

日本小児臨床薬理学会雑誌

第31巻

第1号

平成30年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 31 No. 1

2018

巻頭言	田中 敏博	
総説		
小児期の医薬品誤飲防止対策について	石川 洋一	1
原著論文		
医薬品に添加される乳糖量の検討 — 牛乳アレルギー誘発の可能性について —	近藤佳代子・他	9
アセトアミノフェンの生理学的薬物動態 (PBPK)- 薬力学 (PD) 統合モデルの構築と臨床的活用の提案	江本 千恵・福田 剛史	14
小児医療情報収集基盤を用いた臨床研究の可能性 — チアマゾール処方患者に対する観察研究 —	加藤 省吾・他	22
新生児集中治療室 (NICU) で使用する薬剤のビリルビン遊離作用の研究 — 第二報：抗微生物薬の文献学的検索 —	新居広一郎・他	27
出産後に無乳汁分泌だった Aripiprazole 内服母体から出生した新生児 Aripiprazole 血中濃度の検討	河田 興・他	31
トスフロキサシン小児用製剤市販後の当科におけるフルオロキノロン薬耐性菌の頻度	坂田 宏	34
乳児血管腫に対するプロプラノロールの治療経験	卜部 馨介・他	39
イブプロフェンによる薬物乱用頭痛の女児例	宮本 健・他	42
IgA 血管炎に合併したワクチン株水痘の一例	川口明日香・他	46
フェノバルビタールを散剤からエリキシル剤に変更後、血中濃度が高値となった1例	常盤智穂子・中島 勝	50
当院における小児腫瘍患者に対するベバシズマブの安全性に関する後方視的検討	牧本 敦・他	54
小児用法を有する Over The Counter (OTC) 医薬品の		
かぜ薬における添付文書情報に関する調査	遠藤 美緒・他	58
神戸こども初期急病センターにおける1歳未満のインフルエンザウイルス感染症患児に対する処方の変化	木村 誠・他	65
小児におけるステロイド剤内服のコンプライアンスの現状調査	矢野 涼子・他	69
【第44回日本小児臨床薬理学会学術集会関連】		
特別講演 1		
ゲノム医学の進展と小児臨床薬理学への期待	榊 佳之	75
特別講演 2		
Choosing Wisely Japan 小児医療への展開	徳田 安春	81
教育講演 1		
今あらためて「悪薬」タバコを考える	加治 正行	85

(裏表紙へ続く)

日本臨床誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

教育講演 2			
先天代謝異常症領域における治療薬の安定供給上の課題	大浦 敏博	93	
教育講演 3			
僕は肝芽腫で手術・抗癌剤治療を受け、外科医になりました	平田 明裕	97	
シンポジウム 1：インフルエンザワクチンの臨床薬理学			
－ 痛くなくて安全でよく効くワクチンをこども達に －			
座長 中野 貴司・上田 憲		99	
皮内注射デバイス (Immucise) の開発	大島 英彦	100	
貼るワクチンの開発 － マウスにおける皮内溶解型マイクロニードルを用いた			
貼るインフルエンザワクチンの H1N1 および H5N1 ウイルスに対する免疫効果 －	小山田孝嘉・迫田 義博	101	
経鼻インフルエンザワクチンと分泌型 IgA 抗体	長谷川秀樹	102	
インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーは卵アレルギーとは関係ない！			
	長尾みづほ	107	
アジュバントは危ない？ インフルエンザワクチンは効かない？を紐解くサイエンス	石井 健	111	
シンポジウム 2：こどもへのカゼ薬の処方を考える － 医薬分業ではなく、医薬連携を！ －			
座長 石川 洋一・河田 興		113	
いわゆるカゼ薬は必要か？ － advocacy と LESS strategy で考える －	伊藤 英介	115	
コデイン類の臨床薬理学：日本人小児血中ジヒドロコデイン濃度測定事例を体験して	山崎 浩史	117	
日常診療での抗菌薬適正使用に向けたクリニックの挑戦	前田 雅子	118	
そのカゼ薬の処方に疑義照会 － 調剤薬局の立場から －	大黒 幸恵	121	
コデイン類含有製剤の小児への使用制限について	大久保貴之	125	
モーニングセミナー 1			
なぜ TDM？何を？何がわかる？ － 小児 TDM の基礎から近未来像まで －	福田 剛史	127	
モーニングセミナー 2			
乳酸菌の新展開：腸管免疫賦活を介したウイルス感染防御	藤原 大介	129	
モーニングセミナー 3			
原子力災害と安定ヨウ素剤	太田 良雄	131	
教育セミナー 1			
ワクチンに求められる有効性と安全性	中野 貴司	137	
教育セミナー 2			
迅速診断を元にした外来診療医によるオンライン・インフルエンザ流行調査			
“ML インフルエンザ流行前線情報データベース” の運用について	西藤 成雄	147	
教育セミナー 3			
小児と亜鉛欠乏 － 亜鉛欠乏を見逃さないために －	児玉 浩子	153	
教育セミナー 4			
疫学によるインフルエンザワクチン有効性の考え方：			
より「正しい」評価を目指して	福島 若葉	161	
教育セミナー 5			
医療現場に受容される創薬を目指して	山下 誠	169	
教育セミナー 6			
小児心身精神領域で新しく承認された薬物と承認への道のり			
－ 小児の強迫性障害を中心に －	石崎 優子	171	
投稿論文			
クロバザムを内服している女性において臍帯血中薬物濃度を測定することで			
母乳育児が可能であった 1 例	香西 祥子・河西 邦浩	173	
子どもを持つ保護者が選択する保険薬局の基準	山本 秀紀・他	176	

大西記念小児臨床薬理学会賞

母乳分泌不全で投与された Domperidone の母乳移行性と児への曝露評価

齊藤 順平・他 179

一般演題 (抄録)

新生児および乳児におけるフルコナゾールクリアランスの

発達変化に関する pharmacometrics アプローチ 村社 計寿・他 187

小児におけるミニタブレットの服用性の評価 奥村 和子・他 188

日本人小児患者の血中アトモキセチン濃度に及ぼす CYP2D6 遺伝子多型の影響
清水万紀子・他 189

新しい統計表示法 NMatrix は同効治療法の特性を明示し

症例ごとに最適な治療法を選択を促す 中村 正生 190

小児肝移植後の急性拒絶に対して高用量グロブリン療法を用いた一症例 大柿 景子・他 191

看護師による小児時間外入院患者への初回服薬指導における意識調査とその評価
寺崎 玲香・他 192

小児がん化学療法に対する抗がん剤曝露対策パンフレットの作成について
本上ほなみ・他 193

在宅療養児の常用医薬品に関わる防災対策 笠原 庸子・他 194

発達障害におけるバルプロ酸の効果 中川 栄二・他 195

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン (ロタリックス® 内用液) 接種後の腸重積症
- 安全性自発報告の発売後 5 年間のまとめ - 谷田部敬太郎・他 196

メスナの持続投与により大量イホスファミド療法による

出血性膀胱炎の発現を軽減できた骨肉腫の症例 中川 裕司・他 197

呼吸抑制の原因としてジヒドロコデイン中毒が疑われた新生児の 1 例 近藤 立樹・他 198

新生児の疼痛コントロールに経口モルヒネ製剤を使用した 1 例 秋山 直子・他 199

成人 Still 病合併母体より出生し血球貪食性リンパ組織球症を発症した早産・低出生体重児においてシクロスポリンの血中濃度管理を行った 1 例 小川 隆弘・他 200

乳児サイトメガロウイルス (CMV) 感染症に対する

抗ウイルス療法抵抗症例についての検討 小形 勉・他 201

新生児薬物離脱症候群により挿管管理を要した 2 症例 伊藤 直樹・他 202

低体温療法施行中のゲンタマイシン投与量の再考: トラフ血中濃度が高値であった 4 症例
桑名 史織・他 203

カプト点眼液の使用による患者への影響について 後藤 祥子・他 204

ヒルシュスプルング病術後の便因性肛門周囲皮膚炎に用いる

カラヤ軟膏の効果と製剤学的検討 小林奈那子・他 205

マイコプラズマ PCR を用いたマイコプラズマ肺炎について 伊藤 裕・他 206

妊娠と薬情報センターでの授乳相談からみた授乳中の母親に対する抗菌薬処方
の現状 肥沼 幸・他 207

ケイツーシロップの適正使用に関する実態調査・統報 中山 幹子・他 208

小児用製剤と飲食物との配合における服用感の臨床的評価 田中紫葉子・他 209

برانルカスト水和物の処方実態について 久保美由紀・他 210

Simcyp Simulator を用いたゾルピデムの小児薬用量の検討 柏瀬しのぶ・他 211

当院 PICU における病棟薬剤業務 平田 健志・他 212

こどもホスピス病棟における小児担当薬剤師の関わり 片山 智章・他 213

抗がん剤曝露対策に関する小児病棟看護師の意識調査 杉 理江・他 214

立命館大学薬学部における海外留学への取り組み - 小児薬物療法の学び -
角本 幹夫・他 215

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地 216

平成 30 年度論文審査協力者への謝辞 217

第 46 回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ 218

日本小児臨床薬理学会会則 219

日本小児臨床薬理学会雑誌投稿規定 221

大西記念小児臨床薬理学会賞規約 223

編集後記 224

【巻 頭 言】

「第 44 回日本小児臨床薬理学会学術集会を開催して」

医療の専門の道に入って 10 年目くらいまで、学会と名のつく集まりに参加することは、本物の専門家になったようで誇らしい気持ちになる一方、気軽には立ち入ることのできない近寄りがたい学問の領域に恐る恐る足を踏み入れる気分であった。

「なんだかムズカシそうな学会の名前だな」。日本小児臨床薬理学会に対してもそんなイメージを抱き、横目で見るだけで参加などとてもとても、という時期が続いた。

本学会に初めて仲間入りをしたのは、2003 年、大阪・高槻で開催された第 30 回の学術集会で、会期の前日に企画された教育プログラムが面白そうと感じたからである。気管支喘息に対する β_2 刺激薬の吸入製剤の安全性に関するディベートを行うものであった。当時は茨城県の市中病院で一人小児科医として勤務し、喘息の患者と日々接していたことから、大いに興味をかき立てられた。

15 年余りが経過し、小児領域の薬物療法は、ワクチンの充実や生物学的製剤が登場するなど、大きく様変わりした。“遺伝子”をキーワードにした薬物療法の個別化も、今後さらにスピード感を増していくことであろう。

この間、本学会にも大きな変革がもたらされたことは言うまでもない。学術集会は、年々薬剤師の仲間が増え、全体の参加者数も以前の 3～4 倍である。扱われるトピックも、かつて自分自身が「なんだかムズカシそうな」と感じた、どちらかと言えば“薬理”サイドの内容から、現場でその薬をどう扱うかといった、具体的・実地的な、“臨床”サイドにシフトしてきている印象である。

静岡が会場となった第 44 回の学術集会は、テーマを「臨床薬理学～子ども達の日常診療の中で～」とした。大学病院や小児専門病院への勤務経験のない、市中病院の小児科医である私が会長にご指名をいただいたのである。本学会に足を踏み入れんとした頃の自分の気持ちを思い出し、また近年の本学会を取り巻く雰囲気も汲んで、「ムズカシク考えず、みんなで一緒に、毎日の小児科の薬物療法を語り合おうよ!」、そんなメッセージを込めた。思いが通じたか、口演とポスターの一般演題への応募は 44 題にも達し、参加者数も 700 名を優に超えた。小児医療に携わる方々が、臨床薬理学に対して少しでも親近感を覚える機会となってくれたなと思うところである。

最後に、私を本学会に導き、学術集会の会長という経験をさせていただくまでご指導くださった運営委員長の中村秀文先生、トロント小児病院の伊藤真也教授、静岡県立大学の中野眞汎教授と、学術集会の開催に際してご支援をいただきました多くの皆様方に、この場を借りて感謝申し上げます。ありがとうございました。

第 44 回日本小児臨床薬理学会学術集会 会長

田中 敏博

総説

小児期の医薬品誤飲防止対策について

石川 洋一
明治薬科大学

About preventive measures against Accidental Ingestion of medicines in childhood

Yoichi Ishikawa

Department of Pediatric Medication, Meiji Pharmaceutical University

In the accidental ingestion in childhood, all things can be the causative agent, but among the causative agents, medicines in particular are high risk due to the manifestation of their own pharmacological actions. Medicines are more often hospitalized than other causative agents.

In addition, tobacco and medicine occupy the top every year among all accidental ingestion cases when we look at the present situation investigation of national accidental ingestion (Health damage hospital monitor concerned with household goods: Ministry of Health, Labor and Welfare).

The cause is that the causative substance was left in the place where the infants can reach or on the floor. In order to prevent accidental ingestion of children, it is considered most important to instruct parents on preventive measures.

It is important to disseminate Child Resistant Packaging if the parents cannot prevent it.

Overseas, the government is taking measures to prevent accidental ingestion of children. We hope for the cooperation of the Consumer Agency, the Ministry of Health, Labor and Welfare, the pharmaceutical company, the medical association, the pharmacist association, and the school education in order to solve this problem.

緒言

小児期の誤飲事故ではあらゆるものがその原因物質となりうるが、原因物質の中でも特に医薬品はそれ自身の薬理作用が発現されることから危険性が高く、他の原因物質と比べて救急時の入院事例も多い。加えて全国的な誤飲の現状調査（家庭用品に係る健康被害病院モニター報告：厚生労働省）をみると全ての誤飲事例の中で毎年タバコと医薬品等が上位を占める。

その事例発生の原因は乳幼児の手が届く場所や、床に原因物が放置されていたことによる場合が多く、小児の誤飲防止に向けては、まず保護者への小児誤飲の予防指導が最重要と考えられる。また、保護者によって防ぎえない事例については誤飲防止包装の普及が重要である。海外をみると国を挙げて対策を取っている例が多く、日本でも消費者庁・厚生労働省・製薬会社・医師会・薬剤師会・学校教育すべての協力を求めたい。ここでは小児期の医薬品誤飲防止対策について解説する。

日本の小児誤飲全体の現状

日本における小児期の医薬品誤飲についての現状の公的な資料としては、1979年より継続して調査が行われている、家庭用品に係る健康被害病院モニター報告（厚生労働省）¹⁾

及び、日本中毒情報センター受信報告（日本中毒情報センター）²⁾が挙げられる。

家庭用品に係る健康被害病院モニター報告（厚生労働省）は治療を目的に来院する患者から情報を収集する制度（小児科領域は全国8施設のモニター病院の協力による）で、近年の小児の誤飲事故の報告件数をみると、例年タバコが第一位、医薬品・医薬部外品（以後医薬品等）が第二位と変わらず（2013年には医薬品等が第一位）、小児の医薬品等誤飲防止が重点課題であることが分かる（図1）。タバコについては近年報告数が大幅に減少を続けてきたが、加熱タバコが発売されて以降、現在では逆転して通常のタバコより加熱タバコの事故例が多くなり、タバコ全体で増加の傾向を見ており³⁾注意が必要である（図2）。一方医薬品等については増減なく一定の件数が常時発生している。モニターによる事例数なので経年変動の統計的な比較は困難ではあるが概況の理解に有用である。

日本中毒情報センター受信報告（日本中毒情報センター）は、当該センターにて受信した一般市民専用電話、医療機関専用有料電話、賛助会員専用電話のヒトの急性中毒に関するすべてのデータ記録である。全体を連絡者別にみると、一般市民ではおよそ例年5歳以下の問い合わせが70～80%を占めている。5歳以下においては、家庭用品ではた

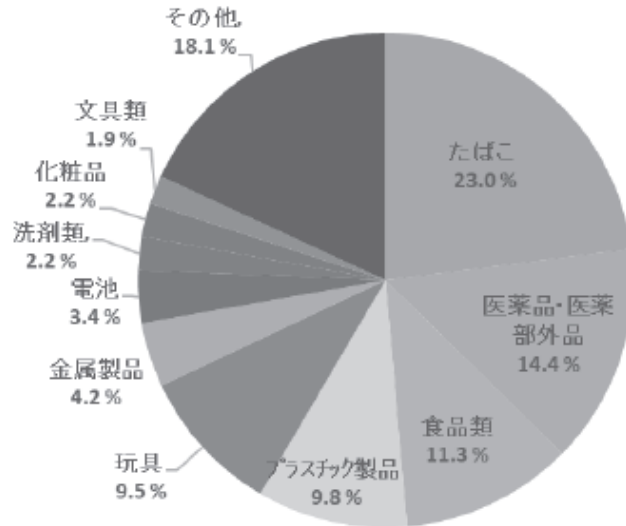


図1. 参考 2017 年度家庭用品等による小児の誤飲事故のべ報告件数
2017 年度小児の誤飲事故に関する報告事例数 640 例

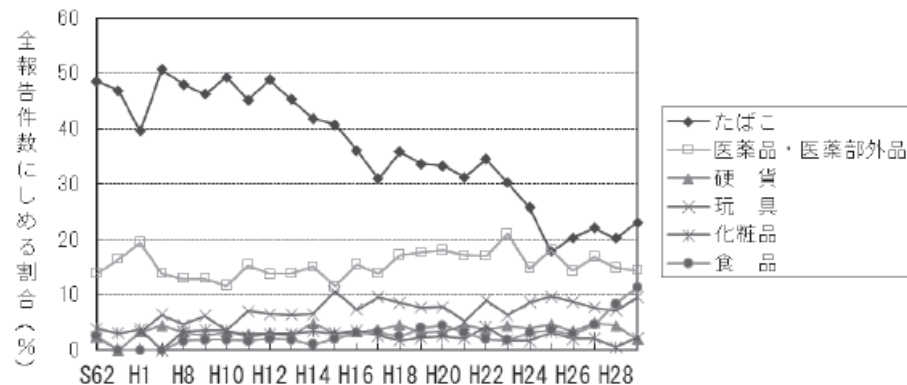


図2. 小児の家庭用品等による誤飲事故報告件数比率の年度別推移
2017 年度 家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告 厚生労働省

ばこ関連品および化粧品の報告が多い。医療用医薬品と一般用医薬品では中枢神経系用薬及び外用薬の報告が多い。日本中毒情報センターの受信報告でも、例年誤飲原因物の上位に変動はあまりない。

日本の小児医薬品誤飲の現状

医薬品等の誤飲については1～2歳児に多く見られるが、その後6歳近くまで幅広い年齢層で見られることが特徴として挙げられる。参考として2017年度家庭用品に係る健康被害

害病院モニター報告⁴⁾における年齢別誤飲事故報告件数の資料を挙げる(図3)。

医薬品等以外で注意すべきタバコの事例では、ハイハイやつかまり立ちを始める6ヵ月から1歳6ヵ月までに事例が集中しそれ以降は殆ど例を見ない。医薬品等の場合では1～2歳、また2～3歳の事例が多いが、この年齢の頃には、自分で容器のフタや包装を開けて薬を取り出せるようになり、また家族の真似を積極的にするようになりそれが原因で誤飲が多くなるものと考えられる。小児医療施設の救急診療の事例として、

祖母がいつも服用する高血圧の薬などを孫の前でいつも見せていると、真似して飲むなどの事例が報告されている。高いテーブルに置いたつもりでも2～3歳になると自分の力で取ることができる。甘い味に作られた市販薬のかぜ薬シロップなどは、幼児が冷蔵庫を開けて取り出し薬を飲んでしまう事例が見られる。

医薬品等の誤飲年齢の特徴として挙げられるのは、タバコのように誤飲時期が集中することが無く、その後6歳近くまで幅広い年齢層で見られることである。その原因として医薬品等については小児が医薬品との認識がないまま故意に服薬する事例のあることが挙げられる。最近では口腔内崩壊錠などが幅広く使用されるようになり、小児がそれに興味を持ち20錠以上を故意に飲んでしまった事例などが報告されている。甘い液剤も故意に飲んでしまう事例が多い。

医薬品等についての誤飲事例をみると、実は小児である本人のための医薬品による事例よりも、その保護者、家族や親族に処方された医薬品を誤飲している事例が多い。日本中毒情報センターからの情報収集及び解析（2012年1年間の5歳以下の子どもの医薬品等誤飲事故情報8,388件中の症状を有した869件を対象とした分析）によると、子ども本人による医薬品等誤飲事故764件のなかで、誤飲した医薬品等の延べ871剤の区分は、医療用医薬品が563剤（64.6%）、一般用医薬品等が256剤（29.4%）、誤飲した医薬品等422剤について本来の利用者を確認したところ、成人用が275剤（65.2%）、小児用が145剤（34.4%）、動物用が2剤（0.5%）特に1歳では成人用医薬品等の誤飲件数が多かった⁵⁾。

成人用の医薬品の方が小児の誤飲事例が多い点は医療従事者においても十分認識されており、小児に処方がされた時のみ誤飲に係る注意をしている状況にある。これらは保護

者のみならず医療従事者にも重ねての啓発が必要である。

医薬品はそれ自体が薬理作用を有し、少量でも危険な場合がある。血糖降下薬、循環器用薬（カルシウム拮抗薬、βブロッカー薬など）など危険な薬効の医薬品には十分な注意を促す必要がある。処置については通常の過量投与への対応が基本となる。日本中毒情報センターなどとの連携も大切である。

小児期の医薬品誤飲防止に向けた試み

小児の医薬品誤飲は、前述のとおり多くの原因は保護者・家庭環境・社会環境にあり、予防策をとっていれば防ぎ得た可能性が高い事例が多い。したがって保護者・一般社会に対しての誤飲防止の啓発活動が重要である。小児誤飲の実態は一般の医療従事者にさえも十分理解されていないのが実情で、今後も幅広い啓発活動が必要と考える。

ただ、保護者の注意に頼るのにも限界がある。家庭には乳幼児以外に、誤飲に詳しくない他の家族や、誤飲原因物で遊ぶ年長の兄弟がいる。事例は普段から誤飲に注意している保護者がたまたま目を離した一瞬に発生する。

これらを予防するには、小児が手にとっても誤飲できないような医薬品誤飲を防ぐセーフティーデバイス、いわゆる小児誤飲防止包装・容器（Child Resistant Packaging：CR容器）の活用が期待される。ここでは医薬品誤飲防止に向けた試みの現状及び、行政の動向、海外での動向について述べる。「偶発の積み重ねで起こる事件には予防の積み重ねで対処する」ことが必要と考える。

国内の行政による対策と最近の動向

ここ数年で、小児の医薬品誤飲による事故についてはその事例が少しずつ知られるようになり、2015年には消費者庁が

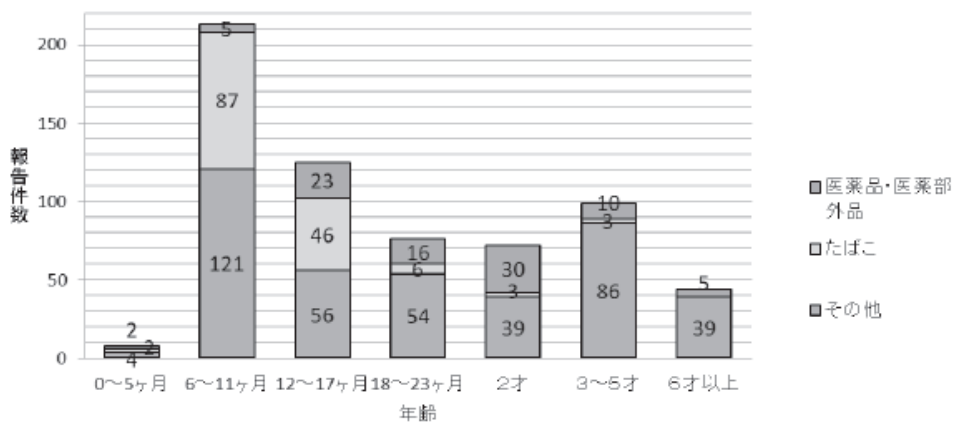


図3. 小児年齢別誤飲事故報告件数（2017）

2017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

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⁶⁾で子供による医薬品誤飲事故に係る注意喚起を行った。続いて消費者安全法第33条の規定に基づく意見⁷⁾として「子供による医薬品誤飲を防ぐためには、子供が開封しにくい包装容器の導入と、消費者へのリスク等の周知を通じて家庭での適切な管理を促すことが、より効果的であると考えられる。このため、厚生労働省及び消費者庁は以下の取組を行うべきである。1. 厚生労働大臣への意見, 1) チャイルドレジスタンス包装容器の導入, 2) 医療関係者を通じたリスク等の周知, 3) 地方公共団体や関係団体を通じたリスク等の周知, 2. 消費者庁長官への意見, 保護者等に対してリスク等の注意喚起を広く継続的に行うこと」を掲げている。

これに対して厚労省からは2018年に子供による医薬品誤飲事故に関する消費者安全調査委員会からの意見に対する対応について(2回目)⁸⁾が回答として提示されている。厚生労働省では平成28年7月に製薬業界団体である日本製薬団体連合会に対して包装容器による事故防止策の検討を指示する通知を発出しているが、その後国民に対しての目立った動きは見られない。

今後の小児の医薬品誤飲防止活動で実施すべき内容

今後の誤飲防止の観点から最も早期に力を入れるべき点は保護者及び社会に対しての啓発活動である。そのために医療従事者への啓発も欠かすことが出来ない。社会全体への啓発が遅れているため、保護者と国民は小児の誤飲の現状を知らない。また小児誤飲の原因と予防方法、救急時の対応を知らされていない。これは本来国を挙げて行うべきことと考えるが、実施の主体が医薬品に絡むことで厚労省、消費者庁で相互に判断に窮している感がある。現状厚労省では本件が医薬品自体の問題ではなく包装に係る問題のため全面的な指導がしにくい立場となっている。

子どもを守る一番重要なキーマンは保護者であるが、小児救急の現場の事例を見ると、保護者の注意には限界があることが分かる。2～3歳の幼児が冷蔵庫内の液剤を、踏み台を使って取り出して飲んでしまう、保護者不在時に兄が医薬品を開封し弟が飲んでしまう、幼児が薬は美味しいと考え自ら保護者の居ない時に積極的に飲もうとする、祖母が薬を用意して水を取りに行った一瞬に飲んでしまう、保護者のハンドバッグから薬を取り出して飲んでしまう、このような、保護者の監視だけでは対応できない事例が発生している。

保護者が不在時にも小児の誤飲防止となるものとしてセーフティーデバイス、CR容器(小児誤飲防止包装・容器)の普及が考えられる。保護者の限界を守るには小児が開けられない容器に入れるのが良策である。そのためには、1) 小児が開けられない医薬品箱や医薬品袋を普及させる、2) 小児が開けられない包装に変えて保護者に渡す、このような処置を図るべきである。ただし、これらの実施は国民への啓発と同時進行でないと一見作業が不便な様子になる理由を知らない

国民から賛意を得られない可能性がある。またこのような対応には費用が発生するため、小児誤飲に協力する企業・保険薬局には例えば行政からインセンティブを提供するなどが得策である。

企業や医療従事者に求められる対応

保護者や社会への啓発の機動力となるべきは医療従事者である。服薬指導時の啓発説明、お薬手帳などで小児誤飲の啓発を行うことは重要である。ただポスター、チラシなどを提供するだけでは効果が無いことがこれまでの啓発活動で明らかになっている。

実際に情報提供するには、誤飲の現状、発生機序、予防策、発生時の対応を明確に伝える必要があるが、ポスターではそれを効率的に伝えることができない。具体的な対応の無い、ただ注意することの指示では啓発に繋がりにくい。インフォメーションの専門家からは映像による啓発が推奨されている。製薬企業で実際に映像媒体を作成する試み⁹⁾もされており、映像媒体を薬局やクリニックの待合室で放映することで、保護者から分かり易いとの評価を得ている。

日本では海外と異なり、薬は保険薬局で製薬会社の包装開封し、1包化など服薬で間違えないように調剤をしている。海外では、錠剤や水剤を瓶単位で渡すので瓶をCR容器にすることを義務化した。日本ではPTPや瓶から薬剤師が分割して調剤するため製薬会社だけの対応ではCR容器化が進展しない。製薬会社にも期待するが、PTPシートの変更は生産ラインの変更を意味し、実施対応は困難なことが予測される。

保護者への啓発活動

今後実施に進めたいのは、テレビコマーシャル、SNSなどの画像媒体の使用である。まだ誤飲に出会ったことのない保護者や、家族を啓発するには一番の媒体と言える。YouTubeなどの媒体も活用の範囲となる。

薬局や病院に来院する保護者にはその機会に誤飲防止のための注意を伝えることが好ましい。① 医薬品を服用後そのまま放置せずに毎回片付ける。② 医薬品を高さ1メートル以下(冷蔵庫内を含む)に保管しない。2～3歳まで配慮。③ 小児が開けられない容器(食品パックの入れ物など)に仕舞うこと。④ 幼児の前で服薬するところを見せないこと。多くの啓発ポスターで内容としては有用な記載が見られる。

実際に誤飲で救急を受診したときには予防の説明が重要である。小児の誤飲の原因の多くは家庭の普段の生活環境にあるため、保護者が同じ事故を繰り返さないように保護者の生活環境を理解して指導を行うようにする。ただし、救急外来などではその時間を取るのには困難であり、また事故の当日は保護者も混乱しているので翌日の再診時などに事故防止指導を行うことが好ましい。

海外における誤飲防止対策

小児の誤飲防止対策について海外の状況を調査すると、国を挙げてその防止対策に努めていることが分かる。

米国においては、日本と異なり医薬品をボトル包装で扱うことが多い。これは水剤も、錠剤、カプセル剤も同様であり、薬局ではボトル包装のまま調剤されるケースが多く、誤飲発生原因の一つとなっている。小児の誤飲は症例が多く、また死亡事例も見られ過去に社会的な問題となった。そこで米国では小児の安全を守るために小児誤飲防止包装 (Child Resistant Packaging : CR容器) に係る法律を制定している。

この法律は Poison Prevention Packaging Act (Codified at 15 U.S.C. 1471-1476) (Public Law 91-601, 84 Stat. 1670, December 30, 1970, as amended) で、小児が容易に開封できない安全な容器を普及させることにより、米国における5歳未満の小児の中毒死の発生件数が1970年には約226件という大変な状況から、2007年には34件にまで減少させる¹⁰⁾ 成果を上げている。

一方欧州EUでは同様に誤飲防止包装に係る法律として、2003年のEN 14375 (Child-resistant non-reclosable packaging for pharmaceutical products. Requirements and testing) を制定している (現在は DIN 55559 Child-resistant non-reclosable packaging for medicinal products - Requirements and testing)。国際標準化機構 (ISO) の Child-resistant packaging. Requirements and testing procedures for reclosable packages (ISO8317 : 2003) では、小児の誤飲防止に加え高齢者・身障者が開封困難とならないように Child Resistant Senior Friendly Packaging (CRSF) という考え方を初めて明確化し、2005～2006年で、米国及び欧州EUでは新医薬品に対してのCRSFの使用義務が法制化された。欧米から輸入されている医薬品については基本的にすべてCRSFが使用されている。

CR容器 セーフティーデバイスについて

日本では、例えば小児用シロップかぜ薬のような市販薬も有効成分の含量を低くして安全に配慮した製品が作られており誤飲による致死的な症例はまだなく、このような法律の整備は行われていないが、今後重大な事故が発生する前に「事故は注意していても発生する」ことを前提に錠剤のチャイルドプルーフ包装や、セーフティーキャップなどのCR容器による安全対策を検討することも必要ではないかと考える。

水薬瓶のCR容器

海外の医薬品の瓶では普通に使用されているCR容器、セーフティーデバイスがクリックロックキャップである。外側のキャップを押し下げながら回さないと開栓できない2重構造のキャップで、押し下げずに開けようとするとクリック音が出る仕組みになっている。クリックロックキャップは米国の特許 (日本

クラウンコルク) で、日本では調剤薬用の投薬瓶を2001年に初めて金鶏製作所が制作している。他に調剤薬用投薬瓶の通常のキャップにカバーリングをつけることで小児が開けにくくするタイプの製品がある。本製品はシステムが単純で、その分安価に製造できることがメリットである。本品は、現在エムアイケミカル1社のみが製造しており、他社の投薬瓶のキャップには流用できない状況であるが、構造が単純であるため、他のメーカーの製品でも開発できるのではないかと考える。日本においてもこのCR容器の普及について検討されているが、2012年の東京都における調査¹¹⁾ ではCR容器について消費者の9割以上が「必要だ」「どちらかといえば必要だ」と回答しているものの、地域の薬局からの回答では、CR容器の操作が煩雑、患者への説明が必要など調剤時の手間が余計にかかる、コスト負担が増すこと、年長者のCR容器使用に対する消費者の理解が得られないことから導入を躊躇する意見が多かった。実際にCR容器を導入する場合には費用負担が発生、また人件費も増えることが予想され、これについては薬局に負担させる方式では普及は困難と思われる。

錠剤・カプセル剤PTP包装のCR容器 (包装)

医薬品の錠剤・カプセル剤に対するCR容器 (包装) を用いた安全対策例は多くはないが、国内ではグラクソ・スミスクライン株式会社が2017年から「STOP!誤飲」¹²⁾ の活動を開始し医薬品のPTPシートを乳幼児誤飲防止包装に変更を続けている。この包装変更では乳幼児誤飲防止包装として欧州規格のEN14375および米国規格16CFR1700に適合している①プッシュスルータイプ②ピールプッシュタイプの2種類のPTPシートと③プッシュアンドターンタイプのボトル、計3つの包装を導入した (図4)。他に一般用医薬品 (指定第二類医薬品) ではニコレット® (ニコチンガム、製造販売: ジョンソン・エンド・ジョンソン) などの例が見られる。

過去の事例としてピーガード錠® (持続性がん疼痛治療剤: 硫酸モルヒネ製剤、製造販売: 田辺製薬、平成30年3月31日販売中止) がCR包装の先駆者として発売されたが、医療従事者から高齢者含め取り扱いが面倒との多くの評価を受け次のCR包装の発売に進めなかったことがある。この際にはCR包装の目的を医療従事者も知らず、啓発もされていない時期であり大変残念な結果となった。このような事例から小児の誤飲防止に加え高齢者・身障者が開封困難とならないようなChild Resistant Senior Friendly Packaging (CRSF) の考え方の重要性が示唆される。

CR包装を製造する国内の包装技術会社では、多くの技術を開発している。しかしながら製薬会社から依頼が無ければその技術を発揮できない。CR容器については国民全体からの要請が必要である。

医薬品を保管する薬入れ袋のCR容器化

医薬品のPTPシートをCR包装とするのは個別の品目対策で多くの製薬会社に依頼をするのにはかなり長期の計画が必

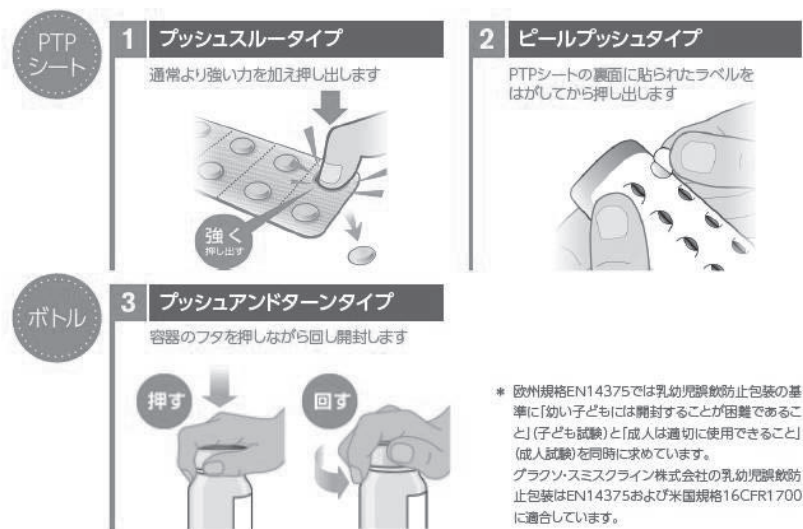


図4. PTPシート・ボトルキャップのCR包装
STOP! 誤飲, グラクソ・スミスクライン株式会社

要となる。そこで以前から期待されている家庭の救急箱や薬の袋のCR容器化が期待されている。世界的に命に危険を及ぼす「きれいな毒薬」として問題となっている洗剤のジェルボールは、今後米国等で2019年頃からCR包装を用いた販売が示唆されているが、ここでもCR袋の使用が検討されている。日本でもこのCR袋は有用と考える。いくつかプロトタイプがあるようだが、今後安価でCRSFの考えが含まれた製品の開発に期待する。

小児の誤飲については統計資料がわずかに見られるが、どんなところで何が起きたかがデータベース化されたものは殆どなく、これでは予防策が立てられない。医療機関が治療だけでなく、現場で収集した「何故事故が起きたのか」の情報を集め、それを分析して予防に活かすシステムがあれば大変有効と考える。

小児の誤飲は防ぎえた事例が多い。誤飲後の治療を研究することも重要だが、同時に医療チームが常日頃から小児の誤飲予防の啓発に努め、事故情報の発信、またチャイルドプルーフなどの安全対策の研究に協力していくことはさらに重要である。このような問題が医療従事者から社会に伝えられ、小児の安全対策が推進されることを願う。

参考文献

1) 家庭用品に係る健康被害病院モニター報告(厚生労働省) <https://www.j-poison-ic.jp/jyushin/> 2019年4月25日 Web 調査

2) 日本中毒情報センター受信報告(日本中毒情報セン

ター) [http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/monitor\(new\).html](http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/monitor(new).html) 2019年5月10日 Web 調査

3) 加熱式タバコの相談件数が増えています! 情報提供資料, 日本中毒情報センター, 2018年8月1日 <http://www.j-poison-ic.or.jp/news.nsf/7bf3955830f37ccf49256502001b614f/5858229515e974b7492582dd00185c77?OpenDocument> 2019年4月25日 Web 調査

4) 2017年度家庭用品に係る健康被害病院モニター報告(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室) <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/hospital/H29.pdf> 2019年4月10日 Web 調査

5) 消費者安全法第31条第3項に基づく経過報告(概要) - 子供による医薬品誤飲事故 -, 消費者安全調査委員会, 2014年12月19日 https://www.caa.go.jp/policies/council/csic/report/report_007/pdf/7_houkoku_gaiyou.pdf 2019年4月25日 Web

6) 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, 2015, https://www.caa.go.jp/policies/council/csic/report/report_007/pdf/7_honbun.pdf 2019年4月10日 Web

7) 消費者安全法第33条の規定に基づく意見 消費者安全調査委員会委員長(消安委第82号平成27年12月18日) https://www.caa.go.jp/policies/council/csic/report/report_007/pdf/7_iken_2.pdf 2019年4月10日 Web

- 8) 子供による医薬品誤飲事故に関する消費者安全調査委員会からの意見に対する対応について(2回目), 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課, 平成30年3月, https://www.caa.go.jp/policies/council/csic/report/report_007/pdf/report_007_180507_0001.pdf 2019年4月10日 Web
- 9) 一般生活者向けコンテンツ「赤ちゃん・子どもによる薬の誤飲を防ぐために」, 大日本住友製薬株式会社, 2016, <https://kanja.ds-pharma.jp/life/goin/> 2019年4月25日 Web
- 10) 5章小児保健の進展, ネルソン小児科学原著第19版, ELSEVIER JAPAN, 東京, 2015, p28
- 11) 水薬用チャイルドレジスタンス容器導入モデル調査報告書, 東京都生活文化局消費生活部, 2012,
- 12) STOP! 誤飲, グラクソ・スミスクライン株式会社, 2017, <http://glaxosmithkline.co.jp/crsf/healthcare/> 2019年4月10日 Web

原著論文

医薬品に添加される乳糖量の検討 — 牛乳アレルギー誘発の可能性について —

近藤 佳代子¹⁾, 安藤 仁志²⁾, 柘植 郁哉³⁾, 近藤 康人⁴⁾

- 1) 社会医療法人財団新和会八千代病院薬剤部, 2) あんどうキッズクリニック
3) 社会医療法人財団新和会八千代病院小児アレルギーセンター, 4) 藤田医科大学総合アレルギーセンター

A Study of the Quantity of Lactose included in Pharmaceutical Products
- Possibility to cause Cow's milk allergy -

Kayoko Kondo¹⁾, Hitoshi Ando²⁾, Ikuya Tsuge³⁾, Yasuto Kondo⁴⁾

- 1) Social Medical Corporation the Foundation Shinwakai Yachiyo Hospital, Department of pharmacy
2) Ando Kids Clinic
3) Social Medical Corporation the Foundation Shinwakai Yachiyo Hospital, Pediatric Allergy Center
4) Fujita Health University General Allergy Center

要旨

乳糖 1g に含まれる乳タンパク量を推算すると牛乳 0.09ml と考えられ、誘発閾値が微量の患者の場合牛乳アレルギーを誘発する可能性がある。

医薬品には添加物として乳糖が含有される製剤があり、その含有量について調査したところ製薬企業から情報が得られない、あるいは、得られても情報の非公開を求められるケースが大部分であった。収集できた情報の中で小児に用いられる散剤には乳糖が多く含まれることが判明した。誘発閾値が微量の場合、医薬品に用いられる乳糖に含まれる乳タンパクが誘発閾値を超えることが予想された。

こうした医薬品による牛乳アレルギーの誘発を避けると同時に、乳糖を理由に必要な投薬を断念することを防ぐためには、食物負荷試験による牛乳誘発閾値の確認と医薬品中の含有乳糖量の把握が必要である。

患者の健康を脅かす恐れがある医薬品添加物の含有量については情報公開し、アレルギーに関する医原性事故が起こらないように対策できることが望まれる。

緒言

日常診療の中で、感冒薬等の内服により、蕁麻疹やアトピー性皮膚炎の悪化など体調不良が起きたとの訴えを経験したことから、薬剤性アレルギーを疑いカルテ記録、処方歴を検索したところ、同様の訴えが過去4年で3例該当し、いずれも微量で陽性を示す牛乳アレルギーの既往という共通点があった。

従来、牛乳アレルギーを有する患児に対して乳糖は、加工食品中の原材料レベルでの除去が必要な場合はまれであるとの見解が一般的である¹⁾。しかしながら、製造の際に原

材料に乳を用いることから、精製が高度な乳糖であっても乳タンパクが夾雑物として0.3%程度含まれるとの報告がある²⁾。

その数値をもとに乳タンパク量を算出すると、乳糖 1.0g あたり(約0.3% = 3.0mg)の乳タンパクの含有が予測され、牛乳 1ml で3.3%の乳タンパクを有することから³⁾、乳糖 1.0g あたり牛乳約 0.09ml に該当する乳タンパクを含有する可能性が予測できる。

訴えがあった症例の場合、処方薬に添加されている乳糖について、患児の誘発閾値を超える乳タンパクが含有している可能性が考えられた。

そのため、医薬品中に添加された乳糖による牛乳アレルギー誘発の可能性を検討する目的で、医薬品添加物の乳糖含有量を調査した。

方法

2017年4月現在の当院採用医薬品のうち添付文書に添加物として乳糖の記載があるものを対象に製造元、発売元製薬会社へ電話もしくはFAXにて、添加物として対象医薬品 1g あたりもしくは1錠あたりの乳糖含有量を問い合わせた。注射剤については添付文書に記載があるため、引用した。

収集した情報から、小児対象に処方される薬剤について推測される乳タンパク量を算出した。

本研究は院内倫理委員会の承認を得ており、厳格に個人情報保護やデータの匿名化を行った。また、開示すべき利益相反はない。

結果

≪研究の端緒となった1症例≫
(患者背景)

2歳男児，乳，卵，小麦，ホタテアレルギー
 アナフィラキシー歴あり（エピペン所持）
 非特異的 IgE（IU/ml）212.0，
 特異的 IgE（UA/ml）牛乳 49.6，カゼイン 48.3，

食物負荷試験にて牛乳合計 0.1ml 摂取で，全身性蕁麻疹，強い痒痒，持続する強い腹痛など Grade3 と陽性の判定⁴⁾。

（経過）

下痢を主訴に受診。整腸剤としてミヤ BM 散[®] 1.5 g /day 処方あり。服用後より下痢症状増強し，翌日より蕁麻疹も発現。継続服用していたが，症状改善乏しいため再受診。医師より蕁麻疹については原因不明であるが，服用中止指示あり。中止翌日より症状改善した。

《収集できた情報》

当院採用医薬品 1967 品目のうち，添付文書上添加物として乳糖の記載がある薬剤は 355 品目であった。このうち当院小児科で処方歴のある小児に使用される薬剤は 49 品目あった。問い合わせた製薬会社は 70 社であった。返答があった会社は 67 件で返答率 95.7%であった。注射剤については添付文書の数値を参考とした。返答のあった会社のうち，乳糖含有量について開示できないとの返答が 30 社だった。院内使用に限定，もしくは院内での情報共有も認められず個人使用のみとした非公開を条件とした情報提供が 37 社だった。非公開に関して同意書に署名捺印を求められた場合も多数あった（図 1）。開示できないもしくは院内使用，個人使用に限定した情報提供の理由として，内服薬，外用薬に関して

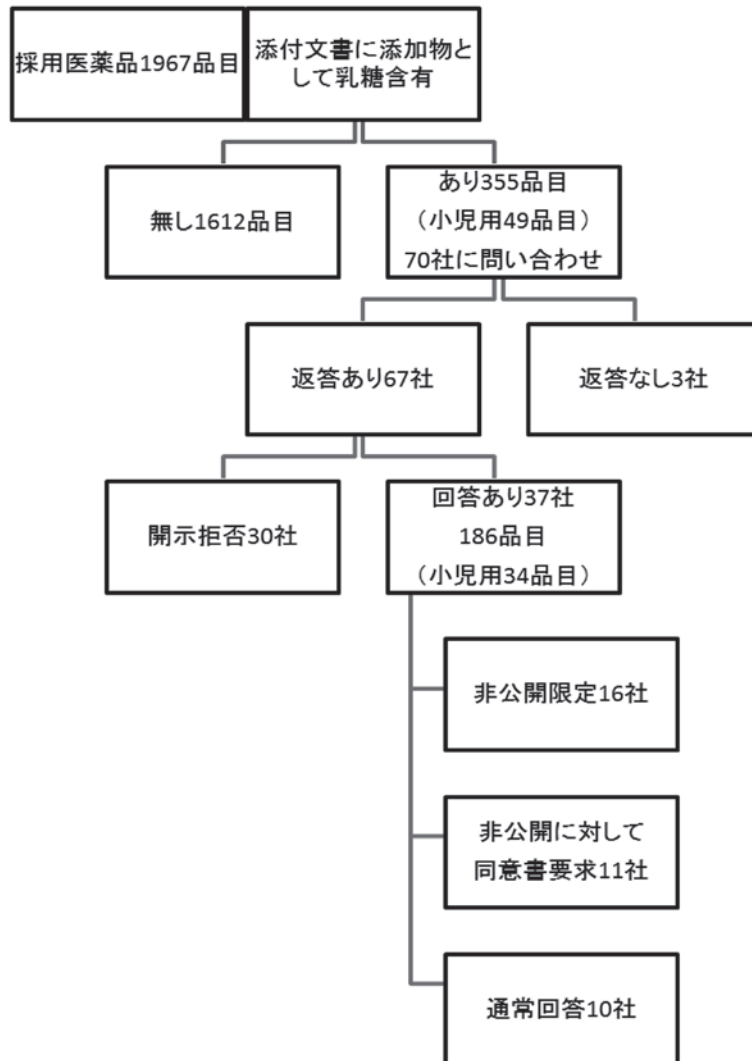


図 1. 乳糖含有量について問い合わせた結果

回答が得られたのは 186 品目についてだが，非公開を条件とした情報提供のため含有量についてほとんどが公開できなくなった。

は添加物の含有量を添付文書に記載する義務はない、特許事項・社内秘の情報であるため、ジェネリックメーカーが同一製剤を模造できなくするためとのことであった。最終的に情報収集できたのは186品目であった。小児に使用される薬剤は34品目であった。

収集できた情報のうち、非公開を条件づけられているものがあるため製品名及び含有量について、ほとんどが詳細を公開できなくなった。

《乳糖含有量》

186品目を剤形別にみると、錠剤96品目、含有乳糖平均73.87mg/錠、散剤64品目、含有乳糖平均400.60mg/g、注射剤17品目、含有乳糖平均175.19mg/バイアル、外用剤（吸入薬のみであった）10品目、含有乳糖平均35.48mg/1吸入であった（表1）。

小児に使用する薬剤34品目中、錠剤15品目、含有乳糖平均63.16mg/錠、散剤8品目、含有乳糖平均

表1. 乳糖含有薬剤の剤形別含有量

得られた情報の剤形別含有量

剤形	品目数	乳糖平均値(mg/錠、g/バイアル)
錠剤	96	73.87
散剤	64	400.60
注射	17	175.19
外用(吸入薬)	10	35.48

表2. 小児用薬剤のうち特に散剤1gあたりに含まれる乳糖量

薬効群類	平均乳糖含有量(mg/g)
活性生菌製剤	330.00
ヒダントイン系製剤	517.00
解熱鎮痛消炎剤	623.00
ベンゾジアゼピン系製剤	696.00
アニリン系製剤	780.00
鎮咳去たん剤	870.00
平均	627.00

表3. 小児に使用する乳糖含有薬剤の剤形別含有量

剤形	品目数	乳糖平均値(mg/錠、g/バイアル)	牛乳換算(ml)
錠剤	15	63.16	0.0057
散剤	8	627.03	0.0570
注射	6	30.06	0.0027
外用(吸入薬)	5	50.85	0.0046

627.03mg/g, 注射6品目, 含有乳糖平均30.06mg/バイアル, 外用剤(吸入薬のみであった)5品目, 含有乳糖平均50.85mg/1吸入であった。

特に小児に多用される剤形の散剤では, 特殊な薬剤ではなく日常に用いられるものばかりであった(表2)。その含有乳糖量から推測される乳タンパク量は散剤の場合, 乳糖量(g)×0.09(ml)と計算すると平均牛乳0.057mlに該当した(表3)。

《症例に当てはめて計算》

ミヤBM細粒[®]1.5gに含有される乳糖540mgより, 乳糖から想定される乳タンパク量は1.62mgとなり, 乳タンパク量から想定される牛乳量0.049mlに該当すると予測された⁵⁾。

この症例は牛乳0.1mlでglade3の症状を呈することが確認されていることから, 体調が悪いときの摂取と考えれば, 発現した蕁麻疹, 下痢は乳糖由来の牛乳アレルギー症状の可能性を否定できない。

考察

アナフィラキシーの既往がある牛乳アレルギー患児の多くは乳糖の経口摂取が可能であるとの報告がある⁶⁾。しかしながらこの報告における食物負荷試験での誘発閾値は牛乳平均約3mlとなっている。今回の調査より, 食物アレルギーの発症は症状の重症度の既往ではなく摂取量の閾値を考慮すべきと考えられ, 微量で陽性を呈する場合は, 乳糖についても注意が必要と考えられる。

また, 医薬品添加物の乳糖については乳タンパク含有量が0.1%程度であるとの報告もあるが⁷⁾, 吸入薬及び注射薬についての検討であり, 内服薬については先発品, 後発品の違いなどあり明らかになっていない。

今回の調査で内服薬についても症状誘発の恐れが示唆されることから, 量の過小評価は危険と考えられる。

特に小児に多用される散剤は希釈製造する際乳糖が用いられており, その含有量には注意が必要である。

乳糖含有を理由に, 牛乳アレルギー患者へ慎重投与の注意喚起をされている薬剤がある⁸⁾。しかしながら, 情報公開はできないがそれ以上に乳糖が含有されていても添付文書に注意喚起の記載のない薬剤は多数あった。

食物アレルギーであっても, 食べられる範囲での摂取はQOLを向上させるとされている⁹⁾。

医薬品中に含まれる乳糖量から含有される乳タンパク量が明らかになれば, 乳糖を理由に必要な処方と断念することも防ぐことができる。

1剤ごとにみると微量に思われる乳糖由来の乳タンパク量であっても, 複数の薬剤を併用して用いる場合はその合計量を考慮すべきである。

例えば6歳体重20kgの小児の場合, 日常的に見られる上気道炎処方の乳糖含有量を計算すると, 鎮咳薬, 去痰薬, 整腸剤, 解熱鎮痛剤, 抗生物質の合計は, 含有される乳糖として4800mg/day以上となり, 牛乳0.43ml相当に該

当する。

そのため, 牛乳0.1mlで陽性の患者の場合はアレルギー症状発現の可能性が十分にある。

分割投与されることや, あくまでも予測値に基づく概算であるが, 疑わしい場合はシロップ剤への処方変更が推奨される。

同様の処方を販売されている製品についてシロップ剤に変更すると散剤は整腸剤のみとなり, 含有乳糖量は牛乳0.06ml相当に減らすことが可能と考えられ, 症状発現を防げることが可能である。

また, 小児対象の調剤の場合, 散剤分包機の性能により処方量が少なく均一分包できない, 錠剤を粉碎して調剤するなどの理由で, 薬剤師の判断で処方薬とは別に賦形剤として乳糖を用いることが通例となっている。その使用量については各施設間で差異があり, 多剤処方がある場合, 合計1.0g以上用いられることも考えられ, 牛乳0.1ml以上に該当する量になる事も考えられる。

今回の症例と類似の報告もあり¹⁰⁾, アレルギー症状は毎回同じアレルゲンの量で発症するとは限らず, 体調不良などにより誘発閾値は低下するとの報告もある事から¹¹⁾, 定期的に毎日服用する薬剤より, 体調不良時に一時的に使用する薬剤の方が症状の発現する可能性は高いと考えられる。

注射剤については含有量が内服薬に比べかなり微量でありながら, アナフィラキシーの報告がある事からも, 血中へ直接投与する薬剤については特に注意が必要と考えられる¹²⁾。

