中4例(36.4%)であった。その内、4点以上のスコアがついた2例がNWSと診断されNICU管理となった。表5に示すように2例は正期産であり、低出生体重児では無かったが、母体の服用薬剤についてはそれぞれ4剤と5剤と他の対象妊婦の平均2

剤に比べて多い傾向にあった。1例は薬剤使用や酸素投与はなく、磯部のスコアの最高値は日齢0～1の5点で日齢22に退院した。もう1例は日齢2まで酸素投与されていたが、薬剤使用はなく磯部のスコアの最高値は日齢2～3の9点で日齢24に退院した。また2例とも1ヶ月健診で異常は確認されなかった。

育児状況については、授乳状況と育児主体で評価した。授乳については13例(86.7%)が母乳もしくは混合乳で授乳継続できたが、2例(13.3%)は断乳となっていた。また育児主体については夫婦で自立した育児を継続できた例は13例(86.7%)であった。一方、夫婦の両親や兄弟による支援で育児継続できた例は1例(6.5%)、児童相談所保護となった例は1例(6.5%)であった。断乳となった2例と夫婦による自立した育児が難しかった2例は共に同一児であり、NWS診断児であった。

考察

NWSは、日本小児科学会薬事委員会が監修した重篤副作用疾患別対応マニュアルに記載されているが、報告例は限られており、明らかになっていない点も多い。表3に記載の無い薬剤(アリピプラゾール⁷⁾など)においてもNWSの発症報告があり、向精神薬全般を確認していく必要があると考える。そのため、本研究では抗てんかん薬および精神神経用薬全般を対象とした。今回の報告では分類別(抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬)で比較して特に偏りは確認されなかった(記載なし)。またNWSの発症過程を考慮すると妊娠後期の内服の影響が大きいと考えられるが、今回は後方視的な調査であり、内服時期における違いは確認出来ていない。これらの点は今後の検討課題である。

対象妊婦は、全妊婦中の約2.7%であった。1996年：200.9万人から2008年：278.4万人という精神疾患患者の増加⁵⁾を考慮すると、今後この割合はさらに増加する可能性があると思われる。対象妊婦と新生児において患者背景、周産期予後、出生体重は全群と差は確認されなかった(表2, 表4)。しかし、Killyらは精神疾患合併妊婦から新生児に低出生体重児が2倍、極低出生体重児が2.9倍、早産が1.6倍と報告している⁸⁾。この差異は異なる母集団、施設であることの影響が考えられ、精神疾患合併妊娠は早産、低出生体重児のリスクであると捉えるべきであろう。また、向精神薬服用妊婦から出生した児は他の児と比べて有意にApgarスコア5分値7点未満の新生児仮死が多かった(表4)。これらのことから対象となる児に対しては注意深く観察していく必要があると考えられる。従って、NWSのリスクが高い児に対して、磯部のスコアを用いて全例評価できる体制を構築する必要がある。

NWSの管理は、①母の服用薬剤の把握、②チェックリスト(磯部のスコア)を用いたリスクのある児の状態の経時的な評価および③重篤化する前の早期治療の開始が重要である。薬剤師は今後、母の服用薬剤の把握に更に積極的に関わっていく必要がある。現在、当院での薬剤師による内

服薬の確認は、診療録の記載確認もしくは分娩目的の入院時の初回面談で実施されている。しかし、NWSと診断された児(表5症例①)で母の服用薬剤を分娩後再確認したところ、分娩前に確認されていなかった薬剤の服用が判明したという例もある。従って、NWSのリスクの高い児を早期に把握するためには、分娩前の妊娠期間中からの継続したフォロー(服用薬確認)が必要である。

具体的な方法としては、当院実施中の母親教室への参加、妊婦へのお薬相談窓口の開設が考えられる。これは母の適正な薬剤管理の点からも望ましいと思われる。本研究では、母体の症状の増悪がみられた全ての症例は、精神神経用薬の中止もしくは減量が行われていた。児への影響を心配した妊婦の自己判断によるものも確認された。更に症状の悪化は以後の夫婦主体の育児困難に繋がっていた。五味ら⁹⁾は妊娠中の増悪に服薬の中断は大きな要因であり、妊娠期・分娩期・産褥期・育児期と長期にわたり病状の安定を維持するために必要な服薬は継続すべきであるとしている。また、相澤ら¹⁰⁾は、妊婦からの相談例が多い薬剤として抗てんかん薬や精神神経用薬を挙げている。これらのことから、薬剤師として、特に抗てんかん薬等を服用している妊婦の不安を解消し、周産期の薬物療法を外来で支援できる体制を構築することが必須かつ急務であると考えられる。

薬剤師が①周産期薬剤支援、②早期のNWS発症リスクの把握および③産婦人科医と小児科医への情報提供と情報の共有化に関わることは、育児や授乳の支援体制の充実に繋がると考えられる。

文献

- 1) 伊藤進, 大西鐘壽. 救急を要する薬物の有害作用; Withdrawal Syndrome. 周産期医学(臨時増刊号) 1989;19:317-323.
- 2) 新井順一, 宮本泰行. 離脱症候群; Withdrawal Syndrome. 周産期医学 1991;21:493-494.
- 3) 日本小児科学会・日本未熟児学会マニュアル作成委員会他 編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル新生児離脱症候群. 厚生労働省, 日本医薬情報センター, 東京, 2010.
- 4) 磯部健一, 河田興, 日下隆, 他. 新生児離脱症候群の管理と薬物代謝; 抗痙攣剤と向精神薬. 周産期シンポジウム 1996;14:65-75.
- 5) 厚生労働省: 知ることからはじめようみんなのメンタルヘルス (<http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>)
- 6) Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. Am J Obstet Gynecol 2008;198:194.e1-5.
- 7) 関口和人, 前田知己, 泉達郎. 新生児離脱症候群が示唆され、薬物血中濃度を検討したアリピプラゾール内服母体児の1例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2007; 19:565.

- 8) Kelly RH, Russo J, Holt VL, et al. Psychiatric and substance use disorders as risk factors for low birth weight and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2002; 100:297-304.
- 9) 五味陽亮, 守田祐作, 松本直樹, 他. 精神疾患合併妊娠 26 症例の後方視的検討. *埼玉産科婦人科学会雑誌* 2012;42:147-150.
- 10) 相澤佑佳, 中島誠, 小南美枝. 薬剤服用の妊娠への影響に関する相談事例の解析. *日病薬誌* 2014;50:1465-1469.

Levetiracetam が著効した脳波異常を伴う Restless Legs Syndrome の一例

山本 敬一¹⁾, 井手 義顕¹⁾, 三春 晶嗣¹⁾, 新井 美絵¹⁾, 安原 理恵子¹⁾, 八木 正樹¹⁾, 小川 康晴¹⁾,
小高 賢一²⁾, 廣瀬 幸文²⁾, 徳長 ありさ²⁾

1) 新百合ヶ丘総合病院 小児科, 2) 同 薬局

A Case of Restless Legs Syndrome with EEG Abnormalities successfully treated with Levetiracetam

Keiichi Yamamoto¹⁾, Yoshiaki Ide¹⁾, Masashi Mihar¹⁾, Mie Arai¹⁾, Rieko Yasuhara¹⁾, Masaki Yagi¹⁾, Yasuharu Ogawa¹⁾,
Kenichi Odaka²⁾, Yukihumi Hirose²⁾, Arisa Tokunaga²⁾

1) Shin-yurigaoka General Hospital, Pediatrics 2) Shin-yurigaoka General Hospital, Pharmacy

はじめに

Restless Legs Syndrome (RLS) は別名「むずむず脚症候群」と称される。

症状は両下肢に生じる搔痒感、灼熱感といった異常知覚により引き起こされる不随意運動である。成人 RLS は稀に妊娠、尿毒症、鉄欠乏性貧血に合併するが、小児 RLS では注意欠如・多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD) に合併することが多い¹⁾。自然軽快を期待できるが不眠、入眠困難、夜間の覚醒といった睡眠障害や日中の集中力の低下など日常生活、社会生活に支障が見られる場合には治療が必要である。

発症機序としてドパミン神経系の機能異常が推測されており、成人 RLS の治療ではドパミン作動薬が第一選択薬である²⁾。しかし、これらの薬剤は小児での安全性が確立されておらず、小児 RLS では治療方法の選択に苦慮することが多い。

今回、脳波異常を伴う小児 RLS で、levetiracetam (LEV) が著効した症例を経験した。小児 RLS における治療法の選択について文献的考察を含み報告する。

症例

10 歳男児。

【主訴】

脚がムズムズする。

【現病歴】

4 歳頃から安静時に両下腿、足首、足趾のムズムズ感があった。この症状は入眠時に強く出現したが症状で夜間に覚醒することはなかった。特に両側足趾第 1 趾と第 2 趾の間で激しく感じ、痛みを伴うことや、下腿部の筋肉痛を伴うことがあり、両親、本人ともにサッカーの疲れと考えていた。症状を生じたときは、気にせずに本を読んだり、脚を動かすことで症状の軽減、消失を図っていた。

3 か月ほど前から症状が増悪し入眠困難、夜間覚醒といった睡眠障害により翌朝の起床が困難になった。また、学校では症状や眠気で授業に集中ができなくなり当院を受診、精査治療目的で入院した。

【既往歴・社会歴】

正期産で出生。健診で異常を指摘されたことはない。

2 歳頃から便秘気味で、現在は 2, 3 日に 1 回排便がある。

公立小学校普通級 4 年生。学業成績、対人関係に問題はなし。

【家族歴】

母方従兄弟が 1 名 ADHD と診断されている以外に特記することなし。

【現症】

身長 146cm, 体重 35.6kg。眼瞼結膜に貧血なし。心肺聴診所見に異常なし。四肢の筋力、温痛覚、反射に異常は認めない。

【検査結果】

血液検査：血算、生化学、電解質に異常なし。カテコラミン分画は正常。

脳波検査 (図 1)：覚醒時から睡眠 stage1 にかけて全般性棘徐波複合波を複数回認める。

腰椎 MRI：器質的異常なし。

末梢神経伝導検査 (脛骨神経 M 波)：左 52.5m/s, 右 54.3m/s (正常：50.8 ± 7.6m/s)

【経過】

本症例の経過を図 2 に示す。本症例の症状は小児 RLS の診断基準 (表 1) を満たすことから RLS と診断した。脳波では突発性異常波を認めたが、症状を随意的に止めることができることから、てんかん発作は否定し脳波異常を伴う RLS と診断、まず睡眠障害に対して睡眠環境を改善することにした。本人の経験から症状は第 1 趾、第 2 趾間を圧迫することで軽減するため、入眠時に外反母趾用サポーターを着用させた。この着用により睡眠障害は消失し授業中の眠気は軽減したが、学校での症状の発現頻度に変化はなく、授業に集中出来ない状況が続くため薬物療法を行うこととした。

治療薬選択に際し、本症例では ADHD を合併していないこと、血中ドパミン濃度が正常なことからドパミン機能異常以外の発症機序を推測、さらに本症例では脳波異常を呈することから LEV を選択した。治療に先立ち、両親、本人に



図1. 治療前脳波

記録中に症状は認めず。両側前頭～頭頂～後頭にかけて棘徐波複合波が頻回に出現した。

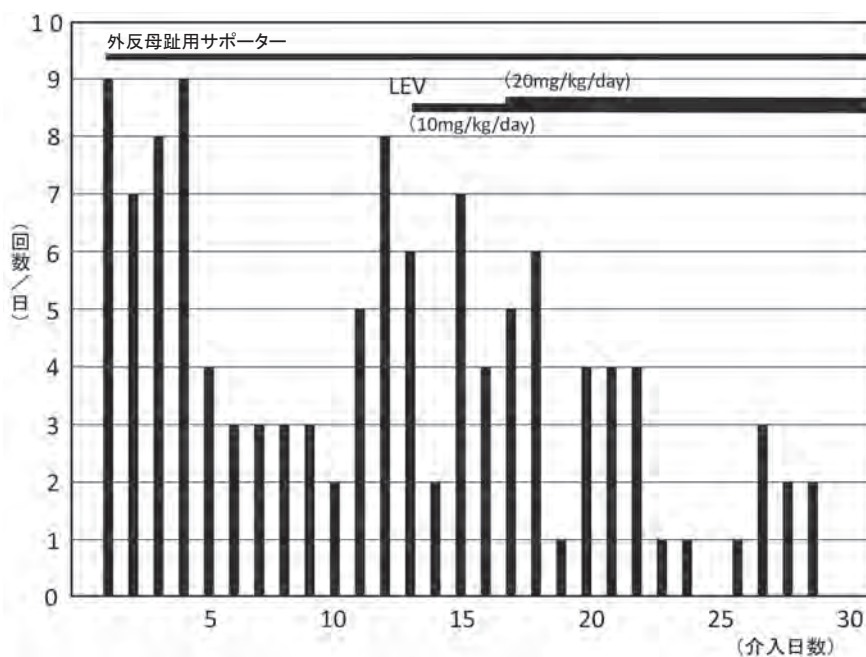


図2. 経過

外反母趾用のサポーター使用で夜間の発作回数は減少したが日中の発作回数に変化なくLEVを開始したところ、徐々に発作は減少、消失した。

適応外使用であることと使用目的を説明し同意を得て開始した。LEVは当初10mg/kg/dayから開始、5日目から20mg/kg/dayとしたところ、1日の症状頻度は減少し内服開始14日目からは消失した。また、LEV開始6か月後の脳波は正

常化していた。LEVは10か月間投与し中止したが症状は再発していない。

表 1. RLS の診断基準

<p>【成人】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脚を動かしたいという強い欲求が存在し、また通常その欲求が、不快な下肢の異常感覚に伴って生じる 2. 静かに横になったり座ったりしている状態で、出現、憎悪する 3. 歩いたり下肢を伸ばすなどの運動によって改善する 4. 日中より夕方・夜間に憎悪する <p>【小児】</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 成人の診断基準を全て満たす さらに、自身の言葉で下肢の不快感を表現する b. 成人の診断基準を全て満たす さらに、以下の2つ以上を満たす 年齢に比して明らかな睡眠障害がある 親あるいは兄弟に RLS の家族歴がある 睡眠ポリグラフで周期性下肢運動指数が5以上

文献 4 を訳

考察

2002年にThe International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) が提唱した小児 RLS の診断基準を表 1 に示す³⁾。小児 RLS 診断基準は成人 RLS の診断基準を全て満たした上に基準が付加されている。すなわち小児 RLS では成人 RLS に比し診断基準が厳しく規定されているが、これはムズムズ感による睡眠障害、学習障害を ADHD の症状と鑑別するために、患児自身の言葉による「ムズムズ感の表現」を必要としているからである。しかし、その一方で、RLS が ADHD の一症状とも考えられている¹⁾。

RLS の治療法を表 2 に示す。RLS の治療は、成人例、小児例に違いはなく非薬物療法と薬物療法に分けられる。成人 RLS、小児 RLS 共に薬物療法を受けている頻度は約 6%程度と考えられ、患者の多くは非薬物療法のみ行われていると推測する⁴⁾。非薬物療法とは誘因となる抗ヒスタミン薬、抗うつ薬といった薬剤やカフェインなど嗜好品の除去・制限や生活環境、睡眠環境を改善することであり RLS では、まず試されることである。また発作時に症状から注意をそらすこと、特に小児では軽い運動や読書やテレビ、ゲームなどを行うことで症状が軽減、消失することもある。しかし、RLS の非薬物療法は症状を軽減する対症療法の色合いが強く明らかな誘因がない場合や発作が日常生活に支障を来す場合には薬物治療が必要となる。本症例では外反母趾用サポーターの装着で睡眠障害は改善したが、学校での発作は抑制できず授業への集中力低下が顕著となったため薬物療法を行うことにした。

海外では小児 RLS も成人同様にドパミン作動薬が第一選択である^{2, 5)}。これは、Arthur らが ADHD 合併小児 RLS 7 例にドパミン作動薬 (5 例 : L-Dopa, 2 例 : pergolide) を投与し ADHD 症状、RLS 症状共に改善したことから、小児 RLS の発症機序を ADHD と同様にドパミン機能異常と考察した論文が根拠になっている⁶⁾。ただ、海外で用いられるドパミン作動薬は、本邦では小児 RLS での保険適応を有しておらず、また、小児に対する安全性も確立されていないため、

表 2. RLS の治療法

<ol style="list-style-type: none"> 1. 非薬物療法 薬物・嗜好品の除去 睡眠環境の整備 症状を意識しない 2. 薬物療法 鉄剤 ドパミン作動薬 : ドパミンアゴニスト, L-Dopa 抗けいれん剤 : clonazepam, gabapentin levetiracetam

まずは鉄剤が投与されることも多い。

鉄はドパミン合成過程において必要な補因子だけでなく、ドパミン受容体の構成要素とされ体内の鉄欠乏は RLS の原因の一つと推測されている。鉄剤は体内鉄欠乏の指標である血清フェリチンが 50ng/ml 以下の症例で有効とされているが、効果発現までに時間がかかる上、効果は一時的との報告がある⁷⁾。Horntak は鉄剤を投与した RLS の血清鉄値と治療効果を検討した結果、血清鉄低値例では RLS の著明な改善を認めたと報告したが、血清鉄正常例では症状の改善を認めなかったと報告した⁸⁾。本症例は血清フェリチンが 42ng/ml と低値ではあったが、血清鉄は正常であり鉄剤の効果は期待できないと判断した。

L-DOPA、ドパミンアゴニストといったドパミン作動薬は長期内服により効果が減弱する反跳現象や RLS 症状の増悪、発症する時間帯の変化を来す augmentation (症状促進) 現象などに注意が必要である。ドパミンアゴニストの中で pramipexole, rotigotine は成人 RLS で保険適応を有しているが小児での適応はない。重篤な副作用である「予期せぬ眠気」は自動車運転に注意が必要とされるほど、強く突然に生じる眠気である。本症例では症状が間欠的に終日生じ、半減期の短い L-dopa での管理は困難であり、さらに眠気は大きな障害となると予測しドパミンアゴニストは選択しなかった。

表3. 初診時と症状消失時の検査成績の比較

	基準値	治療前	治療6か月後
RBC (× 10 ⁴ /l)	438 ~ 577	523	470
Hgb (g/dl)	13.6 ~ 18.3	14.4	12.7
HCT (%)	40.4 ~ 51.9	40.3	36.2
フェリチン (ng/ml)	39.4 ~ 340.0	42	35
Fe (μg/dl)	54 ~ 200	111	107
アドレナリン (μg/dl)	100 >	50	50
ノルアドレナリン (μg/dl)	100-450	430	410
ドパミン (μg/dl)	20 >	10	10

RLS で用いられる抗てんかん薬には clonazepam (CZP), gabapentin (GBP) が報告されている。しかし CZP は不眠, GBP は疼痛に対する対症療法やドパミン作動薬の副作用出現時に代替薬として用いられている⁹⁾。

LEV はシナプス小胞 SV2A 蛋白に結合し, 神経伝達物質の放出を抑制することでいれん抑制効果を発揮する。日本では単剤療法として成人, 小児共に部分発作にのみ適応が認められているが海外では全般発作やミオクロニー発作にも適応が認められ, 特にミオクロニー発作への有効性は高いとされている。ただ, 海外においても RLS は適応外使用であり報告例は少ない。Dellaらは, ドパミン作動薬が無効であった RLS 例に LEV を投与し, RLS 症状の改善と日中の睡眠障害の改善を認めたと報告した¹⁰⁾。Gaglianoらは RLS, 脳波異常を伴う小児 ADHD 7 例に LEV を投与し, 6 か月間後に全例で RLS の改善, 脳波の正常化を認めたが ADHD 症状の改善例は僅か 1 例であったと報告した¹¹⁾。Kristinらは, てんかん発作のない脳波異常を伴う小児 ADHD 患者 16 例に LEV を投与したところ, 脳波の正常化は 11 例で認めたが, ADHD 症状の改善は 7 例のみと報告した¹²⁾。前述の Arthurらの報告から, 小児 RLS の発症機序は ADHD と同様にドパミン機能異常が原因と考えられてきた。しかし, Gagliano, Kristinらの報告で, LEV により ADHD 症状が改善しなかったことから, LEV はドパミンに作用せず, また小児 RLS の中にはドパミン機能異常以外の発症機序の存在を示唆する。

本症例の LEV 開始前, 開始後の血液検査の結果を示す(表3)。治療の前後で貧血, 鉄動態, ドパミン系に変化を認めなかったことから本症例の発症機序として鉄欠乏, ドパミン機能異常は考えにくい。本症例では覚醒時から入眠期に全般性棘徐波複合を認めた。乳児期から学童の入眠時に観察される脳波所見として, 入眠期過同期が知られている。これは突発性徐波群発で本症例のように棘波成分を伴うことはなく, 本症例の異常脳波は何らかの病的意義を含むと考える¹³⁾。本症例において異常脳波の出現と症状の多くはいずれも覚醒～入眠時に生じていることから, 両者には何らかの関連が示唆される。Ben-Menachemらは, 睡眠障害をもつてんかん患者に LEV を投与したところ, 発作頻度が変わらなかった患者でも睡眠障害の改善を認めたと報告している¹⁴⁾ LEV が結合するシナプス小胞 SV2A 蛋白は, ほとんどが中枢神経系に存在するため, LEV の効果発現は中枢神経系内に限られる。したがって本症例の病態の主体は中枢

性睡眠障害であり LEV は網様体の意識・覚醒レベルの調整に作用したと推測される。しかし, 授業中に生じた症状の病態は睡眠障害だけでは説明はできず, 症例の蓄積, 検討が必要である。

ADHD を合併しない小児 RLS で脳波異常を伴う症例では LEV を試みる価値があると考ええる。

文献

- 1) Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:588-594.
- 2) Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79:916-922.
- 3) Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
- 4) Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Devidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents the Peds REST Study. *Pediatrics* 2007;120:253-266.
- 5) Simakajornboon N, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Med Rev* 2009;13:149-156.
- 6) Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatr Neurol* 2000;22:182-186.
- 7) Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1113-1115.
- 8) Hornyak M, Scholz H, Kiemen A, Kassubek J. Investigating the response to intravenous iron restless legs syndrome: an observational study. *Sleep Med*

- 2012;13:732-735.
- 9) Newcorn JH, Schulz K, Harrison M, DeBellis MD, Udarbe JK, Halperin JM. Alpha 2 adrenergic agonists: neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:1099-1122.
 - 10) Della Marca G, Vollono C, Mariotti P, et al. Levetiracetam can be effective in the treatment of restless legs syndrome with periodic limb movements in sleep: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:566-567.
 - 11) Gagliano A, Arico I, Calarese T, et al. Restless Leg syndrome in ADHD children: levetiracetam as a reasonable therapeutic option. *Brain Dev* 2011;33:480-486.
 - 12) Bakke KA, Larsson PG, Eriksson AS, Eeg-Olofsson O. Levetiracetam reduces the frequency of interictal epileptiform discharges during NREM sleep in children with ADHD. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:532-538.
 - 13) 大熊輝雄. 乳幼小児期の睡眠脳波. 大熊輝雄編. 臨床脳波学. 第5版, 医学書院, 東京, 1999;pp.130-131.
 - 14) Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000;41:1276-1283.

下血を認めた 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 内服母体より出生した児の 血中 5-ASA と主要代謝産物の濃度測定と薬物動態

岡田 仁¹⁾, 岡崎 薫²⁾, 伊藤 進¹⁾, 杉野 政城¹⁾, 久保井 徹³⁾,
小谷野 耕佑¹⁾, 安田 真之¹⁾, 矢口 善保⁴⁾, 日下 隆¹⁾

1) 香川大学医学部 小児科学講座, 2) 東京都立小児総合医療センター 新生児科,
3) 独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 新生児内科, 4) 白鳥病院 小児科

5-aminosalicylic Acid and its metabolite concentrations of neonate with Melena born
from mother treated with 5-aminosalicylic Acid

Hitoshi Okada¹⁾, Kaoru Okazaki²⁾, Susumu Itoh¹⁾, Masashiro Sugino¹⁾, Toru Kuboi³⁾,
Kosuke Koyano¹⁾, Saneyuki Yasuda¹⁾, Yoshiyasu Yaguchi⁴⁾, Takashi Kusaka¹⁾

1) Department of Pediatrics, Kagawa University

2) Division of Neonatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

3) Department of Neonatology, Shikoku Medical Center for Children and Adult

4) Department of Pediatrics, Kagawa Prefectural Shiratri Hospia

要旨

Aminosalicylic acid (5-ASA) は高い極性及び酸性と塩基性両者の物理化学的特性を持つため前処理の抽出や高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分離が難しい薬剤である。5-ASA 内服母体より出生した児が下血を認めたので薬剤との関係の評価するために、5-ASA と代謝産物の acetyl-5-ASA (Ac-5-ASA) の血中濃度を測定した。移動層をリン酸バッファーとメタノール混合液、カラムを Kinetex 5 μ L Biphenyl 250x4.6mm 用い、蛍光検出器で測定した。両者共に回収率、精度は良好であった。5-ASA の血中濃度は臨床症状と関連しなかった。測定可能であった Ac-5-ASA の血中消失半減期は 6.9 時間であった。

がみられた。栄養は日齢 2 までは中心静脈栄養のみで、それ以後は中心静脈栄養とニュー MA-1, エレンタールなどを併用した。血便は徐々に軽減し日齢 20 に血便の改善を認めた。メサラジンの有害事象の鑑別のために当科に血中濃度測定依頼をされた。試料は 5-ASA 内服 4 時間後と出生後 17 時間の母体血清、臍帯血、生後 21.4, 33.9, 71.9 時間の児血清であった。

測定方法: 5-ASA, Ac-5-ASA と内部標準 (IS) である 4-PASA (2-hydroxy-4-(propanoylamino) benzoic acid) をキョーリン製薬ホールディングス株式会社より提供を受けた。それぞれの構造式を図 1 に示す。メタノール、蒸留水は HPLC グレード (Wako, Osaka, Japan) を用いた。メタノール: 蒸留水 1:1 の溶液でそれぞれ溶解し 1mg/dL 濃度の

はじめに

Aminosalicylic acid (5-ASA) は炎症性腸疾患の治療によく使用される薬剤である。従来その疾患で使用されていたサラゾスルファピリジンは大腸で分解されスルファピリジンと 5-ASA となり薬理作用を発揮するが、5-ASA が薬理的な有効成分と考えられ現在ではこの 5-ASA が主に使用されている。5-ASA は特異な物理化学的特性のため前処置の抽出や HPLC による分離が困難である。5-ASA 内服母体より出生した児が下血を認めたので薬剤との関係の評価するために、5-ASA とその主要代謝産物の一つである acetyl-5-ASA (Ac-5-ASA) の血中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定し、それらの血中濃度と臨床症状の関係を検討したので報告する。

対象と方法

メサラジン (5-ASA の一般名) 2000mg を 1 日 2 回服用中の潰瘍性大腸炎合併母体より在胎 35 週 2 日出生体重 2742g の女児が出生した。出生時より水溶性赤褐色の血便

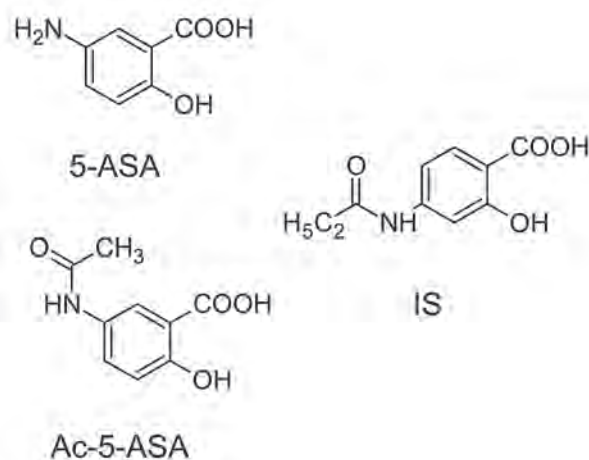


図 1. 測定物質の化学構造式

5-ASA, Aminosalicylic acid; Ac-5-ASA, acetyl-5-ASA; IS, internal standard (2-hydroxy-4-(propanoylamino) benzoic acid)

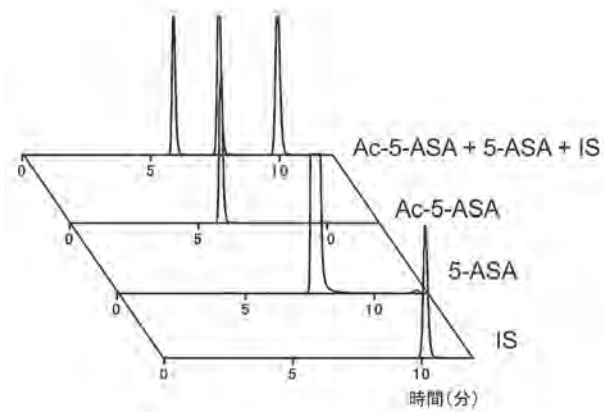


図2. 標準試料のクロマトグラム

5-ASA, Ac-5-ASA 及び IS の保持時間はそれぞれ 8.4, 6.3 及び 10.9 分。

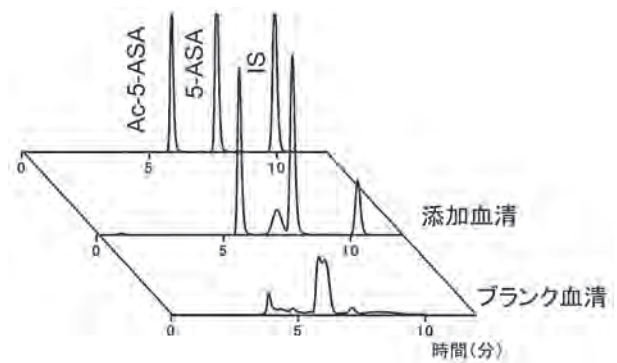


図3. 血清試料のクロマトグラム

最上段は 5-ASA, Ac-5-ASA 及び IS 混合溶液のクロマトグラムを示す。添加血清はブランク血清に 5-ASA, Ac-5-ASA 及び IS を添加したもの。

ストック溶液を作成した。以下の検討ではストック溶液を使用濃度に調整して利用した。HPLC のポンプは LC-20AD (Shimadzu Co, Kyoto, Japan) を使用し、移動層溶液は 0.01M リン酸バッファー (pH 2.8) とメタノールを 45:55 の比率で混合して使用し、流速を 1mL/min とした。カラムはプレカラムとして Waters Guard-Pak precolumn module (Waters, Tokyo, Japan) を用い、分析用として Kinetex 5 μ L Biphenyl 250x4.6mm (Shimadzu GLC, Osaka, Japan) を用いた。検出は蛍光検出器 SPD-2OAXS (Shimadzu Co, Kyoto, Japan) を用い励起波長 305nm, 蛍光波長 418nm とした。検体の前処置は溶媒抽出法で行い、血清 100 μ L に無水プロピオン酸 2 μ L と蒸水 100 μ L 添加し 15 分間暗室でインキュベートし、その後 2 μ g/mL に調整した IS 20 μ L と 25% リン酸 20 μ L を添加攪拌後、メチルブチルエーテル 1.6mL 加え 15 分間震盪を行った。その後 3000rpm で 5 分間遠心し、凍結抽出を行った。そして、抽出物に 0.01M リン酸緩衝液 60 μ L 添加後、蒸発乾燥し 20 μ L を HPLC で測定した。

結果

(測定法) 5-ASA, Ac-5-ASA と IS の HPLC 分析のクロマトグラムを示す (図 2)。5-ASA, Ac-5-ASA と IS の保持時間はそれぞれ 8.4, 6.3, 10.9 分で、それぞれの分離度も良好であった。血清試料を用いて分析したクロマトグラムを示す (図 3)。血清試料では 5-ASA のピークの前に夾雑物のピークが認められるが、5-ASA との分離は良好であった。また 5-ASA, Ac-5-ASA と IS のそれぞれの分離も良好であった。この分析において、真度 (回収率) (%), 並行精度 (RSD%) 及び室内精度 (RSD%) の目標値をそれぞれ 70-120, 10 未満及び 15 未満と設定した。精度管理用に濃度調整したサンプルを 1 日二回, 5 日間分析する枝分かれ実験による真度 (回収率) (%), 並行精度 (RSD%) 及

び室内精度 (RSD%) はそれぞれ 5-ASA において 96.7, 1.7 及び 2.4, Ac-5-ASA において 97.0, 1.2 及び 2.3 であった。検出限界を S/N=3 とすると検出限界濃度は 5-ASA において 6.01ng/mL, Ac-5ASA において 4.80ng/mL であった。

(臨床試料の測定) 上記の測定方法を用い検体の測定を行った。母体と児の血中濃度の推移を図 4, 5 に示した。臍帯血 5-ASA は 5-ASA 予想母体血中濃度に比べ低値で、臍帯血 Ac-5-ASA は Ac-5-ASA 予想母体血中濃度に比べ高値であった。児の 5-ASA 血中濃度は初回検体である生後 21.4 時間の時点で測定感度以下であった。児の 5-ASA 血中消失半減期は長く見積もっても 10 時間であった。児の Ac-5-ASA 血中濃度は生後 71.9 時間の検体で測定感度以下となった。臍帯血と生後 2 ポイントの血中濃度を用いた児の Ac-5-ASA 消失半減期は 6.9 時間であった。

考察

5-ASA は分子内に芳香族アミノ基 (pKa=6), カルボキシル基 (pKa=3), フェノール基 (pKa=13.9) の極性基を持つため¹⁾, 高い極性と酸性と塩基性の両方の性質により分離分析が困難である²⁾。HPLC の測定として紫外分光検出器, 蛍光検出器, 電気化学検出器, 質量分析計などの検出器を用いた方法が報告されている。大部分の HPLC 測定において生体試料を用いた測定の場合除タンパクを含め様々な前処置が必要となる。検体の除タンパクにはアセトニトリル, メタノール, 過塩素酸などの報告が多くみられる。5-ASA 誘導体含有検体においては誘導体化が必要となり, 無水酢酸, 無水プロピオン酸, クロロギ酸ベンジルなどにより第一級芳香族アミノ基のアシル化が行われている。抽出方法もジエチルエーテル, メタノールやアセトニトリルを用いた溶媒や固相抽出など様々な方法が報告されている。今回我々はプロピオン酸によるアミノ基のアシル化を行いメチルブチルエーテ

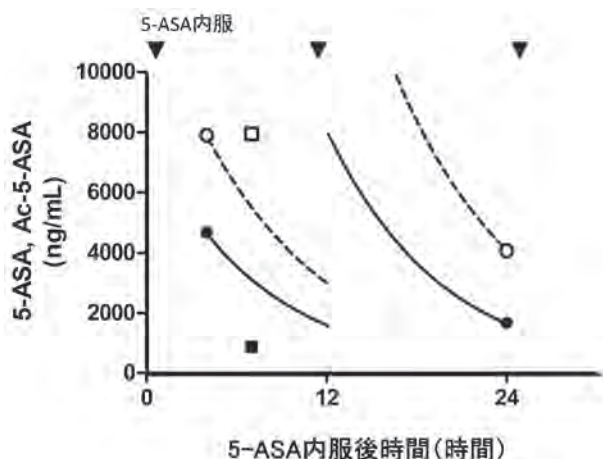


図4. 母体と臍帯血 5-ASA, Ac-5-ASA 血中濃度

分娩直近での 5-ASA 内服時間を 0 として、母体血と臍帯血中の血中濃度を示す。5-ASA 内服量は 1 回 2000mg。予想血中濃度の推移は 5-ASA, Ac-5-ASA 半減期をそれぞれ 5.3, 5.8 時間として算出した。

●: 母体血清 5-ASA, ○: 母体血清 Ac-5-ASA, ■: 臍帯血 5-ASA, □: 臍帯血 Ac-5-ASA, 実線: 母体血清 5-ASA 予想血中濃度推移, 点線: 母体血清 Ac-5-ASA 予想血中濃度推移

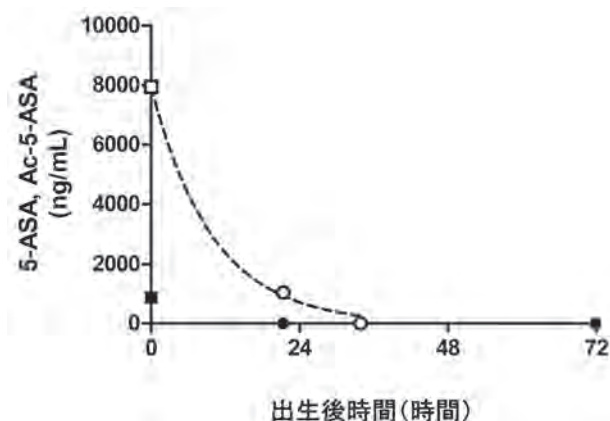


図5. 児と臍帯血の 5-ASA, Ac-5-ASA 血中濃度

分出生を 0 として児と臍帯血の血中濃度を示す。児血清 5-ASA 濃度はすべての検体で測定感度以下、児血清 Ac-5-ASA は 72 時間が測定感度以下であった。

●: 児血清 5-ASA, ○: 児血清 Ac-5-ASA, ■: 臍帯血 5-ASA, □: 臍帯血 Ac-5-ASA, 点線: 児血清 Ac-5-ASA 推移

ルによる溶媒抽出を行い、蛍光検出器を用いた HPLC 法による定性・定量分析による測定で行った。検体の前処理は比較的簡便に行え、準備時間を含め 2 時間以内に抽出できた。また HPLC での測定時間も 15 分以内であった。

生体では 5-ASA の多くが未変化体のまま糞中排泄されるが、20-30% は小腸または大腸から吸収され肝の N-acetyltransferase (NAT) により Ac-5-ASA に代謝、または腸上皮の NAT により Ac-5-ASA に代謝され吸収されたのち腎臓から排泄される。ごく少量の 5-ASA はそのまま腎排泄される³⁾。母体では、吸収された 5-ASA とその代謝産物の Ac-5-ASA は胎盤を透過し胎児に移行する。5-ASA 臍帯血 / 母体血比は 1 以下で Ac-5-ASA の臍帯血 / 母体血比は 1 以上と報告されており^{4, 5)}、本症例についても同様の結果であった。胎盤移行した 5-ASA は胎児での NAT の代謝を受け Ac-5-ASA として尿として羊水中へ排泄されるか、5-ASA のまま尿として羊水中へ排泄されると考えられる。N-アセチル化酵素の発達の特徴として出生時から生後 2 か月までは活性が低く、生後 6 か月で遺伝多型の差異が出現し、生後 1-4 年で成人活性値となることが報告されている⁶⁾。そのため新生児では成人に比べ 5-ASA 消失半減期が長くなる可能性が示唆される。本症例では初回採血時点で血中濃度が測定感度以下であったため正確な消失半減期は求められなかった。また、症状発現中での 5-ASA 血中濃度は測定感度以下であったための濃度に依存した副作用の可能性は低いと考えられた。一方、外国人の成人での Ac-5-ASA 血中消失半減期は 6 ~ 9 時間⁷⁾、日本人の成人では平均 5.8 時間⁸⁾、オランダ人の小児の 6-16 歳で平均 5.2 時間⁹⁾

と報告されており、本児では 6.9 時間とオランダの小児例の平均値と比べ少し長かった。

結語

HPLC による 5-ASA と Ac-5-ASA 血中濃度測定は、比較的な安価な溶離液を用いて満足いく感度および精度を持って可能であった。本症例の症状発現時には、児の 5-ASA 血中濃度は感度以下であった。

謝辞

HPLC 測定に関して、標準品の提供及び HPLC の分析においてご指導していただきましたキョーリン製薬ホールディングス株式会社に深謝いたします。

文献

- Allgayer H, Sonnenbichler J, Kruijs W, Paumgartner G. Determination of the pK values of 5-aminosalicylic acid and N-acetylaminosalicylic acid and comparison of the pH dependent lipid-water partition coefficients of sulphasalazine and its metabolites. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1457-1459.
- Nobilis M, Vybiralova Z, Sladkova K, Lisa M, Holcapek M, Kvetina J. High-performance liquid-chromatographic determination of 5-aminosalicylic acid and its metabolites in blood plasma. *J Chromatogr A* 2006;1119:299-308.

- 3) Bondesen S. Intestinal fate of 5-aminosalicylic acid: regional and systemic kinetic studies in relation to inflammatory bowel disease. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81 Suppl 2:1-28.
- 4) Ambrosius Christensen L, Rasmussen SN, Hansen SH, Bondesen S, Hvidberg EF. Salazosulfapyridine and metabolites in fetal and maternal body fluids with special reference to 5-aminosalicylic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:433-435.
- 5) Klotz U, Harings-Kaim A. Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1993;342: 618-619.
- 6) 佐地勉, 石川司朗, 越前宏俊, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010-2011年度合同研究班報告)小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2013; 2012:89-271.
- 7) Klotz U, Maier KE. Pharmacology and pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci* 1987;32: 46S-50S.
- 8) ペンタサ錠 第I相反復投与試験 一用法・用量追加時一. 医薬品インタビューフォーム日本標準商品分類番号 872399
- 9) Wiersma H, Escher JC, Dilger K, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:626-631.

小児の医薬品の誤飲防止のために —病院薬剤部の取り組み—

藤田 由香, 村上 綾子, 佐々木 みずえ, 山本 宏
四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部

Our Projects about preventing children from ingesting Medicines accidentally

Yuka Fujita, Ayako Murakami, Mizue Sasaki, Hiroshi Yamamoto
Department of Pharmacy, Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

小児による医薬品の誤飲事故防止のため、四国こどもとおとなの医療センターにて4ヵ月児健診を受診する保護者を対象として、薬剤師による誤飲防止のための情報提供を開始した。情報提供の後に、自宅における医薬品の有無と保管状況、医薬品の誤飲の危険性や誤飲時の相談先（日本中毒情報センター、小児救急電話相談）の認知度についてアンケート調査を行った。

調査期間中に得られた32名（1回あたり2.2名）のアンケート結果より、ほとんどの家庭に医薬品が存在するが、その割合に比較して、保管についての意識は低い傾向にあり、このことは、医薬品の誤飲時の危険についての認識が不十分であるためと考えられた。また、誤飲を含む小児の事故予防についての情報は、母子健康手帳や自治体の広報等で数多く提供されているにも関わらず、十分に周知されていないことが明らかとなった。

今回の取り組みは、少人数に対する対面式の情報提供であり、あわせてアンケートの依頼をすることにより、医薬品の誤飲時の危険性や保管方法について意識を高めることができたと考えられる。

緒言

日本中毒情報センターが収集した情報によると、5歳以下の小児の医薬品・医薬部外品（以下、医薬品等）の誤飲事故情報の件数は、平成18年以降増加傾向にある¹⁾。厚生労働省が実施している「家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告」によると、小児による誤飲事故の原因製品は、これまでたばこが1位であったが、平成25年度の調査において、初めて医薬品等がたばこを抜いて誤飲の原因製品の1位となった²⁾。これらのことをうけ、厚生労働省より医療機関及び薬局に対して、小児による医薬品誤飲事故の防止対策の徹底と、処方または調剤にあたっては以下の点について依頼がなされているところである^{3, 4)}。

- ①患者及び家族に対して家庭での医薬品の適切な保管及び管理について十分注意喚起すること。
 - ②誤飲事故が発生した場合の対処方法として日本中毒情報センター等の相談機関についての情報提供を行うこと。
- 従来より、四国こどもとおとなの医療センター（以下、当院）

薬剤部では誤飲防止策として、水剤ボトルのキャップに小児には開封しにくいカバーリング（糊エムアイケミカル）を採用している。今回、新たな取り組みとして、乳幼児をもつ保護者を対象に、医薬品の誤飲についての注意喚起と、保管方法についての情報提供を開始したので報告する。

対象と方法

平成27年8月より、当院の乳幼児健診センターで普通寺市の乳幼児健診を受診した保護者に対して、薬剤師による誤飲防止のための情報提供と、誤飲についてのアンケート調査を開始した。

小児の誤飲事故は、生後6ヵ月頃から増加することが明らかになっていることより²⁾、4ヵ月児の保護者を対象とした。

4ヵ月健診は、年間スケジュールに従い毎週月曜日に行われている。平成26年度の当院の4ヵ月健診受診者数は102名であり、年間100名（組）前後に対する情報提供を見込んでいる。

1回の情報提供は5分程度とし、内容は、誤飲の危険がある大きさ、誤飲しやすい医薬品の特徴と事故例、保管上の注意、誤飲時の相談先（日本中毒情報センター⁵⁾、小児救急電話相談⁶⁾）の紹介とした（図1）。

また、当院で採用している水剤キャップのカバーリングの操作方法的説明のほか、実際に誤飲の可能性のある大きさを実感していただくために、乳児の口の大きさに見立てた口径30mmの広口のペットボトルに子供用ブロック等を入れて持参している（図2）。


医薬品の誤飲については、薬理作用があるため、他の製品の誤飲に比べて病院を受診したり入院になる可能性が高く危険であること、小児は立てるようになると、ものによじ登って予想外に高いところにも手が届くことなど例を挙げて、医薬品は複数の方法を組み合わせて保管するように説明している。

医薬品以外についても、上記ペットボトルの他、トイレトペーパーの芯や、成人の親指と人差し指で輪を作った大きさ（およそ直径40mm）を例示し、この大きさを通るものは小児の手の届く所には置かないよう説明している。


誤飲防止の情報提供の後にアンケート調査を行った。アンケート項目は、家族構成、家庭での誤飲の経験の有無、

小児の口の大きさ

これに通る大きさのものは誤飲の危険があります。
身近なものをチェックしてみましょう。




乳児の口の大きさ
32mm (実物大)



3歳児の口の大きさ
39mm (実物大)

たとえば・・・


トイレットペーパーの芯
サランラップの芯
広口のペットボトルの口
を通るものは危険!



いろいろなお薬

お薬には、味付けされていたり、よいにおいがするものがあります。
色がきれいなものや、形がお菓子に似ているものもあります。

- 鉄剤
芳香、チェリー風味の橙色のシロップ
- 抗菌薬
芳香、ヨーグルト風味の白色の顆粒
- 消化性潰瘍治療薬
ストロベリー風味の口腔内崩壊錠
- 肝疾患治療薬
茶褐色の糖衣錠
- ビタミンD製剤
茶褐色透明の軟カプセル




ジュースやお菓子と間違えて誤飲する危険があります。
子供さんの興味をひくことも・・・

お薬の保管について

- ・ 子供さんの手の届かないところに保管しましょう。
- ・ 子供さんから見えないうちに保管しましょう。
- ・ 飲んだ後は放置せず、安全な場所に片付けましょう。
- ・ お菓子や食品と分けて保管しましょう。


6ヵ月頃からの1年間に誤飲事故が多く報告されています。
複数の方法を組み合わせて事故を予防しましょう。



公益財団法人 日本中毒情報センター (無料)

家庭用品、医薬品などによる急性の中毒がおきた場合に情報提供や相談が受けられます。

- 大阪中毒110番 (365日 24時間対応)
☎ 072-727-2499
- つくば中毒110番 (365日 9時～21時対応)
☎ 029-852-9999
- たばこ専用電話 (365日 24時間 テープによる情報提供)
☎ 072-726-9922



子どもの急な病気に困ったら、まずここ！
小児救急電話相談

8 0 0 0

休日、夜間の急な子供の病気について、小児科医師、看護師から症状に応じた適切な対処の仕方や、受診する病院等のアドバイスを受けられます。
全国同一の短縮番号(#8000)をプッシュすることにより、都道府県の相談窓口へ自動転送されます。
香川県 (19時～翌朝8時対応)

図1. 情報提供内容

誤飲の危険がある大きさ、誤飲しやすい医薬品の特徴と事故例、保管上の注意、誤飲時の相談先の紹介とした。

医薬品の有無と保管状況、医薬品の誤飲の危険と誤飲時の相談先についての認知度とした (図3)。

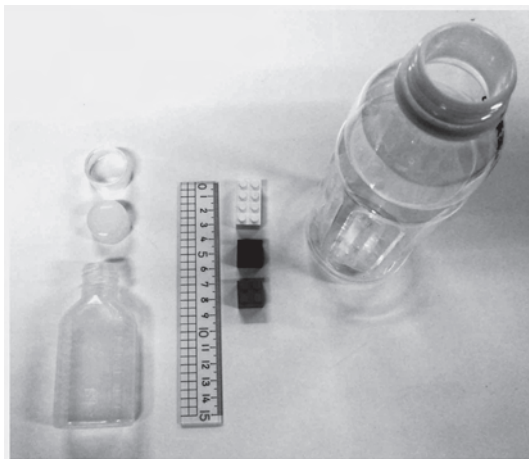


図2. 補助資料

(左) 当院で採用している水剤の誤飲防止のためのカバーリング。
(右・中央) 乳児の口の大きさに見立てた広口のペットボトル (口径 30 mm) と誤飲の危険のある大きさの例 (子供用ブロック)。

結果

平成27年8月から平成28年1月までの4ヵ月健診受診者は33名(32組)であり、1回あたりの受診者は平均2.2名であった。アンケートの回答数は32名、回収率は100%であった。アンケート結果を図4に示す。

32名のうち4名が、誤飲やヒヤリの経験が「ある」と回答した。32名のうち29名(90.6%)が家庭に処方薬もしくは市販薬があると回答し、ほとんどの家庭に医薬品があることが明らかとなった。

医薬品の保管に気をつけているとした回答者は、無回答の3名を除く29名のうち17名(58.6%)であった。


医薬品が誤飲の原因製品の上位であることについて「知っている」とした回答者は32名のうち9名(28.1%)であった。医薬品の誤飲の際の情報源となる相談先について知らない回答者は、32名のうち21名(65.6%)であった。

また、家族構成別に集計を行った結果を図5に示す。乳児健診を受診した小児が第1子もしくは第2子以降である回答者は、いずれも16名であった。

医薬品の保管で気を付けていることが「ある」とした回答者は、第1子(38.5%)に比較して第2子以降(75.0%)

乳幼児健診で来院された保護者の方へ

薬剤部よりアンケートのお願い



厚生労働省の平成25年度の調査により、家庭での子供さんの誤飲の原因製品として、医薬品が1位となりました。
 薬剤部では、ご家庭での医薬品の保管方法等について調査を行い、今後の事故防止の活動に役立てたいと考えております。ご自宅での医薬品の管理についてアンケートにご協力をお願いいたします。
 なお、ご回答いただいた内容につきましては、集計を行い、研究発表等に使用させていただきます場合があります。

*誤飲とは…食べ物以外のものを誤ってのみこんでしまうこと

記入日 平成 年 月 日

■ ご家族についておたずねします。

- ・ 何人家族ですか? [人]
- ・ 本日健診を受けられる子供さんの年齢 [歳 か月]
- ・ 家族構成に○をつけてください。
 [父・母・兄弟姉妹(歳 か月)・祖父・祖母・その他()]
- ・ このアンケートに回答いただいた方はどなたですか? []
- ・ 子供さん(ご兄弟を含めて)が誤飲した、もしくはヒヤリとしたことはありますか?
 [有・無]
 有の場合、年齢、原因製品、そのときの状況についてお書きください。
 []

裏面へ

1 / 2

■ ご自宅にあるお薬についておたずねします。

- ・ 病院で処方されたお薬 [有・無]
- ・ 薬局で購入されたお薬 [有・無]

有の場合、お薬の保管で気を付けていることはありますか?
 [有・無]


気を付けていること、工夫していることについてお書きください。
 []


- ・ お薬が誤飲の原因の上位であることについて [知っていた・知らなかった]
- ・ 誤飲など緊急時の相談先について [知っていた・知らなかった]

■ 本日の資料、アンケートの内容等について、ご意見やご感想がございましたらお書きください。
 []

ご協力ありがとうございました。
 アンケートは回収箱へお願いいたします。

ご質問等ございましたら
お気軽に声をおかけください。
水色の着衣が薬剤師です。




 四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部

2 / 2

図3. アンケート項目

家族構成、家庭での誤飲の経験の有無、医薬品の有無と保管状況、医薬品の誤飲の危険と誤飲時の相談先についての認知度とした。

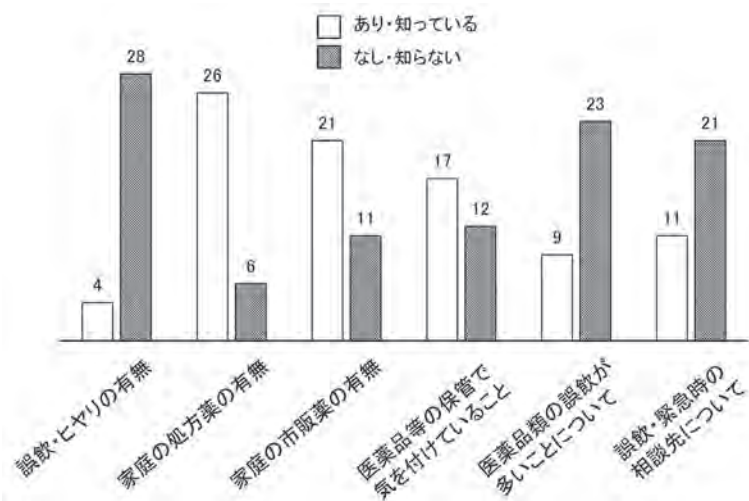


図4. アンケート集計結果

全32名(回収率100%)についての集計結果を示す。

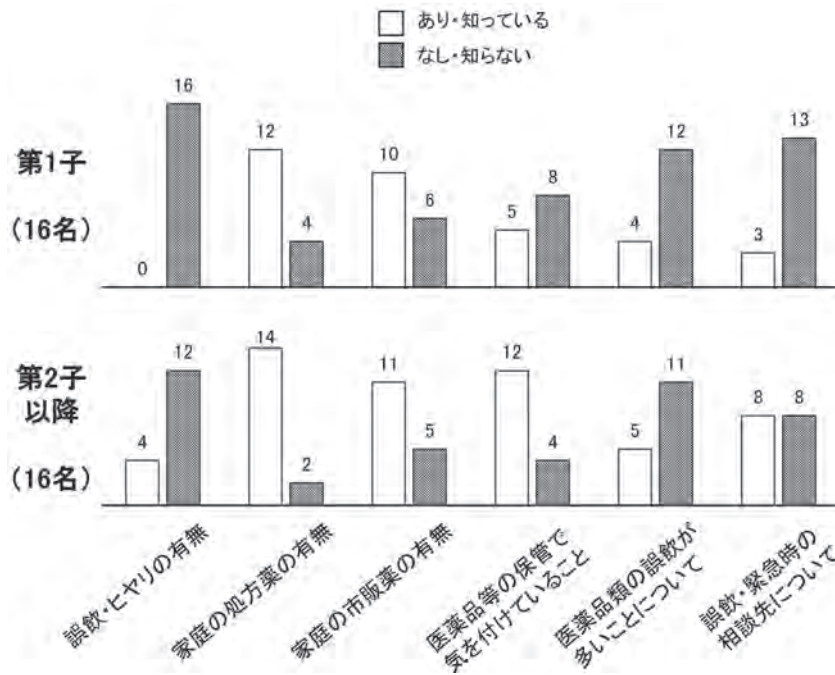


図5. 家族構成別アンケート集計結果

乳児健診を受診した小児が第1子もしくは第2子以降である回答者についての集計結果を示す。
 (上段) 第1子。 (下段) 第2子以降 (兄弟あり)。

表1. アンケート結果 (誤飲・ヒヤリ事例)

誤飲やヒヤリの経験が「ある」と回答した4名について示す。

項目	記載内容	医薬品等の保管で気を付けていること
誤飲・ヒヤリ事例あり 4名	薬を誤飲し、入院した (10ヵ月)	なし
	不明	あり
	ボタンをなめていた (1歳)	あり
	たばこをかじった (1歳)	あり

で割合が高かった。誤飲・緊急時の相談先について「知っている」とした回答者は、第1子 (18.8%) に比較して第2子以降 (50.0%) で割合が高かった。

アンケートのうち、誤飲のヒヤリ事例と、その家庭での医薬品等の保管について表1に示す。誤飲やヒヤリの経験が「ある」と回答した4名は、いずれも第2子以降の家庭であった。4名のうち、内容の記載があった3名は年長の兄弟での経験であり、うち1名は薬の誤飲により入院を要していた。

医薬品等の保管について表2に示す。保管で気を付けていることが「ある」と回答した17名のうち、保管場所について記載のあった回答者は16名であった。16名のうち、「薬箱」や「ケース」など特定の容器に保管していると回答した者は2名のみであり、多くは保管容器ではなく保管場所に気を遣っていることが明らかとなった。

考察

アンケート結果より、ほとんどの家庭に医薬品が存在するが、その割合に比較して、保管についての意識が低い傾向が明らかとなった。さらに、誤飲やヒヤリの経験がある家庭での医薬品等の保管に関する結果 (表1) より、薬の誤飲による入院の経験が、その後の意識の向上につながらなかったと考えられる事例が明らかとなった。このことは、医薬品の誤飲の危険性についての認識が不十分であることが関連していると考えられた。

医薬品の誤飲の際には家庭での迅速な対応も重要である。その際の情報源となる相談先について知らない保護者が多いことが明らかとなったことより、相談先については書面でも情報提供を行うこととした。

医薬品の保管方法及び、誤飲・緊急時の相談先についての認知度が、第2子以降の家庭で高かったことについて

表2. アンケート結果（医薬品保管方法）

保管で気を付けていることが「ある」と回答した者について記載内容を示す。

項目	記載内容
医薬品等の保管で 気を付けていることあり （容器の記載に <u>下線</u> を付した） 17名	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1か所にまとめて保管 ・ 子どもが入らない部屋に保管 ・ 手が届かないところに保管 ・ 子どもが開けにくい棚の中に保管 ・ 薬箱に入れ戸のついた棚に保管 ・ 引き出しに保管 ・ 高いところに保管 ・ 鍵を付けて保管 ・ 見えないところに保管 ・ ケースにいれて保管

は、年長の兄弟がいることにより、第1子の家庭に比べて、育児の経験や、事故防止を含む小児に関連する情報に触れる機会が多いことが考えられた。しかし、誤飲を含む小児の事故予防についての情報は、母子健康手帳や自治体の広報等で数多く提供されているにもかかわらず、アンケート結果から明らかであるように、十分に周知されているとは言い難い。

今回の取り組みは、少人数に対する情報提供であるため、対面する保護者の反応がみられ、最後にアンケートの依頼をすることにより、医薬品の誤飲時の危険性や、保管方法について意識を高めることができたと考えられる。実際に、情報提供中に頷く姿や、ペットボトルに入ったおもちゃを見て驚く姿が見られ、アンケートからも、「誤飲の危険がある大きさのものは片付けない」、「医薬品の保管に気を付けたい」などの感想が得られた。

医薬品の誤飲防止のための情報提供の内容については、誤飲の際に特に注意を要する医薬品として、薬理作用に基づき重篤な有害作用を発現する危険が高い向精神薬、降圧薬、糖尿病治療薬などが挙げられるが⁴⁾、乳幼児健診においては、不特定の対象への情報提供であること、一般の家庭で薬剤が薬効別に管理されているとは限らないことより、医薬品全般の保管上の注意にとどまった。

保管上の注意についても、アンケート結果と同様、「小児の手の届かないところ」等、保管場所についての一般的な注意喚起となった（図1）。これらの点については、今後の活動の課題としたい。

当院は小児救命救急センターに指定されており、24時間体制で患者の受け入れを行っている。平成26年度に「異物誤飲」「タバコ誤飲」のために当院を受診した小児（「疑い」を含む）はそれぞれ103名、25名であり、「異物誤飲」には医薬品の誤飲が10名含まれていた。薬剤師も当直体制により院内に常駐している。医薬品や薬品を含む家庭用品の誤飲時には、多くの医師が日本中毒情報センター等の情報を参照して対応していたが、薬剤部内で行った調査によると、薬剤師18名のうち少なくとも半数が、医薬品の誤飲（誤投与を含む）について、被疑薬の鑑別、該当医薬品の極量や対処方法などについて、院内のみならず外線

電話等でも問い合わせをうけたり、誤飲発生についての情報を得た経験があると回答した。薬剤部の日常業務においても、医薬品の誤飲に接する機会は少なくない。また、誤飲事故は午後6時以降に発生件数が増加する傾向がみられることより^{1, 2)}、夜間に問い合わせをうける可能性が高いほか、誤飲の原因となる医薬品は多様であり予測が難しいことから、事故予防の活動とともに、日頃より中毒発生時の情報収集の方法を習得し、情報共有を行っておく必要性が感じられた。さらに、医薬品の誤飲による受診、入院事例に対して再発防止のための指導を行うことも病院薬剤師として果たせる役割ではないかと考えられる。

近年の小児の医薬品の誤飲の増加をうけ、平成27年12月に消費者安全調査委員会により、小児による医薬品誤飲事故についての報告書に、厚生労働大臣に対するチャイルドレジスタンス包装容器の導入についての提言が盛り込まれた¹⁾。

この提言は新聞やテレビで報道され、改めて医薬品が小児の誤飲の原因の1位であることが広く周知されることとなった。

誤飲事故を起こした小児の10%は2回以上繰り返すという研究結果もあり⁷⁾、予防と再発防止の重要性が実感される。誤飲の多くは家庭で発生しており、保護者に対する医薬品の誤飲についての注意喚起や保管についての継続的な情報提供は、事故防止のために有効であると考えられる。

今後、この活動を通して、事故防止のための効果的な情報提供の方法や、誤飲防止に有効なツールの開発につなげていきたいと考えている。

文献

- 1) 「消費者安全法第23条第1項の規定に基づく事故等原因調査報告書 子供による医薬品誤飲事故」消費者安全調査委員会. 平成27年12月18日.
- 2) 「平成25年度家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告」厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室. 平成27年3月31日.
- 3) 「医薬品等の誤飲防止対策の徹底について」医政総発0104第1号・薬食総発0104第2号・薬食安発

- 0104 第1号. 平成25年1月4日.
- 4) 「子どもによる医薬品誤飲事故の防止対策の徹底について」医政総発1224第3号・薬食総発1224第1号・薬食安発1224第2号. 平成26年12月24日.
- 5) 公益財団法人 日本中毒情報センターウェブサイト
2014.
<http://www.j-poison-ic.or.jp> (閲覧日: 2016年6月28日)
- 6) 厚生労働省ウェブサイト2016.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/tp1010-3.html>
(閲覧日: 2016年6月28日)
- 7) 藤本靖, 木下博子. 「誤飲 (特集 小児救急の初期対応—急病と事故— 救急外来で見られる事故関連疾患)」, 小児科臨床 2000;53:2238-2244.

当院アレルギー科初診患者のステロイド外用薬に対する意識と知識

河口 恵美^{1,2)}, 吉田 幸一²⁾, 森川 和彦¹⁾, 大村 葉²⁾, 松下 祥子²⁾, 佐々木 真利²⁾,
古川 真弓²⁾, 三浦 大¹⁾, 赤澤 晃²⁾

1) 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター, 2) 東京都立小児総合医療センター アレルギー科

Parental Knowledge and Attitude toward the use of topical Corticosteroids among children

Emi Kawaguchi^{1,2)}, Koichi Yoshida²⁾, Yoshihiko Morikawa¹⁾, Yo Omura²⁾, Shoko Matsushita²⁾, Mari Sasaki²⁾, Mayumi Furukawa²⁾,
Masaru Miura¹⁾, Akira Akasawa²⁾

1) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

2) Department of Allergy, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

要旨

【背景・目的】小児アトピー性皮膚炎（以下、AD）治療においてステロイド外用薬は薬物療法の中心的薬剤であるが、AD患者の保護者が使用に関して不安を抱えていることや、副作用について正しく理解していないことが原因で治療が奏功しないという報告が散見される。今回、アレルギー専門外来を受診した初診患者の保護者のステロイド外用薬に対するイメージ、ステロイド外用薬の副作用の理解度、自己中断歴の頻度とその理由を調査した。

【方法・対象】2014年8月1日～2015年7月31日に東京都立小児総合医療センターのアレルギー科を受診した初診患者の問診票を後方視的に調査し、自由記載欄をテキスト分析した。

【結果】全初診患者は527人のうち、問診票がない145人、テキスト欄に記載がない171人、ADの診断の既往も自己申告での湿疹もない22人を除外し、189人（年齢中央値3.4歳（四分位範囲1.6-6.4歳）、男児60.3%）が解析対象となった。

ステロイド外用薬のイメージについて、頻度が30%以上の回答としては、「効果がある」、「使い方が重要」、「使わないほうがよい」があり、少数ではあるが「依存する」、「根本的な治療ではない」、「使いたくない」、「蓄積する」といった回答もみられた。

ステロイド外用薬の副作用について、「皮膚の菲薄化」や「多毛」など正しい副作用が挙げられる一方で、適切な使用方法では基本的にはみられない副作用の回答もみられ、54.5%の人が何らかの間違った副作用をあげていた。

ステロイド外用薬を自己中断した事があるのは45.5%であり、「全身の副作用」を挙げた人と、「根本的な治療ではない」と回答した人に自己中断歴が多かった。

【結論】ステロイド外用薬に対して、多様なイメージを持ち、副作用について誤解していた人が半数以上にみられた。ステロイド外用療法の実施には、正しい疾患と薬の知識の指導のみならず、多職種による適切な指導を進めていくことが重要である。

緒言

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする慢性炎症性疾患で、角層の皮膚バリア機能障害が発症・悪化の一因と考えられている¹⁻⁵⁾。バリア機能が低下、破綻した角層から様々な刺激因子、アレルゲンが侵入し、Th2細胞を主体とするアレルギー性炎症反応が惹起されることで慢性の皮膚炎像を呈する^{1,6-9)}。ADの治療は、原因・悪化因子の検索と対策、皮膚機能異常の補正（スキンケア）に加えて適切な薬物療法を行うことであり¹⁾、小児では、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏、保湿剤、経口の抗ヒスタミン薬が使用可能であり、ステロイド外用薬はその中心的薬剤である。

その一方で、半数以上の小児AD患者の保護者が使用に対して不安を抱えているというアンケート調査や、疾患や副作用について正しく理解していないことが原因で、治療が奏功しないという報告がある¹⁰⁻¹²⁾。不適切な外用療法が招く治療不成功は、患児の苦痛を取り除くことができないだけでなく、ステロイド外用薬に対するさらなる不信感の原因となりうる¹³⁾。日常診療においても、保護者がステロイド外用薬への抵抗感を訴えることは少なくない。本邦において、ステロイド外用薬に対する患者の意識や知識の具体的な内容を調査した研究は少ない。

本研究の目的は、アレルギー科専門外来を受診した初診患者の保護者のステロイド外用薬に対するイメージ、ステロイド外用薬の作用・副作用の理解度、自己中断の頻度とその理由を明らかにし、それぞれの要因と自己中断歴との関連について検討を行うことである。

対象と方法

・デザイン・セッティング・対象

本研究では東京都立小児総合医療センター（以下、当院）アレルギー科に2014年8月1日～2015年7月31日に受診した初診患者を対象とし、初診時までに予め保護者に郵送して、記載された問診票の内容を後方視的に調査した。問診票の記載のない例、テキスト欄に記載がない例、ADの診断や疑いの既往、自己申告での湿疹のない例については解析対象から除外した。

表 1. 当院で使用している問診票の構成

共通	自宅環境、ペットの飼育、生活習慣、家族の喫煙、アレルギーの家族歴
気管支喘息	最近の症状、喘息の診断、セルフケア、入院歴 ステロイド吸入薬の開始時期、自己中断歴、イメージ、副作用
アトピー性皮膚炎	診断の有無、現在の皮膚症状 スキンケア(入浴の頻度や方法、ぬり薬の頻度) ステロイド外用薬の自己中断歴、イメージ、副作用
食物アレルギー	症状誘発歴、現在の摂取状況

・ 問診票

問診票は、「共通（患者背景や生活歴など）」、「気管支喘息」、「アトピー性皮膚炎」、「食物アレルギー」の4部構成で疾患ごとに特化したものである。問診票は、初診予約時に保護者に郵送され、保護者が該当する疾患について受診までに記載している。(表1)

本研究では問診票のうち、患者の背景となる共通項目とADに対する次の質問に対する自由記載欄の回答内容を検討した。

①ステロイド外用薬の中断歴とその理由：これまでに処方されたステロイド外用薬(ぬりぐすり)を本人や家族の判断だけで使わなかったり途中で中止したことはありますか？ その理由をお書きください。

②ステロイド外用薬のイメージ：ステロイド外用薬に対して、あなたはどのようなイメージをお持ちですか？

③ステロイド外用薬の副作用：ステロイド外用薬の副作用で知っているものがあればお書きください。

・ 定義

ステロイド外用薬の正しい副作用：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2015¹⁾を参考に、以下のものをステロイド外用薬による正しい副作用とし、それ以外を間違った副作用とした。

瘡瘡様皮疹(毛囊炎と酒皰を含む)、眼瞼および口囲皮膚炎、表皮真皮の萎縮、皮膚の脆弱性、創傷治癒遅延、臀部肉芽腫、紫斑、毛細血管拡張と紅斑、皮膚線条、色素脱失、多毛症、皮膚糸状菌感染の隠蔽あるいは増悪、二次感染あるいは存在する感染の増悪、接触性皮膚炎。

・ 統計的事項

対象者の背景因子については、連続変数については中央値(四分位範囲)、質的変数は割合で示した。患者背景や生活歴については探索的に解析し、自由記載欄に関してはテキスト分析した。自己中断歴と副作用に対する理解およびステロイド外用薬のイメージの関連にはカイ2乗検定あるいはFisherの直接検定で評価した。自己中断の有無と関連する因子に関して、性別、初診時の年齢、副作用に対する理解とステロイド外用薬のイメージに関して有意確率が5%未満だった項目をそれぞれモデルに入れたロジスティック回帰による調整解析を行った。両側検定で有意確率5%を有意とした。いずれの解析においても、探索的な解析のため

多重性は考慮しなかった。テキスト分析に関しては、項目ごとに記載のある患者の分析を行った。カテゴリ作成方法は、主に頻度ベースで行った。すべてのキーワードに目を通し、カテゴリ再編成を行うことで、より適切な分析結果を得るよう努めた。統計解析にはIBM SPSS Statistics Version24(IBM Corp, Armonk, NY, USA)を、テキスト分析にはIBM SPSS Text Analysis for Surveys 4.0.1(IBM Corp, Armonk, NY, USA)を用いた。

・ 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、当院の倫理委員会の承認を得て行った。(承認番号 H28b-3)

研究に対するインフォームドコンセントの手続きに関しては、オプトアウトにより実施した。

結果

・ 対象患者

全初診患者は527人で、問診票がない145人、テキスト欄に記載がない171人、ADの診断や疑いの既往かつ自己申告での湿疹のない22人を除外した、189人が解析対象となった。

初診時年齢は、中央値が3.4歳(四分位範囲1.6~6.4歳)、男児114人(60.3%)だった。ADの診断に関して、「診断された」が104人(55.0%)、「アトピーの疑いとまでは言われた」が44人(23.3%)で、診断と疑いを合わせると78.3%であった。ADの診断(もしくは疑われた)時の年齢の中央値は7.2か月(四分位範囲5.0~14.4か月、n=122)であった。父親と母親のアレルギー既往歴は、ADがそれぞれ24.9%、26.5%、気管支喘息が18.0%、19.6%、食物アレルギーが13.3%、13.2%であった(表2)。

・ ステロイド外用薬のイメージについて(図1-1)

ステロイド外用薬のイメージについて頻度が高い回答としては、「効果がある」が39.7%、「使い方が重要」が39.2%、「使わない方がよい」が33.3%、「怖い・不安」が19.6%であった。その他の否定的な注目すべき項目として「依存する」が14.8%、「根本的な治療ではない」や「使いたくない」が5.8%、「蓄積する」が2.6%でみられた。

・ ステロイド外用薬の副作用の知識について(図1-2)

ステロイド外用薬の副作用の知識について皮膚の変化に

表 2. 患者背景

対象人数	189人	
年齢中央値（四分位範囲）	3.4歳	(1.6~6.4歳)
性別 男児	114人	(60.3%)
ADの診断		
診断された	104人	(55.0%)
疑いとまでは言われた	44人	(23.3%)
診断されていない	33人	(17.5%)
不明	8人	(4.2%)
AD診断時の年齢中央値（四分位範囲）	7.2か月	(5.0~14.4か月)
アレルギーの家族歴		
アトピー性皮膚炎	父	47人 (24.9%)
	母	50人 (26.5%)
気管支喘息	父	34人 (18.0%)
	母	37人 (19.6%)
食物アレルギー	父	25人 (13.2%)
	母	25人 (13.2%)

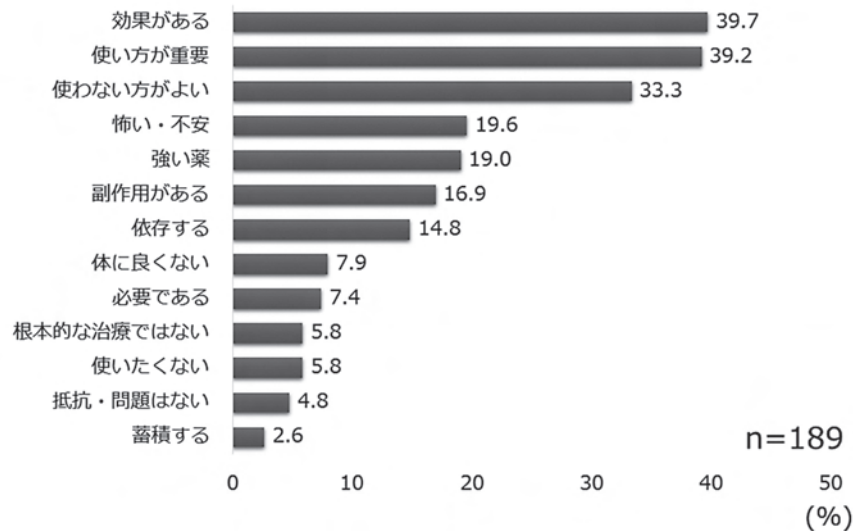


図 1-1. ステロイド外用薬のイメージについてのテキスト分析結果

関する回答が多く、正しい副作用を回答した人は、「皮膚の菲薄化」が28.6%、「多毛」が10.1%、「皮膚の脱色」が3.2%、「ざ瘡」が1.6%であった。一方で、間違った副作用として皮膚の肥厚や皮膚の硬化など「皮膚の変化」が19.0%、「皮膚の色素沈着」が13.8%、「皮膚の色調変化」が6.9%であった。さらに、ムーンフェイスや易感染性などのステロイド薬の全身投与によっておこると考えられる「全身性の副作用」は9.5%であった。その他、「リバウンド・悪化」、「依存する」、「治癒力の低下」や「蓄積」など、適切な使用方法では基本的にはみられない副作用の回答もみられた。間違った副作用を一つ以上あげた人は54.5%であった。

・ステロイド外用薬の中断歴とその理由について

86人(45.5%)が処方されたステロイド外用薬を家族の判断で中止したことがあった。ステロイド外用薬中断の理由

をテキスト分析したものを、図 1-3 に示す。その理由としては、「改善した」と「不安」が同数で33.7%と最も多く、保護者以外の親族やインターネットなどの「周りの影響」や「塗布をやめると悪化する」が15.1%、「副作用」が12.8%と続いた。

テキスト分析を行った結果をもとに、自己中断歴とステロイド外用薬のイメージ、自己中断歴とステロイド外用薬の副作用の関連について検討した。ステロイド外用薬のイメージに関する項目と自己中断歴に関しては「根本的な治療ではない」と回答している人の割合が高かった ($p = 0.019$)。またステロイド外用薬の副作用に関する項目に関しては、「全身性の副作用」をあげた人で自己中断歴が高かった ($p = 0.027$)。

これらをもとに、自己中断歴の有無と関連する因子に関して調整解析を行ったところ、「全身の副作用」をあげた人と、

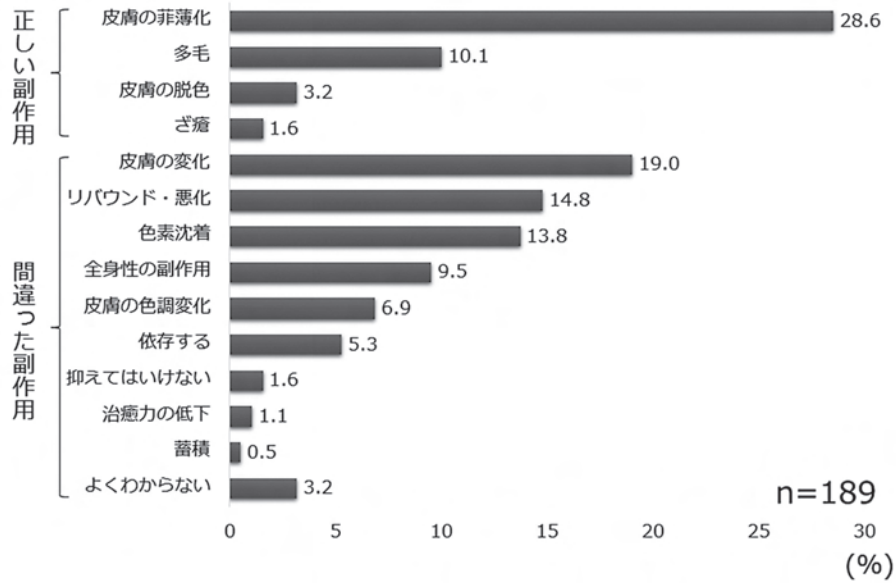


図 1-2. ステロイド外用薬の副作用についてのテキスト分析結果

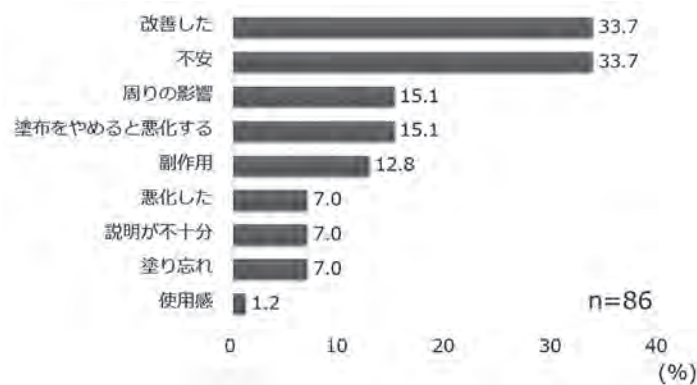


図 1-3. ステロイド外用薬の中止理由についてのテキスト分析結果

表 3. ステロイド外用薬の自己中断歴と関連する因子について
年齢と初診時の年齢でそれぞれロジスティック回帰分析を行った。

	非調整オッズ比* (95%信頼区間)	有意確率	調整オッズ比† (95%信頼区間)	有意確率
全身の副作用	3.21 (1.09-9.41)	0.027	3.20 (1.08-9.46)	0.035
根本的な治療ではない	5.44 (1.14-25.9)	0.019	6.76 (1.39-32.8)	0.018

*カイニ乗検定 †ロジスティック回帰

「根本的な治療ではない」と回答した人で自己中断歴との関連を認めた (表 3)。

考察

当院アレルギー専門外来を受診した湿疹をもつ子供の保護者は、ステロイド外用薬のイメージに関して多様なイメージを抱いており、約半数にあたる 54.5%の保護者はステロイド外用薬の副作用について誤解していた。そしてステロイド外用薬は「根本的な治療ではない」と考えている人とステロイ

ド外用薬とステロイドの全身投与による副作用を誤って認識している人が、これまで自己判断でステロイド外用薬の使用を中止していることが多いことがわかった。

今回、ステロイド外用薬の自己中断歴は約 45%に認め、その理由としては「不安」が約 3 割を占めた。Kojima らの報告によると、小児の AD 患者の保護者に対するアンケート調査において自己中断歴は特にステロイド忌避患者の保護者で 57.7%に認めている¹¹⁾。また欧州では、AD 患者の 24 ~ 58%に自己中断歴があると報告されている^{10,14,15)}。海外

におけるAD患者とその保護者に対する、ステロイド外用薬のイメージに関するアンケート調査でも、半数以上がステロイド外用薬に対して不安を感じていた^{10,14,15}。ステロイド忌避患者のリスク因子としては、アドヒアランス不良な人や副作用を経験した人、受診医療機関を頻回に変更している人との報告があるが¹¹、ステロイド外用薬の間違った知識やイメージと自己中断歴との関連が調査されている研究はない。本研究により、忌避とまではいかないまでも自己中断歴のある患者の間違った副作用やイメージが明らかになり、今後の診療に有用と思われた。

ステロイド外用薬の副作用として、特に全身性の副作用をあげた保護者に自己中断歴が多い結果であった。本邦のみならず全身性の副作用を心配する患者が一定数存在していることがわかる。ステロイド外用薬の副作用に関する各国の選択式のアンケート調査においても、皮膚の菲薄化など正しい副作用を回答する人が多い一方で^{15~18}、イギリスのAD患者もしくはその両親に行った調査では10%が全身性の副作用を心配していた¹⁵。さらに、香港では中等症から重症のADの子供をもつ親の33%がステロイド外用薬による体重増加不良や知能指数の低下を心配している人がいると報告している¹⁶。これらの報告では自己中断歴や治療成功の有無との関連は検討されていないが、本研究の結果から、特に全身性の副作用をあげる保護者とステロイド外用薬の正しい知識を共有することで、治療を完遂できる可能性があると考えられる。

ステロイド外用薬のイメージについて、「根本的な治療ではない」と回答した保護者で特に自己中断歴が多かったが、これらの患者に対しては、より踏み込んだ治療法の説明や不安を解消するような説明をする必要があると考える。本邦におけるAD患者や保護者に対してのステロイド外用薬に関するアンケート調査では、副作用や合併症、不適切な治療について、医師が十分に説明したと思っているにもかかわらず、十分に説明を受けていないと感じているとの報告がある^{19,20}。中でも、不適切な治療やステロイドに対する不安を解消する説明は患者側に浸透しにくい指導であると記載されている¹⁹。これより、ADの診療の診療上、患者に伝わるような丁寧な説明、適切な指導が、重要な側面を占めていると言える。医師だけでなく、看護師・薬剤師など多職種が連携しながら、患者・保護者の考えを共有し繰り返し説明することで、AD治療の成功につながることを期待される。

本研究の限界としては、1) 単一の小児専門医療施設での研究であり重症患者の割合が高いと予想されること、2) ステロイド忌避患者は当院を自ら受診することはないため、そのようなより強い意志を持っている保護者のイメージや知識に関して抽出が不十分であること、3) 後方視的な研究でありADの重症度やステロイド使用歴などの詳細な情報との関連の評価ができていないことがあげられる。しかし、小児専門医療施設へ紹介される保護者の意識や知識をテキスト形式で調査できたことにより、選択式ではわかり得ない回答も得ることができたと考えられる。

結語

アレルギー専門病院の初診患者の保護者は、ステロイド外用薬に対して多様なイメージをもち、正しい副作用について誤解していることも少なくなかった。特に、全身性の副作用をあげた人と「根本的な治療ではない」と回答した人で自己中断歴が多かった。適切なステロイド外用療法の実施には、疾患に対する正しい知識とステロイド外用薬の正しい副作用の知識の指導のみならず、多職種がかかわり患者及び保護者の考えを共有することで治療を完遂できる可能性があると考えられる。

謝辞

本稿を記載するにあたり開示すべき利益相反はありません。本稿の要旨は第42回日本小児臨床薬理学会(2015年、熊本)で発表いたしました。

参考文献

- 1) 一般社団法人日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 2015.
- 2) Irvine AD, McLean WH & Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-1327.
- 3) Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010;22:125-137.
- 4) Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-2324.
- 5) Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
- 6) Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994;102:128-137.
- 7) Bieber, T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-1494.
- 8) Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673-680.
- 9) Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008;24:71-87.
- 10) Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011;165:808-814.
- 11) Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, et al. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children

- with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013;30:29-35.
- 12) Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:193-200.
- 13) 森澤豊. 【小児のアレルギー Q&A- ガイドラインと日常診療を結ぶ知恵袋 -】アトピー性皮膚炎 ステロイド忌避とアトピービジネス. *小児科学レクチャー* 2012;2:496-500.
- 14) Gustavsen HE, Gjersvik P. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic dermatitis in a semirural area of Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:168.
- 15) Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-936.
- 16) Hon KL, Kam WY, Leung TF, et al. Steroid fears in children with eczema. *Acta Paediatr* 2006;95:1451-1455.
- 17) Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. *Ann Dermatol* 2015;27:499-506.
- 18) Smith SD, Hong E, Fearn S, Blaszczyński A, Fischer G. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups. *Australas J Dermatol* 2010;51:168-174.
- 19) 金子栄, 各務竹康, 澄川靖之, 大原直樹, 秀道広, 森田栄伸. アトピー性皮膚炎患者指導に関する医師および患者を対象としたアンケート調査: 両者間で見られた認識の相違. *日本皮膚科学会雑誌* 2013;123:2091-2097.
- 20) 丸市ひろみ, 高口有香子, 近沢八千代, 高橋眞智子, 清水正之. アトピー性皮膚炎患者のステロイド外用に対する受け止め方とその対応 患者の求める説明とその理解度. *臨床と研究* 1999;76:1822-1823.