また外用吸入剤でも気道過敏性が亢進している状態では同様の報告があるため注意が必要である⁸⁾。

牛乳アレルギーがある患児へ医薬品を処方する場合は, その誘発閾値を食物負荷試験にて明らかにする必要があり, 微量で陽性の場合, 使用される医薬品に含まれる乳糖量を検討する必要がある。

各製薬企業がその含有量を開示することができれば, 患児の閾値に合わせた処方が可能となり, 治療に必要な投薬を断念することを防ぐことができる。

医薬品添加物の乳糖量の開示は, アレルギーを持つ患児の治療において, 安全に医薬品を使用するために必要と考える。

Limitation

今回の調査では, 乳糖含有量の数値や製剤名詳細を公表することができず, 製薬企業の非公開情報として医療者間での情報共有すら不可能とされた。

結語

牛乳アレルギーで誘発閾値が低い患者の場合, 治療目的で用いられた薬剤にてアレルギー症状を起こす可能性が示唆された。

食物アレルギー原因物質に由来する添加物を含有する医薬品を用いる場合は, アレルギーの既往だけでなく食物負荷試験による誘発閾値の確認が重要と考えられる。

患者の健康を脅かす恐れがある医薬品添加物の含有量については、添付文書に記載するなど公開し、アレルギーに関する医原性事故が起こらないように対策できることが望まれる。

引用文献

- 1) 海老澤元宏. 厚生労働科学研究班によるお食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2017.
- 2) アレルギー物質を含む食品に関する表示 Q&A. 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課通知. 第3次改正. 平成21年1月22日食安基発第0122001号. 食安監発第0122002号. 別添2.
- 3) 文部科学省. 食品データベース.
<https://fooddb.mext.go.jp/>
- 4) 海老澤元宏. アナフィラキシーガイドライン初期対応と再発予防の重要性. アレルギー 2015; 64: 24-31.
- 5) ミヤ BM[®]細粒. インタビューフォーム. 2012年5月改版 (第1版). ミヤリサン製薬株式会社.
- 6) 竹井真里, 柳田紀之, 浅海智之, 佐藤さくら, 海老澤元宏. 牛乳アレルギー児に対する食品用乳糖の食物経口負荷試験の検討. 日本小児アレルギー学会誌 2015; 29: 649-654.
- 7) 坂井信夫, 安達玲子, 宮崎玉樹, 阿曾幸雄, 奥田晴宏, 手嶋玲子. 医薬品添加物に含まれる食物アレルギータンパク質に関する研究 国立医薬品食品衛生研究報告 2012; 130: 58-65.
- 8) イナビル吸入粉末剤 20mg. 添付文書. 2018年8月改訂 (第11版). 第一三共株式会社.
- 9) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン 2014. 株式会社協和企画, 東京, 2015
- 10) 尾辻健太, 中村真紀, 雨積涼子, 比嘉千明. 内服薬含有の乳糖でアナフィラキシーを来したと思われる牛乳アレルギー児の1例. 日本小児アレルギー学会誌 2015; 29: 568.
- 11) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫. 食物アレルギー診療ガイドライン 2016. 日本小児アレルギー学会編. 株式会社協和企画, 東京, 2016
- 12) ソルメドロール[®]静注用 40mg. 添付文書. 2016年9月改訂 (第9版). ファイザー株式会社

アセトアミノフェンの生理学的薬物動態 (PBPK)- 薬力学 (PD) 統合モデルの構築と臨床的活用の提案

江本 千恵, 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 (シンシナティ大学医学部小児学)

Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK)-Pharmacodynamic (PD) model of Acetaminophen:
Development and its potential Clinical applications

Chie Emoto, Tsuyoshi Fukuda

Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine

要旨

小児の臨床薬理データは成人と比べ、非常に少ない現状があり、その議論は容易ではない。今回、少数あるいは断片的な小児の臨床薬理データを有効に活用する方法論として、生理学的薬物動態 (Physiologically-based pharmacokinetic; PBPK)- 薬力学 (Pharmacodynamics; PD) 統合モデルの利用を提案するため、実際に PBPK-PD モデルを構築し、その臨床活用への可能性を検討した。

PBPK モデルとは、薬の特性に関わる物性情報と生体の生理学情報を組み合わせ、薬の体内での挙動を予測するシステムである。小児の PBPK-PD モデルシステムには、成長に伴う生理的および形態的な変化の情報を組み込む必要があり、これにより新生児期から青年期に至るまで、各年齢層ごとの薬の動態や薬効の予測が可能になることが期待されている。

本研究では、解熱鎮痛薬として小児で最も汎用されているアセトアミノフェンをモデル薬として選択した。PBPK-PD モデル予測の妥当性評価は、生後から成人に至るまでの各年齢層での血中濃度推移に加え、薬物消失能であるクリアランスや各消失経路の寄与率、尿中排泄代謝物比率の年齢に伴う変化、そして薬効変化に対し、モデルによる予測値と既報の実測値を比較することにより行った。次に、PBPK-PD モデルを用いて、新生児の主な消失経路である硫酸抱合代謝能が 100% から 10% まで低下した状況を想定して、アセトアミノフェンの体内動態および薬効への影響を検討した。さらに、アセトアミノフェンの過量投与が起こった乳幼児の症例に対する血中濃度推移の予測を試みた。

構築したモデルは、各年齢層での臨床観察値と比較して、良好な予測性を示した。硫酸抱合代謝能が 10% まで低下した場合、新生児における全身クリアランスは 64% 低下し、鎮痛効果の持続が予測された。症例検討では、患者の年齢やその際の投与履歴を参考に、臨床観察値と比較的一致した血中濃度推移およびその濃度幅を予測できる可能性を示した。

血中濃度データが十分でない場合においても、患者情報と

PBPK モデルから導き出される全体像を把握することで、事象の機序を解釈する一助となる可能性が示された。このように、PBPK-PD モデルの活用法として、新生児をはじめとする小児特有の発育に関連した形態・発達変化、病態や遺伝子多型に起因する機能変化に基づいた薬の血中濃度や効果を定量的に予測すること、さらに事象の機序の解釈を助けることが示された。

緒言

小児の臨床現場では未だに多くの医薬品が適応外で使用されているため、その使い方は現場での経験や知識に頼ったものになる。小児適応がある場合においても、倫理的な側面を含めた様々な制約から、小児で成人のように網羅的な臨床薬理試験が行われているわけではない。一方、臨床での経験を症例として報告されている場合もあるが、小児の臨床薬理データは成人と比較すると非常に限られているのが現状である。不足しがちな情報を補填する取り組みとして、近年、欧米規制当局から、薬の特性に関わる物性情報を各年齢における生理的および形態的な情報と組み合わせることで、薬の体内動態や効果を予測する手法、生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの活用が提案されている¹⁾。

PBPK モデルは、薬の特性に関わる情報と生体の特性に関わる情報を薬物動態学的な経験則に基づいて組み合わせることで構築されているため、個々の既存情報を有効に活用するプラットフォームとしても利用されている²⁾。具体的には、薬物および生体に関わる独立した事象の特性を数値化し、それらを一定の経験則に適用させることで、薬物血中濃度の予測値や各消失経路に対する寄与率の予測値に変換する。生体の因子一つ一つを独立して設計できるという自由度があるため、例えば、病態や遺伝子多型による薬物代謝酵素の発現量や機能の変化を組み込んだり、成長とともに著しい変化が起こる新生児や小児、加齢を考慮すべき老年者に対して年齢に伴う薬物代謝酵素発現量の変化を独立して組み込むこともできる。そのため、患者 (群) 特有の年齢、病態あるいは遺伝に起因する生理学的因子の変化に基づき、個々の

薬物動態予測を可能にする。最終的に、提唱されている理論や基礎実験成績から、臨床で観察される複合的な事象の解釈に役立てることも可能である。さらに、影響因子の寄与を独立して検討できるため、薬物動態の個体差の原因を考察する一助となることが期待されている。一方で、モデルの予測精度の評価には、生体の生理学・形態学情報や患者の特性への理解が重要となる。そのため、モデルからの予測値を臨床試験から得られた成績と比較し、その妥当性評価を繰り返すことにより、知識の充実とともにモデルの成熟が高められる。

本研究では、古くから小児に使用されているアセトアミノフェンをモデル薬とし、集積された薬物動態や薬効に関わる薬の特性情報を生体の生理学的情報と統合させたPBPK-PD統合モデルを構築した。アセトアミノフェンはCytochrome P450 (P450) 酵素による酸化代謝、グルクロン酸抱合代謝酵素や硫酸抱合代謝酵素による抱合代謝、尿中排泄といった複雑な消失経路を持つことが報告されている³⁾。PBPKモデルにおいて、各代謝酵素の年齢に伴う発現量の変化や糸球体ろ過機能の発達変化を組み込むことで、年齢に伴う全身クリアランスや各消失経路の寄与率の変化、そして尿中に排泄される代謝物量の変化を予測した。また構築したPBPK-PDモデルを用いて、生理学的因子の変化が及ぼす血中濃度-効果への影響を考察した。さらに乳幼児での過量投与の症例報告に基づき、血中濃度推移の予測を行うことで、過量投与時に起こったと考えられる薬物の体内動態を全体像として把握することを試みた。

対象と方法

PBPK-PDモデル構築とシミュレーション

アセトアミノフェンのPBPKモデルは、Jiangらが報告⁴⁾しているアセトアミノフェンの物性値や*in vitro*および*in vivo*薬物動態パラメーターを用い、SimCYPソフト (version 16.1, Certara UK Limited, Simcyp Division, Sheffield, UK) により構築した。小児のPK予測には、Johnsonらにより報告⁵⁾された各生理学的因子の年齢に伴う変化の記述式が組み込まれたSimcyp Pediatric Simulator (version 16.1, SimCYP/Certara, UK)を用いた。シミュレーションに用いた仮想の小児は、すべて正産期と仮定した。ペインスコアを薬効指標としたPD予測のため、Allegaertらによる母集団解析から得られたPK-PDの関係式を使用した⁶⁾。このPK-PD関係式はLuaプログラム言語によりSimCYPプラットフォーム内に組み込み、構築したPBPKモデルと統合させた。構築モデルによるシミュレーションは、臨床研究の報告に記載された用量、投与方法、被験者の年齢幅や性別の構成(全体に占める女性の比率、記載がない場合は50%すなわち0.5と仮定した)の条件に基づいて実施し、実測の臨床成績が再現されるかを確認した。臨床成績が図としてのみ報告されている論文に関しては、必要に応じて、論文中の図をGetData Graph Digitizerソフト (version 2.26.0.20)を使ってスキャンし、独自に数値化して用いた。SimCYPソフトにより予測される全身クリアランスに対する各薬物代謝酵素の寄与率および尿中排泄率を用い、尿中に排泄される各代謝物や未変化体の比率を以下の式を使って計算した。

$$\frac{\text{グルクロン酸抱合体}}{\text{硫酸抱合体}} = \frac{\text{肝臓および腎臓のグルクロン酸抱合代謝寄与率の総和}}{\text{肝臓および腎臓の硫酸抱合代謝寄与率の総和}}$$

$$\frac{\text{グルクロン酸抱合体}}{\text{未変化体}} = \frac{\text{肝臓および腎臓のグルクロン酸抱合代謝寄与率の総和}}{\text{尿中排泄の寄与率}}$$

$$\frac{\text{硫酸抱合体}}{\text{未変化体}} = \frac{\text{肝臓および腎臓の硫酸抱合代謝寄与率の総和}}{\text{尿中排泄の寄与率}}$$

アロメトリックスケーリングを用いた補正クリアランスの算出

アセトアミノフェンPBPKモデルにより予測された血中濃度推移から計算された血中濃度下面積 (Area under the curve: AUC) と設定した用量 (Dose) により、見かけの全身クリアランス $CL(=Dose/AUC)$ が算出される。シミュレーションに用いた仮想集団の体重に基づいて、以下の式に示すアロメトリックスケーリング法⁷⁾により、成人の標準体重70kg当たりに補正した全身クリアランスを算出した。

$$CL_{70\text{kg}} \text{ (L/h per 70 kg)} = \frac{CL_{\text{ped}}}{\left(\frac{BW_{\text{ped}}}{70 \text{ kg}}\right)^{0.75}}$$

BW_{ped} (kg) : 小児の体重 (シミュレーションに用いた仮想小児の体重)

CL_{ped} (L/hr) : BW_{ped} における小児の全身クリアランス (小児PBPKモデルからの算出値)

$CL_{70\text{kg}}$ (L/hr per 70 kg) : 成人の標準体重70kgにおける全身クリアランス

PBPK-PD モデルを用いた感度分析

アセトアミノフェンのPBPKモデルに組み込まれている硫酸抱合酵素活性の *in vitro* キネティックパラメーターである V_{max} (maximum velocity, pmol/min/mg protein) を100%として、この値を50% (1/2倍) および10% (1/10倍) まで低下させた場合の血中濃度推移および経時的な薬効変化を予測した。シミュレーションには、アセトアミノフェン 20 mg/kg を15分間点滴静注という投与プロトコルを用い、投与開始から7時間値までの予測を行った。仮想小児集団として、生後1ヶ月齢の新生児 (N=500, 男女同比率) を設定した。

結果

アセトアミノフェンの年齢依存的なクリアランスおよび消失経路の寄与率の変化

生後から20歳未満までの年齢を対象に、アセトアミノフェンのクリアランスを予測し、臨床報告値と比較した (Figure 1 上図)。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) による年齢区分⁸⁾に従った新生児

(生後から1ヶ月齢未満)、乳幼児 (1ヶ月齢以上から2歳未満)、児童 (2歳以上12歳未満)、青少年 (12歳以上20歳未満) のクリアランスは、それぞれ 6.8 ± 2.3 , 10.5 ± 3.3 , 15.6 ± 4.8 , 18.8 ± 5.5 L/hr per 70 kg (平均値±標準偏差) と予測された。シミュレーションから予測されるクリアランスの5th-95th パーセンタイル内に、臨床観察値⁹⁾ がほぼ含まれており、良好なモデルの予測性が示された。

各年齢時期におけるP450酸化代謝、グルクロン酸抱合代謝、硫酸抱合代謝、尿中排泄の寄与率の変化を予測した (Figure 1 下図)。その結果、いずれの年齢層においても、アセトアミノフェン消失の約80%は硫酸抱合代謝およびグルクロン酸抱合代謝によると考えられた。硫酸抱合の寄与率は、新生児において75%、乳幼児において51%、児童において45%、青少年において45%と予測された。これに対し、グルクロン酸抱合の寄与率は、新生児において18%、乳幼児において33%、児童において38%、青少年において40%と予測された。

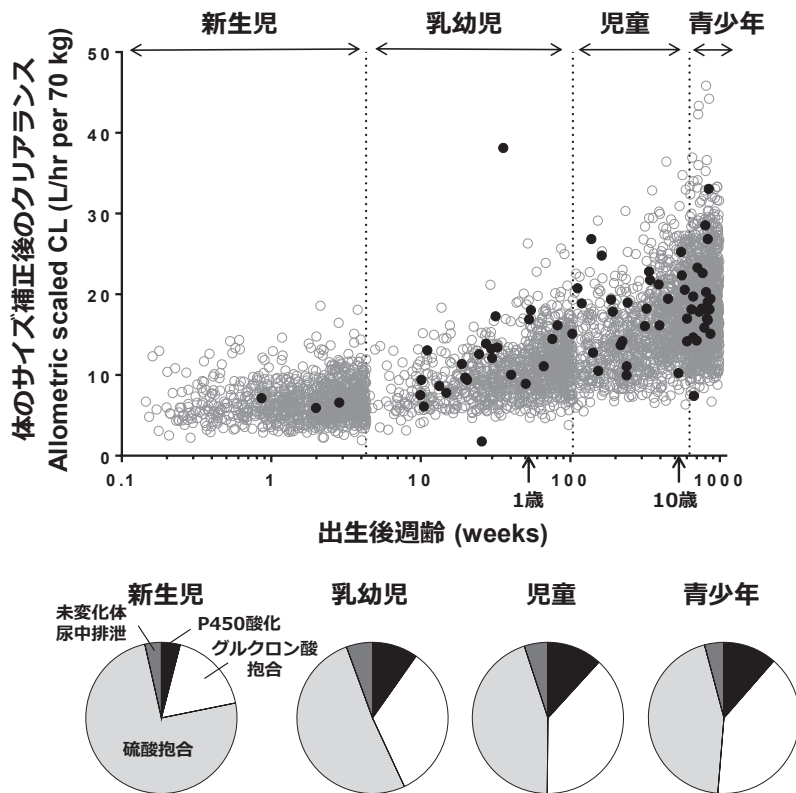


Figure 1. アセトアミノフェンの年齢依存的なクリアランスおよび消失経路の変化

アセトアミノフェン PBPK モデルを用い、生後から青少年期までのクリアランスの変化を予測した (○)。Zuppaらにより報告された臨床観察値 (●) を併記した⁹⁾。シミュレーションでは 12.5 mg/kg の15分間の点滴の投与プロトコルにて、投与開始から8時間まで血中濃度推移を予測した。クリアランスは、アロメトリックスケーリングにより成人における標準体重 70 kg に補正した値を用いた。新生児 (生後から1ヶ月齢未満)、乳幼児 (1ヶ月齢以上から2歳未満)、児童 (2歳以上12歳未満)、青少年 (12歳以上20歳未満) の時期について、各年齢時期ごとにN=1000 (男女同比率) のシミュレーションを実施した。

図中の円グラフには、各年齢時期における各消失経路の寄与率を示している (N=1000のシミュレーションの平均値)。消失経路としては、P450 酵素による酸化代謝、グルクロン酸抱合酵素による代謝、硫酸抱合酵素による代謝、未変化体の尿中排泄を検討した。

年齢に伴う尿中に排泄されるアセトアミノフェン代謝物の変化

シミュレーションより得られた各消失経路の寄与率から、年齢に伴う尿中に排泄される各代謝物や未変化体の比率を予測した。PBPKモデルからの尿中に排泄されるグルクロン酸抱合体/硫酸抱合体比、グルクロン酸抱合体/未変化体比、硫酸抱合体/未変化体比の予測値を Mooijiらの報告¹⁰⁾による静注後の試験成績、李の報告¹¹⁾による直腸内投与および経口投与の試験成績から得られた臨床観察値と比較した (Figure 2)。グルクロン酸抱合体/硫酸抱合体比およびグルクロン酸抱合体/未変化体比は、年齢に伴う増加が予測され、臨床報告と一致した。これらの臨床観察値は、シミュレーションから予測される比率の範囲内にほぼ全て含まれていた。一方、硫酸抱合体/未変化体比は、年齢に伴う比率の低下が予測された。シミュレーションから予測される比率の範囲内に、李より報告¹¹⁾されている直腸内投与および経口投与の臨床観察値は含まれていた。しかしながら、Mooijらにより報告¹⁰⁾されている静注後の試験観察値は予測値より低く、過大予測の傾向にあった。

PBPK-PDモデルを用いた新生児でのアセトアミノフェンの血中濃度推移および薬効の予測

構築したPBPK-PDモデルを用いて、新生児でのアセトアミノフェンの血中濃度推移および薬効の指標であるペインスコアの経時的変化を予測した (Figure 3)。その結果、新生児でのアセトアミノフェン点滴終了直後の濃度は 34 ± 1.8 mg/L、全身クリアランスは 0.70 ± 0.27 L/hr (平均値 \pm 標準偏差) と予測された。また時間毎の予測ペインスコアは、

投与後30分頃まで低下し、2-3時間頃から徐々に上昇する推移を示した。血中濃度推移およびペインスコアの変化いづれにおいても、シミュレーションから予測される値の5th-95thパーセンタイル内に、臨床観察値⁶⁾がほぼ全て含まれており、良好なモデルの予測性が示された。次に、新生児期の主な代謝経路を担うと考えられている硫酸抱合酵素活性値が50%および10%まで低下することを想定し、構築したモデルを用いて血中濃度推移および薬効の経時的変化を予測すると、全身クリアランスはそれぞれ40%および64%低下することが示された。さらに全身クリアランスの低下に伴う血中濃度の持続により、ペインスコアの上昇は緩やかになると予測された (Figure 4)。

過量投与の症例報告に基づいた血中濃度推移の予測

Beringerら¹²⁾により、アセトアミノフェンの過量投与の症例が報告されている。この報告によると、患者は5ヶ月齢男児(体重6.9kg)で、11時間嘔吐(感染および脱水なし)が続き、腹部超音波検査により腸重積症と診断された。アセトアミノフェンは手術中15 mg/kg投与、術後8時間後に75 mg/kg投与された。過量投与はその投与後6時間の時点で判明し、その際に測定された血中濃度は38 mg/Lであった。構築したPBPKモデルを使って、この症例におけるアセトアミノフェンの血中濃度推移を予測した (Figure 5)。過量投与後6時間の時点で測定されたアセトアミノフェンの血中濃度は、シミュレーションから予測される血中濃度の範囲内であった(予測の中央値26.8 mg/L; 5th-95thパーセンタイル12.1-43.2 mg/L)。

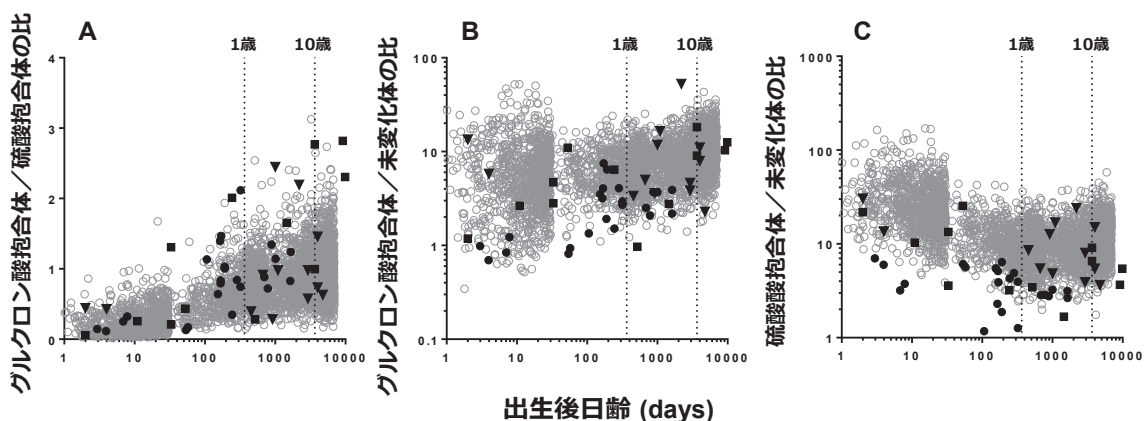


Figure 2. 年齢に伴うアセトアミノフェン未変化体および代謝物の尿中排泄の変化

アセトアミノフェン PBPKモデルを用い、生後から青少年期までの尿中に排泄される未変化体および代謝物の変化を予測した (○)。アセトアミノフェン代謝物として、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体について検討した。シミュレーションの条件は、Figure 1の説明に記した。臨床観察値として、Mooijiらによる静注後の成績 (●)¹⁰⁾、李による直腸投与後 (▼)ならびに経口投与後 (■)の成績¹¹⁾を示した。

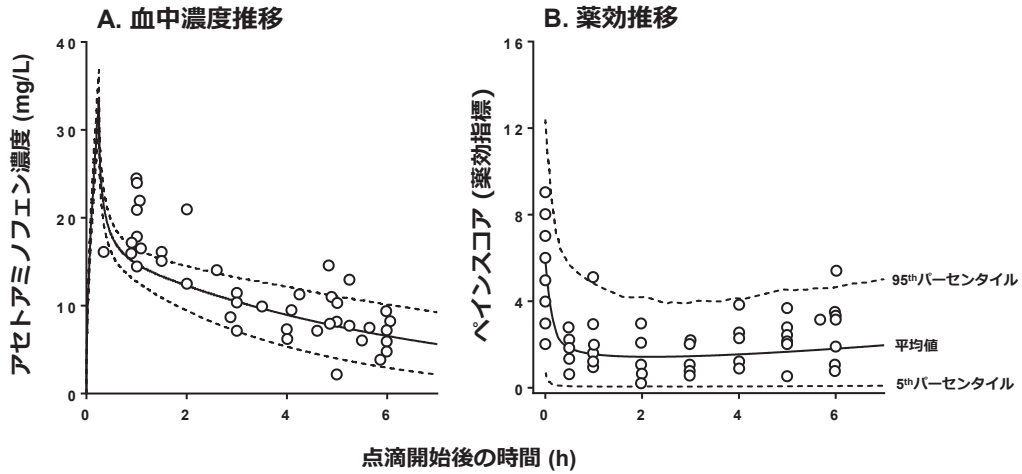


Figure 3. PBPK-PD モデルによる新生児での血中濃度推移および経時的ペインスコアの予測

アセトアミノフェン PBPK-PD モデルを用い、血中濃度推移 (A) および経時的ペインスコア (B) の予測した結果を示した。シミュレーションでは 20 mg/kg の 15 分間の点滴の投与プロトコルにて、投与開始から 7 時間までの血中濃度推移を予測した。実線および破線は、それぞれシミュレーション結果 (N=500, 男女同比率) の平均値および 5th/95th パーセンタイルを示す。Allegaert らにより報告された臨床観察値 (○) を併記した⁶⁾。

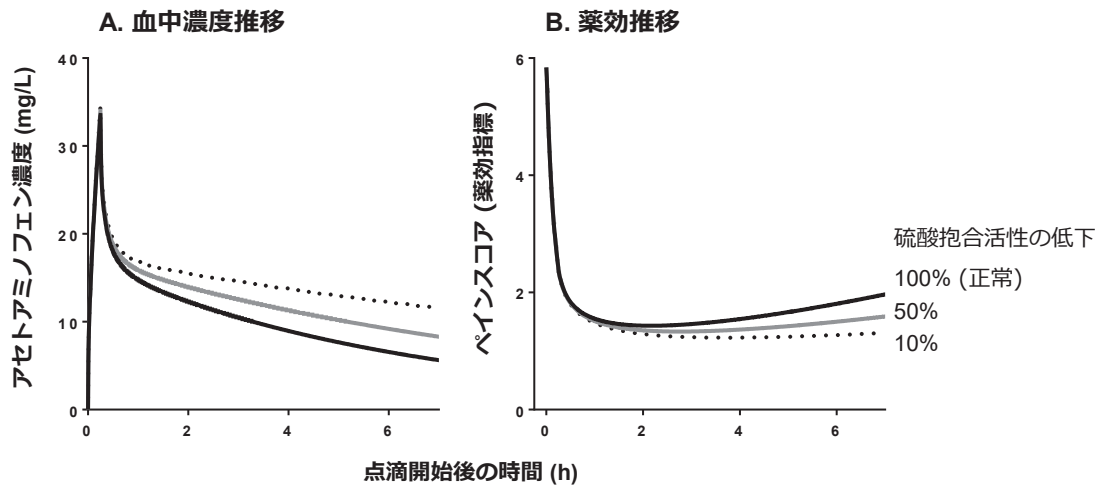


Figure 4. PBPK-PD モデルによる新生児での硫酸抱合代謝活性の変化に伴う血中濃度推移および経時的ペインスコアの予測

アセトアミノフェン PBPK-PD モデルを用い、組み込まれた硫酸抱合酵素活性を 50% および 10% まで低下させた場合の血中濃度推移 (A) および経時的ペインスコア (B) を予測した。シミュレーションの条件は、Figure 3 の説明に記した。図中の線は、それぞれのシミュレーション結果の平均値 (N=500, 男女同比率) を示している (硫酸抱合酵素活性: 100% 正常=黒線, 50% まで低下=灰線, 10% まで低下=点線)。

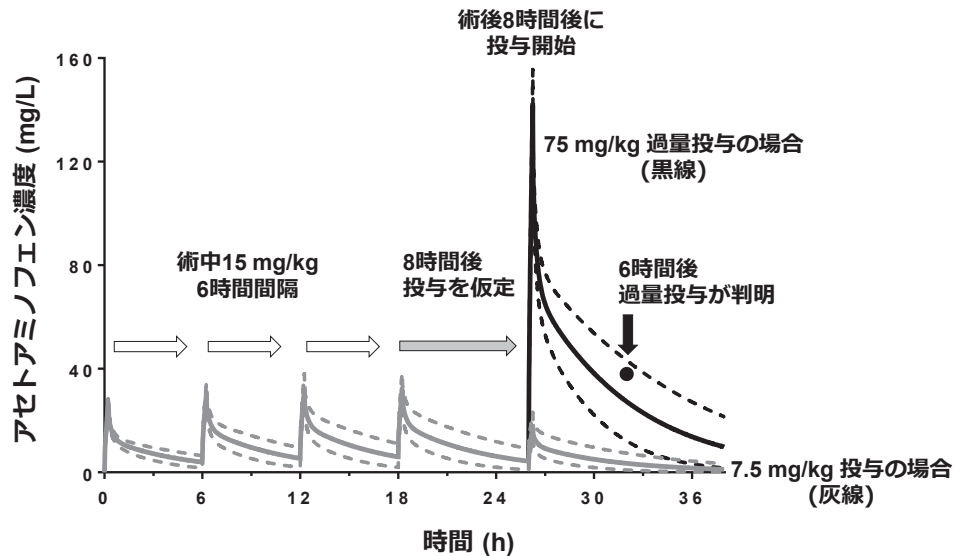


Figure 5. アセトアミノフェン過量投与時の血中濃度推移予測

アセトアミノフェン PBPK モデルを用い、通常の用量投与時（灰線：術後 7.5 mg/kg 投与）および過量投与時（黒線：術後 75 mg/kg 投与）の血中濃度推移を予測した結果を示す。実線および破線は、それぞれシミュレーション結果（N=500, 男児のみ）の平均値および 5th/95th パーセンタイルを示す。Beringer らにより報告された臨床観察値（●）を併記した¹¹⁾。

考察

本研究では、アセトアミノフェンを用いて、少数の小児の臨床情報を含めた臨床試験成績や薬物や生体の既存情報を PBPK-PD モデルプラットフォームにおいて有効に活用し、医療現場での投与計画に応じた血中濃度推移や経時的な薬効予測につなげる方向性を示した。さらに、年齢や遺伝子多型など考える生理学的な変化に起因する薬物動態や薬効への影響に対する解釈に利用していくことへの可能性も検討した。

Jiang らの報告⁴⁾に基づいて構築した PBPK モデルより、年齢に伴うアセトアミノフェンのクリアランスの増加が予測され、臨床観察値と一致した。新生児では硫酸抱合が主な消失経路であるが、年齢に伴い、グルクロン酸抱合の寄与が増加することが再現された。また尿中に排泄されるグルクロン酸抱合体/硫酸抱合体の比率は、年齢に伴う増加が予測され、臨床報告と一致した。Hines¹³⁾により、硫酸抱合酵素はグルクロン酸抱合酵素と比較して、早い段階で成人レベルの発現量に達することが報告されている。つまり、年齢に伴うアセトアミノフェンの体内消失に関与する薬物代謝酵素の寄与率の変化は、それぞれの酵素の発現量の変化を反映していると考えられる。

成人での肝臓に発現している硫酸抱合酵素の 50% 以上は SULT1A1 という報告¹⁴⁾から、アセトアミノフェン代謝に関与する主な硫酸抱合酵素分子種は SULT1A1 と考えられる。この SULT1A1 には遺伝子多型が存在し、特に *SULT1A1*² には著しい酵素活性の低下が報告されている¹⁵⁾。本研究において、主な消失経路である硫酸抱合酵素の活性が低い新生児を想定したシミュレーションにより、アセトア

ミノフェンの全身クリアランスや薬効に影響する予測結果が示された。このことから、*SULT1A1*² 遺伝子多型の新生児におけるアセトアミノフェン動態への影響を実際に検証していくことに興味もたれる。

グルクロン酸抱合酵素によるアセトアミノフェン代謝について、UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B15 分子種の関与が報告されている¹⁶⁾。Jiang らの報告⁴⁾に基づいて、成人 PBPK モデルにおけるグルクロン酸抱合代謝に対する UGT1A1, UGT1A9, UGT2B15 の寄与率をそれぞれ 30%, 30%, 40% と設定した。UGT1A6 は *in vitro* キネティック試験より、グルクロン酸抱合反応の V_{max}/K_m 値が低いことが報告されている¹⁷⁾。また成人において、臨床用量である 1000 mg（体重 70 kg として約 14.3 mg/kg）投与後のアセトアミノフェン動態における UGT1A6 の遺伝子多型の影響はわずかであった¹⁸⁾。そのため、本研究では臨床での UGT1A6 の寄与は低いと判断し、今回の PBPK モデルには組み込まれていない。UGT1A1 によるグルクロン酸抱合酵素活性の低下が原因として考えられている疾患として、Crigler-Najjar 症候群 type I および type II、そして Gilbert 症候群がある。通常、UGT1A1 は胎児期には発現していないが、生後 3-6 ヶ月齢の頃までに、おおそ成人レベルの酵素活性を示すことが報告されている¹⁹⁾。この報告により、アセトアミノフェンの消失に対する UGT1A1 の寄与は、幼児期以降に徐々に増加することが考えられる。しかしながら、成人においても UGT1A1 代謝の寄与は全身クリアランスの 10% 程度であるため、これら疾患によるアセトアミノフェン動態への影響はわずかなものと考えられる。成人の Gilbert 症

候群において、アセトアミノフェン投与後2時間までのグルクロン酸抱合体代謝能（グルクロン酸抱合体 AUC/未変化体 AUC の比）は30%程度低下するが、アセトアミノフェンのクリアランスや半減期には健康成人と差が認められていない²⁰⁾。また Crigler-Najjar 症候群 type I である7ヶ月齢の日本人女児にアセトアミノフェンを経口投与したところ、グルクロン酸抱合体代謝能が対照群と差がなかった症例の報告もある¹¹⁾。

構築した PBPK モデルの臨床活用の一案として、アセトアミノフェン過量投与時の血中濃度推移予測を試みた。過量投与時の解毒方法として、小児科当直医マニュアルには、摂取時間が明らか場合は、4時間後、8時間後のアセトアミノフェン血中濃度を測定し、Rumack-Matthew のノモグラムから N-アセチルシステインの投与を判断することが推奨されている。しかしながら、実際の臨床現場において血中濃度が測定できない場合も考えられる。そういった場合の代替案として、患者情報や投薬情報に基づいた PBPK モデルによる血中濃度の予測値が利用できる可能性を示した。アセトアミノフェン過量投与後の血中濃度が報告される場合もあるため、これらの値を用いてモデルの妥当性の評価を継続的に行うことにより、過量投与時に対するモデル精度の検証と改善が可能となる。

今回の PBPK-PD 統合モデルの構築において使用した Allegaert らによる PK-PD モデルでは、新生児におけるペインスコアを薬効の指標としている⁶⁾。新生児は、体の大きさの変化に加え、著しい発達変化が起こる複雑な集団であり、薬効反応は成人とは異なる可能性もある。近年では、小児で観察されている薬物動態における発達変化²¹⁾は少しずつ体系化されてきているが、薬効反応における発達変化は未だに不明な点が多い²²⁾。そのため、この PD モデルが新生児以外の年齢層において薬効予測に使用できるかは今後の検討を要する。

PBPK-PD モデルは、新生児特有の発育に関連した形態・発達変化、さらに病態や遺伝子多型に起因する患者特有の機能変化に基づいて、薬の血中濃度や効果を定量的に予測することを可能にする。また、継続的なモデルの妥当性評価および最適化を続けていくことで、PBPK モデルの改善につながる。今後、複雑な生理学的背景をもつ患者の用量設定・投与計画、そして事後の予測性に対する検証や事象のメカニズム解釈への活用に期待が寄せられる。また年齢に伴う薬効に対する発達変化は、今後の課題の一つである。

謝辞

本検討に際し、有益なご助言をいただきました伊藤進先生（香川大学医学部小児科）、山田孝明先生（九州大学病院薬剤部/シンシナティ小児医療センター臨床薬理部門）、竹内正宣先生（横浜市立大学附属病院小児科）、尾山将樹先生（神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部）に感謝いたします。

引用文献

- 1) Leong R, Vieira ML, Zhao P, et al. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 926-931.
- 2) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A. Resurgence in the use of physiologically based pharmacokinetic models in pediatric clinical pharmacology: parallel shift in incorporating the knowledge of biological elements and increased applicability to drug development and clinical practice. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 291-301.
- 3) Ji P, Wang Y, Liz. Regulatory review of acetaminophen clinical pharmacology in young pediatric patients. *J Pharm Sci* 2012; 101: 4383-4389.
- 4) Jiang XL, Zhao P, Barrett JS, Lesko LJ, Schmidt S. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict acetaminophen metabolism and pharmacokinetics in children. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013; 2: e80.
- 5) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 931-956.
- 6) Allegaert K, Naulaers G, Vanhaesebrouck S, Anderson BJ. The paracetamol concentration-effect relation in neonates. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 45-50.
- 7) Anderson BJ, Holford NH. Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 222-237.
- 8) Pediatric Populations: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm082185.htm>
- 9) Zuppa AF, Hammer GB, Barrett JS, et al. Safety and population pharmacokinetic analysis of intravenous acetaminophen in neonates, infants, children, and adolescents with pain or Fever. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16: 246-261.
- 10) Mooij MG, Van Duiju E, Kmibbe CAJ, et al. Successful Use of [(14)C]Paracetamol Microdosing to Elucidate Developmental Changes in Drug Metabolism. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 1185-1195.
- 11) 李海喆. 高速液体クロマトグラフィーによる acetaminophen の抱合能の生後発達と pharmacokinetics およびその病態生理に関する研究. *名市大医誌* 1978; 29: 342-364.
- 12) Beringer RM, Thompson JP, Parry S, Stoddart PA.

- Intravenous paracetamol overdose: two case reports and a change to national treatment guidelines. *Arch Dis Child* 2011; 96: 307-308.
- 13) Hines RN. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: impact on disposition in neonates and young children. *Int J Pharm* 2013; 452: 3-7.
 - 14) Riches Z, Stanley EL, Bloomer JC, Coughtrie MW. Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferases (SULTs) in human tissues: the SULT "pie". *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 2255-2261.
 - 15) Ung D, Nagar S. Variable sulfation of dietary polyphenols by recombinant human sulfotransferase (SULT) 1A1 genetic variants and SULT1E1. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 740-746.
 - 16) Mutlib AE, Gooseu TC, Bauman JN, Williams JA, Kulkarmi S, Kostrubsky S. Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 701-709.
 - 17) Court MH, Duan SX, vonMoltke LL, et al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 998-1006.
 - 18) Navarro SL, Chen Y, LiL, et al. UGT1A6 and UGT2B15 polymorphisms and acetaminophen conjugation in response to a randomized, controlled diet of select fruits and vegetables. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1650-1657.
 - 19) Burchell B, Coughtrie M, Jackson M, et al. Development of human liver UDP-glucuronosyltransferases. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13: 70-77.
 - 20) de Morais SM, Uetrecht JP, Wells PG. Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102: 577-586.
 - 21) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-1167.
 - 22) Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 223-233.

小児医療情報収集基盤を用いた臨床研究の可能性 — チアマゾール処方患者に対する観察研究 —

加藤 省吾¹⁾, 森川 和彦^{2,1)}, 中野 孝介¹⁾, 小笠原 尚久¹⁾,
三井 誠二¹⁾, 栗山 猛^{3,4)}, 矢作 尚久^{5,1)}

- 1) 国立成育医療研究センター 臨床研究センター データ管理部データ科学室,
- 2) 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター,
- 3) 国立成育医療研究センター 臨床研究センター 開発推進部ネットワーク推進室,
- 4) 国立成育医療研究センター 薬剤部, 5) 慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科

Utilization of the Clinical Data Management System for Clinical Research
Observation Study for Patients prescribed with Thiamazole

Shogo Kato¹⁾, Yoshihiko Morikawa^{2,1)}, Kosuke Nakano¹⁾, Takahisa Ogasawara¹⁾,
Seiji Mitsui¹⁾, Takeshi Kuriyama^{3,4)}, Naohisa Yahagi^{5,1)}

- 1) Division of Data Science and System Strategy, Clinical Research Center,
National Center for Child Health and Development,
- 2) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center,
- 3) Division of Network Promotion, Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development,
- 4) Department of Pharmaceuticals, National Center for Child Health and Development,
- 5) Graduate School of Media and Governance, Keio University

要旨

小児領域の医薬品開発は遅れており、小児用として承認されている医薬品は少ない。成人用に承認された医薬品を小児に対して使用する「適応外使用」が国内外で広く行われており、その使用実態は明らかになっていない。

成育医療研究センターでは、小児医療情報収集基盤として、全国の小児医療機関等から小児における副作用情報や投与量情報などを一元的に収集・分析・評価する体制の整備を進めてきた。

チアマゾールは、添付文書に重篤な副作用として無顆粒球症が記載されており、投与開始から2ヶ月までは2週に1回、それ以降も定期的な血液検査が推奨されている。小児医療情報収集基盤で収集されたデータによる医薬品の使用実態の調査として、チアマゾールを対象として試みた。

2016年3月～2017年2月に小児医療情報収集基盤の連携8施設で、20歳未満でチアマゾールを新規処方された患者を対象とした。観察期間はチアマゾール初回投与開始日から最終投与終了日までとした。観察項目は白血球に関する血液検査結果（白血球数、好中球数、好中球（白血球分画）、分葉核球割合）、および甲状腺機能に関する血液検査結果（甲状腺刺激ホルモン、TSHレセプター抗体、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン）とし、評価項目は白血球に関する血液検査実施率とした。血液検査実施の判断基準は、白血球数、好中球数、好中球（白血球分画）、分葉核球割合、に関する検査結果情報の有無を用いた。

対象期間中のチアマゾールを20歳未満で新規処方された患者数は69名（女性85.5%、平均年齢12.6歳、SD4.2歳）だった。観察期間（中央値173日、25%tile 103日、75%tile 343日）中に血液検査を実施した患者数は68名であり、実施率は98.6%だった。初回投与2ヶ月以内の血液検査実施率は87.0%（60名）、同複数回実施率は53.6%（37名）、初回投与1ヶ月以内の血液検査複数回実施率は36.2%（25名）、および投与開始1ヶ月以降2ヶ月以内の血液検査複数回実施率は14.5%（10名）だった。

新規処方患者のうち、チアマゾール処方対象疾患の新規発症患者数は12名（女性83.3%、平均年齢9.8歳、SD5.5歳）だった。観察期間（中央値115日、25%tile 100.8日、75%tile 289.8日）中の血液検査実施率、初回投与2ヶ月以内の血液検査実施率、同複数回実施率、初回投与1ヶ月以内の血液検査複数回実施率はいずれも100%（12名）だった。初回投与1ヶ月以降2ヶ月以内の血液検査複数回実施率、初回当初2ヶ月まで2週ごとの血液検査実施率は50.0%（6名）だった。

小児医療情報収集基盤で収集されたデータを用いて、医薬品の処方後のフォローアップの実態を明らかにすることができた。有害事象の発生状況なども考慮する必要があるが、小児医療機関における管理状況の実態は必ずしも添付文書記載通りではなく、適正使用に向け添付文書の内容を再考して必要性のあることが示唆された。また、各データ種はコード

化され患者単位で時系列に整理可能であり、様々な観察研究に活用できる可能性が確認できた。今後は、患者単位で時系列に詳細な観察を行い添付文書上頻度不明な白血球検査値異常の発生率等を調査していくとともに、他の医薬品も対象にして調査を実施していく予定である。

緒言

小児医療においては、安全性・有効性の評価の難しさ、治験実施の難しさ、マーケット規模の難しさが医薬品開発の障壁となり、小児用として承認されている医薬品は少ない。成人用に承認された医薬品を、添付文書の効能・効果や用法・用量に基づかないで処方する「適応外使用¹⁾」が国内外で広く行われており^{2~4)}、特に国内では多いという報告もある^{5~7)}。成人用量に基づいて体重等から換算し、錠剤を“粉碎”するなどの剤形変更が行われているが、使用実態は明らかになっていない⁸⁾。複数の剤形が存在する場合には、服用コンプライアンスの確認や剤形選択も重要となる⁹⁾。薬機法上の小児適応はないが医療保険において償還の対象となっている医薬品では、副作用による健康被害が発生しても救済を受けることができない事態が発生しうる¹⁰⁾。

国立成育医療研究センターでは、小児医療情報収集基盤として、全国の小児医療機関等から小児における副作用情報や投与量情報などを一元的に収集・分析・評価する体制の整備を進めてきた^{11,12)}。協力医療機関より、電子カルテシステムから検査情報、病名情報、処方情報、注射情報を、問診システムから問診情報を収集している。平成29年3月31日時点で、病院11施設、クリニック37施設が参加するネットワークを構築しており、電子カルテデータ約25万人、問診データ約1.3万人分の情報を蓄積して利活用可能な状況である¹³⁾。副作用の定義は複数存在するが、本研究では有害事象のうち医薬品との因果関係が否定できないもの¹⁴⁾、という意味で用いる。小児医療情報収集基盤を用いて、医薬品の処方実態、副作用の発生状況、処方時の管理状況など、様々な観察研究を実施できると期待される。

抗甲状腺剤であるチアマゾールは、重篤な副作用として無顆粒球症が知られており^{15~18)}、処方開始から2ヶ月までは2週に1回、それ以降も定期的な血液検査が推奨されている。小児医療情報収集基盤で収集されたデータによる医薬品の使用実態の調査として、チアマゾールを対象として試みた。

対象と方法

・研究デザイン

本研究は、小児医療情報収集基盤の連携8施設を対象とした多施設後方視的観察研究である。

研究の実施にあたり、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得た[受付番号:913]。研究に対するインフォームドコンセントの手続きは、全施設において、研究実施の公開と拒否機会の付与により行なった。

・データベース

2017年3月31日時点で、小児医療情報収集基盤に蓄積されているデータを抽出して用いた。

・対象と調査項目

2016年3月～2017年2月に小児医療情報収集基盤の連携8施設で、チアマゾールを20歳未満で新規処方された患者を対象（以下、「新規処方患者」）とした。新規処方患者の判断基準は、“過去2ヶ月、かつ初回処方日数”以上、または“初回処方日数の2倍、または各患者の最大処方日数”以上チアマゾールが未投与とした。新規処方患者の判断基準の設定理由として、外来間隔が最大2ヶ月程度であることをベースとして、数日の誤差を吸収するため初回処方日数を条件に付記した。また、データ収集開始日が後述する観察期間の開始日と近いいため、過去の未投与期間に寄らず処方日数から判断できる基準を併用した。

新規処方患者のうち、チアマゾール処方対象疾患の新規発症患者（以下、「新規発症患者」）については、追加調査を実施した。新規発症患者の判断基準は、チアマゾール初回処方期間が2週間以内、かつチアマゾール初回投与前後2ヶ月以内にバセドウ病（ICD10におけるE5.0「びまん性甲状腺腫を伴う甲状腺中毒症」）の保険病名開始、かつチアマゾール初回投与時に甲状腺機能に関する血液検査の検査値異常がある、を用いた。新規発症患者の判断基準の設定理由として、当該医療機関において処方対象疾患の診断がなされていること（保険病名開始、および検査値異常）、有害事象を確認するため短い処方期間から開始していること、を考慮した。保険病名については、前後に幅を持たせた。

観察期間は各患者の処方データから設定し、チアマゾール初回投与開始日から最終投与終了日までとした。データ上は処方されていない期間が認められる場合でも観察期間を分割せずに統合し、1患者に対して1つの観察期間を設定した。

観察項目は患者背景（性別、年齢情報）、チアマゾール処方情報、白血球に関する血液検査結果（白血球数、好中球数、好中球（白血球分画）、分葉核球割合）、および甲状腺機能に関する血液検査結果（甲状腺刺激ホルモン、TSHレセプター抗体、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン）とした。

甲状腺機能に関する血液検査の検査値異常の判断基準は、JCOGの定義¹⁹⁾を参考に、甲状腺刺激ホルモン $< 0.5 \mu\text{IU/mL}$ 、TSHレセプター抗体 $> 1.0\text{IU/L}$ 、遊離トリヨードサイロニン $> 4.1\text{pg/ml}$ 、遊離サイロキシン $> 1.7\text{ng/dl}$ を用いた。

・評価項目

評価項目はチアマゾール投与開始後1ヶ月、2ヶ月、および観察期間中の管理状況（血液検査実施率）とした。新規発症患者については、チアマゾール投与開始2ヶ月以内2週ごとの血液検査実施率、を加えた。

血液検査実施の判断基準は、白血球数、好中球数、好中球（白血球分画）、分葉核球割合、に関する検査結果情報の有無を用いた。

結果

・患者背景

新規処方患者に対する調査結果のまとめを表1に、新規発症患者に対する調査結果のまとめを表2に示す。

表1. 新規処方患者に対する調査結果

	調査期間中にチアマゾールを処方された患者	① 観察期間中に血液検査値を持つ患者	② 初回投与2ヶ月以内に血液検査値を持つ患者	③ 初回投与2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者	④ 初回投与1ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者	⑤ 初回投与1ヶ月以降2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者
該当数	69	68	60	37	25	10
実施率	—	98.6%	87.0%	53.6%	36.2%	14.5%

新規処方患者 69 名に対して、観察期間中に白血球検査値を持つ患者、チアマゾール初回投与 2ヶ月以内に白血球に関する血液検査値を持つ患者、初回投与 2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者、初回投与 1ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者、初回投与1ヶ月以降 2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者、の該当数および実施率。

表2. 新規発症患者に対する調査結果

	調査期間中にチアマゾールを処方された患者	① 観察期間中に血液検査値を持つ患者	② 初回投与2ヶ月以内に血液検査値を持つ患者	③ 初回投与2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者	④ 初回投与1ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者	⑤ 初回投与1ヶ月以降2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者	⑥ 初回投与2ヶ月まで2週ごとに血液検査値を持つ患者
該当数	12	12	12	12	12	6	6
実施率	—	100%	100%	100%	100%	50.0%	50.0%

新規発症患者 12 名に対して、観察期間中に白血球検査値を持つ患者、チアマゾール初回投与 2ヶ月以内に白血球に関する血液検査値を持つ患者、初回投与 2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者、初回投与 1ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者、初回投与1ヶ月以降 2ヶ月以内に血液検査値を複数回持つ患者、初回投与 2ヶ月まで 2週ごと血液検査値を持つ患者数、の該当数および実施率。

対象期間中の新規処方患者数は69名(女性85.5%,平均年齢12.6歳,標準偏差(SD)4.2歳)だった。観察期間は中央値173日,25%tile 103日,75%tile 343日だった。

対象期間中の新規発症患者数は12名(女性83.3%,平均年齢9.8歳,SD5.5歳)だった。観察期間は中央値115日,25%tile 100.8日,75%tile 289.8日だった。

・新規処方患者の管理状況

表1に示すように,観察期間中に白血球検査値を持つ患者は68名であり,観察期間中の血液検査実施率は98.6%だった。チアマゾール初回投与2ヶ月以内に白血球検査値を持つ患者は60名であり,実施率は87.0%だった。初回投与2ヶ月以内に白血球検査値を複数回持つ患者は37名であり,実施率は53.6%だった。初回投与1ヶ月以内に白血球検査値を複数回持つ患者は25名であり,実施率は36.2%だった。初回投与1ヶ月以降2ヶ月以内に白血球検査値を複数回持つ患者は10名であり,実施率は14.5%だった。

・新規発症患者の管理状況

表2に示すように,観察期間中に白血球検査値を持つ患者は12名であり,観察期間中の血液検査実施率は100%だった。チアマゾール初回投与2ヶ月以内に白血球検査値を持つ患者は12名であり,実施率は100%だった。初回投与2ヶ月以内に白血球検査値を複数回持つ患者は12名であり,実施率は100%だった。初回投与1ヶ月以内に白血球検査値を複数回持つ患者は12名であり,実施率は100%だった。初回投与1ヶ月以降2ヶ月以内に白血球検査値を複数回持つ患者は6名であり,実施率は50.0%だった。

投与開始2ヶ月まで2週ごとに血液検査値を持つ患者は6名であり,実施率は50.0%だった。

考察

・管理状況の評価

観察期間中の血液検査実施率について,投与開始1ヶ月以内,2ヶ月以内,1ヶ月以降2ヶ月以内の各期間で,回数を考慮してデータから算出できた。これまで不明であったチアマゾール処方時の管理状況を明らかにした。

新規処方患者に対する管理状況の実態としては,観察期間中や初回投与2ヶ月以内の血液検査実施率は85%以上だったのに対し,複数回の実施率は低くなり初回投与1ヶ月以内では36.2%,1ヶ月以降2ヶ月以内では14.5%にとどまった。

新規発症患者に対する管理状況の実態としては,初回投与1ヶ月以内では複数回の血液検査実施率が100%だったのに対し,投与開始1ヶ月以降2ヶ月以内では複数回の血液検査実施率は50.0%だった。添付文書に記載されている

投与開始2ヶ月まで2週ごとの血液検査実施率は50.0%だった。有害事象の発生状況なども考慮する必要があるが,小児医療機関における管理状況の実態は必ずしも添付文書記載通りではなく,適正使用に向け添付文書の内容を再考していく必要性のあることが示唆された。

・展開可能性

チアマゾール処方患者に対する観察研究として,対象患者は処方データと病名データから定義した。観察期間は,患者ごとに処方データから定義した。評価項目は,検査データから定義して患者ごとにフラグ付けし,フラグを持つ患者の割合から定義した。

小児医療情報収集基盤で収集している,症状,検査,病名,処方,注射に関する情報は全て時系列情報を保持しており,コード管理された状態で利用可能である。これらの情報を用いて,各種観察研究を実施できる可能性が実証されたといえる。

Limitation

データベースを用いる研究に共通して,データとして存在する情報以外は基本的に不明であり,前後の経過が不明である。チアマゾールによる無顆粒球症は主に投与開始後2ヶ月以内に発現するとされている^{15~18)}が,今回の調査では各施設のデータ収集開始日が観察期間と十分に離れていなかったため,新規処方患者や新規発症患者を特定するため処方日数や病名開始日を考慮するなど,工夫を要した。

データベースを用いる研究の場合,有害事象などの定義についての妥当性を評価するバリデーションスタディを経て実施される^{20,21)}。今回の調査ではバリデーションスタディを実施していないため,管理状況を過大評価・過小評価している可能性がある。

データベースを用いる研究においては,データの品質確保が重要である^{21,22)}。小児医療情報収集基盤においては,各種標準コードによる管理下で,解析可能なデータを収集している。発生源のデータと収集データが一致するかを確認するデータバリデーションについては,2017年度より開始している。

結論

小児医療情報収集基盤により,協力施設から自動転送されたデータを用いて,医薬品の処方後のフォローアップの実態を明らかにする観察研究を実施できた。有害事象の発生状況なども考慮する必要があるが,小児医療機関における管理状況の実態は必ずしも添付文書の記載通りではなく,適正使用に向け添付文書の内容を再考していく必要性のあることが示唆された。

各データ種はコード化され患者単位で時系列に整理可能であり,医薬品の管理状況や有害事象・有効性評価など,様々な観察研究に活用できる可能性が確認できた。

小児医療情報収集基盤では,データバリデーションを2017年度より開始しており,継続的なデータの品質管理を

行っていく予定である。今後は、データの品質管理がされている状況下で、患者単位で時系列に詳細な観察を行うとともに、他の医薬品も対象にして調査を実施していく予定である。

謝辞

本研究の実施にあたり、本研究にご参加いただいた患者・家族のみなさまより貴重なデータを賜りました。また、小児医療情報収集基盤にご参画いただいている協力施設の医療者のみなさまには、日々の臨床を通じて多大なご支援を賜りました。

本研究のベースとなる小児医療情報収集基盤の整備を進めるにあたり、協力医療機関、国立成育医療研究センター、および関係省庁をはじめとする多くの関係者のみなさまより多大なご支援を賜りました。

この場をお借りして謝意を表します。

文献

- 1) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態と医薬品添付文書解析. 厚生省医薬安全総合事業平成11年度研究報告書1999; pp. 52-59.
- 2) Yamashita YM, J., Gazarian, M., Kling, S., et al. The Use of Unlicensed/Off-label Medicines in Pediatrics. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2012; 55: 506-510.
- 3) Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, et al. American Academy of Pediatrics Committee on D. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014; 133: 563-567.
- 4) Corny J, Lebal D, Bailey B, Bussieres JF. : Unlicensed and O -Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 316-328.
- 5) 小嶋純. 小児に求められる薬のカたち わが国における小児剤形の現状と課題. *薬局* 2013; 64: 2607-2611.
- 6) 小村誠. 小児における薬物治療 小児用剤形の問題点と今後の展望. *調剤と情報* 2014; 20: 158-160.
- 7) 富家俊弥. 小児用製剤の現状と問題点. *小児科臨床* 2015; 68: 531-536.
- 8) 越前宏俊. 小児薬物療法のエビデンスと実践 小児の生理と薬物動態. *月間薬事* 2012; 54: 213-218.
- 9) 下川健一, 板橋和子, 山崎紀子, 日野文男, 石井文由. 小児用製剤の服用改善に関する調査. *医療薬学* 2009; 35: 662-668.
- 10) 中川雅生, 紀平哲也. 医薬品の薬事法上の小児適応と健康保険適用. *日本小児循環器学会誌* 2013; 29: 109-117.
- 11) 加藤省吾, 矢作尚久. 薬学的視座からのDWH活用の実際と有用性を説く. *新医療* 2016; 43: 41-44.
- 12) 加藤省吾. 小児と薬情報収集ネットワーク整備事業. 国立成育医療研究センターだより 2018; 10.
- 13) 加藤省吾. 小児医療情報収集システムの整備について. *小児科医会総会フォーラム抄録集* 2018; 29.
- 14) Group JCO. JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン ver.2.0. 2009.
- 15) あすか製薬株式会社. メルカゾール[®]錠5mg. 添付文書 2015年10月(改訂第19版).
- 16) あすか製薬株式会社. メルカゾール[®]錠5mg. 医薬品インタビューフォーム 2015年10月(改訂第11版).
- 17) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症, 好中球減少症) 2007年6月.
- 18) 中外製薬株式会社. メルカゾール[®]安全性情報 無顆粒球症について 2014年7月.
- 19) JCOG. JCOG 共用基準範囲一覧 2014年12月.
- 20) 速独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 病院情報システムデータを利用したバリデーションスタディ報告書 平成26年12月. [<https://www.pmda.go.jp/files/000204444.pdf> (accessed 2018-12-24)].
- 21) 石黒智恵子, 竹内由則, 山田香織, 駒峰真希, 宇山佳明. MIHRR Project で得られた成果と今後の展望. *薬剤疫学* 2015; 20: 3-13.
- 22) 高橋史峰. 電子診療情報データベース(MID-NET)プロジェクトの現状と課題. *レギュラトリーサイエンス学会誌* 2015; 5: 235-243.