園や学校におけるエピペン[®]対応研修の取り組み近藤 佳代子¹⁾, 増田 進²⁾

- 1) 社会医療法人財団新和会八千代病院 薬剤部
2) 南医療生活協同組合総合病院南生協病院 小児科

The corresponding training efforts of Epipen[®] for the Preschool and Elementary SchoolKayoko Kondo¹⁾, Susumu Masuda²⁾

- 1) Social Medical Corporation the Foundation SHINWAKAI YACHIYO Hospital, Department of pharmacy
2) Minami Medical Cooperative Minamiseikyō Hospital, Department of pediatrics

要旨

エピペン[®]が処方された小児が通園、通学する施設および市教職員を対象に、アナフィラキシーおよびエピペン[®]対応についての研修会を行っている。

参加者より得たアンケートの回答から、医薬品を注射する行為に少なからず不安を感じており、ロールプレイ研修において役割分担の重要性が判明した。このような研修においては、薬剤師の薬学的知識を生かした教育、実践的な指導が重要であると考えられる。

緒言

即時型食物アレルギーを有する小児は近年増加傾向にあり¹⁾、特に低年齢児での有病率が高いため、園・学校においてエピペン[®]を患者本人に代わり医療従事者ではない職員が注射しなくてはならないことがある(図1)。

そのためエピペン[®]が処方された小児が通園、通学する施設および市教職員を対象に当院小児科アレルギー専門医師、小児薬物療法認定薬剤師、看護師が施設に個別訪問し、アナフィラキシーおよびエピペン[®]対応についての研修会を行っている。研修会は医療従事者から一方的に講演を聞くだけでなく、施設職員が自らロールプレイのシナリオを作成するという職員主動型であり、最終的には各施設独自のマニュアル作成ができることを目標にしている。その研修での薬剤師の関わりの紹介と、参加した職員からのアンケートによる調査を行い、医療機関と行政が共同で行う研修の効果や、これからの改善点などの検討を報告する。

対象と方法

当院小児科にてエピペン[®]が処方になった小児が通う当院周辺の市町村の園・学校を対象に、通園通学中にエピペン[®]を施設に保管し、職員による対応が可能かどうか保護者から確認してもらう。施設より同意が得られた場合、保護者より職員対象に研修が必要かどうか確認してもらい、依頼があった施設を訪問の対象としている。また安城市教育センター主催の研修会で市内の園・学校職員を対象に行われているアナフィラキシーとエピペン[®]集合研修に訪問し講演している。

研修会終了後に、アナフィラキシーやエピペン[®]の講義とロールプレイ、シナリオ作りに関して参加職員より無記名の複数記述式アンケート(図2)を用い、意見を聴取することにより、薬剤師が関わることの評価と、研修の効果、今後の改善点などを調査した。

結果

I 研修の内容

施設訪問は小児科アレルギー専門医1名、小児薬物療法認定薬剤師1名、看護師1~2名で授業などが終わった午後から2時間の予定で行っている。各職種で分担し、医師からは食物アレルギーによるアナフィラキシーの病態について、薬剤師からはエピペン[®]について、使用方法や注意点について、看護師からは緊急時対応のロールプレイについて講義を行う。

講義は当院で作成したエピペン[®]使用時の注意点をまと

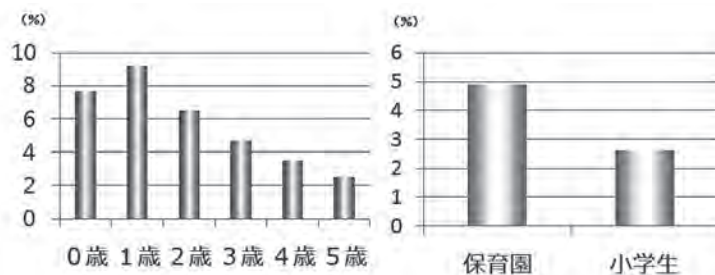


図1. 食物アレルギー有病率比較 (年齢別, 園・学校別)
保育所におけるアレルギー対応ガイドライン; 厚生労働省; 平成23年

エピペンの使い方

管理 ●エピペンの保管は常温(15~30℃)で ●日光のあたる場所や冷蔵庫内に置かない

- 1 注射ができる体勢を整えます(仰向けに寝かせる)
 - 携帯用ケースからエピペンを取り出す
- 2 オレンジ色の部分を下にして、親指を人差し指に付けたまま、はじめから引き手でグーで握る
- 3 注射の部位を決めてから青色の安全キャップを引き抜く
 - 大きく深呼吸をして、以後の操作は、力まずあわてないで、子どもに「今からエピペンを打つよ!じっとしててね!」と声をかける
 - 助動する(抑える)人への合図にもなる
 - 実際のエピペンは練習用と違って、「カチッ」という音と内部のバネの反動があり、児は痛がります 注射時すぐ抜かない
- 4 エピペンを太ももの前外側に、皮膚に垂直になるように軽く当てる
 - 先端を「カチッ」と音がするまで強く押し付ける
 - 太ももに押し付けたまま5秒数える
- 5 エピペンを太ももから離し、オレンジ色のカバーが伸びているか確認
 - 伸びていなければ⑥に返る
- 6 注射した部分を軽くもむ
 - (注射した時間を記録する)
 - (注射後の症状をよく観察する)
- 7 使用済みのエピペンはケースに戻し、救急隊が保護者に渡し、診療機関が回収、使用後は蓋が開まらない

注射するときの体勢とその例

- 注射する人と助動する人同士がぶつからないようにし、助動する人は足の付け根と膝を抑える
- エピペンを持つ腕が無理なく動かせるように、子どもの右足が左足を覆ぶ

①子どもの横にいます ②子どもに向かいあうとき

注射の部位

- 足の付け根と膝の真ん中で、斜め外側に注射
- 衣服の上から注射できるが、ポケットの上は避ける
- 衣服の上は滑りやすいので、皮膚に垂直に当てる

図4. エピペン®に関するパンフレット

アレルギー症状の一覧表とアレルギー症状の重症度と対応法

※アレルギー症状はアレルギー反応の1つであり、必ずしもアレルギー反応を示すものではありません。

その子に出現しやすい症状にあらかじめマーキングしておきましょう。また実際にみられた症状に印を付けましょう。

アレルギー症状 (発生頻度)	軽症	中等症	重症
皮膚の症状(92%)	歩行できる いつもと容様に会話できる	日常生活に支障が出る 呼びかけに応答する(こちらを見る)	症状が強くて辛いので 返事をしない
顔面・目・口の症状(98%)	目のかゆみや赤み 目のかゆみや赤み、まぶたの腫れ 口の中心の腫れ、唇の腫れ くしゃみ、鼻水、鼻づまり	顔全体の腫れ まぶたの腫れ 口の中心の腫れ、唇の腫れ くしゃみ、鼻水、鼻づまり	顔全体の腫れ 強く腫れて目が開かない
消化器の症状(91%)	嘔吐、下痢	嘔吐、下痢	嘔吐、下痢
呼吸器の症状(93%)	せき、かたん	せき、かたん	せき、かたん
全身の症状(11%)	意識不明	意識不明	意識不明

重症の赤字は数値にも記載

軽症が1つでもあったら
●目の赤みや腫れが出たら
●口の中の腫れが出たら
●嘔吐したら、誤嚥しないように体と顔を横に向ける
●3~5分ごとに症状を観察し(15~30分)、改善がない場合は医療機関を受診
●5分ごとに症状を観察し(30分~1時間)、改善がない場合は医療機関を受診
●重症の症状が1つでもみられたら、エピペンを使用、重症の対応

中等症が1つでもあったら
●軽症の対応に加え、内服薬を飲ませ、エピペンを準備、医療機関を搬送
●嘔吐したら、誤嚥しないように体と顔を横に向ける
●3~5分ごとに症状を観察し(15~30分)、改善がない場合は医療機関を受診
●重症の症状が1つでもみられたら、エピペンを使用、重症の対応

重症が1つでもあったら
●ただちにエピペンを使用し、救急搬送、可能な限り内服薬
●エピペン使用後3分ごとに症状を観察
●中等症の対応に加え、搬送の場で安静を促す、立たせたり抱っこしない
●くっついていたら、仰向けで下肢を15~30cm高く
●ゼーゼーする声しい呼吸で、意識があるなら、背中や肩に布団などを当てる
●10~15分後に症状の改善がない場合、エピペンが2本あれば、さらに使用し
●ショックに陥り心拍数低下(60回/分以下)、呼吸停止、心停止のときには心肺蘇生が必要

図5. エピペン®に関するパンフレット

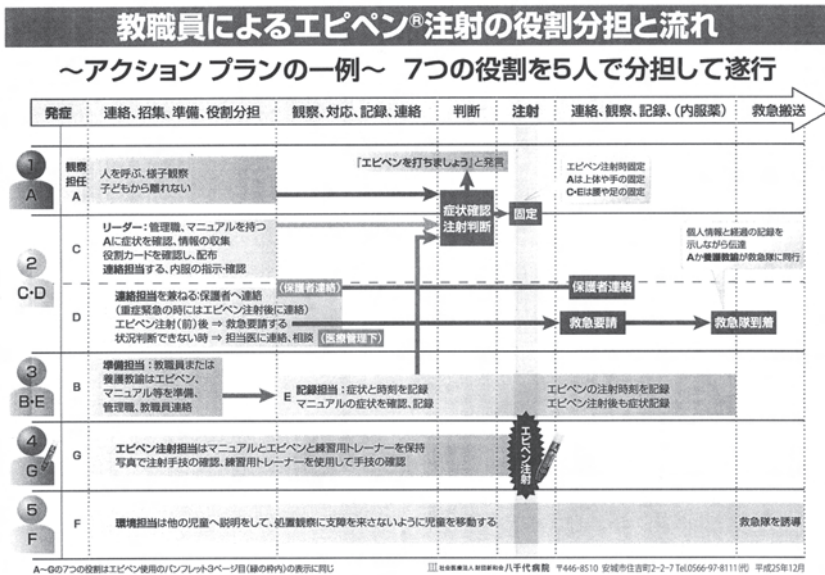


図6. ロールプレイに関するパンフレット

アナフィラキシー模擬練習 簡易版

アナフィラキシーとエビペンの研修会において実施する、教職員による模擬練習の簡単なシナリオを作成しました。スムーズに模擬練習を実施できるようにするための提案です。役割を作ると覚えることに気をとられるので、アドリブがよいですね。子ども役の様子と担任や管理職との会話を中心に、模擬練習や管理職が観察内容の指示をします。毎はその様子を観察しながら、何をするかという考えながら行動するといふです。観察内容や確認や指示を声に出して情報を共有し、受ける側の人にも声を出して確認しましょう。人数が揃えば、同時に記録をすることも大切です。

平成27年6月6日 八千代病院 小児科 増田 進

キャスト	担当職種
・ アナフィラキシー症状の子ども役	： 教員、保育士
・ 子どもに寄り添い、様子を観察	： 担任
・ 全体をまとめるリーダー、観察、指示を出す：管理職	
・ アナフィラキシー対応の薬品と備品確保、マニュアルや記録用紙の準備、様子を観察	： 養護教諭、教員、保育士、看護師
アナフィラキシー対応内容の記録（記録専門者が理想、職員が少なければ担任が記録できる）	
・ エビペン注射担当	： 教員、保育士、養護教諭、看護師
・ 他の子どもの対応、救急隊誘導	： 教員、保育士
・ 保護者や救急隊	： 教員、保育士

模擬練習内容（_____は症状を示す）

発症 教室で、昼食直後に発症する。顔面に赤みやかゆみ、咳あり。（後で嘔吐ありと判明）

初期・連絡 担任が症状を認識して、隣の教室の担任に来てもらい、職員室に内線でも連絡する。全職員には校内（園内）放送を活用する。暗号「〇〇でエビペン」などがあると良い。担任は子どもの様子を聞く、観察する。咳があるので移動しない。

到着・準備・役割分担 職員が集まる。リーダーは担任から情報を確認し、指示をする。薬と道具の確認、役割分担を指示・確認する。

観察・対応 子どもの様子を聞く、観察する。複数で確認する。内服を検討する。

記録・連絡 かゆみが全身に広がり、咳が続き、様子を特別と共に記録する。担任は子どもにずっと付き添い（子どもの不安のため）、連絡は担任以外の教職員が行う。管理職または職員が保護者に連絡する。（困ったら、保護者や主治医に相談する）連絡は質問に答えられるように、その場で連絡をする。携帯電話を用意しておく。呼吸困難が激しくなる。複数でエビペン注射の適応となる症状を確認して、リーダーはエビペン注射を指示する。（職員が少なければ、リーダーが担任が注射する）

注射 注射担当者は注射の指示が出るまで、マニュアル等で注射方法の確認（と練習）をする。子どもは固定を確認し、「今から打つよ、じっとしてね」と声を発して、注射する。

確認・観察・記録 エビペン注射と同時に救急要請をして、その後保護者に連絡する。注射後も子どもの様子を観察する。薬と対応を時刻と共に記録する。救急隊に記録を見せると情報伝達が容易になる。注射3分後に呼吸は楽になる。

救急搬送 救急隊到着時、誘導する。状況を説明する。情報を伝達する。担任等が救急車に同乗し、子どもを搬送する。

※シナリオ内容とキャストの構成や担当者には各教育施設で検討して、皆で繰り返し演習を行うことで、各施設に合う、より良い模擬練習の内容を作ることができます。

図7. ロールプレイに関する資料

III アンケート結果

無記名アンケートはほとんどの研修会で全参加者より回収できた。

本稿で提示をする安城市の小学校でのアンケートにおいても参加教職員と保護者全員より回答が得られた。

実際にエビペン[®]を所持する生徒を担当したことがあると回答した職員は全体の25%であった。感想や改善点として一番多かったのは全体の流れや役割分担が把握できたとの回答だった。また、ロールプレイについて今後施設個別のマニュアル作成をして練習を計画実行できるかとの質問には81%の職員が多分できるとの回答であった。

ロールプレイでは役割に関する回答が多く、緊急時の対応で重要であることがわかった。また、個別の内容にはない他の生徒への配慮という項目も多くあり、園・学校現場においてエビペン[®]対応は患者だけでなく健康な児童にも影響することがわかった。

その中で、エビペン[®]について不安との回答が5%あり、医療従事者ではない職員が医薬品を注射する行為に少なからず不安を感じていることが分かり、薬剤師による正しい薬効薬理に関する教育、適正使用の指導は重要であると判断できた（図11, 12）。「対応、役割、仕方」と振り分けた個別項目では、他の項目に比べ「仕方」の割合は低く、研修により正しい知識を身につけることによって、エビペン[®]の使用について理解ができていくと評価できた。ガイドライン⁴⁾にあるような症状の表現が医療従事者ではない職員には理

医師より	<ul style="list-style-type: none"> ・食物アレルギーとは ・アナフィラキシーとは
薬剤師より	<ul style="list-style-type: none"> ・エビペンとは ・薬効薬理、使用方法、使用基準、注意事項
看護師より	<ul style="list-style-type: none"> ・ロールプレイについて ・シナリオ作成について
職員のみで	<ul style="list-style-type: none"> ・時刻、場所、年齢、初発症状などを決める（在籍する患者にあわせた状況に近づけるとより効果的） ・配役を決める（子供役、先生役など） ・シナリオを決める（実際に起こりそうなストーリーを作る） ・小道具を用意する（エビペントレーナー、携帯電話、記録用紙など）
ロールプレイ実施	<ul style="list-style-type: none"> ・実際に演技する（エビペンをうち、救急隊や保護者へ連絡するなど） ・問題点、改善点をフィードバックする
医療者のチェック	<ul style="list-style-type: none"> ・各施設ごとのマニュアルを作成

図8. 研修の流れ

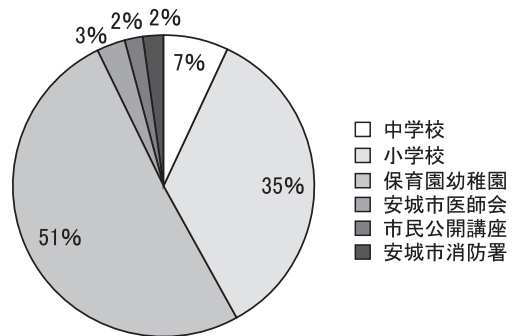


図9. 訪問施設割合

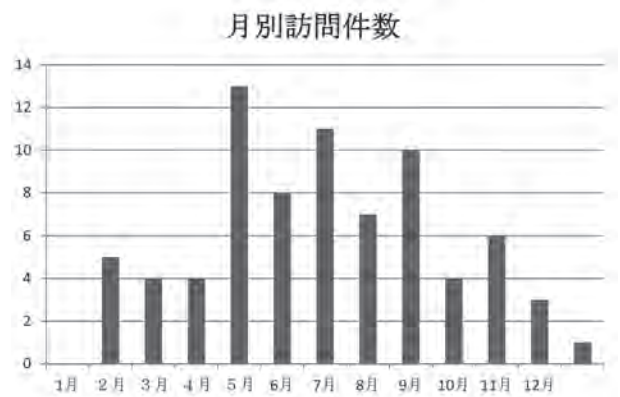


図10. 月別訪問件数

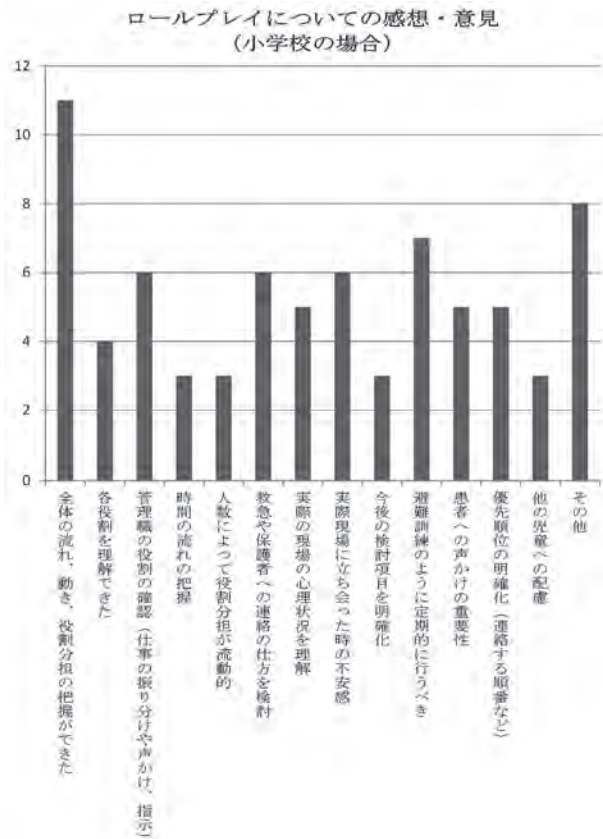


図 11. アンケート結果

解が難しいとの回答もあり、当院作成のパンフレットを参考にすることによってより確かな判断ができる事がわかった。

考察

安城市教育センターとの連携により病院と行政が連携して共同の集合研修を行うことにより、市内の園・学校職員にエビペン®対応研修の認知度が上がり、食物アレルギーの子供たちへの責任感、理解度が得られていると思われる。また、実際の患者を参加させ、職員だけでなく保護者、患者にも緊急時の対応を理解させることができる特徴があり、保護者、患者と園・学校との橋渡しができ患者家族の孤立を防ぐこともできると思われる。

児童または生徒本人が参加することにより担任以外の職員全員にもアナフィラキシーの子供の顔を認識させることができる。どの職員も発見者になり得るため、職員全員が認識することにより早期対応が可能となる。

また、現実には起こってしまった場合の対応を経験することができるため、患者や保護者は安心することができ、信頼関係が構築されると思われる。

訪問依頼の51%は保育園、幼稚園からであり、自分で打てない低年齢児を預かる職員にとって継続した研修は必要であると思われる。研修を複数回重ねることにより実践的なマニュアルが作成できエビペン®対応のスキルアップにつ

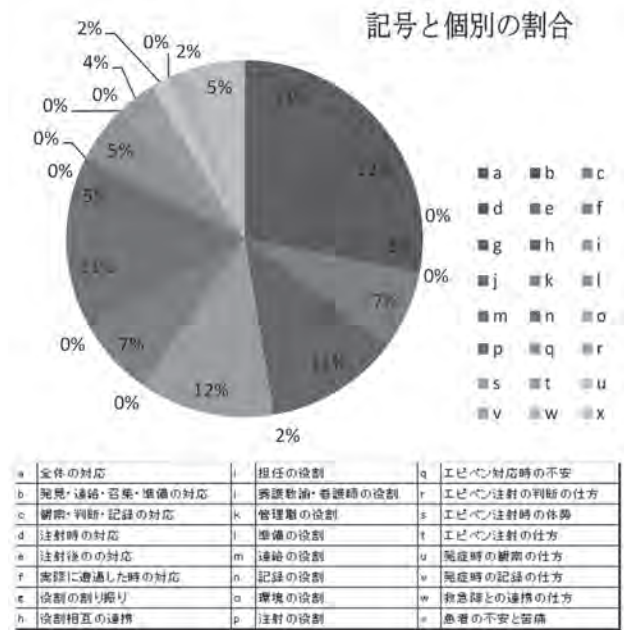


図 12. アンケート結果

ながっていると思われる。

アンケート結果より、ロールプレイについては役割が重要であることがわかり、緊急時の役割分担をあらかじめ決めておくことにより、パニック状態においても早急な対応が可能になると思われ、チームワークが必要となることが明確になった。エビペン®に関する研修は2012年の調布市の事故以来広く認識されるようになってきているが、当院での取り組みでは医師、薬剤師、看護師の多職種が関わることによりそれぞれの専門性をいかした研修を行うことができる。特にエビペン®という医薬品を医療従事者ではない職員に理解してもらうには薬剤師の薬学的知識が役立つと思われる。今後、服薬指導だけでなく患者教育、実践に対応した指導力を身につけた薬剤師の育成が課題と思われる⁵⁾。

引用文献

- 1) 海老澤元宏. 厚生労働科学研究班における食物アレルギーの診療の手引き 2014;pp.4.
- 2) http://www.yachiyo-hosp.or.jp/guidance_department/pediatric.html
- 3) 一般向けエビペン®適応. 日本小児アレルギー学会アナフィラキシーワーキンググループ 2013.
- 4) 日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策特別委員会. アナフィラキシーガイドライン 2014.
- 5) 神谷太郎. アナフィラキシー症状出現時の対応. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2015;28:48-52.

小児用医薬品の適応外使用解決に向けた小児治験に対する意識調査

香月 正明¹⁾, 尾崎 さやか¹⁾, 中尾 あい¹⁾, 蔵王 なつか¹⁾, 幸 真理子²⁾,
近藤 悠希²⁾, 石塚 洋一²⁾, 入江 徹美^{2,3)}, 入倉 充¹⁾

1) 第一薬科大学 臨床薬剤学, 2) 熊本大学大学院生命科学研究部 薬剤情報分析学
3) 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター

Public Awareness and Views on Unlicensed use of medicines and Clinical Trials in Children

Masaaki Katsuki¹⁾, Sayaka Osaki¹⁾, Ai Nakao¹⁾, Natsuka Zao¹⁾, Mariko Yuki²⁾,
Yuki Kondo²⁾, Yoichi Ishitsuka²⁾, Tetsumi Irie^{2,3)}, Mitsuru Irikura¹⁾

- 1) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University
- 2) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
- 3) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

要旨

一般の方が小児を取り巻く医薬品の現状や小児治験に対してどのように考えているかを明らかにすることを目的として、小児における医薬品の未承認または適応外使用の認知度とそれらの現状に対する意識や、小児の医薬品治験参加に対する意識についてアンケート調査を行った。

アンケートの配布及び聞き取り調査を行い、224通(回収率78.9%)を回収・解析した。一般の方の「治験」の認知度は86.6%であったのに対し、「小児治験」の認知度は24.6%と低かった。また、未承認・適応外使用医薬品の問題に対する認知度は33.9%であった。小児の治験が進んでいない現状について、多くの方が「変えてほしい」又は「変えてほしいがどのようにして良いかわからない」と回答した。さらに、未承認・適応外使用医薬品問題についても、多くの方が「変えてほしい」と回答した。

本調査研究で得られた結果から、小児治験を進めるためには、一般の方の小児治験や小児における未承認・適応外使用問題の認知度を高めていくことが必要であると考えられる。また、本調査研究においてこれらの情報を、一般の方が知る機会が不足しており、またこれらの情報を知りたいと考えている方も多いことが明らかになったため、この問題を社会に向けて啓発し、一般の方の関心を高めることが必要であると考えられる。

背景

現在、日本における小児科の日常臨床で使用されている約75%の医薬品には、小児の添付文書上の用法・用量の明確な記載がなく、また約40%の医薬品には、小児における安全性が確立されていないと記載されている^{1)~3)}。そのため、医療の現場ではやむを得ず、小児に未承認医薬品や適応外使用医薬品が処方される場合がある。医薬品情報の中で、添付文書は唯一法的根拠があるものであるにもかかわらず、小児に関する情報は記載されていないか、あるいは「小児等に対する安全性は確立されていない」という曖昧

な記載が多く見られる。従って、実際の小児の医療現場では、不安を抱えながらも小児に対して医師個人の責任で治療薬を選択する現状にあるため⁴⁾、医師が相当の責任を負うことになる可能性もある。小児医療に従事する多くの医師は、小児に使用できる医薬品の有効性や安全性に関する情報が十分でないため、この問題を解決することが望ましいと考えている⁵⁾。

このような状況にあるのは、小児では成人に比べて治験の実施がなかなか進んでいないことが大きな要因に挙げられる⁶⁾。その理由としては、対象が新生児から思春期まで多様で幅広く、医薬品の剤形・薬物動態なども各年代で異なるため、それに応じたきめ細やかな対応が要求されることや、多くの小児用医薬品は市場規模が小さく収益性が悪いため企業が進んで治験を行わないことなどが挙げられており、小児治験の実施を困難にする要因が多く存在する⁷⁾。特に、小児治験の場合は保護者が代諾者となり参加に応じるが、その同意取得の困難さが課題となる場合も多い⁸⁾。そのため、小児治験を促進し、小児がより安心して有効で安全な薬を使えるようにするためには、一般の方の意見を聞き、どのような要因が治験参加への障害になっているのかを探る必要がある。

そこで、本研究では、一般の方が小児を取り巻く医薬品の現状や小児治験に対してどのように考えているかを明らかにすることを目的として、小児治験と小児における医薬品の未承認または適応外使用の認知度とそれらの現状に対する意識や、小児の医薬品治験参加に対する意識についてアンケート調査を行なった。

対象と方法

調査期間は2015年1月から5月までの5カ月間で、アンケート用紙を用いて行った(図1)。また、未承認薬については、アンケート用紙にて、「人に使うことが認められていない薬のこと」、適応外薬は、「例えば喘息の薬を高血圧の治療に使うなど決められた病気以外で使ったり、決められた量や時間・場所・年齢・回数以外で使うこと」と説明を行い、

●質問①：性別
男 女

●質問②：年齢
10代 20代 30代 40代 50代 60代以上

●質問③：お子さんはいますか？
いる いない

●質問④：薬が世に出るまでに治験が必要であることをご存じでしたか？
知っている 知らない

●質問⑤：子どもを対象とした治験があることをご存じですか？
 ※質問④で知っている と答えた方
知っている 知らない

●質問⑥：子どもを対象にした治験は、大人に比べて進んでいません。この現状をどう思いますか？
変えてほしい わからない このままで仕方ない
その他 ()

●質問⑦：子供用として承認されている薬は少ないため、医療の現場ではやむを得ず未承認薬や適応外薬を使用することがあります。このようなことをどこかで聞いたことはありますか？
聞いたことがある 聞いたことがない

●質問⑧：また、この現状についてどのように思いますか？
変えてほしい わからない このままで仕方ない
その他 ()

●質問⑨：医薬品副作用被害救済制度についてご存知ですか？
知っている 聞いたことがある 知らない

●質問⑩：未承認薬や適応外の薬を使用して、副作用が発生した場合、医薬品副作用被害救済制度が適用されないことがあります。このことをどう思いますか？
変えてほしい わからない このままで仕方ない
その他 ()

●質問⑪：医師から、あなたのお子様に未承認・適応外の薬を使用したいのですが…と言われた場合、どうしますか？
特に気にせず承諾する 他に薬がないなら仕方なく承諾する
仕方なく承諾するが副作用がでないか注意深く見守る
承諾しない

●質問⑫：今まで有効な治療薬がなかった病気に対して「期待の新薬」が開発されようとしています。もし、あなたのお子様が以下のI-IIのような状態であったとしたら、お子様をこの「期待の新薬」の治験に参加させますか？
 I：健康であり、その薬を使う必要が全くない場合（つまり、その病気で苦しんでいる他のお子様のために参加するか？）
参加させたい 参加させたくない わからない
 II：その病気で大変苦しんでおり、新しい薬を待ち望んでいる場合
参加させたい 参加させたくない わからない

●質問⑬：あなたのお子様を治験に参加させる場合、どのような点を気にしますか？
 (複数回答)
副作用が発生しないだろうか 安全に治験を受けられるだろうか
自分の子どもに利益があるだろうか 手厚い最善の医療を受けられるだろうか 採血や検査がどれくらいあるのか
医療の進歩に貢献できるのか 金銭的な補助があるのか
通院に手間がかからないか
その他 ()

●質問⑭：このアンケートを通して思ったこと、感じたことを教えてください

図1. 小児治験に対する意識調査アンケート

表 1. アンケート回答者の性別と子供の有無 (n=224)

背景	回答者の割合
男性/女性	96人(42.9%)/128人(57.1%)
子供いる/子供いない	120人(53.6%)/102人(45.5%)
無回答	2人(0.9%)

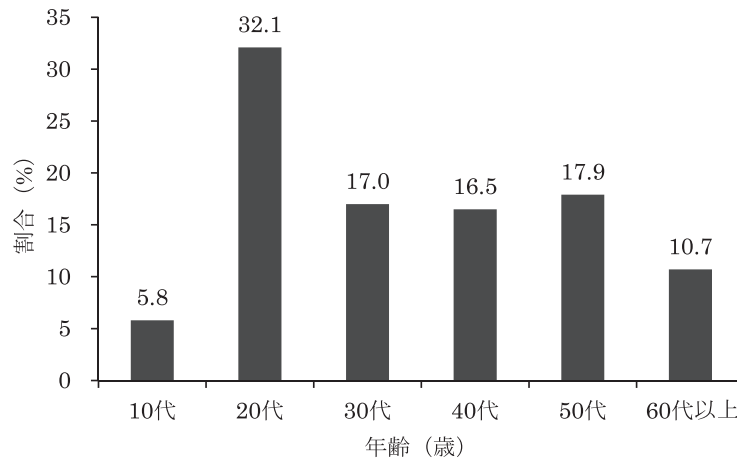


図 2. アンケート回答者の年齢 (n=224)

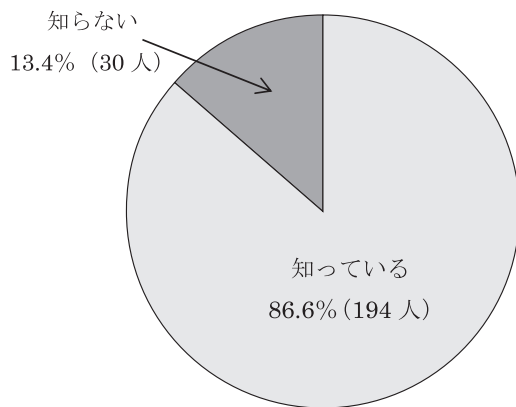


図 3. 治験の認知度 (n=224)

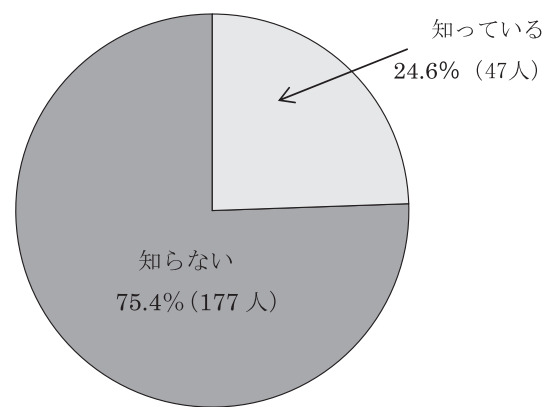


図 4. 小児治験の認知度 (n=224)

アンケートを行った。

アンケートは①近隣駅、公園などの公共の場において、一般の方に対面調査、②第一薬科大学の学生及び学生の親族・友人に対し紙面により行い、対象年齢は16歳以上とした。また、本研究は、第一薬科大学倫理委員会の承認を受けて行った。

結果

1) アンケート回答者の背景

284通のアンケートを配布し、224通を回収・解析した。224通のうち、公共の場で対面によるインタビュー形式で街頭アンケートを行い、回答を得たのは58通である。回答者の性別は、男性が42.9% (96人)、女性が57.1% (128人)

であり、子供がいる方は53.6% (120人)、子供がいない方は45.5% (102人)であった(表1)。また、回答者の年齢は、10代が5.8% (13人)、20代が32.1% (72人)、30代が17.0% (38人)、40代が16.5% (37人)、50代が17.9% (40人)、60代以上が10.7% (24人)であり、20代が最も多い年代であった(図2)。

2) 治験及び小児治験の認知度

「薬が世に出るまでに治験が必要であることをご存じでしたか？」と治験の認知度を調査したところ、86.6% (194人)の方が「知っている」と回答した(図3)。また、治験を知っていると答えた方に、「子どもを対象とした治験があることをご存じですか？」と小児治験の認知度を調査したところ、24.6% (47人)の方が知っていると回答した(図4)。次に、

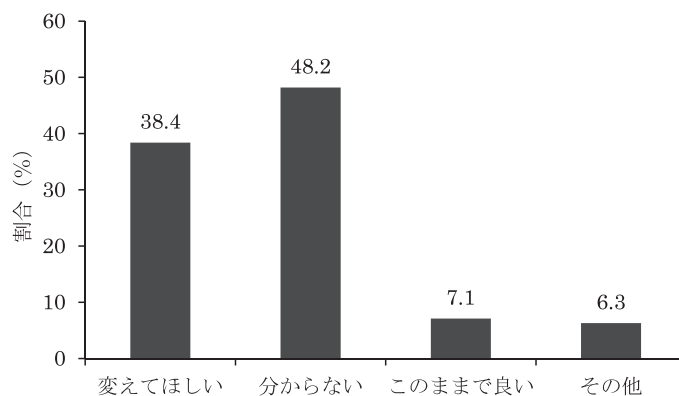


図 5. 小児治験がなかなか進んでいない現状についてどう思うか (n=224)

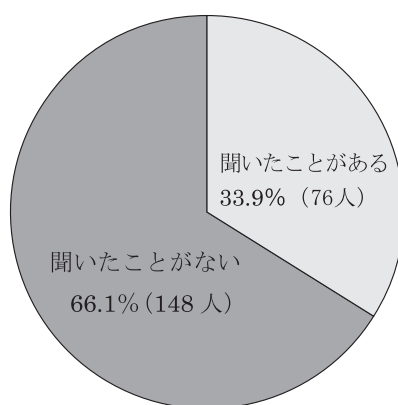


図 6. 小児に未承認・適応外の薬を使用することがあることを知っているか？ (n=224)

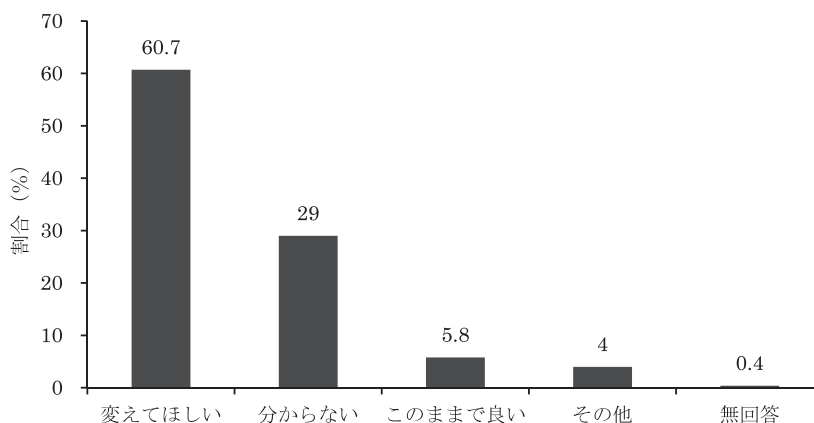


図 7. 小児の未承認・適応外の薬の現状についてどう思うか (n=224)

「子どもを対象にした治験は、大人に比べて進んでいません。この現状をどう思いますか？」との質問したところ、38.4% (86人)の方が「変えてほしい」、48.2% (108人)の方が「分からない」と回答した (図 5)。

3) 未承認・適応外使用医薬品

「子供用として承認されている薬は少ないため、医療の現場ではやむを得ず未承認薬や適応外医薬品を使用するこ

とがあります。このようなことをどこかで聞いたことはありますか？」との質問に対し、33.9% (76人)の方が「聞いたことがある」と回答した (図 6)。また、「この現状についてどう思いますか？」との質問に対し、60.7% (136人)の方が「変えてほしい」と回答した (図 7)。また、「医師から、あなたのお子様に未承認・適応外の薬を使用したいのですがと言われた場合、どうしますか？」との質問に対して、54.9% (123

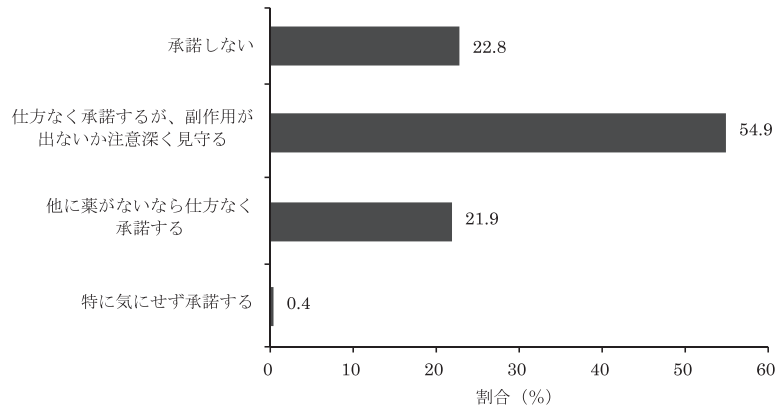


図 8. 我が子への未承認・適応外医薬品の使用を承諾するか (n=224)

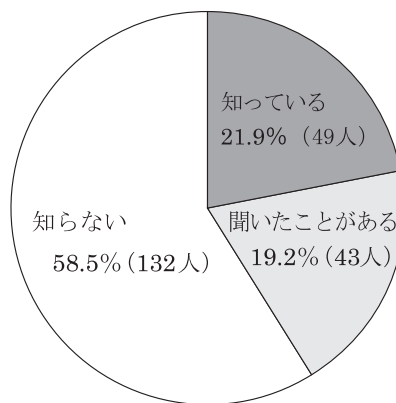


図 9. 医薬品副作用被害救済制度を知っているか (n=224)

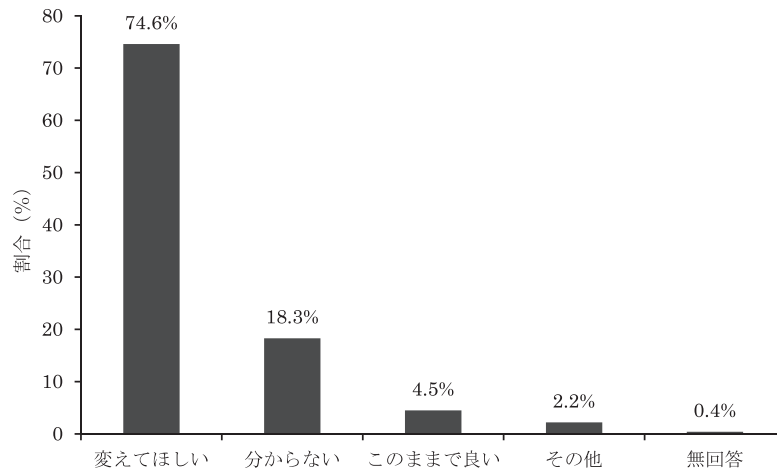


図 10. 未承認や適応外の薬を使用して副作用が発生した場合、医薬品副作用被害救済制度が適応されないがどう思うか (n=224)

人)の方が「仕方なく承諾するが副作用がでないか注意深く見守る」、22.8% (51人)の方が「承諾しない」、21.9% (49人)の方が「他に薬がないなら仕方なく承諾する」と回答した (図 8)。

4) 医薬品副作用被害救済制度

「医薬品副作用被害救済制度についてご存知ですか？」との設問に対して、21.9% (49人)の方が「知っている」、

19.2% (43人)の方が「聞いたことがある」と回答した (図 9)。また、「未承認薬や適応外の薬を使用して、副作用が発生した場合、医薬品副作用被害救済制度が適用されないことがあります。このことをどう思いますか？」との設問に対して、74.6% (167人)の方が「変えてほしい」、18.3% (41人)の方が「分からない」と回答した (図 10)。

表 2. 子供の健康状態における小児治験への参加意志 (n=224)

健康状態	参加させたい	参加させたくない	分からない
健康な場合	4.5%(10人)	68.8%(154人)	26.8%(60人)
病気の場合	66.1%(148人)	6.7%(15人)	27.2%(61人)

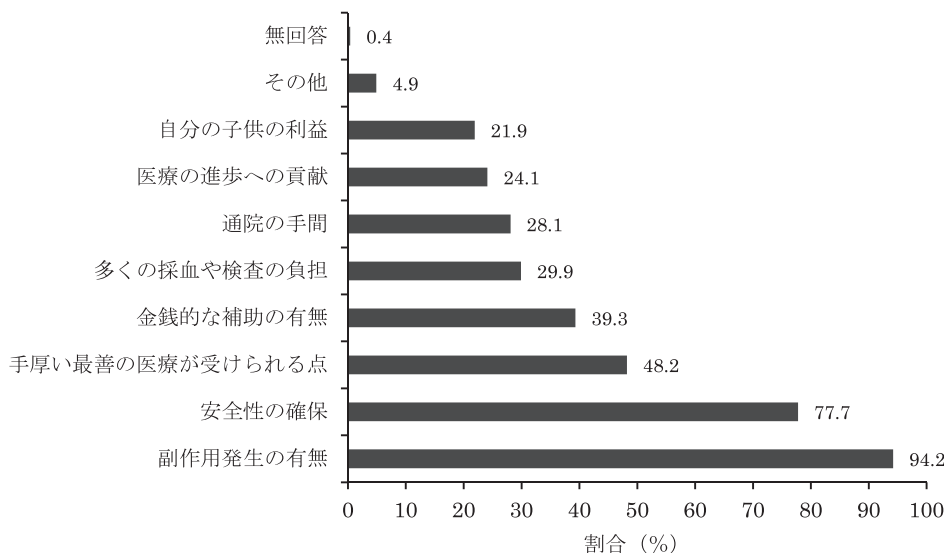


図 11. 小児治験への参加条件 (n=224)

5) 子供の健康状態における小児治験への参加意志

「今まで有効な治療薬がなかった病気に対して期待の新薬が開発されようとしています。もし、あなたのお子様健康な場合、もしくは病気の場合に期待の新薬の治験に参加させますか？」と質問した。その結果、健康な場合は、68.8% (154人)の方が「参加させたくない」、4.5% (10人)の方が「参加させたい」と回答し、病気の場合は66.1% (148人)の方が「参加させたい」、6.7% (15人)の方が「参加させたくない」と回答した(表2)。

6) 小児治験への参加条件

「あなたのお子様を治験に参加させる場合、どのような点を気にしますか? (複数回答)」との設問に対して、94.2% (211人)の方が「副作用の有無」、77.7% (174人)の方が「安全性の確保」と回答し、他の回答に比べて高い割合であった。以下、48.2% (108人)の方が「手厚い最善の医療が受けられるだろうか」、39.3% (88人)の方が「金銭的な補助の有無」、29.9% (67人)の方が「採血や検査がどれくらいあるのか」、28.1% (63人)の方が「通院に手間」、24.1% (54人)の方が「医療の進歩への貢献」、21.9% (49人)が「自分の子どもに利益」と回答した(図11)。

考察

一般の方の治験の認知度は86.6%と高いが、小児治験の認知度は24.6%と低かったため、小児治験を推進していくためには、まず小児治験の存在とその必要性を更に広く

国民に知ってもらうことが先決であると考えられる。その具体的な方法としては、テレビやラジオなどのメディアを使うことや、本研究を続けていくこと、市民講座などを通して一般の方に啓発をする場を設けるなどが考えられる。小児治験の認知度が高まれば、小児治験に興味・関心を持つ人が増え、治験参加者増加へとつながっていくことが期待される。また、小児治験が進んでいない現状については、「変えてほしい(38.4%)」という意見より「分からない(48.2%)」という意見の方が多かったため、小児治験に対して一般の方は、「現状を変えることが本当によいのか?」、「何か正当な理由があるから現状のままではないのか?」など、解からないことが多いために判断ができない。

小児における未承認・適応外使用医薬品の使用状況については、66.1%が「聞いたことがない」、また、小児に対して未承認・適応外使用医薬品が使用されている現状については、48.2%が「変えてほしい」と回答された。そのため多くの方が未承認・適応外使用医薬品の使用状況を把握していないが、この現状を変えてほしいと考えられており、一般の方へ未承認・適応外使用医薬品の使用状況を周知することが問題解決の一助になると考えられる。我が子への未承認・適応外医薬品の使用を承諾するかという質問に対しては「仕方なく承諾するが、副作用が出ないか注意深く見守る」と答えた方が半数以上であるため、未承認・適応外医薬品をやむを得ず使用する場合は、保護者への十分な説明や、しっかりとしたモニタリングが必要であると考えられ

る。

医薬品副作用被害救済制度は医薬品等により健康被害を受けられた方を迅速に救済するための公的な制度である⁴⁾が、この制度について、22.2%が「知っている」、19.5%が「聞いたことがある」と回答し、認知度は高くなかった。また、本制度は医薬品を適正に使用せずに副作用が発生した場合には、適用されない。従って、未承認・適応外使用医薬品には、柔軟に適用されているようではあるが、本来この制度の対象とはならない。この現状については「変えてほしい」と答えた方が74.2%と圧倒的に多かった。他の設問の記述欄においても「治験を受けた際に副作用が出ないか気になる」、「副作用が怖い」との意見が目立ち、一般の方にとって薬の副作用というのは薬を使用する上で最も心配な関心事であることが分かる。

子供の健康状態における小児治験への参加意志の結果より、小児治験への参加要因として、子供の健康状態が大きく影響すると考えられる。

治験参加の条件として、「副作用発生の有無」94.2%、「安全性の有無」77.7%という結果から、治験参加の際、利益面よりも副作用・安全性への懸念が強いと考えられ、不安を軽減するための配慮をする必要がある。例えば、治験を受ける際には、治験中は通常の治療よりも詳細な診察や検査が行われ、特に副作用については十分にモニターされ、早期発見に努められており、その症状を最小限にする努力が払われている。治験に参加し、健康被害（副作用を含む）が生じた場合は、迅速な処置、適切な治療を受けることが出来、また医薬品副作用被害救済制度に準じた補償措置がとられる⁸⁾。上記の内容が理解され、治験に対する認識が高まれば、保護者の不安の一部は解消することが出来ると考えられる。

本研究で得られた結果より、小児治験を進めるためには、一般の方の小児治験や小児における未承認・適応外使用問題の認知度を高めていくことが必要であると考えられ、地域におけるイベントやメディアなどを通じて啓発し、一般の方の関心を高めることが必要であると考えられる。

参考文献

- 1) 土田尚. 日本小児臨床学会が目指すもの. 日本小児科学会雑誌 2007;111:959-966.
- 2) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究」平成13年度研究報告書.
- 3) 大西鐘壽. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成11年度研究報告書.
- 4) 中川雅生. 先生、苦くて飲めませんでした。他にお薬はないのですか…? ファルマシア 2010;46:532-536.
- 5) 中川雅生, 原純子, 小嶋なみ子, 大野雅樹, 土田尚, 竹内義博. 小児用医薬品開発の現状および小児治験に対する医師の認識. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2009;22:77-82.
- 6) 砂川慶介. 小児治験の課題—ICHガイドライン E11を踏まえて. 月刊薬事 2005;47:1177-1184.
- 7) 崎山美知代. 小児医薬品開発における欧米の取り組みと本邦で今後取り組むべき課題. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2014;27:29-32.
- 8) 大野雅樹, 原純子, 竹内義博, 中川雅生. 医療者側から見た治験参加のモチベーション. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2008;21:95-98.