新生児集中治療室 (NICU) で使用する薬剤の ビリルビン遊離作用の研究

— 第二報：抗微生物薬の文献学的検索 —

新居 広一郎¹⁾, 岡田 仁¹⁾, 伊藤 進¹⁾, 川本 昌平¹⁾, 杉野 政城¹⁾, 近藤 健夫¹⁾,
加藤 育子¹⁾, 小谷野 耕佑²⁾, 西庄 佐恵¹⁾, 安田 真之²⁾, 日下 隆¹⁾
1) 香川大学医学部 小児科, 2) 香川大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター

Study of bilirubin displacement action of drugs used in neonatal intensive care units
— Secondary report: philological research of antimicrobial drugs —

Kohichiroh Nii¹⁾, Hitoshi Okada¹⁾, Susumu Itoh¹⁾, Shohei Kawamoto¹⁾, Masashiro Sugino¹⁾, Takeo Kondo¹⁾,
Ikuko Kato¹⁾, Kosuke Koyano²⁾, Sae Nishisho¹⁾, Saneyuki Yasuda²⁾, Takashi Kusaka¹⁾

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

2) Maternal Perinatal Center, Faculty of Medicine, Kagawa University

要旨

目的：本邦の新生児集中治療室 (NICU) で使用される薬剤のヒト血清アルブミンからのビリルビン遊離作用の有無を明らかにするために、今回は選定した薬剤リスト中の抗微生物薬において、文献、教科書や薬剤の物理化学的性質に基づいたビリルビン遊離作用について調査を行った。

方法：NICU で使用される薬剤リストの中から抗微生物薬に分類されている 38 薬剤を対象とし、教科書、論文による検索及び薬剤の物理化学的性質による検討を行った。

結果：教科書及び論文の記載では、ビリルビン遊離作用の有無について記載のあった薬剤は 38 薬剤中 24 薬剤で、そのうち臨床上有意味なビリルビン遊離作用有りが 2 薬剤で、無しが 17 剤であった。有り無しとの報告が混在は 2 薬剤であった。5 薬剤に関しては判断に十分なデータが無いという記載であった。

薬剤の物理化学的特性からは蛋白結合率 25%未満の薬剤が 9 塩基性薬剤であることが明らかなもの 4 及び高分子タンパク質が 4 薬剤であった。以上の結果により 13 薬剤がビリルビン遊離作用の検討を要することが判明した。

結論：NICU で使用される抗微生物薬のうち 13 薬剤に関してビリルビン遊離作用を明らかにする必要がある。

はじめに

核黄疸は病理学的に大脳基底核の黄染を来す疾患であり、血清アルブミンから遊離したビリルビンが血液・脳関門を透過し脳内に入り、神経細胞の細胞膜に結合し毒性を発揮するものと考えられ、アテトーゼ型脳性麻痺の原因となる。現在本邦では正期産児のビリルビン脳症 (核黄疸) は稀なものとなったが、早産児において報告例が増加している¹⁾。

遊離ビリルビンの高値になる原因の一つとして薬剤の血清アルブミンからのビリルビンの遊離作用があり、それが原因で早産児の核黄疸が増加した歴史的な事実がある²⁾。

そのため、新生児・早産児に使用される薬剤の中でビリルビン遊離作用が不明な薬剤を抽出し、ビリルビン遊離作用を有する薬剤であるか否かを調査することが必要である。

我々はこれまでに薬剤の選定と本邦の添付文書でのその遊離作用と蛋白結合率の記載に関して調査し、報告した³⁾。今回、我々は抗微生物薬において教科書・論文による文献学的検索と薬剤の物理化学的性質からの検討を行った。

方法

NICU で使用される薬剤リスト 113 薬剤の中から抗微生物薬に分類されている 37 薬剤と第 43 回日本小児臨床薬理学会学術集会で指摘のあった ST 合剤を対象とした (抗菌薬 23 薬剤, 抗真菌薬 6 薬剤, 抗ウイルス薬 9 薬剤)。

1. 教科書、論文などによる記載の調査

①教科書による検索：教科書として新生児医学領域の代表的な教科書として Avery's Neonatology. 7th edition (Wolters Kluwer, 2016), Avery's disease of the Newborn. 9th edition (Wolters Kluwer, 2012), Fetal and Neonatal Physiology. 4th edition (Elsevier, 2011) を、小児科領域の代表的な教科書として Nelson text book of the pediatrics. 18th edition (Elsevier, 2007), 小児科学, 第 3 版 (医学書院, 2008) を選択し、薬剤のビリルビン遊離作用に関する記載の検索を行った。②論文による検索：データベースとして PubMed と医学中央雑誌を利用した。検索式のキーワードとして PubMed では「各薬剤の一般名」と「bilirubin」で、医学中央雑誌は「各薬剤の一般名」または「ビリルビン」と「遊離」を含み会議録を除くものとした。これらで抽出された文献の中からビリルビン遊離作用の有無について記載を検索した。

2. 薬剤の物理化学的性質による選定

①薬剤の蛋白結合率は各薬剤の添付文章、インタビューフォーム、文献、化学大辞典の記載を利用し、蛋白結合率

25%未満をビリルビン遊離作用なしとした。②薬剤の構造式を各薬剤の添付文章などから収集し、塩基性薬剤と判断できるものはビリルビン遊離作用なしとした。ポリペプチド、タンパク質製剤はビリルビン遊離作用なしと判定した。

結果

結果を表に示す。

1. 教科書、論文などによる記載の調査

①②薬剤のビリルビン遊離作用の有無について個別に記載している教科書は Avery's Neonatology, 7th edition のみであった⁴⁾。論文などの記載に関しては、11の文献を抽出した⁵⁻¹⁵⁾。記載のあった薬剤は32薬剤中24薬剤で、そのうちビリルビン遊離作用有りがセフトリアキソンナトリウムとスルファメキサザールの2薬剤で、無は15薬剤、セファザリンナトリウムとエリスロマイシンラクチオン酸塩の2薬剤は有と無しとの報告が混在していた。5薬剤に関しては判断に十分なデータは無いという記載であった。

2. 薬剤の物理化学的性質による選定

①蛋白結合率25%未満の薬剤はアンピシリンナトリウム、セフトアジム、ピペラシリンナトリウム、アミカシン、メロペネム水和物、イソニアジド、フルコナゾール、ガンシクロビル及びホスカルネットナトリウム水和物の9薬剤であった。②明らかな塩基性薬剤はエリスロマイシンラクチオン酸塩、アミカシン、ゲンタマイシン硫酸塩及びトブラマイシンの4薬剤であった。ポリペプチド、タンパク質製剤は人免疫グロブリン、パリビズマブ、乾燥抗HBs免疫グロブリン及び組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)の4薬剤であった。

以上の結果により、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、セファザリンナトリウム、エリスロマイシンラクチオン酸塩、パニペネム/ベタミプロン、リファンピシン、リネグリド、アムホテリシンBリポソーム製剤、カスポファンギン酢酸塩、ホスフルコナゾール、ミカファンギンナトリウム、オセルタミビルリン酸、ジドプジン及びラミブジンの13薬剤が*in vitro*でビリルビン遊離作用の検討を行う必要性のある薬剤とした。

考察

薬剤のアルブミンからのビリルビン遊離作用は、その薬剤のアルブミンのビリルビン結合部位に対する親和性やアルブミンに結合することによるビリルビン結合部位への影響などによって生じると考えられている。Robertsonら¹⁵⁾は陽イオン性の薬剤や、炭水化物成分が含まれるもの、ポリペプチドやタンパク質製剤はビリルビン結合能が高くないことを指摘しており、Brodersen¹⁶⁾はビリルビンと血清アルブミンより遊離させる薬物に関して、1) 投与量の少ないホルモン、強心配糖体やループ利尿剤は、アルブミンに結合するモル比が少なく影響はほとんどない、2) アミノ配糖体抗菌薬、抗ヒスタミン剤、一般の麻酔薬やベンゾジアゼピンのような陽イオンに荷電した薬物と、ほとんど電気的に中性の物質は、ビリルビン結合部位に競合的に結合しない、3) sulfonamide は遊離作用が強く、

sulfadiazine は比較的安全である、4) 多くの鎮痛剤と抗炎症剤は強力な遊離作用をもつ、5) 最も強い遊離作用は胆管造影剤に認められる、と指摘している。本検討では、新生児集中治療室(NICU)で使用される薬剤の網羅的な解析のため、文献記載の調査の他、蛋白結合率25%、塩基性(陽イオン性)薬剤、ポリペプチド、タンパク質製剤を除外対象として選定している。エリスロマイシンラクチオン酸塩に関してはインタビューフォームに塩基性薬剤として記載があり、アルブミンに結合しないと考えられるが、文献上は影響のある可能性の報告がある。これは薬物自体の性質ではなく薬物の添加剤などによる影響の可能性もあるが、網羅的なハイリスク薬の選定という本研究の目的のため、調査が必要な薬剤に加えた。

これらの物理化学的な特徴や*in vitro*での検討は主に Brodersen⁵⁾や Robertosonら¹⁵⁾が集約して報告している。しかし彼らの1991年の報告以来、新規薬剤の報告は乏しい。今回選定された抗微生物薬で、ビリルビン遊離作用が不明であった薬剤はその多くが1990年以降に発売された薬剤である。各薬剤の国際誕生日を記載し表に示す。このことから、その時期以降に発売された薬剤のほとんどが、ビリルビン遊離作用の詳細な検討がなされないまま新生児医療において用いられていることが推測される。これは同時に、そのような新規薬剤を用いることで医師が関知しない範囲で新生児を高遊離ビリルビン血症に曝しているリスクがあることが示唆される。

日本国内において早産児の低血中総ビリルビン血症による慢性ビリルビン脳症の存在は現在大きなトピックとなっており¹⁾、その診断の難しさから、診断のついていない患児が多数存在する可能性が示唆されている¹⁷⁾。そのため新生児医療で使用薬剤のアルブミンからのビリルビン遊離作用の有無に関しては、十分に検討する必要性がある。

今後の検討として、ビリルビン遊離作用の有無が不明であった13薬剤に関しては*in vitro*でのペルオキシダーゼ法や赤血球膜結合ビリルビンを用いたビリルビン遊離作用の検討を行う予定である。また、薬剤との関連で見逃され易い添加物や造影剤などの診断用物質の検討も同様に必要と考えられる。

これらの検討により、核黄疸発症リスクの低減などの、新生児・早産児におけるより安全な薬物療法が期待できると考えられる。

おわりに

NICUで使用される抗生物質のうち13薬剤に関してビリルビン遊離作用を明らかにする必要がある。

謝辞

本研究はJSPS 科研費JP16K10093の助成を受けたものである。

表 NICU で使用される抗微生物薬の一覧とビリルビン遊離作用についてのまとめ

一般名	遊離作用*	文献**	蛋白結合<25%	塩基性薬剤	高分子薬剤	国際誕生日
アンピシリンナトリウム	○	B, C	○			不明
スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	■	C				1983
セファゾリンナトリウム	■	A, B, C				不明
セフトリアキソンナトリウム水和物	●	A				1982
セフォタキシムナトリウム	○	B, C				1979
セフトアジウム水和物	○	B	○			1983
ピペラシリンナトリウム	○	B	○			1979
クリンダマイシンリン酸エステル	○	B				1972
エリスロマイシンラクトビオン酸塩	■	A, B		○		不明
アミカシン硫酸塩	○	B	○	○		不明
ゲンタマイシン硫酸塩	○	B		○		不明
トブラマイシン	○	B		○		不明
イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム	○	B				1984
パニペネム・ベタミプロン	■					1993
メロペネム水和物	○	C	○			1994
リファンピシン	■	C				1968
イソニアジド	○	B	○			不明
バンコマイシン塩酸塩	○	B				1954
テイコプラニン	○	B				1986
リネゾリド	■	C				2000
クロラムフェニコール	○	B				不明
人免疫グロブリン	○				○	
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	●	A				不明
アムホテリシン B	○	B				1958
アムホテリシン B リボソーム製剤	■					1990
カスポファンギン酢酸塩	■					2000
フルコナゾール	○		○			1988
ホスフルコナゾール	■					2003
ミカファンギンナトリウム	■					2002
アシクロビル	○	B				1981
ガンシクロビル	○	C	○			1988
ホスカルネットナトリウム水和物	○		○			1989
オセルタミビルリン酸塩	■					1999
ジドブジン	■					1987
ラミブジン	■					1995
パリビズマブ	○				○	1998
乾燥抗H B s 免疫グロブリン	○				○	2001
組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)	○				○	不明

* 本検討における総合判断として, ■, 調査が必要な薬品;

○, 臨床上遊離作用がない薬品; ●, 臨床上遊離作用がある薬品

** A, 臨床上遊離作用がある; B, 臨床上遊離作用がない薬品; C, 意見が分かれるもしくは検討が不十分

引用文献

- 1) 中村 肇, 森岡 一朗, 米谷 昌彦, 船戸 正久, 荒井 洋. 日本未熟児新生児学会雑誌 2014; 26: 57-66.
- 2) Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 1956; 18: 614-625.
- 3) 新居 広一郎, 岡田 仁, 伊藤 進, 他. 新生児集中治療室 (NICU) で使用する薬剤のビリルビン遊離作用の研究: 添付文書の記載. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2017; 30: 48-52.
- 4) Maisels MJ, Watchko JF. Jaundice. MacDonalld MG, Seshia MK. (ed) Avery's

- Neonatology : Pathophysiology and management of the newborn. 7th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2016.
- 5) Brodersen R. Free bilirubin in blood plasma of newborn: effect of albumin, fatty acids, pH, displacing drugs, and phototherapy. Stern L, Oh W, Friis-Hansen B. (ed) Intensive care of the newborn, Vol. 2. New York: Masson Publishing USA, 1978: 331-345.
 - 6) Funato M, Lee Y, Onishi S, Cashore WJ. Influence of drugs on albumin and bilirubin interaction. Acta Paediatr Jpn. 1989; 31: 35-44.
 - 7) Gulian JM, Dalmaso C, Pontier F, Gonard V. Displacement effect of ceftriaxone on bilirubin bound to human serum albumin. Chemotherapy 1986; 32: 399-403.
 - 8) Fink S, Karp W, Robertson A. Ceftriaxone effect on bilirubin-albumin binding. Pediatrics 1987; 80: 873-875.
 - 9) Gulian JM, Gonard V, Dalmaso C, Palix C. Bilirubin displacement by ceftriaxone in neonates: evaluation by determination of 'free' bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin. J Antimicrob Chemother 1987; 19: 823-829.
 - 10) Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH. Management of hyperbilirubinemia in 20 patients with Crigler-Najjar disease. Eur J Pediatr 2006; 165: 306-319.
 - 11) Prandota J, Tillement JP, d'Athis P, Campos H, Barre J. Binding of erythromycin base to human plasma proteins. J Int Med Res 1980; 8 (Suppl) 2: 1-8.
 - 12) Ballowitz L, Hanefeld F, Schmid F. The influence of various aminoglycoside preparations on bilirubin/albumin binding. J Perinat Med. 1976; 4: 168-183.
 - 13) Stutman HR, Parker KM, Marks MI. Potential of moxalactam and other new antimicrobial agents for bilirubin-albumin displacement in neonates. Pediatrics 1985; 75: 294-298.
 - 14) Sando M1, Sato Y, Iwata S, Akita H, Sunakawa K. In vitro protein binding of teicoplanin to neonatal serum. J Infect Chemother 2004; 10: 280-283.
 - 15) Robertoson A, Karp W, Brodersen R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 1119-1127.
 - 16) Brodersen R. Bilirubin transport in the newborn infant reviewed with relation to kernicterus. J Pediatr 1980; 96: 349-356.
 - 17) 奥村彰久. 早産児の核黄疸. 小児保健研究 2017; 76: 489-492.

出産後に無乳汁分泌だった Aripiprazole 内服母体から出生した 新生児 Aripiprazole 血中濃度の検討

河田 興¹⁾, 黒須 英雄¹⁾, 阿水 利沙¹⁾, 喜田 孝史²⁾, 高倉 賢人³⁾, 沼本 和記⁴⁾

1) 国立病院機構 京都医療センター 小児科, 2) 薬剤部, 3) 産婦人科, 4) 精神科

Neonatal Pharmacokinetics of Aripiprazole: A case of maternal agalactorrhea with hypoprolactinemia

Kou Kawada¹⁾, Hideo Kurosu¹⁾, Risa Asui¹⁾, Takashi Kida²⁾, Kento Takakura³⁾, Kazuki Numoto⁴⁾

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

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

3) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

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

要旨

目的 aripiprazole (APZ) 内服母体からの出生した新生児の APZ 血中濃度を測定し, APZ の新生児の薬物動態を明らかにする。また, APZ 内服母体が出産後に無乳汁分泌だった理由を明らかにする。

方法 母の同意を得て, 出生時の臍帯血と日齢5の新生児血の APZ と活性代謝物 Dehydroaripiprazole (OPC-14857) 血漿濃度を測定した。また, 産褥13日の母の APZ と代謝物の血漿濃度, プロラクチン (PRL) 濃度測定を行った。

結果 APZ と OPC-14857 血漿濃度はそれぞれ, 臍帯血で 12.6, 11.3 ng/mL, 日齢5では 3.5, 9.3 ng/mL, 1 コンパートメント一次速度論での各々の消失半減期は 70.5 時間, 471 時間であった。産褥13日の母体血の APZ と OPC-14857 血漿濃度は 88.2, 110 ng/mL であった。産褥13日の母体血 PRL 濃度は 8.6 ng/mL で妊娠前の女性の基礎値に相当した。

まとめ APZ と活性代謝物の新生児の半減期は成人に比べ軽度延長していた。出産後の母乳無分泌は APZ のドパミン受容体の部分アゴニストとしての効果による低 PRL 血症が理由と考えられた。

はじめに

Aripiprazole (APZ) 内服母体から出生した新生児の APZ 血中濃度測定の報告はほとんどなく, 新生児の薬物動態や消失半減期は今のところ不明である。今回, APZ 内服母体から出生した新生児の APZ 血中濃度を測定する機会を得た。

一般に, 第二世代の抗精神病薬使用では高プロラクチン (PRL) 血症を伴うことが多く, APZ 使用によって, 男女を問わず低 PRL 血症が生ずることが指摘されている¹⁾。また, 抗精神病薬などの高 PRL 血症による不妊に対して, APZ を併用することによって高 PRL 血症が改善する有効性が指摘されている。

今回, APZ 内服母体における APZ の乳汁移行について検討を行う予定であったが, まったく母乳分泌が見られなかった。この様な無乳汁をきたした機会に遭遇し, 薬物の乳汁移行の影響がない状態の新生児の APZ 薬物動態の検討とともに, 産褥13日における褥婦の PRL 値を検討することができたのであわせて報告する。

症例

31歳 1経産 双極性障害合併妊娠の女性。母体は15歳ごろ発症の双極性障害で今回の妊娠以前から APZ を 9mg 内服を継続し, 症状は安定していた。前回出産時には APZ の使用はなく, 母乳栄養を行った。在胎39週2日に 3800g の heavy for dates 児の男児を自然経膈分娩で出産した。産褥5日から妄想などの病状悪化を認め, 泌乳はなく人工栄養で退院した。この間泌乳はなく, 日齢5までは一日8回以上の直接授乳を行い, 日齢5の退院以降も乳房への刺激は日齢13までは継続された。母の病状は悪化し, 産褥13日より APZ 内服量は 24mg へ増量し, ロフラゼパ酸エチルを併用した。産褥29日の1ヶ月健診でも泌乳がなく人工栄養であった。

児の Apgar スコア 8/9 (1分/5分) で, 新生児仮死を認めず。外表奇形は認めず。呼吸障害なし。母児同室管理をした。出生後の新生児薬物離脱症状は認めず。日齢5人工栄養で退院した。日齢29の1ヶ月健診でも人工栄養で児の異常は認めなかった。

方法

母の同意を得て, 臍帯血と日齢5の新生児の APZ と活性代謝物 Dehydroaripiprazole (OPC-14857) 血漿濃度とともに, APZ 増量前の産褥13日の母の APZ と OPC-14857 の血漿濃度, PRL 濃度測定を行った。

新生児の APZ と OPC-14857 について 1 コンパートメント一次速度論での消失半減期を求めた。

採血後遠心分離し, 血漿を -30 度で凍結保存し, 株式

会社新日本科学薬物代謝分析センターで測定した。測定方法はLC/MS/MS法で行った。

結果

APZとOPC-14857血漿濃度はそれぞれ、臍帯血で12.6, 11.3 ng/mL, 新生児の日齢5では3.5, 9.3 ng/mLで、各々の消失半減期は70.5時間, 471時間であった。

産褥13日の母体血APZとOPC-14857血漿濃度はそれぞれ88.2, 110 ng/mLで、PRL濃度は8.6 ng/mLで妊娠前の女性の基礎値に相当した。

考察

APZは、本邦で開発された非定型抗精神病薬の一つである。日本では2006年にエビリファイ®として承認販売された。2012年に「双極性障害における躁症状の改善」2013年に「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」2016年に「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果が追加された。妊娠女性へのAPZ使用経験の蓄積もされてきている。

抗精神病薬の妊娠初期の曝露と大奇形発生のリスクについて調査した研究は少なく、APZに関する十分なデータはない^{2,3)}。本児では明らかな奇形は認めなかった。

APZの胎盤移行率についてはAPZが0.64、活性代謝物のOPC-14857が0.47とする報告⁴⁾と、APZの胎盤移行率が3例の平均で0.56とする報告⁵⁾がある。本症例に関して分娩時の母体血中濃度測定はできていないが、出生時の臍帯血中濃度と胎盤移行率で換算すると出産時の母体APZとOPC-14857の血中濃度はそれぞれ約24, 20 ng/mLと推定される。これら分娩時の母体血中濃度は産褥13日の88.2, 110 ng/mLに比べ低値であった可能性がある。これは妊娠第3三半期の母体APZ濃度が妊娠前に比べ平均52%低下し、出産後に回復する報告⁶⁾に一致する。

APZの乳汁移行率については授乳中の母体へのAPZ投与で乳汁中への移行は限定的であるとする報告⁷⁾と比較的多いとする報告⁸⁾があり、その結論ははっきりしない。今回の症例では母乳分泌が見られず乳汁移行についての検討は実施できなかった。

産褥13日の母体PRL濃度が8.6 ng/mLと吸啜刺激により高PRL濃度をとる母体産褥期より低値であった。今回、乳房への吸啜刺激などにもかかわらずまったく乳汁分泌が見られなかった理由は、APZの効果による低PRL血症と考えられた。APZが投与された患者の44%が低PRL血症とする報告⁹⁾がある。APZはドパミンの部分アゴニストとしての作用を有し、最大で内因性ドパミン活性の約25%の作用を示すとされる¹⁰⁾。ドパミンはPRL抑制因子として知られており、APZがPRL抑制因子として作用し、低PRL血症によって母乳分泌が生じなかったと考えられる。本症例同様にAPZの副作用による無乳汁分泌例の報告¹¹⁾や低PRL血症の関与の可能性を指摘する報告⁸⁾がある。

APZの新生児薬物動態については、無乳汁分泌であったため薬物の乳汁移行がない状態での検討が行えた。母体のAPZ内服量は9 mg/日で、出生時の臍帯血APZと活性代謝物OPC-14857の血中濃度はそれぞれ12.6, 11.3 ng/mLであり、日齢5の新生児血ではそれぞれ3.5, 9.3 ng/mLであった。新生児期のAPZ濃度に関しては、母体内服量が18mg/日で臍帯血96.4 ng/mL、母乳栄養での日齢6の新生児血7.6 ng/mLという報告⁷⁾と母体内服量が18 mg/日で母乳栄養での日齢6の新生児血7.6 ng/mLという別の報告⁸⁾がある。今回、1コンパートメント一次速度論で求めた消失半減期はAPZで70.5時間、代謝物のOPC-14857では471時間であった。APZについては成人の半減期60時間¹²⁾に比べ、軽度の延長であった。一方、APZ同様の活性を有する代謝物OPC-14857の半減期は成人では110時間程度とされる¹²⁾が、今回の検討では471時間と延長していた。1コンパートメント一次速度論による半減期の算出では中間代謝物の解析としては不十分であるものの、活性代謝物が比較的長期に新生児に残存していることが示されたことになる。図¹²⁾に示すようにAPZとOPC-14857がCYP2D6およびCYP3A4で代謝され、CYP2D6が新生児期には比較的出現が少なく、CYP3A4も少ないもののCYP3A7で代償されていることを考慮すると比較的妥当な結果と考えられた。

今回の結果からは、母体でAPZ使用の際に胎盤移行率と児での活性代謝物の消失半減期延長を考慮すると、児で新生児離脱症状は生じにくいことが示された。また、APZのドパミン受容体の部分アゴニストとしての効果で母体における低PRL血症性乳汁分泌不全が生ずることがあることが明らかとなった。今後、乳汁分泌がある際の母乳栄養児での薬剤の乳汁移行については検討が必要である。

文献

- 1) Nagamine T. What does antipsychotic-associated hypoprolactinemia mean in patients with chronic schizophrenia? *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics* 2011; 2: 43-44.
- 2) Bellet F, Beyens MN, Bernard N, Beghin D, Elefant E, Vial T. Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 368-380.
- 3) Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 315-320.
- 4) Nguyen T, Teoh S, Hackett LP, Ilett K. Placental transfer of aripiprazole. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 500-501.

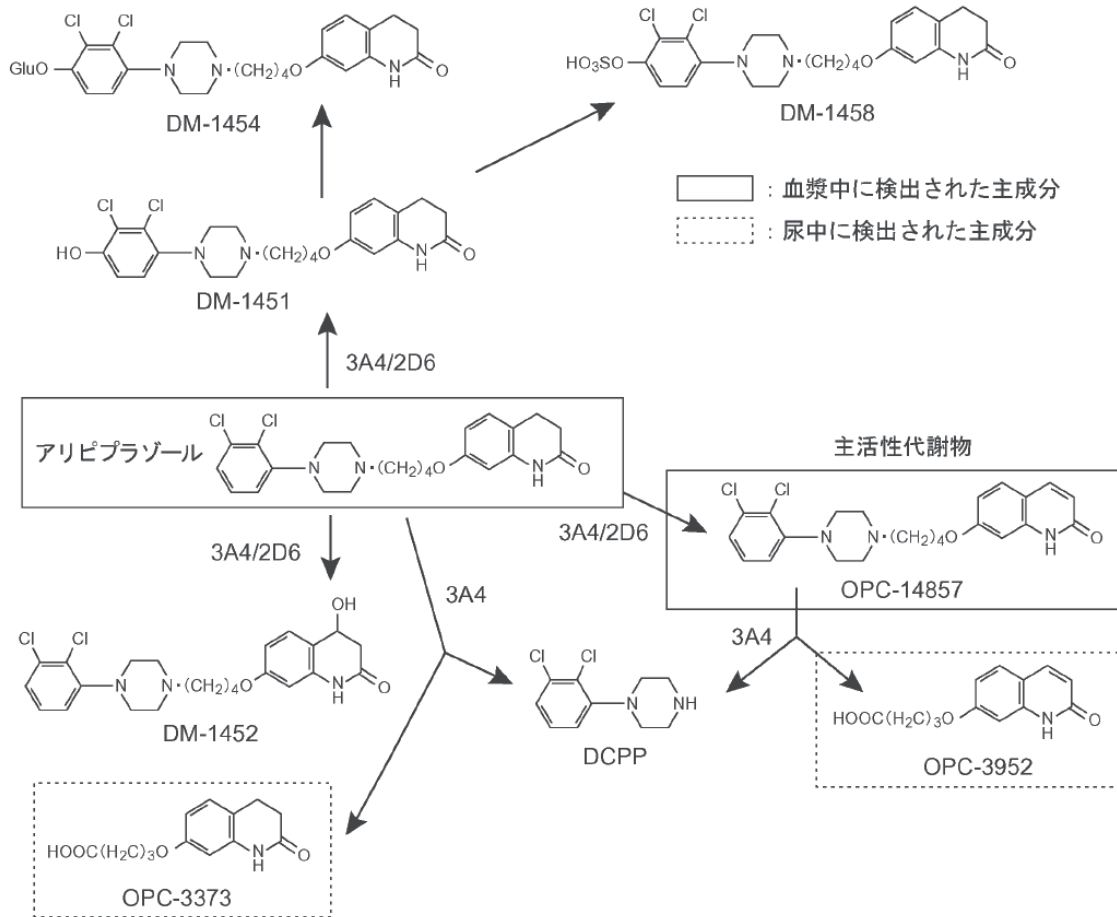


図 ヒトにおけるアリピプラゾールの主な代謝経路¹²⁾

アリピプラゾールは CYP3A4 と CYP2D6 によって脱水素化と水酸化を受け、CYP3A4 によって N-脱アルキル化を受ける

- 5) Windhager E, Kim SW, Saria A, Zaumer K, Amminger PG, Klier CM. Perinatal use of aripiprazole: plasma levels, placental transfer, and child outcome in 3 new cases. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 637-641.
- 6) Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 477-484.
- 7) Watanabe N, Kasahara M, Sugibayashi R, et al. Perinatal use of aripiprazole: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 377-379.
- 8) Nordeng H, Gjerdalen G, Brede WR, Michelsen LS, Spigset O. Transfer of aripiprazole to breast milk: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 272-275.
- 9) Sogawa R, Shimomura Y, Minami C, et al. Aripiprazole-Associated Hypoprolactinemia in the Clinical Setting. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 385-387.
- 10) Keck PE Jr, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 655-662.
- 11) Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord* 2006; 8: 299-300.
- 12) エビリファイ®インタビューフォーム 2018年6月改訂 (第22版)

トスフロキサシン小児用製剤市販後の当科におけるフルオロキノロン薬耐性菌の頻度

坂田 宏
旭川厚生病院 小児科

Change of frequency in fluoroquinolone-resistant strains
from clinical specimens after marketing Tosufloxacin granules for children

Hiroshi Sakata
Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

要旨

2010年に国内で最初の小児用フルオロキノロン薬であるトスフロキサシン (TFLX) が市販された。フルオロキノロン薬の耐性株が増加していないかを調査した。2010年から2017年までに旭川厚生病院小児科を受診した小児の臨床材料から分離された菌株における薬剤感受性について、フルオロキノロン薬の代表としてレボフロキサシン (LVFX) を用いて検討した。耐性の指標には、気道と皮膚の検体から分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA)、気道の検体から分離されたA群溶血性連鎖球菌 (GAS)、肺炎球菌、インフルエンザ菌、尿から分離された大腸菌を用いた。2010～2013年、2014年～2017年にわけて耐性株の検出率を比較したが、有意差は得られなかった。しかし、数は少ないが、2013年以降LVFXに耐性のGAS、肺炎球菌、インフルエンザ菌が出現しており、今後注意が必要である。

諸言

抗菌薬は、細菌感染症の治療には欠かせない薬剤であるが、不適切な投与によって耐性菌が増加するという大きな問題がある。フルオロキノロン薬の一つであるトスフロキサシン (TFLX) 小児用製剤は2010年1月に肺炎・中耳炎を対象疾患として市販された後、使用量が著しく増加し、さらに2016年には同薬のジェネリック製剤も販売された。TFLXの市販は小児科領域でのフルオロキノロン薬の耐性化を促進することが懸念されていた。そこで、当院における小児の臨床材料から分離した菌株を対象に、TFLX市販後におけるフルオロキノロン薬の耐性株の検出頻度の変化を検討した。

対象と方法

2010年から2017年までに当院小児科を受診した小児の臨床材料から分離された菌株における薬剤感受性について、フルオロキノロン薬の代表としてレボフロキサシン (LVFX) を用いて検討した。感受性の測定はMicroScan WalkAway (バックマンコールター) による微量液体希釈方法で行った。耐性の指標には、気道と皮膚の検体から分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA)、気道の検体から分離さ

れたA群溶血性連鎖球菌 (GAS)、肺炎球菌、インフルエンザ菌、尿から分離された大腸菌を用いた。耐性の定義はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S24¹⁾ に準拠した。CLSIではインフルエンザ菌は1μg/ml以下が感受性とされており、耐性の基準が決まられていないため、2μg/ml以上を耐性とした。

TFLX小児用製剤発売前の2010年から2013年の4年間を前期、2014年から2017年までの4年間を後期として比較検討した。有意差の検定はStatMateIII for Macintosh (アトムス) により、検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成績

Fig. 1にMSSA、Fig. 2にGAS、Fig. 3に肺炎球菌、Fig. 4にインフルエンザ菌、Fig. 5に大腸菌の2010年から2017年まで耐性株の検出率の推移を示した。Tableには前期と後期にまとめて、両者の耐性株の検出率を比較した。

今回対象とした5菌種では前期と後期で有意差を認める変動はなかった。しかし、GAS、肺炎球菌、インフルエンザ菌は年間に1から2株であるが、それまで検出されなかった耐性株が検出された。

考案

2015年に世界保健機構 (WHO) は、世界的な薬剤耐性菌感染症の拡大が公衆衛生的にも社会経済的の大きな影響を与えていると警告し、全ての国に対し、世界行動計画の採択から2年以内に、国家行動計画を策定し、行動するように薬剤耐性 (AMR) グローバル・アクション・プランの採択を行った。2016年には先進7カ国伊勢志摩サミットでAMRの問題が議題とされた。WHOの勧告をもとに本邦では厚生労働省が、2016年から2020年に実施すべき事項をまとめた「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」を取りまとめた。その中では、抗菌薬の適正使用を強く訴え、成果指標の一つとして経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド薬の使用量を2020年には2013年の50%に減少させることをあげている。また、大腸菌のフルオロキノロン薬耐性率

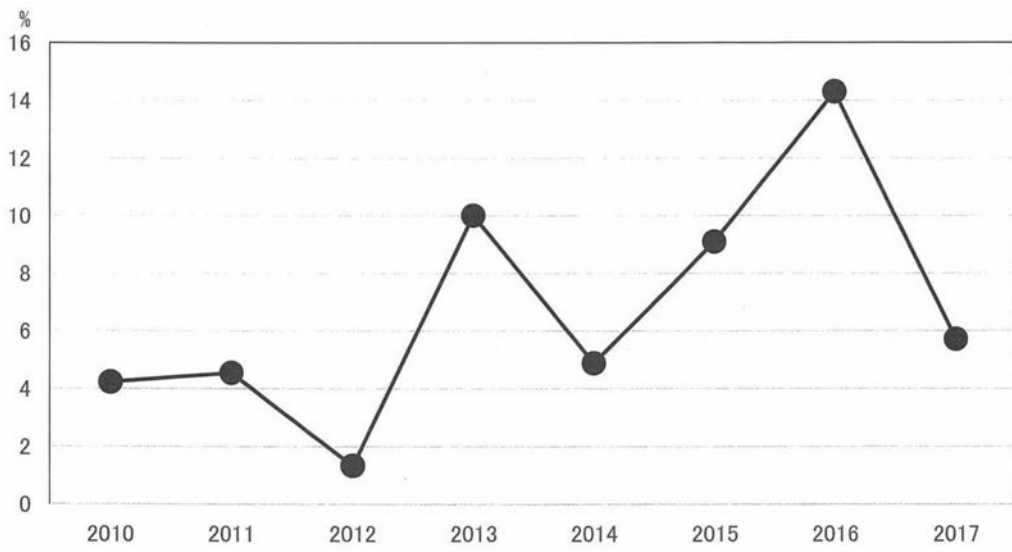


Fig. 1 メチシリン感受性黄色ブドウ球菌のレボフロキサシン耐性株の検出率の推移

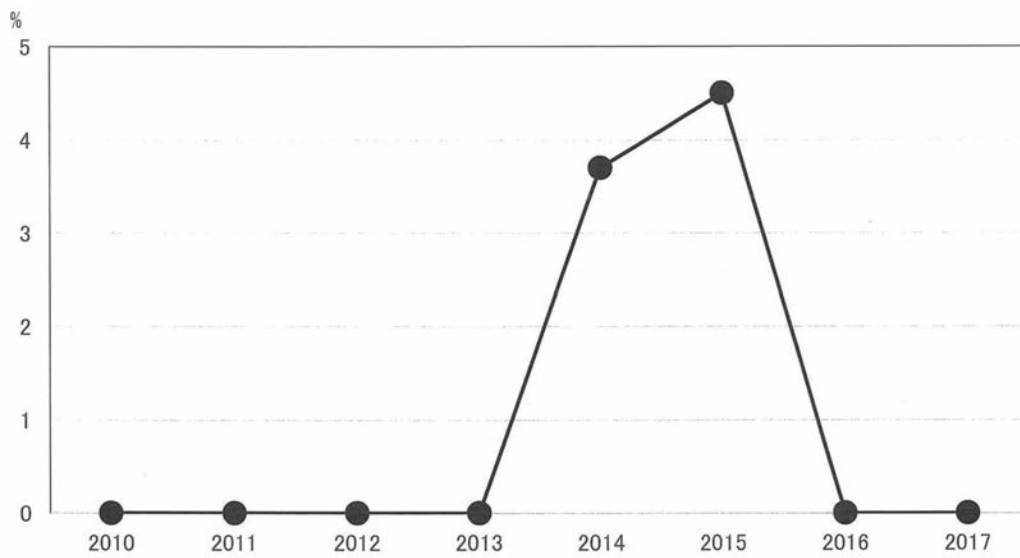


Fig. 2 A群溶血性連鎖球菌のレボフロキサシン耐性株の検出率の推移

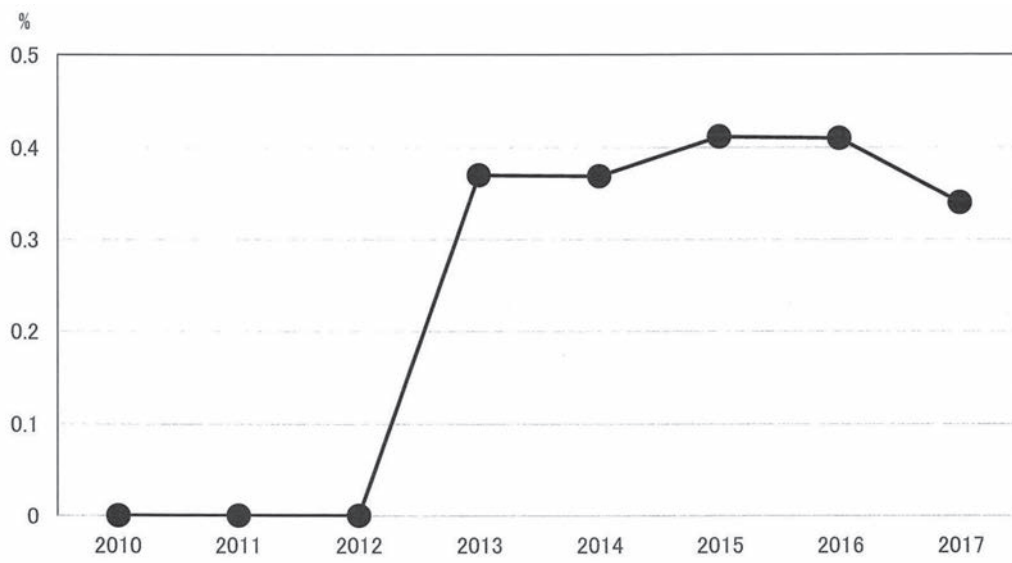


Fig. 3 肺炎球菌のレボフロキサシン耐性株の検出率の推移

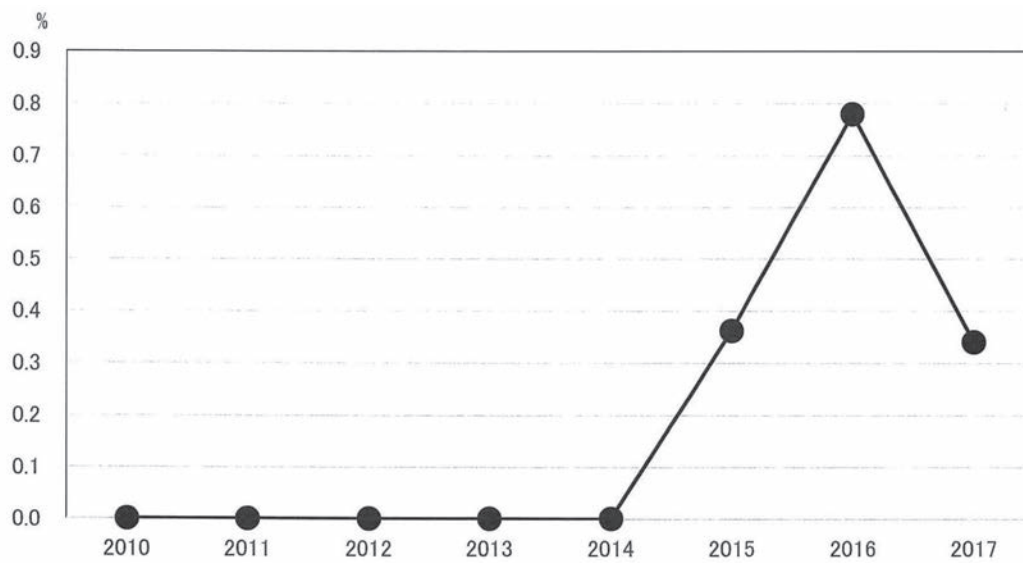


Fig. 4 インフルエンザ菌のレボフロキサシン耐性株の検出率の推移

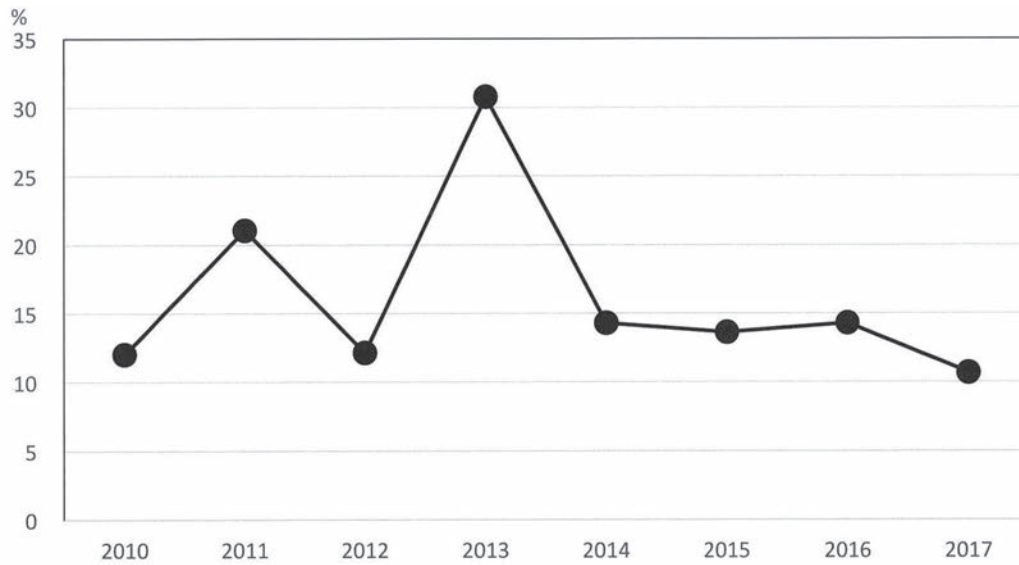


Fig. 5 大腸菌レボフロキサシン耐性株の検出率の推移

Table トスフロキサシン市販後におけるレボフロキサシン耐性株の検出率の比較

	2010-2013			2014-2017			p value
	分離株数	耐性菌株	耐性率(%)	分離株数	耐性菌株	耐性率(%)	
メチシリン感受性黄色ブドウ球菌	294	14	4.76	151	13	8.61	N.D.
A群溶血連鎖球菌	206	0	0.00	82	2	2.38	N.D.
肺炎球菌	1497	1	0.07	1049	4	0.38	N.D.
インフルエンザ菌	1420	0	0.00	1120	4	0.36	N.D.
大腸菌	90	15	16.67	92	12	13.04	N.D.

N.D.: no significant difference

を25%以下にすることも盛り込んでいる。

厚生労働省が、2009年よりレセプト情報並びに特定健診・特定保健指導情報を収集した「レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB; National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan)」を構築している。このNDBは現在の本邦における保険請求情報の95%以上が集められている。厚生労働省保険局医療介護連携政策課保険システム高度化推進室が2017年9月に公表した、2015年4月から2016年3月

までのデータをまとめた第2回NDPオープンデータ²⁾から小児に使用された抗菌薬の成績を抜粋し、著者が集計した結果を示す。小児に最も使用されている抗菌薬はクラリスロマイシン (CAM)、アモキシシリン (AMPC)、セフジトレン・ピボキシル (CDTR-PI)、クラブラン酸/アモキシシリン (CVA/AMPC)、セフカペン・ピボキシル (CFPN-PI)、ホスホマシリン (FOM)、セフジニル (CFDN) の順であり、TFLXが7番目であった。系統別で投与量が多いのはペニシリン薬、マクロライド薬、セファロスポリン薬でフルオロキノロン薬

は5番目であった。ペニシリン薬、マクロライド薬、セファロスポリン薬と比べると、6～8分の1程度の使用量であったが、2010年のTFLX市販前には、ほぼ0であったことを考えると、ほぼ5年間で急激に使用量が増加しているといえる。

本邦における耐性菌の報告であるが、2010年に全国72施設で臨床材料から分離された菌株のLVFX耐性株の頻度はMSSA745株で8.3%、GAS434株で1.4%、肺炎球菌661株で0.9%、インフルエンザ菌660株で0.9%、大腸菌741株で27.1%であった³⁾。2013年の同様の調査では69施設で臨床材料から分離された菌株のLVFX耐性株の頻度はMSSA725株で8.3%、GAS384株で2.9%、肺炎球菌599株で1.7%、インフルエンザ菌620株で0.3%、大腸菌712株で31.9%であった⁴⁾。GAS、肺炎球菌、大腸菌でわずかながら高くなっていた。これらは対象を成人が中心とした成績であるが、著者の成績とほぼ同様と思われた。Takeuchiら⁵⁾は2010年から2014年までに小児から分離された肺炎球菌1168株のうち2株がTFLXに耐性を示し、分離された患者はTFLX投与歴を有していたと報告している。また、2015年の全国の16小児科施設の小児の臨床材料から分離された肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性株を検討した成績⁶⁾では、肺炎球菌104株中1株で32 μ g/ml以上、インフルエンザ菌129株中1株で4 μ g/mlというTFLX耐性株が検出されていた。

LVFXに対する耐性株は著者の成績では有意な増加はなかったが、2012年以前には認めなかった耐性株が検出された。残念ながら、今回の検討では抗菌薬の投与歴や基礎疾患の有無など患者の背景の調査行われていないため、由来は不明であった。本当に小児の間で耐性株が増えてきているのか、たまたま成人から伝播してきているのか、今後背景の調査が課題と思われる。

フルオロキノロン薬に対する耐性を増加させないためにはTFLXを含めての適正使用が重要である。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017⁷⁾では、TFLXは細菌性肺炎で、第1選択薬であるAMPC、第2選択薬であるのCVA/AMPC、CDTR-PI、CFPN-PI、cefteram-pivoxilの治療で効果が得られない時や再発を繰り返す、耐性菌を考慮する場合とマクロライド耐性マイコプラズマによる肺炎の場合に限

定して治療に用いるべきとされている。小児急性中耳炎診療ガイドライン2013⁸⁾でも、中等症以上の第2選択以降に使用する薬剤に位置付けられている。このようなガイドラインに基づく診療が強く望まれる。

文献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fourth informational Supplement M100-S24, 2014.
- 2) 厚生労働省. 第2回NDPオープンデータ. <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221.html>
- 3) 山口恵三, 大野章, 石井良和, 他. 2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiotics* 2012; 65: 181-206.
- 4) 山口恵三, 舘田一博, 大野章, 石井良和, 村上日奈子. 2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jap J Antibiotics* 2016; 69: 1-25.
- 5) Takeuchi N, Ohkusu M, Hoshino T, et al. Emergence of quinolone-resistant strains in *Streptococcus pneumoniae* isolated from paediatric patients since the approval of oral fluoroquinolones in Japan. *J Infect Chemother* 2017; 23: 218-223.
- 6) 坂田宏, 岩田敏, 佐藤吉壮, 他. 小児用キノロン薬適正使用推進委員会報告: 小児呼吸器感染症分離株における感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌* 投稿中.
- 7) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017. 協和企画, 東京, 2017: pp. 35-77.
- 8) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会. 小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版. 金原出版, 東京, 2013: pp. 71-74.