特別講演

小児難治性疾患由来 iPS 細胞を使った創薬研究

江良 択実

熊本大学 発生医学研究所 幹細胞誘導分野

Studying Intractable Diseases using Disease-derived iPS cells

Takumi Era

Dept. of cell Modulation, IMEG, Kumamoto University

難治性疾患（難病）の中、小児の遺伝性あるいは先天性の疾患は大きな比重を占めており、医学が進歩した現代においても治療薬が全くない疾患が少なくない。これらの疾患では、治療薬開発に必要な患者由来の生体試料が有限かつ少量であり、研究を進める上での大きな障害となっている。一方、近年開発された iPS 細胞作製技術は、患者細胞から容易に多能性幹細胞を作成することができる。疾患の標的となる細胞を直接誘導し解析することで、難病研究にすぐれた効果を発揮すると考えられる。iPS 細胞を用いての疾患解析では研究を成功に導く上で、1) 樹立方法、2) 標的細胞への安定かつ効率の高い誘導方法、3) 誘導細胞の評価、4) 薬剤開発への応用、といった重要な因子が存在する。1) に対して、私たちは、国内で開発されたセンダイウイルスベクターを用いて、患者血液細胞から難治性疾患由来の iPS 細胞を作製している。センダイウイルスベクターは、作製効率が高いため小児にとっ

ても負担が少ない血液細胞から容易に樹立可能であり、加えて、iPS 細胞作製に用いる初期化因子が染色体に組み込まれないために、疾患研究に適した初期化因子の影響を排除できる iPS 細胞を作製できる。2), 3) については、これまでの誘導研究の経験を踏まえて細胞機能解析、分化マーカー、FACS 技術、さらに DNA アレイ解析を用いての解析を進め細胞レベルでのモデル樹立を目指している。一方、4) については、ハイスループットの薬物スクリーニング系が必要であり、スクリーニングに適した疾患標的細胞の誘導開発と多くの化合物を1度に解析できる系の構築を行っている。講演では、小児難病である先天性代謝異常症やその他の先天性疾患の iPS 細胞の樹立状況、さらに疾患での小児難病由来 iPS 細胞を使った創薬研究を紹介し、皆様と共に、疾患由来 iPS 細胞を使った細胞レベルでの疾患モデル樹立、薬剤開発研究について議論したい。

シンポジウム I

薬剤師と医師の連携による薬物治療の質の向上と医薬品開発促進

中村 秀文¹⁾, 矢野 育子²⁾

- 1) 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター
- 2) 京都大学大学院薬学研究科 (現: 神戸大学医学部附属病院薬剤部)

Collaboration between Pharmacists and Physicians for better Medicines and Medical Care for Children

Hidefumi Nakamura¹⁾, Ikuko Yano²⁾

- 1) Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development
- 2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
(Current Affiliation: Department of Pharmacy, University Hospital, Kobe University)

「こどもを守るシームレスな連携」をテーマとする今回の学術集会の第一弾として、会長講演に引き続き、「薬剤師と医師の連携による薬物治療の質の向上と医薬品開発促進」をテーマにシンポジウムを開催した。熊本市立熊本市民病院の近藤裕一先生に病院新生児内科、薬剤課と大学薬学部の連携によるポピュレーションファーマコキネティクスを用いた投与量設定プログラムの作成とその成果について発表いただいたが、これはまさに会長が長く取り組んできた薬物治療の質の向上に向けた臨床との連携の発表であった。また続く3題は、日本医療研究開発機構研究費による「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」における医薬品開発推進のための取り組みの発表であった。まず京都きづ川病院の中川雅生先生に、小児医薬品開発の現状と開発推進に向けての方策について紹介いただいた。また、国立成育医療研究センターの石川洋一先生には、小児用剤形におかれる現状と開発促進に向けての動きについて紹介いただいた。さらに、京都大学の矢野育子からは、小児医薬品の適正使用におけるファーマコメトリックスの活用的重要性について、作成中のリフレクションペーパーの内容を中心に紹介した。中川先生の発表は、我が国で今後、小児医薬品開発を推進していくための方策についてであり、薬剤師と医師のみならず、日本の産官学連携を念頭においたものである。また、石川先生と矢野の発表は、まさに薬物治療の質の向上のために薬剤師・薬学の立場から貢献すべき具体的事例の発表であった。さらに、国立循環器病研究センターの島本裕子先生には先天性心疾患小児を対象とした薬剤師主導のTDMに基づいた抗菌薬治療マネジメントの実際と、そこから生まれた臨床的課題を解決するための臨床研究の具体例を紹介いただいた。さらにシンポジウムの最後は、シンシナティ小児病院医療センターの福田剛史先生に、米国で臨床薬理学者が実践している臨床診療部門との密接な連携の具体例の紹介が行われた。世界でも先進的な取り組みを行っているこの病院では、個別化医療のための最新の研究を行うと同時にその成果を適宜臨床にフィードバックしており、今後このような先進的な活動も含めて、薬剤師と医師が連携して、薬物治療の質の向上と医薬品開発促進に取り組んでいくべきであると考えられる。

NICUにおける適正で安全な薬物治療を目指して — NICU, 薬剤課と薬学部の連携 —

近藤 裕一¹⁾, 川瀬 昭彦¹⁾, 福田 照美^{2,3)}, 入江 徹美³⁾, 入倉 充^{3,4)}, 湯川 榮二⁴⁾

1) 熊本市立熊本市市民病院 総合周産期母子医療センター 新生児内科, 2) 熊本市立熊本市市民病院 薬剤課
3) 熊本大学大学院生命科学研究部 (薬剤系) 薬剤情報分析分野, 4) 第一薬科大学 臨床薬理学

Neonatal Intensive Care Unit(NICU)-Hospital Pharmacy-Academia Cooperation for Effective and Safe Drug Therapy in NICU

Yuichi Kondo¹⁾, Akihiko Kawase¹⁾, Terumi Fukuda^{2,3)}, Tetsumi Irie³⁾, Mitsuru Irikura^{3,4)}, Eiji Yukawa⁴⁾

- 1) Department of Neonatology, Kumamoto City Hospital
- 2) Department of Pharmacy, Kumamoto City Hospital
- 3) Department of Clinical Chemistry and informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
- 4) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, Department of Clinical Pharmacy, Daiichi University of Pharmacy

はじめに

病院新生児内科, 薬剤課と大学薬学部が連携し, NICUにおける適正で安全な薬物治療を目指して, 未熟児無呼吸発作治療薬テオフィリンとMRSA治療薬バンコマイシン塩酸塩の母集団薬物動態パラメータに基づく個別化投与設計を行い, 医師・薬剤師が臨床の現場で毎日使用できる投与量設定プログラムを作成し, 有用な結果を得たので報告する。

1. テオフィリン

方法: 熊本市市民病院 NICU の低出生体重児 128 名の 205 採血ポイントで得られた検体により NONMEM 解析により投与量設定プログラムを作成し, テオフィリンの維持投与量を決定するエクセルシートを作成し, 医師が常時使用できる NICU のパソコンに入れた。TDM は, 薬剤師が至急検査として行い投与設計を行った。

無呼吸発作回数の減少効果を従来の個別化していない投与法と比較した。

結果: NONMEM 解析により以下の式が得られた。

$$CL \text{ (mL/hr)} = (6.98BW \text{ (kg)})^{2.17} + 0.244$$

$$PCA \text{ (weeks)} = 1.24^{0XY}$$

$$Vd \text{ (L)} = 0.492BW \text{ (kg)}$$

$$F=0.660$$

従来からの児の体重だけに基づく投与量決定と比較し, この個別化した投与設計によるテオフィリン治療は, 無呼吸発作を有意に減少させる効果を示した。

2. バンコマイシン塩酸塩

方法: Capparelli (J Clin Pharmacol 2001;41:927-934.) ら

の血清クレアチニン値に基づくバンコマイシン投与設計を導入した 21 名と, 従来の出生体重と生後日数に基づいて投与量を決定した 33 名とで, トラフ値の変動と副作用出現率を比較検討した。

結果: バンコマイシンのトラフ値を比較した。導入前は, $> 15 \mu\text{g}$ 36.6%, $5\text{-}15 \mu\text{g}$ 48.8%, $< 5 \mu\text{g}$ 14.6%であったが, クレアチニンに基づく投与量決定導入後は, $> 15 \mu\text{g}$ 4.3%, $5\text{-}15 \mu\text{g}$ 81.8%, $< 5 \mu\text{g}$ 13.6%と, 有効域が増加し, 危険域は著しく減少した。

また, 肝機能, 腎機能への増悪は両群とも少なく差を認めなかった。

終わりに

この連携は, 薬学部からの新生児医療の現場において薬物療法でお手伝いできることはありませんかとの問い掛けから始まった。まず, NICU の早産児に高頻度に起こる未熟児無呼吸発作の適切な治療を探していたので, テオフィリンから取り組んだ。そこで有用な結果を得ることができ, 次いでバンコマイシン塩酸塩を対象とした。TDM を行ってみて, 大変危険な治療を行っていたことが目に見えてきた。

現在では, テオフィリンはカフェインクエン酸塩に取って代われ, バンコマイシン塩酸塩は, 院内感染対策の効果で使用頻度が激減し, この投与設計が活躍する場面が減ってきている。しかし, 医師にとって TDM が特別な検査ではなく, 新生児で必須の血糖やビリルビンの測定と同じ感覚で実施されるようになった。また, 薬学部大学院にとっては新しい分野であり, 多くの研究課題が残されている。病院薬剤師, 医師と薬学部の連携は今後ますます発展する分野であると考える。

小児用医薬品開発を推進するための法制化を含めた体制整備の必要性

中川 雅生

医療法人啓信会京都きづ川病院

Regulatory and Advisory Systems indispensable for facilitating Pediatric Drug Development in Japan

Masao Nakagawa

Dept of Pediatrics, Kyoto Kizugawa Hospital

要旨

近年、小児に対する医薬品の適応外使用問題への関心が高まり、適正な小児の薬物療法を確立することは医療における重要な課題となってきた。そこで、国内の小児用医薬品開発の現状と欧州の法制化前後の状況を分析し、本邦における小児用医薬品開発推進に向けた具体的な方策について検討した。

2010年4月から2015年3月までの5年間に新薬として承認された医薬品の件数は629件あり、うち小児に対する用法・用量が記載された医薬品は190件で全体の30.2%であった。一方、小児医薬品開発に関する法整備がなされ実施された欧州では、2007年から新規に開発される医薬品の70%に対し小児を対象とした臨床試験の要請がなされ、法制化前は小児適応を有する医薬品が34%であった状況と比較すると大きな効果があったことが報告された。

以上より、本邦において小児医薬品開発を進めるには欧米と同様の法整備が必要で、とりわけ、1) 小児用医薬品開発の奨励と小児を対象とした臨床試験の要請（義務化）、2) 小児に必要な医薬品を検討し開発を助言できる公的組織の設立、3) 企業にとってのインセンティブは重要な点と考えられた。

これらがすべて整った時に、本邦の小児医薬品開発が欧米並みに進むと期待される。

はじめに

近年、小児の薬物療法における適応外使用問題が本学会等の活動を通し広く認識されるようになった。この問題解決に向け、小児領域の学会は厚生労働省の事業である「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下「検討会議」）等へ既存のエビデンスをもとに要望書を提出し、小児への適応拡大に努めてきた。また、エビデンスによる医薬品承認の重要性が浸透し始め、小児領域でも治験の必要性について意識が高まりつつある。しかし、新薬開発において小児では成人に比し遅れているのが現状である。

一方、欧米においても小児適応を有する医薬品が少なく、小児は薬物治療上の孤児 therapeutic orphan と称される状況があった¹⁾が、小児に対する医薬品開発が法的に制度化され進められてきている。小児に使用できる医薬品の開発は製薬企業だけに課せられた問題ではなく、小児医療に従

事する医師や薬剤師、学会、行政のすべてが考え取り組まねばならない内容を含んでいる。

そこで、国内の小児用医薬品開発の現状と欧米の法制化前後の状況を分析した結果を踏まえ、本邦における小児用医薬品開発推進に向けた具体的な方策について検討した。

方法

1) 2001年4月から2015年3月までの本邦における小児の医薬品開発の現状を医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) の公表資料 (審査報告書等)²⁾に基づき分析した。

2) 小児に対する医薬品開発が法制度³⁾のもとに行われ7年が経過した欧州の状況を調査するため欧州医薬品庁 (European Medical Association: EMA) を訪問し、資料を収集した。

これらの資料をもとに本邦における小児用医薬品開発推進のため必要な体制整備について検討した。

結果

1) 本邦における小児用医薬品開発の状況

小児に対する効能・効果、用法・用量が添付文書に記載された医薬品の承認件数は2001年4月から2010年3月までの9年間では87件であったのに対し、2010年4月から2015年3月までの5年間には190件と増加していた (図1)。この190件について、小児を対象とした治験の成

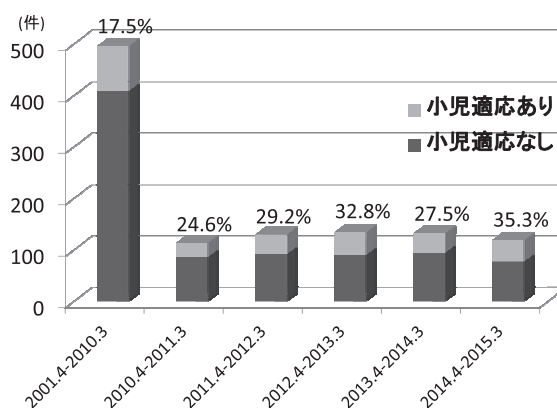


図1. 本邦の小児用医薬品開発の現状

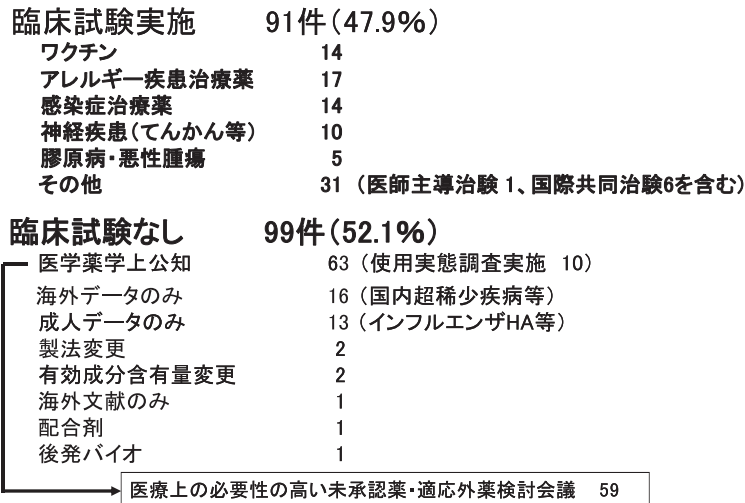


図2. 2010年4月から2015年3月の5年間に承認された小児用医薬品190件の内訳

績が承認申請資料の一部として提出されていたものが91件(47.9%)で、新たな治験が実施されずに承認に至ったものが99件あった。この新たな臨床試験が実施されず承認された99件をさらに詳しく分析すると、既存のデータに基づき「医学薬学上の公知」として承認されたものが63件あり、特に医薬品の適応外使用問題を解決するため厚生労働省の事業として実施された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)を通し、既存のエビデンスに基づき小児への適応拡大がなされた医薬品が59件あった(図2)。しかし、2010年4月から2015年3月までの5年間に新薬として承認された医薬品の件数は629件あり、小児に対する用法・用量が記載された医薬品は190件で全体の30.2%にとどまっている(図3)。この状況を考えると、現在の小児用医薬品開発の方法では限界があると考えられる。

2) 欧州における小児医薬品開発推進のための法整備の効果

欧州では Paediatric Regulation (PR)³⁾ 施行前の2006年12月時点で承認されていた317の医薬品のうち小児適応が認められたものが34%、承認なく適応外使用されていたと思われるものが43%あったのに対し、2012年には承認申請された全医薬品の70%において小児を対象にした臨床試験が実施されるに至った(図4)。Paediatric Committee (PDCO)からの開発要請の内訳は、Paediatric Investigation Plans (PIP) 提出が70%を占め、免除を認めたのは30%ということであった。また、新薬開発に対するものが75%で、既承認の医薬品の小児適応拡大に対するものは25%であった⁴⁾。

以上から、欧州ではPRの施行が小児医薬品開発においてかなりの成果をあげていることが明確に示されている。しかし、実際には企業は試験の進展の遅れ等の様々な理由で試験計画の変更を申し出ることが多いこと、また、規制当局と企業とで合意を得た試験であっても実施されなかったり、かなりの遅れの結果、完了できなかつたりする危険性がある

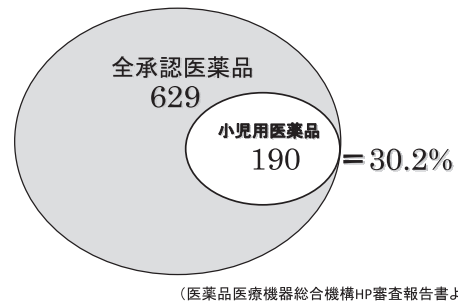


図3. 2010年4月～2015年3月の医薬品承認の状況

のも事実である。したがって、法制化がなされていても、基本的なところは規制当局や研究者、企業、そして患者のすべての関係者が協力していくことが不可欠であることを示している。

考察

本邦において既存薬の小児適応拡大は「検討会議」や治験を通して進みつつあるが、新薬開発における成人からの遅れについては解消されていないことが明らかになった。欧米も以前は同じ問題を抱えていたが、訪問調査を行った欧州では小児用医薬品開発のための法整備を行うことでかなりの成果を得ている。適応外使用の問題の根本的解決には、本邦でも欧米と同じような法制化が不可欠と考えられ、そのためには小児用医薬品開発の必要性を検討する公的な組織・体制の構築、および企業にとって小児への開発に対する真のインセンティブとは何かを具体的に提示していく必要がある⁵⁾。

1) 小児用医薬品開発の奨励と小児を対象とした臨床試験の要請(義務化)

上記の本邦における小児医薬品開発の現状と欧州におけるPR施行後の調査結果を踏まえ、本邦において小児用

Centrally authorised medicines (December 2006, N=317)

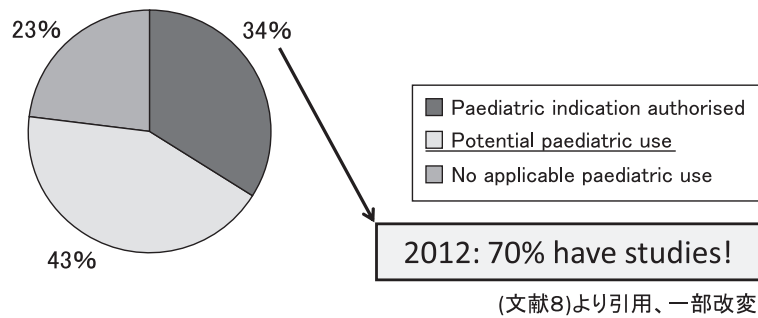


図4. 欧州における Paediatric Regulation 施行前後の承認状況の変化

医薬品開発のさらなる推進を図るためには欧米のような法制化を進めることが不可欠になっていると判断される。基本的には、米国 (Food and Drug Administration: FDA) の Best Pharmaceuticals for Children Act: BPCA⁶⁾ や Pediatric Research Equity Act: PREA⁷⁾, 欧州 (EMA) の PR³⁾ を参考にした開発の要請権 (義務化) と国内の状況にあった製薬企業へのインセンティブ設定を法制化することが必須と考えられる。

2) 組織改革

(1) 小児部門

企業に対し開発要請がなされると、小児に対する開発を具体的に進めていくため企業に助言できる組織が必要となる。現在 PMDA に小児 Working Group (WG) が組織されているが、EMA の Paediatric Medicines Section (PMS) や FDA の Pediatrics (team) と同様に、すべての小児用医薬品の開発企画から承認後の安全性評価までを縦断的に把握し、助言できる機能を有する「小児部門」の存在が不可欠となる。この「小児部門」はすべての小児用医薬品の開発相談や治験、承認審査を主導し、専門領域の審査チームと密に連携しながら業務を進めていくことが望ましい。また、実施計画書の内容について必要に応じ適宜修正を求めていくこと、さらには国際共同開発を進めるため、欧米での開発における PIP や Pediatric Study Plan (PSP) との整合性をとることが必要となろう。そのため「小児部門」は海外の情報を把握し、調整の役割を果たしていくことが必要になる。

(2) 小児に必要な医薬品を検討するための公的組織の設立

基本的には承認申請されるすべての医薬品に対し小児への開発を要請することが望まれる。しかし、中には小児に対し治療が行われない疾患の医薬品があるので、小児への開発の必要性や方向性については欧州の PDCO のようにその領域の専門家により構成される専門委員会で協議されるべきである。その決定指示が十分な効力を発揮するためには専門委員会は公的な認証を受けた組織として設立されることが

求められる。

3) 企業にとってのインセンティブについて

現在本邦でインセンティブとされているものは早期に小児用医薬品開発を企業に促せるものとはなっていない。

そこで企業にとって小児医薬品を開発するうえで真のインセンティブを考える必要がある。小児用医薬品開発を推進させるためのインセンティブとしては、製薬企業の開発競争力を損なわないために市場規模等が小さい小児用医薬品開発においても、開発コストを回収することが出来るように設定されるべきで、具体的には

- ①小児開発計画時に成人の再審査期間の延長承認
- ②小児適応取得時に成人の保護期間 (後発品が発売されない期間) の延長
- ③小児の承認取得時から再審査期間終了まで成人及び小児の薬価改定の免除
- ④年齢による小児臨床試験の難しさや小児用製剤開発 (剤形を含む) の有無を考慮した成人薬価への加算
- ⑤2) の (2) で開発が必要と判断されたものの開発相談料の無料化、申請手数料の減免

などが考えられるが、製薬企業からの合意が得られるインセンティブを見出すことが肝要である。

おわりに

小児医薬品開発を推進するためには、すでに欧米で効果が証明されている法制度を本邦でも可及的速やかに施行することが不可欠な状況にきている。欧米の制度が本邦にすべて利用できるわけではなく、本邦の医薬品開発制度に基づいた組織や枠組み作りが必要となるであろうし、企業にとっての真のインセンティブが何かを十分議論することも大切である。さらに、治験を実施するための環境が整備されていなければ実行することはできないので、人材育成と実施体制はアカデミアに課せられた極めて重要な課題である。これらがすべて整った時に、本邦の小児医薬品開発が欧米並み

に進むと期待される。

本論文は平成 25, 26 年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」及び平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費(研究開発代表者: 中村秀文)の補助を受け, 分担研究開発課題「実施可能性のある開発方法論の検討, 専門学会との意見調整」において検討したものの一部であり, この研究の総括は日本小児科学会雑誌に「本邦における小児医薬品開発推進のための提言」⁵⁾と題した総説として投稿している。

文献

- 1) Shirkey HC. Therapeutic orphans. (Editorial comment) J Pediatr 1968;2:119-120.
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0019.html>
- 3) http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
- 4) 5-year Report to the European Commission: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf
- 5) 中川雅生, 土田尚, 河田興, 他, 本邦における小児医薬品開発推進のための提言, 日本小児科学会雑誌 2016;120:1453-1461.
- 6) <http://www.fda.gov/cder/pedistr/PD107-109.pdf>
- 7) <http://www.fda.gov/cder/pedistr/S-650-PREA.pdf>
- 8) Tomasi P. Four years of paediatric regulation in the European Union: experience and results. 日本小児臨床薬理学会 2012;25:pp.3.

小児用剤形の開発促進に向けて

石川 洋一

国立成育医療研究センター 薬剤部

Facilitate the Development of Age-appropriate Pediatric Medicines

Yoichi Ishikawa

Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

我が国の小児科領域の薬物療法において、問題と認識されながらも永年の懸案となっているのが、1) 医薬品の小児適応が適正に取得されていないこと、そして2) 小児用の剤形が無いこと、である。

欧米の先進諸国では、行政の積極的な法的介入もあって小児科領域で用いる医薬品の小児臨床試験が順調に進み、2000年以前は小児医療が日本と同様に成人と比べて遅れていた状況から大きく進歩を遂げ、新生児の薬物療法の適正化にまで進もうとしている。

我が国では、1) 小児適応については2010年からの医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議によって欧米の後を追って小児適応取得が進んでいる。しかしながら、2) 小児用剤形開発については未だ進展が不十分の感が否めない。

現在、小児用剤形開発の促進に向けては、厚労科研中村班による小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究で促進に向けての政策的試案が検討されているところである。

小児科領域で用いる内服薬について保護者・看護師から特に相談が多いのは、小児が医薬品を服薬できないという問題である。通常の成人には治験が実施された成人用の医薬品が開発されているが、小児が服薬するための医薬品は、小児治験が十分実施されず適正に開発されていないのが現

状であり、それが小児の服薬を妨げる大きな壁となっている。

服薬が困難な事例で特に問題となるものは大別して1) 患児に適した剤形がない場合、そして2) 患児に適した味でない場合、である。

1) 患児に適した剤形がない事例としては、その医薬品に成人の服用を基準として作られた錠剤・カプセルしかない場合が挙げられる。幼児では大きな錠剤は服用が困難であり、このような場合、現場では薬剤師が錠剤粉砕・溶解などの方法で剤形変更を行っている。錠剤でも小さなものは幼児でも服薬が可能であり、例えば塩野義のプレドニン錠5mgは同成分の他剤と比べ小型で、患児によっては3～4歳で服用できている。世界的には小児用製剤として2～3歳から服薬できるミニタブレットの研究が進んでいる。

2) 患児に適した味でない事例としては、医薬品の味が苦い、においが悪い、口に入れてざらつきがある、後味がおかしいなどの場合が挙げられる。これらの改善のため現場ではジャムや単シロップなどで医薬品の味をマスクングするなどのことをしているが、本当に改善を図るためには製薬会社による開発が必要である。

本演題では、小児用剤形の開発の促進に向け、日本の小児はどのような小児用剤形を求めているのかを海外の現状も紹介しながら考えたい。

小児医薬品の適正使用におけるファーマコメトリクスの活用

矢野 育子
京都大学大学院薬学研究科

Application of Pharmacometrics to the Optimal Usage of Pediatric Drugs

Ikuko Yano
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

厚生労働科学研究費補助金「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究，研究代表者：中村秀文」平成26年度研究報告書によれば，2010年4月から2014年12月までに承認された医薬品の件数は586で，うち小児適応を有するものは173（約30%）と増加傾向にあるものの，依然として欧米に比べて低い状況である。一方，海外で標準治療となっている場合や他に治療法がない場合には，小児に対する用法・用量の記載がない医薬品であっても使用されるケースがある。その場合の小児薬用量として，Ausberger式やCrawford式等の換算式が教科書には記載されているが，実臨床では海外文献を参考にした投与量が用いられており，小児用医薬品の適正使用に関する情報に対するニーズは高いといえる。

医薬品開発において，臨床試験の効率化と科学性を担保するためには，臨床薬理学領域に数学的モデルの適用が必須とされている。従来から用いられてきた薬物の特性に基づいて構成された薬物動態や薬効に関する速度論的モデル（PK/PD model）は，医薬品開発における統計学・薬物動態学の展開とその技術的応用面の進歩から，曝露応答（Exposure-Response;ER）解析，さらにはファーマコメトリク

ス（Pharmacometrics）やモデル&シミュレーション（Modeling and Simulation;M&S）という用語として広がりを見せている。医薬品開発において成人と同じ試験計画を小児に対して行うことは，身体的，倫理的問題もあり難しい。効率的かつ科学的な臨床試験計画を行うとともに，試験結果の評価や承認用法・用量の決定を行う上で，小児領域においてファーマコメトリクスの活用は特に重要といえる。

本シンポジウムでは，前述の研究班で作成中の『リフレクションペーパー：小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について』の内容を中心に紹介する。すなわち，ファーマコメトリクス一般について概説するとともに，小児医薬品の試験計画を行う上で必要となる小児PKの予測方法や，小児患者集団の薬物動態や有効性・安全性成績の評価にファーマコメトリクスを活用した海外事例について紹介し，日本における今後の課題と展望について考察する。

ファーマコメトリクスは医薬品開発時のみならず，実臨床データを用いた用法・用量の最適化といった医薬品適正使用の際にも強力なツールとなる。ファーマコメトリクスの活用によって，小児臨床薬理学が発展し，小児への薬物治療に目に見える成果がもたらされることを期待する。

先天性心疾患小児を対象とした薬剤師主導の 抗菌薬治療マネジメントと臨床研究

島本 裕子

国立循環器病研究センター 薬剤部

Antibacterial Therapy Management and Clinical Study for Neonates and Infants with Congenital Heart Disease

Yuko Shimamoto

Department of Pharmacy, National Cerebral and Cardiovascular Center

1. 先天性心疾患小児を対象とした抗菌薬治療マネジメント

国立循環器病研究センターにおける先天性心疾患小児に対する手術件数は年間 250-300 件程度であり、その術後集中治療を行う ICU において、薬剤師主導の TDM に基づいた抗菌薬治療マネジメントを行っている (図 1)。TDM 対象薬物であるバンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系抗菌薬について、薬剤師が血中濃度測定の採血オーダーを行い、薬物血中濃度を解析した上で処方提案オーダーを行う。医師がその提案を踏まえ、患児の状態、今後の治療方針を薬剤師と共にディスカッションした上で薬剤師の提案を承認することで、実際に薬物が投与される。この抗菌薬治療マネジメントを開始後、適切なタイミングでの TDM が実施可能となり、またオーダー時に投与量を医師・薬剤師の双方でダブルチェックすることで投与量に関する過誤のリスクを軽減することができている。このように医師と薬剤師が連携することにより、重症先天性心疾患小児の術後急性期における抗菌薬治療の質の向上が期待できると考えられる。

2. 先天性心疾患小児に対するバンコマイシン至適投与量の検討

先天性心疾患小児への抗菌薬投与においては、その投

与量が一般的な小児標準投与量と大きく異なることを我々は経験している。

バンコマイシンの小児に対する投与量は、添付文書には 40mg/kg/day と記載されているが、トラフ値 15 μ g/mL を目標とするためにはこの投与量では不足とされており、IDSA ガイドラインでは 60mg/kg/day¹⁾、本邦における抗菌薬 TDM ガイドラインにおいては 60-80mg/kg/day が推奨されている²⁾。しかしながら、筆者が毎日 ICU において TDM を実施している先天性心疾患小児は、VCM を 40mg/kg/day 投与した場合、トラフ値が高値を示すため、血中濃度を確認しながらの減量が必要であり、40mg/kg/day を投与できる患児にはほとんど遭遇しない。すなわち、40mg/kg/day ではむしろ多すぎる、という状態である。そこで、バンコマイシンのトラフ値を 15 μ g/mL にコントロールするための適切な投与量を検討するため、我々はアカデミア研究者とともに検討を行っている。ICU における VCM 投与量 - 血中濃度のデータをレトロスペクティブに収集し、トラフ値 15 μ g/mL 程度を維持するための投与量を算出した結果、当センター ICU の先天性心疾患小児には投与量 20-24mg/kg/day 程度が適切な投与量であると算出された。これらは添付文書、ガイドラインでの推奨投与量と比較して非常に低用量であるが、ICU における小児のバンコマイシン初期投与量として導入した結果、至適血中濃度へのより早い到達が得られている。

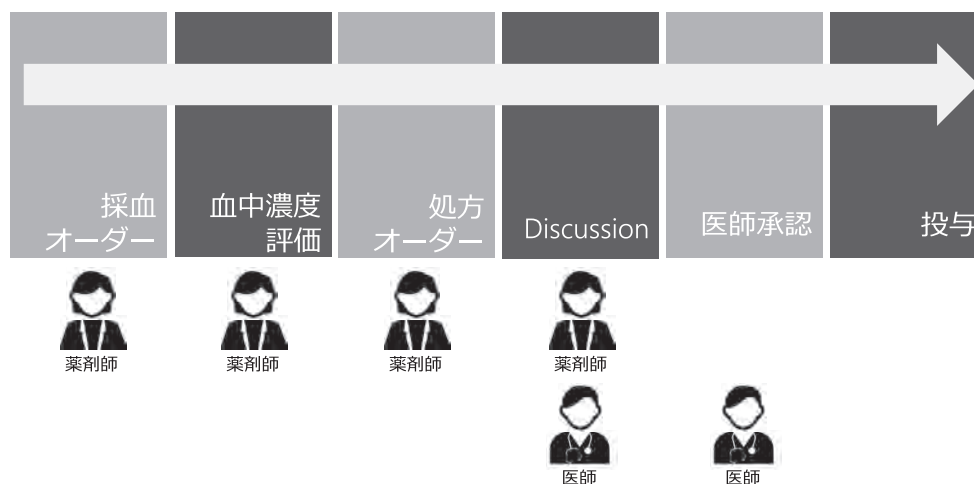


図 1. ICU における抗菌薬治療マネジメント

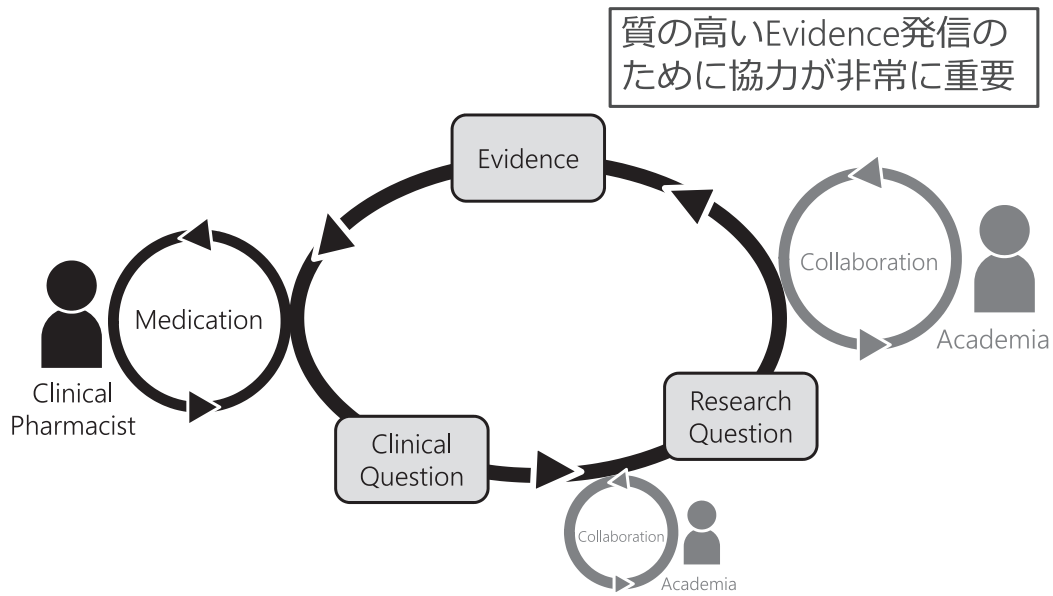


図 2. 臨床薬剤師・アカデミア研究者の協力

3. 先天性心疾患小児におけるバンコマイシン体内動態の検討

このように、一般的な小児標準投与量と比較して非常に低用量で血中濃度が維持可能であるが、その理由として何らかの因子が関与している可能性を検討するため、我々は現在、薬剤師主導型の臨床研究を実施中である。小児のバンコマイシンクリアランスは一般的には年齢、体重、血清クレアチニン値等が相関するとされているが、アカデミア研究者との共同研究の結果、先天性心疾患小児の場合、心機能も追加の共変量として考えられる可能性のあることが示唆された。

薬物治療の現場に立ち会う臨床家は多様な臨床的・クエスチョンを生み出す可能性が高い。しかしながら臨床的・クエスチョンをリサーチ・クエスチョンに変換し、質の高いエビデンスを発信するためには、統計学的知識や解析能力等、臨床家だけでは困難を伴うことも否定できない。このような状

況において、臨床家とアカデミア研究者の協力・連携が非常に重要であると考えている（図2）。現在、先天性心疾患小児を対象とした適切なバンコマイシン投与量の算出、クリアランスに影響を及ぼす共変量の抽出をアカデミア研究者と協力の下に実施したが、今後さらに詳細な検討を加え、臨床発のエビデンスを構築したいと考えている。

引用文献

- 1) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011;52:e18-55.
- 2) 抗菌薬 TDM ガイドライン. 日本化学療法学会 / 日本 TDM 学会, 2015.

Academic Children's Hospital で臨床薬理学研究者が果たす役割

福田 剛史

シンシナティ小児病院医療センター臨床薬理部門

The role of the Clinical Pharmacologist in the management of Pediatric Pharmacotherapy in an Academic Children's Hospital

Tsuyoshi Fukuda

Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

(Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine)

はじめに

本稿は「こどもを守るシームレスな連携」をテーマに熊本で開催された第42回日本小児臨床薬理学会（2015年11月）において、筆者が「Academic Children's Hospital で臨床薬理学研究者が果たす役割」との演題名で講演をさせていただいた記録として記するものである。講演の機会をいただいたことに、年会の大会長であった入江徹美先生、副会長の松倉誠先生、近藤裕一先生をはじめ、日本小児臨床薬理学会の運営委員会の先生方に厚く御礼申し上げます。

小児分野における臨床薬理学者としての活動の背景

「効果的な投与量と投与方法を教えてください。」これに代表されるように臨床現場からの質問はシンプルである。ただ、これらに答えるのは実はそんなに容易なことではない。こういった質問を受けた人の多くは、それに答えるための根拠となるデータが欲しいと思うだろう。しかしながら、特に小児の場合、皆を満足させることができるデータを入手することは困難な場合が多い。さらにデータを入手できたとしても、承認や適応の有無に関わらず、そのデータの妥当性に検討を要する。このような状況の中、適応外で使用されている薬剤に対して、新たな小児臨床試験の実施を通じて、もしくは現状の使用実績を纏めて、正式に適応を獲得する取り組みやそれに携わる関係各位の努力には最大の敬意を払いたい。また、近年、FDAやEMAら規制当局の積極的な働きかけにより、開発医薬品の小児臨床試験がほぼ必須となってきている。これを受けて、小児用製剤の開発や小児臨床試験の効率的（患者の負担を最大限に軽減しうる）かつ効果的な実施に向けた方法論（試験デザイン）についてファーマコメトリックスの利用を含めた議論が続いている。

一方、一般的に得られるデータの大部分は、集団としての解析によるものであり、通常はその集団を代表する平均値や基準値（推奨投与量など）が示されている。これらのデータの重要性は明白であるが、実際にこのデータを目前の患者に適応するためには、さらに個々のバラツキへの考慮が必要である。添付文書によく見られる「適宜増減」の適宜がこの個々のバラツキに

対する考慮の必要性を示しているのであろう。しかしながら、その具体的な方法は、記載されていない場合が多い。結局、現場経験に裏打ちされた「さじ加減」に頼ることになるのが現状である。

シンシナティ小児病院の臨床薬理部門での活動と連携の重要性

当方の臨床薬理部門は、小児専門病院の一部門として、各臨床診療部門に協力する形で臨床症例の臨床薬理的な解析から臨床薬理研究に至るまで様々な活動に参画している。その活動は主に、当該疾患小児集団における薬物投与量と体内薬物濃度の関係（PK）を明らかにすること、そして、その体内薬物濃度と効果のマーカーや薬効の関係（PD）を評価し、これらの代表的な挙動とバラツキを把握することである。また、観察されるバラツキの説明因子の検討や効果の指標となるバイオマーカーの探索も行っている。さらに、至適濃度を得るための投与量調節等による個別化治療「さじ加減」への貢献やそれを支える連携システムの構築にも努めている。これらの活動を通じて、臨床現場からのシンプルかつ切実な質問に適切に答えるべく日々挑戦を続けている。

臨床の疑問を解決し、それを発信するためには、様々な専門的知識（表1）を要すると感じている。そのため、医療に携わる様々な人の協力が不可欠である。当方では臨床薬理を志す者が、分析の専門家の助けを借りながら、ケアギバー（医師・臨床薬剤師・看護師）に協力する形で検

表1. 臨床の疑問を解決し、成果を発信するために必要とされるもの

-
- ・薬に対する知識
 - ・医療現場の経験・診断学/治療学の知識
 - ・検査・測定の実施
 - ・薬物動態学の知識・解析の技術/技能
 - ・薬理・生理学の理解と解釈
 - ・ヒトの個体差に関する認識と解析的アプローチ
 - ・統計学の知識・技術/技能
 - ・ヒトに伝える一発表力
 - ・論文構成力一英語力（海外への発信）
 - ・研究費の獲得
-



図 1. 臨床薬理試験のための協力体制

討することが基本的な体制になっている (図 1)。

臨床診療部門との連携事例の紹介

臨床薬理的な観点 Pharmacokinetics(PK)-Pharmacodynamics(PD) から、共同研究を行っている 5 つの検討事例を講演の中で紹介した。限りあるデータをどう集めて、どう解析し、そこから何を学び、どう活用していくか。これらは、臨床現場からの様々な疑問 (臨床カルクエスション) に答えるべく取り組んでいるものである。個々の事例の詳細は、参考文献を参照いただくとし、基本的には、臨床薬理的な考えで疑問に迫ることになる。すなわち、薬物投与量と血中薬物濃度の関係、血中薬物濃度と効果 (薬効や副作用) の関係を明らかにし、それらの関係に小児 (年齢) の要因がどのように影響を及ぼしているかを明らかにすることが課題である。さらに、それを臨床で利用するために研究の成果をどう活用 (加工) し、どう提供するかも同時に非常に重要である。一連の臨床試験で得られた結果を用いて、PK-PD の関連性を数理モデルで記述し、PK および PD の変動要因の抽出を行うと共に、PK-PD 関係の一般化を常に念頭においている。臨床医からの依頼によっては、母集団薬物動態モデルとベイズ推定法を用いた個々の患者に対する薬物動態の予測に基づき、患者個別の投与量調節「さじ加減」に対する提案を院内でコンサルテーションとして実施している。

免疫抑制剤ミコフェノール酸 (ミコフェノール酸モフェチル) の PK-PD 検討事例

リウマチ部門の先生方と共に全身性エリトマトーデス (SLE) を対象にミコフェノール酸の PK-PD 基礎的検討をおこなった事例である。このパイロット試験では、MMF 服用後 9 時間にわたり活性本体であるミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度 (PK) およびその標的分子である Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) の活性の変動 (PD) を検討した。IMPDH の変動が MPA の薬物動態とよく相関すること、また薬物曝露量 (AUC) が病態の改善とよく相関することなどを報告した。一方で、MMF の薬物動態には大きな個体差が

あり、その一部が代謝酵素の遺伝子型で説明できるものの、実際の治療では血中濃度モニタリング (TDM) を含めた薬物治療の最適化が望ましいとした。母集団薬物動態モデルを構築するとともに、ベイズ推定法を用いた個々の患者に対する薬物動態の予測および患者個別の投与量調節の提案がおこなえるシステムを構築し、現在は院内のコンサルテーションで活用している。

臨床での薬物動態モデルの応用：発育に伴う mTOR 阻害剤シロリムスクリアランスの変化を観察

mTOR 阻害剤シロリムスの臨床試験においては、シロリムスの血中曝露量を目標治療域内に維持することを目的として、定期的な血中濃度測定を実施してきた。すなわち、母集団薬物動態モデルを用いたベイズ推定により患者個々に最適な投与量を推定し、臨床試験内でその結果を推奨投与量の提案として還元している。