坂田 宏先生は平成30年9月8日に急逝されました。心よりお悔やみ申し上げます。

乳児血管腫に対するプロプラノロールの治療経験

ト部 馨介¹⁾, 井上 彰子¹⁾, 市原 佑紀²⁾, 瀧谷 公隆¹⁾, 玉井 浩¹⁾

1) 大阪医科大学 小児科, 2) 大阪医科大学 形成外科

Five Cases of Infantile Hemangioma Treated with Propranolol

Keisuke Urabe¹⁾, Akiko Inoue¹⁾, Yuki Ichihara²⁾, Kimitaka Takitani¹⁾, Hiroshi Tamai¹⁾

1) Department of Pediatrics, Osaka Medical College, 2) Department of Plastic surgery, Osaka Medical College

緒言

乳児血管腫は血管内皮細胞の腫瘍性増殖を本態とする良性血管性腫瘍で、日本人の1.7%に発症するとされる¹⁾。本邦の「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」²⁾では、皮膚表面から深部にかけての腫瘍細胞の局在により、局面型、腫瘤型、皮下型の3種に大別されている。その多くは自然に退縮するため無治療で経過観察されるが、気道閉塞、視野障害、哺乳障害、難聴などの合併症をきたした場合には治療を要する。従来はステロイドやレーザーによる治療が主流であったが、近年プロプラノロール内服による治療の有効性が報告されている³⁾。本邦では2016年に保険診療として承認され、当院では2017年より乳児血管腫に対するプロプラノロール内服治療を導入した。当院で経験した5症例の治療効果、副作用、診療体制について報告する。

対象

2017年4月から9月までの期間、当院で診療した乳児血管腫症例を、①絶対的適応：外観上の変形もしくは機能障害を伴う血管腫、②相対的適応：露出部かつ外科的切除不能な血管腫、レーザー治療で悪化する血管腫、機能障害もしくは皮膚後遺症をきたす可能性が高い血管腫、③適応なし：それ以外、に分類した。①もしくは②を満たした5例をプロプラノロールの治療対象とし、問診および心電図検査にて心疾患や呼吸器疾患のないこと、血液検査にて問題となる合併症がないことを適格基準とした。③についてはプロプラノロール治療の対象外とし、経過観察もしくはレーザー単独治療を行った。

方法

適応症例の保護者には、形成外科または小児科でプロプラノロール内服療法の十分な説明を行い、治療の同意を得た。初回導入は入院管理とし、末梢ルート確保の上、初日よりプロプラノロール1mg/kg/日の内服を開始した。さらに4日目に2mg/kg/日、8日目に3mg/kg/日まで増量した。導入時と、増量後の初回内服時には、内服後2時間が経過するまで心電図モニターを装着し、1時間ごとに血圧、心拍数、血糖値の測定を行った。問題がなければ8日目に退院とし、外来で同量の内服を継続した。

結果

対象となった5症例について、年齢、性別、疾患背景を表1に記した。年齢は4か月から13か月で、男児が1例、女児が4例であった。血管腫の形状は局面型が1例、腫瘤型が1例、局面+腫瘤型が3例であった。絶対的適応と判断したのは1例で他は相対的適応であった。治療効果および有害事象、治療経過を表2に示す。プロプラノロール導入前に、4例が1～7回のレーザー治療を受けていた。5例中4例で、治療開始数日後から血管腫の退色や縮小が見られた。有害事象については、症例4で哺乳にて対処可能であった軽度の低血糖を認めた以外、問題となるものはなかった。外来での加療中、上気道感染による喘鳴出現や感染性胃腸炎罹患などで一時的にプロプラノロールを中断する例はあったものの、全例が1年間以上内服を継続した。3例でプロプラノロール導入後もレーザー治療を併用した。症例2と5は、十分な治療効果が得られたため1年間でプロプラノロールを終了し、以後はレーザー治療のみ継続している。症例1はプロプラノロールを1年間で終了したところ血管腫の再燃を認めたため、2か月後にプロプラノロールを再開し、レーザー治療併用で継続している。治療効果の得られなかった症例4は1年間で治療中止とした。

考察

乳児血管腫は、最初は小さな紅斑や腫瘤として出現し、発生早期に急速に増大する。多くは生後150日以内に出現し、生後3か月～1年で増殖が停止する。その後自然に病変が縮小し、多くは7歳前後で消失する。全身のあらゆる部位に出現し、合併症を伴う場合もある。合併症の頻度は、皮膚潰瘍が最も多く23.2%であり、視力障害が6.9%、気道閉塞が1.8%、耳管閉塞が1.1%、心機能障害が0.4%と報告されている⁴⁾。未治療であれば68.6%の患者で、癍痕化や毛細血管拡張などの皮膚の後遺症をきたすという報告もあり⁵⁾、合併症や後遺症をきたしうる乳児血管腫に対しては積極的な治療介入が望まれる。

非選択的β遮断薬であるプロプラノロールが乳児血管腫を退縮させる効果を持つことは、2008年にLéauté-Labrèzeらによって初めて報告された。その後有効症例が蓄積され、日本では2016年に乳児血管腫に対する保険診療として承

表1.

	年齢・性別	血管腫の部位・サイズ	血管腫の形状	血管腫の合併症	適応
症例①	7か月・女児	右耳介 (1×2cm) 左前腕～上腕全体	局面+腫瘤型	なし	相対的
症例②	8か月・女児	腹部 (5.5×4cm)	局面+腫瘤型	なし	相対的
症例③	11か月・男児	右口角部 (2×3×1.5cm)	腫瘤型	口角ひきつれ 哺乳障害	絶対的
症例④	13か月・女児	右上腕部 (7×7cm)	局面型	なし	相対的
症例⑤	4か月・女児	右前胸部 (3.5×2.5cm)	局面+腫瘤型	なし	相対的

表2.

	前治療	治療効果	併用治療	有害事象	治療経過
症例①	レーザー2回	退色 平坦化	なし	なし	治療開始1年で終了 2か月後再発あり治療再開 1年2ヶ月継続中
症例②	レーザー7回	退色 平坦化	レーザー	なし	治療開始1年で終了 以後レーザー治療のみ
症例③	レーザー5回	退色 腫瘤縮小	レーザー	なし	治療開始1年3ヶ月継続中
症例④	なし	変化なし	なし	血糖値低下 (無治療)	治療開始1年で中止
症例⑤	レーザー1回	退色 平坦化	レーザー	なし	治療開始1年で終了 以後レーザー治療のみ

認められた。その作用機序は明確ではないが、NO 産生抑制による血管収縮作用、VEGF などの血管新生促進因子の発現調節、血管内皮細胞のアポトーシス誘導などが関与していると考えられている^{6,7)}。乳児血管腫に対するプロプラノロールの奏効率は88～98%と報告されており、治療の奏効率は高い^{8,9)}。一方で、治療終了後に再燃する症例が17%程度存在するという報告もある¹⁰⁾。また、プロプラノロールは約18%の症例で何らかの副作用をきたすと報告されている¹¹⁾。プロプラノロールによる副作用として低血糖や喘鳴、低血圧、徐脈、下痢などが挙げられ、投与を開始するときは慎重に経過をみる必要がある。

当院では、プロプラノロール導入にあたり安全かつ円滑に治療を行うため、乳児血管腫に対する内服治療のクリニカルパスを作成した。また、内服期間が長期になることを考慮し、

薬剤師から保護者へ服薬指導を行っている。具体的には、空腹時の内服を避けること、飲み忘れた際や薬剤を吐き出した時に改めて内服しないこと、発熱、胃腸炎などで食事が摂れない時、上気道炎感染などで喘鳴出現時には休薬すること、併用注意薬が多くあるため他院で感染症などの治療を受ける際には必ずプロプラノロール内服中であることを伝えるといった点を指導している。

今回提示した5例は、いずれも心疾患や呼吸器疾患の既往はなく、治療開始から現在まで、プロプラノロールによる副作用のために内服を中止した症例はなかった。症例4を除いた4例で、治療開始から1週間以内に保護者が「治療効果あり」と感じており、治療開始後の満足度は高かった。

乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法は、安全かつ有効と考えられたが、乳児期に長期投与することについて

は十分な注意が必要である。すなわち、プロプラノロールは脂溶性であることから脳血液関門を通過し、中枢性の副作用を起こす可能性がある。脳の発達に重要な乳児期に長期投与することで、後の発達に影響が出るかどうかは重要な課題である。現時点で、明らかな脳への後遺症が証明された報告はなく、今後の症例蓄積、前向き研究の結果が待たれるが、そもそも乳児血管腫の多くは自然消退することを常に念頭に置き、安易な投与や漫然とした長期投与は避けるべきであると考えている。本治療が保険適応となり、様々な施設、診療科でのさらなる使用増加が予想されるが、適正使用についての明確なガイドライン及びその遵守が望まれる。

利益相反

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本報告の要旨は、第44回日本小児臨床薬理学会学術集会において発表した。

参考文献

- 1) Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. *Pediatr Dermatol* 1986 ; 3 : 140-144.
- 2) 渡辺彰二, 乳児血管腫, 血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013, 第1版, 2013 ; 14-17
- 3) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for sever hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2649-2651.
- 4) Anita N. Haggstrom, Beth A. Drolet, Eulalia Baselga, et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 882-887
- 5) Constantijn G. Bauland, Thomas H. Lüning, Jeroen M. Smit, et al. Untreated Hemangiomas: Growth Pattern and Residual Lesions. *Plast and Reconstr Surg* 2011 ; 127 : 1643-1648.
- 6) Drolet BA, Trenor CC, Brandao LR, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr* 2013 ; 163 : 285-291.
- 7) Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010 ; 163 : 269-274.
- 8) Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Eng J Med* 2015 ; 372 : 735-746.
- 9) Ali Izadpanah, Arash Izadpanah, Jonathan Kanevsky, et al. Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast and Reconstr Surg* 2013 ; 131 : 601-613.
- 10) Ann L. Marqueling, Vikash Oza, Ilona J. Frieden, et al. Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Year Later: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol* 2013 ; 30 : 182-191.
- 11) Maithilee D. Menezes, Maithilee D. Menezes, Robert McCarter, et al. Status of Propranolol for Treatment of Infantile Hemangioma and Description of a Randomized Clinical Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011 ; 120 : 686-695.

イブプロフェンによる薬物乱用頭痛の女児例

宮本 健, 幸田 昌樹, 高柳 文貴, 黒田 喜代子, 佐野 伸一朗, 矢島 周平, 西田 光宏
浜松医療センター 小児科

A case of medication-overuse headache induced by ibuprofen

Takeshi Miyamoto, Masaki Kouda, Fumitaka Takayanagi, Kiyoko Kuroda,
Shinichiro Sano, Shuhei Yajima, Mitsuhiro Nishida
Department of Pediatrics, Hamamatsu Medical Center

はじめに

薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache: MOH) は鎮痛薬の使用過多によって起こる二次性頭痛である。有病率は成人領域において一般人口の1～2%とされる¹⁾が、医療者においてもその認知度は高いとは言えない。更に処方箋なしで購入できる鎮痛薬が増えていることから増加傾向にあるとされる。今回、経過からイブプロフェンによるMOHと診断した14歳女児例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

14歳女児

【主訴】頭痛, 嘔気

【周産期】特記すべき異常なし。

【既往歴】特記事項なし。

【家族歴】母に片頭痛

【現病歴】半年前から前額部に拍動性頭痛があり近医を受診し、イブプロフェンが処方されていた。最初、頭痛の頻度は週に1～2回で、匂いや睡眠不足、天候の崩れなどが誘因となっていたが当科を受診した時には頻度は日に1～2回に増加しており、部位は前額部と変わらないものの、性状は絞扼性・持続性で覚醒後に見られることが多かった。イブプロフェンは当初は有効だったが、頭痛の頻度が増加し、使用頻度が増えるにつれて効果が減弱していった。不足分はドラッグストアで補っていたが、頭痛が連日となったことから精査目的で紹介された。

【検査所見】甲状腺機能を含め、末梢血液、生化学に異常は認めず、MRI, MRA (図1)でも拡散強調画像を含めて明らかな異常は認めなかった。

【経過】(図2)経過からMOHを疑い、イブプロフェン中止を指示、アセトアミノフェンを処方して、頭痛が増強するようなら受診するように伝えた。しかしイブプロフェン中止後、頭

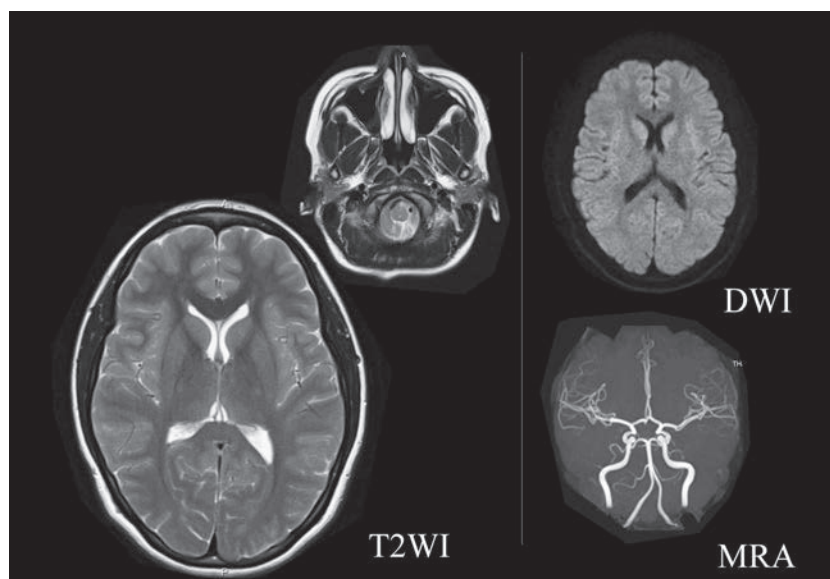


図1. MRI

痛が増強した際も受診はせずに痛みを我慢して過ごしていた。5日経過した頃から頭痛は消失し、以後2ヶ月の間に1回だけ軽度で、初期の性状と同じ頭痛が出現したが、アセトアミノフェンの頓用が奏功し、再度増加することはなかった。

考察

MOHは以前から頭痛を有する患者において急性期・対症的治療薬を3ヶ月を越えて使用している場合に起るとされる。(表1：ICHD-3β版における診断基準) 診断基準には薬物の使用頻度が具体的に規定されており、1か月あたり、

エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、複合鎮痛薬、複数医薬品では10日間、アセトアミノフェンやアセチルサリチル酸、NSAIDなどの単純鎮痛薬の場合では15日間とされている²⁾。

疫学的にはMOHの成人領域における有病率は一般人口の1～2%とされるが、小児期における有病率に関する報告は極めて少ない。しかし米国の人口統計を基盤にした研究では思春期における頭痛のおよそ0.7%がMOHと報告されており³⁾、小児においても発症する可能性のあることを念頭におくべきと考える。またMOHの再発率は20～40%と非常に高

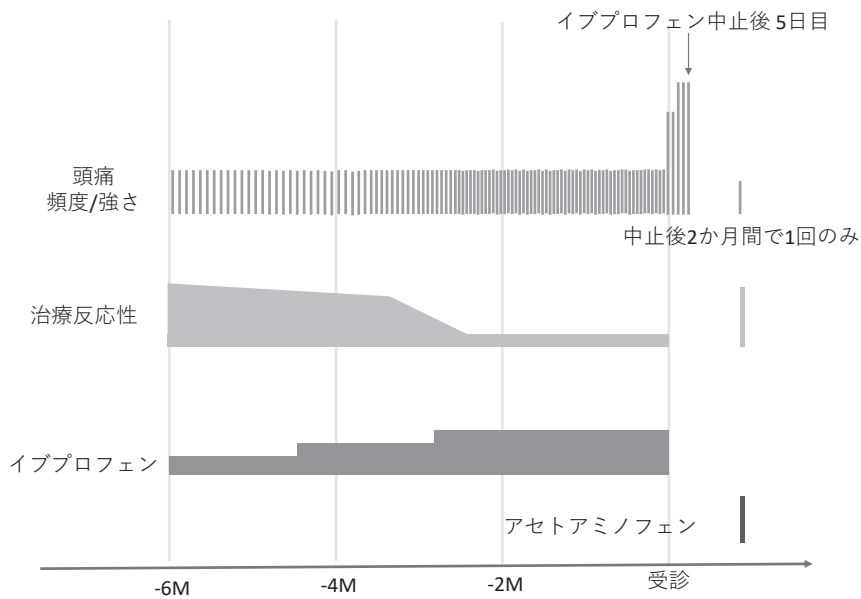


図2. 治療経過

表1. MOH 診断基準

- A) 以前から頭痛疾患をもつ患者において、頭痛は1か月に15日以上存在する。
- B) 1種類以上の急性期・対症的治療薬を3か月を超えて定期的に乱用している。
- C) ほかに最適なICHD-3の診断がない。

エルゴタミン トリプタン オピオイド 複合鎮痛薬 複数医薬品
 →10日/月×3か月以上
 単純鎮痛薬 (アセトアミノフェン アセチルサリチル酸 NSAID)
 →15日/月×3か月以上

日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会：国際頭痛分類第3版beta版。

く、その多くが1年以内に起こることが報告されている。この再発率の高さは、原因となった薬剤を中止してもMOHが終息するまでに数か月を要することがあることや、薬剤中止後に出現する反跳頭痛が影響していると考えられる。

MOHの発症機序は不明だが、セロトニン系、ドパミン系の神経伝達物質の亢進が関与し、疼痛コントロールを抑制している可能性が考えられている⁴⁾。また、基礎疾患として片頭痛や緊張型頭痛の頻度が高く、逆に群発頭痛の頻度は極めて低いことから、片頭痛や緊張型頭痛の治療を行う際には特

に注意を払う必要がある。

MOHの治療法を表2に示す。Guideline of the EFNS headache panelでは治療法として、原因薬物の中止、反跳頭痛への対処、予防薬投与の3点を挙げている。また、治療成功のための方策として適切な患者教育の重要性が強調され、更に離脱を行うために他の薬物乱用のように特別な入院は必要でなく、外来でも入院治療と同等の効果を上げられることが示された⁵⁾。以上を図3にまとめる。MOHは片頭痛や緊張型頭痛に対して鎮痛薬を過剰に使用することで出現す

表2. 治療法

- 原因薬物の中止
- 薬物中止後に起こる頭痛（反跳頭痛）への対処
- 予防薬投与

断薬治療を促すための助言と教育 (B)
 外来離脱、入院離脱には成功率に差はない (A)
 予防薬の使用は早期に (C)
 トピラマートは有効 (B)

Guideline of the EFNS headache panelより抜粋
 Evers S, et al. Eur J Neurol, 18:1115-1121, 2011

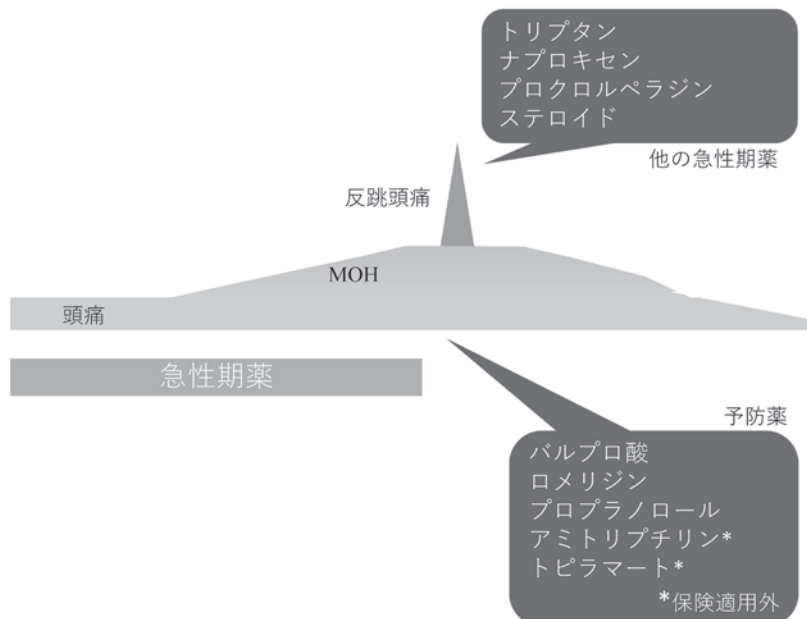


図3. 治療法

る。出現した場合の対応は早急に当該薬剤を中止し、予防薬による基礎疾患のコントロールを行いながら、他の鎮痛薬を使用して反跳頭痛を抑えることである。

平成30年10月現在、我が国の鎮痛薬の添付文書にはMOHに関する記載はなく、薬局で処方箋なく多くの鎮痛薬を入手できる状況にあることからMOHの発症リスクは高まっていると考えられる。MOHは一旦発症すると離脱には困難を伴い、再発率も高い。まず私たち医療者がMOHについて熟知し、早期から情報提供を行うことで患者と協力をしながらMOHへの進展を回避することが重要である。

文献

- 1) Espen SK, Christofer L. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 87-99.
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会. 国際頭痛分類. 第3版 beta 版, 医学書院, 東京, 2014; pp. 106-109.
- 3) Lipton RB, Manack A, Ricci JA, et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache* 2011; 51: 693-706.
- 4) Calaberesi P, Cupini LM, et al. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 62-68.
- 5) Evers S, Jensen R, et al. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1115-1121.

IgA 血管炎に合併したワクチン株水痘の一例

川口 明日香, 山形 菜々恵, 神尾 朋洋, 朽名 悟, 吉野 浩, 楊 國昌
杏林大学小児科学教室

A case of vaccine strain varicella following IgA vasculitis

Asuka Kawaguchi, Nanae Yamagata, Tomohiro Kamio, Satoru Kutsuna, Hiroshi Yoshino, Kunimasa Yan
Kyorin University, Department of Pediatrics

要旨

水痘ワクチンは副反応が少なく、比較的 안전한ワクチンであるが、希にワクチン株により水痘を発症することがある。今回、水痘ワクチン接種後に IgA 血管炎を発症し、ステロイド全身投与に伴いワクチン株水痘を発症した一例を経験した。症例は 4 歳女児。水痘ワクチン接種翌日から下肢の紫斑と腹痛を認め、IgA 血管炎の診断で入院した。腹痛に対し長期間のステロイド投与を要した。入院 33 日目に水疱が出現し、水疱底からの抗原検査で水痘帯状疱疹ウイルスが検出された。水痘ウイルスの遺伝子解析により岡ワクチン由来の株であることが判明した。ワクチン株水痘の報告は少数であるが、免疫不全状態の患児において、潜伏期間が約 1 カ月程度と野生株による平均潜伏期間よりもやや長い傾向が見られ、本症例も同様の経過であると考えられた。水痘ワクチン接種後にステロイド全身投与など免疫抑制療法を行う際には、野生株の潜伏期間を超えたワクチン接種後約 1 カ月頃にワクチン株水痘を発症する可能性があるため、注意が必要である。

緒言

2014 年 10 月に水痘ワクチン 2 回接種が定期接種となり、水痘患者数は減少傾向を示している¹⁾。水痘ワクチンは本邦において、長年に渡り任意接種であったため、1987 年の販売開始から約 15 年間は接種率 20%前後で推移していた。その後、地方自治体による公費助成が進んだことにより、2010 年には接種率が 50%を超えたが²⁾、水痘患者報告数に大きな変化は見られなかった³⁾。2014 年 10 月から水痘ワクチンの 2 回接種が定期接種化され、先行する欧米諸国と同様の感染防御効果が見られるようになった^{4,5)}。一方で、水痘ワクチン接種の増加に伴い、今後、ワクチン接種後罹患 (break-through varicella) やワクチン株水痘の発症は増加する可能性がある⁶⁾。

今回、水痘ワクチン接種後に IgA 血管炎を発症し、腹痛に対する長期ステロイド全身投与に伴いワクチン株水痘を発症した症例を経験したので報告する。

症例

4 歳女児。

既往歴：特記すべき既往はなく、水痘の罹患歴・1 カ月以

内の接触歴はなかった。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：X 月 Y-7 日に下腿に軽度の紫斑を認めたが翌日には消失した。X 月 Y 日に 1 回目の水痘ワクチンを接種した。X 月 Y+1 日から下腿の紫斑と腹痛が出現し、当院を受診した。

入院時現症：体温 36.4℃、心拍数 120/分、血圧 117/70mmHg。全身状態やや不良。咽頭発赤は軽度で、軟口蓋に点状出血斑を認めた。扁桃は腫大し、白苔が付着していた。胸腹部に異常所見なく、両下腿から臀部にかけて、3-5mm 程度の隆起を伴う紫斑を多数認めた。検査所見を(表 1)に示す。Fibrinogen/fibrin degradation products (FDP)、Dダイマーの上昇を認め、後に検査した第XIII因子は 67%と低下していた。A 群溶連菌迅速検査は陰性であった。尿検査では尿蛋白や尿潜血はなく、ケトン体 (3+) であった。腹部単純では小腸ガスを少量認めた。

入院後経過：経過を(図 1)に示す。入院後は腹痛に対しプレドニゾロン (PSL) 2 mg/kg/日とファモチジン投与、扁桃炎に対しアンピシリン (ABPC) を投与し、禁食とし輸液を行った。腹痛は難治であり、食事再開や PSL 減量で再燃を繰り返した。第XIII因子が低下していたため、入院 18~20 日目にかけて第XIII因子製剤の投与を行った。入院 23 日目より紫斑が軽減し経口摂取が可能となった。入院 26 日目より PSL の減量を開始したが、入院 33 日目 (水痘ワクチン接種後 34 日目) に体幹に水疱が出現し(図 2)、臨床的に水痘と診断した。同時に提出した水疱底の水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 抗原検査は陽性であった。この時点での水痘抗体価を(図 1)に示す。PSL 投与中であり免疫抑制状態であることから直ちにアシクロビル (ACV) の投与を開始した。翌日、水疱が増加したため、播種性水痘に準じて ACV を増量した。入院 35 日目より水疱の一部が痂皮化し、入院 43 日目にすべての水疱が痂皮となったため、ACV の投与を終了した。水痘が収束するに従い、IgA 血管炎の紫斑も急速に消褪し、入院 48 日目に退院となった。

今回の水痘が野生株由来か、ワクチン株由来かを明らかにするために、水疱液を阪大微生物病研究会に提出した。Allelic Discrimination real-time polymerase chain reaction (PCR) 法で 107136 番塩基、107252 番塩

表1. 入院時検査所見

〈血算〉		〈凝固〉		BUN	16.9	mg/dl	〈感染症抗体〉					
Hb	14.3	g/dl	PT	88.0	%	Cr	0.25	mg/dl	ASK	<40	倍(基準値:0-1280倍)	
Ht	43.6	%	PT-INR	1.08		TP	6.7	g/dl	ASO	12	IU/ml(基準値:0-240IU/ml)	
RBC	514	$\times 10^4/\mu\text{l}$	APTT	34.0	sec	Alb	4.3	g/dl	〈迅速検査〉			
PLT	46.3	$\times 10^4/\mu\text{l}$	Fib	345	mg/dl	T-Bil	1.0	mg/dl	A群β溶連菌 陰性			
WBC	10000	/μl	FDP	17.9	μg/ml	AST	22	IU/l	〈尿一般検査〉			
Bd	0.5	%	D-Dimer	6.63	μg/ml	ALT	13	IU/l	pH	6.5		
Seg	52.5	%	第XIII因子		67	%	LDH	279	IU/l	蛋白	(-)	
Eo	2.5	%	〈生化学〉				CK	38	IU/l	糖	(-)	
Baso	0.5	%	Na	138	mmol/l	〈免疫血清検査〉		Glu	92	mg/dl	ケトン体	(3+)
Mono	6.0	%	K	5.1	mmol/l	CRP	0.07	mg/dl	潜血			(-)
Lym	37.5	%	Cl	101	mmol/l	IgG	620	mg/dl	白血球試験			(-)
Atp-Lym	0.5	%	Ca	10.3	mg/dl	IgA	186	mg/dl	比重			1.020
			IP	4.9	mg/dl	IgM	103	mg/dl				

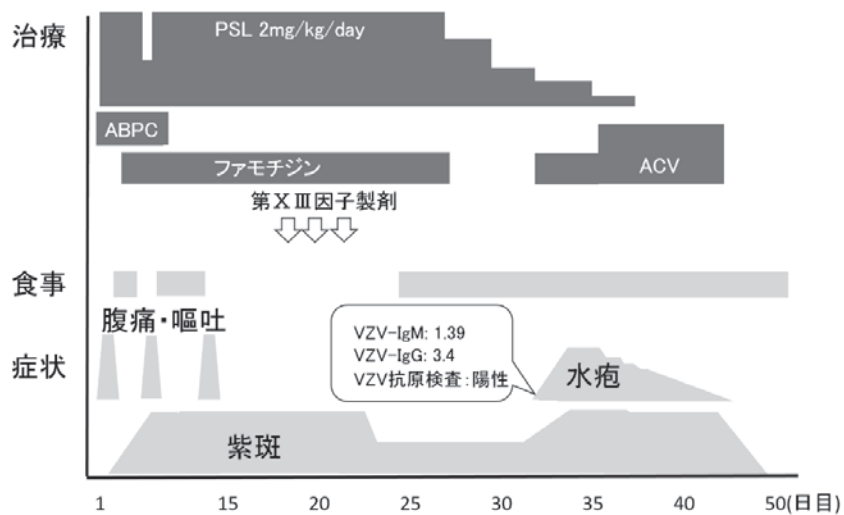


図1. 入院後経過

PSL : Prednisolone, ABPC : Ampicillin, ACV : Acyclovir, VZV : Varicella Zoster Virus
 VZV 抗体価カットオフ値 IgM:0.8 IgG:2

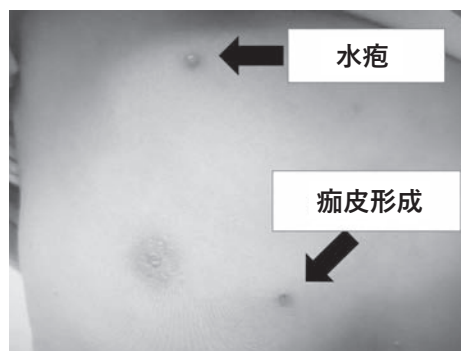


図2. 入院33日目に出現した水疱

デルマトームの一領域に留まらない、紅暈を伴う水疱・痂皮(矢印)の混在を認めた。

表2. 本邦におけるワクチン株水痘の症例報告

報告年	報告者	年齢 性別	基礎疾患	接種から発症 までの日数	備考
1987	於保ら ¹⁵⁾	3歳 男	神経芽腫	28日	化学療法の合間で、水痘接触後の予防措置として水痘ワクチン接種。
2007	山家ら ¹⁶⁾ ※	1歳 男	早産児、 極低出生体重児	24日	特に免疫不全となるような治療は行っていない。
2013	福岡ら ¹⁷⁾ ※	7歳 男	急性リンパ性 白血病	1か月～1か月半	白血病診断前に水痘ワクチン接種。
2014	金原ら ¹⁸⁾ ※	2歳 女	ネフローゼ 症候群	29日	ワクチン接種後にステロイド治療開始。
2016	鈴木ら ¹⁹⁾ ※	1歳 男	肝芽腫	20-24日	ワクチン接種時に腹部膨満の相談があった。
2016	本症例	4歳 女	IgA血管炎	33日	ワクチン接種前に紫斑があった時期あり。

※会議録のみ

基の single nucleotide polymorphism (SNP) 解析にて、水痘ウイルス特異的な DNA 断片が検出され、さらに gene62 の塩基配列より、岡ワクチン株由来であることが判明した。水痘ワクチン接種直後にステロイド全身投与を行ったため、3か月後に水痘抗体価の再評価を行ったところ、VZV-IgG の上昇を認めた。

考察

本症例は、水痘ワクチン接種翌日に IgA 血管炎と診断され、腹痛に対して長期間のステロイド投与が必要となり、その後ワクチン接種から1か月後にワクチン株水痘を発症した。水痘ワクチン接種後にステロイド投与などによって免疫抑制状態となっている場合、野生株より長い潜伏期間を経てワクチン株水痘を発症することがあることに留意すべきであると考えられた。

ワクチン株による水痘の発症については、米国では1995年から2005年の間で37例⁷⁾、欧州では2003年から2008年の間で5例と報告がある⁸⁾。本邦の報告では、2005年から2015年のワクチン株水痘は16例であった。この16例のうち、13例は何らかの基礎疾患を有しており、6例は重症化し、2例は死亡している⁹⁾。ワクチン株による水痘様発疹の重症度は、野生株のものに比べて軽症であるという報告⁸⁾もある一方で、ごく一部には重症化し致死的な経過を辿るものもみられた^{9~14)}。重症化に影響する因子の1つとしてリンパ球機能異常が挙げられる^{10~14)}。ワクチン接種後の水痘様発疹の発症時期は、野生株では1~2週間に対して、ワクチン株は2~4週間と発症時期が遅くなる傾向にあった^{7~9)}。本邦での症例報告でも同様の傾向がみられた^{15~19)} (表2)。岡株水痘ワクチンは、世界各国で用いられており、有効性・安全性は確立されているが、稀にワクチン株水痘が

重症化することもあり、長期の潜伏期間を考慮した観察が必要と考えられた。

水痘とIgA血管炎の関連について、これまで、水痘発症前後にIgA血管炎を発症した症例^{20~22)}や、VZV再活性化に伴い強い腹部症状を呈したIgA血管炎の報告²³⁾などが散見される。本症例では、ワクチン接種の1週間前に既に軽微な一過性の紫斑を認めており、ワクチン接種の翌日から紫斑が明らかとなりIgA血管炎と診断した。水痘ワクチン接種前からIgA血管炎を発症していた疑いがあり、腹部症状が遷延し、さらに水痘が軽快した経過とともに紫斑が消褪したことから、水痘ワクチン接種がIgA血管炎の経過を修飾した可能性が示唆された。

免疫不全状態の患者を扱う病棟において水痘を発症した場合は、発症早期の迅速な診断が望まれる。VZV-IgM抗体価のみでは、ワクチン接種から時間が経っていない症例や免疫抑制状態で抗体産生障害がある場合には、診断が困難と考えられる。本症例においては、水疱底のVZV抗原定性検査(蛍光抗体法)を行い確定診断に至った。また、2017年にはイムノクロマト法によるVZV抗原迅速検査が保険収載され、さらに早期の確定診断が可能となった。野生株とワクチン株の水痘の鑑別には現在のところ保険収載された検査は存在しないが、VZV-DNAの塩基配列解析は鑑別に有用であり、この方法によりワクチン株水痘の診断に至った。

結語

水痘ワクチン接種後にステロイド全身投与を行う場合には、ワクチン株水痘の発症に留意すべきである。免疫不全者では重症化することもあるため、発症した際は早期の治療を要する。野生株の水痘に比べ、ワクチン株水痘は比較的発症が遅いため、通常の潜伏期間よりも長期の観察期間が必要であ

る。

謝辞

ワクチン株水痘帯状疱疹ウイルス同定のために Allelic Discrimination real-time PCR を施行して下さった阪大微生物病研究会川田紗世先生、吉井洋紀先生に深謝いたします。

(本稿の趣旨は第48回日本小児感染症学会学術集会、第44回日本小児臨床薬理学会学術集会にて発表した。)

文献

- 1) 国立感染症研究所. 感染症週報 2018; 20(5).
- 2) Ozaki T, Nishimura N, Muto T, et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine* 2005; 23: 1205-1208.
- 3) 鈴木大次郎, 服部文彦, 河村吉紀, 吉川哲史. ワクチン導入で変わったありふれたウイルス感染症の現状と課題—臨床現場と地方衛生研究所からの発信—水痘ワクチン定期接種後の水痘患者の推移. *臨床とウイルス* 2018; 46: 47-52.
- 4) Hattori F, Miura H, Sugata K, et al. Evaluating the effectiveness of the universal immunization program against varicella in Japanese children. *Vaccine* 2017; 35: 4936-4941.
- 5) Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137: e20153741.
- 6) 藤田彩乃, 吉川哲史. 【小児ウイルス感染症の現状】水痘. *化学療法の領域* 2008; 24: 1460-1466.
- 7) Galea SA, Sweet A, Beninger P, et al. The safety profile of varicella vaccine: A 10-year review. *J Infect Dis* 2008; 197: S165-169.
- 8) Goulleret N, Mauvisseau E, Essevoz-Roulet M, Quinlivan M, Breuer J. Safety profile of live varicella virus vaccine(Oka/Merck): Five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Program(EU VZVIP). *Vaccine* 2010; 28: 5878-5882.
- 9) Yoshikawa T, Ando Y, Nakagawa T, Gomi Y. Safety profile of the varicella vaccine(Oka vaccine strain) based on reported cases from 2005 to 2015 in Japan. *Vaccine* 2016; 34: 4943-4947.
- 10) Kramer JM, LaRussa P, Tsai WC, et al. Disseminated Vaccine Strain Varicella as the Acquired Immunodeficiency Syndrome-Defining Illness in a Previously Undiagnosed Child. *Pediatrics* 2001; 108(2): e39.
- 11) Levy O, Orange JS, Hibberd P, et al. Disseminated Varicella infection Due to the Vaccine Strain of Varicella-Zoster Virus, in a Patient with a Novel Deficiency in Natural Killer T Cells. *J Infect Dis* 2003; 188: 948-953.
- 12) Schrauder A, Henke-Gendo C, Seidemann K, et al. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2007; 369: 1232.
- 13) Jean-Philippe P, Freedman A, Chang MW, et al. Severe Varicella Caused by Varivella-Vaccine Strain in a Child With Significant T-Cell Dysfunction. *Pediatrics* 2007; 120: e1345-1349.
- 14) Banovic T, Yanilla M, Simmons R, et al. Disseminated Varicella Infection Caused by Varicella Vaccine Strain in a Child With Low Invariant Natural Killer T Cells and Diminished CD1d Expression. *J Infect Dis* 2011; 204: 1893-1901.
- 15) 於保祐子, 太神和弘, 渡辺三郎, 他. DNA 分析によりワクチン株ウイルスを証明し得た神経芽細胞種患児のワクチン後水痘例. *日本小児科学会雑誌* 1987; 91: 2871-2877.
- 16) 山家宏宣, 野田英作, 椛皮谷朋子, 島友子, 樋口隆造, 五味康行. 遺伝子検査で岡ワクチン株が原因と判明したワクチン後水痘の1例. *日本小児科学会雑誌* 2007; 111: 794. (会議録)
- 17) 福岡正隆, 藤崎弘之, 吉川哲史, 他. 急性リンパ性白血病発症直前に水痘ワクチンを接種し, 寛解導入療法中にワクチン株による皮疹の発症を認めた1例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2013; 285. (会議録)
- 18) 金原有里, 櫻井典子, 河邊宏幸, 他. 水痘ワクチン接種後にワクチン株水痘を発症したネフローゼ症候群の1例. *日本小児科学会雑誌* 2014; 118: 1263. (会議録)
- 19) 鈴木道雄, 川田潤一, 伊藤嘉規, 他. 化学療法試行中に発症した水痘ワクチン株による水痘症例. *感染症学雑誌:日本伝染病学会機関誌* 2016; 90 (臨増):241. (会議録)
- 20) Meadow SR. Henoch-Shonlein syndrome after chickenpox. *Arch Dis Child* 1979; 54: 564-565.
- 21) Ashkenazi S, Mimouni M, Varsano I. Henoch-Schönlein Vasculitis Following Varicella. *Am J Dis Child* 1985; 139: 440-441.
- 22) Kalyoncu M, Odemis E, Yaris N, ökten A. Association of Henoch-Schönlein Prupura with Varicella Zoster. *Indian pediatrics* 2003; 40: 274-275.
- 23) Ushigome Y, Yamazaki Y, Shiohara T. IgA vasculitis with severe gastrointestinal symptoms may be an unusual manifestation of varicella zoster virus reactivation. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1103-1105.

フェノバルビタールを散剤からエリキシル剤に変更後、 血中濃度が高値となった1例

常盤 智穂子, 中島 勝
飯田市立病院 薬剤科

The high blood concentration of Phenobarbital after a change to elixir from powder

Chihoko Tokiwa, Masaru Nakajima

Department of Pharmacy, Iida municipal hospital

要旨

重症新生児仮死による低酸素性虚血脳症の2歳患児。フェノバルビタール（以下PB）散を十二指腸チューブより投与。PB血中濃度は $14\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後にコントロールされていた。十二指腸チューブが詰まりやすくなったため、散剤から同分量のエリキシルに変更。変更5日後PB血中濃度が $54.5\mu\text{g}/\text{mL}$ の高値となった。この症例を報告する。

また、原因探求のため、投与剤形によるPB投与量と、血中濃度への影響を調べるために、当院のPB散とPBエリキシル内服患者の定常状態におけるPB血中濃度を調査した。PBによる治療を受けた患者は散剤12名、エリキシル11名。散剤群は、年齢 2.3 ± 3.4 歳、体重 $8.2 \pm 6.4\text{kg}$ 、PB投与量 $31.0 \pm 13.7\text{mg}/\text{日}$ 、体重1kg当たりのPB投与量 $4.8 \pm 2.4\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、血中濃度 $14.6 \pm 5.9\mu\text{g}/\text{mL}$ 、C/D比（血中濃度/体重1kg当たりのPB1日投与量） 3.6 ± 2.1 。エリキシル群は、年齢 3.4 ± 3.7 歳、体重 $11.4 \pm 9.0\text{kg}$ 、PB投与量 $27.5 \pm 13.1\text{mg}/\text{日}$ 、体重1kg当たりのPB投与量 $3.1 \pm 1.4\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、血中濃度 $16.2 \pm 6.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 、C/D比 5.7 ± 2.6 であった。年齢、体重、PB投与量、血中濃度は有意差がなかった。体重1kg当たりの投与量は、散剤群で有意に大きく（ $P=0.045$ ）、C/D比は散剤群で有意に小さい（ $P=0.044$ ）という結果であった。散剤群では、調剤ロス、溶解作業のロス、チューブに付着しやすいことが原因として推察された。

PBなどの治療域が狭く薬物血中濃度モニタリング（以下、TDM）の必要な薬剤の内服において、剤形や投与方法を変更した場合は、血中濃度測定を密に行い、適正な投与量であることを確認する必要がある。

緒言

フェノバルビタール（以下PB）は治療域と中毒域が接近しており、TDMを実施して至適投与量に調整していく薬物である。今回、重症新生児仮死による低酸素性虚血脳症の2歳患児において、PB散を同分量のPBエリキシルに変更したところ、PB血中濃度が $14\mu\text{g}/\text{mL}$ から $54.5\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値となった症例を報告する。

また、投与剤形によるPB投与量、血中濃度への影響を

調べるために、当院のPB散とPBエリキシル内服患者の定常状態におけるPB血中濃度を調査し、剤形による影響因子について考察したので報告する。

方法

当院に通院又は入院し、散剤またはエリキシルでPB内服治療をしている10歳以下の小児を対象とした。電子カルテを用いて後方視的に年齢、体重、投与剤形、投与量、PB血中濃度を調査し、散剤群とエリキシル群を比較検討した。調査期間は2006年9月から2017年1月。血中濃度は定常状態となった値のみを採用した。Winterの成書¹⁾よれば、小児のPB半減期は2.5日であり、同一用量で半減期の4倍である10日以上を経た血中濃度を定常状態とした。

症例

2歳、男児、体重7kg、低酸素性虚血脳症（重症新生児仮死による）。十二指腸チューブよりPB散（併用薬なし）、経腸栄養剤を注入していた。PB血中濃度はPB散 $70\text{mg}/\text{日}$ で $14\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後にコントロールされていた。注入がうまくいかないので十二指腸チューブを交換。その後PB散をPBエリキシル $70\text{mg}/\text{日}$ へ変更。エリキシルへ変更5日後、PB血中濃度が $54.5\mu\text{g}/\text{mL}$ の高値となった。その日よりPB休薬。PB休薬4日後、PB血中濃度は $18.7\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。尚、投与経路は十二指腸チューブで変更はなかった。PB再投与に対し、PB血中濃度が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 台前半で痙攣なくコントロールされていたので、それを目標とした投与スケジュールを立てた。中毒発見日のPB血中濃度は $54.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 、休薬4日後のPB血中濃度は $18.7\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。その間の時間は96時間で1次消失速度と仮定し、消失速度定数（ k_e ）を計算すると 0.0111 となった。生物学的利用率（BA）、分布容積（Vd）はWinterの成書¹⁾のPB薬物動態パラメータを参考に、BA 100%、Vd $0.7\text{L}/\text{kg}$ として、トラフ値を $10\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$ にするようPB量を計算したところ、PB $16\sim 32\text{mg}/\text{日}$ 分2でこの範囲内に入ると推定した。そしてPB $16\text{mg}/\text{日}$ 分2で服用再開となった。PB服用再開10日後のPB血中濃度は $10.9\mu\text{g}/\text{mL}$ 、その2ヶ月後は $13.6\mu\text{g}/\text{mL}$ で、痙攣もなかった。この期間中、体重、肝機能、

腎機能、アルブミン値は正常値範囲内で大きな変化はなかった(図1)。

結果

当院でPBによる治療を受けた患者は散剤12名、エリキシル11名であった。散剤群は、年齢 2.3 ± 3.4 歳、体重 8.2 ± 6.4 kg、PB投与量 31.0 ± 13.7 mg/日、体重1kg当たりのPB投与量 4.8 ± 2.4 mg/kg/日、血中濃度 14.6 ± 5.9 μg/mL、C/D比(血中濃度/体重1kg当たりのPB1日投与量) 3.6 ± 2.1 。エリキシル群は、年齢 3.4 ± 3.7 歳、体重 11.4 ± 9.0 kg、PB投与量 27.5 ± 13.1 mg/日、体重1kg当たりのPB投与量 3.1 ± 1.4 mg/kg/日、血中濃度 16.2 ± 6.0 μg/mL、C/D比 5.7 ± 2.6 であった。なお、バルプロ酸を併用している患者は散剤群に2名、肝機能値(AST, ALT) ≥ 100 IU/Lは散剤群に2名いた。

年齢、体重、PB投与量、血中濃度は有意差がなかった。体重1kg当たりの投与量は、散剤群で有意に大きく

($P=0.045$)、C/D比は散剤群で有意に小さい($P=0.044$)という結果であった(表1 図2, 3)。

考察

PB添付文書より散剤とエリキシルのバイオアベイラビリティは同じである²⁾。また、同一薬剤なのでクリアランスも同じである。同じPB血中濃度を得るための体重1kg当たりのPB投与量はエリキシル群より散剤群で多かった。この原因として考えられるのは、散剤を分包する際の量的損失、散剤を溶解する際の量的損失、チューブへの付着である。

末松らは、ジゴキシン散の分包紙から回収したジゴキシンの回収率と、3歳未満の小児心不全患者30名に対し、ジゴキシンのエリキシルを1週間以上服用後、同含量の0.01%散に変更した後、1週間以上経過した時点における血中濃度を測定し、変更前と変更後のジゴキシン血中濃度の比較を報告している。その報告によれば、回収率は、ジゴキシン0.01%散0.5g/包で $56.8 \pm 3.5\%$ であり、血中濃度はエリ

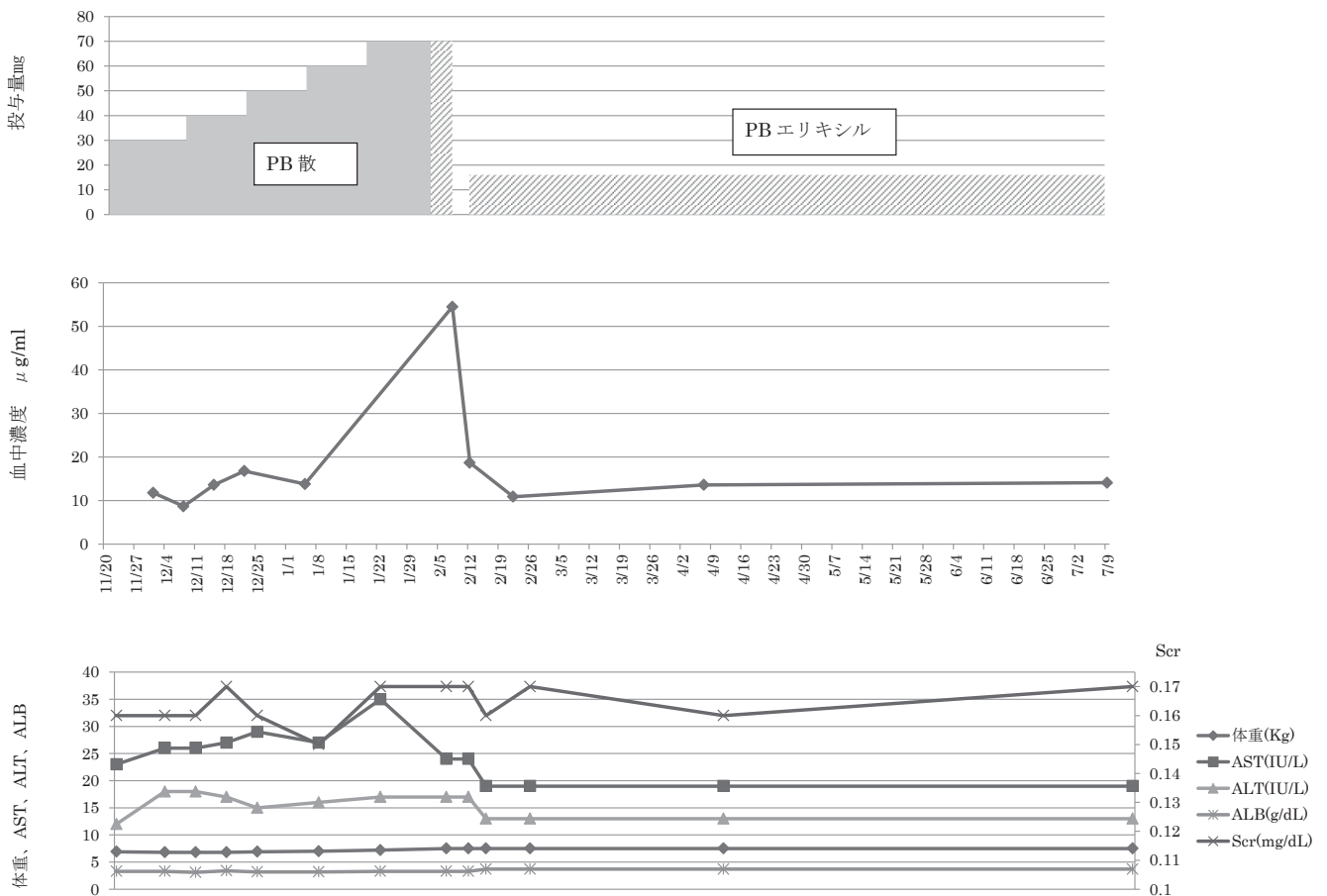


図1. 投与量と血中濃度の推移

表1. 結果

n	散剤 12	エリキシル 11	p
年齢, 歳 (平均±SD)	2.3±3.4	3.4±3.7	0.461
体重, kg (平均±SD)	8.2±6.4	11.4±9.0	0.341
内服/チューブ	5/7	6/5	0.537**
PB血中濃度, μg/mL (平均±SD)	14.6±5.9	16.2±6.0	0.542
PB投与量, mg/日 (平均±SD)	31.0±13.7	27.5±13.1	0.533
体重1kgあたりのPB投与量, mg/kg/日 (平均±SD)	4.8±2.4	3.1±1.4	0.045
体重1kgあたりのC/D比* (平均±SD)	3.5±2.1	5.7±2.6	0.044

* 体重1kgあたりのC/D = $\frac{\text{PB血中濃度}}{\text{PB1日投与量} / \text{体重}}$ t-test ** χ^2 test

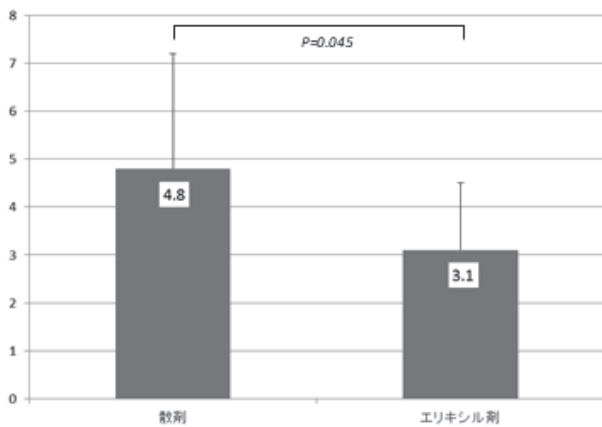


図2. 体重1kgあたりのPB投与量 (mg/kg/日)

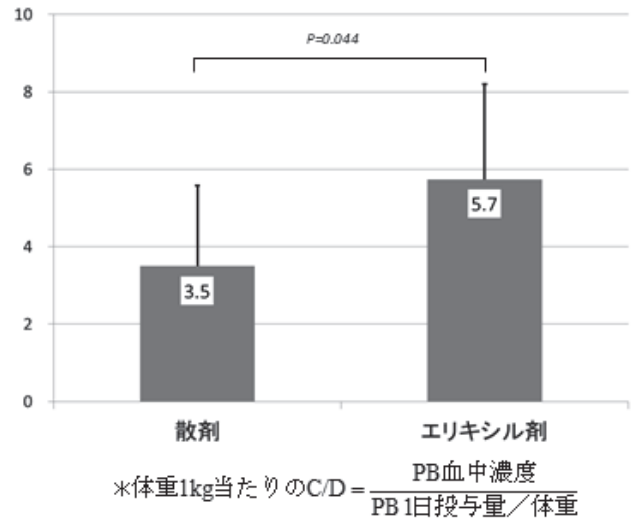


図3. 体重1kgあたりのC/D*

キシル群 $1.05 \pm 0.48 \text{ ng/mL}$, 散剤群 $0.43 \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ であった³⁾。

McNeelyらは、健常人にトルバプタン錠 15 mg 1錠を完全な錠剤で服用、一方、粉碎し、水に懸濁して経鼻胃管（以下、NGチューブ）で投与する方法でクロスオーバー実験した結果を報告している。それによれば、経口投与群の AUC_{∞} は $527 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ [90% CI: 465-607], NGチューブ群は $391 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ [90% CI: 344-443]であった⁴⁾。

以上のことから、PB血中濃度の変化は、散剤を分包する際の量的損失、散剤を溶解する際の量的損失、チューブへの付着が原因していると推定される。

結論

PBなどの、治療域が狭くTDMの必要な薬剤の内服において、剤形や投与方法を変更した場合は、血中濃度測定を密に行い、適正な投与量であることを確認する必要がある。

利益相反

本論文におけるすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Michael E. Winter PharmD. Basic Clinical Pharmacokinetics 5th ed. WOLTERS KLUWER.
- 2) 藤永製薬. フェノパール散[®]添付文書. 2016年12月版.
- 3) 末松文博, 前田雅代, 峯本正夫, 他. 小児におけるジゴキシンの分包紙付着による血中濃度低下とその対応策. 医療薬学 2004; 30: 78-82.
- 4) McNeely EB, Talameh JA, Adams KF Jr, et al. Relative bioavailability of tolvaptan administered via nasogastric tube and tolvaptan tablets swallowed intact. Am J Health Syst Pharm 2013; 70: 1230-1237.

当院における小児腫瘍患者に対する ベバシズマブの安全性に関する後方視的検討

牧本 敦, 斎藤 雄弥, 松井 基浩, 山岡 祥子, 横川 裕一, 湯坐 有希
東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科

Safety analysis of Bevacizumab for childhood cancer in a single institution.

Atsushi Makimoto, Yuya Saito, Motohiro Matsui, Shoko Yamaoka, Yuichi Yokokawa, Yuki Yuza
Division of Pediatric Hematology / Oncology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

要旨

小児腫瘍患者に対するベバシズマブ (BV) の有害事象を収集し、探索的な安全性評価を行った。調査対象は6症例合計70コースであり、年齢中央値は5.5歳であった。自覚症状は、Grade 1の悪心が1例、Grade 1の食欲不振が1例のみ観察された。臨床検査値異常では、Grade 3以上の血液毒性とAST/ALT高値を認めたが、いずれも因果関係は否定的であった。他の事象は軽微かつ一過性であった。単施設での調査研究のため少数例のデータではあるが、小児腫瘍患者に対するBV投与が一定の有効性を認め、副作用なく安全に行われたことが確認された。

緒言

ベバシズマブ (BV) は、血管内皮増殖因子 (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であり、腫瘍組織での血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮する¹⁾。主な有害事象は、好中球減少、白血球減少、出血、高血圧、神経毒性、疲労・倦怠感などで重大な副作用としてはショック・アナフィラキシー、消化管穿孔、創傷治癒遅延などがある²⁾。

結腸・直腸癌^{3,4)}、悪性神経膠腫⁵⁾をはじめとする各種悪性腫瘍に対して適応があるが、いずれも成人の臨床試験に基づく承認であり、添付文書上は、小児に対する「安全性は確立していない」とされている²⁾。

一方、小児がん領域においては、悪性神経膠腫等に対する臨床試験が国内外で行われているものの^{6~8)}、日本人での安全性に関する情報は十分とはいえない。しかしながら、若年発症の結腸・直腸癌や、他に治療オプションのない悪性神経膠腫など、実地診療の上で小児患者に対するやむを得ない使用は一定数存在し、当院においても年間数例の使用が継続的にある現状である。

BVのような分子標的薬剤は、古典的な殺細胞性薬剤と比較して用量依存性に生じる有害事象の頻度は低く、用量設定試験においても最大耐用量を基に推奨用量を決定するよりも、有効性を加味して最少の有効用量を推奨用量とするような用量設定が行われている。このような背景から、経験の少ない小児の実地診療においても、成人用量を参考に投与量設定が比較的行きやすいことが、汎用される理由のひとつ

と考えられる。

小児領域において治療対象となる疾患はいずれも悪性腫瘍であり、効能・効果の上からは成人の適応疾患の範囲内であるが、厳密には年齢で適応外使用とみなされても仕方がない。一方で小児に対する適応拡大の治験実施は、開発コストに見合うだけの患者総数が存在しないと予想されるため、事実上は実行不可能である。

よって、実地診療における小児の安全性情報を蓄積し、科学的に小児へのBV投与のエビデンスを示すことは、将来的な保険適応を考える上で極めて重要な事であると考え、第一段階として単施設での調査を実施した。

対象と方法

2015年6月から2017年6月までの期間、東京都立小児総合医療センターにおいてBVを用いて治療された小児腫瘍症例6症例を対象として、診療録データに基づく後方視的調査研究を実施した。BV投与を計画された患者については、個別に東京都立小児総合医療センターの倫理委員会で検討され、その臨床的妥当性と適応外使用について承認を得た上で治療を実施した。

評価項目はBV投与中の有害事象および副作用と設定し、患者背景 (BV投与開始時の年齢、性別、臨床診断、合併症)、BVの使用用量、投与回数、併用薬剤、自覚症状、臨床検査値異常について診療録から情報収集した。自覚症状と臨床検査値異常を合わせて有害事象と定義し、有害事象共通用語規準 (CTCAE) v4.0⁹⁾に基づく重症度分類を行うとともに、臨床経過からBVと各有害事象の因果関係を考察し、因果関係の否定できないものを副作用として評価した。

結果

対象となった小児悪性腫瘍患者6症例 (男子3例、女子3例) の疾患および治療背景について表1に要約した。年齢は3歳から12歳、年齢中央値は5.5歳であった。

ベバシズマブの投与は6症例で合計70コースであった。症例1, 2, 3では殺細胞性抗悪性腫瘍薬が併用され、症例4ではBV投与前に抗悪性腫瘍薬の併用療法が実施されて

いた。症例3を除く5症例が脳腫瘍患者であり、いずれもBV投与前から原病による神経症状の合併が観察された。

観察された有害事象の最悪値を表2に示した。原病による神経症状を除外すると、観察された自覚症状はGrade1の悪心が1例、Grade1の食欲不振が1例のみであった。

顕著な検査値異常として、Grade3の白血球減少3件、Grade3/4の好中球減少3件、Grade3のAST/ALT高値1件がみられたが、症例1,3については併用抗悪性腫瘍薬によるもの、症例4については前治療での抗悪性腫瘍薬によるものと考えられ、いずれも因果関係は否定的であった。

その他、Grade1の尿蛋白、AST高値、ALT高値、GGT高値、総コレステロール高値、中性脂肪高値、高血糖、高カリウム血症、高/低ナトリウム血症、ヘモグロビン低値、血小板減少がみられ、それぞれに因果関係は否定できないものの、いずれも軽微かつ一過性であった。

短期的および最終的な臨床アウトカムを表3にまとめた。短期的な臨床的アウトカムでは、全症例で患者利益につながる有効性を得たと考えられる。また、最終的な臨床的アウトカムで、症例1,2,5は原病死であったが、BVと死亡の因果関係はないと判断された。

表1. 対象症例

症例	年齢	性別	臨床診断	BV用量	投与 コース数	治療間隔 (日)	併用薬剤
1	12	M	膠芽腫	10 mg/kg	15	14	テモゾロミド、プレドニゾロン等
2	5	M	脳幹膠腫	10 mg/kg	13	14	テモゾロミド、プレドニゾロン等
3	10	F	結腸癌	5 mg/kg	12	14	5-フルオロウラシル、オキサリプラチン等
4	3	F	星細胞腫	10 mg/kg	17	14	ハイドロコチゾン等
5	5	M	脳幹膠腫	10 mg/kg	7	14	デキサメサゾン等
6	6	M	脳幹膠腫	10 mg/kg	6	14	デキサメサゾン等

表2. 観察された有害事象 (最悪値)

有害事象名	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
悪心・嘔吐			1			
食思不振			1			
白血球数	3		3	3		
好中球数	3		4	4		
ヘモグロビン値	1		1	1		
血小板数	1		1			
尿タンパク		1				
AST		1	1	3		1
ALT		1	1	3		
GGT		1	1			1
総コレステロール						1
中性脂肪						
高血糖	1	1	1		1	
高K血症	1			1	1	
高Na血症				1		
低Na血症				1		

数字はCTCAE v4.0によるGrade

表3. 臨床的アウトカム

症例	年齢	性別	臨床診断	臨床的アウトカム (短期)	臨床的アウトカム (最終)
1	12	M	膠芽腫	神経麻痺の改善	原病死
2	5	M	脳幹膠腫	意識レベルの改善	原病死
3	10	F	結腸癌	術後寛解の維持	寛解にて治療終了
4	3	F	星細胞腫	全身筋緊張の緩和	治療継続中
5	5	M	脳幹膠腫	神経麻痺の改善	原病死
6	6	M	脳幹膠腫	画像診断での腫瘍縮小	治療継続中

考察

VEGF に対するヒトモノクローナル抗体である BV は、腫瘍組織での血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮し、小児発症の結腸・直腸癌や、悪性神経膠腫などに使用されて実際に効果を得ている現状がある。しかしながら、添付文書上、小児に対する「安全性は確立していない」とされている現状において、患者利益を目指した実臨床での使用が「適応外使用」と見なされ、倫理的および行政的に問題となる危険性は否定できない。

この現状を打破するためには、小児患者を対象とした治験もしくは医師主導治験により、小児患者への適応拡大を目指す事が正当な手段であるものの、対象患者の総数が極めて限られるため、治験による開発コストに見合うだけの利益は期待できず、事実上は治験の実行は不可能である。

次善の策として、小児患者における使用実態を把握し、特に安全性情報を詳細に集積することと、医療上の必要性が高いことを客観的に示すことによって、治験等を経ずに小児への適応拡大を要望していくことが考えられる。この目的のためには、全国的な大規模調査が必要になると考えられるが、その前段階となる予備調査として、今回単施設における少数例の後方視的調査を実施した。

本後方視的調査は少数例ではあるものの、小児腫瘍患者に対する BV 投与が安全に行われたことが確認された。BV の重大な副作用としてはショック・アナフィラキシー、消化管穿孔、創傷治癒遅延などがあるが、それらは特に小児で重症化する発生機序ではなく、一定程度成人の安全性情報が外挿できるものと考えられる。

また、今回の調査では、添付文書に記載されている副作用以外の新たな有害事象は認めなかった。VEGF 阻害という作用機序からすると、成長障害など小児特有の副作用発現の可能性も否定できないが、本研究で調査した 6 症例のうち、長期に観察し得た症例 3 については、治療開始前身長 136cm から約 2 年後には 148cm に成長しており、成長障害は認めなかった。このような副作用の観察調査は長期を要するため、いずれにしても治験等の方法論は馴染まない。今後、大規模な全国調査が実施され、BV の小児への適応拡

大につながることを期待している。

少数例の後方視的調査研究のため、有効性について議論することには限界があるが、少なくとも脳幹膠腫の 3 例(症例 2, 5, 6)については、症例 6 において画像検査で客観的な腫瘍縮小を認め、全例で臨床症状の改善を認めた。3 例とも診断後の初期治療として放射線治療とステロイド剤が併用され、一旦治療効果を得てからその効果が減弱、または症状が再燃した後に BV 投与を開始しており、BV の効果であると考えている。症例 1 (膠芽腫) と症例 4 (星細胞腫) については、腫瘍進行期からの投与開始であり、客観的な腫瘍縮小効果は得られなかったが、BV 投与後に神経症状の改善を認めた。症例 3 (結腸癌) については、術後化学療法のため、評価可能な病変がなく BV の直接効果を評価することはできないものの、一旦治療中止し再燃後に BV を併用した治療を再開した。腹膜播種転移のあるステージ IV 症例であるが、治療開始後約 2 年経過した現在も生存中である。

BV は、結腸・直腸癌や脳腫瘍以外の小児腫瘍にも有望な薬剤であり、海外では新規治療開発を目的とした他の抗悪性腫瘍薬併用の臨床試験が積極的に実施されている^{6~8)}。悪性腫瘍における新規薬剤の臨床試験は、他に治療法のない難治患者にとっては有望な治療選択肢であり、単なる研究以上の価値を有する。本邦で海外先進国と同様の治療開発を進めていくためにも、小児患者における安全性評価、ひいては、迅速な小児患者への適応拡大が望まれる。

文献

- 1) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593-4599.
- 2) アバスタチン点滴静注用 100mg/4mL 添付文書情報 (中外製薬) https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/ava_via0100/pi/index.html
- 3) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and

- leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
- 4) Saltz LB, Clarke S, Siaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
 - 5) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1253-1259.
 - 6) Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 399-405.
 - 7) Fangusaro J, Gururangan S, Poussaint TY, et al. Bevacizumab (BVZ)-associated toxicities in children with recurrent central nervous system tumors with BVZ and irinotecan: a Pediatric Brain Tumor Consortium Study (PBTC-022). *Cancer* 2013; 119: 4180-4187.
 - 8) Okada K, Yamasaki K, Tanaka C, Fujisaki H, Osugi Y, Hara J. Phase I study of bevacizumab plus irinotecan in pediatric patients with recurrent/refractory solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1073-1079.
 - 9) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0 - JCOG) http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf

小児用法を有する Over The Counter (OTC) 医薬品のかぜ薬における添付文書情報に関する調査

遠藤 美緒^{1,2)}, 富家 俊弥¹⁾, 中山 泰葉¹⁾, 阿部 久瑠美¹⁾,
若林 仁美¹⁾, 水野 克己²⁾, 佐々木 忠徳¹⁾

1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座, 2) 昭和大学医学部小児科学講座 江東豊洲病院こどもセンター

Survey on package insert information in Over The Counter cold medicine with pediatric usage

Mio Endo^{1,2)}, Toshiya Fuke¹⁾, Yasuha Nakayama¹⁾, Kurumi Abe¹⁾,
Hitomi Wakabayashi¹⁾, Katsumi Mizuno²⁾, Tadanori Sasaki¹⁾

1) Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

2) Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University

Pediatrics, Children's Medical Center, Koto Toyosu Hospital

要旨

【緒言】 Over The Counter (以下, OTC) 医薬品のうち, 小児におけるかぜ薬の使用に関しては以前から国内外で議論されており, 日本では添付文書の「使用上の注意」に, 15歳未満の小児では保護者の指導監督の下に服用させる, 2歳未満の乳幼児には医師の診察を受けさせることを優先しやむを得ない場合のみ服用させると記載することとなっている。また, 年齢に関する記載に関しては, 承認を受けていない年齢区分がある場合は原則として用法及び用量の項に服用しない旨を記載することとなっている。コデイン類含有製剤に関しては, 2017年7月に厚生労働省(以下, 厚労省)より, 原則, コデイン類を12歳未満の小児等に使用しないよう注意喚起する添付文書改訂の指示が通知された。このような使用上の注意に関して, 添付文書から使用者へ適切な情報が提供されているか把握することを目的として, 小児用法を有するOTC医薬品のかぜ薬について添付文書情報を調査した。

【方法】 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の一般用医薬品・要指導医薬品の添付文書情報ホームページ上に掲載された薬効分類かぜ薬(内用)に該当する全医薬品を対象に, 添付文書における剤形, 成分, 用法, 使用上の注意の項を調査した。(アクセス日: 2017年7月12日)

【結果】 かぜ薬(内用)全852件のうち, 小児用法を有する製剤は663件であった。有効成分別内訳は, アセトアミノフェン655件, カフェイン590件, クロルフェニラミン562件, エフェドリン519件, ジヒドロコデイン302件であった。また, 「使用上の注意」に保護者の指導監督の下での服用に関する記載がない製剤は8件, 2歳未満の用法を有しているが診療優先に関する記載がない製剤は2件であった。未承認の年齢区分で服用しない旨について, 用法及び用量の項に記載がある製剤は594件, 用法及び用量に関連する注意の項に記載がある製剤は36件, 使用上の注意「してはいけないこと」

の項に記載がある製剤は4件, いずれの項にも記載がない製剤は29件であった。コデイン類含有製剤について, 厚労省通知後添付文書が改訂された製剤は46件であった。

【考察】 小児用法を有するOTC医薬品のうちコデイン類を含有するかぜ薬において, 厚労省通知後約1週間で添付文書が改訂された製剤は15.2%と少なくとも早急な対応が望まれる。また, 用法・用量や使用上の注意の記載状況にはばらつきがあり, 情報提供が十分とは言い難い。使用者がOTC医薬品の使用上の注意を適切に理解するために記載内容の整備が必要である。薬剤師は, 添付文書の記載内容が改訂されるまでに時間を要することも考慮した上で使用者へ積極的に情報提供することが必要であることが示唆された。

緒言

Over The Counter (以下, OTC) 医薬品のうち, 小児におけるかぜ薬の使用に関しては以前から議論されている。アメリカでは, 2008年にアメリカ食品医薬品局(U. S. Food and Drug Administration: 以下, FDA)が2歳未満の乳幼児はOTC医薬品の鎮咳薬やかぜ薬を使用すべきでないとの勧告¹⁾, その後, アメリカ大衆薬協会は, コデインリン酸塩(以下, コデイン), プソイドエフェドリン, ヒスタミンH1受容体拮抗薬(以下, 抗ヒスタミン薬)等を含むOTC医薬品の鎮咳薬, かぜ薬を4歳未満の小児へは使用しない自主規制を発表した²⁾。カナダでは, 抗ヒスタミン薬, 去痰薬など一部の有効成分を含有するOTC医薬品の鎮咳薬, かぜ薬は, 頻度は低いが痙攣や心拍異常など重篤な副作用との関連性が指摘されているとして6歳未満の小児に使用しないこととしている³⁾。イギリス⁴⁾, オーストラリア⁵⁾, ニューゼaland⁶⁾でも6歳未満の小児へのOTC医薬品の鎮咳薬, かぜ薬の使用を規制している。

日本では, 厚生労働省(以下, 厚労省)が2008年にOTC医薬品のかぜ薬(内用), 鎮咳去痰薬(内用)及び

鼻炎用内服薬のうち、小児の用法を有する製剤（以下、小児用かぜ薬等）についての使用上の注意の改定を通知している。この通知では小児用かぜ薬等において、添付文書の「使用上の注意」に「15歳未満の小児に服用させる場合は、保護者の指導監督の下に服用させる」とし、このうち、2歳未満の用法を有する場合は、「2歳未満の乳幼児には医師の診察を受けさせることを優先し、やむを得ない場合のみ服用させる」と記載することとしている⁷⁾。また、年齢に関する記載に関しては、「承認を受けていない年齢区分がある場合は、原則として用法及び用量の項に服用しない旨を記載すること」⁸⁾となっている。

OTC医薬品においてかぜ薬や鎮咳薬に含有されるジヒドロコデインリン酸塩（以下、ジヒドロコデイン）又はコデイン（以下、コデイン類）に関しては、海外で重篤な呼吸抑制の症例報告が定期的に報告されており⁹⁾、小児の使用に関して各国で議論されてきた。2017年4月にFDAでコデイン類の12歳未満の小児への使用を禁忌とする措置が決定された¹⁰⁾後、日本においても2017年7月に厚労省より、1年6ヶ月程度の経過措置期間を設け、コデイン類を含まない代替製品や、12歳未満の小児を適応外とする製品への切換えを行うこと、切換え後、12歳未満の小児への使用を禁忌とする使用上の注意の改訂を実施することが通知された。また、経過措置期間中は速やかに添付文書を改訂し、原則、コデイン類を12

歳未満の小児等に使用しないよう注意喚起することとなった。一般用医薬品においては、表1に示す3項目について、添付文書の「使用上の注意」を改訂することが通知された¹¹⁾。その他に小児用かぜ薬等において注意が必要な有効成分として、解熱鎮痛薬であるサリチル酸系製剤が挙げられる。サリチル酸系製剤のエテンザミドおよびサリチルアミドを含有する製剤はライ症候群防止のため「使用上の注意」に「水痘（水ぼうそう）若しくはインフルエンザにかかっている又はその疑いのある乳・幼・小児（15歳未満）」を記載することとなっている¹²⁾。また、抗ヒスタミン薬のうち、クレマスチンフマル酸塩（以下、クレマスチン）を含有する製剤については、「使用上の注意」に「精神神経系 興奮、けいれん」を記載することとなっている¹³⁾。

OTC医薬品の添付文書は、一般用医薬品の添付文書記載要領¹⁴⁾及び記載要領の留意事項⁸⁾、一般用医薬品の使用上の注意の記載要領¹⁵⁾に準拠することとなっているが、その記載内容については十分に統一されていないとの報告がある¹⁶⁾。また、小児に使用可能なOTC医薬品の添付文書情報についての詳細な調査は、我々の知る限り実施されていない。OTC医薬品の使用上の注意に関して、添付文書から使用者へ適切な情報が提供されているか把握することを目的とし、小児用法を有するOTC医薬品のかぜ薬について添付文書情報を調査した。

表1. コデイン類含有一般用医薬品添付文書「使用上の注意」改訂内容

下線部：追記項目 文献11)より引用編集

使用上の注意の項目	改訂内容
相談すること	次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること 次の診断を受けた人。 <u>呼吸機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満症</u>
相談すること	服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。 <u>呼吸抑制：息切れ、息苦しさ等があらわれる。</u>
用法及び用量に関連する注意	<12歳未満の用法を有法を有し、2歳未満の用法を有しない製剤> <u>12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること</u> <2歳未満の用法を有する製剤> <u>12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること</u> (注) 外部の容器又は外部の被包にも「12歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること」を記載すること。 (注) 用法及び用量で認められている最大年齢が11歳未満の場合、[用法及び用量に関連する注意]の項、外部の容器又は外部の被包の記載も「12歳未満」を最大年齢に置き換えて改めること。

対象と方法

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:以下, PMDA) の一般用医薬品・要指導医薬品の添付文書情報ホームページ上に掲載された薬効分類かぜ薬 (内用) に該当する全医薬品を対象に, 添付文書における剤形, 成分, 用法, 使用上の注意の項を調査した。(アクセス日: 2017年7月12日)

結果

1. 剤形, 用法, 有効成分別内訳について

PMDA の一般用医薬品・要指導医薬品の添付文書情報ホームページにて, 薬効分類かぜ薬 (内用) に該当する医

薬品は 852 件であった。そのうち, 小児用法を有する製剤は 663 件 (77.8%), 成人用法のみを有する製剤は 189 件 (22.2%) であった。小児用法を有する製剤のうち, 成人及び小児用法を有する製剤は 524 件, 小児用法のみを有する製剤は 139 件であった。

全かぜ薬 (内用) 852 件における剤形毎の用法別内訳を示す (図 1)。小児用法を有する製剤 (小児用法のみを有する製剤と成人及び小児用法を有する製剤の合計) は, 散剤 217 件, 錠剤 165 件, カプセル剤 165 件, 液剤 114 件, その他 2 件であった。このうち, 2 歳未満の用法を有する製剤は, 散剤 119 件, 液剤 111 件の計 230 件であった。

小児用法を有する製剤 663 件における有効成分の種類別内訳 (図 2) では, 解熱鎮痛薬が 659 件 (99.4%) と最

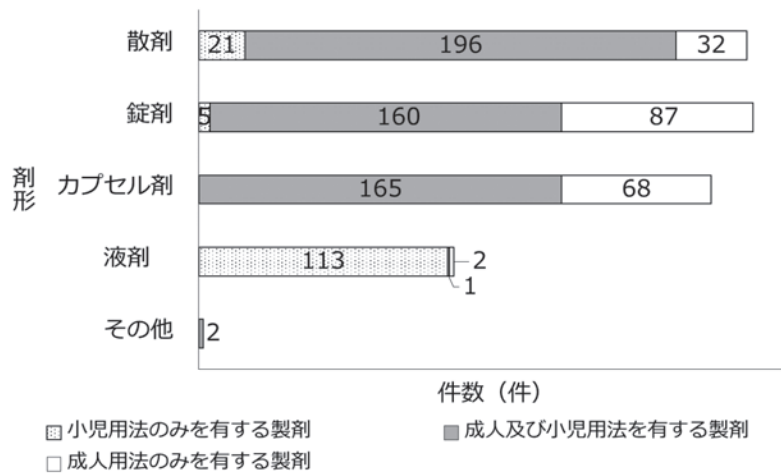


図 1. 全かぜ薬 (内用) 852 件における剤形毎の用法別内訳

小児用法を有する製剤 (小児用法のみを有する製剤と成人及び小児用法を有する製剤の合計) は, 散剤 217 件, 錠剤 165 件, カプセル剤 165 件, 液剤 114 件, その他 2 件であった。

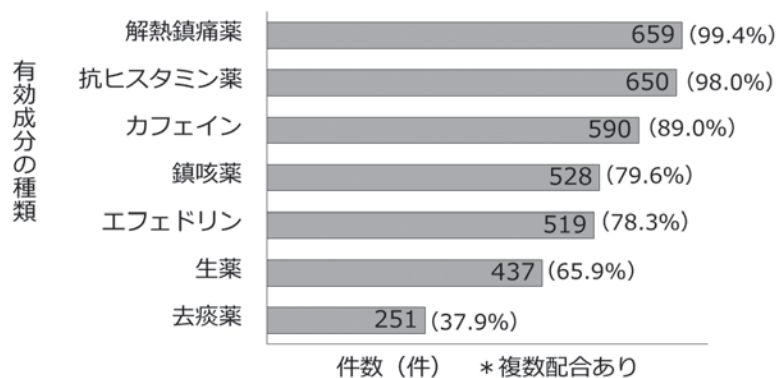


図 2. 小児用法を有する製剤 663 件における有効成分の種類別内訳 (一部抜粋)

(%) : 小児用法を有する製剤 663 件における割合

解熱鎮痛薬は最も多く, 次いで抗ヒスタミン薬が 90%以上の製剤で含有されていた。カフェイン, エフェドリンについては 70%以上の製剤で含有されていた。

も多く、次いで、抗ヒスタミン薬が650件(98.0%)、カフェイン水和物又は無水カフェイン又は安息香酸ナトリウムカフェイン(以下、カフェイン)590件(89.0%)、鎮咳薬528件(79.6%)、dl-メチルエフェドリン塩酸塩(以下、エフェドリン)519件(78.3%)、生薬437件(65.9%)、去痰薬251件(37.9%)であった。また、生薬のみからなる製剤は4件(0.6%)であった。

有効成分の内訳の詳細(図3)については、解熱鎮痛薬

ではアセトアミノフェンが最も多く655件、次いでサリチル酸系製剤であるエテンザミド164件、サリチルアミド6件が含有されており、イソプロピルアンチピリンは1件であった。抗ヒスタミン薬では、クロルフェニラミンマレイン酸塩又はd-クロルフェニラミンマレイン酸塩(以下、クロルフェニラミン)が最も多く562件、次いでクレマスチン30件、マレイン酸カルピノキサミン(以下、カルピノキサミン)26件、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩又はジフェンヒドラミン塩酸塩(以下、ジフェン

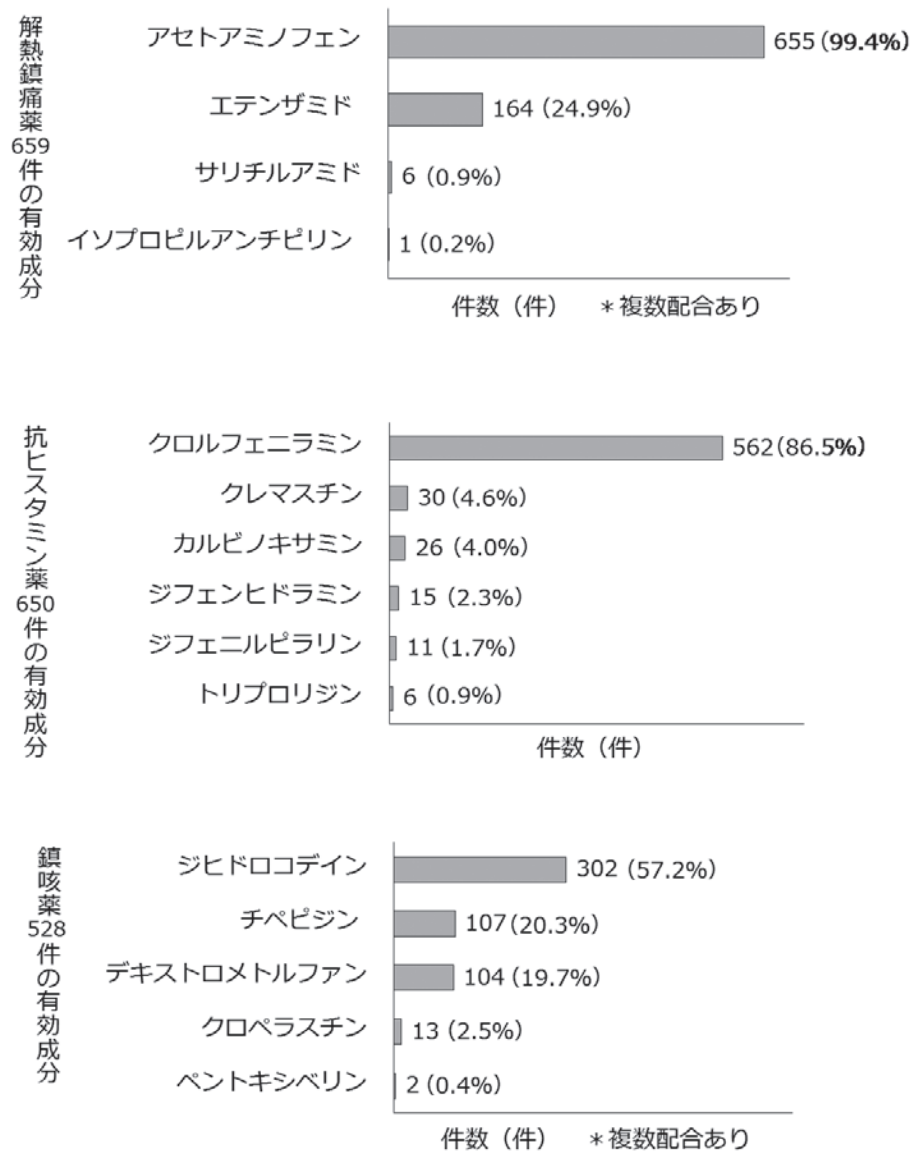


図3. 小児用法を有する製剤663件における有効成分の内訳の詳細
(%) : 各有効成分における割合

解熱鎮痛薬及び鎮咳薬では有効成分を複数配合している製剤があり、抗ヒスタミン薬は単剤で使用されていた。解熱鎮痛薬ではアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬ではクロルフェニラミン、鎮咳薬ではジヒドロコデインが最も多く含有されていた。

ヒドラミン) 15 件, テオクラ酸ジフェニルピラリン又はジフェニルピラリン塩酸塩 (以下, ジフェニルピラリン) 11 件, トリプロリジン塩酸塩水和物 (以下, トリプロリジン) 6 件であった。鎮咳薬では, ジヒドロコデインが最も多く302 件, 次いでクエン酸チペピジン又はチペピジンヒベンズ酸塩 (チペピジン) 107 件, デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物又はデキストロトルファンフェノール・フタリン塩 (以下, デキストロトルファン) 104 件, クロペラスチンフェンジゾ酸塩 (以下, クロペラスチン) 13 件, ペントキシベリンクエン酸塩 (以下, ペントキシベリン) 2 件であった。

2. 使用上の注意について

1) 解熱鎮痛薬サリチル酸系製剤とライ症候群に関する記載

エテンザミド含有製剤 164 件, サリチルアミド含有製剤 6 件のうち, ライ症候群に関する記載がある製剤はエテンザミド含有製剤 163 件, サリチルアミド含有製剤 6 件, 記載がない製剤はエテンザミド含有製剤で 1 件であった。

2) 抗ヒスタミン薬と「精神神経系 興奮, けいれん」に関する記載

クレマスチン含有製剤 30 件のうち, 「精神神経系 興奮, けいれん」に関する記載がある製剤は 26 件, 記載がない製剤は 4 件であった。

3) 「承認を受けていない年齢区分では服用しない旨」の記載

小児用法を有する製剤 663 件のうち, 未承認の年齢区分で服用しない旨について, 用法及び用量の項に記載がある製剤は 594 件 (89.6%), 用法及び用量に関連する注意の項に記載がある製剤は 36 件 (5.4%), 使用上の注意「してはいけないこと」の項に記載がある製剤は 4 件 (0.6%), いずれの項にも記載がない製剤は 29 件 (4.4%) であった。

4) 「保護者の指導監督の下に服用させる旨」, 「医師の診療を優先させる旨」の記載

15 歳未満の用法を有する製剤 663 件のうち, 保護者の指導監督の下での服用に関する記載がない製剤は 8 件 (1.2%) であった。2 歳未満の用法を有する製剤 230 件のうち, 診療優先に関する記載がない製剤は 2 件 (0.9%), 記載年齢が 1 歳未満となっている製剤は 5 件 (2.2%) であった。

5) コデイン類含有製剤の添付文書改訂状況

小児用法を有する製剤 663 件のうち, ジヒドロコデインを含有する製剤 302 件について, 厚労省からの通知後添付文書が改訂された製剤は 46 件 (15.2%) であった。

考察

OTC 医薬品の全かぜ薬 (内用) のうち, 小児用法を有する製剤は 77.8%と半数以上を占めており, 安全使用の面からかぜ薬使用時には小児においても適切な情報提供が必要であると考えられた。かぜ薬の製造販売承認基準¹⁷⁾では, かぜ薬には有効成分として指定の解熱鎮痛薬のうち 1 種類以上, 生薬のみからなる製剤の場合はジリュウを配合しなければならないことが規定されている。今回の調査の結果, 小児用法を有するかぜ薬中の有効成分としては解熱鎮痛薬が最も多く, 成分では, サリチル酸系製剤であるエテンザミド, サリチルアミドも含有されていた。サリチル酸系製剤では主として小児において, 水痘, インフルエンザ等のウイルス性疾患罹患後のライ症候群との関連が指摘されている¹⁸⁾。日本では 1998 年より厚労省がサリチル酸系製剤について, 15 歳未満の水痘, インフルエンザの患者に投与しないことを原則とする使用上の注意の改訂を指示している¹²⁾。しかし, ライ症候群に関する使用上の注意の記載のない製剤がサリチル酸系製剤 170 件中 1 件あり, 製薬企業への働きかけなどによる早期の改訂が望まれる。

抗ヒスタミン薬は解熱鎮痛薬に次いで多く, 98.0%に配合されていた。クロルフェニラミンやクレマスチンのような第一世代抗ヒスタミン薬は脳内移行性が高く, 痙攣の閾値を下げる可能性が指摘されており¹⁹⁾, 熱性けいれんガイドラインでは, 第一世代と一部の第二世代を含む鎮静性抗ヒスタミン薬の使用は, 熱性けいれんの既往のある小児には推奨しないことを明記している²⁰⁾。また, 厚労省作成の「重篤副作用マニュアル 痙攣・てんかん²¹⁾」では, 痙攣, てんかんの副作用が報告されている代表的な薬剤として, 抗ヒスタミン薬を挙げている。はじめに述べたように海外では抗ヒスタミン薬を含む観点から OTC 医薬品の小児使用が制限されている国もある。しかし, 日本の OTC 医薬品の小児用かぜ薬等に配合されている抗ヒスタミン薬のうち, 厚労省より「使用上の注意」に「興奮, けいれん」の記載が指示されている成分はクレマスチンのみであり²²⁾, 添付文書から使用者がこれらの情報を得ることは困難である。そのため, 抗ヒスタミン薬含有医薬品の販売時には, 販売者が基礎疾患, 既往歴等を確認し使用者へ注意喚起することが重要である。

小児用法を有するかぜ薬の 45.6%に含有されているジヒドロコデインは, 内服後に肝臓で薬物代謝酵素 cytochrome P450 のうち CYP2D6 により, O-脱メチル化を受けて活性のあるジヒドロモルヒネに変換される²³⁾。CYP2D6 の代謝活性が亢進している症例では, コデイン内服後に肝臓でコデインからモルヒネへの変換が促進され, 呼吸抑制を伴うモルヒネ中毒を発症する例が報告されている^{24, 25)}。これらの発現頻度は, 人種によって異なり, 日本人では 0.5-1%と低い²⁴⁾。コデイン類の小児使用について 2017 年 4 月に FDA の措置が発表された後, 厚労省は, コデイン類含有医薬品による国内における死亡例の報告はなく, 日本での呼吸抑制のリスクは欧米と比較して遺伝学的に低いと推定されること等から,

国内で直ちに使用を制限する必要性は考えにくいと評価した。ただし、小児の呼吸抑制発生リスクを可能な限り低減する観点から、一般用医薬品・医療用医薬品とも予防的な措置を行うこととした¹¹⁾。このような背景があるにも関わらず、コデイン類を含有する小児用法を有するOTC医薬品のかぜ薬302件において、厚労省通知後添付文書が改訂された製剤は、約1週間で15.2%であった。また、参考として調査したところ、2カ月後(9月4日登録分)では123件(40.7%)、3カ月後(10月4日登録分)では134件(44.4%)であった。一方、医療用医薬品については、厚労省通知後約3週間で全ての医薬品において添付文書の改訂が終了しており、OTC医薬品における改訂作業の遅延が懸念される。速やかな添付文書の改訂が実施されていない状況はさらなる副作用症例の発生につながりかねず、早急な対応が望まれる。OTC医薬品の添付文書については記載項目が決められているが、所定の書式に対応していないOTC医薬品があるとの報告がある¹⁶⁾。実際に、「承認を受けていない年齢区分では服用しない旨」、「15歳未満の小児に服用させる場合は、保護者の指導監督の下に服用させる」、「2歳未満の乳幼児には医師の診察を受けさせることを優先し、やむを得ない場合にのみ服用させる」の記載については、いずれも今回調査した医薬品の0.6-5.4%で適切に記載されていない製剤があり記載状況が統一されていなかった。使用者がこれらの製剤を誤解なく使用するために、添付文書記載要領の留意事項や厚労省の事務連絡を遵守した記載の整備が必要と考える。さらに、薬剤師においては、添付文書の記載内容が改訂されるまでに時間を要することも考慮し、使用者に対する積極的な情報提供の重要性を改めて認識しなければならない。特に、OTC医薬品には多くの成分が含まれているため、各成分について詳細を把握した上で、医療用医薬品添付文書の使用上の注意と比較して使用者に提供すべき情報を的確に理解することが必要である。

文献

- 1) FDA Recommends that Over-the-Counter (OTC) Cough and Cold Products not be used for Infants and Children under 2 Years of Age; US Food and Drug Administration, 2008. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm051137.htm>. Accessed Oct. 25, 2017.
- 2) Using Over-the-Counter Cough and Cold Products in Children: US Food and Drug Administration, 2008. Available at: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048515.htm>. Accessed Oct. 25, 2017.
- 3) Archived - Health Canada Releases Decision on the Labelling of Cough and Cold Products for Children: Health Canada, 2008. Available at: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2008/13267a-eng.php#a1>. Accessed Oct. 25, 2017.
- 4) Children's over-the-counter cough and cold medicines: Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, 2009. Available at: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205204413/http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON038908>. Accessed Oct. 25, 2017.
- 5) Cough and cold medicines for children - changes News & public notices: Therapeutic Goods Administration, 2012. Available at: <https://www.tga.gov.au/behind-news/cough-and-cold-medicines-children-changes>. Accessed Oct. 25, 2017.
- 6) Use of Cough and Cold Medicines in Children - Updated advice: The New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, 2013. Available at: <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/CoughandCold/InfoOct2009.asp>. Accessed Oct. 25, 2017.
- 7) 厚生労働省医薬食品局総務課長, 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 一般用医薬品のかぜ薬(内用), 鎮咳去痰薬(内用)及び鼻炎内服薬のうち, 小児の用法を有する製剤の販売に係る留意点について(周知依頼). 薬食総発1222第1号, 薬食安発1222第1号, 平成22年12月22日.
- 8) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について. 薬食安発1014第1号, 平成23年10月14日.
- 9) Tobias D, Green P, J Coté CJ. Codeine: Time to Say "No". Pediatrics 2016; 138: e20162396.
- 10) FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. US Food and Drug Administration, 2017. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed Oct. 25, 2017.
- 11) 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長, コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩を含む医薬品の「使用上の注意」改訂の周知について(依頼). 薬食安発0704第2号, 平成29年7月4日.

- 12) 厚生省医薬安全局長, サリチル酸系製剤に関する措置について. 医薬発第1135号, 平成10年12月24日. 別添) かぜ薬及び解熱鎮痛薬の添付文書等に記載する使用上の注意について.
- 13) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について. 薬食安発0401第2号, 薬食審査発0401第9号, 平成27年4月1日
- 14) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 「一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について」. 薬食安発1014第1号, 平成23年10月14日
- 15) 厚生労働省医薬食品局長, 「一般用医薬品の使用上の注意の記載要領について」. 薬食発1014第3号, 平成23年10月14日
- 16) 中村光浩, 堀内正, 寺町ひとみ, 他. OTC医薬品における添付文書情報の実態調査—かぜ薬および解熱鎮痛薬について—. 医薬品情報学 2009; 10: 304-308.
- 17) 厚生労働省医薬食品局長, かぜ薬の製造販売承認基準について. 薬食発0325第28号, 平成27年3月25日
- 18) 厚生労働省医薬局, サリチル酸系製剤の小児に対するより慎重な使用について. 医薬品・医療用具等安全性情報No.167, 平成13年6月
- 19) 竹内義弘. 日常診療で頻用される抗ヒスタミン薬を検証する—脳科学の立場から—. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2012; 25: 11-15
- 20) 日本小児神経学会・監, 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会・編, 熱性けいれん診療ガイドライン2015. 診断と治療社, 東京, 2015.
- 21) 厚生労働省, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 痙攣・てんかん. 平成21年5月
- 22) 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について. 薬生安発0704第8号, 薬生薬審発0704第5号, 平成29年7月4日. 別添) かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について.
- 23) 第一三共株式会社, ジヒドロコデインリン酸塩散1%「第一三共」. インタビューフォーム, 第10版, 2017年8月改訂
- 24) Seymour S. Briefing document, Joint Pulmonary-Allergy Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting; December 10, 2015. US Food and Drug Administration, 2015. Available at: <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm433818.htm>. Accessed Oct. 25, 2017.
- 25) 種市 尋宙, 澁谷 伸子. OTC医薬品に含まれるジヒドロコデインの異常代謝に起因した小児オピオイド中毒. 日本集中治療医学会雑誌 2016; 23: 454.

神戸こども初期急病センターにおける1歳未満のインフルエンザウイルス感染症患児に対する処方の変化

木村 誠¹⁾, 石橋 和人²⁾, 森岡 一朗³⁾, 石田 明人²⁾

1) 神戸こども初期急病センター薬事グループ, 2) 神戸こども初期急病センター小児科

3) 神戸大学大学院医学研究科小児科学分野こども急性疾患学部門 (現 日本大学医学部小児科学系小児科学分野)

Changes in the prescription for patients less than 1 year of age with Influenza
in Kobe Children's Primary Emergency Medical Center

Makoto Kimura¹⁾, Kazuto Ishibashi²⁾, Ichiro Morioka³⁾, Akihito Ishida²⁾

1) Department of Pharmacy, Kobe Children's Primary Emergency Medical Center

2) Department of Pediatrics, Kobe Children's Primary Emergency Medical Center

3) Division of General Pediatrics, Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine
(Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine)

要旨

2016年11月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、オセルタミビルリン酸塩(以下、オセルタミビル)の新生児・乳児への投与に関する用法・用量の追加について公知申請を行っても差し支えないと判断され、厚生労働省は新生児・乳児への用法・用量を追加し保険適用の対象とした。そして、中外製薬株式会社は2017年3月24日に追加承認(2017年3月24日付)に伴う改訂をした。

そこで、2016年11月24日前後で神戸こども初期急病センター(以下、当センター)において1歳未満のインフルエンザウイルス感染症患児(以下、インフルエンザ患児)に対する処方がどのように変化したのか、処方の有無、処方内容について対象患児の月齢別に比較調査を行った。

結果、1歳未満のインフルエンザ患児に対するオセルタミビルの処方割合は、用法・用量追加前44.1%から用法・用量追加後80.8%と約1.8倍に増加した。これまで唯一1歳未満への保険適用があったペラミビル水和物(以下、ペラミビル)の処方割合は6.9%から3.8%に減少した。抗インフルエンザウイルス薬の処方がない患児の割合は49.0%から15.4%に減少した。処方がない症例8例(15.4%)のうち、医師が患児家族に抗インフルエンザ薬について説明し相談した上で抗インフルエンザ薬の処方を見送った記載のある症例は5例(9.6%)であった。

用法・用量追加前後の処方について比較を行ったが、保険適用の対象となつて約1年と短く、用法・用量追加後のデータは1シーズン分であるため、動向をより正確に把握するためにも今後の追加調査が必要であると考えられる。

背景

2016年11月までは国内で1歳未満のインフルエンザ患児に保険適用がある抗インフルエンザウイルス薬はペラミビル

のみであり、剤形も注射剤のみであった。欧米では1歳未満のインフルエンザ患児に内服薬のオセルタミビルを用いる場合の用法・用量が承認されており、欧米の診療ガイドラインではオセルタミビルの使用が推奨されている¹⁾。

このような状況を踏まえて、国内では日本感染症学会、日本小児感染症学会、日本未熟児新生児学会より1歳未満のインフルエンザ患児にオセルタミビルを用いる場合の用法・用量を追加する要望が提出された²⁾。

2016年11月16日に開催された『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』において、「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症」の治療における新生児・乳児への投与に関する用法・用量の追加について「医療上の必要性が高い」と判断し、公知申請に該当すると評価された。2016年11月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、オセルタミビルの新生児・乳児への投与に関する用法・用量の追加について公知申請を行っても差し支えないと判断され、厚生労働省は新生児・乳児への用法・用量を追加し保険適用の対象とした^{3,4)}。そして、中外製薬株式会社は2017年3月24日に追加承認(2017年3月24日付)に伴う改訂をした⁵⁾。

目的

オセルタミビルの新生児・乳児への投与に関する用法・用量を追加し保険適用となった2016年11月24日前後で、当センターにおいて1歳未満のインフルエンザ患児に対する処方がどのように変化したのか、処方の有無、処方の内容について対象患児の月齢別に比較調査する。

方法

対象は、当センターに来院しインフルエンザウイルス検査を行い、陽性結果が出た1歳未満の患児とした。

当センターは、神戸市(15歳未満人口約19万人)の

一次診療を担う夜間休日診療所（平日 20時から翌 7時，土曜 15時から翌 7時，日祝 9時から翌 7時）である。

医師はセンター職員，神戸市医師会，神戸大学医学部附属病院小児科より構成され，約 100名の医師が当番で診療を行っている。

インフルエンザウイルスキットはエスプライン[®]インフルエンザ A&B-N（富士レボ株式会社）を採用している。

調査期間は 2010年 12月 1日（当センター開院日）から 2017年 3月 31日とした。

保険適用の対象となった 2016年 11月 24日を基準に，用法・用量追加前（2010年 12月 1日から 2016年 11月 23日）と用法・用量追加後（2016年 11月 24日から 2017年 3月 31日）の対象患児に対する抗インフルエンザ薬の処方有無および処方内容について調査する。

結果

年度別に抗インフルエンザ薬の処方割合を比較すると，用法・用量追加後の 2016年度にオセルタミビルの処方割合が前年度 23.7%から 80.8%に増加し，処方なしの割合が前年度 64.4%から 15.4%に減少した（図 1）。

用法・用量追加前後の処方割合を比較すると，オセルタミビルは 44.1%から 80.8%と約 1.8倍に増加した。ペラミビルは 6.9%から 3.8%と約 2分の 1に減少した。処方なしの割合は 49.0%から 15.4%と約 3分の 1に減少した（図 2）。

用法・用量追加前では月齢が低いほどオセルタミビルの処

方割合が低く，処方なしの割合が高かった（図 3）。しかし，用法・用量追加後はデータ数が少ないものの，どの月齢患児もオセルタミビルの処方割合が高く，6ヶ月以下の対象患児 19名に対し 16名に処方しており，その割合は 84.2%であった（図 4）。

考察

用法・用量追加前の 1歳未満のインフルエンザ患児に対するオセルタミビルの処方割合は，適応外使用であるにも関わらず 44.1%であった。小児において，インフルエンザウイルス感染による致死的な合併症（肺炎，脳症等）が認められること，インフルエンザが軽症である場合，感染症が重篤化しないような発症初期に経口剤が投与される場合がある²⁾ことから，適応外使用であるが 44.1%の患児にオセルタミビルが処方されたと考えられる。そして，医療上の必要性が認められ用法・用量が追加された後のオセルタミビルの処方割合は，80.8%と約 1.8倍に増加した。

新生児・乳児への投与に関する用法・用量追加については，日本感染症学会，日本小児感染症学会，日本未熟児新生児学会より要望があったものであり，公知申請が行われ新生児・乳児への用法・用量を追加し保険適用となったことによりオセルタミビルの処方割合が増加したと考えられる。その結果，抗インフルエンザ薬の処方がない患児の割合は約 3分の 1に減少し，唯一 1歳未満への保険適用があったペラミビルの処方割合は約 2分の 1に減少した。ただし，ペラミ

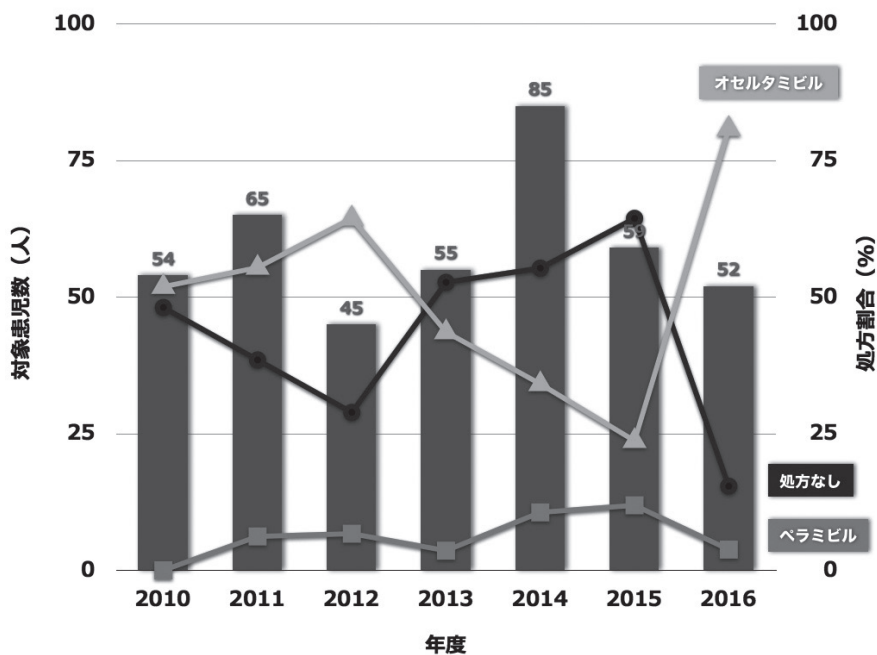


図 1. 年度別 抗インフルエンザ薬の処方割合の変化

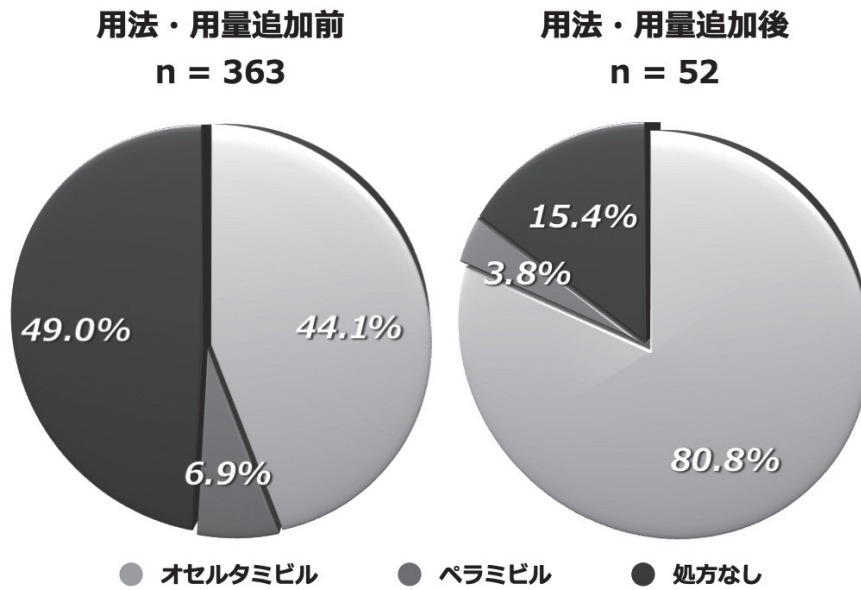


図2. 用法・用量の追加前後における抗インフルエンザ薬の処方有無の割合の変化

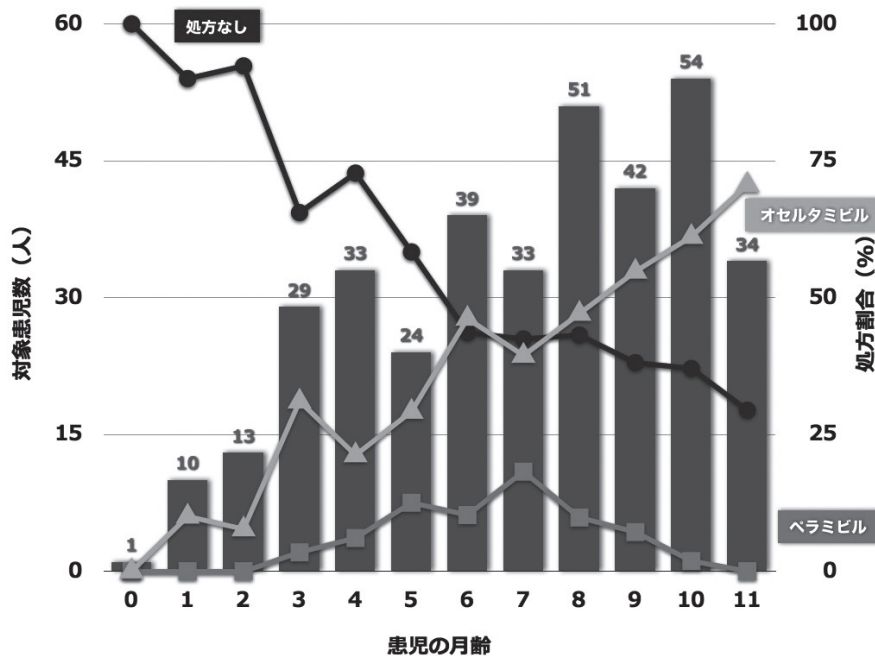


図3. 月齢別 抗インフルエンザ薬の処方割合の変化 (用法・用量の追加前)