一方で、臨床試験でシロリムスを投与された血管形成異常の患者約 60 人の濃度データを利用して、濃度からそれぞれのクリアランス (薬物除去能力) を算出し、そのクリアランスの年齢による変化を検討した。2 歳以下で発達によるクリアランスの変化が観察された。シロリムスは主に CYP3A により代謝されることから、この変化はこの分子種の発現変動によると考えられた。

観察されたクリアランス (CL) の発達変化を数式化し、モデルに組み込んだ。経験的なアロメトリックスケーリングによる量的変化 (体の成長) の考慮に加えて、成熟度 (機能の発達) を記述するシグモイドの関数 (年齢の関数) を組み合わせて下記のような式で表現した。

$$\text{クリアランス CL} = \text{CLstd} \times (\text{BW} / 70)^{0.67} \times \text{成熟度 MF}$$

：体重の関数
 成熟度 (発達度) MF = $\text{PMA}^{\text{Hill}} / (\text{TM}_{50}^{\text{Hill}} + \text{PMA}^{\text{Hill}})$
 ：年齢の関数で PMA と共に上昇し、2 歳でほぼ 1 (100%) になる

CLstd: 標準クリアランス (標準体重 70kg の成人クリアランス)
 BW: 体重 (kg)
 PMA: 妊娠週数 (週)
 TM₅₀ (週): MF が 50% になる週数
 Hill: べき乗係数

これを用いて年齢別の投与量設定を再検討し、現在、その投与量を用いて臨床研究が実施されている。

大型試験の既存データの有効利用：エトスクシミド濃度と経時的効果判定から至適血中濃度の探索

臨床的にどの薬剤が効果的かを調査する 3 剤の比較試験 (453 例) がシンシナティ小児病院を中心に多施設共同試験としておこなわれた。エトスクシミドが 3 剤の中で有意に有効とされたが、その薬効に個体差が大きいことから、臨床

表2. 臨床専門分野との連携事例

患者（薬剤）	背景 / 疑問	臨床薬理部門としての貢献	参考文献
全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus:SLE) ：免疫抑制剤ミコフェノール酸 モフェチル	適応外 効果の個体差が大きい	パイロット試験からの考察 PK-PD 解析 至適濃度の探索 バイオマーカーの探索 成果：至適濃度および支援方法の確立	1-5
血管形成異常 (Vascular Anomalies) ：m TOR 阻害剤シロリムス	適応外 PK の個体差が大きい 新生児の経験がない	ベイズ推定による投与支援 臨床試験内での TDM データを有効活用し、薬物 除去能力の年齢による変化（発達）を観察 その観察結果に基づき、新生児に外挿 成果：年齢別投与量の提案	6-11
小児欠神てんかん (Childhood absence epilepsy) ：エトスクシミド	効果の個体差が大きい	大型比較臨床試験で得た濃度データの有効活用 薬物濃度と反応性の結果から至適濃度域を探索 成果：効果に関する至適濃度域の推定	12-14
造血幹細胞移植後の血栓性微小 血管障害症 (Thrombotic Microangiopathy) ：補体 C5 抗体エクリズマブ	適応外 対象患者への適切な投与方法が分からない	薬物動態の解析およびその把握 バイオマーカーによる投与マネジメント法の構築 成果：生存率の上昇	15-17
新生児 ：モルヒネ	新生児における用法用量の 再調査	研究体制の構築 残余サンプルの利用による動態の把握 成果：大きな個体差の再確認	18-21

薬理学的な観点から追加解析をおこなうことになった。エトスクシミドを低用量から始め、4週毎に効果判定およびトラフ濃度の採血がおこなわれた。その際、非反応者には、プロトコールにしたがって増量された。また、16週目に3点採血のPK試験がおこなわれていた。

このようにして得られたPKと反応性のデータを用いて、標的濃度の調査および個体差の原因の追究に現在も取り組んでおり、講演ではその一端を紹介した。母集団薬物動態モデルを作製し、4週毎の効果判定時における個々のAUC値およびトラフ濃度を推測した。この薬物濃度と効果判定反応の情報を集計し、ロジスティック回帰モデルによりその関係を解析することで、効果ありと効果なしを分ける濃度を算出した。この経験から、大規模な臨床研究のデータも切り口を変えることで、今までとは異なる新たな検討が出来るようになるのではないかと考えている。

補体 C5 抗体のエクリズマブの個別化投与

バイオマーカーを用いた抗体の個別化投与の事例である。血栓性微小血管障害症（TMA）は移植後の合併症の一つであり、重症の場合、現存の治療法では約10%の生存率という現状である¹⁵⁾。重症の場合は補体の活性化が観察されることから、適応外だがTMAの治療として補体C5抗体のエクリズマブの投与が開始された。エクリズマブの用法用量として、承認が得られている疾患（非典型溶血性尿毒

症症候群：aHUS）での小児用量が参照された。

最初に6例の解析からバイオマーカーの探索をおこない、血清補体価（CH₅₀）がエクリズマブの濃度とよく相関していることを見出した。すなわち、エクリズマブの投与を開始すると、CH₅₀が顕著に低下し、時間経過と共にエクリズマブの濃度が100（ μ g/mL）を下回ると、CH₅₀が上昇傾向を示した。aHUSではこの100のラインが治療の目標濃度になっているが、このTMA患者群ではエクシズマブ投与開始2-4日目、既に濃度が100を下回ることが示された。

ここでの重要な考察は、第一に、CH₅₀の上昇傾向が、エクリズマブの治療域100を下回ったことを示すバイオマーカーになることであった。エクリズマブの濃度測定には当時1-2週間を要したが、CH₅₀は1-2日で結果が得られていた。そのためCH₅₀値を臨床的な判断に活用させ、代替的な濃度管理を通じて患者を観察していくことが可能となった。もう一つは、aHUSで用いられている初回の週一回の投与が、この疾患では不十分ではないかという発見であった。

さらに検討を進める中で、この排泄能の高さが投与時の患者の病態（特に可溶性の補体後期複合体の量）と関連することを見出した。最終的に、2-4日で抗体濃度が治療濃度を下回ることを予期し、この時期に、医師がより注意深くCH₅₀を観察し、上昇傾向があれば、適宜追加投与をおこなうことができるようになった。結果的に、ほとんどの患者で投与一週目は2-3回/週の投与となった。この「初期消火

活動」をすることで、以後の抗体の半減期が延長することも観察され、3-4週には週1回投与になり、最終的には、症状が安定し、投与を止めることができている。これまでの成績として、10%だった生存率が、今は60%以上にまで飛躍的に向上した。フランスのグループがおこなった固定用量の検討では生存率の顕著な上昇が見られなかったことから、特にこの患者群においては、個別化投与が必要であったと考えている。

新生児の臨床薬理試験の体制について：モルヒネ投与の事例

モルヒネは新生児における痛みの管理に使用されているが、その血中濃度や効果には大きなバラツキが知られている。そのため、モルヒネの曝露に起因すると考えられる効果との関係を適切に探ると同時に、バラツキの要因探索にも取り組んでいる。しかしながら、対象となる集団は新生児であるため、臨床試験を実施することは非常に難しい。そこで新生児患者の負担を最大限少なくするため、臨床検査からの残余血液を用いる試みをおこなっている。この取り組みにおいても、多くの部門との連携が必須である。血液サンプルの採取から濃度解析の流れを考えても、少なくともNICU、検査部、バイオバンク、分析部門、そして臨床薬理部門が協働している。事前に施設内倫理委員会（IRB）への申請も必須であり、その書類作成においては臨床試験サポート部門からの協力を受けている。

濃度と効果の関係を探る傍らで、モルヒネ濃度のバラツキの要因を探索している。具体的には、バイオバンク（組織バンク）の協力により、新生児の組織における薬物代謝酵素やトランスポーターの発現変動の検討をおこなっている。このような生体側の生理学的な変動データは基盤情報となるため、同じ代謝酵素やトランスポーターによって消失される他の薬剤のPK変動を考慮する際にも応用できると考えている。

最後に

臨床薬理（特に小児）は、Interdisciplinaryの連携が不可欠な分野であり、医師・臨床薬剤師・看護師・臨床薬理研究者・分析専門家など、様々な人が集まって、知恵と技術と経験を結集して取り組むことが要となる。このような連携により得られた情報を効率的かつ実践的に活用させていくために、ファーマコメトリックス的なアプローチが用いられている。特に小児薬物動態の解析にあたっては、小児特有の体の成長や機能の発達といった概念を成人から得られている既知情報に組み込むことで、理論的に成人データを小児に外挿していくことも必要である。さらに実際の観察結果を正しく解釈し、上記に述べたような解剖学や生理学に基づく規則性をさらに見出し、理論構築を進めることも不可欠である。これには、臨床で薬物治療に携わる医師や臨床薬剤師のみならず、生理学・薬物動態学・基礎薬理学・製剤学に携わる基礎系研究者などの協力も必須であり、このよ

うな基盤情報の整備は、観察された現象にもっともらしい解釈を付与する上で非常に重要である。Academic Children's Hospitalにおける臨床薬理研究者の役割は、その専門性を発揮するのみならず、異なる背景を有する専門家を繋ぐGood Communicatorでもなければならぬと感じている。

謝辞

本稿の内容は、米国シンシナティ小児病院医療センターにおける筆者ならびにDr. Alexander Vinksをはじめとする臨床薬理部門の仲間（特に、江本千恵、Min Dong、水野知行、水野佳奈、Shareen Cox、David Hahn）との活動に基づいている。米国シンシナティ小児病院臨床薬理部門の仲間、臨床診療部門の共同研究者各位（特に、Drs. Sagcal-Gironella AC, Brunner HI, Adams DM, Glauser TA, Jodele S, Euteneuer J）に深謝いたします。

参考文献

- 1) Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:307-313.
- 2) Fukuda T, Goebel J, Thogersen H, et al. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity as a pharmacodynamic biomarker of mycophenolic acid effects in pediatric kidney transplant recipients. *Journal of clinical pharmacology* 2011;51:309-320.
- 3) Fukuda T, Goebel J, Cox S, et al. UGT1A9, UGT2B7, and MRP2 genotypes can predict mycophenolic acid pharmacokinetic variability in pediatric kidney transplant recipients. *Ther drug monit* 2012;34:671-679.
- 4) Dong M, Fukuda T, Vinks AA. Optimization of mycophenolic acid therapy using clinical pharmacometrics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29:4-11.
- 5) Dong M, Fukuda T, Cox S, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of mycophenolic acid in paediatric renal transplant recipients in the early post-transplant period. *Bri J Clin Pharmacol* 2014;78:1102-1112.
- 6) Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2016;137:e20153257.
- 7) NCT02110069 - Study to Compare Vincristine to Sirolimus for Treatment of High Risk Vascular Tumors. 2014. at <https://clinicaltrials.gov>.)
- 8) Scott JR, Courter JD, Saldana SN, et al. Population pharmacokinetics of sirolimus in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Ther Drug monit*

- 2013;35:332-337.
- 9) Emoto C, Fukuda T, Johnson TN, Adams DM, Vinks AA. Development of a Pediatric PBPK model for sirolimus: Applying Principles of Growth and Maturation in Neonates and Infants. *CPT pharmacometrics & Syst Pharmacol* 2015;4:e17.
 - 10) Emoto C, Fukuda T, Mizuno T, et al. Characterizing the Developmental Trajectory of Sirolimus Clearance in Neonates and Infants. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol* 2016;5:411-417.
 - 11) Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, et al. Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2017.
 - 12) Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-799.
 - 13) Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54:141-155.
 - 14) Mizuno K, Capparelli EV, Fukuda T, Dong M, Vinks AA, Glauser TA. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of ethosuximide in childhood absence epilepsy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015;97:S14.
 - 15) Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124:645-653.
 - 16) Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:518-525.
 - 17) Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, et al. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow transplant* 2016;22:307-315.
 - 18) Euteneuer JC, Fukuda T, Mizuno T, Muglia LJ, Vinks AA. Large Variability in Morphine Exposure during Standard of Care Dosing in Critically Ill Neonates. *Pediatric Academic Societies Meeting Abstract* 2016;4163.517:<http://www.abstracts2view.com/pas/>
 - 19) Fukuda T, Chidambaran V, Mizuno T, et al. OCT1 genetic variants influence the pharmacokinetics of morphine in children. *Pharmacogenomics* 2013;14:1141-1151.
 - 20) Emoto C, Fukuda T, Johnson TN, Neuhoff S, Sadhasivam S, Vinks AA. Characterization of Contributing Factors to Variability in Morphine Clearance Through PBPK Modeling Implemented With OCT1 Transporter. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:110-119.
 - 21) Hahn D, Emoto C, Vinks AA, Fukuda T. Developmental Changes in Hepatic Organic Cation Transporter OCT1 Protein Expression from Neonates to Children. *Drug Metab Dispos* 2017;45:23-26.

シンポジウムⅡ

チーム医療における職種と教育 — 医師と薬剤師の分業と協業 —

松倉 誠¹⁾, 伊藤 真也²⁾

1) 崇城大学 薬学部, 2) トロント大学・トロント小児病院

Type of Occupation and its Education — Division and Cooperation of Labor between Medical Doctor and Pharmacist —

Makoto Matsukura¹⁾, Shinya Ito²⁾

1) Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University

2) Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto

薬学教育の現状と薬剤師業務の変化と将来像（あるいは理想像）について、講演と討論が行われた。まず、崇城大学薬学部の松倉教授が、現在の薬学部での教育の実態と、欧米の Pharm.D. を一つの薬剤師像として、現在行い得る教育を議論した。特に、看護師職域の近年の変化（特に看護師の特定行為）と対比して、薬剤師職域の変化の方向性が明確にされていないという認識を示し、この問題に何らかの回答を与える事が急務であるとした。

次の講演は神戸大学の薬剤部教授の平井みどり教授によって行われた。平井教授はご本人が薬剤師であり、かつ医師であるというユニークな背景に基づいて、神戸大学医学部における多職種協働教育（IPE）、すなわち複数の専攻学生が協働してチーム医療・多職種連携について学ぶプログラムについて述べられた。病院では病棟業務については多くの面での業務が薬剤師に与えられている現状についても明らかにした。

次には、内閣府食品安全委員会事務局の関野秀人評価第一課長の講演をいただいた。関野課長は厚生労働省に在職した時の薬学教育6年制設立に大きくかかわった経験をもとに、専門職の職域が単に資格の有無でなく、意欲や能力に従って実践を積み重ねることが大事であることを、薬剤師に対しての激励の姿勢を示しつつ強調された。添付文書上「慎重投与」とされている薬剤に対しても、具体的な提案を行うのに研究・調査の素養が必要として、「基礎」、「研究」などにも力を入れた6年制教育であることが望ましいとした。薬学教育6年制を導入した意義をあらためて思い起こす時期に来ていると述べた。

最後に、トロント小児病院の伊藤真也臨床薬理学部長の講演をいただいた。カナダではチーム医療は現代医療の根本的なもので、今や目新しいことではなく、患者レベルでの医師と薬剤師、又臨床薬理学専門医がかかわって薬物治療を進めていく事が述べられた。更に、病院レベル、薬事委員会レベルでの薬剤師の多大な役割について実例を示された。日本での今後の展開の大いなる参考となると考えられた。

総括をすると薬学教育の今後は、医療全体の発展と深くかかわり Global な要因を持ち、海外の事例を参考にしつつも日本独自の要因を考えて討論の俎上に乗せなければ望むものにはならないと考えられた。

薬学部6年制教育における実践 — 患者にもっと近く —

松倉 誠, 藤井 績, 内田 友二, 山崎 啓之, 瀬尾 量, 小田切 優樹
崇城大学 薬学部

The Six-years Education System in Pharmaceutical Sciences — Getting closer to the Patients —

Makoto Matsukura, Isao Fujii, Yuji Uchida, Keishi Yamasaki, Hakaru Seo, Yuki Otagiri
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University

薬学部教育6年制度が開始されてから10年が経過した。この10年間に各大学は「医療人としての薬剤師」養成を目指し、これまでの薬学部教育から臨床医療により近い教育へと変化を遂げるよう努力してきた。大学現場では、1～3年生での基礎科目と臨床科目教育はモデル・コアカリキュラムに沿って網羅的に、しかも横断的な理解を得られる教育を目指してきた。4年生での実務実習への予備実習、CBT、OSCE、5年生での実務実習を薬学部全体で取り組まれる一方、卒業研究を通して科学者としての基盤を作るようにしている。医療全体を俯瞰できる薬剤師を育てようと多くの時間と努力が払われている。以前の薬学部教育と比較すると、教官の教育活動に占める時間割合は大きくなっている。更に、モデル・コアカリキュラムが昨年改訂され、カリキュラム内容は実質的に増加している。本来薬学教育の方向性は、日本の薬剤師がチーム医療の中でどの様な方向性で職域を獲得するかを反映するものでなければならない。

しかし現実には、卒業後の多くの学生が病院および薬局薬剤師となっているが、薬学部教育を反映した病院や薬局での実践はほんの一部で見られるのみである。確かに薬剤師業務は大規模病院での病棟薬剤師業務が医療保険上に点数化されるなどの活動は見られるが、薬局での業務は全体的に見ると調剤業務がほぼ全てを占めている。チーム医療システムでの薬剤師の役割には病院では変化の予兆があるが、薬剤師の多くが業務を行っている薬局では今後の方向性は明確ではないように見られる。

チーム医療のメンバーの一つの看護師は業務面で大きな

進展を見ている。平成27年10月より、看護師業務における特定行為が38行為21区分の医療行為が手順書に従って、単独で行うことが研修の後に認められている。このうち13行為7区域が薬物投与にかかわる業務である。例えば、「精神及び神経症状に係る薬剤投与関連」区域には、抗けいれん剤の臨時的投与、抗精神薬の臨時的投与、抗不安薬の臨時的投与が認められている。「循環動態に係る薬剤投与関連」区域には、持続点滴中のカテコラミンの投与量の調整、持続点滴中の降圧剤の投与量の調整、持続点滴中の利尿剤の投与量の調整が認められている。このような看護師業務の変化は、看護師団体である看護師協会の方向転換の結果としてあることはよく知られている。

以上のように、薬学部教育の方向性は薬剤師の将来像（社会からの薬剤師へのニーズ）と関係ない訳がない。つまり、薬剤師にとって実践的な能力（≒職域）とは何であるかが、6年制教育に求められるものであるかの答えになる。職域に関する具体性の欠如は、教育の目標が曖昧になることを意味する。その視点に立てば、一部分ではあるが逆転現象（教育が先行し、現実が追いつかない）が起こっている。この逆転現象が変化の一過性の現象であればよいのであるが、一過性にするためには薬剤師全体、あるいは医療関係者も含めた薬剤師の職域について討論を行い、薬剤師集団が主体的に方向性を出していき6年制教育の目標を明確化し、それに沿った必要な教育項目を追加し薬学教育→薬学実践となっていく事を望んでいる。

病院薬剤師業務の新しい展開

平井 みどり

神戸大学医学部附属病院 薬剤部

Inter Professional Education(IPE):Collaborative Work and Education for Physician and Pharmacist

Midori Hirai

Department of Hospital Pharmacy, Kobe University Hospital

医学の発展に伴い、臨床に用いられる医薬品の進歩は目覚ましく、医師がすべてを把握しコントロールする事は、極めて過重であり事実上困難になりつつある。そこで臨床場においては「チーム医療」が一般化しているが、単なる仕事の分担にとどまっている場合が多く、真の意味での「チーム」と言える活動はまだ少ない。医療に関わる専門職は数多くあり、それぞれが高い技術と専門的知識を備えているが、他の職種の活動内容やそれを支える基盤について理解するに至らない場合も多く、それが職種間のコミュニケーション障害を生むことしばしばである。このような中で、薬剤師に求められる業務内容も大きく変化してきた。平成22年の医政局通知に基づいて、医療スタッフの協働・連携が今まで以上に強調され、医師の過重労働を他の専門職が負担することで、医療安全と効果的な治療を確保する動きが進みつつある。さらに平成24年の診療報酬改定に基づき、急性期病院では病棟薬剤業務加算の導入が進み、我々の病院でもすべての病棟で薬剤師の常駐が実現した。最も早く薬剤師の病棟業務が進んだのは、当院では小児科であったのだが、当時の腎移植患者に対するTDMと服薬指導の頃からみると、現在の薬剤師の活動には隔世の感がある。

いま当院では、小児科病棟は小児センターとなり、また母子センターにも薬剤師が常駐して日々活動している。一方国立成育医療研究センターとの連携に基づく「妊娠と薬相談」や妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師の活動については、徐々に定着してきている。さらに当薬剤部で現在注力して取り組んでいる、薬剤師による外来診療支援、ポリファーマシーの是正と処方支援、術前患者面接、通院治療室における外来化学療法チーム医療などについても紹介する。また、神戸大学医学部における多職種協働教育(IPE)、すなわち複数の専攻学生が協働してチーム医療・多職種連携について学ぶプログラムについても紹介したい。

少子化高齢化は日本社会における重大な問題であり、様々な政策提言がなされているが、個人的な感覚からいえば急務である高齢化にウェイトが傾いて、少子化に対する対応がやや遅れ気味ではないかと思われる。子供の健やかな発育と、育児にあたる母親や家族、そしてそれらを支える地域住民や行政、企業なども含めた広い意味でのチーム医療を推進していく必要があり、薬物治療をキーワードに、そのすべてに関わり、各部分を有機的に結びつける役割が薬剤師には期待されている。

医療に貢献する薬剤師に伝えたいこと

関野 秀人
内閣府商品安全委員会事務局

Message to the Pharmacist

Hidehito Sekino
Secretariat of Food Safety Commission, Cabinet Office

医師と薬剤師はともに「公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保する」ことを法律上の任務としており、医療法が求める理念に基づいて、医療を受ける者に対して、良質かつ適切な医療を行うよう努めなければならない。病院や薬局などの医療提供施設や地域社会を舞台として、医師と薬剤師は、スポーツや会社組織などと同様に、個々が能力を活かして行動するほか、一人では物理的・能力的に担いきれない部分を別の者と分担して実行することによって、患者・国民へ最適な形で医療を提供している。

医師と薬剤師は国家資格者として一定のルールがそれぞれに定められているが故に、制度論が展開される場では“医師”、“薬剤師”と一括りに論じられることが多い。しかしながら、患者・国民に最も近い医療の最前線では、本来、医師と薬剤師は、互いが従事する職場環境や患者の心身の状況等に応じて、多様に活動している（はずである）。両者がチームを成して提供する医療は、患者等の理解を前提に、互いが信頼し合い、誰が何をどのように実践するかを話し合い、納得し合った上で柔軟に行われる（べきである）。また、医師と薬剤師一人ひとりには、関心分野の違いや自己研鑽の仕方などによって、必然的に得意とする行為や専門性に個人差が存在する。医療施設等で管理する立場に位置する者は、単に資格の有無だけではなく、当該者の意欲と実力（能力）などを見定めた上で、職場の事情に合わせて適材適所の判断をする。医療現場でのチームワーク向上

のため、自己研鑽は生涯にわたって必要である。

チーム医療の重要性が指摘されてから久しい。また、昨今、薬剤師周辺では、血圧測定、採血、生化学的検査値の測定、皮下自己注射の補助・指導、健康支援などに関心が高い。これらの行為は、上述の通り、学校教育や卒後研修などを通じて一定水準の知識・技術を習得した薬剤師が自らの意思で実施を望み、かつ医療における協同者である医師の信頼と納得が得られ（場合によっては医師から期待されることもあるかもしれないが）、最終的に目の前の患者・国民が理解してこそ、実行する価値がある。“薬剤師”という一括りで理想論を語るよりも、まずは意欲と実力（能力）を持つ者が足元の職場において実施可能な環境を作るところから始めてはどうか。それが実現した時が拡がりへの第一歩となる。一方で、薬剤師は独占業務である調剤を疎かにしてはならない。資格法が求める任務と行為が何であるかを認識したうえで、信念を持って行為拡大に努めるべきである。

添付文書上「慎重投与」とされている医薬品や小児用量が定まっていない医薬品の投与量や投与方法に関する具体的な提案を薬剤師に期待する医師は多い。これらの要請に応えるには、研究・調査に関する素養が求められ、薬剤師にとって研究等に取り組もうとする姿勢とその実行は生涯にわたり必要である。「基礎」、「研究」など、偏重の無い薬学教育を通じて習慣づけておくことは多い。

薬学教育6年制を導入した意義をあらためて思い起こす時期に来ていると感じる。

トロント小児病院のチーム医療：医師と薬剤師の連携

伊藤 真也

トロント大学・トロント小児病院

Multidisciplinary Patient care at the hospital for Sick Children in Tront: Collaboration between Pediatricians and Pharmacists

Shinya Ito

Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto

チーム医療とは何かと問われれば、その定義はなかなか難しいが、単純なイメージとして「複数の職種のスタッフが機能的なチームを組んで医療にあたる」と考えればそれほど的外れではないと思う。そう考えると、大小の差こそあれ、これはどの医療現場でも見られる、今日の医療の根本的な姿であって、とりたてて新しいものではないかもしれない。特に看護師、薬剤師と医師は直接的な患者ケアに例外なく深く関わり、まずこの3者がチームの一員として機能しないと最良の医療は望めない。小児医療にはいろいろな側面があるが、なかでも薬剤治療は複雑な問題が多く、チーム医療の真価が問われると言っていだろう。私の所属するトロント小児病院は先端的な小児医療を担う使命がある一方で、地域の中核病院としての責務も大きく、チーム医療の形も極度に特殊化したものからごく一般的なものまで多彩である。トロントでの経験を踏まえて薬剤師と医師との連携ということに注目し、また薬剤治療に関わるチーム医療を直接診療を超えてやや広く解釈すると、その機能が発揮される場に以下の3つの形態があることに気がつく：1) 患者レベル

(入院・外来治療)；2) 病院レベル（例えば Antimicrobial Stewardship Program）；3) 病院の薬事委員会レベル。患者レベルでは医師は患者の治療に責任を負う一方で薬剤師は薬剤使用に特化した技能や知識を提供する。また臨床薬理学専門医は複雑な薬剤相互作用の問題や薬理遺伝的な疑問などに答える役割を持つ。病院レベルでは、例えばトロントでは Antimicrobial Stewardship Program の中心的な存在が薬剤師で医師はその運営に助言を行う。病院の薬事委員会では、薬剤部のインフォメーション室が薬剤の効果や毒性の資料を集めて院内処方集に収載するかどうかの判断材料を作り、それをもとに医師、薬剤師、看護師、危機管理室、病院事務の代表などからなる薬事委員会が議論を深めることになる。このように薬剤治療に関する案件では薬剤師の役割は非常に大きく、さらにそれを補強する形で医師も含めた様々な職種のチームメンバーが取り組まないと正常な病院の運営は不可能だと言える。講演ではそれぞれのレベルでの運用の実際を紹介して、薬剤師の職務と医師の役割、臨床薬理学専門医の立場、医師・薬剤師教育の将来などを議論する。

シンポジウムⅢ

「小児患者のアドヒアランス・コンプライアンスを高める 医薬連携と薬学的工夫」の報告

緒方 健一¹⁾, 小高 賢一²⁾

1) 熊本小児在宅ケア・人工呼吸療法研究会, 2) 新百合ヶ丘総合病院 薬剤科

A Report on Medical Cooperation and
Pharmacological Scheme for improving Adherence-Compliance of Pediatric Patients Population

Kenichi Ogata¹⁾, Kenichi Odaka²⁾

1) Ogata Clinic, 2) Shin-Yurigaoka General Hospital

本シンポジウムは医師、薬剤師を中心とした医療チームが小児在宅医療へどのように関わっているかをテーマに行いました。シンポジストに医師1名と薬剤師3名を招聘し、それぞれの立場で講演していただいた後にディスカッションを行いました。

1 題目は医師で熊本小児在宅ケア・人工呼吸療法研究会会長である緒方健一先生に同研究会の活動報告を中心にお話いただきました。同研究会は小児在宅ケアに携わる医師、歯科医師、薬剤師をはじめ多数の医療職と県や市などの行政も巻き込んで、小児在宅ケアの環境改善のために活動しており、今回は特に日本小児臨床薬理学会に関係の深い小児在宅医療専任薬剤師との連携について報告をしていただいた。

2 題目は在宅医療を行っている薬局に勤務する薬剤師の佐藤直哉先生に小児在宅医療の現場から現状について報告していただいた。小児在宅医療では薬の管理やアドヒアランスには問題のないことの方が多いが、保護者の知識不足が原因で余計な手間をかけている場合や間違った方法で投薬準備が行われるなど、適正な薬物療法が行われていないことなどが見られるようだ。この問題は薬剤師が介入することで、投薬手順の誤りなど薬物療法を適正に進めるための一助となることができる。佐藤先生には具体的な例も含め報告していただいた。また、直接的な業務ではないが、介護者からの相談にも積極的にに関わり、重要と思われる内容の場合は医師や看護師などと情報共有し、円滑な在宅医療が行えるように心掛けていることが付け加えられた。

3 題目は小児科の処方せんを多く受けている薬局に勤務する薬剤師の松本康弘先生に小児のコンプライアンス向上について日頃から気を付けていることについてお話していただいた。松本先生は患児本人や保護者に対する服薬指導により、患児に薬を飲んでもらうことを一番の目的にして、ご自身の経験と研究により導き出された方法を詳しくお話していただいた。乳児へのお薬の飲ませ方、飲みやすい薬への剤形変更の提案について分かりやすくお話していただいた。また、薬剤師が心がけることとして4～5歳児には本人に対し直接指導するなど、患児に理解してもらう努力を惜しまないこと。薬の味は必ず確認しておくことなど具体的な例を出して詳細に説明された。薬剤師の保護者に対する態度についても服薬に失敗した親に対しても責めるようなことはせず、もう一度新しい薬の包装を開けてやり直すなど医療の最前線である薬局で患児や保護者と直接接する薬剤師の心がけをお話された。

4 題目は大学の教員であり、薬剤師の猿渡淳二先生より抗てんかん薬バルプロ酸(VPA)の臨床研究を行うことにより、患児の服薬アドヒアランス向上に寄与することができることのお話をいただいた。長期使用による問題点の一つである体重増加のリスク因子を持つ患児に予防方法や適正な服用量の設定を行うことにより、安全で有効な服用が可能となる。このようにVPAに関する研究を行うことにより、長期服薬の継続に寄与できると話された。

後半のディスカッションでは服薬指導の方法や個別化についての質問があり、明日からの業務に役立つ内容となった。4名のシンポジストの先生方に感謝し、シンポジウム3についての報告とします。

小児の在宅医療

緒方 健一

熊本小児在宅ケア・人工呼吸療法研究会

Home Mechanical Ventilation for Children

Kenichi Ogata

Ogata Clinic

1. 社会状況

今後の日本は、少子化により超高齢化社会を支える労働人口は減少していくと予想されている。労働人口減少は、税収減少やそれに関連した社会福祉サービスの低下に影響する。現在とるべき方法は、限られてきていてその一つが、母子分離政策である。つまり、母親の育児時間を減らして労働力として活用することである。

育児支援のために、保育園を増やし幼稚園の「こども園」化により待機児童を減らそうと努力している。しかし、小児科医師は、日々の診療を通じて働く母親の負担は精神的、肉体的に荷重と思った経験が多いであろう。若い夫婦の育児において必要な社会的インフラは、夜間や休日の小児救急施設や保育園と考えられている。しかし、病気の際は病児保育があれば母親の負担はかなり緩和される。このような二次的インフラがない環境では、有効な少子化対策になりえなかった。一方、若い夫婦が障がい児を授かった際の社会的インフラは、小児在宅医療や短期入所施設ではなかるか？ 障害児を授かった若い夫婦が、その地域で普通に暮らすためには多くのサポートを必要とする。健常児も障がい児も子育てには、多くのサポートを必要とする社会になって来ている。若者が様々な要因から結婚や子育てがしにくい環境にある。このような社会的ニーズに応えたいと、1998年の大型台風による大停電と高潮被害を契機に、「熊本小児在宅ケ

ア・人工呼吸研究会」¹⁾を立ち上げ、小児在宅ケアの環境改善のために多職種連携で活動してきた。小児在宅ケアに携わる小児科医、歯科医師、看護師、薬剤師、理学療法士、救急隊員、県や市の職員が、個々の症例や在宅医療システムなどを協議する場である。この中で、訪問薬剤師の活動は、我々医師が処方した薬剤の総合作用による問題解決や、介護者への投与方法指導による期待した薬効が得られるなどの多くの事例があった。胃瘻などの経管栄養や人工呼吸管理や気管切開のみだが痰の吸引が必要な所謂「医療的ケア」を必要とする19歳未満小児は、全国で17,000人（平成27年度）と報告されている。その中で人工呼吸装着児が3,000人と報告されている。当研究会が発足した当時は、全国で270人弱であったことを考えると10倍である。今後も増加する医療的ケアを必要とする児への適切な指導管理は今後益々必要とされると考えられる。

今回、我々の活動である小児在宅医療専任薬剤師との連携を報告する機会を与えて頂き感謝するとともに、薬剤師の小児在宅医療における重要性について報告したい。

- 1) 緒方健一，後藤善隆，杉野茂人．小児在宅人工呼吸支援ネットワーク，日本小児呼吸器疾患学会雑誌，2009;20:102-107.

小児在宅医療における薬剤師の役割

佐藤 直哉
有限会社 三進堂薬局

The Role of Pharmacists in Home-based Medical Care for Children

Naoya Sato
Sansindo Pharmacy

現在、日本は高齢社会を迎え、在宅医療、在宅介護の需要とその重要性が高まっており、よりよい在宅療養生活のために、多職種の方々が、それぞれの専門性を発揮し、活躍されているところである。薬剤師においても、全国各地で、熱心な取り組みがすすめられている。高齢者の在宅医療、特に老々介護や独居高齢者に対する薬剤師の役割は主として、服用アドヒアランスの向上のための工夫、残薬を含む薬剤管理、麻薬等による疼痛管理等である。その一方で、小児在宅医療においては、管理やアドヒアランスの問題はない場合がほとんどであり、薬剤師の役割、関わり方は高齢者の場合と異なると感じている。

小児期より在宅療養されている患者の特性として、経鼻、胃瘻等の経管栄養の方が多く、服薬についても経管投与の場合が多いため、個々の状況、特性にあわせた剤形の選択や服薬方法の検討などを行い、医師や本人、ご家族に提案することが重要な業務である。剤形においては、必要に応じて簡易懸濁法の導入を行うこと、また、錠剤、カプセル剤、さらにはジェネリック医薬品を含めた種々の剤形から最適なものの選択を行うこと、加えて、新薬についても検討し、経管投与により適したものを医師に紹介することなどを行っている。

具体的には、レニベース 5mg 錠を、より懸濁性の高いジェネリックへの変更を提案したこと、経鼻チューブでの投与が可能な新規 PPI タケキャブを提案したことなどが挙げられる。製剤特性、服薬方法においては、製剤特性に適した懸濁

方法や、併用薬、服薬時間等の生活全体を考慮した服薬方法を、患者や介護者に提案することを行っている。

自宅療養においては、痰の吸引をはじめとする様々な医療的ケアが介護者により行われている。薬や栄養に関しても、各家庭でそれぞれ独自の方法や考え方などがあるが、実はそれらの方法が、ものすごく負担の多い方法であることや薬学的または衛生的に問題のある方法であることも少なくない。具体的には、全ての薬をご自宅で乳鉢乳棒を用いて粉碎されていたことや、薬を懸濁させるため、溶けやすいようにと熱湯を使用されていたこと、また外出時にソリター T3 溶液、ラコールを加温し、ステンレスボトルで持ち運ばれていたことなどの問題があった。これらのような問題を、薬学的な観点から説明、納得していただき、改善していくことで、患者や介護者の負担を軽減し、安全性を高めていくことも重要な業務の一つである。

薬剤師による訪問業務は時間的な制約もなく、余裕をもって行えるため、後回しになりがちな介護者の体調面の相談や、そのほかの疑問など、薬のことはもちろん、それ以外のことでも、できるだけ気軽に話していただけるような関係づくりを意識して業務に取り組んでいる。

小児在宅医療において、薬剤師は個々の状況にあった剤形、投与方法などの薬の最適化、さらには、かかりつけ薬剤師として、薬のことに限らず、誰に聞いたらいいかわからないことなど、さまざまな相談窓口としての働きが最も重要であると考えている。

保険薬局におけるアドヒアランス・コンプライアンス向上への工夫

松本 康弘
ワタナベ薬局上宮永店

Efforts to improve Adherence/Compliance in Insurance Pharmacy

Yasuhiro Matsumoto
Kamimiyana branch of Watanabe pharmacy

小児科から処方せんを持ってきた患児の保護者に対して保険薬局の指導で重要なことは「飲んでもらう」ことである。実際、飯山等は急性上気道炎および喘息様気管支炎で受診した7歳未満の患児の服薬状況と症状の改善を調査し、「服薬できた」患児と「服薬できなかった」患児で比較すると前者の方が後者より症状不変または悪化した割合が有意に少ないことを報告した(図1)¹⁾。このことは薬が飲めない、どの様な薬を処方しても全く無意味であることを示唆している。

しかし、保険薬局での服薬指導にもかかわらず、小児のアドヒアランスは成人に比べ高くない。佐野等が外来の待合室で患児の服薬状況をその保護者に聞き取りした結果では、医師の服薬指示通り服用している患児は55%しかいなかった²⁾。アドヒアランスが悪かった理由として最も多かったのが「忘れた」だったが(35%)、その次に「服薬を嫌がった」が34%を占めた。「服薬を嫌がる」というのは小児特有の理由であるが、これを改善することは至難の業である。

薬を嫌がる理由是多岐にわたり、また一人一人の患児の性格も異なるため、保険薬局ではアドヒアランスを向上させるために様々な手法を用いて服薬指導を行っている。しかし、「この方法だと必ず服薬ができる」という定石はないので、薬剤師が患児の特性にあわせて服薬指導することが重要である。本稿では当薬局で実施しているアドヒアランス向上への工夫を、以下1) 薬局で飲ませる、2) 食物等との混合、3) 他剤への変更、4) 大人飲み、5) 手を抜くことに、の5項目に分けて説明する。

の工夫を、以下1) 薬局で飲ませる、2) 食物等との混合、3) 他剤への変更、4) 大人飲み、5) 手を抜くことに、の5項目に分けて説明する。

1. 薬局で飲ませる

保険薬局で患児に薬剤を直接飲ませる薬剤師は極めて少ない。これは待合室で患者が投薬を待っているような状況ではゆっくり患児に服用させるような時間がないことや、服薬は医療行為にもなるので躊躇する等の理由による。しかし、育児が初めてという親や、両親共稼ぎのため代わりに来局した祖父母に対しては、延々と投薬台越しに説明するよりも実際に目の前で服用させた方が分かりやすいことがある。当薬局では服薬ができずに困っている保護者に対して、同意を得た上で実際に患児に薬を服用させている。これまでに2歳未満の乳幼児を中心に300例以上に薬を服用させ、ほとんどの場合問題なく薬を飲ませることができた。

実際に、患児に薬を飲ませて分かったことは、縦抱きよりも横抱きにした方がスポイドでは飲ませやすいことである。縦抱きの方が患児も落ち着いて飲ませやすそうに思えるが、意外と薬液が横からこぼれることが多い(図2A)。特に、活発に動く患児では失敗することが多い。これに対して、横抱きだと口が上を向くために、口腔内に入れた薬液がこぼれ難くなる(図2B)。これまでの経験を生かして、乳幼児には図3のように服用させている。散剤を水に溶いてスポイドで吸引

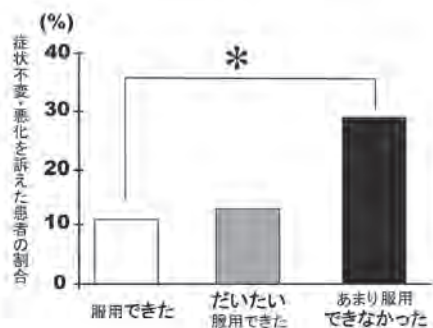


図1. 服薬アドヒアランスによる症状不変または悪化した割合の差

急性上気道炎および喘息様気管支炎で受診した7歳未満の523例(平均年齢2歳3ヶ月)に服薬状況を調査。

* ; p < 0.01 (文献1より引用)

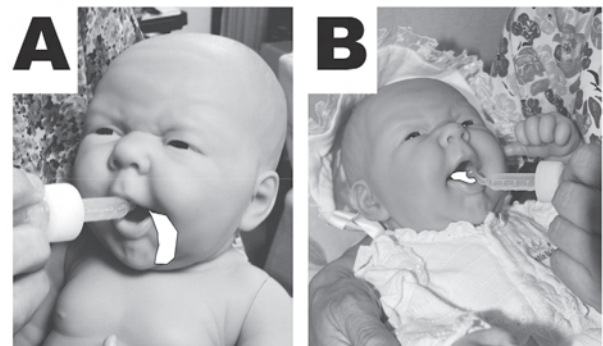


図2. 縦抱き(A) および横抱き(B) での乳児の服用
縦抱きにすると薬液がこぼれやすいが、横抱きではこぼれ難い



図3. 薬局で行っている乳児への服用方法



図4. クラリシッド / クラリスドライシロップとその後発医薬品の酸性スポーツ飲料中への溶出

A: 先発医薬品, B-L: 後発医薬品。各種クラリスロマイシンドライシロップ 1.0g を酸性スポーツ飲料 25mL に投入後、直ちに攪拌し、30 秒後のろ過液中の濃度を測定。文献 3 より引用

した後、患児は横抱きにして、右腕を脇で固定し、左手を投薬者の左手で保持し、右手を使ってスポイドをできるだけ口の奥に入れる。この場合気を付けることが、1) 急いで飲ませると咽るので少しずつ飲ませること、2) 咽そうになったら体を起こし気道に入らないようにすることである。

母親以外の人に抱かれるため泣き出すことが多いが、泣いた方が口が大きく開きスポイドが入れやすくなる。同時に、薬液がきちんと飲みこまれたかの確認ができるため、取替えて泣いてもあやさない。しかし、泣いている患児が無理やりスポイドで薬を飲まされている様子を見ると、保護者の気持ちは複雑である。投薬する前に、「泣くことがあるので、それでも大丈夫？」と必ず保護者に確認をとる必要がある。

実際に患児に服用させることによって、カウンター越しの投薬ではわからなかった患児や保護者の性格や、服用する時の飲み方等々、の様々な情報が得られる。たとえ失敗してもうまく飲ませられなくても、他薬剤への変更や単シロップの追加等の処方提案もできる。なにより、その後の服薬指導の幅も広がっていくと思われる。

2. 食物等との混合

乳児から幼児に成長すると、自分の好みがはっきりしてくる。苦いもの、酸っぱいもの、口触りが良くないものは拒否するようになってくる。最近では苦い散剤は様々な製剤的工夫がされ飲みやすくなってきたが、それでも美味しくないと散剤を飲ませるのに保護者は苦勞している。苦い薬を飲ませる時には保護者は清涼飲料水や食べ物に混ぜて飲ませることが多く、薬局でもそれを推奨する傾向にある。しかし、薬剤によっては食べ物と混ぜると逆に苦くなることもある。有名なものが、クラリスロマイシン等のマクロライド系抗菌薬と酸性のスポーツドリンクとの混合である。マクロライド系抗菌薬の小児用ドライシロップは口腔内で溶けずに胃内に入って溶ける様に製剤設計されているため、酸性の飲料水に混ぜるとコー

ティングしている被膜が溶け中の成分が漏出し、飲むときにすでに苦くなっている。このため、小児用製剤を製造している製薬会社では食べ物との飲み合わせを解説したリーフレットを作成し、注意を喚起している。