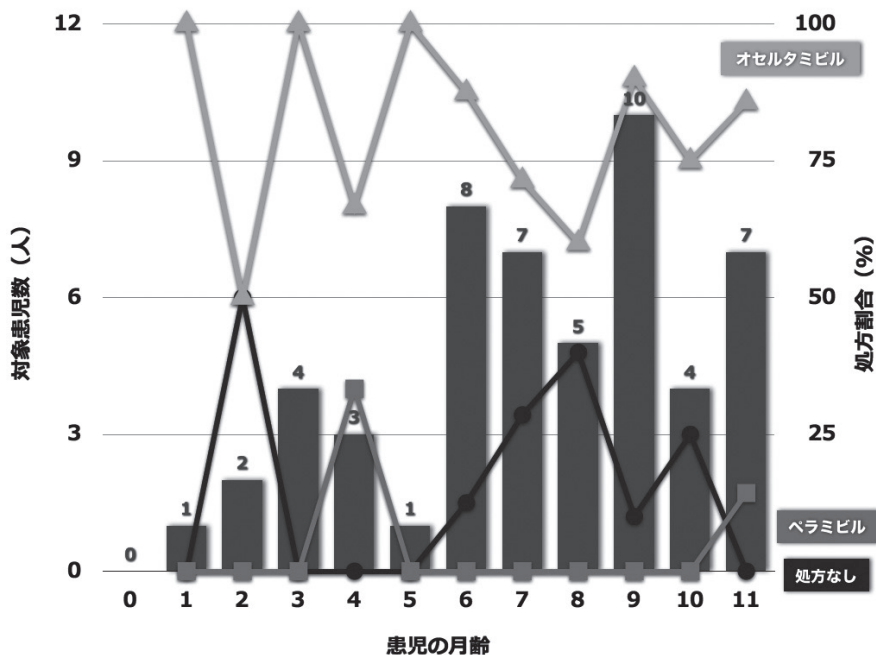


図4. 月齢別 抗インフルエンザ薬の処方割合の変化 (用法・用量の追加後)

ビルの処方に対して当センターでは、用法・用量追加前は1歳未満の患児への投与に制限を設けていなかったが用法・用量追加後は1歳未満の患児も含めて嘔吐などで内服、吸入が困難な患児のみ処方を可能にしている影響も考えられる。

国内でも欧米と同様にオセルタミビルが1歳未満のインフルエンザ患児に保険適用となった。しかし、インフルエンザ陽性で抗インフルエンザ薬の処方がない患児の割合は15.4%であった。処方がない症例8例(15.4%)について、処方なしの理由をカルテで確認した結果、医師が患児家族に抗インフルエンザ薬について説明し相談した上で抗インフルエンザ薬の処方を見送った記載がある症例は5例(9.6%)であった。当センターは、多くの医師が診察を行いカルテの記載様式が統一されていないため、3例については確認することが出来なかった。

オセルタミビルが1歳未満のインフルエンザ患児への新しい治療選択肢の一つになったとはいえ、約10%の患児家族は医師の説明により抗インフルエンザ薬の処方を見送っている。患児家族がインフルエンザの治療方法を理解した上で選択出来るように、患児家族へ治療方法の説明を行うことは重要であると考えられる。

保険適用の対象となって約1年と短い期間であるが、用法・用量追加後の1シーズンと用法・用量追加前の6シーズンの比較を行った。シーズンにより流行するウイルスタイプ、影響を受けやすい年代、流行の規模も大きく変化するインフルエンザについて調査を行うこと自体に特殊性や限界があると考えられ、1シーズンのデータでの比較ではなく継続した調査が

必要であると考えられる。動向をより正確に把握するためにも、処方割合の変化だけでなく、処方する医師の意識、処方薬に対する患児家族の意識なども含めた追加調査を行う必要があると考えられる。

引用文献

- 1) Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
- 2) 厚生労働省. 第29回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2016年11月16日)資料4-1. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000143145.pdf>
- 3) 厚生労働省. 第29回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2016年11月16日)議事録. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000146393.html>
- 4) 中外製薬株式会社. 抗インフルエンザウイルス剤「タミフル」新生児・乳児への投与に関する用法・用量追加の公知申請について. 2016年12月16日
- 5) 中外製薬株式会社. 使用上の注意等改訂のお知らせ. 2017年3月24日. <https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/news/detail/1405241055086/1.html>

小児におけるステロイド剤内服のコンプライアンスの現状調査

矢野 涼子¹⁾, 熊木 真理子¹⁾, 間瀬 広樹¹⁾, 喜多 朝菜¹⁾,
齋藤 譲一¹⁾, 溝神 文博²⁾, 秋山 哲平¹⁾, 太田 和秀³⁾

1) 国立病院機構金沢医療センター 薬剤部, 2) 国立長寿医療研究センター 薬剤部
3) 国立病院機構金沢医療センター 小児科

Investigation about the Compliance of Oral Steroids in children

Ryoko Yano¹⁾, Mariko Kumaki¹⁾, Hiroki Mase¹⁾, Asana Kita¹⁾,
Joichi Saito¹⁾, Fumihito Mizokami²⁾, Teppei Akiyama¹⁾, Kazuhide Ohta³⁾

1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center
2) Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology
3) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

キーワード: 小児, ステロイド剤, コンプライアンス, 服薬拒否, 服薬支援

要旨

【目的】ステロイド剤の内服製剤であるプレドニゾロンの錠剤および散剤は苦味のため服用しづらく、小児では服薬拒否が問題となる。現状では、単シロップを使用するなど様々な対策が講じられているが、どの方法が有用であるかについて今まで詳細な検討は行われていない。小児の服薬拒否の現状と対策を調査した。

【方法】2014年10月1日～2015年9月30日に金沢医療センター小児科病棟に入院し、ステロイド剤内服治療（胃瘻投与を除く）を開始した患者を対象に、患者背景、ステロイド剤1日投与量、用法、服薬拒否の有無、服薬拒否への対策について、後ろ向きに電子カルテを調査した。

【結果】対象患者は28人（男性：15人、女性：13人）で平均年齢：6.4±4.0歳であった。服薬拒否あり群は11人（平均年齢3.1±2.8歳）、服薬拒否なし群は17人（平均年齢8.5±5.2歳）で有意に服薬拒否あり群で年齢が低かった。服薬拒否あり群の投与剤型は錠剤6人、錠剤を粉碎4人、散剤1人であり、服薬拒否なし群の投与剤型は錠剤13人、散剤4人だった。投与剤型による有意差はみられなかった。服薬拒否への対策は、単シロップが6人と最も多く、チョコレートクリーム、アイスクリーム、ピーナツクリーム、いちごジャムがそれぞれ1人で、カプセルに錠剤を充填するが1人だった。

【考察】対象患者28人中の11人（39%）に服薬拒否がみられた。服薬拒否のあった患者は、服薬拒否のない患者と比較すると低年齢の患者が有意に多かった。服薬拒否のあった患者では、統計的有意差はないが、錠剤を粉碎したものや散剤を内服している割合が大きかった。ステロイド剤初回処方時より、単シロップの処方などの対策が適切に行われてい

たが、服薬拒否が起こらないよう、保護者の意向や患者の個別性を踏まえ、薬剤師は積極的に患者指導・服薬支援を行っていく必要があると考える。

緒言

ステロイド剤は合成副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用など様々な作用を有しており、幅広い疾患の治療に用いられている¹⁾。小児では、自己免疫疾患、腎疾患、呼吸器疾患等においてステロイド剤による治療が必要になる。ステロイド剤の内服製剤であるプレドニゾロンの錠剤および散剤は、主薬による苦味のため服用がしづらく、小児においては服薬拒否が問題となる。服薬拒否が治療効果に対して悪影響を及ぼすことは明白であり、治療を成功させるために服薬拒否を解決する必要がある。

小児は年齢によって、服薬することへの理解がまだできず、服薬に難渋するケースも多い。服薬管理者である保護者は、治療のために何とか服薬させなければならないと考え、無理やり服薬させられる小児の精神的な負担は大きい。そのような保護者と小児両者の精神的な負担を軽減するために、服薬支援を行うことは薬剤師の重要な使命であると考えられる。

患者の服薬拒否を解決するために、患者が飲みやすい薬剤の選択、保護者への服薬方法の提案を行うことは薬剤師の重要な役割である。

現状では、小児のステロイド剤服薬拒否への対策は、単シロップを用いる方法、アイスクリーム、ジャム、プリン、ゼリーなどの嗜好品と混合させる方法、服薬介助ゼリーを用いる方法、チョコレートに練りこむ方法など、様々な対策が講じられている^{2~4)}。限定された患者志向のエビデンスレベルではあるが、米国では、薬の苦味をマスクしたり、子供の服薬意欲を改善するため、甘味料またはチョコレートの香味料を使用することが勧められている⁵⁾。本邦においては、このような対策に関する症例報告は散見されるが、どの方法が最も有用であるか今まで詳細な検討は行われていない。

そこで、今回、我々はステロイド剤内服の服薬コンプライアンスを向上させる方法について検討を行うため本研究を計画した。国立病院機構金沢医療センターでの小児のステロイド剤の服薬拒否の現状と対策についてカルテを後ろ向きに調査することにより、どのような方法が有用であるか検討した。

対象と方法

対象者

2014年10月1日～2015年9月30日に国立病院機構金沢医療センター小児科病棟に入院した患者で、ステロイド剤（プレドニン[®]錠5mg、プレドニゾロン散1%）内服治療を受けた患者を対象とした。薬剤が胃瘻、経鼻胃管により投与されている患者、口腔内病変がある患者、副鼻腔炎を合併している患者、その他味覚障害を引き起こす疾患を合併している患者は、本研究の対象外とした。

調査方法

調査期間中に対象となる患者情報について、後ろ向きに電子カルテ調査を行った。調査項目は、性別、年齢、体重、ステロイド剤内服治療の対象疾患、ステロイド剤の投与剤型、用法・用量、服薬管理者、服薬拒否の有無、服薬拒否があった場合に講じられた対策と対策後の服薬状況とした。医師のカルテ記録、看護記録、薬剤管理指導記録の中に、服薬拒否に関する記載があった場合を服薬拒否ありとした。

服薬拒否の有無に応じ、服薬拒否あり群と、服薬拒否なし群の2群に分けて解析を行った。

倫理的配慮

本研究は、金沢医療センター倫理審査委員会（受付番号：平成28年度82）の承認を得て、個人情報保護に十分配慮して実施した。

統計解析

表1の患者年齢、体重、1日投与量の平均値の比較にはt検定を用いて、値は±標準偏差で示した。さらに年齢は中央値（最小値—最大値）で示した。図2の解析にはFisherの正確確率検定を用い、図3の解析にはCochran-Armitage検定を用いた。

結果

1. 患者背景（性別・年齢）

患者背景を表1に示した。調査期間中、対象となった患者は28人（男性：15人、女性：13人）で平均年齢：6.4±4.0歳（中央値6.5歳）であった。このうち、服薬拒否あり群は11人（男性：8人、女性：3人）、服薬拒否なし群は17人（男性：7人、女性：10人）であり、それぞれの平均年齢は3.1±2.8歳（中央値2歳）、8.5±3.2歳（中央値9歳）で有意に服薬拒否あり群で年齢が低かった（図1, t検定；p<0.001, Mann-WhitneyのU検定；p<0.001）。体重あたりの1日投与量は1.5±0.6mgで、服薬拒否あり群は2.1±0.9mg、服薬拒否なし群は1.2±0.6mgで、服薬拒否あり群で有意に多かった（t検定；p=0.005）。

表1. 小児におけるステロイド剤の服薬拒否状況別患者背景

		全体 N = 28	服薬拒否あり N = 11	服薬拒否なし N = 17	p値
平均年齢（歳）		6.4 ± 4.0	3.1 ± 2.8	8.5 ± 3.2	< 0.001*
年齢中央値（歳）		6.5 (0-14)	2 (1-10)	9 (0-14)	
体重（kg）		23.4 ± 11.2	15.3 ± 5.1	28.7 ± 11.4	< 0.001*
1日服用量（mg / kg）		1.5 ± 0.6	2.1 ± 0.9	1.2 ± 0.6	0.005*
剤型 (人)	錠剤	17	4	13	0.053* ²
	粉碎	6	6	0	
	散剤	5	1	4	
服用 回数 (人)	1日1回	3	0	3	0.029* ³
	1日2回	5	1	4	
	1日3回	20	10	10	
服薬 管理者 (人)	母	21	11	10	0.022* ³
	看護師	2	0	2	
	本人(箱管理)	5	0	5	

*t Test *²Fisher's exact Test *³Cochran-Armitage Test

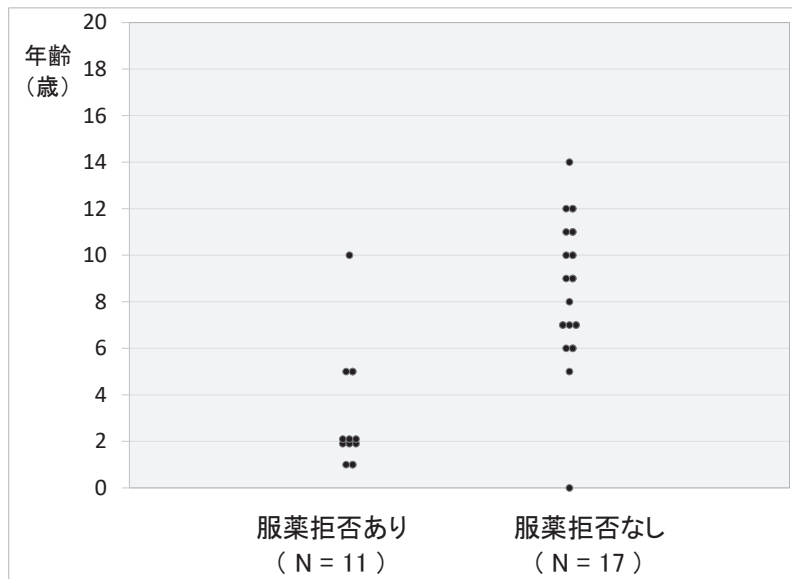


図1. 小児におけるステロイド剤の服薬拒否の有無と年齢分布

2. 服薬管理者

服薬管理者の内訳を表1に示した。服薬管理者は母親が21人、看護師の与薬が2人、本人による服薬（箱にセットしたものを1日分渡される）5人であった。服薬拒否あり群は11人すべてが母親による管理で、服薬拒否なし群は母親が10人、看護師の与薬が2人、本人による服薬（箱にセットしたものを1日分渡される）5人であった。服薬拒否あり群に母親の管理が多い傾向があるが、服薬管理者について統計的な有意差はみられなかった（Cochran-Armitage 検定； $p=0.022$ ）。

3. ステロイド剤の投与剤型、投与回数

投与剤型は、錠剤が17人、錠剤を粉砕が6人、散剤が5人であった。このうち、服薬拒否あり群の投与剤型は錠剤4人、錠剤を粉砕6人、散剤1人であり、服薬拒否なし群の投与剤型は錠剤13人、散剤4人であり、錠剤を粉砕はいなかった。投与剤型による有意差はみられなかった（図2, Fisherの正確確率検定； $p=0.053$ ）。

投与回数は、1日3回投与が20人、1日2回投与が5人、1日1回投与が3人であった。このうち、服薬拒否あり群は1日3回投与10人、1日2回投与1人、服薬拒否なし群は1日3回投与10人、1日2回投与4人、1日1回投与3人であった。服薬拒否あり群で、1日3回投与が多い傾向があるが、2群で有意な差はみられなかった（図3, Cochran-Armitage 検定； $p=0.029$ ）。

4. ステロイド剤内服治療の対象疾患

ステロイド剤内服治療の対象疾患を表2に示した。ネフロー

ゼ症候群（腎炎を含む）が13人と最も多く、多形紅斑5人、IgA血管炎3人、インフルエンザ脳症、自己免疫肝炎、特発性血小板減少紫斑病、顔面神経麻痺、気管支喘息、組織球性壊死性リンパ節炎、中毒疹が1人ずつであった。

服薬拒否あり群の対象疾患は、ネフローゼ症候群（腎炎を含む）7人、多形紅斑3人、IgA血管炎1人であり、服薬拒否なし群の対象疾患は、ネフローゼ症候群（腎炎を含む）6人、多形紅斑2人、IgA血管炎2人、インフルエンザ脳症、自己免疫肝炎、特発性血小板減少紫斑病、顔面神経麻痺、気管支喘息、組織球性壊死性リンパ節炎、中毒疹が1人ずつであった。

5. 服薬拒否への対策

服薬拒否があった患者に対して行われた対策は、単シロップを用いた患者が6人、チョコレートクリーム、アイスクリーム、いちごジャム、ピーナッツクリームに混ぜて服用した患者がそれぞれ1人で、空カプセルに錠剤を充填して服用した患者が1人だった。いずれの患者においても、対策後に服薬拒否は改善されていた。

考察

今回、小児におけるステロイド剤内服のコンプライアンスの現状について調査し、対象患者28人中の11人（39%）に服薬拒否がみられた。服薬拒否のあった患者は、服薬拒否のない患者に比較すると低年齢の患者が有意に多かった。

投与剤型においては、服薬拒否について統計的な有意差は認められなかったが、服薬拒否のあった患者では、錠剤を粉砕したものや散剤を内服している割合が大きかった。

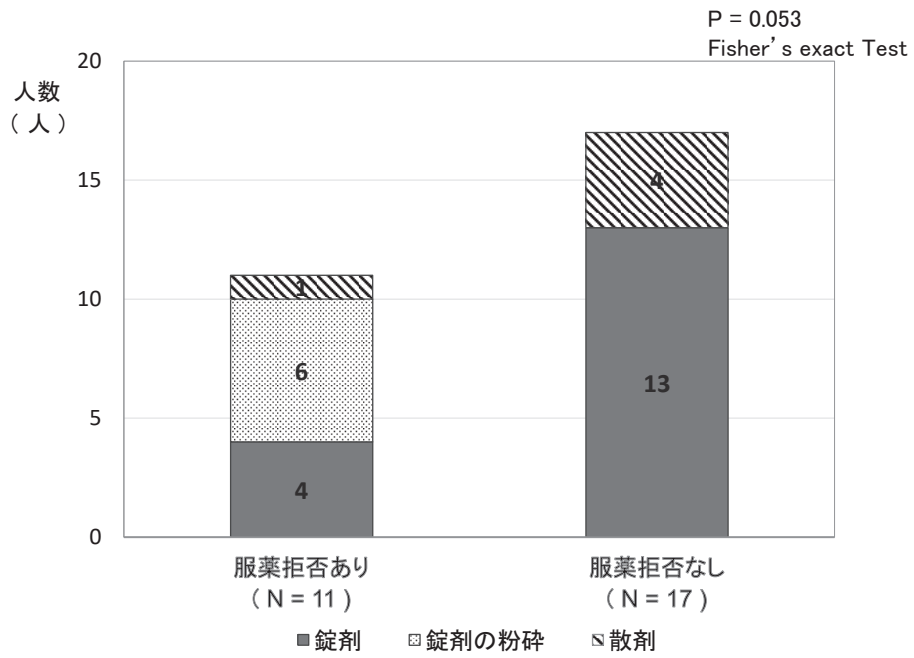


図2. 小児におけるステロイド剤の服薬拒否の有無 (投与剤型)

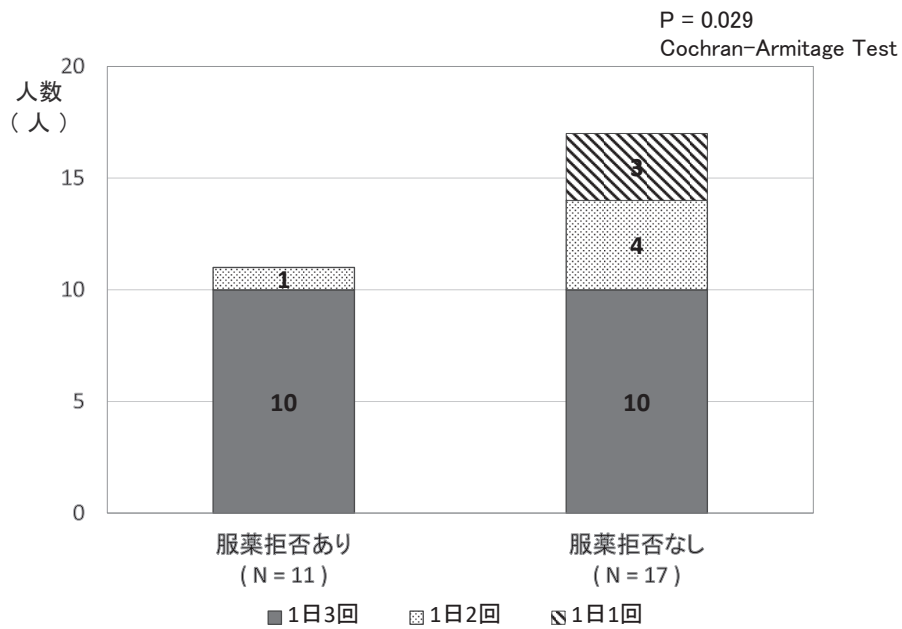


図3. 小児におけるステロイド剤の服薬拒否の有無 (投与回数)

表2. 小児におけるステロイド内服剤の対象疾患

疾患	全体 N = 28	服薬拒否あり N = 11	服薬拒否なし N = 17
ネフローゼ症候群(腎炎を含む)	13	7	6
多形紅斑	5	3	2
IgA血管炎	3	1	2
インフルエンザ脳症	1	0	1
自己免疫性肝炎	1	0	1
特発性血小板減少症紫斑病	1	0	1
顔面神経麻痺	1	0	1
気管支喘息	1	0	1
組織球性壊死性リンパ節炎	1	0	1
中毒疹	1	0	1

服薬回数における有意な差はみられなかったが、体重あたりのステロイド剤投与量は服薬拒否あり群で有意に多かった。

服薬拒否への対策は、単シロップを用いた患者が6人と最も多く、その他、チョコクリーム、アイスクリーム、いちごジャム、ピーナツクリームに混ぜて服用する患者も1人ずついた。また、空カプセルに錠剤を充填して服用した患者もあり、服薬拒否に対して何らかの対策がとられ、服薬コンプライアンスが維持されていたことがわかった。

幼児期(1~5歳)は新生児期や乳児期と違い、味覚も多様化し本人の意思が出てくる分、内服薬のコンプライアンスの確保が難しくなると言われている⁶⁾。今回の結果でも、服薬拒否あり群の平均年齢は3.1±2.8歳であり、ステロイド剤に関わらず、内服薬そのもののコンプライアンスの確保が困難な時期の患者が多い傾向にあった。また、一般的に錠剤は5歳を過ぎてから服用できると言われており^{7,8)}、服薬拒否があった患者の平均年齢の3歳前後では、まだ錠剤の服用は困難である。そのため、錠剤を服用できない患者に対して、投与量が多くなる散剤を用いずに、錠剤を粉砕したものを服用させることで、1回に服用する量(嵩)を減らしている事例もみられた。

近年、World Health Organization(WHO)では、幼児に対して経口固形製剤を処方することが好ましいとされ、幼児に服薬させることができる新しいタイプの経口固形製剤、小さい錠剤(ミニタブレット)が提案されている⁹⁾。ミニタブレットは直径1~4mmの小型の錠剤である。ロンドンで実施された臨床試験において、2歳~5歳児100人が3mmのミニタブレットを噛まずに嚥下できた割合は、2歳で46%、3歳で53%、4歳で76%、5歳で87%であった¹⁰⁾。当院で用いているプレドニゾン錠剤の大きさは5mmであり、ミニタブ

レットに比較すると大きいですが、半分に分割すれば4歳以下でも服用できる可能性もあるため、患者に勧める選択肢になりうるのではないかと考える。

これまで、小児のステロイド剤の服薬拒否について、症例報告は散見されているが、服薬拒否への対策についてまとまったデータは存在していない。福田らはプレドニゾン散剤の苦味を抑える食品として、リンゴジュース、オレンジジュースやポカリスエットが有効であると報告している²⁾。

鬼塚らは、チョコレートをくり抜き、プレドニゾン錠剤を埋め込む方法で服薬を成功させた事例を報告している³⁾。我々が調べた事例にもチョコレートクリームに混ぜたことにより服薬が成功した事例があった。

本研究は、小児でのステロイド剤内服のコンプライアンスについてまとまった報告として意義があると考えられる。本研究と同時に、小児科医師や小児病棟担当看護師を対象として、ステロイド剤の服薬拒否への対策について、どのようなものが良いと考えているかについてアンケート調査を実施した。その中では、チョコレートクリームが良いという意見が多くみられた。本研究の結果とともに、アンケート結果も踏まえ、コンプライアンスを向上させる方法をさらに検証していく必要がある。

本研究の限界としては、後ろ向き研究であるため、患者の服薬の詳細な状況や、患者の保護者や取り巻く医療者の思いについては、カルテに記載が残っていなかった場合などは詳細に確認できていない。

また、嗜好品とステロイド剤を混合し服用するということが、薬剤の性質への影響、体内への吸収の影響など、検証すべき課題があると考えられる。

今回の研究結果を踏まえ、小児のステロイド剤服用開始前に、保護者や患者に、薬剤自体に苦味があるため服薬が難

しい患者がいること、服薬を支援する方法が複数あることを説明し、患者に合った服薬方法を提案することが重要ではないかと考える。小児の場合、患者自身より保護者の希望が強く反映されることも多い。保護者の意向や患者の個別性を踏まえ、患者が安心して服薬でき、服薬拒否が起らないよう、薬剤師は積極的に患者指導・服薬支援を行っていく必要があると考える。

利益相反の開示

全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 清野敏一, 川合眞一. ステロイドの基礎知識. 山本一彦, 鈴木洋史編. 薬剤ごとの違いがわかるステロイドの使い分け. 初版, 羊土社, 東京, 2010; pp. 17-19.
- 2) 福田朝恵. 苦くてのめない?ステロイド内服薬の服薬指導のポイントは?. 薬局 2011; 62: 283-288.
- 3) 鬼塚貴子, 白澤暢寂, 玉江末広. 小児のアドヒアランス向上にむけての取り組み - 薬嫌いを克服した3症例. 小児科診療 2011; 74: 1579-1586.
- 4) こども病院における与薬・服薬説明事例. 日本小児総合医療施設協議会編. 全国30こども病院の与薬・服薬説明事例にもとづく乳幼児・小児服薬介助ハンドブック. 初版, じほう, 東京, 2013; pp. 158-159.
- 5) Gardiner P, Dvorkin L. Promoting Medication Adherence in Children. Am Fam Physician 2006; 74: 793-798.
- 6) 富澤宣明, 坂本治彦. 子どもの薬(内服薬)の上手な飲ませ方. チャイルドヘルス 2006; 9: 400-405.
- 7) 木津純子. 小児への服薬指導と実際に注意すべき点. 小児科臨床 2001; 54: 495-502.
- 8) 木下博子. 服薬コンプライアンスを上げるためのくふう. 小児科診療 2003; 66: 771-777.
- 9) 小嶋純. 小児用の経口製剤: Acceptability and palatability. 薬学雑誌, 2015; 135: 245-247.
- 10) Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keadys, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children, Pediatrics 2009; 123: e235-e238.

特別講演 1

ゲノム医学の進展と小児臨床薬理学への期待

榎 佳之

東京大学名誉教授, 元国際ヒトゲノム計画日本代表

Progress of Genome-based Medicine and Clinical Pediatric Pharmacology

Yoshiyuki Sakaki

Emeritus Professor of the University of Tokyo And Past-Japanese Representative of the Human Genome Project

医学・医療の新時代の扉を開いた「ヒトゲノム計画」

私達の遺伝設計図であるヒトゲノムの解読の原点は1953年にワトソンとクリックのDNA二重らせん構造の発見にある。そして1970年代に開発された遺伝子組み換え技術、それに続くDNA配列決定技術によって、ヒトの遺伝子情報を直接読み解ける道が開かれた。1970年代後半には遺伝病やがんなどの疾患に関わる遺伝子の発見、解読が相次いだ。

・ヒトゲノム計画の構想

個別の遺伝子探索に限界が見える中で、ヒトゲノム全体を解読する構想が1980年代中ごろに米国を中心に大きく動き出した。しかし、朝刊20年分の文字数に匹敵する30億塩基(文字)の巨大なヒトゲノムの配列解析・解読は、生命科学のアポロ計画と呼ばれたように、壮大な事業であり、生命科学のみならず様々な科学技術、人材の結集が求められた。

・自動DNA配列決定装置の開発

まず最も大きなカギとなったのがDNA配列決定技術である。70年代に開発されたDNA配列決定法は職人芸を要するものであり、この技術の機械化、自動化なしにはヒトゲノム全解読はほぼ不可能であった。このDNA配列決定の自動化を提唱したのは日本の和田昭充(当時 東大教授)であった。和田は科学技術庁の支援の下、1981年に日本の優れた技術力を基に、富士フィルム、セイコー電子、日立製作所などの参画のもと、自動DNA配列決定装置の開発計画を開始した。一方、米国でもカリフォルニア工科大学のL・フードがほぼ同じ時期に自動化装置開発を開始し、日米を中心に自動DNA配列解析装置(DNAシーケンサー)の開発が活発に行われた。

1987年に和田は『Nature』誌に「Automated high-speed DNA sequencing」というタイトルで、日本のDNA配列決定技術は1塩基10円でできるレベルに達したと報告した¹⁾。当時はJapan as No.1と言われた時代、この報告は米国を強く刺激し、米国はヒトゲノム計画推進に大きく動き出した。

技術開発の流れは速く、和田の発表の翌年、88年には米

国ベンチャー企業が小型のDNAシーケンサーを開発、市場投入、日本でも日立製作所が類似の小型のDNAシーケンサーを開発し、ヒトゲノム計画は一気にその実現に動き出した。

・ヒトゲノム計画の始動へ

ヒトゲノム計画はその実現に巨額の資金、極めて多数の人材の投入が求められる大プロジェクトであり、その実行に向けて、社会的な大義・意義、明確なゴール・目標、テクノロジーや人材の展望、予算総額、実現に向けての年次計画等々、多面的な議論が行われました。

様々な議論、検討、体制づくりを経て、米国ではノーベル賞受賞者のJ.ワトソンやW.ギルバートを中心としたグループ、日本でも松原謙一(当時 阪大教授)を中心に筆者を含むグループが推進母体となって計画を立案し、ヒトゲノム計画は1991年から1期5年、3期15年の計画で、米英日仏独の5ヶ国の協力のもとで開始されることとなった。ヒトゲノム計画の展開については拙著「ゲノムサイエンス」²⁾を参照していただきたい。

・バミュダ原則

ヒトゲノム計画の第一期は基盤となるゲノム地図作りであったが、ヒトゲノム解読が本格化する第2期に入るにあたって、国際的に協調してプロジェクトを推進するため、各国のリーダーがバミュダ島で会合を開いた。そこではバミュダ原則と呼ばれる生命科学研究では画期的な推進方策が決定された。即ち、ヒトゲノム計画は人類の共通の財産・遺産であるヒトゲノムを読み解き、21世紀の生命科学の基盤を打ち立てることを目指すもので、計画の参加者は論文の発表や特許取得を目指さず、全体の奉仕者として、生産されたデータを24時間以内に全て無償で公的データベースに公開し、一般の利用に供するという大方針が決定された。

この大方針のもとで各国は競合することなく分担を決め、日本は21番染色体と11番染色体を中心に解読を行うこととなった。

このバミュダ原則の精神は後に述べる国際がんゲノムコンソーシアムなど数々の大規模国際共同研究に取り込まれ、生命科学の発展に貢献している。

・バイオインフォマティクスの発展

ヒトゲノム計画の遂行に当たって当初から検討されたのはヒトゲノムの大量の情報を扱うバイオインフォマティクスの導入、推進である。特に、1998年に日立製作所の神原秀記の基本技術を搭載した米国ABI社のキャピラリー型シーケンサが市場投入されるとDNA配列決定のスピードは一桁以上高くなり、情報処理がヒトゲノム計画展開のカギを握ることとなった。幸いに、当時は大型高速コンピュータの開発も進展したが、計画の終盤に向かって、データ生産よりも情報の処理、意味付けが大きなウェイトを持つこととなり、バイオインフォマテクスは大きく進展した。

・ヒトゲノム解読完了

ヒトゲノム計画は様々な学問分野、様々な国々の連携・協力の中で、2001年にドラフト配列という中間報告³⁾を出した後、2003年にヒトゲノムの解読完了を宣言した。技術的に解読できなかった1%を除くヒトゲノム99%、28億3千万塩基が99.99%の精度で解読された。また、遺伝子数は約3万2千と予想された。筆者は日本チームの代表としては慶應大学教授の故清水信義先生らと共に当時の小泉純一郎首相に長期にわたる支援に感謝しつつ解読完了を報告した。

ここに、我々ヒトの遺伝基本設計図の全体が明らかとなり、これを基盤として21世紀のゲノムを基盤とする新しい医学、ヒト生命科学への扉が開かれることになった。

ポストゲノム時代：次世代シーケンサの驚異的進歩とゲノム医学の大展開

解読されたヒトゲノム配列をベースに、病気・健康や成長・老化、進化・多様性など人間に関わる様々な現象を体系的、網羅的に解明しようとする、ポストゲノム時代と称される新しい流れが生じた。

その中でゲノム解読の成果の活用が最も期待されたのが、単因子遺伝病とがんに関わる遺伝子の探索であった。遺伝病では家系内の患児と健常者、がんではがん組織と正常組織の間でのゲノムの比較解析からその病因となる変異遺伝子の同定が可能である。

確かに原理的、技術的には変異遺伝子の同定は可能であるが、当時のDNAシーケンサはスピードとコストの面で大規模な解析には不十分であった。そのような中、ポストゲノム時代の大规模配列解析のニーズを先取りするように水面下で進んでいた新しいテクノロジーを利用した次世代シーケンサ、或いは次々世代シーケンサと呼ばれる超高速のシーケンサが、ヒトゲノム解読完了数年後から次々と登場した。今ではヒトゲノム計画当時の数十万倍から百万倍のスピードに達し、個人のゲノムを数時間、数万円で読めるレベルに達している(図1)。このようなDNAシーケンサの進歩を踏まえて、疾患遺伝子の研究が大きく展開したが、特にがんや単因子疾患では遺伝子、遺伝要因の探索が国際共同研究のレベルで大々的に進展している。

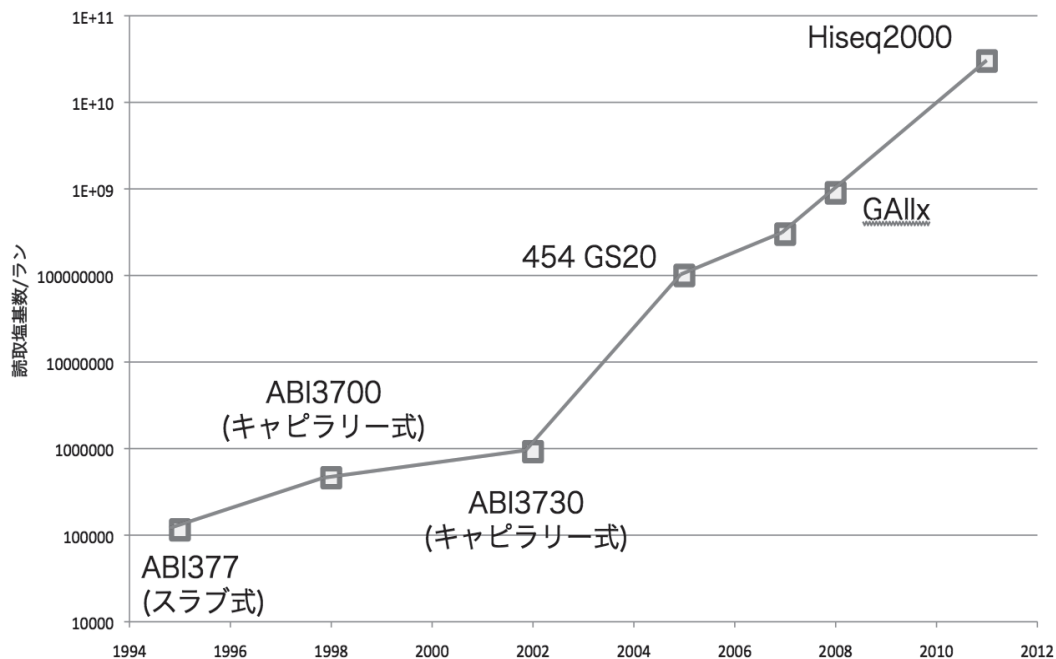


図1. DNAシーケンサの進歩

・国際がんゲノムコンソーシアム

がんは遺伝子の変異に基づく病気であり、大規模かつ組織的な取り組みで原因遺伝子を同定できると期待される。2007年に開始された国際がんゲノムコンソーシアム (ICGC, International Cancer Genome Consortium, <https://icgc.org/>) は現在米国を中心に17か国が100種の臓器別、タイプ別のがんゲノムの解析を進めている。このコンソーシアムもヒトゲノム計画と同様に、参加グループにデータの無償公開を義務づけている。2017年11月の時点で24,000検体を解析し、7700万の変異を同定している。

・国際希少疾患研究コンソーシアム

単因子疾患についてもゲノムの比較解析を通して責任遺伝子の同定が可能である。しかし、単因子疾患では家系情報が十分でないものや孤発例も少なくないと予想される。このような状況のもと、希少疾患例の情報を国際的に共有し、その病因究明と診断法、治療法の確立を目指す国際共同研究が国際希少疾患研究コンソーシアム (IRDiRC, International Rare Diseases Research Consortium, www.irdirc.org/) が結成され、2020年まで5000の疾患の診断法、200の疾患の治療薬・治療法の確立を目指している。

希少疾患は小児で診られるケースが多いことを考慮して、小児に特化した研究体制、International on Rare and Undiagnosed Diseases in Pediatrics が構築されている。わが国では国立成育医療センターと慶應大学病院を中央拠点病院として12の地域拠点病院が連携した研究体制がとられている。

・OMIM

大規模な疾患等のゲノム解析の進展を受けて、疾患と遺伝子の関係についての情報が蓄積しつつある。1960年代からV. McKusickの主導でヒト遺伝子と形質の関係の文献情報を蓄積してきたデータベース Mendelian Inheritance of Man のオンライン版 OMIM (<https://www.omim.org/>) が米国 NIH のデータベース GenBank から公開されている。2017年9月の時点でおよそ5000の単因子疾患・形質、およそ200のがんや体細胞変異の形質と遺伝子の関係が文献情報と共に登録されている。

Personal Genome の時代へ

疾患に関連する遺伝子情報の集積をベースに、疾患の発症メカニズムの解明が進み、新しい治療薬や治療戦略の開発が進む一方で、遺伝情報に基づく疾患のリスク予測や確定診断も広まった。特に、遺伝子病である「がん」については遺伝子情報を基にしたがんの個性の予測、抗がん剤や治療戦略の選択、分子標的薬の開発など、個々人に最適な医療を提供する Personal Genome の時代と呼ばれるに相応しい進歩があった。しかし一方で、個人の遺伝情報は究極の個人情報でもあり、判り過ぎることのリスクや命の選別につながるリスクも強く懸念されている。以下、ここの課題について考察する。

・遺伝子検査・診断

遺伝子検査の患者へのメリットが最も顕著に表れるのは先生方のご専門の薬理学の分野である。薬物の代謝経路の解析を基に、その代謝に関わる酵素たんぱく質を産生する遺伝子の情報を解析し、副作用のリスクを予測できる。米国FDAは300余の医薬品に関して、遺伝子タイプと副作用リスクの関連を公開しており、特に多様な人種の入り混じる米国では投薬前の遺伝子検査は医療訴訟の回避にもつながるものとして重要視されている。特に抗がん剤については必須となっている。

女優の Angelina Jolie が遺伝子乳がんの遺伝子保因者であることがわかり、乳房、卵巣を切除したケースはよく知られているが、一部に見られる家族性の乳癌、大腸がんなどについては遺伝子診断によるリスク予測と早期発見・早期治療といった対応が可能となっている。しかし、原因遺伝子が同定されても治療できない遺伝性疾患も多く、遺伝子診断は一般的には様々な倫理的課題を抱え、専門的な遺伝カウンセリングのもとで行われるべきものである。

一方で、遺伝子診断は一般社会に広がりつつある。2013年4月16日号の『Newsweek』は「遺伝子診断」の特集号を出し、遺伝子診断の明と暗について考察しているが「禁断の新医療」という表現を使っている。特に、DTC (Direct To Consumer) と呼ばれる、医師や医療機関を飛び越して「消費者」の求めに応じて遺伝情報を解析するビジネスに警鐘を鳴らしている。

最近、特に問題になるのはダウン症の出生前診断である。ゲノム解析技術が極めて高精度になり、母体血に混在するごく微量の胎児DNAを検出し、胎児がダウン症、あるいはほかの染色体異常を持っているか判定できる。命の選別に関わる問題であり、専門医等の十分な対応のもとで行われてきたが、最近では遺伝子診断ビジネスとして広がっており、その歯止めは社会的課題となっている。

・分子標的薬

フィラデルフィア染色体の遺伝子産物 Bcr-Abl を標的とした慢性骨髄性白血病の治療薬としてよく知られているグリベックは2001年に承認された低分子分子標的薬の草分けであるが、疾患のゲノム解析が進展する中で、遺伝子情報に基づく変異タンパク質の構造予測、その変異タンパクを標的とした低分子医薬或いは抗体医薬は分子標的薬と呼ばれ、医療に新しい領域を拓いている。まだ対象となる疾患はがんを中心に限られているが、次々と新しい分子標的薬が開発されている。図2にはいくつかの代表的な分子標的薬をリストしたが、わが国の研究者の功績も大きい。

遺伝子だけでは決まらない

ヒトゲノムはヒトの基本遺伝設計図であるが、古くからの一卵性双生児の研究などからゲノムが環境要因の影響を受けて修飾される可能性が指摘されてきた。ゲノム解析技術が進む中で、DNAのシトシンのメチル化やヒストンの修飾による遺伝

薬名	分子標的	対象疾患	開発者(日本人のみ)
グリベック	Bcr-Ablチロシンキナーゼ	慢性骨髄性白血病 消化管間質腫瘍	
イレッサ (ゲフィチニブ)	上皮細胞成長因子受容体 (EGFR)チロシンキナーゼ	非小細胞肺癌	
ハーセプチン	HER2	乳がん	
クリゾチニブ	EML-ALK融合遺伝子	非小細胞肺癌	間野 博行(東京大学)
トラメチニブ	MEKキナーゼ	悪性黒色腫、肺癌	酒井 敏行(京都府立大学)
ニボルマブ	PD-1, 免疫チェックポイント	悪性黒色腫ほか	本庶 佑(京都大学)
アクテムラ	IL-6受容体	関節リウマチ	岸本 忠三(大阪大学)
ソホスブビル H	CVのRNAポリメラーゼ成分	C型肝炎	

図2. 分子標的薬の例

子発現の異常がその実態であることが明らかにされ、エピゲノムと呼ばれている。がんのゲノム解析が進む中で、ゲノムのメチル化やヒストンの修飾の異常やがんを誘発している事例が報告されている。

・Barker 仮説

エピゲノム現象を医学、医療との関連で印象付けたのはBarkerの研究である⁴⁾。即ち、ナチスドイツ占領下、極度の食糧不足のオランダで生まれた低体重児では成人において成人病を発症する率が高いことを示し、胎児期におけるゲノムへの刷り込み現象の存在を示唆した。Barker 仮説は今ではDOHaD (Developmental Origin Health and Disease) 仮説とより一般化され、これを支持する研究成果も少なくないが、『Nature』誌では、何もかも母体側の問題として説明しようとする傾向への異論も紹介している。

・腸内細菌

腸内細菌が私達の健康と深いかわりを持つことは古くから知られていたが、腸内細菌の大半が試験管内や寒天培地で培養できず、その実態は明であった。ところが、DNAシーケンス技術の進歩によって、糞便から採取した腸内細菌群を培養することなく、集団のまま全DNAを抽出、全DNA配列を決定し、コンピュータ上でDNA配列を基に細菌群の構成を再現することが可能となった。この手法はメタゲノム解析と呼ばれ、腸内細菌に限らず全く未知だった微生物の世界が我々の目の前に広がった。医学との関連では、ここ10年余で腸内細菌と潰瘍性大腸炎、がんなどの疾患や、肥満、免疫などとの関係が明らかとなり、腸内細菌の制御と健康維持の関係は大きな研究テーマとなっている。

解読から改変へ：ゲノム科学の新展開

ゲノム科学はゲノムを基に生命を体系的に理解することに大きな成果を挙げてきた。しかし、ゲノム科学は今、ゲノムの解読から改変へ転換しようとしている。その発端になったのがCRISPR/Cas9というゲノム編集技術の開発である⁵⁾。

遺伝子やゲノムを改変し、産業や医療に役立てようという動きは古くからあり、特に1970年代に開発された遺伝子組み換え技術は農業を中心に広く普及し活用されている。医学、医療の面でも、大腸菌を使ったインシュリンの生産など一定の成果を挙げてきたが、異種遺伝子の導入、成功率の低さなど、ヒトを対象とする医療への活用には限界もあった。

しかし、ゲノム編集技術、特にCRISPR/Cas9は生物が本来持っている遺伝子の一部を正確に、効率よく書き換える技術として農林水産業のみならず、医学、医療分野にも革命的な変化を起こそうとしている。

・ゲノム編集技術の医学・医療への展開

ゲノム編集は農水産業で広く展開され、例えば筋肉の増強を抑制するミオスタチン遺伝子を破壊して筋肉が倍増したタイを創り出されている。

医学・医療の分野でもAIDSや筋ジストロフィーなど難病に対する治療法として活発な研究開発が行われている。例えば筋ジストロフィーもジストロフィン遺伝子の異常部位を置き換えた筋芽細胞やiPS細胞を造り、体内に注入することにより症状を緩和できるといった実験的取り組みが行われている⁶⁾。また、拡大型心筋症について、この原因遺伝子を受精卵段階で修復することで、将来の発症リスクを下げる試みが行われている⁷⁾。2015年に中国の研究者がヒトの受精卵のゲノム編集を行ったという論文を発表⁸⁾、直後にワシントンでゲノ

ム編集をヒトの受精卵に対して行うべきか否かについて議論され、現在はゲノム編集した受精卵を胎内に戻すことはペンディングとなっている。それでも将来の治療応用を意識したゲノム編集研究が進められている。

この他、生態系を一変させる可能性を持つ「遺伝子ドライブ」という技術が開発されている⁹⁾。この技術が医学、医療から注目されるのは、感染症を媒介する蚊を絶滅できる可能性を持つからである。具体的には、蚊の生殖細胞に生殖不能とさせる改変標的遺伝子配列と CRISPER/Cas9 遺伝子配列を組み込んだプラスミドを組み込むことで、ゲノム編集が自動的に次世代、次々世代へと次々に伝播し、究極的にはその蚊を全て生殖不能にできる。マラリアやジカ熱、デング熱など家を媒体とする感染症の死者は年間 50-60 万人に及ぶと言われているが、この技術を使えばこれらの感染症を撲滅できるともいわれている。

しかし、これを自然界に広げるにあたっては生態系への影響について不明な点が多く、今のところは小規模の実験段階にとどまっている。

ゲノム科学の進展と小児臨床薬理学

ゲノム科学は今、次世代シーケンサという強力な解析ツールを手にし、あらゆる生き物のゲノムを解読し、そこから人工知能を活用しながら生命の知恵を読み取ることを可能にした。そして、ゲノム編集技術はその生命の知恵を、医学・医療や農水産業を含む産業などを通して、人類の繁栄や諸課題の解決のため活用できる途を拓きつつある。更に遺伝子ドライブ技術は生態系の改変をも視野に入れている。また、ここでは触れなかったが、人工知能で設計したゲノム配列を人工的に合成し、新しい機能を持った「生命」を創ることを目指す合成生物学も動き出している。

急展開するゲノム科学であるが、糖尿病など多くの疾患は遺伝要因と環境要因が複雑に絡み、実態の理解、解明にはゲノム科学を含む多面的、体系的な取り組みが求められる。特に、小児科領域が専門とされる、新生児から幼児、小児、思春期への驚異的な変化、成長は、高齢者における認知症と共に、未知の課題がはるかに多い分野であり、従来にない取り組みが求められている。最後に、そのような小児科領域の発展の基盤となると期待される新たな取組みの一つを紹介して稿を終わりたい。

・新生児・3世代コホート研究

筆者も一部で関わる国家的事業、東北メディカルメガバンクプロジェクト (www.megabank.tohoku.ac.jp/) は新生児から高齢者までの健常者 15 万人の協力を得ての国内最大の前向きコホート研究である。ここでは血液検体の採取、保存と共に、ゲノム、プロテオーム、メタボローム解析などを含む諸検査、高齢者の脳MRI検査など多岐にわたるデータを取得、保存し、15年計画の前向きコホート研究を進めている。その中でも特記すべきなのが、新生児約2万2千人を含む3世代(子、両親、祖父母)家系のコホート研究であ

る。臍帯血の保存、新生児を含む全構成員の血液検体の収集、ゲノム解析、定期的な検診などを10年ないし15年にわたってフォローし、遺伝要因と生活習慣など環境要因が小児の発達にどのように絡むのか、体系的な前向きコホート研究をAMED(日本医療研究開発機構)の支援を受けて進めている。これだけ大規模な新生児・3世代コホートは世界的にも例がない。成果が表れるには時間がかかるが、多くの関係者がこの基盤を活用し、小児学領域に新たな発展をもたらすことが期待されている。

謝辞

本稿は松原謙一阪大名誉教授、和田昭允東大名誉教授、服部正平(元)東京大学教授、伊藤隆司九州大学教授、白髭克彦東京大学教授、そのほか研究を共にした多くの方々から提供いただいた資料、情報がもとになっている。ここに改めて御礼申し上げたい。

引用文献

- 1) Wada A. Automated high-speed DNA sequencing. *Nature* 1987; 325: 771-772.
- 2) 榎 佳之, ゲノムサイエンス, 講談社, 東京, 2007.
- 3) International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
- 4) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margaretts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580.
- 5) Jinek M, Chytilski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A Programmable Dual-RNA-guided DNA endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science* 2012; 337: 816-821.
- 6) Young CS, Hicks MR, Emolova NV, et al. A Single CRISPER-Cas9 Deletion Strategy that targets the Majority of DMD Patients Restore Dystrophin Function in hiPSC-Derived Muscle Cells. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 533-540.
- 7) Ma H, Marti-Gutierrez N, Park S-W, et al. Correction of a Pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017; 548: 413-419.
- 8) Liang P, Xu Y, Zang X, et al. CRISPER/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein Cell* 2015; 10: 153-155.
- 9) Akbari OS, Bellen HJ, Bier E, et al. Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science* 2015; 349: 927-929.

特別講演 2

Choosing Wisely Japan 小児医療への展開

徳田 安春

群星沖縄臨床研修センター

Choosing Wisely Japan Campaign including Pediatrics

Yasuharu Tokuda

Muridushi Okinawa for Teaching Hospitals

過剰医療の問題

ポリファーマシー（多剤併用）が世界中で問題となっている。ポリファーマシーは、不適切処方を生じるリスクが高く、薬剤性の有害事象を生じる最大のリスク因子である。

ポリファーマシーの原因には様々なものがあるが、主要なものには次の3つである。

最大の要因は、製薬企業などによる薬剤の推奨、である。高齢患者は、様々な併存疾患を有するのが一般的である。たとえば、高血圧、脂質異常症、COPD、狭心症を有する患者では、1疾患に1種類の薬剤を処方しただけでも4種類の薬剤が処方されることになる。1剤でコントロールが悪い場合に、ガイドラインに従い別の薬剤を追加したら、さらに併用薬は増えていく。

2つ目の原因は、患者の希望である。対症療法薬では睡眠導入薬や抗不安薬としてベンゾジアゼピン系薬がよく希望される。薬に対する依存と期待がある。急性上気道炎のほとんどはウイルス性であるが、抗菌薬がよく希望される。万が一のためという恐怖からきている。

そして3つ目は、処方カスケード（prescription cascade）。カスケードは滝という意味だが、ここでは、ある薬剤によって出た症状に対してある薬剤が次々と滝のように追加されることを意味する。

これらの原因から、多くの高齢者が多剤を併用している。先進国では、高齢患者の約30%がポリファーマシーの状態にあるとの指摘もある。

また、日本では人間ドック・脳ドック・PET 検診をはじめとして検査大国・健診大国である¹⁾。人間ドック・脳ドック・PET 検診は全て日本独自のシステムである。人間ドックはもと、昭和時代にプロ野球の長嶋選手や王選手がシーズンオフに合わせて病院に入院し、さまざまな検査を受けていたことがその由来である。長嶋選手や王選手が受けるようなことから一般の人でも受けるべきだ、などといって人間ドック入りが推奨され始めた。

しかしながら、人間ドックの項目のうち、検査を行うことによるアウトカム改善のエビデンスのあるものは意外に少ない。

便潜血検査にはエビデンスはある。しかしながら、CEA や CA19-9 などの腫瘍マーカーのスクリーニング的測定などはアウトカム改善のエビデンスはない。症状の無い一般人におけるASO 検査にもエビデンスはない。脳ドックなどは、見つかった未破裂脳動脈瘤に対する手術の合併症で多くの人々に後遺症をもたらした。このような検査介入を始めるまえに、本来であれば technology assessment, すなわちランダム化比較試験 randomized controlled trials (RCT) での評価検討がなされるべきである。検診は保険外だから、などということで、規制すべきでないという論調もある。しかしながら、その検診で陽性（疾患疑い）となった人々が次に勧められる行動は医療機関の受診である。「健診（検診）からの紹介」ということで、「がん疑い」ということで「保険診療」としての精密検査（これをダウンストリーム検査という）がおこなわれることとなる。一般病院の外来はあふれかえるのだ。

医師不足のなかで病院勤務の医師の負担は大きく、この「健診（検診）からの紹介」が医療現場を疲弊させている。健診スクリーニングとしての CEA 測定はもちろんエビデンスはない。ドックは自費だからといって、ランダムに何万人と測定していると異常値を呈する人々が出てくる。このような、症状の無い、CEA 高値の人々を、さらなる検査を行うための外来検査が日本全国で延々と行われている。精密検査には一定の確率で合併症も起こるのだから、そのなかから後遺症や死亡者も出てくる。

以前、「東京から肺癌をなくす会」という団体が胸部CTによる肺がん検診を推奨し、その結果をランセット誌に掲載した。しかしながら、偽陽性や過剰診断・過剰治療のデータについての提示が不足していた²⁾。がん検診は早期診断を目指すものであり、がんそのもののなくすことはできない。

Choosing Wisely キャンペーン

Choosing Wisely キャンペーンの動機はプロフェッショナルリズムである。患者の健康を優先した患者中心の医療を目指すことから、医師集団が自発的に立ち上がり、現場の医師のプロフェッショナルリズムによる動機づけを促すことを始めた。また、

特定の検査や治療を希望する患者に対して、もしも「患者中心の医療」にならない選択であれば、専門家である医師としての意見を述べるべきである。患者の要求に盲目的に従うこ

とが患者中心の医療ではない。「患者中心の医療」のためには、医師と患者の双方の意見を加えて十分に納得するためのシェアード・デシジョン・メイキングが基本である。

表1. 総合診療指導医コンソーシアム Choosing Wisely 5 リスト

- 1 健康で無症状の人々に対して PET-CT 検査によるがん検診を推奨しない
- 2 健康で無症状の人々に対して血清 CEA 等の腫瘍マーカーによる検診を推奨しない
- 3 健康で無症状の人々に対しての MRI 検査による脳ドック検査を推奨しない
- 4 自然軽快するような非特異的な腹痛でのルーチンの腹部 CT 検査を推奨しない
- 5 臨床的に適用のないルーチンの尿道バルーンカテーテルの留置を推奨しない

そのような背景の中、日本でも2013年12月に有志の医師たちが自発的に集まり、Choosing Wisely の5リストを初めて提案した。これらを拙著「Choosing Wisely in Japan」に記載し2014年に発表した³⁾。表1にその日本語版を表示する。

これはプロフェッショナリズムからの行動だった。この5つのリストの1つに「臨床的に適用のないルーチンの尿道バルーンカテーテルの留置を推奨しない」がある。これは、米国救急医学会 (ACEP) や病院総合医学会 (SHM)、米国看護学会 (AAN) など多くの学会も取り入れている推奨リストだ。

この推奨を入れる根拠として我々は次の研究を行った。多施設前向き共同研究による病院での尿道カテーテル使用の実態を明らかにした研究である。尿道カテーテル関連尿道感染 (CAUTI) には、重症入院患者に対し“尿測をしたい”などの理由でカテーテルが留置されたあとに発症する、といった要因がある。CAUTIは薬剤耐性菌の出現にも有意に関連する。2015年8月から2016年5月の国内7カ所の集中治療室 (ICU) におけるデータを前向きに調査した。その

結果、累計カテーテル留置期間1289日、累計入院日数1706日のカテーテル留置率は76%であった。WHO (世界保健機関) の尿道カテーテル留置のクライテリアを満たしていると判定された割合は54%のみ。46%はクライテリアを満たしておらず、日本のICUにおける尿道カテーテル留置の約半分は減らせると考えられる⁴⁾。

日本の他の学会における Choosing Wisely の5リスト

2011年に米国で始まった Choosing Wisely は欧米諸国に急速に広まり、2013年には日本でも総合診療指導医コンソーシアムがファイブリストを発表した。その後約4年間の空白期間があった。しかしながら、ついに2017年9月に日本の医師団体から新たな5リストが提言された。日本感染症教育研究会 (IDATEN) からの5リストである⁵⁾。表2に示す。この提言内容の背景やエビデンススペースについてはホームページを参照してほしい。

表2. IDATEN Choosing Wisely 5 リスト

1. 感冒 (風邪) に抗菌薬は投与しない
2. 無症候性細菌尿に抗菌薬を投与しない
3. 経口の第3世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系およびマクロライド系の抗菌薬を安易に処方しない
4. 抗菌薬投与前に必要な微生物検査を行う
5. すべての小児に適切な予防接種を行う

2017年夏の段階では、2つの医師団体のみが提言を発表している状況である。他の主要学会がいまだリスト発表が出ていない中で、医学生委員会からの5リストの提言が出た。

ルーチンの検査や介入はOverdiagnosisやOvertreatmentとなることがあり、患者に有害な影響をもたらすことがある。我が国でもChoosing Wisely Japanキャンペーンがついに立ち上がった、各学会でもこれをサポートして、追従し、それぞれの専門分野における5リストを提言してくれることを望む。

文献

- 1) Tokuda Y, Feldman MD. Direct to consumer unproved screening tests turn a profit in Japan. BMJ 2013; 347: f4725.
- 2) Tokuda Y. Low-dose spiral computed tomography for lung-cancer screening. Lancet 1998; 352: 235-236.
- 3) 徳田安春 編著. Choosing Wisely in Japan ~More is Less. カイ書林. 2014年3月
- 4) Kuriyama A, Takada T, Irie H, et al. Prevalence and Appropriateness of Urinary Catheters in Japanese Intensive Care Units: Results from a Multicenter Point Prevalence Study. Clin Infect Dis 2017; 64: S127-S130.
- 5) IDATEN choosing wisely. <http://news.theidaten.jp/article/180896539.html>

教育講演 1

今あらためて「悪薬」タバコを考える

加治 正行

静岡市保健所 所長

Now again the review of the evil medicine “Tobacco”

Masayuki Kaji

Shizuoka Public Health Center

I. はじめに

タバコの有害性については既に自明のことではあるが、この分野の研究も実は日進月歩で、海外では専門の月刊誌も複数出版されており(“Nicotine and Tobacco Research”, “Tobacco Induced Diseases”, “Tobacco Control”など)、次々と新しい知見が報告されている。

現代のタバコ(紙巻きタバコ)は素朴な農産物ではなく、ナス科の植物であるタバコ葉に200種類以上の化学物質を添加した「化学製品」と言える。食品添加物とは異なり、タバコへの添加物には法的規制がないため、安全性が確認されていない化学物質や明らかな有害物質も添加されており、その代表がアンモニアである。アンモニアを添加すると肺からのニコチン吸収効率が上がり、血中ニコチン濃度を急激に上昇させる効果がある¹⁾。その結果、喫煙者が短期間でニコチン依存状態に陥りやすくなることが知られており、タバコとは「喫煙者を速やかにニコチン依存状態にさせるための様々な工夫がこらされた化学製品」であると言えよう。

タバコとは、このような「悪意のこもった薬物」という意味でも「悪薬」である。

II. タバコ煙中の有害物質

タバコの煙には多種多様な化学物質が混在し、粒子成分が約4,300種類、気体(ガス)成分が約1,000種類同定されている。ここには現在判明しているだけで約250種類の有害物質が含まれており、そのうち約70種類に発がん性が認められている²⁾。

喫煙者が吸い込む主流煙は、燃焼温度が約800~900℃で発生するのに対し、火のついたタバコの先端から立ちのぼる副流煙は、燃焼温度が約500~600℃と低いため、不完全燃焼が起こりやすい。その結果、主流煙よりも副流煙のほうが種々の有害物質の濃度が高い。

タバコの主流煙を分析すると、重量比にして約96%が気体成分で、約4%が粒子成分である。

気体成分の有害物質の中で最も大量に存在するのは一酸化炭素(CO)で、その他ベンゼン、1,3-ブタジエン、ホル

ムアルデヒドなどの発がん物質や、ニコチン、シアン化水素、アンモニア、アセトアルデヒド、活性酸素などが含まれている。粒子成分はタールと総称されるが、その形態は微小粒子状物質(PM2.5)で、多種類の化学物質が混在している。主なものとしては、タバコ特異的ニトロソアミン、4-アミノピフェニル、2-ナフチルアミン、ベンゾ[a]ピレン、ダイオキシン類、ポロニウム210などの発がん物質や、ニコチン、フェノールなどがある(ニコチンは気体成分にも粒子成分にも含まれている)。

主流煙中の種々の化学物質の量は、測定法によって異なる値が出るが知られているが、世界保健機関(WHO)が推奨している「ヘルス・カナダ・インテンス(Health Canada Intense; HCI)法」によって国内の紙巻きタバコ10銘柄を分析した結果、タバコ1本当たりCOは22.1~29.1mg、ニコチンは0.89~2.21mg、タールは13.6~29.5mgであったと報告されている。

一方、副流煙の分析結果は、タバコ1本当たりCOが43.2~51.5mg、ニコチンが2.35~4.00mg、タールが14.6~20.0mg、さらにホルムアルデヒドが420~544μg、1,3-ブタジエンが318~426μg、ベンゼンが266~339μgなどと報告されている²⁾。

喫煙者が主流煙を吸いこんだ後で吐き出す煙(呼出煙)と副流煙とを合わせて「環境タバコ煙(Environmental tobacco smoke; ETS)」と呼び、環境汚染、受動喫煙の原因となる。

喫煙による環境汚染の指標としては、測定が容易で感度が高いことからPM2.5の測定が行われることが多い。PM2.5は直径が2.5μm以下の微小粒子で、肺の奥深くまで侵入しやすいため、呼吸器疾患の原因になるだけでなく、肺胞に炎症を起こすことによって循環器疾患のリスクを増大させるとの報告もある³⁾。

わが国の大気中のPM2.5濃度(1立方メートル当たり)の環境基準は、「1年平均値15μg以下、かつ1日平均値35μg以下」とされているが、中国の大気汚染の問題を受けて、日本政府は急遽70μgを暫定的な「外出自粛基準」

と定め、「PM2.5が70 μ gを超えたら、不要不急の外出や屋外での活動を控えましょう」と国民への注意喚起を行っている。大気汚染が深刻な時期の北京では、これが400 μ gを超えたとして問題になり、わが国への越境汚染が懸念されて、現在全国の自治体の観測所で継続的に大気中PM2.5濃度の測定が行われているが、わが国では屋外よりも室内のPM2.5汚染のほうが深刻であり、その原因はタバコの煙にある。

タバコ煙には大量のPM2.5が含まれており、室内で喫煙した場合、PM2.5濃度は容易に数百 μ gに達し、自動車内で喫煙した場合には1,000 μ gを超えることが多い。たとえば、不完全分煙の飲食店では、禁煙席でも400～500 μ gに達するとの報告がある（産業医科大学産業生態科学研究所・大和浩教授）。

III. 小児の受動喫煙による健康被害

喫煙の有害性は言うまでもないが、受動喫煙の害も非常に深刻で、わずかな環境タバコ煙でも健康に悪影響を及ぼすことが明らかになっており、今では「受動喫煙に安全レベルはない」と言われている⁴⁾。

特に小児は成人に比べて体重当たりの吸気量が多いこと、各種化学物質の解毒・排泄能が低いこと、細胞分裂が盛んなため発がん物質の影響を受けやすいことなどから、成人に比べて受動喫煙による健康被害を受けやすい。

厚生労働省研究班の報告によると、わが国の受動喫煙による死者は少なくとも年間15,000人にのぼり、この中には乳幼児突然死症候群(SIDS)による死者も約70人含まれている²⁾。わが国では交通事故で死亡する人(2016年:3,904人)よりも、周囲の人のタバコの煙によって命を奪われる人のほうがずっと多く、幼い子どもたちも犠牲になっているのである。

WHOは2010年、受動喫煙による死者が世界で年間60万人に達し、そのうち165,000人が5歳未満の小児であると公表している。

以下、小児の受動喫煙に関連する疾患について概説する。

1. 受動喫煙との関連が証明されている疾患

小児期の受動喫煙と様々な疾患との関連については多数の研究報告があるが、現時点で十分なデータに基づいてエビデンスが確立され、受動喫煙との関連が証明されている疾患

は、表1の通りである⁴⁾。

1) 乳幼児突然死症候群

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、わが国では徐々に減少しているが、現在でも年間150人前後が死亡しており、妊娠中の母親の喫煙と出生後の乳児の受動喫煙が重大な危険因子である。わが国での調査では、両親が喫煙しているとSIDSのリスクは4.67倍に増大すると報告されている⁵⁾。一方、妊娠中の喫煙はSIDSのリスクを2～3倍に増大させることが多数の研究データのメタアナリシスから指摘されている⁶⁾。

出生後の受動喫煙がSIDSを誘発する機序についてはまだ議論のあるところであるが、COやニコチンへの慢性的曝露が呼吸中枢を障害するという説や、タバコ煙が直接肺の機能を障害するという説、あるいはタバコ煙が呼吸器感染を引き起こすことによって間接的にSIDSを誘発するという説などがある。

妊娠中の喫煙がSIDSのリスクを高めるのは、胎児が慢性的に低酸素状態に置かれることによって中枢神経系の発達が障害され、呼吸・循環機能に異常が生じるためとの説が有力である⁶⁾。

2) 呼吸器疾患

日常的に受動喫煙のある小児では、気管や気管支粘膜の繊毛が障害されて気道の炎症を生じやすく、気道過敏性も亢進するため、気管支喘息、気管支炎、肺炎などの呼吸器疾患にかかりやすくなるだけでなく、重症化しやすいことが知られている。小児の受動喫煙が下気道炎の発症に及ぼす影響について、多数の研究データをまとめたメタアナリシスによると、下気道炎発症のオッズ比は全体で1.5前後で、父親の喫煙よりも母親の喫煙のほうが大きく影響し、また子どもの年齢が低いほどオッズ比が高くなる傾向が見られる⁴⁾。

同様のメタアナリシスによる検討で、小児の気管支喘息の発症オッズ比は、父親のみが喫煙している場合は1.07、母親のみが喫煙している場合は1.33、両親ともに喫煙している場合は1.42と報告されている⁴⁾。また、家庭内での喫煙本数と小児の気管支喘息の発症率との間には量-反応関係も認められている。近藤はわが国の小児喘息の患児において、家庭内の喫煙者数が多いほど発症年齢が低くなる傾向を報告している⁷⁾。

表1. 受動喫煙との関連が証明されている小児疾患⁴⁾

乳幼児突然死症候群
気管支喘息
呼吸器感染症
呼吸機能（最大呼気流量：MEFR、努力性呼気1秒量：FEV ₁ ）の低下
慢性呼吸器症状（咳嗽・喀痰・喘鳴）
中耳炎

小児の受動喫煙と慢性呼吸器症状の関連についてのメタアナリシスによると、両親が喫煙している場合のオッズ比は、慢性的な咳嗽が1.64、喀痰が1.42、喘鳴が1.41と報告されている⁴⁾。

呼吸器疾患の発病にまでは至らなくても、受動喫煙によって小児の呼吸機能が有意に低下することが明らかになっており、最大呼気流量 (MEFR) は5%前後の低下、努力性呼気1秒量 (FEV₁) は1%前後の低下が認められている⁴⁾。

3) 中耳炎

受動喫煙は小児の中耳炎のリスクを1.5倍前後に増大させることが明らかにされている。これは、耳管や中耳に侵入したタバコ煙によって、粘膜の腫脹や繊毛の障害が起こることや、中耳内の局所免疫能が低下することが原因である。

Aligneらの試算によると、受動喫煙が原因で中耳炎を発症する小児は米国で年間340万人、そのうち浸出性中耳炎で鼓膜切開を要する小児が11万人にのぼるとい⁸⁾。

2. 受動喫煙との関連についてのデータが蓄積されつつある疾患

上記以外にも小児の様々な疾患と受動喫煙との関連を示す研究データが次々と報告されているが、現時点ではまだデータ量が十分ではないとされている疾患がいくつかあり、今後データが蓄積されていけば、将来的にはエビデンスが明確になる可能性が高いと考えられるため、それらについて概説する。

1) 小児がん

受動喫煙と小児がんとの関連を示唆する研究データが徐々に増えており、両親の喫煙によって、子どもの脳腫瘍、白血病、悪性リンパ腫などの発症リスクが増大するとの報告がある。たとえば、父親の喫煙と小児の急性リンパ性白血病 (ALL) との関連について、複数の研究データを統合したシステマティックレビューとメタアナリシスによると、父親の喫煙の時期別に検討した小児の ALL 発症オッズ比は、小児の妊娠前の時期の喫煙では1.25、妊娠中の喫煙では1.24、小児の出生後の喫煙では1.24という結果が示されている⁹⁾。すなわち小児の出生後の受動喫煙だけではなく、妊娠前 (受精以前) の父親の喫煙も小児の ALL 発症リスクを増大させるとのデータが出ていることから、父親の喫煙が精子に何らかの悪影響を及ぼして、将来生まれてくる子どもの ALL 発症に関与している可能性や、妊婦の受動喫煙との関連も示唆されている。

また、12万人以上を対象に行われた調査研究によると、小児期の受動喫煙の程度と成人後の肺がん発症率との間には有意な相関があり、小児期に連日長時間の受動喫煙があった例では、受動喫煙のなかった例に比べて、肺がんの発症率が3.6倍であったと報告されている¹⁰⁾。

2) 動脈硬化・脂質異常

受動喫煙は成人において動脈硬化を促進し、冠動脈疾患のリスクを増大させることが明らかになっているが、受動喫煙による動脈硬化性病変は成人になってから出現するのではなく、小児期早期から既に見られるとの報告が近年相次いでいる¹¹⁾。これにはタバコ煙中の活性酸素やフリーラジカルによって血管内皮が障害されることや、動脈硬化を促進する tumor necrosis factor (TNF) などのサイトカイン産生が亢進し、抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンの産生が低下すること、また HDL コレステロール (HDL-C) が減少することなど、様々な要因が関係している。

井埜らは学校検診の場で児童の尿中コチニン (ニコチンの代謝産物) 濃度を測定して、両親への禁煙の動機付けとする試みについて報告しているが、その中で、尿中コチニン濃度が高い (受動喫煙の程度が強い) 児童ほど血清 HDL-C 値が低かったと報告している¹²⁾。

平田らは小学6年生を対象に家庭での受動喫煙と血清脂質との関連について検討した結果を報告している。それによると、受動喫煙のある児童では、ない児童に比べて血清 HDL-C が有意に低値 (平均値: 65.3 対 72.1mg/dl) で、しかも家族の喫煙本数が多いほど低くなる傾向が認められたという。また、同時に児童の尿中コチニン濃度を測定したところ、「受動喫煙あり」と答えた児童でも尿中コチニンは比較的 low 値であり、受動喫煙の程度は全般に軽度であると考えられたが、それにも関わらず血清 HDL-C 値の有意な低下が見られたことから、比較的軽微な受動喫煙でも小児の脂質代謝に悪影響を及ぼす可能性を指摘している¹³⁾。

小児の受動喫煙とメタボリックシンドローム (MS) との関連について、Weitzmanらは12歳から19歳の青少年を対象にした調査結果を報告している。それによると、MSの診断基準に合致した者の割合は、喫煙している者では8.7%、受動喫煙のある者では5.4%、いずれもない者では1.2%と有意差が認められたとのことである¹⁴⁾。

3) 齲歯 (むし歯)

受動喫煙は小児の齲歯のリスクを1.5~2倍程度に増大させるとの報告が増えており、受動喫煙の程度と齲歯の発症率との間に有意な相関を認めるとの報告も多い¹⁵⁾。これはタバコ煙の吸入によって口腔内の局所免疫能が低下することや唾液の分泌量が減少するためと考えられている。

4) 知的発達・精神疾患

小児の受動喫煙は、様々な身体疾患の危険因子になるだけではなく、知的能力の低下を招くとの報告もある。米国で小中学生4,000名余りに読解力や計算能力テストを実施した研究によると、家庭での受動喫煙の程度と試験点数の間には有意な相関があり、尿中コチニン濃度が高い生徒ほど試験点数が低かったと報告されている¹⁶⁾。

また、最近では受動喫煙が小児の精神疾患のリスクを高め

るとの報告も見られるようになった。Bandieraらは8～15歳の小児2,901人を対象に尿中コチニン濃度を測定し、うつ病、不安障害、注意欠如/多動性障害(ADHD)、行為障害との関連を調査したところ、尿中コチニン濃度が高い小児では、これらの症状の発現率が有意に高かったと報告している¹⁷⁾。

3. 受動喫煙の指標

1) 呼気中の一酸化炭素濃度

タバコの煙には高濃度のCOが含まれているため、喫煙者は血中CO-ヘモグロビン濃度が高値で、呼気中CO濃度が常に高い。

静岡県立こども病院の外来で、筆者らが喫煙する父母の呼気中CO濃度を測定したところ、平均値±標準偏差は19.2±11.3ppm(4～44ppmに分布)で、1日喫煙本数と有意に相関しており、10ppm以上の者が81.2%であった。喫煙しない父母では、受動喫煙がない場合1.4±0.6ppmに対して、受動喫煙がある場合は3.4±3.5ppmと有意差が認められた。また、家庭で受動喫煙のある患児では2.8±2.5ppm、受動喫煙のない患児では1.6±1.3ppmと有意差が認められ(図1)、受動喫煙のある患児の中には12ppmという高値を示した例もあった¹⁸⁾。

このように、保護者が喫煙していると子どもが常に高濃度のCOに曝露される危険性がある。ちなみに法令による環境基準では、人の居住空間における空気中のCO濃度は10ppm以下と規定されており、喫煙者の多くはこの環境基準を超える有害な呼気を排出していると言える。

2) 血中鉛濃度

タバコの煙にはかなり高濃度の鉛が含まれているため、喫煙者では血中鉛濃度が上昇することが以前から知られていたが¹⁹⁾、われわれが小児の血中鉛濃度を測定し、家庭での喫

煙状況別に検討したところ、家庭内で親が喫煙する場合、未就学の幼児で血中鉛濃度が上昇していることが判明した(図2)²⁰⁾。その後米国でも大規模な調査が行われ、小児の受動喫煙と血中鉛濃度の関係について、同様の数値が報告されている²¹⁾。鉛は有害な重金属で、特に小児に対する神経毒性が強いため、ごく低濃度の鉛汚染でも子どもの精神運動発達に悪影響を与えと言われており、血中鉛濃度が高くなるほど知能指数が低下するとの報告が相次いでいる^{22,23)}。

3) 血中・尿中コチニン濃度

タバコ煙の吸入によって血液中に入ったニコチンは、80～90%が肝臓で代謝されるが、一部は肺や腎臓でも代謝されて、主としてコチニンに変化し、尿中に排泄される。血中ニコチン濃度の半減期は30分～2時間程度であるのに対して、血中コチニン濃度の半減期は20～40時間と長いため、日常的な受動喫煙の程度を判定するには血中あるいは尿中コチニン濃度の測定が優れている。ちなみに、コチニンには人体への有害作用はほとんどない。

小児の尿中コチニン濃度については、井埜らが小学4年生を対象に家庭での喫煙状況別に検討したところ、喫煙者のいない家庭の児童では1.9±3.0ng/mlであったのに対して、父親のみが喫煙する場合は6.4±8.9ng/ml、母親のみが喫煙する場合は26.1±42.0ng/ml、両親ともに喫煙する場合は13.9±15.5ng/mlという結果で、家庭内の喫煙者の有無によって明らかな有意差が認められた¹²⁾。ちなみに、成人喫煙者の尿中コチニン濃度は、通常500～2,000ng/ml程度とされている。

家庭で喫煙する際、子どもや家族に配慮してベランダや戸外、あるいは換気扇の下で喫煙する保護者が増えているが、それでも受動喫煙を完全に防ぐことはできない。Johanssonらは2歳6ヵ月から3歳の幼児の尿中コチニン濃度を測定し、家族の喫煙場所の違いによって5群に分けてコントロール群

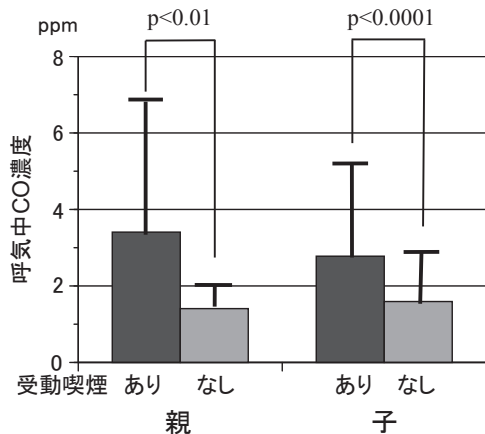


図1. 親と子の受動喫煙の有無と呼気中一酸化炭素濃度¹⁸⁾

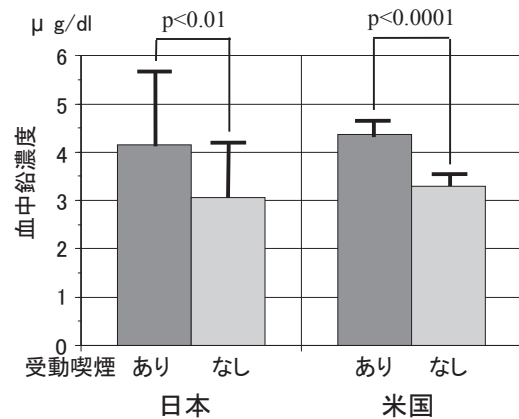


図2. 幼児の受動喫煙の有無と血中鉛濃度²⁰⁾

(喫煙者がいない家庭の幼児)と比較した。その結果、幼児の尿中コチニン濃度は、家族が室内で喫煙する場合はコントロール群に比べて約15倍もの高値を示したが、家族が戸外へ出てドアを閉めて喫煙する場合でも約2倍に増加していた(図3)²⁴⁾。

喫煙者の呼気には、喫煙終了後もかなり長時間タバコ煙の成分が含まれているため、たとえ喫煙する時に屋外へ出ても、その後入室すれば室内にタバコ煙の成分を呼出することになり、家族の受動喫煙の原因になる。また、換気扇の下で吸う場合でも3倍以上の増加が認められたことから、換気扇の効果も十分ではないことが明らかである。家族の受動喫煙を完全に防ぐためには、禁煙するしか方法がないことが明らかである。

4. 母乳中のニコチン

受動喫煙とは意味合いが異なるが、乳児とタバコに関連する重要な問題として母乳中のニコチンがある。授乳婦が喫煙していると、ニコチンが母乳に移行し、それを乳児が飲むことによって急性ニコチン中毒症状をきたす恐れがある。

Dahlstromらによると、授乳婦に12時間禁煙させた後に採取した血漿中・母乳中ニコチン濃度は、それぞれ平均3.1ng/ml(範囲0.3~13.0ng/ml, n=21)、5.2ng/ml(範囲5.9~17.3ng/ml, n=22)であり、授乳婦が喫煙して30分以内に採取した血漿中・母乳中ニコチン濃度は、それぞれ平均18ng/ml(範囲5~56ng/ml, n=21)、55ng/ml(範囲10~140ng/ml, n=21)であったという²⁵⁾。

したがって、母乳中のニコチン濃度は血漿中の濃度の約1.5~3倍に達し、12時間禁煙後の母乳と比較すると、喫煙後30分以内の母乳には約10倍の濃度のニコチンが含まれていることになる。そして、乳児が飲んだ母乳の量から換算して、乳児が摂取したニコチン量は(乳児の体重kg当たり)、

母が12時間禁煙した後の哺乳では平均0.09 μ g/kg(範囲0.01~0.28 μ g/kg, n=22)、母が喫煙して30分以内の哺乳では平均1.03 μ g/kg(範囲0.13~2.72 μ g/kg, n=22)となった²⁵⁾。ただし、この研究では乳児の血漿中ニコチン濃度は測定されていない。

授乳婦が喫煙してから、経時的に母乳を採取してニコチン濃度を測定した研究によると、母乳中のニコチン濃度は喫煙後30分でピークに達し、その後速やかに低下して、3時間後にはほぼ元のレベルに戻ったという(図4)²⁶⁾。

授乳婦が喫煙している場合、「ニコチン入りの母乳」を乳児に飲ませることの是非が問われることがある。かつては、母親が喫煙している場合、「あかちゃんに毒入り母乳を飲ませるなんて、とんでもない」と言って母乳保育を禁止する産婦人科医や助産師も少なくなかったと聞いている。ちなみに、成人の致死量はニコチンが約40mgであるのに対して、毒の代表のように言われるシアン化カリウム(青酸カリ)は約300mgであり、ニコチンは青酸カリよりもずっと強い毒物である。「毒入り母乳」という呼び名も、あながち間違いではない。

もちろん授乳婦は禁煙すべきであり、そのための指導・支援を医療従事者は実践することが重要であるが、それでもどうしても禁煙できない場合、母乳栄養を止めさせることは適切ではないと考えられる。喫煙している母親からの母乳栄養が乳児に与える健康影響については、まだ明確なエビデンスがないのが現状である。

また、乳幼児突然死症候群(SIDS)のリスク・ファクターとして、親の喫煙、人工栄養が知られているが、母親が喫煙している場合、むしろ母乳栄養を継続することがSIDSのリスクを低減させると考えられる。

ただし、上記のデータからも明らかのように、喫煙から授乳までの間隔をできるだけ長くすることが望ましい。たとえば、喫煙は授乳を終えた直後だけにすると、といった工夫が実際的と考えられる。

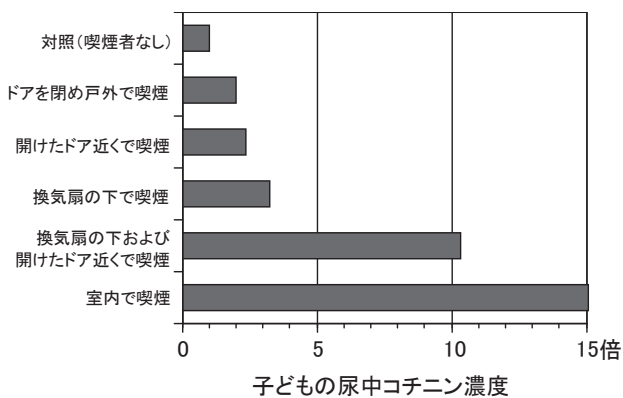


図3. 家族の喫煙場所と子どもの尿中コチニン濃度(対照を1として)²⁴⁾

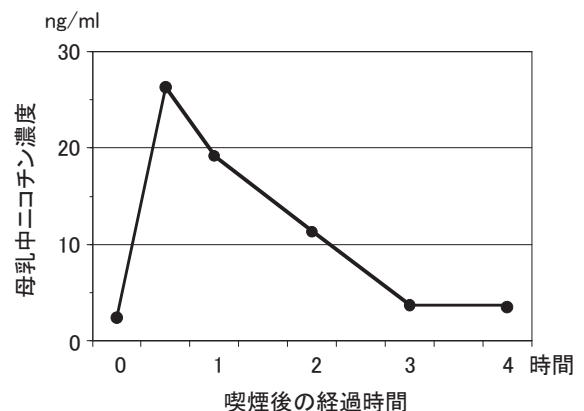


図4. 喫煙後の母乳中ニコチン濃度の推移²⁶⁾

5. 「残留タバコ成分」と「三次喫煙」

受動喫煙は「Second-hand smoke (二次喫煙)」とも呼ばれるが、近年「Third-hand smoke」という言葉が使われるようになった。これは2009年に米国の小児科雑誌の医学論文で初めて提唱された概念である²⁷⁾。

喫煙室の壁やカーテン、喫煙者の衣服などからはタバコ臭が漂ってくるが、これは付着したタバコ煙の成分が徐々に揮発しているため、この揮発成分を「Third-hand smoke」と称し、「残留タバコ成分」あるいは「残留タバコ煙」と訳している。また、この揮発成分を吸い込むことを「三次喫煙」と呼んでいる。

この揮発成分にはニトロソアミンなどの発がん物質が含まれていることが明らかになっている。つまり、タバコの煙を吸い込まなくても、タバコくさい「におい」を吸うだけでも有害と考えられるが、「三次喫煙」が実際に人体にどのような影響を及ぼすのかについては、まだ明らかになっていない。

IV. タバコから子どもたちを守る意識を

受動喫煙は子どもの身体や知能、精神状態などに大きなダメージを与えるものであり、子どもにタバコの煙を吸わせるだけでも一種の虐待行為と言っても過言ではない。

わが国の成人の喫煙率は徐々に低下しているが、子育て世代の年齢層で高いことが特徴で、厚生労働省の平成27年国民健康・栄養調査によると、男性の喫煙率は全年齢平均で30.1%なのに対して、30歳代41.9%、40歳代37.7%、女性の喫煙率は全年齢平均で7.9%なのに対して、30歳代11.0%、40歳代11.7%と、男女とも30歳代から40歳代で高いのが現状である。そのため、わが国では子どもたちのほぼ半数が家庭で受動喫煙による健康被害を受けていると推測されている。

受動喫煙によって傷つけられるのは、喫煙者からみると主として最も身近で大切な人々であり、受動喫煙の有害性に関する無知が悲劇を招いていると言える。「受動喫煙に安全レベルはない」という事実を踏まえて、国民への啓発が重要である。2017年10月に東京都で「子どもを受動喫煙から守る条例」が制定された。これは都民の責務として、「受動喫煙による健康への悪影響に関する理解を深めるとともに、いかなる場所においても、子どもに受動喫煙をさせることのないよう努めなければならない」と定め、家庭内でも子どもがいる室内や子どもが同乗している自動車内で喫煙しないよう求めている(本条例で言う「子ども」は18歳未満)。これは罰則のない努力義務とされているが、国民一般ではなく、特に子どもを対象として受動喫煙から守るという姿勢を鮮明に打ち出した画期的な条例であり、全国への啓発効果も大きいと考えられる。

今「子どもを守る」ことが、日本社会の重要なテーマとなっている。事故や犯罪から子どもたちを守ることはもちろんであるが、それに加えて「タバコから子どもを守る」ことも真剣に考える必要がある。社会全体で子どもたちをしっかりと守り、大切に育てることが大人の最大の責任であろう。

文献

- 1) Rabinoff M, Caskey N, Rissling A, Park C. Pharmacological and chemical effects of cigarette additives. *Am J Publ Health* 2007; 97: 1981-1991.
- 2) 厚生労働省 喫煙の健康影響に関する検討会編. 喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書, 2016.
- 3) Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 1039-1048.
- 4) U.S.Department of Health and Human Services: Children and secondhand smoke exposure -Excerpts from the health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General, 2007. (<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/smokeexposure/index.html>)
- 5) 厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の防止に関する研究」平成9年度研究報告書(主任研究者:田中哲郎), 1998. (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/pdf/sids_kenkyu.pdf)
- 6) U.S.Department of Health and Human Services: The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, 2004. (http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/)
- 7) 近藤富雄. 気管支喘息小児に対する受動喫煙の影響. *小児科* 2003; 44: 408-413.
- 8) Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 648-653.
- 9) Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2011; 2011: 854584.
- 10) Vineis P, Airoidi L, Veglia F, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005; 330: 277-280.
- 11) Kallio K, Jokinen E, Saarineu M, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 196-203.
- 12) 井埜利博, 渋谷友幸, 齊藤洪太, 西田貞之, 岡田了三. 喫煙検診による小児受動喫煙の実態と両親への禁煙動

- 機付け. 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1105-1111.
- 13) Hirata K, Yamano Y, Suzuki H, Miyagawa S, Nakadate T. Passive smoking is associated with lower serum HDL-C levels in school children. *Pediatr Int* 2010; 52: 252-256.
 - 14) Weitzman M, Cook S, Auinger P, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2005; 112: 862-869.
 - 15) Aligne CA, Moss ME, Auinger P, Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking. *JAMA* 2003; 289: 1258-1264.
 - 16) Yolton K, Dietrich K, Auinger P, Lauphear BP, Homung R. Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among U.S. children and adolescents. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 98-103.
 - 17) Bandiera FC, Richardson AK, Lee DJ, He JP, Merikangas KR. Secondhand smoke exposure and mental health among children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 332-338.
 - 18) 加治正行. 外来での禁煙指導・受動喫煙防止指導の効果に関する検討. 平成15年度静岡県立病院医学研究奨励事業研究報告 2005; 67-71.
 - 19) Watanabe T, Fujita H, Koizumi A, Chiba K, Miyasaka M, Ikeda M. Baseline level of blood lead concentration among Japanese farmers. *Arch Environ Health* 1985; 40: 170-176.
 - 20) 加治正行, 後藤幹生, 高木康子, 他. わが国の小児の血中鉛濃度—受動喫煙の影響—. 日本小児科学会雑誌 1997; 101: 1583-1587.
 - 21) Ballew C, Khan LK, Kaufmann R, Mokdad A, Miller DT, Gunter EW. Blood lead concentration and children's anthropometric dimensions in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 1999; 134: 623-630.
 - 22) Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. *N Eng J Med* 1992; 327: 1279-1284.
 - 23) Jusko TA, Henderson CR, Laphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Confield RL. Blood lead concentrations $<10\mu\text{g/dL}$ and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 243-248.
 - 24) Johansson A, Hermansson G, Ludvigsson J. How should parents protect their children from environmental tobacco-smoke exposure in the home? *Pediatrics* 2004; 113: e291-295.
 - 25) Dahlstrom A, Lundell B, Curvall M, Thapper L. Nicotine and cotinine concentrations in the nursing mother and her infant. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 142-147.
 - 26) Mennella JA, Beauchamp GK. Smoking and the flavor of breast milk. *N Engl J Med* 1998; 339: 1559-1560.
 - 27) Winickoff JP, Friebely J, Tauski SE, et al. Beliefs about the health effects of "thirdhand" smoke and home smoking bans. *Pediatrics* 2009; 123: e74-79.

教育講演 2

先天代謝異常症領域における治療薬の安定供給上の課題

大浦 敏博
仙台市立病院 小児科

Availability of Medical Formula and Drugs for treatment of Inherited Metabolic Disorders.

Toshihiro Ohura
Department of Pediatrics, Sendai City Hospital

はじめに

先天代謝異常症 (Inborn Errors of Metabolism) とは、生体内の特定の代謝経路が生まれながらにして正常に働かないために生化学的な異常が生じ、その結果生体にとって好ましくない現象をもたらされる疾患の総称である。先天代謝異常症には数多くの疾患が存在するが、個々の疾患の頻度は低く、国内の患者数が10名以下という疾患も少なくない。欧米では以前より先天代謝異常症に対する様々な薬が開発・承認されてきたが、日本では未承認のため使用できないというドラッグ・ラグの問題が生じていた。

ドラッグ・ラグの問題の解決に向けて2010年に「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が設置され、未承認薬・適応外薬の開発が急速に促進されることになった。先天代謝異常症領域でも最近10年間でライノゾーム病に対する酵素補充療法製剤をはじめ、フェニル酪酸ナトリウム (尿素回路異常症)、ベタイン (ホモシスチン尿症) 等多くの薬剤が開発された¹⁾。これら希少難病に対する新規医薬品は高額になる場合が多く、一人当たりの価格が年間数千万円になる薬剤も稀ではない (表1)。

一方、以前より使用されている薬剤に関しては、対象患者数が少ない上に度重なる薬価の改定により採算割れとなって

いる薬剤も存在する。ここでは医薬品として供給されている特殊ミルクを中心に、その現状と問題点を解説する。

1. 我が国の特殊ミルクの種類と供給体制

特殊ミルクとは先天代謝異常症やアレルギー患児等に用いられる栄養成分を調整した治療用のミルクである。我が国の特殊ミルクは①市販品、②医薬品、③登録特殊ミルク、④登録外特殊ミルクの4つのカテゴリーに分類されている。市販品は主に牛乳アレルギーや乳糖不耐症の患児に用いられるミルクで、薬局から購入する。医薬品はフェニルアラニン (Phe) 除去ミルクとロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルクの2品目が存在し、医師の処方箋により入手する。登録特殊ミルクは先天代謝異常症の治療に用いられるミルクで、主治医が特殊ミルク事務局に申請し、承認された後医療機関に送付される。登録外特殊ミルクは先天代謝異常症以外の疾患に用いられるミルクで、特殊ミルク事務局に申請して入手する。いずれも無償で供給されているが、登録品は掛かる費用の半分が公費で負担される。一方、登録外品は全額乳業メーカーの負担で供給されている (表2)。登録品と登録外品の供給上の問題点については文献^{2,3)}を参照して頂きたい。本稿では医薬品2品目の安定供給上の問題点について取り上げる。

表1. 承認もしくは適応拡大された先天代謝異常症の治療薬

薬品名	薬価
レボカルニチン	93.3円/100mg
サブプロテリン塩酸塩	3676.9円/10mg
フェニル酪酸ナトリウム	855.5円/g
ベタイン	448.1円/g
ニチシノン	3960.6円/2mg
システアミン	215.9円/50mg
カルグルミン酸	16295.1円/200mg

平成30年10月現在の薬価

表2. 特殊ミルクの分類

市販品 (10品目)	牛乳アレルギー患児等が対象 薬局で購入 有料	} 特殊ミルク事務局から供給
薬価収載品 (2品目)	対象はフェニルケトン尿症とメープルシロップ尿症 健康保険適用	
登録特殊ミルク (21品目)	先天代謝異常症で20歳未満が対象 無償提供、公費助成+メーカー負担	
登録外特殊ミルク (11品目)	難治性てんかんや小児慢性腎疾患等が対象 無償提供、全額メーカー負担	

2. Phe 除去ミルクの供給上の問題

1) フェニルケトン尿症の食事療法

フェニルケトン尿症 (PKU) は Phe をチロシンに変換するフェニルアラニン水酸化酵素の欠損により、体内に大量の Phe が蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患である (表 3)。治療は食物中の Phe 摂取を制限する食事療法であるが、具体的には Phe の含まれる蛋白質を制限する低蛋白食事療法が行われる。年齢別血中 Phe 推奨維持濃度を表 4 に示す⁴⁾。低蛋白食だけでは十分な栄養摂取が出来ないので、不足分のエネルギーや必須アミノ酸、炭水化物、脂質などの栄養素を補うため特殊ミルク (Phe 除去ミルク配合散「雪印」) が必要となる。例えば 5 歳、体重 19kg の PKU 患児の特殊ミルクの 1 日摂取量を表 5 に示すが、毎日服用する特殊ミルクの量は 150g と大量である。PKU の食事療法は生涯継続する必要があり、乳幼児期を過ぎても Phe 除去ミルクを摂取しなくてはならない。

2) 薬価の変遷と学会の活動

この様に Phe 除去ミルクは PKU の治療に必要な不可欠なものであるが、度重なる薬価改定により供給の維持が難しくなっている。特殊ミルク 1g の平均製造単価は 12 円とされるが、2007 年の Phe 除去ミルクの薬価は 9.2 円 /g まで低下していた。ところが 2008 年 4 月の薬価改定に際して不採算品再算定による薬価の引き上げが行われ 14.7 円 /g となった。同時に同じく医薬品であるメープルンロップ尿症に用いられるロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルクの薬価も 8.0 円 /g から 51.8 円と大幅な上昇となった。一缶 (1,200g) あたりに換算すると Phe 除去ミルクは 6,600 円の、ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルクは 52,560 円の上昇となった。おそらく乳業メーカーとしてはこの薬価が採算割れを回避できるぎりぎりの価格だったと思われる。しかし、この改定を知らされていなかった患者会から国に対して救済措置を求める運動がおこり、最終的に 2008 年 6 月厚生労働省はこの 2 品目の薬価を 4 月に遡って訂正することになった。最終的に Phe 除去ミルク、ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルクとも 11.10 円 /g の

薬価となり、微増にとどまった。表 5 で示した 5 歳の患児に当てはめると、1 か月に使用する特殊ミルクに掛かる費用は 11.1 円 × 150g × 30 日 = 49950 円、1 年間では約 60 万円となる。

その後も薬価の低下は続き、2015 年の Phe 除去ミルク、ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルクの薬価はそれぞれ 1g あたり 10.10 円、10.00 円となった。そこで小児科学会および先天代謝異常学会から「特殊ミルク安定供給維持のための要望書」を厚生労働省に提出したところ、2016 年の薬価改定に際して両ミルクとも 11.10 円 /g の薬価が付けられ、2008 年の水準に戻ることが出来た。今後、学会としても特殊ミルクの薬価の推移を注意深く見守ってゆく必要がある。

3. 薬価収載を取り下げた特殊ミルク

医薬品として販売されている 2 品目の特殊ミルクの薬価の変遷について述べたが、2007 年の時点ではさらに別の 4 品目が医薬品として存在していた。肝型糖原病用の GSD フォーミュラ D、GSD フォーミュラ N、フェニルケトン尿症用の新ペプチドロフェ、ホモシスチン尿症用の新低メチオニンミルクがそれである。しかし、2008 年これら 4 品目の薬価収載が取り下げられ、医薬品は現在の Phe 除去ミルクとロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルクの 2 品目のみとなった。GSD フォーミュラ D および N は乳児期の肝型糖原病の治療には不可欠であり、代替品もないことから現在は登録特殊ミルクとして無料で供給している。新ペプチドロフェは味の良いミルクとして開発されたが、残念ながら供給停止となった。低メチオニンミルクは代替品として登録品のメチオニン除去粉乳があるので、切り替えられることになった。

取り下げの理由としては、年々薬価が下がり企業の負担が増大していたことや製造設備の老朽化に加え、2005 年の薬事法の改正による GMP (Good Manufacturing Practice) などの各種管理規制の強化により医薬品としての製造が困難になったためと思われる。乳業メーカーとしては、採算の取れない特殊ミルクを製造するために、GMP 準拠の工場を新たに

表 3. フェニルケトン尿症 (PKU)

[原因] フェニルアラニン水酸化酵素の欠損
[遺伝形式] 常染色体劣性遺伝
[症状] 血中フェニルアラニン高値 (20mg/dl 以上)
精神発達遅延、けいれん、色白、赤毛
特有の尿臭 (ネズミ尿様臭)、塩化第二鉄反応陽性
[治療] フェニルアラニン食制限

表 4. 血中フェニルアラニン濃度の年齢別維持範囲

乳児期～幼児期前半	2～4 mg/dl
幼児期後半～小学生前半	2～6 mg/dl
小学生後半	2～8 mg/dl
中学生以降	2～10 mg/dl

表5. PKUの食事療法の実際

幼稚園年長児(5歳)、体重19 kg

	Phe (mg)	蛋白質 (g)	エネルギー (kcal)
Phe除去ミルク(150g)	0	23.7	687
低蛋白食	300	6.0	615
1日量 合計	300	29.7	1,302

Phe摂取量 300mg/日、1300kcal/日とした場合の食事内容。

最小必要量のPheを低蛋白食より摂取し、不足分の栄養素を特殊ミルクにより補充する。

建てるといふ選択肢はありえない。医薬品であったミルクの薬価収載を取り下げ、登録品として供給を継続する体制にしたことはやむを得ない対応であったと思われる。

4. アルギ[®]Uとチオラ[®]について

特殊ミルク以外にも、長年用いられてきた先天代謝異常症の治療薬において薬価の切り下げのため採算割れになる薬剤が出てきている。2000年11月に販売が開始されたアルギ[®]U点滴静注薬は高アンモニア血症の急性増悪時に使用される薬剤で、代替品も存在しない。またミトコンドリア病の一つであるMELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) への適応拡大を目指して医師主導型治験も行われている。しかし、薬価低下により供給の維持が難しくなっているため、先天代謝異常学会より要望書「尿素サイクル異常症薬アルギ[®]U点滴静注20gの医療上の必要性について」を厚生労働省に提出した。その結果2016年4月の薬価改定で一袋(200ml)あたり1744.00円から2616.00円に引き上げられた。

チオプロニン製剤であるチオラ[®]錠100は1970年8月

に慢性肝疾患の治療薬として販売が開始された薬剤であるが、キレート剤としてシスチン尿症に適応を持つ唯一の薬剤である。販売当初の薬価は20.1円/錠であったが、現在は9.4円/錠と低下し、原材料の高騰と相俟って採算割れの状況である。先天代謝異常学会では2017年7月「チオラ錠における保険医療上の重要性と供給の継続に関する要望書」を厚生労働省に提出した(追記:平成30年4月の薬価改定で14.1円/錠に引き上げられた)。今後引き続き、希少疾患に対する薬剤の安定供給が維持され、患者家族の不利益につながらない様、学会としても活動を継続する必要がある。

5. シトルリンの供給

尿素回路異常症であるカルバミルリン酸合成酵素欠損症やオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症におけるアンモニアのコントロールにはシトルリン投与が有効である。しかし、医薬品としてのシトルリン製剤は無く、医薬品化も望めない。そこで先天代謝異常学会では、有料でシトルリンを供給する体制を整えた。主治医が熊本大学小児科にシトルリンの供給依頼を行い、患者・家族が入金した後にシトルリンが主治医に発送される。その手順を図1に示したが、現在シトルリン500g

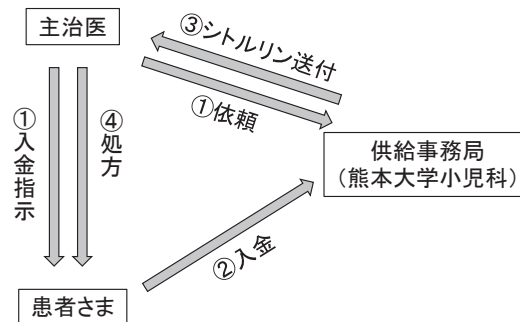


図1. シトルリン供給の手順

主治医が事務局に供給依頼を行い、患者家族に入金を指示する。入金を確認された後、事務局より主治医のいる病院にシトルリンが送付され、主治医が患児に処方する。

を7000円で供給している。

まとめ

対象患者数が少ないため先天代謝異常症などの希少疾患に対する新規医薬品の薬価は高額になる傾向にある。一方、以前から長年使用されてきた薬剤は度重なる改定の結果、薬価は低下してきた。対象患者数が少ない希少疾患の治療薬は、薬価の低下により容易に不採算に陥ってしまう。治療に不可欠な薬剤に関しては、永続的な安定供給が保証される薬価の改定が強く望まれる。特殊ミルクに関しては、医薬品としての質を要求するのではなく、米国のメディカル・フード制度⁵⁾を参考に、食品としての規格のままで保険収載の医薬品として扱い、医師の処方箋で入手可能な新たな仕組みを構築する必要があると思われる。医薬品化が望めない薬剤については、関係する学会を介して有料で供給する選択肢も考慮すべきであろう。

文献

- 1) 大浦敏博. オーフアンドラッグの開発に向けて：先天代謝異常症領域における未承認薬・適応外薬の開発に向けて. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2012; 25: 52-55.
- 2) 大浦敏博. 治療用特殊ミルクの現状と安定供給上の問題点. 日本医事新報 2017; 4838: 44-50.
- 3) 大浦敏博. 我が国の特殊ミルク供給体制の現状と課題. 小児科 2017; 58: 1373-1379.
- 4) 日本先天代謝異常学会編集. フェニルケトン尿症および類縁疾患. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015. 診断と治療社, 東京, 2015; pp. 8-16.
- 5) Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. Mol Genet Metab 2012; 107: 3-9.