しかし、酸性下での薬剤の放出性は先発品と後発品で異なることがある。例えば、クラリシッド® / クラリス® ドライシロップ (DS) とその後発医薬品ではスポーツ飲料に溶かした時の苦味に差があることが報告されている³⁾。クラリシッド® / クラリス® DS は酸性下でもすぐには溶解しないように製剤的工夫がなされている。樋川らはクラリシッド® / クラリス® DS とその後発品 1g を酸性スポーツ飲料に 30 秒間攪拌し、ろ液中の濃度を測定した。先発品ではろ液中の濃度は 0.1mmol/L 以下であるのに対して、後発品の中にはろ液中に高濃度確認された薬剤があった (図 4)。苦味の強度も、溶解性と同様に先発品と後発品で差が認められた。先発品は酸性下でもすぐには溶解しないように製剤的工夫がなされているが、後発品では不十分だった可能性がある。後発品を選定する時の一つの目安にもなると思われる。

また酸性なのは食べ物だけではなく、薬剤にも酸性を示すものがある。例えばカルボシステイン、先発品であるムコダイン® DS50% 約 5g に水 50mL を加え、上下に 10 回振とうした後の上澄み液の pH は約 3.9 と、酸性を示す⁴⁾。クラリスロマイシン DS とカルボシステイン DS を混合すると、酸性となり強い苦味が出る。両薬剤は鼻炎症状に同時に処方されることが多いので、注意が必要である。しかし、カルボシステインシロップは溶液化する時に pH を調整してあるので、混合しても苦味が出にくい。クラリスロマイシンとカルボシステインが同時に処方されている時は、カルボシステインを DS ではなくシロップにすれば混合も可能となる。なお、カルボシステインも先発品と後発品ではクラリスロマイシン DS と混合した際に苦味の程度に差があることが報告されている⁵⁾。

3. 他剤への変更

幼児の場合、その薬が嫌になるとどんなものを混ぜても服用させることが困難になることがある。どうしても飲めないときは、同効の薬剤に変更することも考慮する。例えば、第3世代セファロスポリン系のセフポドキシムプロキセチル（バナナ[®]）はオレンジ味だが、苦みが強く口の中に入ると短時間で苦みを感じる。セフポドキシムプロキセチルを嫌がる患児は多く、飲めないという相談を保護者から受けることがある。この様な場合、同じ第3世代セファロスポリン系のセフジニル（セフゾン[®]）への変更を処方医に依頼する。セフジニルは苦味がほとんどなく、昔から小児科の医師が好んで使用している。全く同じではないが、飲めないよりは良いと思われる。同様にクラリスロマイシンが飲めない患児の場合、同じ14員環系マクロライドで、クラリスロマイシンより苦味が弱い、エリスロマイシンを紹介することもある。

しかし、同じ系統の薬剤でもその効果が全く同じというわけではないので、薬剤を変更することは処方医にとっては抵抗が大きい。その様な場合に勧められるのが、後発医薬品への変更である。最近の後発医薬品は先発品と味や色を変えていることがある。前出のクラリシッド[®]/クラリス[®]DSの後発品は現在12品目上市されている。クラリシッド[®]/クラリス[®]DSは微赤白色で、イチゴ味だが、後発医薬品は色も、白色、黄白色、微褐色と様々で、味もイチゴ味だけでなくオレンジ味やバナナ味もある。クラリシッド[®]/クラリス[®]DSが処方され、一度、その苦味で飲めなくなると、次回その色を見ただけでも飲めなくなる患児がいる。そのような場合、クラリシッド[®]/クラリス[®]DSとは異なる色や味の後発品に変えることで、患児の目先を変え、服用できることがある。

我々はクラリシッド[®]DSが飲にくいと訴えた患児に対して、白黄色でバナナ味のクラリスロマイシン「タカタ」[®]に変更してもらった。服薬状況を5段階（1：問題なく飲める、2：80%以上飲める、3：50-80%は飲める、4：10-50%飲める、5：10%以下しか飲めない）に分けて、変更前後でその比較を行った。その結果、クラリシッドDSでは服薬状況は2.50 ± 1.25（平均値 ± SD）だったが、クラリスロマイシン「タカタ」[®]に変えたところ、1.48 ± 0.86に有意に改善された（ $p < 0.01$, Wilcoxon 符号付順位差検定）⁶⁾。クラリシッド[®]DSとクラリスロマイシン「タカタ」[®]のどちらが飲みやすいか、保護者に聞いたところ、クラリシッドDSよりクラリスロマイシン「タカタ」[®]の方が「良い」または「やや良い」と答えた割合が、59.7%と、半数を超えた。

また、散剤が飲み辛い患児に対して錠剤を勧めることもある。年齢が上がると用量も増え散剤では服用が困難となるが、錠剤ではそのまま飲めれば苦みが残らない。例えばクラリスロマイシンには小児用の50mgの錠剤がある。クラリシッド[®]/クラリス[®]錠200mgが8.6mmであるのに対して、クラリシッド[®]/クラリス[®]錠50mgは6.0mmと、30%程度小さくなっている。1回に2-3錠となることもあるが、十分飲みやすい大きさである。当薬局では錠剤の大きさを患児に見せて服用可能か確認し、可能であれば処方医と相談し錠剤に変更してもらっている。

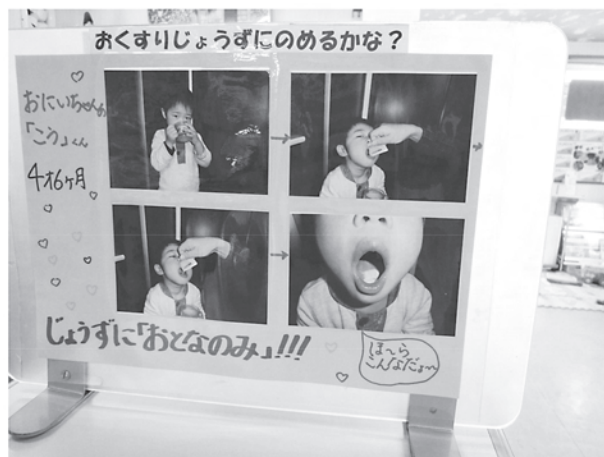


図5. おとな飲みを使用するポスター

4. 大人飲み

雑誌等で、小児の服薬指導が取り上げられると、前出の、食品との混合がよく書かれている。しかし、われわれの子どもの頃を考えると、親はわざと甘くせずに飲ませていた。散剤を食べ物と混ぜて飲ませるといふ安易な指導は、基本である「薬は水で飲む」ということから大きく外れている。ある程度の年齢に達したら、本人に理解してもらい、自ら進んで飲んでもらう事を勧める指導が必要である。その指導の一つが「大人飲み」である⁷⁾。「大人飲み」では、アイスもお菓ゼリーもチョコも使わず、使うのは同じくらいのお子さんが上手に飲んで、得意そうにしている写真だけ。それを見て自尊心をくすぐられて、頑張ってお子さんに飲んでもらうというものである。

「大人飲み」は東京都のいなぎ薬局に勤務されている稲垣美知代先生が、実施されている服薬指導である。「おとな飲み」の基本は、「水」で服用することである。保護者に依頼して、患児が水で散剤を飲む一連の行為を写真にし、ポスターを作製する（図5）。ポスターは子供の目の届きやすいところに常時貼って、大きな文字で『じょうずに「おとなのみ」』と記載する。指導の対象は女子なら3歳半以上、男児なら4歳以上である（女兒の方が精神の成長が少し早い）。まず保護者に、「現在の粉薬は味が改良されており、子どもが飲みやすくなっている」ことを説明する。これによって薬に対する苦手意識を取り、次に患児に視線を合わせて、ポスターを示しながら直接話しかける。

例えば、「この子は4歳のお兄ちゃんなのよ。粉薬をこんなに上手に『大人飲み』できるの。こうすると薬の味もしないし、お水と一緒にスーッと飲んでとても楽なのよ。どう、〇〇くんもやってみる？」と話しかける。殆どの患児は承諾してくれ、その後、保護者に以下を説明する。

- (1) 水が入ったカップは子どもに持たせて、口にたっぷり含んでもらうこと（稲垣先生は、「お口に大きなお池を作ってね！」と話す）。
- (2) 粉薬を口に投入するときには、下顎の前歯の裏側に入

れるようにしてくださいと言うこと。

この2つがポイントである。最後に保護者と患児が「大人飲み」することを受け入れてくれたら、お薬手帳に「大人飲み」のリーフレットを挟んで渡している。「飲むときにもう一回見てね」「大人飲みができれば次回教えてね」と言葉を添えている。稲垣先生は、この方法のメリットを以下のように分析している。

- (1) くすりの「大人飲み」という名前が「子どもの自尊心」をくすぐる
- (2) 子どもにも分かりやすい
- (3) 粉薬を水だけで飲めると達成感を感じる

これらのメリットが対象年齢の子どもに受け入れられたのだろうと推測される。

5. 手を抜くこと

佐賀出身の詩人、吉野弘の詩、「祝婚歌」の中に「正しいことを言うときは、少しひかえめにするほうがいい。正しいことを言うときは、相手を傷つけやすいものだ気付いているほうがいい」という一節がある。薬剤師は、その職務から何とか患児に薬を飲ませようと必死になって保護者に指導する。それはそれとして素晴らしいことなのだが、逆に保護者にとっては自分がうまく飲ませられないことに対して叱責されているように感じる。保護者は決して、努力していないわけではなく、それでも飲まないことを責められると傷つくことがある。最悪の場合、飲ませても仕方がないので「諦めて飲ませない」という保護者もいる。

改めて、冒頭の飯山らの報告¹⁾を見ると、確かに「服用できた」患児と「あまり服用できなかった」患児では、症状不変・悪化を訴えた割合は有意に後者の方が多かった(図1)。しかし、「服用できた」患児と「だいたい服用できた」患児で比較すると、症状不変・悪化を訴えた割合には有意な差がない。このことは、薬も「だいたい服用できれば」、「服用できた」とほぼ同じくらいの効果は得られることを示唆している。われわれ、この「だいたい」というのを80%と解釈して、服薬指導の際に「薬は8割飲めれば良いですよ」と伝えることがある。保護者も80%という目標が設定されると、「これくらいは飲ませることはできる」と思うようになってくる。

また、薬が飲めなかった時の対応も重要である。服用に失敗した場合、新しい薬袋をあけて飲ませる発想がない保護者が意外と多い。服用に自信のなさそうな保護者に対しては、敢えて、「失敗したら新しい袋を開けて飲ませてくださ

い」と指導している。問題なのが、「半分だけ飲めた」という場合である。これはマニュアル通りの説明とはいかないが、患児によっては「新しい薬包紙を開けてもう半分飲ませてください」と指導することもある。テオフィリン等の安全域の狭い薬剤は過量による副作用の心配があるが、苦みの強い抗生剤等では小児用量の幅も広いので過量による副作用の危険性は極めて低いと考えられる。要は積極的に服用させるといふ保護者の姿勢も大事である。

最後に

今回、小児のアドヒアランスを向上させる工夫と題して述べてきたが、すべての患児に問題なく薬を服用させるベストな方法は存在しない。それぞれの患児の性格や生活パターン等を考慮し、その患児に最適な方法を考える必要がある。もちろん、食べ物との混合の服薬指導だけでは不十分である。実際の服薬指導の場で、試行錯誤を繰り返しながら様々な手法を蓄積していくことが重要である。今回の、当方の手法が、小児の服薬指導の手助けになれば幸いである。

参考文献

- 1) 飯山道郎, 河島尚志, 根本しおり, 星加明德. 小児の服薬コンプライアンス. 小児科 2002;43:72-78.
- 2) 佐野君芳, 澤井清, 金井三良, 定本清美, 館野 昭彦. さらなるコンプライアンス向上を目指して - 小児患者の最近の状況 -. 日本薬学会年会, 2005;125:199.
- 3) 樫川舞, 盛崎友美, 藤井香保里, 他. クラリスロマイシンドライシロップ製剤の酸性スポーツ飲料併用時およびムコダイン DS 併用時の苦味予測. 医療薬学 2010;36:262-269.
- 4) キョーリン製薬ホームページ, http://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/faq/pdf/04_MD_DS50kenndaku_ph.pdf ホームページで検索「ムコダイン」と入れるとムコダイン DS50%約 5g を水 50ml に懸濁という結果をクリック
- 5) 松尾律子, 田中祥子, 加納美知子, 他. クラリスロマイシンドライシロップと各種カルボシステイン製剤併用時の苦味強度における先発医薬品と後発医薬品の違い. 薬学雑誌 2008;128:479-485.
- 6) 松本康弘, 奥永博満, 小林文香. ジェネリック医薬品の小児への有用性. クラリスロマイシン・ドライシロップでの比較, 第72回九州山口薬学会, 2010.
- 7) 稲垣美知代. 自尊心をくすぐる薬の「おとなのみ」指導 第24回日本外来小児科学会抄録 2014; pp.106.

小児てんかん患者のアドヒアランス・コンプライアンスを高めるための臨床薬理的検討

猿渡 淳二^{1,2)}, 鬼木 健太郎¹⁾, 石津 棟暎^{3,4)}

- 1) 熊本大学大学院 生命科学研究部 薬物治療学分野, 2) 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター
3) 国立病院機構熊本再春荘病院 小児科, 4) くまもと江津湖療育医療センター えびこ小児神経・発達診療センター

A Clinical Pharmacological Approach to reduce the risk of poor Adherence/Compliance in Pediatric Patients with Epilepsy

Junji Saruwatari^{1,2)}, Kentaro Oniki¹⁾, Takateru Ishitsu^{3,4)}

- 1) Division of Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
2) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
3) Department of Pediatrics, Kumamoto Saishunso National Hospital
4) Kumamoto Ezuko Ryoiku Iryo Center

てんかんは人口の約0.8%が罹患する頻度の高い神経疾患であり、その治療の中心は抗てんかん薬(AED)による薬物療法である。てんかんは乳児・小児期に多く発症し、一般に成人期に至るまで長期にAED療法が行われるが、AEDの長期投与は肥満等の副作用を発現し、服薬アドヒアランスの低下をきたす。また、try and errorを繰り返しながら投与量を設定する現在のAED療法では、各患者で最適なAED投与量を決定するまでに長時間を要する。

バルプロ酸(VPA)は全般発作の第一選択薬であり、様々な発作型に有効であることから、使用頻度の高いAEDの一つであるが、その長期投与による体重増加が臨床で問題となる。我々は、小児てんかん患者を対象に、VPA服用に伴う体重増加のリスク因子を探索した。その結果、知的障害の合併や薬物代謝酵素 *cytochrome P450 2C19* の低活性遺伝子型がVPA服用後の体重増加のリスクを高めることが明らかになった。従って、これら体重増加のリスク因子を持つ患者では、VPA投与後の体重変動を注意深くモニタリングすることで、VPAに誘発される体重増加の予防と服薬アドヒアランスの向上に寄与すると考えられた(Tanamachi et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; Noai et al. *Acta Neurol Scand* 2015)。

また近年、VPAの長期投与は、体重増加のみならず、36.0～60.9%の患者で脂肪肝が発症すると報告されている。我々は、VPAの長期投与による脂肪肝の発症リスク

の予測と予防法を開発することを目的に、VPA投与後の γ -glutamyltransferase(γ -GT)上昇を脂肪肝の代替指標とした母集団薬物動態-薬力学解析を行った。その結果、 γ -GTの基準値外上昇にVPAの投与量と*superoxide dismutase2(SOD2)*遺伝子型が影響したことから、VPA服用患者の脂肪肝リスク低減を目的とした、*SOD2*遺伝子型毎の個別化投与設計が可能となることを示唆した(Ogusu et al. *PLoS One* 2014)。

一方、てんかん治療の最終目標はてんかん発作の抑制であることから、我々は同様の対象者でVPAの発作抑制効果に関する薬物動態-薬力学モデルを構築した。本研究では発作抑制率と血中VPA濃度が負の関係を示したことから、推定した血中濃度域の上昇値を超えて投与量を増量しても、発作抑制効果が得られる可能性は低いことが示唆された。VPAは血中薬物濃度(有効域:50～100 μ g/mL)を確認しながら、発作が抑制される最大耐容量まで増量される。しかしながら、治療効果を認める血中VPA濃度域には個人差があるため、発作が抑制されない場合にはVPAをさらに増量するか、他剤を追加するかを個々の患者で検討する必要がある。本研究結果は、発作抑制効果が期待できる血中VPA濃度の上限值を、患者個々に推定できる可能性を示唆しており、VPAの服薬アドヒアランスの向上と、延いてはてんかん患者のQOLの向上にも寄与できると期待する(Nakashima et al. *PloS One* in 2015)。

ニーマンピック病 C 型治療薬としての院内製剤 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin 注射剤の開発

持永 早希子¹⁾, 細矢 和久¹⁾, 前田 美由紀¹⁾, 田崎 正信¹⁾, 藤戸 博¹⁾, 和田 幸樹⁴⁾, 本山 敬一⁵⁾,
東 大志⁵⁾, 石塚 洋一⁶⁾, 有馬 英俊⁵⁾, 入江 徹美⁶⁾, 松尾 宗明²⁾, 原 英夫^{1,3)}

1) 佐賀大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 佐賀大学医学部附属病院 小児科

3) 佐賀大学医学部附属病院 神経内科, 4) 日本食品化工株式会社

5) 熊本大学大学院 生命科学研究部 製剤設計学分野, 6) 熊本大学大学院 生命科学研究部 薬剤情報分析学分野

Development of Hospital-formulated injection solution of
2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin for Niemann-Pick Type C Disease

Sakiko Mochinaga¹⁾, Kazuhisa Hosoya¹⁾, Miyuki Maeda¹⁾, Masanobu Tasaki¹⁾, Hiroshi Fujito¹⁾, Koki Wada⁴⁾, Keiichi Motoyama⁵⁾,
Taishi Higashi⁵⁾, Yoichi Ishitsuka⁶⁾, Hidetoshi Arima⁵⁾, Tetsumi Irie⁶⁾, Muneaki Matsuno²⁾, Hideo Hara^{1,3)}

1) Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Saga University

2) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University

3) Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

4) Research Institute, Nihon Shokuhin Kako Co.,Ltd,

5) Department of Physical Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

6) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

はじめに

ニーマンピック病 C 型 (NPC) は、常染色体劣性遺伝性の脂質代謝異常症で、ライソゾームに脂質などが蓄積することによる肝脾腫や進行性の神経機能低下などを特徴とする。難病に指定されており、これまでに確立された治療法はない。我々は、米国で NPC の双子に対して 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CyD) 点滴静注治療の臨床試験が行われたことに引き続き、当院の NPC 女児に対して HP- β -CyD 点滴静注・脳室内投与を行うために、院内製剤としての注射剤を開発した。

方法

院内製剤 HP- β -CyD 注射剤は、原末 (Parenteral Grade / EP-USP : ROQUETTE) を注射用蒸留水に溶解した 20% 溶液を 0.22 μ m フィルターでろ過し、遮光ガラスアンプルに充填後、オートクレーブで 115°C、30 分間高圧蒸気滅菌して調製した。調製後 6 ヶ月間冷所保存した HP- β -CyD 注射剤について乾燥減量試験および定性試験を行った。測定は、HPLC および HPAEC-PAD で行った。また、HP- β -CyD 注射剤を投与時の濃度に希釈して浸透圧を測定した。

女児への投与は、当院の臨床研究倫理審査委員会で承認後、保護者からの同意を得て行われた。

結果

乾燥減量試験および定性試験の結果、HP- β -CyD 注射剤の残存量は 100.2 ~ 101.6% で、HP- β -CyD 原末

溶解直後の溶液と比較してクロマトグラムに差異は見られなかった。20% HP- β -CyD 注射剤原液の浸透圧は 191 mOsm、点滴静注時に生理食塩液で希釈した溶液の浸透圧は 250 mOsm であった。脳室内投与の際には、HP- β -CyD 注射剤を脳脊髄液の浸透圧に近づけるために、院内製剤調製時に 10% NaCl 注射液を加えて 294mOsm とし、投与直前に必要量を生食で希釈する処方を採用した。

症例

10 歳女児。4 歳より HP- β -CyD 点滴静注療法が開始された。投与開始から 6 ヶ月間は、肝脾腫は改善傾向を示し、神経障害は明らかな進行は見られなかった。その後、けいれんが増加し神経障害が徐々に進行した。投与開始から約 2 年目、重篤な誤嚥性肺炎の発現を契機に、HP- β -CyD 点滴静注直後に発熱を伴う一過性の胸部 X 線所見上の肺のびまん性の透過性低下を繰り返すようになり、HP- β -CyD 点滴静注療法は中止、HP- β -CyD 脳室内投与療法が継続された。

考察

院内製剤 HP- β -CyD 注射剤は、調製後 6 ヶ月間、含量の低下はなく安定であり、投与時の希釈液は生理食塩液で可能であることが確認された。HP- β -CyD 注射剤を長期投与した前例はない。したがって今後も安全性の検討を継続していく必要がある。今後は、HP- β -CyD 注射剤の投与量や投与方法の最適化に向け、多施設共同での臨床試験が望まれる。

新生児医療センターにおける薬剤師業務展開と展望

喜多岡 洋樹

熊本市立熊本市市民病院 医療技術部 薬剤課

A Role of a Pharmacist in Neonatal Intensive Care Unit

Hiroki Kitaoka

Department of Pharmacy, Kumamoto City Hospital

熊本市市民病院医療技術部薬剤課では、新生児医療センターにおける薬剤師の業務展開を段階的に実施してきた。これまでの業務を紹介するとともに、今後の展望について考えを述べる。

1. TDM を利用した処方設計への関与

バンコマイシンは、新生児医療において必要不可欠な薬剤である。TDMによる厳密な血中濃度管理が必要であるが、新生児・早産児においてはその薬物動態や投与方法についての詳細な情報は不足しており、通常の母集団解析による投与設計は困難であった。熊本大学薬学部との共同研究により個別化投与設計が進められ、母集団パラメータを算出することにより、適切なコントロールができるようになっていく。バンコマイシンの事例を中心に紹介する。

2. サテライト方式による注射剤無菌調製

病棟において注射薬を混合した場合の細菌汚染が報告されているが、新生児医療センターに入院する患者は早産児と手術を必要とする新生児が多く、感染制御能が未熟である。また治療上多くのデバイスに体へ挿入する必要があり感染のリスクが非常に高く、さらに感染が発生した場合は重篤化しやすい。注射薬を無菌的に供給することは、感染制御の視点において非常に重要である。新生児医療センターにおける注射薬は、体重や病態に合わせた使用量の細かい調節が必要であり、また頻繁な指示変更が発生するため、サテライト方式による注射剤無菌調製を行っている。看護師と協働で注射剤調製を行うよう業務設計を図り、現在では90%以上の輸液を薬剤師がクリーンベンチで調製している。また配合変化やフィルター透過性に関する情報提供も合

せて実施している。

3. 感染制御面からの関わり

Infection Control Team (ICT) 活動を通じた感染制御への関わりとして、ICT ラウンドを通じた環境整備、医薬品管理における無菌性の確保などについて情報提供を行っている。

一方、感染制御における薬剤師の役割として抗菌薬適正使用の推進があげられるが、院内の抗菌薬の使用状況を抗菌薬使用密度：Antimicrobial Usage Density (AUD) により把握し情報提供を行うとともに、病院全体の抗菌薬適正使用を推進する目的で、Antimicrobial stewardship team (AST) を発足させ、症例ごとの抗菌薬適正使用を推進している。病院全体での耐性菌制御及び抗菌薬適正使用をこのような活動を通じて推進することで、新生児医療センターにおける感染制御にもつなげている。現在使用可能な抗菌薬が将来においても使用可能となるよう、病院全体での活動が重要である。

4. 今後の展望

熊本大学薬学部との共同研究により、テオフィリン製剤のTDMによる適切な投与設計が確立された経験から、今後は新たな対象薬剤の投与設計について共同研究をより進めていきたい。また、回復期病床から退院する際の服薬指導が今後の課題である。退院した場合、内服薬は院外薬局で交付されることが多く、今後は薬局薬剤師との情報共有が重要であると考えられる。さらに病院全体での感染制御活動が、新生児医療センターにもたらす影響を調査し、より効果的な感染制御を進めて行くことが重要である。

小児薬物療法薬剤師セミナー

川崎病の急性期治療：川崎病急性期治療のガイドライン (平成24年改訂版)をふまえて

小林 徹

国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部 臨床研究企画室

Acute Treatment for Patients with Kawasaki Disease
: from the Clinical Guideline for Medical Treatment of Acute Stage Kawasaki Disease

Tohru Kobayashi

Division of Clinical Research Planning, Department of Development Strategy, Center for Clinical Research and Development,
National Center for Child Health and Development

要旨

乳幼児期に好発する原因不明の血管炎症候群である川崎病の予後は、近年の治療法の進歩により劇的に改善してきた。本稿では2012年に改訂された川崎病急性期治療のガイドラインについて説明し、川崎病急性期治療のポイントについて概説する。

緒言

川崎病は小児期に好発する原因不明の血管炎症候群である。無治療では約25%に冠動脈瘤形成を生じ、約2%が冠動脈の血栓性閉塞によって突然死に至る。現在は先進国における小児期発症後天性心疾患最大の原因であることが知られており、最新の川崎病全国調査¹⁾によると、2014年には新たに15979名の発症が確認された。1982年の川崎病大流行の患者数を超え、過去最多である。原因不明の川崎病には根本的な治療法は存在しない。川崎病の主病態であるより早期に血管炎を収束させることが冠動脈の組織破壊を抑制し冠動脈瘤形成を予防するため、如何に早期に血管炎を収束させるかが急性期治療のポイントである。

日本小児循環器学会では2003年に急性期川崎病の治療ガイドライン(旧ガイドライン)²⁾を公表し、免疫グロブリン超大量療法(IVIG)を中心とした急性期治療を推奨し、普及につとめてきた。その後、急性期治療に関連した複数の臨床研究が公表され、複数の臨床的なエビデンスが蓄積されてきた。そこで日本小児循環器学会では旧ガイドラインを大幅に改訂し、2012年12月に急性期川崎病の治療ガイドライン平成24年改訂版³⁾(新ガイドライン)を公表した。本稿では、新ガイドラインで取り入れられた新概念である(1) risk scoreをもとにした層別化(2) IVIG 不応予測例へのupgradeした治療薬の選択(3) 初期治療不応例に対する薬物治療戦略について解説する。

新ガイドラインにおける急性期治療薬総論

川崎病急性期治療に関する基本的な考え方は“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させる”ことであり、旧ガイドラインを踏襲している。しかし2000年以降新たに追加された複数のエビデンスに基づき、急性期治療の「武器」は格段に増え、その信頼性も増しつつある。血管炎を鎮静化させるための川崎病急性期治療薬には複数の選択肢がある。新ガイドラインでは各治療法を研究デザインによるクラス、有効性に応じたグレードに分類し、科学的根拠を明示した。急性期薬物治療にはその治療タイミングに対応し、①診断直後に行われる初期治療②初期治療が有効でなかった症例に対する追加治療に分類され、急性期治療アルゴリズム(図1)が提唱された。また血管炎に対する抗炎症治療のみではなく、各種合併症(浮腫、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、貧血、肝機能障害、胆嚢炎、麻痺性イレウス、下痢、嘔吐、意識障害、痙攣など)に対する一般療法の重要性も示されている。急性期には介入が必要となるような心機能低下や心不全を来す患者も存在する。特にIVIGをはじめとする静注薬の大量投与に際しては体液量が過剰にならないように心掛け、心不全の発症ないし増悪に十分注意すべきである。

急性期治療薬各論

1. 初期治療

新ガイドラインでは第7病日以前川崎病と診断し、IVIG投与を開始する事を推奨している。そして症状の出現が非典型的な例が多い年長児や乳児例では、診断の遅れによる冠動脈瘤形成リスクを最小限にするために典型例と不全型を区別すること無く、川崎病と診断された有熱期の症例の場合には速やかにIVIG 2 g/kgとアスピリン 30～50 mg/kg/日の併用療法を実施することが重要である(クラスIa, グレードA)。1990年代に広く行われていたIVIG分割投与は現在推奨されない。一方でIVIG総量2 g/kgの投与で解熱しないIVIG不応例が急性期川崎病治療最大の問題である。

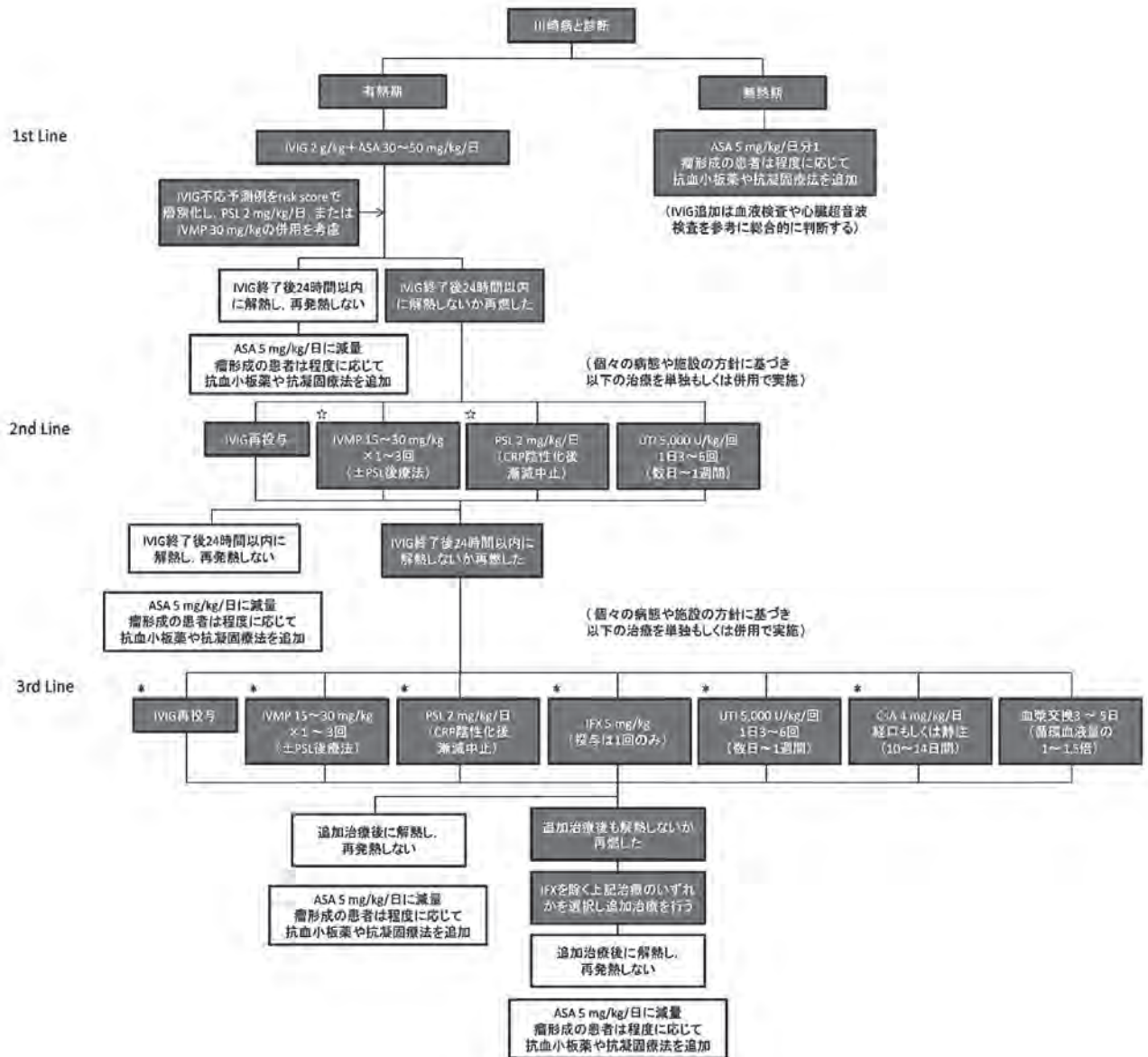


図1. 川崎病急性期治療のアルゴリズム (新ガイドラインより引用)

IVIG 不応例の頻度は調査によって異なるがおよそ 20%前後である。診断時既に冠動脈病変を合併している患者をのぞき、冠動脈病変を合併する患者のほとんどが IVIG 不応例である。すなわち IVIG 不応例に対する治療戦略や IVIG 不応予測例といった重症川崎病患者に対する治療戦略の確立が重要である。

2006 年以降 IVIG 不応例を治療前の患者背景と血液検査結果から予測する risk score⁴⁻⁶⁾ が複数提唱された。表 1 に代表的な risk score を示す。これらの risk score を用いて重症川崎病患者を対象とした初期治療強化療法の有用性を検証するランダム化比較試験^{7,8)} やコホート研究⁹⁾ が実施され、重症川崎病患者に対する初期治療強化療法が有熱期間の短縮と炎症マーカーの早期改善、冠動脈予後の向上に寄与することが明らかとなった。

新ガイドラインではこれらの研究結果を踏まえ、IVIG 不応

予測例に対してプレドニゾロン 2 mg/kg/day、もしくはメチルプレドニゾロン 30 mg/kg の併用を考慮することとした (共にクラス Ib, グレード B)。また、IVIG とアスピリンの初期治療にウリナスタチンを併用する治療法が冠動脈病変形成抑制に有用であったというコホート研究¹⁰⁾ も存在する (クラス IIa, グレード B)。一方で初期治療として全例にメチルプレドニゾロンパルス療法を選択する治療戦略は Pediatric Heart Network で実施されたランダム化比較試験結果¹¹⁾ により積極的に推奨する根拠がない (クラス Ib, グレード C) とされている。同様に初期治療としてのインフリキシマブの有用性を検証するランダム化比較試験結果¹²⁾ を踏まえると、川崎病患者全例に初期治療として IVIG・インフリキシマブの併用を行う事は推奨されない。また、現在 IVIG 不応予測例に対する IVIG・シクロスポリン A の有用性を検証するランダム化比較試験 (KAICA Trial) が実施中であり、その結果が待

表 1. IVIG 不応例の予測モデル

群馬スコア (5点以上: 感度 76%, 特異度 80%)		
	閾値	点数
Na	≤ 133mmol/L	2
AST	≥ 100IU/L	2
治療開始 (診断) 病日	≤ 4 病日	2
好中球%	≥ 80%	2
CRP	≥ 10mg/dL	1
血小板数	≤ 300,000/μL	1
月齢	≤ 12months	1
久留米スコア (3点以上: 感度 76%, 特異度 80%)		
	閾値	点数
ALT	≥ 80IU/L	2
治療開始病日	≤ 4 病日	1
CRP	≥ 8mg/dL	1
血小板数	≤ 300,000/μL	1
月齢	≤ 6months	1
大阪スコア (2点以上: 感度 77%, 特異度 86%)		
	閾値	点数
AST	≥ 200IU/L	1
総ビリルビン	≥ 0.9mg/dL	1
CRP	≥ 7mg/dL	1

たれる。

初期治療で速やかに解熱した症例は一般的には冠動脈病変を合併するリスクは低い。しかしその後冠動脈瘤形成を生じる症例も認められるため、心エコーによる冠動脈形態モニタリングは継続する。川崎病発症数ヶ月にわたって血小板機能が瘤を形成した患者に対しては、その重症度に応じて抗血小板薬や抗凝固薬を追加する。

2. 追加治療

初期治療終了後 24 時間後も解熱しない初期治療不応例に対しては、2nd line treatment を考慮する。推奨される治療法は以下の 4 種類であるが、control study が存在しないためいずれもエビデンスレベルは高くない。

- ① IVIG 再投与 (クラス III, グレード B)
- ②メチルプレドニゾロンパルス療法 15 ~ 30 mg/kg 1 ~ 3 回 ± PSL 後療法 (クラス IIb, グレード B)
- ③プレドニゾロン 2 mg/kg/day CRP 陰性化後漸減中止 (クラス IIb, グレード C)
- ④ウリナスタチン 5000 U/kg/dose 1 日 3 ~ 6 回を数日 (クラス IIb, グレード C)

どの治療薬を選択するかは患者個々の病態や施設の方針に基づき単独で、もしくは併用で実施する。現在もっとも実施される頻度が高い治療法は IVIG 再投与であり、初期治療不応例の 8 割近くの患者に選択されている。初期治療としてステロイドやウリナスタチンの投与が既に行われている場合は治療を継続し、追加治療として 3rd line treatment 以

降に分類されたインフリキシマブ、シクロスポリンを 2nd line として up-grade する事は可能とされている。重症患者に対してより早期に治療選択の幅を広げることは Risk/benefit balance から考え許容されると考えられるためである。

上記 2nd line treatment が有効でなかった症例には 3rd line treatment を実施する。推奨される治療薬は 2nd line treatment の 4 種類に加え以下の 2 種類である。

- ⑤インフリキシマブ 5 mg/kg 1 回投与のみ (クラス IIb, レベル C)
- ⑥シクロスポリン A 4 mg/kg/day 経口もしくは静注で 10 ~ 14 日間 (クラス III, レベル C)

薬剤以外の処置として、血漿交換 (一回あたり患児循環血液量の 1 ~ 1.5 倍: 3 ~ 5 日間) も選択できる。3rd line treatment にて臨床的な改善が得られない川崎病の症状が再燃した症例については個々の病態や病勢、施設の方針に基づいてさらに追加の治療を考慮する。インフリキシマブは一回投与で有効血中濃度に到達することが北米の研究で明らかになっているため、現時点ではインフリキシマブ再投与を推奨していない。インフリキシマブは平成 27 年 12 月 22 日に川崎病に対する薬事承認を取得したため、今後使用が広まっていくと考えられる。しかし生物学的製剤であることを念頭に、その安全性に十分注意した上で臨床家は投与の可否を判断すべきである。

初期治療有効例と同様、追加治療後は抗血小板療法を継続して心エコーによる冠動脈形態モニタリングを続ける。瘤を形成した患者には程度に応じて抗血小板薬や抗凝固薬を追加する。

新ガイドラインの注意点

新ガイドラインでは急性期治療アルゴリズムの提唱により、従来の急性期治療方針から大幅な変更が加えられた。特に IVIG 不応予測例に対する初期治療強化療法を実臨床に適應するためにはいくつかの注意すべき点が挙げられる。

I. Risk score の信頼性は高いか?

各スコアはそれぞれ 7 ~ 8 割前後の感度と特異度で IVIG 不応例を予測する事が可能である。しかし陽性的中率は 50%前後、陰性的中率 (低リスクと判定された患者が実際に IVIG で解熱する頻度) は 9 割前後であることを念頭に置くべきである。すなわち高リスクと判定された患者の 5 割は実際には IVIG が有効であり、低リスクと判断された患者の 1 割は IVIG 不応例となる。Risk score は簡便で汎用性は高いものの、予測精度は完全で無いことを理解すべきであり、今後、より精度の高い予測モデルを作成していくことが望まれている。我々は臨床データに遺伝子多型を組み合わせることで臨床経過・冠動脈予後を予測することを目標とした川崎病遺伝子コンソーシアム (<http://raise.umin.jp/jkdgc/>) を結成し、現在前向きに症例収集を行って遺伝的情報に基づいた個別化医療の開発を目指している。

II. 臨床研究結果の全般化は可能か?

臨床研究から得られた結果に限界がある事も考慮に入れねばならない。初期治療強化療法はランダム化比較試験と

コホート研究によって解熱効果や冠動脈病変形成予防効果が確認された。しかしわずかな差の冠動脈内径 Z score 値や 3mm 超の軽度冠動脈拡大合併頻度が生命予後や QOL 低下に関連するかは懐疑的であろう。本来であれば予後に関連するエンドポイントは心血管イベントの発生頻度や、その代理エンドポイントである大きな冠動脈瘤形成の合併頻度であろう。しかし RAISE Study においては心血管イベントの発生はなく、6mm 超の冠動脈病変合併頻度は両群共に 1 例ずつであった。治療群間で有意な差があるか否かを検証するための統計学的検出力を有しておらず、現時点では IVIG 不応予測例に対する IVIG・ステロイド初期併用療法が患者にとって真に有益な予後向上に寄与するかは不明である。そのため、新ガイドラインでは「高リスク症例には初期治療強化療法を考慮する」と記載されており、「高リスク症例には初期治療強化療法を実施する」とはされていない。初期治療強化療法の有効性を確認するためには、大規模な疫学研究による検証が必要である。再現性や臨床的有用性が証明され、はじめて標準的な治療として臨床現場に普及するだろう。

Ⅲ. 追加治療における治療薬選択

各種追加治療をどのタイミングで選択する事が最良かは、未だわかっていない。正しくデザインされた Control study が存在していない現時点では不明である。そのため症例毎に Risk/Benefit を勘案し、患者や家族と治療方針についてよく検討したうえで治療を選択する事が臨床現場においては重要である。そして追加治療の有用性を検証するための介入型研究の実施が望まれる。また、乳幼児に対するステロイド、生物学的製剤、免疫抑制薬投与によって生じる長期の副作用や安全性は依然懸念され、不定形例への対処も定まっていない。冠動脈瘤形成と有害事象発生との risk/benefit balance を十分に考慮したうえで各担当医が責任を持ち、十分な説明と同意を得たうえで使用すべきである。

おわりに

本稿では新ガイドライン、特に急性期治療アルゴリズムを中心に解説した。ガイドラインはあくまでも「治療指針」であり「守らなければならない法律」ではないことを強調したい。患者さんの予後を改善するためには現状を正しく分析し、新たな課題を設定し、克服してさらに新しい課題を見つけるたゆみない「カイゼン」の精神が重要である。数年後に改訂されるであろう新ガイドラインをよりよいガイドラインとするため、今現場にいる我々の努力が求められている。

参考文献

1) 川崎病全国調査担当グループ. 第23回川崎病全国調査結果.
<http://www.jjchi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20150924/>

mcls23report1013.pdf

2) 佐地勉, 菌部友良, 上村茂, 他. 川崎病急性期治療のガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2003;107:1713-1715.

3) 佐地勉, 鮎澤衛, 三浦大, 他. 川崎病急性期治療のガイドライン (平成24年改訂版). 日本小児循環器学会雑誌 2012;28:s1-s28.

4) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-2612.

5) Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237-240.

6) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166:131-137.

7) Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129:e17-23.

8) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-1620.

9) Okada K, Hara J, Maki I, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009;168:181-185.

10) Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation* 2011;124:2822-2828.

11) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-675.

12) Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1731-1738.

ランチョンセミナー1

小児の疼痛緩和 — 外用局所麻酔剤の概況 —

石川 洋一

国立成育医療研究センター 薬剤部

Pharmacological pain relief in Pediatric Patients — Overview of External Preparation for Regional Anesthetic —

Yoich Ishikawa

Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

今回は小児の疼痛緩和の話題の中で、特に身近な医療処置などによる疼痛に係る外用局所麻酔剤の現状についてお話ししたい。

小児の医療処置などに起因する身近な疼痛の例としては点滴や採血など注射針穿刺によるものが挙げられる。穿刺痛の緩和は患者の当然の権利でありQOLを大きく向上させ、医療チーム側にとってはスムーズかつ安全な医療行為につながるものと考えられる。

しかし小児に係る疼痛緩和については、我が国では残念ながら十分な配慮がされているとは言い難いのが現状である。小児に対しての鎮静薬、鎮痛薬の使用は副作用への配慮に加え対応の煩雑さもあるため、十分な実施が見られない。そして小児の痛みを年齢ごとにどのように評価するかについても未だに研究が十分ではなく、効果を明確に示す文献も多くない。

そのような状況下で、10年ほど前に小児患者の身近な疼痛緩和に対する日本と海外との状況の違いの現場感を共有したのは、Child Life Specialist (CLS)の方々であった。「海外では注射の時に針を刺す痛みも、薬で和らげている。日本では骨髄穿刺でも痛み止め無しで行うことがある。痛みのない医療を受けることは子ども達の権利でもある。なぜ日本では小児の医療で痛み止めを用いないのか。」現状を調べ

てみると、確かに日本には穿刺時の痛みにも効果がみられるような製品はないことが分かった。

このような現状の声が力となって、小児の疼痛緩和に係る薬物療法が日本でも少しずつ進展しつつある。

我が国で医療に用いられる外用局所麻酔剤にはキシロカインゼリー (リドカイン)、ペンレステープ (リドカイン)、エムラクリーム (リドカイン・プロピトカイン) などがある。使用にあたっては、それぞれで適応と使用方法も異なるので注意を必要とする。また、実際の作用発現に掛かる時間や、痛みに対する効果も異なる。

海外ではこの他にAmetop (テトラカイン4%ゲル)、LMX-4 (リドカイン4%クリーム)、LMX-5 (同5%)、Pliaglis (リドカイン7%+テトラカイン7%クリーム) などが使用されている。

これらのデータを比較しながら新生児を含めた小児の疼痛緩和に用いる外用局所麻酔剤の現状についてお話ししたい。なお最近、成人の適応のみであった皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に加え新生児を含めた小児への用法・用量ならびに注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和が追加されたエムラクリームは、適応と診療報酬の対応が分かりにくいいため、現場での有効活用に向け実際の例をお話ししたい。

NICU に入院している新生児の痛み

照井 克生

埼玉医科大学総合医療センター, 総合周産期母子医療センター 産科麻酔科

Pain Management for Neonates in NICU

Katsuo Terui

Department of Obstetric Anesthesio Saitama Medical Center, Saitama Medical University

・NICUの新生児はどれほど頻回に痛みを伴う処置を受けているか

Anandら(2003)によれば, NICUの新生児は14日間に吸引を含む196回(14回/日)の痛みや苦痛を伴う処置を受けたが, 鎮痛薬を事前に投与された処置は35%未満だった。日本での処置頻度は欧米よりも少ないのではないかと想像するが, 小澤らの本邦での調査(2012)によれば, 静脈穿刺に何らかの疼痛対策をしている施設は5.3%にとどまった。

・新生児期の痛み経験による長期的影響

出生後に麻酔なしで割礼を受けた男児は, 割礼を受けなかった男児と比較して, 4-6ヶ月時のワクチン接種時に過剰反応を示すが, EMLAクリームで前処置を受けるとワクチン接種時の反応が減じたことをTaddioらが報告(1997)して反響を呼んだ。新生児は痛みを記憶し, その後の行動に影響することを示した点で重要な研究である。新生児期の痛みが適切に緩和されないと, 神経系の可塑性を通じて成長後の神経行動に影響を与える可能性が動物実験でも繰り返し示されている。痛みの閾値が低い早産児や新生児での適切な鎮痛が求められるゆえんである。

・新生児ベッドサイド処置における鎮痛薬・鎮静薬の有用性

新生児のベッドサイド処置における薬理的鎮痛・鎮静に関する研究が行われてきた手技としては, 足底穿刺, 静脈穿刺, 中心静脈カテーテル留置, 腰椎穿刺, 気管挿管, 気管内吸引, 人工呼吸, 胸腔ドレーン挿入・抜去, 眼底

検査がある。これらの手技のうち, システマティック・レビューがあるのは気管挿管, 人工呼吸, ROP眼底検査であった。その結果, 有用と思われるのは静脈穿刺におけるEMLAクリームであった。

・静脈穿刺におけるEMLAクリームの有用性

EMLAクリームとは, リドカインとプロピトカインの共融化合物である。0歳以上の小児において「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の適応も2015年に承認された。これまで欧米では長い使用経験があり, 1998年のシステマティック・レビューでは, 「足底穿刺の痛みは緩和できないので推奨しない。静脈穿刺, 動脈穿刺, 中心静脈カテーテル挿入の痛みを緩和する可能性はあるが, 鎮痛効果に関するデータは限られているためルーチン投与とするにはさらなる研究が必要」としている。その後の静脈穿刺におけるEMLAの鎮痛効果に関するRCTは6件あり, 対象数が最も少ない早産児の研究1件を除き, EMLAは何らかの鎮痛効果を認めた。そのような蓄積を反映して, 近年の国外の2つのガイドラインで, EMLA0.5~1gを穿刺の60~90分前に塗布することが推奨されている。

EMLAに含まれるプロピトカインの副作用として, メトヘモグロビン血症が知られている。12件の計355人を対象とした研究から, メトヘモグロビン濃度が5%を越える頻度は, 生期産児で0%, 早産児で1.14%と推計された。在胎26週を超えた早産児の皮膚にEMLAを1回塗布するのは安全だが, 繰り返し使用する場合の安全性はさらなる研究が必要としている。その他, 皮膚色の潮紅や蒼白を数名で認めた。本邦での臨床試験と経験の蓄積が待たれるところである。

ランチョンセミナー2

ゴーシェ病治療の新展開 —経口ゴーシェ病治療薬—

酒井 規夫

大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻

Development of Gaucher Disease Treatment: Oral Therapy

Norio Sakai

Division of Health Science, Osaka University, Graduate School of Medicine

ゴーシェ病は1882年にPhilippe Gaucherにより初めて報告されたライソゾーム病の一種で、常染色体劣性遺伝に基づく疾患である。

ライソゾーム酵素であるグルコセレブロシダーゼ (glucocerebrosidase) の活性低下のため、その基質であるグルコセレブロシド (glucocerebroside) がマクロファージに蓄積することによって発生する。主に肝臓、脾臓、骨髄に蓄積するため、肝脾腫、骨症状 (病的骨折、骨クリーゼなど) が主症状となり、脾機能亢進により貧血、血小板減少を呈する。また、別の基質であるグルコシルスフィンゴシンが神経細胞に蓄積することにより、神経症状をきたすこともある。神経症状の有無と重症度により、I型 (慢性非神経型)、II型 (急性神経型)、III型 (亜急性神経型) に分類される。I型は神経症状を伴わず、発症年齢は幼児期から成人期まで幅広く、肝脾腫、骨症状を主訴とするが、その程度は異質性に富む。II型は乳児期に発症し、肝脾腫に加え発達遅延、痙攣、後弓反張、水平性眼球運動制限などの神経症状を伴い、急速に神経症状は進行する。胎児水腫として発症する新生児型も存在する。III型の発症年齢は幼児期から学童期まで幅広い。肝脾腫に加え、水平性眼球運動制限、運動失調、ミオクロームスなどの神経症状を伴うが、その程度はII型に比較して軽度で進行も緩徐である。

検査学的には貧血、血小板減少のほか、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)・酸性ホスファターゼ (ACP) 高値を認める。

国内のゴーシェ病治療においては、1998年に酵素補充

療法 (Enzyme Replacement Therapy = ERT) として遺伝子組み換え型のイミグルセラゼが本邦において承認されて以降、ERTは第一選択薬となっており、その臨床効果と安全性は高く評価されている。

ゴーシェ病の治療においては、ERT導入後も様々な治療法の研究開発が進められており、2003年に欧米で基質合成抑制療法 (Substrate Reduction Therapy = SRT) の治療薬が承認され、ゴーシェ病治療の選択肢が広がった。本邦では新たなSRT製剤であるサデルガ[®]が本年3月に承認、9月に発売されている。本邦初のゴーシェ病に対するSRTであること、複数の臨床試験においてその有効性と安全性が確認されていること、経口剤による治療が可能なため利便性の向上が期待できることなどから、新たなゴーシェ病治療の選択肢の一つとして期待されている。

サデルガ[®]は、10例の日本人ゴーシェ病患者が参加した国際共同第3相試験「EDGE試験」に加え、海外で実施された主要な第3相試験「ENGAGE試験」、「ENCORE試験」及び第2相試験の結果により、評価・承認された。それぞれの試験において、骨クリーゼ、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積、骨髄負荷 (BMB)、骨密度 (BMD) などの評価が行われ、本剤の有効性・安全性が確認されている。

本講演では、ゴーシェ病の診断と治療についての概論を述べ、特に本邦初の経口ゴーシェ病治療薬サデルガ[®]の臨床的意義について、臨床試験の結果を示しながらその可能性を検討する。

投稿論文

小児の服薬に対するかかりつけ薬局の実態調査

山本 秀紀, 仙波 靖士, 山本 宏
 国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部

Investigation of Pediatric Medication at “Family Pharmacy”

Hideki Yamamoto, Yasushi Senba, Hiroshi Yamamoto
 Department of Pharmacy, National Hospital Organization Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

保険薬局において薬の服用を一元管理し重複投与及び飲み残しを把握することで医療費を抑えることが期待されている。今回われわれは小児患者の保護者に対してかかりつけ保険薬局の重要性を検討する目的でアンケート調査を行った。平成26年10月に四国こどもとおとなの医療センターで行われた病院フェスティバルに参加された方を対象に行った。有効回答数は102人、女性は89人、年代の最頻値は30代の57人であった。かかりつけ薬局が「ある」群は「ない」群に比べて有意に満足な情報提供を受けていると答えた。しかし、患児が薬を吐き出す、服用を嫌がる行為に有意差はなかった。薬を吐き出す経験をした患児と服用を嫌がる行為の間には関係性が有意にみられ、初回の服用時にいかにおいしく服用されることが重要である。また、多くの保護者が服用時に工夫をしていることが分かった。小児医療では、初回の適切な服薬指導が重要であり、かかりつけ薬局に期待されている。

目的

医薬分業の発展に伴い外来患者は保険薬局で処方せんを調剤してもらい服用する機会が増えてきている。患者は自由に薬局を選択できるが、かかりつけ薬局を指定することで複数の医療機関で処方された薬を一元管理することができる。高齢化社会になり複数の医療機関を受診している患者が多く、一元管理することで副作用の早期発見につながることで、また、薬の重複投与や飲み残しを防ぐことで医療費を抑えることが期待されている。しかし、小児患者のかかりつけ薬局における重要性を検討した報告は見られない。小児患者への服薬遵守は保護者の責任が大きい。そこで、われわれは、かかりつけ薬局の有用性を検討する目的で保護者へアンケート調査を実施した。

方法

1. アンケート調査対象者

毎年、四国こどもとおとなの医療センター（以下：当院）では病院フェスティバルを行っている。地域住民を対象に体験型の病院紹介である。当院薬剤部ではこどもを対象に調剤体験を行っている。平成26年10月に行われたフェスティバルに来院した保護者へアンケート調査を行った。アンケート内容は表1に示す。

表1. アンケート内容

年代()代 性別 男・女
 お子さまの人数()人 年齢 才

Q1. 本日はどちらからお越しですか？
 善通寺市 観音寺市 綾川町
 高松市 琴平町 まんのう町
 丸亀市 多度津町 坂南市
 三豊市 宇多津町 その他()

Q2. ご自宅の地域に「かかりつけ薬局」ありますか？
 ある・ない

Q3. 薬局でのお薬の情報には満足されていますか？
 1 3 5
 不満 満足

Q4. Q3で「3以下」の方にお聞きます。今後、薬局からどのような情報の提供を望みますか？

Q5. お子さまが、お薬を吐き出してしまった経験はありますか？
 はい・いいえ 薬の種類()

Q6. お子さまが、お薬を吐き出してしまった時、どうされましたか？
 もう1包のませた口次に飲む時間まで飲ませなかった
 その他の対処をした()

Q7. これまでお子さまが粉薬をのむことを嫌がった経験はありますか？
 はい・いいえ

Q8. Q7.で「はい」と回答された方にお聞きます。
 お子さまが粉薬を飲むことを嫌がった場合、どのような方法で飲ませましたか？(複数回答可)
 【1歳未満】
 水に混ぜて飲ませた ミルクに混ぜて飲ませた
 お茶に混ぜてのませた スポーツドリンクで飲ませた
 ヨーグルトに混ぜて飲ませた 粉薬を水で練って上あごに付けてのませた
 その他の方法で飲ませた()
 飲ませなかった
 【1歳以上の時期】
 水に混ぜて飲ませた ミルクに混ぜて飲ませた
 お茶に混ぜてのませた スポーツドリンクで飲ませた
 ヨーグルトに混ぜて飲ませた プリンに混ぜて飲ませた
 オブラートに包み飲ませた アイスクリームに混ぜて飲ませた
 ゼリーに混ぜて飲ませた その他の方法で飲ませた()
 飲ませなかった

Q9. お子さまにお薬を使用する際、どのようなことが一番気になりますか？

表 2. アンケート対象者情報

参加年代	人数
20代	10
30代	57
40代	27
50代	4
60代	3
不明	1
全体	102

性別	人数
男性	12
女性	89
不明	1

Q1.本日はどちらからお越しですか？	
	人数
近隣・県内	98
県外	4

2. 統計解析

アンケート結果について Q2 と Q5, Q2 と Q7, Q5 と Q7 の間で各クロス集計を行い χ^2 検定を行った。また, Q2 と Q3, Q3 と Q5, Q3 と Q7 の間で Mann-Whitney U 検定を行った。統計処理は SPSS version 17 を使用し, 有意水準を $p < 0.05$ とした。

結果

1. アンケート結果

はじめにアンケート内のこどもの年齢の枠に保護者の年齢の記入また無回答が多かったため削除項目とし, 有効回答数は 102 件であった。アンケートを実施した保護者の情報を表 2 に示した。88% が女性, 年代の最頻値は 30 代の 57 人, 96% が県内, 近隣地域住民であった。Q2 ~ Q8 の単純集計を表 3 に示した。Q4, Q5 の薬の種類, Q6 のその他, Q8 の 1 歳未満のその他, Q8 の 1 歳以上のその他, Q9 の自由記載の特記すべきと思われるものを表 4 に示した。

2. 統計解析

表 5 より, Mann-Whitney U 検定において Q2 のかかりつけ薬局が「ある」群と「ない」群の間に情報提供満足度を比較した結果, 「ある」群が有意 ($p < 0.05$) に高い満足度を示した。しかし, Q3 と Q5, Q3 と Q7 の間に有意差はなかった。表 6 より, Q2 と Q5, Q2 と Q7 の関係性を見るために χ^2 検定を行ったところ有意差はなかった。しかし, Q5 と Q7 の関係性は有意 ($p < 0.05$) であった。

考察

今回のアンケート調査により児童をもつ保護者のかかりつけ薬局に対する情報提供の満足度, また患児の服薬状況を把握することができた。香川県の 2013 年のアンケート調査¹⁾では 12% の方が「どこの医療機関で処方せんの交付を受けても, なるべく 1 箇所の薬局に持って行って調剤して

表 3. アンケート単純集計

Q2.ご自宅の地域に「かかりつけ薬局」ありますか？	
	件数
ある	62
ない	40
Q3.薬局でのお薬の情報には満足されていますか？	
	件数
5(満足)	44
4	14
3	42
2	0
1(不満)	2
Q5.お子さまが、お薬を吐き出してしまった経験はありますか？	
	件数
はい	43
いいえ	59
Q6.お子さまが、お薬を吐き出してしまった時、どうされましたか？	
	件数
もう一包飲ませた	9
次に飲む時間まで飲ませなかった	33
その他	6
Q7.これまでお子さまが粉薬を飲むことを嫌がった経験はありますか？	
	件数
はい	64
いいえ	27
不明	11
Q8.Q7で「はい」と回答された方にお聞きします。 お子さまが粉薬を飲むことを嫌がった場合、どのような方法で飲ませましたか？ (複数回答可)	
【1歳未満】	件数
水	22
茶	4
ヨーグルト	14
ミルク	7
スポーツ飲料	3
薬団子	25
飲ませない	2
その他	13
【1歳以上】	件数
水	14
茶	3
ヨーグルト	13
ミルク	3
スポーツ飲料	3
アイス	24
ゼリー	19
プリン	6
オブラート	5
飲ませない	1
その他	12

もらっている」と答えた。われわれのアンケートでは 61% の方がかかりつけ薬局が「ある」と答え, 保護者のかかりつけ薬局を持つことへの高い意識が伺える。また, かかりつけ薬局が「ある」群は「ない」群より有意に満足な情報提供をしてもらっていると考えの人が多かった。しかし, Q2 と Q5, Q2 と Q7 の各間の統計解析より, かかりつけ薬局が「ある」群と「ない」群で患児が薬を吐き出す, 粉薬を嫌がる行為に有意差はなかった。それらは, Q3 と Q5, Q3 と Q7 の間に有意差がないことから, 保護者が服薬遵守に必要な薬の

表4. 各質問の自由記載

<p>Q4. Q3で「3以下」の方にお聞きます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ジェネリック薬品について説明 ・名前だけでなくどう効果なのかきちんと知りたい ・飲み忘れた場合の対処 ・副作用について ・同じ薬で安い方
<p>Q5. 薬の種類</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗生剤 ・粉薬 ・クラリス ・クラバモックス ・タミフル ・ジスロマック ・バクタ
<p>Q6. その他の対応</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬を変えてもらった ・ジュースなどに混ぜた
<p>Q8.【1歳未満】その他の方法で飲ませた</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ココアにまぜる ・スプーンにのせて1回で飲めるようにした ・はがいじめにして口に入れる ・アイスに混ぜる ・スポイトで
<p>Q8.【1歳以上の時期】その他の方法で飲ませた</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヤクルトに混ぜた ・溶かしたチョコに混ぜて固めた ・チョコレートソースに混ぜた ・砂糖にまぜた ・ジュースに混ぜた
<p>Q9. お子さまにお薬を使用する際、どのようなことが一番気になりますか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・粉薬が口の中に入れにくい ・副作用等が出ないかどうか気になる ・副作用、アレルギーが出ないか心配 ・飲み合わせ ・薬による急変など ・薬を飲まないこと ・ずっと継続させていいのか ・夕食後と寝るまでの時間が、とても短いのに(30分～1時間)飲ませて良いのか悩む ・嫌がらずに飲ませることができるか ・飲ませ方、錠剤の慣れさせ方、苦く感じやすい飲み物 ・常用薬があるので併用しても大丈夫かどうか ・薬の味 ・錠剤がうまく飲み込めない ・服用間隔、その時の量、飲む時間(眠前、食前、食後) ・食事との関係

情報は十分には得られていないことも考えられる。保険薬局における服薬指導は効能・効果、副作用、用法・用量等の説明も重要であるが、患児に服用してもらう工夫の説明も重要である。Q5とQ7の間の統計解析より両質問間には有意に関係性があり、吐き出す経験をした患児は粉薬の内服を嫌がる傾向にある。これは患児が薬はおいしくないものと記憶しており、服用を嫌がると思われる。Q6より薬を吐いた時は多くの場合、次回の服用時まで待つと答えた。しかし、次回も吐き出す、嫌がる可能性が高く服薬遵守の低下になりやすい。したがって初回の服用時に主薬の苦味等を隠し、

服薬させることが重要と考える。Q5の自由記載から特に抗生剤で経験をしていることが示された。抗生剤などの主薬の苦味を改善する報告は多数^{2,3,4)}あり、今回のアンケートにおいても散剤の服用工夫についての表3、4のQ8に示すように多くのチェックまた、記載があった。しかし、表4のQ9の自由記載には多くの意見があり、保護者の薬に対する心配、不安は多い。

かかりつけ薬局の重要性は重複投与の防止、残薬の減少などの医療費抑制に加え、小児医療の分野でも期待できる。かかりつけ薬局で満足な薬の情報提供、服薬指導を行うこと

表5. Q2とQ3, Q3とQ5, Q3とQ7のMann-Whitney検定

順位					検定統計量	
	Q2	N	平均ランク	順位和	中央値	Q3
Q3	「ある」	62	56.65	3512.00	5	U 921.000
	「ない」	40	43.53	1741.00	3	W 1741.000
	合計	102				Z -2.375 有意確率 .018

順位					検定統計量	
	Q5	N	平均ランク	順位和	中央値	Q3
Q3	「ある」	43	51.43	2211.50	4	U 1265.500
	「ない」	59	51.55	3041.50	4	W 2211.500
	合計	102				Z -.022 有意確率 .982

順位					検定統計量	
	Q7	N	平均ランク	順位和	中央値	Q3
Q3	「ある」	64	47.15	3017.50	4	U 790.500
	「ない」	27	43.28	1168.50	4	W 1168.500
	合計	91				Z -.690 有意確率 .490

表6. Q2とQ5, Q2とQ7, Q5とQ7のクロス集計と χ^2 検定

		Q5		合計	有意確率
		「はい」	「いいえ」		
Q2	「ある」	25	37	62	.640
	「ない」	18	22	40	
	合計	43	59	102	

		Q7		合計	有意確率
		「はい」	「いいえ」		
Q2	「ある」	41	15	56	.446
	「ない」	23	12	35	
	合計	64	27	91	

		Q7		合計	有意確率
		「はい」	「いいえ」		
Q5	「はい」	34	5	39	.002
	「いいえ」	30	22	52	
	合計	64	27	91	

で保護者が安心・安全に医薬品を患児に投薬できると考えられる。今後の課題は、保護者に対する満足な薬の情報の実態を調査し、服薬遵守との関係性を検討することである。

文献

1) 香川県. かかりつけ薬局アンケート調査集計結果.
<http://www.pref.kagawa.lg.jp/kocho/yaku.pdf>, 2015年11月10日アクセス

2) 脇田真之, 棚田真紀, 星野智美, 金美晴, 荒谷迪子.
 新湊市民病院における小児の服薬に関する実態調査.

日病薬誌 2003;39:1125-1129.

3) 鶴居勝也, 脇坂賢昇, 窪田真弓, 竹内美千代, 田中基裕. 服薬コンプライアンスの向上を目指した小児への散薬服用方法の工夫. 日病薬誌 2005;41:1415-1419.

4) 鶴居勝也, 窪田真弓, 脇坂賢昇, 小林徳子, 竹内美千代, 田中基裕. 服薬コンプライアンスの向上を目指した小児への散薬服用方法の工夫 (第2報). 日病薬誌 2006;42:1071-1074.

2015-2016 シーズンインフルエンザワクチン接種と 小児におけるインフルエンザ罹患との後方視的研究

米田 真紀子, 中谷 恵理, 青谷 裕文, 中川 雅生
医療法人啓信会京都きづ川病院 小児科

A Retrospective Preliminary Study to know the Relationship between Seasonal Influenza Vaccination and
Morbidity in Children in the 2015-2016 Season

Makiko Yoneta^{1,2)}, Eri Nakatani^{1,2)}, Hirofumi Aotani¹⁾, Masao Nakagawa^{1,2)}
Department of Pediatrics, Kyoto Kizugawa Clinic¹⁾ and Kyoto Kizugawa Hospital²⁾

要旨

2015-2016 シーズンのインフルエンザワクチン（以下、ワクチン）接種と罹患について後方視的に検討した。

2016年3月1日から4月30日までにきづ川クリニックを受診した1歳～15歳の小児患者のうち、アンケートに同意の得られた保護者162名の回答を対象とした。アンケートは、年齢、性、ワクチン接種の有無、今シーズンのインフルエンザ罹患の有無、罹患があった場合の最高体温と37.5℃以上の発熱があった日数を無記名で記載いただいた。ワクチン接種の有無と罹患率、およびインフルエンザに罹患した群ではワクチン接種の有無で年齢・発熱日数・最高体温を比較した。

ワクチン接種の有無での罹患率は各々19/73 (26.0%)、40/85 (47.1%)で接種者に低い傾向があった。インフルエンザの型別では、インフルエンザAの罹患率は各々6/73 (8.2%)、18/85 (21.2%)、インフルエンザBの罹患率は各々13/73 (17.8%)、18/85 (21.2%)であり、インフルエンザAの罹患率が低い傾向にあった。

インフルエンザに罹患した群では、ワクチン接種群において非接種群より最高体温 (38.7 ± 0.74℃, 39.3 ± 0.75℃) は低く発熱持続日数 (2.33 ± 1.53日, 3.46 ± 1.25日) は短い傾向を認めた。

インフルエンザワクチンの有用性を検証することは今後の重要な課題であり、今回のデータが予備的な資料として参考になりうると考える。

はじめに

インフルエンザワクチン（以下、ワクチン）は、2015/2016年シーズンからB型株が1種類追加され、4価 (A[H1N1]pdm09: A/カリフォルニア/7/2009 (X-179A), A[H3N2]: A/スイス/9715293/2013 (NIB-88), B/山形系統: B/プーケット/3073/2013, B/ビクトリア系統: B/テキサス/2/2013) になった。ワクチンの導入以来、その予防効果について全世界で大規模研究がなされ^{1~4)}、小児において有効性があるとの報告が増えてきてはいるもの⁵⁾、未だ一定の見解が得られていない。日本小児科学会によると、1歳以上6歳未満児についてはインフルエンザ罹患時の合併症のリスクを鑑み、発熱を指標とした有効率が20-30%で

ある⁶⁾ことを説明した上で接種を勧めることが推奨されている。しかし現時点では、発症予防効果についての社会一般の意識は低く、さらにインフルエンザの最大の問題であるインフルエンザ脳症の発症抑制効果についてははっきりとしたエビデンスが認められていない⁷⁾。さらに費用負担と相まって、接種が進まない現状がある。これらの問題を解決するには、国内においてインフルエンザワクチン接種により罹患率を低下させるか、重症化を防ぐ効果はあるかなどの有用性に関する大規模な検証が必要である。

そこで、本研究では将来的な大規模研究に向け、2015-2016シーズンから初めて使用されたインフルエンザワクチンの有用性を検討する予備的資料収集を目的に、後方視的な調査を試みた。2015年度のインフルエンザ流行のピークを過ぎた2016年3月に、きづ川クリニック（以下、当院）を受診した小児患者を対象にアンケートを実施し、ワクチン接種とインフルエンザ罹患の関係について調査した。

対象と方法

2016年3月1日から4月30日までに当院小児科を受診した患者1666名のうち、アンケートに対し保護者から同意が得られた1歳から15歳の患者を対象とした。また、受診当日にインフルエンザと診断された患者は除外した。アンケートは、年齢、性、ワクチン接種の有無、今シーズンのインフルエンザ罹患の有無、罹患があった場合の最高体温と37.5℃以上の発熱があった日数についてで、回答は無記名とした（表1）。記載内容に基づき、ワクチン接種の有無と罹患との関係、およびインフルエンザに罹患した群のワクチン接種の有無による年齢・発熱日数・最高体温について検討した。

なお、この研究の実施にあたっては、京都きづ川病院倫理委員会の承認を得た。

結果

1歳から15歳の患者の保護者162名から回答が得られ、うち回答の記載漏れがあり無効回答とした4名を除く158名の回答を検討対象とした。男子84名、女子74名、年齢の中央値は5.7歳であった。インフルエンザに罹患したものは、A型24名、B型35名の計59名であった。インフルエ

表 1. アンケートの項目

子どもの年齢 (歳 か月) 性別 (男の子・女の子)

質問 1 今年度、インフルエンザに罹患した。(はい・いいえ)

以下は質問 1 ではいとお答えの方のみ対象です。

質問 1-a A 型・B 型どちらですか? (型・不明)

質問 1-b 発熱 (37.5℃以上) は何日間続きましたか? (日間)

質問 1-c 最高体温はどれくらいでしたか? (℃)

質問 2 今シーズンのインフルエンザの予防接種はうけられましたか?
(はい・いいえ)

質問 3 他に何かお気づきの点があればご記入ください。
(薬の副作用、異常行動についてなどなんでも結構です)

()

表 2. インフルエンザワクチン接種の有無とインフルエンザ罹患の有無の相関

ワクチン接種の有無	インフルエンザ罹患率		
	インフルエンザ (A 型と B 型の合計)	A 型インフルエンザ	B 型インフルエンザ
接種者	26.0% (19/73)	8.2% (6/73)	17.8% (13/73)
非接種者	47.1% (40/85)	21.2% (18/85)	25.9% (22/85)

ンザ罹患が主たる原因で入院した患者は 3 名あり、いずれも B 型で、1 人は胃腸症状遷延によるケトン性嘔吐症、1 人は複雑性熱性けいれん、もう 1 人は肺炎による呼吸状態の悪化によるものであった。

インフルエンザの罹患の有無とワクチン接種の有無を表 2 にまとめた。インフルエンザ罹患のあった 59 名のうち、ワクチン接種者は 19 名、接種しなかった者は 40 名であった。また、インフルエンザに罹患のなかった者は 99 名で、うちワクチン接種者は 54 名、非接種者は 45 名であった。ワクチン接種の有無での罹患率はワクチン接種群で 19/73 (26.0%)、非接種群で 40/85 (47.1%) であり、ワクチン接種群で低い傾向にあった。インフルエンザの型別でみると、インフルエンザ A 型においてのワクチン接種の有無での罹患率は各々 6/73 (8.2%)、18/85 (21.2%)、インフルエンザ B 型においての罹患率は各々 13/73 (17.8%)、22/85 (25.9%) で、インフルエンザ A 型においてワクチン接種群に低い傾向がみられた。

インフルエンザに罹患した 59 名について、ワクチン接種群とワクチン非接種群で年齢、罹患期間の最高体温および 37.5℃以上の発熱持続日数に関して検討を行った。年齢

の中央値 (平均値) はそれぞれ 5.5 (6.1) 歳、5.5 (5.4) 歳であった。最高体温 (平均 ± SD) はワクチン接種群で 38.5 ± 0.74℃、ワクチン非接種群で 39.3 ± 0.75℃で、接種群で低い傾向がみられた。また、発熱持続日数 (平均 ± SD) もそれぞれ 2.33 ± 1.53 日、3.46 ± 1.25 日で、接種群に短い傾向がみられた (図 1)。

考察

今回の小規模な検討では、インフルエンザワクチン接種者で罹患率が低い傾向を認め、特にインフルエンザ A 型の罹患率はワクチン接種者で低い傾向がみられた。また、インフルエンザ罹患時の最高体温、発熱期間ともワクチン接種群の方がワクチン非接種群より低値であった。入院を要した患者は 3 名と数は少なかったが、いずれもワクチン接種をしていなかった。ワクチンの小児に対する臨床的有用性についての報告はまだ少ないが、辻ら⁸⁾は A 型インフルエンザで有熱期間、最高体温、高熱期間すべてにおいて有効性が認められたとしており、今回の結果はこれを支持するものとなった。また、蓮井ら⁹⁾は、A 型インフルエンザにおいて 2 年連続 2 回接種にて最高体温を下げる効果があると

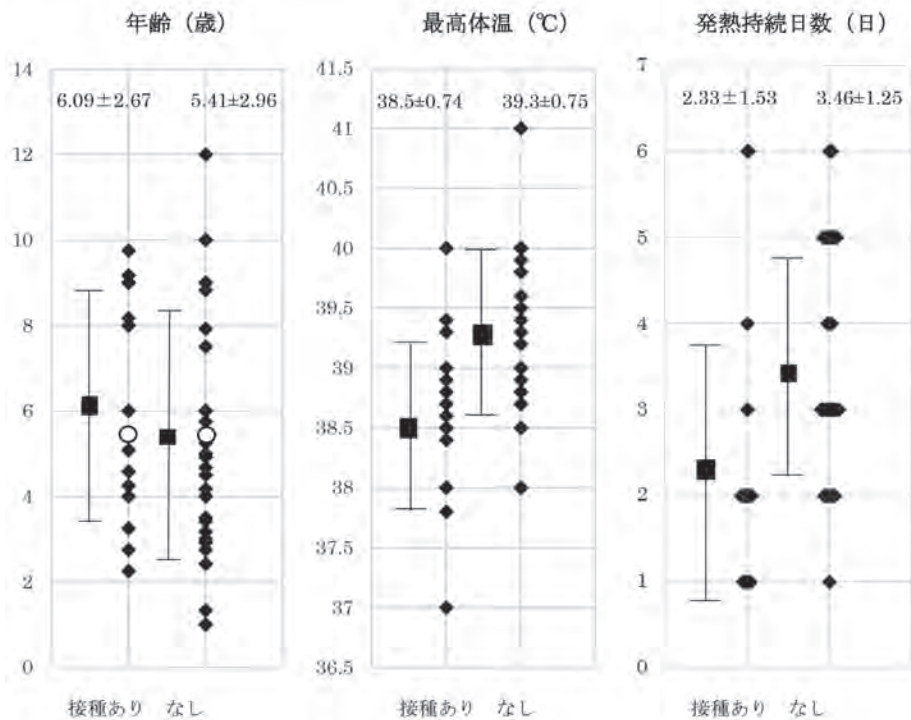


図1. インフルエンザ罹患ありの患者でワクチン接種の有無による年齢, 最高体温, 発熱持続日数の比較 (○: 中央値)

報告しており, 前年度のワクチン接種の有無も交絡因子の一つであると考えられた。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の報告によれば, 2015-2016 シーズンは米国では2歳~17歳でのワクチンの有効性は63%であったと報告されている¹⁰⁾。

今回の検討は, 一つの医療機関で実施した小規模な後方視的研究であるので多くの限界がある。例えば, 対象患者数が少ないこと, 小児科を受診した患者対象のアンケートであるためあらかじめ患者選定のバイアスがかかってしまうこと, 基礎疾患の有無による分類がなされていないこと, 回答者の記憶に頼る後ろ向き研究であることから発熱期間や最高体温等の数値の正確性に欠ける可能性があることなど, 様々な問題点として挙げられる。当該医療機関の周辺では, 2015-2016 シーズンは第3週以降に急速にインフルエンザ患者が増加し, 流行は10週間ほど続いた。また, インフルエンザBの患者が多かったことも特徴的であった。このアンケート実施時期は, 当該医療機関の所在地におけるインフルエンザ流行がある程度おさまった時期に行ったものであるが, アンケート回答後にインフルエンザに罹患した患者がいる可能性も否定できない。さらに診断病日による臨床症状の差異, 抗インフルエンザ薬使用の有無や, ワクチン1回接種者と2回接種者に分けての検討ができなかったこと, そして2015/2016年シーズンは全体的にインフルエンザ流行期に入る時期が遅く, シーズン初期に早めにワクチン接種を行った患者では予防効果が薄れていた可能性があるなどの問題もある。

これらの問題点により得られる結論に限界があるものの, これまでの報告を含めインフルエンザワクチンの接種を推進していく上での一つの資料となりうる可能性はある。今後の方向性として, インフルエンザワクチン接種を保護者に勧める根拠とするために, さらに精度を高めた前方視的研究を行う必要があると考えられる。そのためには, まず多施設共同で, なるべくランダムに多数の患者を対象とし, 対象患者の年齢や性別だけでなく基礎疾患の有無や前年度のワクチン接種の有無を明らかにした上で, 罹患率が低下するかを明らかにすべく行うことが望まれる。そしてインフルエンザに罹患した場合は, 診断病日や抗インフルエンザ薬投与の有無も考慮した上で, 罹患期間の熱型表や熱以外の症状の推移を把握し, 症状軽減効果があるかどうかを考察していく必要があると考える。

引用文献

- 1) Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49: 1-28.
- 2) Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Engl J Med 1995;333:889-893.
- 3) Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination

- of healthy working adults: A randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1655-1663.
- 4) Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1608-1616.
 - 5) 菅谷憲夫. インフルエンザワクチンの過去・現在・未来. 感染症学雑誌. 2002;76: 9-17.
 - 6) 加地正郎. 平成14年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)研究報告書. 乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究(総括研究報告書): <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=200200610A>, (参照2016-4-18)
 - 7) 森島恒雄, 富樫武弘, 中村祐輔, 他. インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究(主任研究者: 森島恒雄). 小児感染免疫. 2005;17:343-366.
 - 8) 辻祐一郎, 市橋いずみ, 柄澤千登世, 櫻井基一郎, 板橋家頭夫. インフルエンザ罹患児におけるインフルエンザワクチンの臨床的有効性の検討. 日小医会報. 2012;44:157-159.
 - 9) 蓮井正樹, 五十嵐登, 中村秀夫, 渡部礼二. 2011/12年度における就学前小児のインフルエンザ診断時までの最高体温とワクチン効果. 小児科臨床 2013; 66:1545-1550.
 - 10) Centers for Disease Control and Prevention Newsroom. ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season. <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>. (参照2016-11-23)

大西記念小児臨床薬理学会賞

ネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の
女児例におけるミゾリビン薬物動態の検討櫻井 俊輔¹⁾, 阿部 祥英¹⁾, 詫間 章俊²⁾, 町田 彩乃³⁾, 日比野 聡¹⁾, 小林 梢¹⁾,
北條 彰¹⁾, 玉井 哲郎¹⁾, 藤井 隆成¹⁾, 板橋 家頭夫¹⁾

1) 昭和大学医学部 小児科学講座, 2) 昭和大学横浜北部病院薬剤部, 3) 昭和大学病院薬剤部

Pharmacokinetic Study of Mizoribine in a Girl Patient with Nephrotic Syndrome due to Henoch-Schönlein Purpura Nephritis

Shunsuke Sakurai¹⁾, Yoshifusa Abe¹⁾, Akitoshi Takuma²⁾, Ayano Machida³⁾, Satoshi Hibino¹⁾, Kozue Kobayashi¹⁾,
Akira Hojo¹⁾, Tetsuro Tamai¹⁾, Takanari Fujii¹⁾, Kazuo Itabashi¹⁾

1) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

2) Department of Pharmacy Services, Showa University Northern Yokohama Hospital

3) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

要旨

症例は紫斑病性腎炎によるネフローゼ症候群を発症した6歳の女児である。腎病理組織は International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) 分類 grade IIIb で、ステロイドパルス療法、ウロキナーゼ、ミゾリビン (MZR) を含む多剤併用療法を行った。MZR の血中と尿中濃度を測定し、薬物動態についても検討した。初期量として 8 mg/kg/日 (200 mg/日) の MZR を投与し、最高血中濃度 (Cmax) が低値 (1.05 µg/mL) だったため、14.5 mg/kg/日 (400 mg/日) に増量した。Cmax は 2.85 µg/mL に上昇し、有効とされる血中濃度 (2.6 µg/mL) を得ることができた。高尿酸血症を含む MZR の副反応は認めず、治療開始から約2年間で薬物治療を終了し、現在、寛解を維持している。本症例において、MZR の薬物動態を解析することは高用量の MZR を必要とした要因を検討し、有効とされる血中濃度を得るために有用であった。

はじめに

紫斑病性腎炎は小児期における全身性血管炎において頻度の高い Henoch-Schönlein 紫斑病による腎炎であり、Henoch-Schönlein 紫斑病の 30 ~ 50% に合併し、紫斑病性腎炎のうち約 20% の症例が腎炎症候群もしくはネフローゼ症候群を発症する¹⁾。現在、紫斑病性腎炎に対する標準的な治療法はなく、ステロイドのほか、ウロキナーゼ (UK)、シクロスポリンの投与、扁桃摘出など症例に合わせた治療が行われているのが現状である^{2~7)}。ミゾリビン (mizoribine: MZR) は腎移植における拒絶反応を抑制するほか、ループス腎炎やステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する有効性が報告され、重篤な副反応は少なく、安全に使用できる薬剤である^{8,9)}。紫斑病性腎炎に病理組織が類似している IgA 腎症に対しては、「小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版」(日本小児腎臓病学会, 2007 年, 小児 IgA 腎症治療ガイドライ

ン 1.0 版, 2015 年 11 月 22 日確認, www.jspn.jp/file/pdf/Iga.pdf) が提示され、重症例に対して MZR を含むカクテル療法が紹介されている。

今回、ステロイドに UK と MZR を併用することにより、ネフローゼ症候群が改善し、約 5 ヶ月で尿蛋白の消失を認め、寛解を維持している紫斑病性腎炎の症例を経験した。MZR の至適投与量を決定する際、その血中濃度をモニタリングし、薬物動態を解析した。高用量の MZR を必要とした要因を検討し、有効とされる血中濃度を得るために有用であったので報告する。

症例呈示

[症例] 6歳の女児。

[主訴] 顔面および下肢の浮腫。

[家族歴] 母方祖父, 糖尿病。母方祖母, 関節リウマチ・高脂血症。

[既往歴] 特記すべき事項なし。

[食物・薬物アレルギー] なし。

[現病歴] 明らかな先行感染はなかったが、20XX 年 6 月 17 日、下肢に紫斑が出現した。当科を受診し、Henoch-Schönlein 紫斑病と診断された。その後、紫斑は消失したが、感冒罹患後の 7 月 31 日に浮腫を自覚した。8 月 15 日に当科を受診し、紫斑病性腎炎によるネフローゼ症候群が疑われて入院した。なお、入院体重は 29.2 kg で約 3 kg の体重増加を認めていた。

[入院時現症] 身長 122.4 cm (+1.1 SD), 体重 29.3 kg (+2.0 SD, 標準体重 24 kg), 体表面積 0.94 m², 体温 36.4 °C, 心拍数 72 回/分, 血圧 117/75 mmHg, 呼吸数 24 回/分, 意識は清明で顔色良好, 両側上眼瞼浮腫および軽度の発赤あり, 咽頭発赤なし, 胸部に異常所見は認めなかった。腹部は膨隆していたが、波動は認めなかった。下腿に浮腫を認めたが、紫斑や関節腫脹は認めなかった。

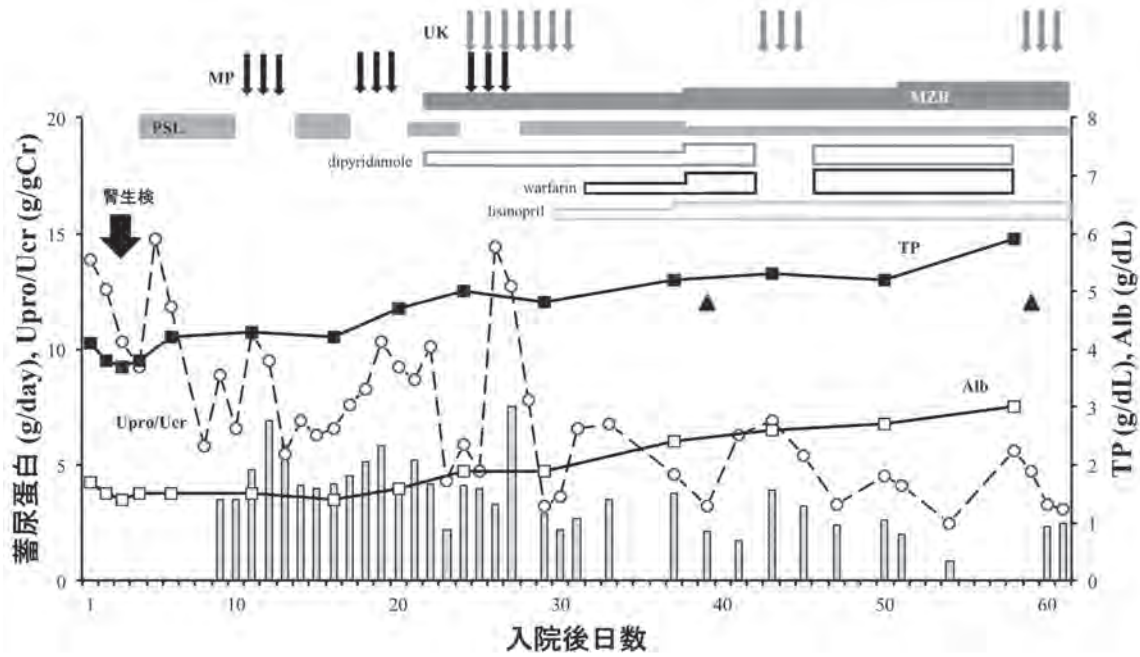


図1. 入院中の臨床経過

入院後からの蓄尿蛋白 (g/day, 縦棒グラフ), Upro/Ucr (尿中蛋白クレアチニン比, ○印破線), TP (血清総蛋白値, ■印実線), Alb (血清アルブミン値, □印実線), 薬剤の投与期間, 投与量の変化を示す。▲はミゾリビン血中濃度推移曲線を解析するために採血が施行された時 (1回目と2回目) を表す。

MP, methylprednisolone pulse therapy; UK, urokinase; MZR, mizoribine; PSL, prednisolone

表1. 入院時検査所見

血液検査		尿検査	
血球算定	生化学	蛋白分画	
WBC 12900 / μ l	TP 4.1 g/dl	A/G 0.9	比重 1.020
Neu 69.6 %	Alb 1.7 g/dl	Alb 48.1 %	pH 7.0
Lym 28 %	T-bil 0.5 mg/dl	α 1 4.9 %	蛋白定性 3+
Mono 1.8 %	D-bil <0.1 mg/dl	α 2 29.5 %	蛋白/クレアチニン 13.9
Eo 0.4 %	BUN 11 mg/dl	β 9.0 %	潜血反応 3+
Ba 0.2 %	Cr 0.56 mg/dl	γ 8.5 %	糖定性 (-)
RBC 522 x 10 ⁴ / μ l	UA 4.6 mg/dl		ケトン体 (-)
Hb 14.9 g/dl	Ca 8 mg/dl		
Ht 42.9 %	IP 5 mg/dl	免疫・感染	
Plt 37.5 x 10 ⁴ / μ l	Mg 2.1 mg/dl	IgG 117 mg/dl	NAG指数 53.04 U/g Cr
	AST 56 IU/l	IgA 122 mg/dl	α 1MG 49.6 μ g/ml
	ALT 29 IU/l	IgM 165 mg/dl	β 2MG 521 μ g/l
	LDH 255 IU/l	IgE 110 U/ml	
凝固系	ALP 806 IU/l	C3c 92.9 mg/dl	Selectivity index 0.1~0.2
PT >100 %	CK 716 IU/l	C4 17.2 mg/dl	24Ccr 70.0 ml/min/1.73m ²
APTT 31.5 sec	CK-BB 1 %	CH50 40 CH50/ml	夜間蓄尿
Fib 442 mg/dl	CK-MB 4 %		蛋白定量 168~276 mg/hr/m ²
AT-III 97.5 %	CK-MM 95 %	HBs抗原 <0.05 IU/ml	
XIII因子 81 %	Na 138.5 mEq/l	HCV抗体 <1.00 S/CO	
FDP 5.95 μ g/ml	K 4.1 mEq/l	HIV抗体 <1.00 S/CO	
DDダイマー 1.91 μ g/ml	Cl 106.5 mEq/l	梅毒RPR法 <1.0 U	
	Glu 118 mg/dl	TP抗原 <10.0 U	
	TG 288 mg/dl	ASO <20 IU/ml	
	T-Chol 483 mg/dl	抗核抗体 <40 倍	
	CRP <0.04 mg/dl	RF <7 IU/ml	
	シスタチンC 1.44 mg/dl	クリオグロブリン 弱陽性	
		PR3-ANCA <10 EU	
		MPO-ANCA <10 EU	

表2. ミゾリピン投与量と薬物動態パラメータと食事内容

	測定日 (初回入院後日数)	eGFR (%)	MZR投与量 (mg/回) (mg/kg)		T _{max} (時間)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0-∞} (μg/mL·hr)	Vd _{ss} /F (L/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	尿中濃度 (μg/mL)	fu (%)
1回目	39	85.6	300	11.7	1	1.87	3.0	11.9	4.8	0.76	25.9	15.9
2回目	59	101.2	400	14.5	2	2.85	2.3	15.8	3.9	0.71	41.0	17.9
3回目	135	111.1	400	13.5	1	1.86	3.1	10.2	6.2	0.90	59.4	14.5

	測定日 (初回入院後日数)	内服時刻	朝食摂取時間	朝食の内容	PSL 併用量(mg/日)
1回目	39	6時55分	7時35分 ~ 8時10分	パン、ジャム、マーガリン、千切りサラダ、果物、牛乳	25(連日)
2回目	59	7時05分	7時35分 ~ 8時05分	パン、ジャム、マーガリン、ポトフ、牛乳	20(連日)
3回目	135	7時03分	7時30分 ~ 8時30分	パン、ジャム、マーガリン、ジャーマンポテト	30(隔日)

eGFR, 推算糸球体濾過量; MZR, ミゾリピン; T_{max}, 最高血中濃度到達時間; C_{max}, 最高血中濃度; T_{1/2}, 半減期; AUC_{0-∞}, 血中濃度下面積; Vd_{ss}/F, 見かけ上の分布容積; Vd_{ss}, 真の分布容積; fu, 尿中排泄率; PSL, プレドニゾン

[入院後経過] 本症例の入院中の臨床経過を図1に、主な検査結果を表1に示す。入院時から低アルブミン血症を認め、夜間蓄尿蛋白定量の結果と併せてネフローゼ症候群と診断した。入院3日目、全身麻酔下経皮的針腎生検を施行した。糸球体は36個得られ、光学顕微鏡所見では管内増殖性変化とメサングウム細胞増生をほぼびまん性に認めた。3個の糸球体に半月体を認め、5個の糸球体に癒着を認めた。尿管間質及び血管は保たれていた。蛍光抗体法では基底膜優位にIgA, C3, フィブリン, C1q, kappa, lambdaが陽性であった。電子顕微鏡ではメサングウム細胞の増生および基質の増加を認め、メサングウム基質、傍メサングウム領域、内皮下に沈着物を認めた。足突起の癒合は広範囲にみられた。以上からInternational Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) 分類 grade IIIbの紫斑病性腎炎と診断した。

紫斑病性腎炎によるネフローゼ症候群に対して、入院4日目からプレドニゾン(PSL)の投与(2 mg/kg/日, 48 mg/日)を開始した。蛋白尿は改善せず、メチルプレドニゾンパルス療法(MPT, 30 mg/kg/回, 720 mg/回, 3日間)を3クール行った。2クール終了時も高度蛋白尿が持続するため、MZRとジビリダモールの投与(5 mg/kg/日)を開始し、3クール目にウロキナーゼ(UK)療法(5000単位/kg/日)を併用した。その後、リシノプリル(0.2 mg/kg/日)とワルファリンカリウム(0.5 mg/日)の投与を開始した。PSLは入院38日目に0.8 mg/kg/日に減量し、以降漸減した。蛋白尿量の減少と血清アルブミン値の改善がみられ、入院62日目に退院し、外来にて多剤併用療法を継続した。同年11月からPSLを隔日投与に減量した。Upro/Ucrは0.6~1.3へ減少したが、PSL減量を目的として、同年12月にMPTとUKの併用療法を3日間施行した。入院20日目のシスタチンC値は1.44 mg/Lと高値であったが、治療開始から約2ヵ月半後には0.78 mg/Lと正常化し、eGFR(推定糸球体濾過量)も改善した(表2)。蛋白尿は約5ヵ月後に消失し、顕微鏡的血尿も約11ヵ月後に消失した。治療開始から約2年間ですべての薬物治療を終了し、

蛋白尿の消失から約3年半の寛解を維持している。なお、本症例において追跡の腎生検は施行していない。

MZRの薬物動態解析

本症例はMZRの血中濃度と尿中濃度を測定し、以下の方法で薬物動態学的パラメータを算出した。つまり、ノンコンパートメントモデルを用い¹⁰⁾、最高濃度到達時間(T_{max})、最高血中濃度(C_{max})は実測値を用いた。生物学的半減期(T_{1/2})は、消失相の傾き(kel)を最小二乗法により算出し、Ln(2)/kelから求めた。血中濃度曲線下面積(Area under serum concentration-time curve: AUC)は最終測定時点tまでの面積を台形法により算出した(AUC_{0-t})。AUC_{0-∞}は、AUC_{0-t}に最終測定実測値C_tをkelで除することにより求めた面積を加算することで求めた。見かけ上の分布容積(Vd_{ss}/F)は平均滞留時間を求めて算出した。尿中排出率(fu)は蓄尿から得られた尿中未変化体排出量を1回投与量で除して求めた。なお、MZRは肝臓で代謝を受けず、未変化体のまま腎臓で排出されるため、MZRのF(Bioavailability)は理論的にfuと同値であり、真の分布容積(Vd_{ss})はVd_{ss}/Fにfuを積算して求めた。なお、本検討の内容については昭和大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている。

本症例のMZR投与に関して、入院22日目から8 mg/kg/日(200 mg/日)の朝食前1日1回投与を開始したが、最高血中濃度(単回採血のC₃値)が1.05 μg/mLと低値であったため、入院38日目に11.7 mg/kg/日(300 mg/日)に増量した。最高血中濃度(C₁値)が1.87 μg/mLと低値のままであったため、入院51日目に14.5 mg/kg/日(400 mg/日)に再度増量した。これにより、最高血中濃度(C₂値)が2.85 μg/mLと目標血中濃度の2.6 μg/mL以上となったため、同量を継続したが、高尿酸血症を含む合併症はみられなかった。MZR血中濃度の推移曲線を図2に示し、算出した薬物動態学的パラメータと食事内容を表2に示す。eGFRはCKD診療ガイド2012に準拠し、5次式を用いた¹¹⁾。

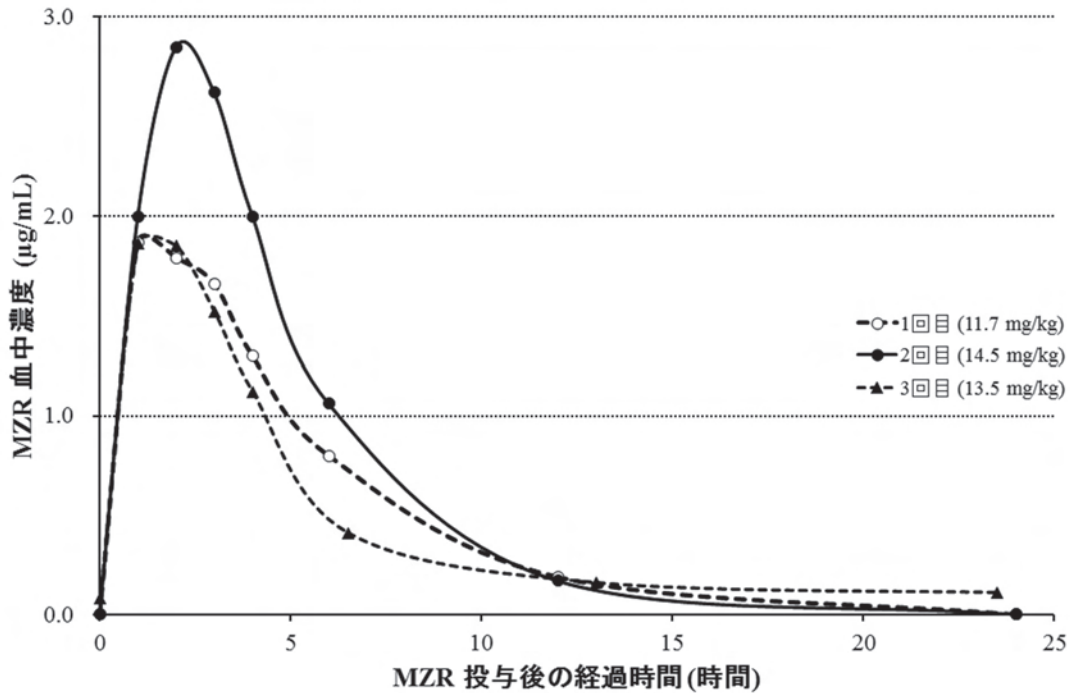


図2. 本患児におけるミゾリビン血中濃度推移曲線

考案

本症例はネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎であり、免疫抑制薬として併用したMZRの至適投与量を決定する際、その血中濃度をモニタリングしたことが有用であった。

紫斑病性腎炎に対する治療法はさまざまな薬物を組み合わせた多剤併用療法により腎機能の回復や尿蛋白量の減少や腎病理組織所見の改善を認めたという報告が散見されるが、ランダム化比較試験により示されたエビデンスレベルの高い治療法がない^{1,3)}。

高用量のMZR治療は小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する後藤らの検討、ループス腎炎に対するTanakaらの検討、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する藤永らやOhtomoらの検討でその有用性が報告され、重篤な副作用は認められないが^{9,12~14)}、紫斑病性腎炎における高用量MZRの薬物動態に着目した検討はない。

江口らは高度蛋白尿を呈する紫斑病性腎炎10症例に対して多剤併用療法を行い、その有効性を報告した¹⁵⁾。6症例に対してMZR(4~10 mg/kg/日)が併用されたが、MZR血中濃度は検討されていない。川崎らは15歳以下の紫斑病性腎炎(ISKDC分類 grade IIIb以上)の12例に対してMPTとUK療法とMZRの投与(5 mg/kg/回, 最大量150 mg)を行い、10名は有効であったと報告している¹⁶⁾。MZRのCmax(C3値)は治療反応群および治療無効群でそれぞれ、 1.4 ± 0.6 および 1.6 ± 0.3 µg/mLと有意差はなく、MZRが濃度依存性に14-3-3蛋白のグルコシルコリド受容体転写活性を増強し、MZR濃度10 µM(血中濃度2.6 µg/mLに相当)でステロイドを併用すれば細胞毒性を発現させずにステロイドの作用を増強させるという報告¹⁷⁾

と比較すると両群ともCmaxは低値であった。また、治療無効例の2名は初回腎生検所見が grade IVb (ISKDC分類)であったが、Cmaxをさらに上昇させれば、MZRが有効であった可能性を示唆している。紫斑病性腎炎に対するMZRの至適投与量は現時点で明確でない。しかし、目標血中濃度(Cmax)を2.6 µg/mL以上に設定するのが妥当であり、それを実現させるための注意点としてMZRが水溶性の物質であることが挙げられる。つまり、小児は成人と比べて単位体重当たりの細胞外液量の割合が多いため、小児において成人と同程度の血中濃度を維持するためには、単位体重当たりのMZR投与量を成人に比べて増量する必要がある。また、小児では成人よりも吸収率が低い可能性も指摘されている¹⁸⁾。尿中排泄率(fu)は生体内利用率あるいは吸収率に相当するパラメータと考えられるが、fuが小さい時は見かけ上の分布容積(Vdss/F)が著しく大きく算出されるため、Vdss/Fが高値あるいはCmaxやfuが低値の場合には、MZRの吸収不良を背景に高用量のMZRでも有効血中濃度を得られない可能性も報告されている¹⁹⁾。本症例もfuが著しく低く、投与量に比してCmaxが低値なのはMZRの吸収不良が背景にあった可能性があるが、MZR投与量を14.5 mg/kg/回(400 mg/日)にすることで、Cmax(C2)値が2.85 µg/mLと目標血中濃度の近似値を得ることができた。トラフ値は測定感度以下で薬物の蓄積はなく、高尿酸血症を含む副反応も認めず、安全に使用できた。ただし、MZRのトランスポーターと考えられているconcentrative nucleoside transporter (CNT)の遺伝子変異を検討しなかったため、その関与は不明である²⁰⁾。MZR血中濃度は食事の影響を受けることがあり、洋食よりも和食の摂取でMZRの吸収率が

低下する^{21,22)}。特に、和食で使用される煮干しや鰹節に含まれる旨味成分のイノシン酸が競合的にMZRのトランスポーターに作用し、MZRの吸収を抑制する可能性がある^{22,23)}。本症例においては朝食前にMZRを投与したが、食事内容も確認した。主食はパン食でみそ汁の摂取はなく、食事の影響による吸収率の低下は否定的と判断された。

紫斑病性腎炎は自然寛解しうる疾患であるが、急性腎炎発症例や本症例のようなネフローゼ症候群発症である場合、腎機能低下が33～44%に起こると報告されている¹⁾。また、ISKDC分類grade IIIの場合に23.8%に尿蛋白や高血圧、あるいは腎機能低下が起こるため²⁴⁾、本症例に対してMZRを含む多剤併用療法は必要であったと判断される。MZRの有用性を評価するにあたり、母集団を多くした薬物動態解析、いわゆるpopulation pharmacokineticsも重要であるが²⁵⁾、MZRの薬物動態は個体間で変動があることが指摘され、特に小児では高用量を要することから、症例ごとに血中濃度を測定して至適投与量を決定することが重要である²⁶⁾。

本検討の目的はすべての紫斑病性腎炎に対して高用量のMZRを第一選択薬として推奨することではない。紫斑病性腎炎に対してシクロスポリンも有用であるが、ネフローゼ症候群においては可逆性後頭葉白質脳症(PRES; Posterior reversible encephalopathy syndrome)を引き起こす可能性もあり、慎重に投与する必要がある^{6,27)}。MZRはシクロスポリンよりもPRES発症のリスクを軽減できる可能性があり、症例ごとにその効果を引き出す工夫が必要である。本症例のような尿中濃度を含めたMZR薬物動態の解析は報告が少なく、今回のような解析により、個体間変動、個体内変動を含め、小児におけるMZR投与の有用性と注意点を明らかにできる可能性があることを強調したい。

本症例においてMZRを増量したにもかかわらず、1回目(300 mg/日)と3回目(400 mg/日)が同様の血中濃度であった。食事内容が影響したかもしれないが、腎機能の改善(表2)もそれに関与した可能性がある。また、その要因は不明であるが、3回目の解析では分布容積(V_{dss})が高値であったことも関与したかもしれない。

結語

ネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の本症例において、MZR薬物動態の解析は高用量のMZRを必要とした要因を検討し、有効とされる血中濃度を得るために有用であった。

謝辞

本報告を行うにあたり、ご助言いただきました山口裕先生に深謝いたします。

本報告の要旨は、日本小児腎臓病学会学術集会第50回記念大会(神戸, 2015年6月)で発表した。

日本小児臨床薬理学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

参考文献

- 1) Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:245-252.
- 2) Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:648-657.
- 3) Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1901-1911.
- 4) Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:238-243.
- 5) Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatrics* 2003;111:785-789.
- 6) Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol* 2011;26:2159-2166.
- 7) Kanai H, Sawanobori E, Kobayashi A, Matsushita K, Sugita K, Higashida K. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric henoch-schönlein purpura nephritis in children. *Nephron Extra* 2011;1:101-111.
- 8) Tanaka H, Tsugawa K, Oki E, Suzuki K, Ito E. Mizoribine intermittent pulse protocol for induction therapy for systemic lupus erythematosus in children: an open-label pilot study with five newly diagnosed patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:85-89.
- 9) Ohtomo Y, Fujinaga S, Takada M, et al. High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclosporine nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1744-1749.
- 10) 高田寛治. ノンコンパートメント解析法. 薬物動態学. じほう, 東京, 2002;pp.81-96.
- 11) 今井圓裕, 井関邦敏, 新田孝作, 他. 日本腎臓学会: CKD診療ガイド2012. 日腎会誌 2012;54:1031-1139.
- 12) 後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 本田雅敬. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミゾリビン高用量治療の再発抑制効果と安全性. 日腎会誌 2006;48:365-370.
- 13) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S. Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2003;60:390-394.
- 14) 藤永周一郎, 大友義之, 高田大, 他. 小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるミゾリビン大量療法. 日腎会誌 2005;18:97-100.

- 15) 江口広宣, 山村智彦, 松本真輔, 平本龍吾, 秋草文四郎. 高度蛋白尿を呈するも多剤併用療法に良好な反応を示した紫斑病性腎炎10例. 日児腎誌 2012;25:110-113.
- 16) Kawasaki Y, Suyama K, Hashimoto K, Hosoya M. Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis. Clin Rheumatol 2011;30:529-535.
- 17) Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, Zilliacus J, Itoh H. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. Biochem Biophys Res Commun 2000;274:87-92.
- 18) 阿部祥英, 宮沢篤生, 三川武志, 他. 小児期発症腎疾患患者における低用量および高用量ミゾリビンの薬物動態に関する比較研究. 日児腎誌 2005;18:91-96.
- 19) 詫間章俊, 阿部祥英, 富家俊弥, 他. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においてミゾリビンが著効しなかった要因は何か? 日児腎誌 2012;25:35-41.
- 20) Naito T, Tokashiki S, Mino Y, et al. Impact of concentrative nucleoside transporter 1 gene polymorphism on oral bioavailability of mizoribine in stable kidney transplant recipients. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010;106:310-316.
- 21) 蕨治言, 阿部重人, 近藤啓文, 他. 慢性関節リウマチ患者におけるミゾリビン連続投与時の体内動態. リウマチ科 1991;5:287-300.
- 22) 岡田満, 柳田英彦, 杉本圭相, 他. ミゾリビン吸収における human Na⁺/nucleoside cotransporter(hCNT2)に関する検討. 日児腎誌 2008;21:122-125.
- 23) Okada M, Suzuki K, Nakashima M, Nakanishi T, Fujioka N. The nucleotide derivatives inosine and inosinic acid inhibit intestinal absorption of mizoribine in rats. Eur J Pharmacol 2006;531:140-144.
- 24) Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. Lancet 1992;339:280-282.
- 25) Honda M, Itoh H, Suzuki T, Hashimoto Y. Population pharmacokinetics of higher-dose mizoribine in healthy male volunteers. Biol Pharm Bull 2006;29:2460-2464.
- 26) Fuke T, Abe Y, Hibino S, et al. Mizoribine requires individual dosing due to variation of bioavailability. Pediatr Int 2012;54:885-891.
- 27) Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Mak RH, Honda M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. Pediatr Nephrol 2012;27:375-384.

一般演題（抄録）

妊娠中のニコチン依存症に対するバレニクリン服用の安全性

田中 敏博

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

Safety of Varenicline use for Nicotine Addiction during Pregnancy

Toshihiro Tanaka

Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital

目的

妊娠中の禁煙は非常に大切であるが、禁煙補助薬の使用に関しては、胎児における安全性という面でまだ情報が不足している。殊に、保険診療が認められる最も新しい禁煙補助薬、バレニクリン（商品名：チャンピックス）の妊娠中の使用に関しては、症例の蓄積が重要である。

方法

当科では、こども達を親の喫煙の害から守るため、保護者を対象とした禁煙外来を開設している。ここで経験された、妊娠中にバレニクリンを服用した3症例について、診療録から後方視的に分析する。

症例 1

23歳，2経妊1経産，妊娠27週で禁煙外来初診。夫，義母（共に喫煙者），長女（5歳）の4人家族。Tobacco Dependence Screener:TDS 9点，ブリンクマン指数210，呼気一酸化炭素濃度1PPM。29週よりバレニクリン開始，0.5mg一日2錠で維持。33週より浮腫，蛋白尿，および体重増加のため管理目的に9日間入院。41週0日，正常経膈分娩で3446gの女児を出産，アプガースコア1分9点，5分10点，体表奇形なし。

症例 2

25歳，1経妊0経産，妊娠8週で禁煙外来初診。夫，実母，実姉（共に喫煙者）の4人家族。TDS 7点，ブリンクマン指数200，呼気一酸化炭素濃度10PPM。12週よりバレニク

リン開始，0.5mgを夜1錠で維持。31週より切迫早産のため1ヶ月間入院。38週0日，正常経膈分娩で3302gの男児を出産，アプガースコア1分9点，5分10点，体表奇形なし。

症例 3

33歳，2経妊1経産，妊娠22週で禁煙外来初診。夫，長男の3人家族。TDS 8点，ブリンクマン指数260，呼気一酸化炭素濃度36PPM。22週よりバレニクリン開始，0.5mg一日2錠で維持。31週に胎児発育遅延の疑い。40週5日，正常経膈分娩で3166gの男児を出産，アプガースコア1分8点，5分10点，体表奇形なし。

血中濃度

症例3で，胎児発育遅延の副作用報告の際にバレニクリンの血中濃度を測定。臍帯血：2.27ng/mL，分娩直後母体血（最終内服21.5時間後）：2.55ng/mL，分娩4時間後母体血：2.39ng/mL。Fetal: Maternal Drug Concentration Ratio: 0.89，母体血中半減期：42.8時間。

結論

3症例の経験からは，妊娠経過や胎児の発育・発達に関して，明らかな因果関係を疑われる重篤な有害事象は認められていない。妊娠中のバレニクリン服用の安全性について，さらに症例を積み重ねて検討を進めていくことが重要である。

小児患者におけるバンコマイシン注 (VCM) の母集団薬物動態解析

浦田 由紀乃¹⁾, 小野 達昌²⁾, 平田 憲史郎¹⁾, 猿渡 淳二²⁾, 陣上 祥子¹⁾

1) 熊本赤十字病院 薬剤部, 2) 熊本大学大学院医療薬学講座 薬物治療学分野

Population Pharmacokinetics Analysis of Vancomycin Pediatric Patients

Yukino Urata¹⁾, Tatsumasa Ono²⁾, Kenshiro Hirata¹⁾, Junji Saruwatari²⁾, Sachiko Jingami¹⁾

1) Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital

2) Division of Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

目的

VCMを小児に使用する際、熊本赤十字病院（以下当院）では、年齢、病態に応じて1回10～15mg/kg、6～8時間毎の投与量で開始し、TDMにより調節を行っている。しかし、血中濃度が目標域まで到達せず、大幅な増量を要する例が少なくない。そこで小児におけるVCM初期投与指針を作成することを目的として、母集団薬物動態解析を行った。

方法

2006年6月から2014年5月に当院でVCMが使用され、TDMを行った小児患者150例を対象とし、後方視的に調査・解析を行った。母集団薬物動態解析にはNONMEMプログラムver.7.2.0を用いた。共変量候補には年齢、受胎後週数、性別、体重、体表面積、eGFR、血清アルブミン値、体重あたり一日平均輸液量、血液疾患、先天性疾患、循環不全の有無を用いた。腎機能の指標としてのeGFRはSchwartzの式より算出し、体表面積で補正したものをを用いた。なお、ショック、循環不全の診断でカテコラミン使用中の患者および左室駆出率55%未満の心不全患者を循環不全ありとした。

結果

PPK最終モデル式（クリアランス:CL, 分布容積:Vd）は、 $CL(L/hr)=0.069 \times eGFR0.941 \times 0.842$ 循環不全あり $\times 1.35$ 血液疾患あり（2歳未満）、 $CL(L/hr)=0.175 \times eGFR0.764 \times 0.388$ 循環不全あり $\times 0.778$ 先天性疾患あり（2歳以上）、 $Vd(L)=24.2 \times$ 体表面積 1.43 （2歳未満）、 $Vd(L)=0.818 \times$ 体重 0.924 （2歳以上）であった。最終モデル式の予測性は、回帰直線が $y=0.5896x + 3.5055$ ($r^2 = 0.5154$)、ME、MAEはそれぞれ0.775（95% CI:-0.500～2.34）、5.96（4.97～7.23）であり、いずれにおいても既報モデルを用いた場合と比較して高い予測性を示した。

考察

本研究より、小児においてもCLに腎機能を組み込むことでVCM血中濃度の予測性が向上することが示唆された。さらに循環不全、血液疾患、先天性疾患の有無がCLを変動させる要因となることが明らかとなり、重症例の投与設計においても有用な指標になると考えられる。

小児期におけるワルファリン抗凝固作用の 共変量に関する長期データ解析

田口 雅登, 中村 早稀, 渡辺 直, 芳村 直樹, 小澤 綾佳, 廣野 恵一, 市田 露子
富山大学大学院 医学薬学研究部

Longitudinal follow-up Analysis of Covariance in the response to Warfarin among Pediatric Patients

Masato Taguchi, Saki Nakamura, Nao Watanabe, Naoki Yoshimura, Sayaka Ozawa, Keiichi Hirono, Fukiko Ichida
Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

背景・目的

抗凝固薬ワルファリンの小児期における維持投与量 (mg/kg/day) には大きな個体間変動と個体内変動が観察される。近年我々は、体重補正したワルファリン一日投与量 (DD/WT), ビタミンK エポキシド還元酵素複合体1 (VKORC1) の遺伝子変異 (1173T > C), および患児の年齢 (Age) を共変量とするワルファリンの抗凝固作用 (プロトロンビン時間国際標準比; PT-INR) 推定モデルを報告した (Drug Metab Pharmacokinet, 2011;26:295-299.)。一方, 小児発達の個体差は大きく, 共変量に年齢を用いると患児個々の発達の影響を過大 / 過少評価する場合があった。そこで本研究では, 小児発達の影響に対してより頑健なモデルを得る目的で, 体重をアロメトリー式に基づく仮想的な body size (SIZE) に置き換えるとともに, 長期データの解析を通じて共変量の再評価を試みた。

方法

富山大学附属病院において少なくとも3年間以上ワルファリンを継続服用した小児患者20名を対象とした。PT-INR値の急変動時は調査対象外とし, 同一の用法・用量で2週間以上経過した時点でのPT-INRを実測値として収集した。データ解析にはNONMEMプログラムを用いた。

結果・考察

年齢, 体重の平均値はそれぞれ8.49歳, 24.5kgであった。平均調査期間は7.36年で, 計857ポイントの実測値を収集・解析した結果, 患児個々のDD/SIZEとPT-INRの関係について以下の回帰式が得られた。

$$PT-INR = 1.03 + 9.33 \cdot DD/SIZE \\ \cdot 0.473^{VKORC1} \cdot 0.841^{Bosentan} \\ SIZE = 24.5 \cdot (WT/24.5)^{0.542}$$

すなわち, 1) VKORC1の1173T > Cアレルを有する患者 (n = 6) では抗凝固作用が47.3%に減弱すること, および2) ボセンタン併用時の抗凝固作用は非併用時の84.1%に低下することが示唆された。

本研究によって, ワルファリンの抗凝固効果に及ぼす小児発達の影響がSIZEで記述可能であること, および長期データの解析によって個体間変動と個体内変動の共変量が小規模研究でも検出可能である事が示唆された。

機械的人工換気離脱後の無呼吸発作予防に対するテオフィリン製剤の有効性及び安全性に関連する因子の解析

近藤 智子^{1,2)}, 近藤 悠希¹⁾, 御手洗 芙美¹⁾, 入倉 充³⁾, 石塚 洋一¹⁾, 武田 泰生²⁾, 入江 徹美^{1,4)}

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 薬剤情報分析学, 2) 鹿児島大学病院 薬剤部,
3) 第一薬科大学薬学部 臨床薬剤学, 4) 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター

Retrospective Analysis of the Efficacy and Safety of Prophylactic Theophylline
for extubation in Infants with Apnea of Prematurity

Tomoko Kondo^{1,2)}, Yuki Kondo¹⁾, Fumi Mitarai¹⁾, Mitsuru Irikura³⁾, Yoichi Ishitsuka¹⁾, Yasuo Takeda²⁾, Tetsumi Irie^{1,4)}

1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
2) Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Kagoshima University Hospital
3) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University
4) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

目的

低出生体重児における無呼吸発作の治療として、気管内挿管による機械的人工換気療法が行われており、気管内挿管からの離脱時には抜管後の無呼吸発作の予防を目的としたテオフィリン製剤の投与が行われている。しかし、テオフィリン製剤の予防的投与を行っても抜管後に無呼吸発作を再発する児や、テオフィリン製剤による有害事象が発現する児も一定数存在し、臨床上問題となっている。そこで本研究では、抜管後の無呼吸発作予防に対するテオフィリン製剤の有効性及び安全性を事前に予測することを目的に、有効性と安全性それぞれに関連する因子を解析した。

方法

2009年1月1日から2013年6月30日までに鹿児島大学病院で出生し、抜管後の無呼吸発作予防目的でテオフィリン製剤（アブニション[®]）を投与された児のデータを診療録より抽出した。抜管後の再挿管およびテオフィリン製剤以外の呼吸促進剤の追加投与を必要とせずに、無呼吸発作回数6回未満/日を5日間継続できた児を予防的投与が有効と判定し、有効性の指標とした。また、診療録上の医師の記載よりテオフィリン製剤投与に起因する有害事象発現が疑われた児を有害反応ありと判定し、安全性の指標とした。有効性及び安全性に関連する因子はロジスティック回帰分

析にて検討した。さらに関連する因子のうち、連続変数についてはROC解析を実施し、cut-off値を算出した。

結果・考察

対象となった100名のうち、予防的投与が有効であった児は67名（67.0%）であった。予防的投与の有効性と関連する因子は在胎週数であり、在胎週数が短い児ほど、テオフィリン製剤予防的投与の有効性が低下した。有効性に対する在胎週数のcut-off値は31.1週であった（感度：86.6%、特異度：66.7%）。

一方、有害反応が発現した児は21名（21.0%）で、腹部膨満が最も多く認められた。有害反応が発現した児では、出生からテオフィリン製剤投与開始までの日数が短く、ヘモグロビン値が高いという傾向が示された。安全性に対するcut-off値はいずれも感度、特異度が低く、算出困難であった。

以上の結果より、在胎週数31.1週以下の児へのテオフィリン製剤予防的投与の有効性は低いため、テオフィリン製剤の予防的投与は慎重に検討し、また投与した場合でも無呼吸発作を慎重にモニタリングする必要があることが示唆された。また、出生直後の患児へのテオフィリン製剤の予防的投与は、有害反応の発現に十分に注意が必要であることが示唆された。

新生児脊髄髄膜瘤修復術，VP シャント術における 塩酸バンコマイシンの TDM 症例介入

土井 光則

和歌山県立医科大学附属病院 薬剤部

Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in Ventriculo-peritoneal shunt of Neonatal Myelomeningocele

Mitsunori Doi

Department of Pharmacy, Wakayama Medical University Hospital

目的

開放性二分脊椎症の治療の基本は、生後早期（通常72時間以内）に感染予防と神経機能温存を目的に修復術を施行し、水頭症を合併する場合には生下時に髄液リザーバーを設置し、間欠的に髄液排除を行い生後1-2週間頃に脳室腹腔短絡術（VP シャント術）を施行するとされている。その際に使用する塩酸バンコマイシンは、成人においては使用経験、データは豊富であり、腎機能等に応じた初回投与量や維持量といった投与設計は、シミュレーションソフトなどを使用すれば比較的簡便に算出できる。しかしながら小児特に新生児における投与データは少ない。そこで患者に対し、TDMを薬剤師が行い、その結果に基づき投与計画を提案した症例を評価する。

方法

添付文書、ガイドライン¹⁾を参考にし、33mg/kg/day分2で初回投与量を設定し投与3日目の朝投与直前に血中濃度を測定し、その結果に基づき再評価し投与計画を見直す。その投与計画を医師に提案し、投与6日目の朝投与直前に再度血中濃度を測定しその結果を評価した。

結果

11月7日（day3）朝投与直前のトラフ値が18.20 μ g/mLであった。ガイドライン¹⁾によるとVCMの目標トラフ値は10-20 μ g/mLに設定すると書かれており、また別の資料²⁾によると5-10 μ g/mLに設定するとも書かれている。

ガイドラインでは適当な血中濃度であると評価できるが別の資料では若干高値であるといえる。同日のクレアチニンは0.55mg/dLと正常範囲であった。結果をふまえ、22:00施行分はスキップし、day4からは33mg/kg/day \rightarrow 25mg/kg/dayへ減量とした。その結果、day6朝投与直前のトラフ値が9.70 μ g/mLであった。投与量を約24%減量させた結果、トラフ値が47%減となった。

考察

日々成長していく新生児における薬物代謝は、成人以上に個体差が大きく投与量設定が難しい。そのため新生児、小児においてはTDMへの薬剤師介入が必須であると考えられる。また、今回参考にしたいガイドライン¹⁾も非常に有用なツールの一つであると考えられる。

参考文献

- 1) MRSA 感染症の治療ガイドライン（日本感染症学会）
- 2) 薬局 Vol.57 No.2

NICU・GCU病棟におけるバンコマイシンの初期投与量と 血中濃度に関する検討

櫻井 理乃¹⁾, 諏訪 淳一¹⁾, 岡崎 薫²⁾, 近藤 昌敏²⁾, 石原 裕子¹⁾

1) 東京都立小児総合医療センター 薬剤科, 2) 東京都立小児総合医療センター 新生児科

Relationship of VCM initial dose and blood concentration in NICU・GCU ward

Rino Sakurai¹⁾, Junichi Suwa¹⁾, Kaoru Okazaki²⁾, Masatoshi Kondo²⁾, Yoko Ishihara¹⁾

1) Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

2) Department of Neonatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

目的

早産児の腎機能は未熟なため、腎排泄の薬剤であるバンコマイシン (VCM) の投与量調節が必要である。添付文書では、新生児におけるVCMの用法・用量が設定されているものの、低出生体重児における腎機能の発達段階を加味していない。一方、ネルソン小児感染症ガイド第19版(成書)では、在胎週数及び血清クレアチニン値 (sCr) により投与量が細かく記載されている。

本研究では、東京都立小児総合医療センター(以下、当院)におけるVCMの初期投与量と血中濃度に関する検討を行った。

方法

2010年3月1日(開院)から2015年3月31日に早産児で出生し、当院NICU・GCU病棟でVCM投与が行われた症例を対象とした。VCMの血中濃度未測定 of 患児は除外した。診療記録より性別、日齢、受胎後週数(PGA)、身長、体重、VCM投与量、初回VCM血中濃度、sCr、尿素窒素(BUN)、尿量、フロセミドの投与有無を後方視的に検討した。

結果

対象患児52例(男児23名、女児29名)の患児背景は、

日齢30.8±26.4日(平均値±標準偏差)、受胎後週数31.9±5.3週、身長34.8±6.7cm、体重1190.2±690.2gであった。

VCMの初回投与量は23.0±8.1mg/kg/dayで、初回に測定された血中濃度より、定常状態における推定トラフ値10μg/mL未満の患児数22名(42.3%:①群)、10μg/mL以上20μg/mL未満19名(36.5%:②群)、20μg/mL以上11名(21.2%:③群)であった。初回推定トラフ値に影響する要因を探索するため、sCr、BUN、尿量、フロセミド投与有無を説明変数とした重回帰モデルを用いて検討し、sCrがトラフ値高値と有意(p<0.05)に関連した。

成書の記載より多い投与量の患児割合は、①群では18.2%、②群では68.4%、③群では90.9%であった。

考察

本研究により、低出生体重児におけるVCMの初回トラフ値10-20μg/mLを目標とするためには、腎機能を反映した投与量設計が必要であることが示唆された。また、成書より多い投与量で投与した場合、トラフ値が高くなる傾向が認められた。

今後、継続して症例を集積し、初期投与設計の妥当性を検討する必要がある。

医薬品情報提供としてのリスクコミュニケーション —英日米のHPVワクチン接種事例より—

實方 正樹, 松田 真一, 大垣 真人, 是松 健太, 宮田 裕人
一般社団法人 くすりの適正使用協議会海外情報分科会

Benefit-risk Communication for Drug Information
A Case Study on Benefit-risk Communication for HPV Vaccination in UK, Japan and USA

Masaki Sanekata, Shinichi Matsuda, Masato Ohgaki, Kenta Korematsu, Hiroto Miyata
Benefit-risk management/Risk communication Englishment Committee, RAD-AR Council Japan

目的

医薬品の適正使用の推進のためには、産官学一体となつて、科学的解釈に立脚した情報を、医療関係者や国民に理解し得る形で広く伝達し、それが活用されなければならない。当協議会では医薬品リテラシー、つまり医薬品を正しく使用するための知識・技術の向上に寄与すべく、ベネフィット・リスクコミュニケーション（以下リスクコミ）に着眼し、国内外の異なる環境下における事例を参考として、情報提供としてのリスクコミの現状について調査して、検証することを試みた。

方法

ヒトパピローマウイルス（以下HPV）ワクチンに対する英日米におけるリスクコミの取り組みと医療関係者・国民の動向について、ウェブサイト公開されている規制当局・学会情報等から収集し、HPVワクチンに関する発信された情報に対して理解と行動変化にどのように影響したかをワクチン接種率等から比較考察した。

結果

HPVワクチンの接種率は、英国では高接種率を維持し続けているが、日本では一昨年の積極的勧奨の一時中止が勧告後接種率の著しい低下が認められている。また米国では州により接種率にバラツキが認められている。

情報の伝達については、英国ではMHRAから、子宮頸がんの罹患原因や疫学情報としての罹患率、死亡数と共に、HPVワクチンのベネフィットが伝達されている。また、HPVワクチン接種の重要性等が学校教育においてなされ、接種対象者である生徒に理解を深める取り組みが行われていた。日本では厚労省から、新しいワクチンなので、子宮頸がんそのものを予防する効果はまだ証明されていないが、HPVの感染やがんになる過程の予防効果は確認されているということ、さらに実際に予防接種を受ける際は、ワクチンの有効性とリスクを十分に理解した上で、受けるかどうかご判断すべきであると伝達されていた。米国ではFDA及びCDCから、HPVワクチンのベネフィットとして、科学的根拠に伴う接種推奨、子宮頸がん将来的なリスクの軽減に関して多くの情報が発信されていた。

考察

英日米では人種構成、国家形態、国民性、医療制度、環境等の諸要因の相違がみられ、リスクコミに影響している。その内容が接種率の高低に直接繋がるわけではないが、情報発信者が背景となる施策や環境因子をコントロールしつつ、十分に検証された情報を提供することで受信者の理解を深めると考えられた。

当院のNICUにおける医薬品の適応外使用の実態調査

村上 綾子, 佐々木 みずえ, 藤田 由香, 山本 宏
四国こどもとおとなの医療センター

A Drug Utilization Study on Off-label Uses in NICU in this Hospital

Ayako Murakami, Mizue Sasaki, Yuka Fujita, Hiroshi Yamamoto
NHO Shikoku Medical Center for Children and Adults

目的

添付文書の記載において新生児に適応を有する医薬品は数が限られている。そのため適応を有していない医薬品であっても、当該診療行為の必要性があれば、医薬品の薬理作用に基づき使用されている。適応外使用は、用法や用量に一定の基準がなく、安全性も明確になっていない。そのため、十分な情報がないままに使用されている。

そこで、新生児集中治療室（NICU）で使用されている適応外使用の実態について調査した。

方法

調査は2014年4月から2015年3月に当院のNICUに入院した181名に使用された医薬品のうち、使用頻度の高い注射剤を対象とした。調査内容は、医薬品の添付文書上の効果・効能及び用法・用量の欄に新生児や未熟児への使用についての記載の有無、および成人では安全とされる医薬品添加物が新生児に有害反応を起こしていることに着目し、使用された医薬品にこれら成分の有無とした。

結果

使用されていた医薬品は79品目であった。使用頻度が高い医薬品はケイツーN静注、ピクシリン注射用0.25g、カルチコール注射液8.5%、イノバン注50mg、電解質補正液等であった。そのうち新生児に適応を有する医薬品は17品

目で、成人には適応を有せず、新生児のみに適応を有する医薬品は5品目であった。適応外使用であった62品目のうち添付文書の小児等への投与の記載において、「小児等へ投与が望ましくない」、「安全性が確立していない」等の記載があった医薬品は38品目であった。

未熟児無呼吸発作治療薬のレスピア静注・経口服液60mgが調査期間内の2014年12月に販売された結果、今まで主に使用されていたアプニシオン静注15mgの使用頻度が減少した。

新生児に、医原性疾患を引き起こす可能性がある医薬品添加物のベンジルアルコール、プロピレングリコール、亜硫酸塩は今回調査した中には8品目に含有されており、そのうち新生児に適応を有する医薬品は4品目であった。

考察

新生児期の薬物療法は、適応を有する医薬品が少なく、経験に基づいた適応外使用等の薬物療法がなされている現状がある。今回の調査では、NICUで使用される注射剤のうち78%が適応外使用されていることがわかった。適応外使用では情報量が少ないため、文献情報や臨床から得られる情報を積極的に収集・構築していく必要がある。さらに得られた情報を薬剤師間で共有することで、薬学的関与に努めていきたい。

新生児適応外医薬品リスト案の作成

河田 興¹⁾, 中嶋 尚子²⁾, 平野 慎也³⁾

- 1) 国立病院機構京都医療センター 小児科, 2) 国立病院機構京都医療センター 薬剤科
3) 大阪府立母子総合医療センター 新生児科

A Tentative List of Off-labeled Drugs for Neonate use in Japan

Kou Kawada¹⁾, Naoko Nakashima²⁾, Shinya Hirano³⁾

- 1) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
2) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
3) Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

目的

新生児適応外医薬品については、平成14・15年度の「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」報告書（主任研究者：大西鐘壽）に未熟児新生児における新生児未承認薬（現行での適応外薬）のリスト119品目と追加の39品目が明示された。この間、旧日本未熟児新生児学会を中心に一部で適応外使用解決がなされた。今後の新生児領域での治験を含む臨床研究の実施環境について方針を見出すために、新たなリスト案を作成した。

方法

新生児適応外薬のリスト119品目（うち抗菌薬・抗ウイルス薬26品目）と平成15年度の追加の39品目について、昨年検討した用法・用量の記載にいたったものを除外し、単施設NICUにおいて単年度で実際に使用された新生児適応外使用薬品62品目と新生児医療連絡会のNICUマニュアルにリストされた薬品59品目を照らして、必要性が高く代替治療がないものを中心に新たな新生児適応外薬リスト案を作成した。

結果及び考案

119品目のうち、6品目が平成16年度までに新生児で承

認され、さらにそれ以降で平成27年6月までに小児（新生児*）で承認されたものは9（4*）品目（アルギン、ノベルバール*、ノバルジンCap、リン酸Na補正液*、フェンタニル、アインフロー*、ホストイン、レスピア*、ミダフレッサ）であった。製剤が市場から撤退したものにミオブロック（→エスラックス）、デカドロンA注、コンクライトP（→リン酸Na補正液）、イミダリン、ネンブターールなどが確認され除外された。特にこの12年間で新たに承認販売された薬剤で新生児での使用における適応外使用が必要と考えられる薬剤を追加した。今後このリスト案に対して日本新生児成育医学会（旧日本未熟児新生児学会）薬事委員会で検討を行う予定である。

まとめ

新たな製剤開発が行われても新生児での治験が行われるのはわずかである。フェニトインのように開発されたホス製剤が新生児への適応がないばかりに、適応を有するフェニトインが今なお使用されている様な現状を解決するために、規制当局の動向に注意しつつ、このリストから効果的に承認を行える仕組みづくりが喫緊の課題である。