教育講演 3

僕は肝芽腫で手術・抗癌剤治療を受け、外科医になりました

平田 明裕

公立西知多総合病院 外科 部長（前、静岡厚生病院 外科）

I became a surgeon why I was diagnosed as hepatoblastoma
and received hepatectomy followed by adjuvant chemotherapy in childhood

Akihiro Hirata

Department of Surgery Nishichita general Hospital

症例（私）は40歳、性別は男。消化器外科医として公立病院に勤務しています。10歳時（1987年）に小児がん（肝芽腫）のため手術、抗癌剤治療を受けました。肝芽腫は小児肝臓の大部分を占める小児に特有な腫瘍で、現在では肝外因子のないものでは5年生存率は90%を越える良好な成績です。肝芽腫に有効な薬剤は現在ではシスプラチンと判明しており、これを中心としたレジメンが用いられます。私はシスプラチン+アドリアマイシンの組み合わせを含むレジメンを術後補助化学療法としておよそ9か月間行いました。

もともと身長はクラスで低めでしたが、退院時は120cmでした。退院後もなかなか身長は伸びませんでした。手術や化学療法の影響とっていました。「このまま低身長のままが続くのでは」と悩みましたが、高校1年生から急に身長が伸び始め現在は172cmです。

医師を志し、なんとか手術を受けた大学の医学部に合格しましたが、合格時には小児がん罹患したことは知らずに過ごしました。脱毛の経験を思い出し、医学部4年時に抗癌剤を使用していたことに気づきました。当時の小児外科医に尋ねたところあつげなく告知され、ついでに「化学療法や、血

管造影などで放射線被曝も少なくないから生殖機能はおそらくない。子供はできないよ。」と宣告されました。また学内実習に入る直前に肝炎ウイルス検査を行うと、C型肝炎抗体陽性が判明しました。手術における大量輸血が原因と思われました。詳細な検査でRNA定量は陰性で既感染の状態と判明しインターフェロンなどの治療は必要ありませんでした。

そして国家試験を合格し医師としてスタートしましたが、当時は乳がん患者にアドリアマイシンを使用していました。色で自分に投与されたアドリアマイシンだと思い出し、嘔吐したりしました。その後お付き合いした女性に①C型肝炎既感染であるが、感染の可能性がゼロでないこと②子供はできないと宣告されていることを説明し同意を得た女性と結婚し幸運にも宣告は外れ、現在は2人の子供に恵まれ消化器外科医として生活しています。

Childhood Cancer Survivors : CCSの晩期合併症に成長ホルモン分泌不全症や性腺機能障害、二次性発がんなどの問題点が報告されています。CCSとして、医師としてこれまで経験したことを、文献的考察を踏まえて報告します。

シンポジウム1

インフルエンザワクチンの臨床薬理学 — 痛くなくて安全でよく効くワクチンをこども達に —

中野 貴司¹⁾, 上田 憲²⁾

1) 川崎医科大学 小児科, 2) 静岡県小児科医会 予防接種協議会

Clinical pharmacology of Influenza Vaccine: effective, safe, and painless vaccination for children

Takashi Nakano¹⁾, Ken Ueda²⁾

1) Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, 2) UEDA Shonika Clinic

ワクチンに期待される2つの事項がある。ひとつは「有効性」、すなわち予防効果が高いことである。接種により、当該疾患に罹るのを免れることができる、あるいは罹ったとしても軽症で治癒する、その有効率の高さはワクチンの評価に直結する。もうひとつは「安全性」の高さである。ワクチンは免疫反応を惹起する薬剤である以上、本来期待される薬効以外に、身体に不都合な症状が起きる可能性を全くゼロにはできない。それら症状は「副反応」と呼ばれ、接種局所の発赤や疼痛から、全身反応として発熱、さらには重篤なアナフィラキシーなどがある。そしてワクチンは、通常は健常な者に対して投与される予防薬であるがゆえに、治療薬以上に高度な安全性が求められる。

インフルエンザの病態は、呼吸器粘膜にインフルエンザウイルスが感染することにより、サイトカインの動員などが起こり各種症状を呈するとされる。感染から発症までの期間は短く、全身的なウイルス血症を経て重症化や合併症が起こるわけではない。それゆえ、現行の注射用HAワクチンの効果に限界があるのは事実であり、投与経路の工夫や、免疫原性を高めることで、より強固な防御免疫を誘導し、有効率の向上を目指すことは理にかなっている。

インフルエンザは、流行シーズンには年齢を問わず多数の者が罹患する疾患である。特に小児と高齢者は重症化のリスクが高く、最も予防を心がけたい対象とされる。また、変異しやすいというインフルエンザウイルスの特徴も影響して、ワクチンは毎年の接種が必要である。したがって、すべての世代、多くの対象者に接種できることとあわせて、小児や高齢者に対して心身の負担が少なく投与できる製剤が望ましい。加えて、HAワクチンは長年にわたって広く使われてきた経験があり、新しく開発されるワクチンはHAワクチンに引けをとらない安全性を備えていることも不可欠である。

鶏卵アレルギーを持つ者に対するインフルエンザワクチンの接種は、しばしば話題となる。現行ワクチンが、鶏卵でウイルスを培養して製造されることがその理由であるが、最終的なワクチン製剤に含有される鶏卵由来成分はごく微量である。ワクチン成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者は「接種要注意者」に分類され、十分な説明と同意に基づいて接種を行うことはもちろん必要であるが、十分な検討が成されないままに接種を見合わせられているケースも多々存在すると考えられる。感染症対策の基本であるワクチンによる予防は、できる限り有効に活用されることが望ましい。

上記の事項をふまえて今回のシンポジウムでは、5名の各分野のスペシャリストによる講演が企画された。高い水準で有効性と安全性が担保されたインフルエンザワクチンを、子どもたちに届ける方策を考察する機会となれば幸いである。

皮内注射デバイス (Immucise) の開発

大島 英彦
テルモ山口 D&D 株式会社

Practical Applications of Intradermal Injection Device (Immucise)

Hidehiko Oshima
Terumo Yamaguchi D&D Corporation

皮内には多くの免疫担当細胞が存在し、ワクチンを皮内に接種することで皮下注射に比べ免疫原性の向上が期待できることが古くから知られている。この特長を考えると、少量のワクチンで十分な抗体価が得られる、早期に抗体価が上昇するなど、パンデミック時のワクチン接種や狂犬病ワクチンなどの緊急接種への応用が期待できる。

この有望な投与経路である皮内注射は、古くからマントー法が用いられてきた。しかし、穿刺深さの制御が注射手技に依存することから、皮膚表面からの薬液漏れや皮下への薬液移行のリスクを常に考える必要があり、一般的なワクチン接種には応用されてこなかった。このような背景から、我々は前述した特長を活かすべく、誰でも・簡便・確実に皮内注射可能なデバイスの開発に取り組むこととした。

本講演では、皮内注射デバイス (Immucise) を紹介する。

皮内注射を簡便かつ確実に実施できるポイントは、針の長さや皮膚への接触面構造にある。針の長さは、全年齢での皮内注射を可能とするために、年齢及び性別における三角筋部の皮膚厚を考慮し、真皮内に針先が納まるよう 1.15mm とした。針径は、直径 0.2mm (33G) とした。この細く短い針を確実に皮内へ穿刺するために、皮膚を張るためのリミッターリングや押し付け力をガイドするフランジなど、針周辺の構造に

工夫をした。これらの構造は、日本のみならず海外でも特許を取得している。また、注射手技は、医療従事者へのユーザビリティ調査に基づき、デバイスを握り、皮膚へ垂直に押し当て、親指でプランジャーを押し込むグリップ式とした。これには、従来の注射をイメージさせず、それら抵抗感を軽減する効果も期待される。

第一三共株式会社が実施した季節性インフルエンザワクチンの臨床試験において、Immucise を用いた皮内注射のワクチンの効果は、皮下注射に対して非劣性であり、免疫原性を向上させる投与経路であることが示された。皮内注射の成否基準である膨疹形成率は 96% 以上、漏れ率は 0% を示し、確実な皮内注射が観察された。加えて、臨床研究においては、従来マントー法に対して有意に痛みを低減できることも示された。

新規ワクチン開発の検討は、これまで経鼻・経肺・経粘膜等の投与経路で行われてきた。この Immucise の登場によって、皮内注射も投与経路の有力な候補として、B 型肝炎ワクチンで問題となる low-responder や non-responder、十分な免疫原性を得られにくい乳幼児や高齢者へ検討されることを期待したい。

貼るワクチンの開発 — マウスにおける皮内溶解型マイクロニードルを用いた 貼るインフルエンザワクチンの H1N1 および H5N1 ウイルスに対する免疫効果 —

小山田 孝嘉¹⁾, 迫田 義博^{2,3)}

1) 富士フイルム 医薬品事業部 技術マネージャー, 2) 北海道大学大学院 獣医学研究院 微生物

3) 北海道大学 国際連携研究教育局

Potency of whole virus particle and split virion vaccines using dissolving microneedle against challenges of H1N1 and H5N1 Influenza viruses in mice

Takayoshi Oyamada¹⁾, Yoshihiro Sakoda^{2,3)}

1) FUJI FILM Corporation

2) Laboratory of Microbiology, Faculty/School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

3) Global institution for Collaborative Research and Education, Hokkaido University

目的と意義

溶解型のマイクロニードルを用いた皮内接種法は、簡便かつ安全な投与方法である。本研究では、新規開発皮内溶解型マイクロニードルを用いた貼るインフルエンザワクチンの免疫原性とウイルスの攻撃に対する防御効果をマウスで評価した。

材料と方法

インフルエンザウイルス A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) (PR8 株), A/duck/Hokkaido/Vac-3 (H5N1) (Vac-3 株) のエーテルスプリット抗原とホルマリン不活化全粒子抗原をそれぞれマイクロニードル内に封入し、ヘマグルチニン蛋白 0.01, 0.05, 0.25 μ g を含有する貼るワクチンを試製した。

貼るワクチン、または皮下注射で PR8 株を 1 回、または Vac-3 株を 2 回 BALB/c マウスに接種し、4 週後の血清の中和抗体価を測定した。また、これらのマウスを攻撃し、3 日目の肺のウイルス感染価、および 14 日間の生存率を調べた。

結果

PR8 株の不活化全粒子、およびエーテルスプリットを封入した貼るワクチンは、皮下注射よりも高い中和抗体を誘導した。

また、不活化全粒子を封入した貼るワクチンは、エーテルスプリットを封入した貼るワクチンよりも低投与量で免疫を誘導した。さらに、貼るワクチンを接種したマウスの生存率は、皮下注射よりも有意に高かった。肺のウイルス感染価は、血清の中和抗体価と相関した。Vac-3 株を封入した貼るワクチンは 2 回免疫することで、抗体の検出を認めた。Vac-3 株を封入した貼るワクチンは、PR8 株の場合と同様の効果を示した。

考察

皮内溶解型マイクロニードルを用いた貼るワクチンは、皮下注射よりも優れた投与方法であることが示された。特に、不活化全粒子を封入した貼るワクチンは最も効果が高く、今後実用化が期待される。

共同研究者

中務 陽裕⁴⁾, 来馬 浩二⁴⁾, 鈴木 瑞穂⁵⁾, 日尾野 隆大⁵⁾, 松野 啓太⁵⁾, 岡松 正敏⁵⁾, 喜田 宏^{5,6)}

4) 富士フイルム 医薬品・ヘルスケア研究所

5) 北海道大学大学院 獣医学研究院 微生物

6) 北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター

経鼻インフルエンザワクチンと分泌型IgA抗体

長谷川 秀樹

国立感染症研究所 感染病理部

Intranasal Influenza Vaccine and Secretory IgA Antibody

Hideki Hasegawa

Dept of Pathology National Institute of Infectious Diseases

要旨

インフルエンザは既にワクチンが広く接種されて久しいが毎年冬になるとその流行シーズンがやってくる。我々はより良く効く事を期待して次世代ワクチンとしての経鼻インフルエンザワクチンの開発をおこなっている。現行の皮下ワクチンではインフルエンザウイルスの感染阻止と流行のコントロールには不十分であると考え、次世代ワクチンの研究を行っている。感染を阻止する為には感染の場である上気道粘膜上に感染を阻止しうる免疫を誘導する必要があるが皮下接種ワクチンにより誘導される血中の中和抗体はインフルエンザウイルスの感染の場となる上気道の上皮においては感染防御効果が弱い。現在開発が進んでいるのが不活化経鼻インフルエンザワクチンでその名の通り鼻に噴霧して投与するタイプのワクチンである。現在注射で行われている皮下接種のワクチンと比較し痛みを伴わず簡便に接種が可能である。しかしその特徴は接種の簡便さだけでなく誘導される免疫に大きな違いがある。現行のワクチンで誘導される免疫は主に血中を循環する全身性の液性免疫であるのに対して経鼻ワクチンは粘膜表面に分泌型IgA抗体を誘導する。血中の抗体はインフルエンザウイルスの感染を阻止するものではないのに対し粘膜免疫の主役である分泌型IgA抗体は粘膜面の表面で感染を阻止することができる。更に分泌型IgA抗体には変異ウイルスに対する交叉防御能がある。インフルエンザ粘膜ワクチンは粘膜免疫を誘導しインフルエンザワクチンの目標を達成する為の強力なツールになる。しかし粘膜免疫とりわけ呼吸器におけるその機能についてはまだ不明な点が多い。粘膜ワクチンもその臨床開発はまだこれからである。次世代ワクチンとしての粘膜免疫誘導による不活化経鼻インフルエンザワクチンの開発とそれにより誘導される免疫機構、特に分泌型IgA抗体を中心とする粘膜免疫について概説する。

インフルエンザウイルス感染防御におけるIgG抗体と分泌型IgA抗体

インフルエンザウイルスは上気道の表面に存在する上皮細胞に感染する。よって気道粘膜はインフルエンザウイルス感染時の防御における最前線である。粘膜を覆う粘液の中には外部から粘膜への病原体の侵入を阻止する免疫が存在する。獲得免疫として働く抗体として粘膜上に分布する特異的分泌

型IgA抗体がありウイルスの感染前にウイルスに結合する事により働き上皮細胞への感染を阻害する¹⁾。更に分泌型IgA抗体は上皮細胞に感染したウイルスの感染性を無くする²⁾。血中に存在しウイルスの中和に働くIgG抗体と異なりIgA抗体は補体の活性化を起こさない為炎症性の補体経路を活性化をおこさない³⁾。感染前に作用する分泌型IgA抗体をワクチンにより誘導できれば大きなメリットがある。分泌型IgA抗体には粘膜上皮でのウイルス感染そのものを防ぐ働きに加えて変異ウイルスに対する交叉防御の点でもメリットがある。インフルエンザウイルスは毎年その抗原性を变化させた変異ウイルスとして流行する。ワクチン製造に使われたウイルス株と流行するウイルス株の抗原性が一致すればワクチンにより誘導された抗体で防御効果が期待できるが一致しなかったときはその効果が期待できない。ところが鼻腔をはじめとする上気道に誘導される分泌型IgA抗体はその特徴として抗原変異のあるウイルスに対しても広い交叉防御効果が示されている。

現在国内ではインフルエンザ予防のために、毎年冬に流行する季節性インフルエンザウイルスの次の年の流行株の予測に基づいてワクチン株が選択され、発育鶏卵で増殖したウイルスをエーテル処理したスプリットワクチンが製造され皮下接種されている。このワクチンはウイルスの感染予防を目的とするものではなく感染後の発症予防、重症化予防を目的としている。皮下接種ワクチンでは主に血中の中和抗体であるIgG抗体が誘導されるが感染の場となる粘膜上皮への分布は限られており効果が見られず、さらに注射のワクチンでは感染防御に働く粘膜上の分泌型IgA抗体の誘導は見られない。さらにIgG抗体は変異したウイルスに対する交叉防御能が低いためワクチン株と流行株に抗原性の違いがあった場合はその有効性が低い。そこで感染阻止及び交叉防御効果のあるワクチンが求められている。

経鼻インフルエンザワクチンの開発

分泌型IgA抗体に代表される粘膜免疫を誘導できるインフルエンザワクチンは流行の軽減に期待ができる。ワクチンによる粘膜免疫の誘導には鼻粘膜等の粘膜への接種が必要である。また抗原に加え抗原提示細胞を活性化させる粘膜アジュバント作用が必要である。我々はより安全でヒトへの応用をふまえた経鼻不活化インフルエンザワクチンの開発を試みて

いる。マウス及びカニクイザルでの動物実験の結果より経鼻不活化インフルエンザワクチンの接種で注射のワクチンでは誘導されない鼻腔粘膜上の分泌型 IgA 抗体が誘導される事が明らかとなり、これら分泌型 IgA 抗体は上気道でインフルエンザウイルスに対して上皮細胞への感染の手前で感染を防ぐ感染予防効果が有る事に加えて変異ウイルスに対する交叉防御効果も高い事が明らかとなってきた。これら動物実験での効果の証明がヒトで証明されれば経鼻ワクチンの臨床開発が加速されると考えた。そこでまずヒトにおける経鼻ワクチンの抗体評価系の構築を行った。

現行の皮下接種ワクチンの有効性は、ワクチン接種後の血清 HI 抗体価を指標としている。経鼻インフルエンザワクチンで誘導される免疫は血中の中和抗体である IgG 抗体に加え粘膜上に積極的に分泌される分泌型 IgA 抗体があるのが特徴である。これらの抗体の有効性についても検討が必要である。鼻腔洗浄液を濾過し濃縮し生理的な濃度を基準に標準化を行い、血清と同様に HI 抗体価及び中和抗体価の測定を可能にした。我々は、国立感染症研究所倫理委員会承認のもと、健康成人ボランティアに対し全粒子不活化経鼻ワクチンの臨床研究を行った。季節性インフルエンザのワクチン接種では血清及び鼻腔洗浄液中の HI 抗体価及び中和抗体応答を評価した。健康成人50名のボランティアに H3N2 亜型の全粒子不活化ワクチンを経鼻接種したところ血清中の HI 抗体価の平均は接種前の 15.4 から 2 回接種後の 60.6 と約 4 倍上昇しその時の血清中和抗体価は平均で 28.7 から 229.7 と約 8 倍上昇した (図 1)。我々は血清中の抗体価だけでなく上気道の粘膜における免疫を評価する目的で鼻腔洗浄液

の標準化を行った。以前の報告により鼻腔洗浄液を総蛋白濃度で 1mg/ml に調整する事により粘膜上での IgA 抗体及び IgG 抗体の濃度が生理状態の約 10 倍希釈に相当する事が明らかとなったのでその標準化鼻腔洗浄液を用いて HI 抗体価、中和抗体価の測定を行った⁴⁾。季節性インフルエンザワクチンである H3N2 亜型の臨床研究においては鼻腔洗浄液中の HI 抗体価は平均でワクチン接種前の 12.4 から 2 回接種後の 38.8 と 3 倍以上上昇し、その時の中和抗体価は平均で 15.4 から 90.5 と 5 倍以上増加した (図 2)。ヒトの鼻腔洗浄液を用いてインフルエンザウイルスを実際に中和する事ができる事が証明された⁵⁾。このことは、経鼻インフルエンザワクチンは、血中だけでなく接種局所の気道粘膜上においても強い中和抗体を誘導し感染阻止に寄与する可能性を示唆するものである。血清中で中和を担う抗体は主に IgG 抗体であり鼻腔粘液中で中和を担う抗体は主に分泌型 IgA 抗体である。臨床研究によって示された結果のとおり、季節性インフルエンザウイルスのように人々が既に基礎免疫を有している亜型に対しては、アジュバントを添加しない全粒子ワクチンだけの経鼻噴霧によって、ウイルスを中和する分泌型 IgA 抗体を誘導できる事がしめされた。

多量体化分泌型 IgA 抗体の存在

更に経鼻インフルエンザワクチンの接種により誘導される分泌型 IgA 抗体の構造とウイルス中和における関係を詳細に評価した。鼻腔洗浄液中の抗体の種類を調べると約 7 割が IgA であり約 3 割が IgG であった。鼻腔洗浄液中の分泌型 IgA 抗体をゲル濾過法にて抗体の大きさにより分取し質量分

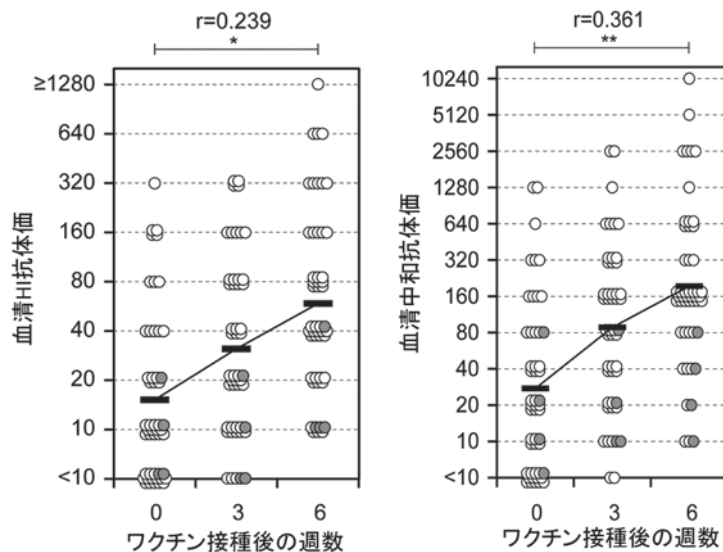


図 1.

季節性インフルエンザ H3N2 の全粒子不活化ワクチンをヒトに経鼻接種した時の血清中の HI 抗体価及び中和抗体価 Aina et al. Hum Vaccin Immunother. 2013 Jun 27;9(9). より改変して引用 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

析機及び原子間力顕微鏡で観察を行うと単量体、二量体、三量体、更に四量体、更にそれ以上の多量体として存在する事が明らかとなった(図3)⁶⁾。これら多量体のIgA抗体は構造が大きくなるにしたがってインフルエンザウイルスを中和する能力が高くなる事がそれぞれの最少中和濃度を測定する事により明らかとなった。またクレードの異なる変異ウイルスに対する中和能力も同様に構造が大きくなるにしたがって高くなった。高病原性鳥インフルエンザH5N1ウイルス(インドネシア株)に対するワクチンをヒトに経鼻接種後、鼻腔洗浄液を採取しゲル濾過法で分取しそれぞれのフラクションにお

けるワクチン株(インドネシア株)ウイルス及びクレードの異なるベトナム株に対する中和抗体価を測定した。ワクチン株であるインドネシア株に対しては単量体から多量体までを含む全てのフラクションにおいて中和抗体価が認められたが、クレードの異なるベトナム株H5N1ウイルスに対する中和抗体価は二量体以上の多量体型IgA抗体を含むフラクションにのみ認められた(図4)⁶⁾。以上のことから鼻腔内でウイルスの感染阻止に働く抗体のうち特に多量体型IgA抗体はウイルスの感染防御、交叉防御に貢献している事がヒトのサンプルで証明された。

本研究により、呼吸器粘膜上に生理的に存在するIgA抗

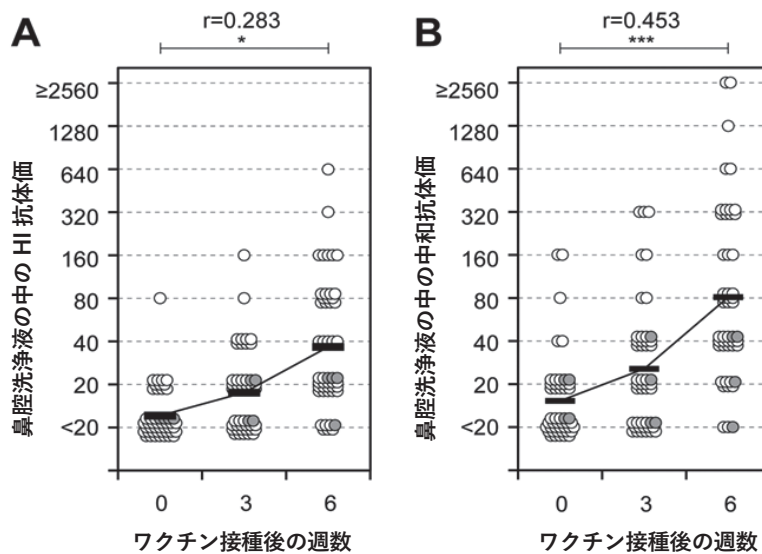
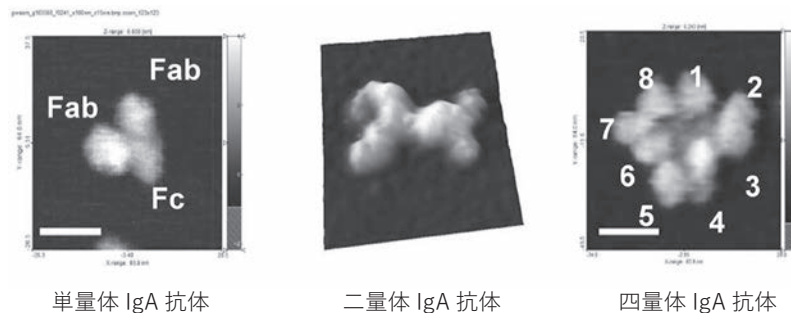


図2.

季節性インフルエンザH3N2の全粒子不活化ワクチンをヒトに経鼻接種した時の鼻腔洗浄液中のHI抗体価及び中和抗体価 Aina A et.al. Hum Vaccin Immunother. 2013 Jun 27;9(9).より改変して引用 * : p < 0.05, *** : p < 0.001



単量体 IgA 抗体

二量体 IgA 抗体

四量体 IgA 抗体

図3.

原子間力顕微鏡で観察したヒト鼻腔洗浄液中のIgA抗体。Fabを2つ持つ単量体、4つ持つ二量体及び8つ持つ四量体。(Suzuki T et.al Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun 23;112(25).より改変して引用)

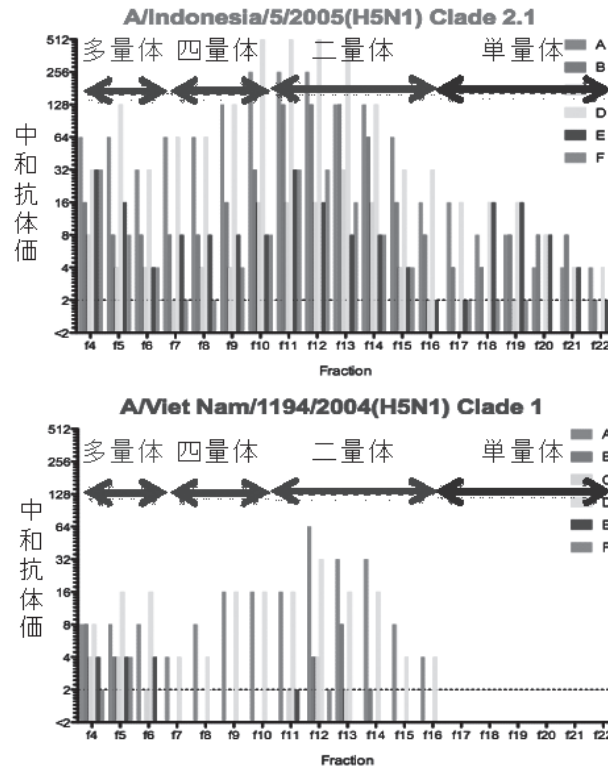


図4.

インドネシア株 H5N1 の全粒子不活化ワクチンをヒトに経鼻接種した時の鼻腔洗浄液を採取し、ゲル濾過法にて抗体の大きさにより分取しそれぞれのフラクションにおける H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する中和抗体価を測定した。ワクチン株と相同のインドネシア株に対しては全てのフラクションにおいて中和抗体価が認められたが、クレードの異なるベトナム株に対しては二量体以上の多量体化 IgA 抗体を含むフラクションにのみ中和抗体価が認められた。(Suzuki T et al Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun 23;112(25).より改変して引用)

体量を指標に鼻腔粘膜上における中和抗体の評価が可能であり経鼻インフルエンザワクチンにより誘導される多量体型 IgA 抗体が粘膜におけるウイルスの感染防御および交叉防御に大きな働きをしている事が明らかとなった。

まとめ

現行のインフルエンザワクチンはあくまでもウイルス感染後の重症化予防を目的としており感染防御の点で必ずしも満足できるものではない。また抗原性が同じウイルスに対しては重症化予防効果が高いものの変異株や、ワクチン株との抗原性が異なるウイルスに対しては効果が低い。次世代のインフルエンザワクチンとしては感染防御効果が高く、変異ウイルスに対する交叉防御効果もある粘膜免疫を活用した経鼻ワクチンが有望である。毎年流行する季節性のインフルエンザに対しても更に流行するウイルスの予測が不可能なパンデミックに対しても粘膜免疫の有利な点を利用した経鼻インフルエンザワクチンの効果は高いと考えられる。またその効果の高さが四量体をはじめとする分泌型の多量体型 IgA 抗体によることが、科学的に明らかとなった。インフルエンザウイルスの自然感染

時に起こる事象を解析する事によりその生体応答を利用し安全で効果的な防御が可能になる。経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンは生体のメカニズムを利用した新しい感染防御手段となる事が期待されその効果は特に流行株の予測が不可能な新型インフルエンザに対して高い事が期待される。なお季節性インフルエンザに対する経鼻不活化インフルエンザワクチンの臨床治験は既に始まっており早期の実用化が待たれる。

参考文献

- 1) Renegar, KB, Small PA, Jr, Boykins LG & Wright PF. Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract. J Immunol 2004; 173: 1978-1986.
- 2) Brandtzaeg P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces. Vaccine 2007; 25: 5467-5484.
- 3) Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol 2010; 30: 10-16.

- 4) Ainai A, Tamura S, Suzuki T, et al. Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine. *J Med Virol* 2012; 84: 336-344.
- 5) Ainai A, et al. Intranasal vaccination with an inactivated whole influenza virus vaccine induces strong antibody responses in serum and nasal mucus of healthy adults. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1962-1970.
- 6) Suzuki T, Kawaguchi A, Ainai A, et al. Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015, 23; 112: 7809-7814.

インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーは 卵アレルギーとは関係ない！

長尾 みづほ

国立病院機構三重病院 臨床研究部

Anaphylaxis after Influenza vaccination is not related to Egg Allergy

Mizuho Nagao

Institute for Clinical Research, Mie National Hospital

ワクチン副反応としてのアナフィラキシーは、通常 100 万接種に 1 回程度ときわめてまれではあるが、予期せず「突然」に起こり、かつ、発症後は急速に進行して、ときには生命をおびやかす、重大な問題である。ワクチン接種を行うときには、「予期せぬ」アナフィラキシーに備えることは当然ながら、不幸にして起こったときには、的確な原因究明が不可欠である。原因の同定により、将来のリスクを避けることができるだけでなく、「必要な」ワクチンの「不要な」禁忌を避けることもできる。

鶏卵アレルギーの患者におけるインフルエンザワクチン接種は、以前はワクチンに含まれるオボアルブミンの含有量のリスクが懸念されていたが、現在は非常に少なくなっており、実際に接種の安全性についての報告も確かなものとなってきている。そのため、ワクチン接種後のリスクを考えるときには、まず迷走神経反射などの紛れ込みをしっかりと除外する。その上で鶏卵アレルギーとは関係なく、気管支喘息などのアレルギー素因の有無を配慮するとともに、誰にでも起こりえることとして事前にアナフィラキシー対策の準備をして接種をすることが大切である。万が一アナフィラキシーが起きたときには、できるだけ原因検索を行い、本当に鶏卵成分で発症したのかどうか検証することが重要である。

鶏卵アレルギーとインフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンは、孵化鶏卵にワクチン株を接種して培養されることから、微量の卵白アルブミンが混入する可能性があり、鶏卵アレルギー児の接種には要注意となっていた。しかし、近年鶏卵アレルギー児に対するインフルエンザワクチン接種の安全性について報告が散見されており、重症な鶏卵アレルギー児であっても接種して大きな副反応が無かった報告が散見され^{1~3)}、鶏卵アレルギーに対するインフルエンザワクチン接種のレビューにおいても、26 の文献で合計 4172 人の鶏卵アレルギー児（そのうち 513 人がアナフィラキシーの既往）にインフルエンザワクチンを接種したところ、重篤な反応を示した者はいなかったとされている²⁾。

WHO 基準では、インフルエンザワクチンにおける卵白アルブミンの含量は 10 μ g/mL 以下とされているが、日本のインフルエンザワクチンにおいては定量限界の 0.8ng/mL 未満であり、はるかに少ないことがわかっている。

システマティックレビューにおいても鶏卵アレルギーがあることでインフルエンザワクチン接種に重篤なアレルギー症状はおきていない²⁾。

鶏卵アレルギー患者におけるインフルエンザワクチン接種の安全性について、鶏卵アレルギー患者 4000 人以上への接種（ワクチン 0.5mL あたり最大 0.7 μ g のオボアルブミンが含まれている）が安全に投与できたことが報告されている^{2~11)}。これらの研究には、鶏卵摂取に対するアナフィラキシーの既往歴があり、3 価の不活化インフルエンザワクチンを接種された 500 人以上の患者が含まれ、いずれも重篤な反応はみられなかった。また、日本では導入されていないが、経鼻弱毒生インフルエンザワクチンについても、0.2mL 中にオボアルブミンが 0.24 μ g 未満含まれているとされているが、鶏卵アレルギー患者 1000 人以上において、安全に投与できたことが示されている^{12~14)}。これらの患者のうち、39% が鶏卵摂取によるアナフィラキシーの既往歴があり、63% が喘息または反復性喘鳴があると診断されていた。

2011 年晩秋、インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの「アウトブレイク」

2011/12 シーズン、ある製造会社（A 社）のインフルエンザワクチンで、例年よりもアナフィラキシーの頻度が急増した。そこで、私たちは A 社と協同でその原因の探索を行った。その結果、全国から 19 例の検体のご提供をいただき、アナフィラキシー例ではワクチンに対して特異的 IgE を産生していること、ワクチン刺激による好塩基球活性化誘導（BAT）も高値であることを明らかにした。さらに、アナフィラキシーが増えたのは A 会社のワクチンのみであるにも関わらず、IgE 抗体はどのメーカーの製品に対しても同じように高値であったため、添加剤の影響を考えて、当該ワクチンのみに使われていたフェノキシエタノール（PE）の影響をみたところ、低濃度刺激での BAT が増強された。この結果をもとに A 社は翌年のワクチンへの PE 添加を中止、アナフィラキシーの「アウトブレイク」は終息に至ったのであった¹⁵⁾。

今回の経験で明らかになったことは、インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーは、これまで「恐れられていた」鶏卵アレルギーによるものではなく、ワクチンの主成分であるイン

フルエンザ HA 抗原に対して産生された IgE 抗体によるものであったということである。インフルエンザワクチンは、ワクチン株ウイルスを孵化鶏卵で培養して製造することから、微量の卵白アルブミンが混入する可能性があると言われていたが、日本で製造されているインフルエンザワクチンでは先に示したように定量限界の 0.8ng/mL 未満である。今回、アナフィラキシーを起こした患者の中で、重症な鶏卵アレルギー児は一人も存在しなかった。

それでは、インフルエンザワクチンに対する IgE 抗体はどのような個体を作るのか? IgE 抗体陽性者はアナフィラキシーのリスクか? が次の疑問となる。そこで、私たちはインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体陽性の頻度を調べるため、一般の小児集団で測定を行った。すると、驚くべきことに、IgE 抗体陽性者が少なからぬ頻度で認められたのである。そして、抗体値のピークは IVA の年齢層と同じ年齢範囲に（学齢期前）にみられていた。しかし、これらの対象者にインフルエンザワクチンに対してアナフィラキシーを起こした者はいなかった、ここからわかることは、インフルエンザワクチンに対して IgE 抗体を産生しやすいのは学齢期前であること、しかし、IgE 抗体陽性だけがアナフィラキシーのリスクとは言えないことである。今後、さらに研究が必要であるが、私たちはインフルエンザワクチン接種前後での IgE 抗体反応を小児の各年齢層で検討、その結果を集計したところ、低年齢ではワクチン特異的 IgE 抗体を獲得しやすいが、学童期では接種により IgE が増加することはなくなり、中学生になると接種により低下する傾向があることを確認している。さらに検討して報告する予定である。

ハイリスク者への対応

通常、アナフィラキシーを起こしたワクチンについては、その後の接種は禁忌とされている。しかし、乳児期の食物アレルギーが成長とともに寛解する場合があるように、ワクチン接種後のアナフィラキシーが、特に小児の場合は、ずっと続くのかどうかは不明である。上記の検査の結果を経時的に確認することで、寛解するのかわかるかもしれない。

また、ワクチンのアレルギーの原因成分を確認することで、その後の接種が可能になる場合もある。我々の検討した症例は、インフルエンザワクチンに含まれていたフェノキシエタノールが反応を賦活化させたと考えたため、アナフィラキシーを起こした児 3 名にフェノキシエタノールを含まない「安全な」ワクチンを翌シーズンに接種した。すると、予想されたとおり、3 名ともにアナフィラキシーは生じず、以後も安全にワクチン接種を続けていけることが確認できた。

ワクチンアレルギー診断後の対応

海外の指針では、ワクチンのアレルギーは症状だけではなく、皮膚テストや IgE 抗体の存在が確認される場合にのみ、その後のワクチン接種は注意するとしている¹⁶⁾。皮膚テストが

陽性の場合など、リスクが高いと思われる場合には、Kelso らは、少量から漸増接種していく分割法を提唱している¹⁷⁾。

ワクチンによるアナフィラキシーが疑われても、前述のように慎重に診断を進めれば、否定できることも多い。

もし、確かにワクチンによるアナフィラキシーと診断された場合はどうするか? 基本的には、その後の接種は禁忌となるが、ワクチンを接種することの益が接種によるリスクを上回ると考えられる場合には、倫理審査委員会の承認と患者の同意を得た上で、分割接種を試みても良い¹⁸⁾。確立した方法はないが、予定摂取量を 3 ~ 4 分割して、10 分の 1 程度の少量から 1 時間おきくらいに増量して、総量を接種する。連続投与による脱感作がアレルギー反応抑制のメカニズムと想定される。安全性の考慮は当然ながら、できるだけ接種禁忌者を出さないという視点が重要である。

他のワクチンによる副反応

ワクチンによるアナフィラキシーの原因検索のために確立された検査法はまだないが、我々は、アレルギー検査としてプリックテスト、好塩基球活性化試験、特異的 IgE 抗体検査などを使用するが、好塩基球活性化試験は試験管内の反応として安全かつ有用であるため頻用している。好塩基球活性化試験は全血を用いて抗原刺激をするため、血清中の IgE 抗体価と異なり、血漿中の成分（例えば、阻止抗体と言われる IgG4 抗体など）の影響も含めて、総合的に検出できるので、より生体に近い反応をみているといえる。フローサイトメトリーを用いて検査するが、自施設で測定が困難な場合にはコマーシャルベースで測定を依頼することも可能である。しかし、保険適応がないこと、ex vivo の検査であるため保存血では測定できないことなどが欠点である。

最近では接種すべきワクチンが増えて、多種類を同時に接種することが多いが、このような場合、どのワクチンによるものか判断に苦慮する。その鑑別にプリックテストもよいが、好塩基球活性化試験は試験管内の反応として、安全かつ有用である。私たちはヒブ、肺炎球菌、4 種混合、ロタワクチンの 4 種類のワクチン接種後のアナフィラキシーを経験したが、この方法で、各ワクチンとそのコンポーネントで刺激した好塩基球活性化試験を行うことによって、肺炎球菌ワクチンだけに発現の上昇がみられたことで、原因ワクチンを同定することができた (図)。

まとめ

ワクチンアレルギー、とくにアナフィラキシーの評価法についてまとめた。「たいへん稀だが、誰にでも起こりえる、突然の、重篤な」反応として、常に備えが必要である。また、正しい原因診断によって、不要な禁忌を増やさないことにも留意したい。

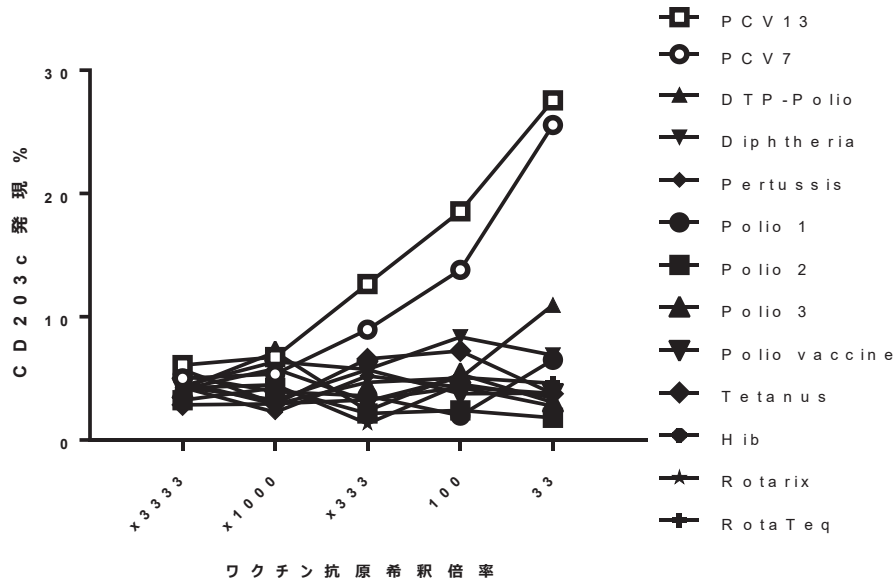


図. ワクチン同時接種後のアナフィラキシー症例の各ワクチンとそのコンポーネント刺激による好塩基球活性化試験の結果

文献

- 1) Forsdahl BA. Reactions of Norwegian children with severe egg allergy to an egg-containing influenza A (H1N1) vaccine: a retrospective audit. *BMJ Open* 2012;2:e000186.
- 2) Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J allergy clin immunol* 2012;130:1213-1216 e1.
- 3) Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Immunol* 2012;109:426-430.
- 4) James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624-628.
- 5) Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics* 2010;125:e1024-1030.
- 6) Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:317-323.
- 7) Greenhawt MJ, Chernin AS, Howe L, Li JT, Sanders G. The safety of the H1N1 influenza A vaccine in egg allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:387-393.
- 8) Owens G, MacGinnitie A. Higher-ovalbumin-content influenza vaccines are well tolerated in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:264-265.
- 9) Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, Sanders GM. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:446-447.
- 10) Webb L, Petersen M, Boden S, et al. Single-dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:218-219.
- 11) Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1157-1159.
- 12) Des Roches A, Samaan K, Graham F, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:138-139.
- 13) Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, Investigators SS. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:376-381.
- 14) Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, Investigators S-S. Safety of

- live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2015;351:h6291.
- 15) Nagao M, Fujisawa T, Ihara T, Kino Y. Highly increased levels of IgE antibodies to vaccine components in children with influenza vaccine-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:861-867.
- 16) Echeverria-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:304-325.
- 17) Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43.
- 18) Kelso JM. Update on vaccination guidelines for allergic children. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1541-1546.

アジュバントは危ない？ インフルエンザワクチンは効かない？ を紐解くサイエンス

石井 健

東京大学医科学研究所 感染免疫部門 ワクチン科学分野

Recent advance in vaccine science and safe adjuvant development

Ken Ishii

The Institute of Medical Science The University of TOKYO

Department of Microbiology and Immunology Division of Vaccine Science

「よく効く」ワクチンには、必ずアジュバント、もしくは内因性のアジュバント成分が含まれており、宿主細胞に存在する自然免疫受容体によって認識され、その後の獲得免疫が誘導されることが明らかになってきている。ワクチンの免疫学分子メカニズムが明らかになり、現代のワクチン開発研究は、既存のワクチンの開発手法とは隔世の感がある。防御効果を有するワクチン抗原を探索、同定し、(抗原発現)プラットフォームを選択し、また、どのようなアジュバントやデリバリーシステムと融合させて製剤化するのかを、有効性、安全性はもちろん、製剤の投与方法、安定性、コスト、接種対象者などを勘案し開発に進む。このプロセスの新展開を紹介したい。

基礎免疫研究分野でも新たな潮流の変化が見られている。とくに病原体の認識機構の研究で勃興した自然免疫の領域では、宿主細胞自体のストレス、ダメージ、細胞死が、病原体に対する免疫反応やワクチンのアジュバント作用機序、がんやアレルギーに対する免疫反応などの防御的免疫反応のみならず、原因不明の自己免疫疾患、自己炎症性疾患などの作

用機序の一端を担っていることが明らかになりつつある。ワクチンの作用は、副作用と同じベクトルの免疫反応なのか、似て非なる免疫反応なのか、基礎研究でもその理解の進展が見られている。このうち幾つかの知見を発表したい。

アジュバント(成分)が入っていないワクチンは効かないことは免疫学者にとっては常識である。一方で、一部のワクチンの副作用がアジュバントではないか、と懐疑的な議論も存在し、その因果関係も含め社会問題にまでなっている。科学的なエビデンスが提供されない限り、問題が真に解決されることはないだろう。我々は、ワクチンやアジュバントの安全性向上を科学的観点から行うことを目的として、有効性や副作用の評価方法、指標(バイオマーカー)を得るため、各種アジュバントによる動物実験やヒトのサンプルを網羅的に解析した「アジュバントデータベース」を構築している。これらのトランスレーショナルリサーチ、とくにマイクロRNAなどによるワクチンの副作用バイオマーカーの可能性を示唆する知見も発表したい。

シンポジウム2

こどもへのカゼ薬の処方を考える — 医薬分業ではなく、医薬連携を！ —

石川 洋一¹⁾, 河田 興²⁾

1) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 薬剤部, 2) 国立病院機構 京都医療センター 小児科

Is prescription of an infant cold medicine necessary?
— The importance of the medical cooperation —

Yoichi Ishikawa¹⁾, Kou Kawada²⁾

1) National Center for Child Health and Development, 2) National Hospital Organization Kyoto Medical Center

小児期のかぜ症候群（感冒）は罹患の頻度が高く、辛い症状も見られるため対応の機会も多くなる。ただし通例その症状は長くは続かず急性の発熱などの症状は2日から4日くらい、治癒には1週間から10日（数週間かかることもあるが）であり薬物療法による介入が必要かは意見が分かれるところである。

成人では社会生活を継続させるために早期から市販のかぜ薬による対症療法を選択する事例が多いため、小児にも同様に薬物療法を求める印象が強いが、小児における多くの感冒においては薬物療法による介入が適正でない場合もあり、医療従事者の適切な判断・対応が求められる。“かぜ”に係る薬物療法は、小児においては実は現状よりもっと慎重に検討して実施すべきものであり、その検討に向けては、医師と薬剤師の連携が重要である。診断が決まってからも、そこに薬物療法を要するか、患児に服薬可能な製品か、最適な剤形は何か、小児に好ましくない成分が用いられていないか、単純な疾患ではあるが、そこには医師・薬剤師の専門知識を活かした連携が求められる。

本シンポジウムでは、かぜというシンプルな疾患の薬物療法を通じて医薬連携の重要性まで議論していきたい。

かぜの一般的な症状としては咳・くしゃみ、鼻水・鼻づまり、頭痛、発熱、喉の痛みなどがみられる。成人では1年に数回、5歳未満では年に6-12回罹患するといわれている。

小児のかぜの治療には多くの場合、解熱薬・鎮咳去痰薬・鼻水止め（抗ヒスタミン薬など）が処方される。抗菌薬の処方が加えられることも多い。

現実的には小児のかぜは80～90%がライノウイルスやコロナウイルスと言った類のウイルス性疾患であり、抗菌薬投与の必要はなく、対症療法についても治療期間短縮などの有用性に係る明確なエビデンスはない。

しかしながら、前述のとおりクリニックを訪れる保護者の多くはその社会経験から薬物療法を希望しており、医師に対症療法薬と抗菌薬の処方を求める事例が多く、クリニック側も対象療法や抗菌薬の必要性がないこと、適切な期間の観察をすることの重要性を短時間で説明するのが難しいこと、抗菌薬を処方しておけば、予防となり重症化を防げるのではとの判断などから何らかの処方を行うケースが多い。

シンポジストから述べられた、“In Pediatrics, less is often better.”の言葉どおり小児にとっては不要な薬物投与はすべきではない。小児のかぜの治療には薬物療法よりも「適切な環境で、良く寝かせ、水分補給をきちんとし、様子をよく観察する」ことであろう。しかしながら、それを医師からの短い説明で保護者が理解し納得することは困難である。処方薬を受け取る時になぜこの薬が必要なのか、なぜあの薬は不要なのか、なぜ処方されないのかを薬剤師からしっかりと説明を受け、納得することができれば、次の機会にも安心して医師の判断による治療を受けることができ

るであろう。

なぜで汎用される対症療法薬についても、シンポジストから述べられたとおり、例えば鎮静性抗ヒスタミン薬はヒスタミン作用の阻害（H₁受容体）、また抗コリン作用から効果をもたらす。しかしヒスタミンは脳内では抑制系の化学伝達物質であり、けいれんの発生を抑制する作用をもつため、抗ヒスタミン薬が脳内に移行すると、ヒスタミンのけいれんを抑制する作用が抑えられてけいれんが誘発されやすくなる。重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」¹⁾にも「抗ヒスタミン薬がけいれんを発症する機序は、脳内へ薬剤が移行することでヒスタミン神経系の機能を逆転させてしまう機序による。ヒスタミンも痙攣抑制的に作用する神経伝達物質であるため、抗ヒスタミン薬が脳内へ移行し拮抗することは望ましくない。」とあり、処方には十分な配慮が必要となる。クリニックでは総合病院と比べると基礎疾患をもたない健康な小児のかぜ罹患による受診が比較的多いことから抗ヒスタミン薬を含む抗アレルギー薬の処方がされる事例を見るが、その場合も薬剤師が患者の年齢・状況を確認し、処方が必須かを医師と相談すべきである。

学童期に入ってから抗ヒスタミン薬による impaired Performance に対する配慮が医療従事者側に欠ける場合が見られ、服薬後に眠くなったという自覚はないのに保育園や学校で集中力不足を指摘される事例もあり、処方の必要性の確認、保護者への説明（学校の先生に服薬していることを伝達する指示を含め）について薬剤師も配慮すべきである。

鎮咳に用いられるコデイン類含有製剤についても、ultra-rapid metabolizer（CYP2D6 遺伝子型）によるリスクは、日本では欧米と比べ可能性がかなり低いとは言え、既知の注意点に無配慮であってはならない²⁾ことがシンポジストから述べられた。0歳児におけるジヒドロコデインリン酸塩服用後の呼吸抑制を、医師から依頼を受けての薬剤師による薬物血中濃度測定から原因特定に至った事例は印象深い。

そして、国を挙げて進められている薬剤耐性（AMR）対策³⁾の好例と考えられる、抗菌薬の適正使用に向けた医師と薬剤師の連携により不要な抗菌薬使用を防ぐ事例がシンポジストから述べられた。クリニックの中耳炎小児患者症例について実際に薬剤師の手で起炎菌をグラム染色検査で推定し、医師と連携して抗菌薬処方の適否を検討して処方、また明確な検査結果を保護者に伝えながら、なぜこの抗菌薬が処方されたか、あるいはなぜ抗菌薬を処方する必要がなかったかを説明し、しっかりした理解のもとで服薬を可能とした事例であった。この説明で保護者からの抗菌薬要望は減少したとの報告もあった。

通常の現場では、医師の抗菌薬処方について個人の薬剤師が異論を唱えるのは困難な場合も考えられる。このような場合は、地域の医師会と薬剤師会で規約を作り、薬剤師から処方について確認・提案がしやすい環境を作るのも一つの方法と考える。

本シンポジウムでは、小児のかぜを例にして医師と薬剤師による医薬連携の事例とその重要性について示した。医師にも、薬剤師にも相手への理解を深めていただき、今後多くの地域で医薬連携が進むことを願うものである。

文献：

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」（平成23年3月）
- 2) コデインリン酸塩水和物又はジヒドロコデインリン酸塩を含む医薬品の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長（薬生安発 0704 第2号平成29年7月4日）
- 3) 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020 平成28年4月5日 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議

いわゆるカゼ薬は必要か？ — advocacy と LESS strategy で考える —

伊藤 英介
済生会滋賀県病院 小児科

Do we need medicine for common cold?
— Discussion based on advocacy and LESS strategy —

Eisuke Ito
Department of Pediatrics, Saiseikai Shiga Hospital

はじめに

いわゆるカゼ薬について、今回のシンポジウムでは薬学の立場からご講演頂いた。

これに先立つ基調講演として、風邪診療を取り巻く小児医療現場の背景を紹介し、“advocacy”と“LESS strategy”という2つの用語を紹介させて頂いた。

背景

筆者が医師になった2001年頃は、医学部ではもちろん、小児科医として大学病院で研修を始めた時も、「カゼ」について教育を受ける機会はなかった。

入院症例や重症の救急外来症例については先輩医師と二人三脚で診療にあたって教育を受け、教科書や論文を読み学んだが、一般の小児科外来は「ほとんどカゼだから」「研修医でもできる」「やりながら学べ」といきなり現場に出され、先輩が出した処方や勤務先の約束処方を「カゼ薬出しておきますね」と受け売りするだけであつた。

その「カゼ薬」の中身は、整腸剤とセットになった抗菌薬と、鎮咳剤、抗ヒスタミン剤、去痰剤の3点セット（気管支拡張剤を加えた4点セットのことも）、それから解熱剤・・・以上は、筆者だけが置かれた特殊な環境ではなく、日本全国似たようなものではなかっただろうか。

2005年に日本外来小児科学会より「小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン」が出された¹⁾。この頃からカゼに対する抗菌薬処方に関しては見直されるようになり、近年は世界的な薬剤耐性（AMR）対策の取り組みもあり「カゼに抗菌薬は不要」は一般市民にも広まりつつある。

2010年には日本小児科学会誌に西村龍夫先生（現にしむら小児科）の総説「小児プライマリーケアにおける抗菌薬の適正使用について—プライマリーケアの治療を考え直そう—」が掲載され、この中では抗菌薬だけでなく、鎮咳剤、去痰剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤に関してもその効果とエビデンスに疑問が呈され、副作用の危険性が指摘されている²⁾。

以降、書籍や医学雑誌などでも、これまでの日本のカゼ薬について見直す必要があることが言及されているが^{3~5)}、実際の臨床現場ではまだまだ多くの「カゼ薬」が処方されてい

るのが現状である。

診察室にて

保護者に「カゼに薬は必要ないですよ」と説明しても、「肺炎になったら怖いので」「早めに飲んで早く治したいです」「〇〇医院ではカゼ薬をくれますよ」と、処方を求められることがある。

このような場合には、カゼから肺炎になることはあるが、「早めのカゼ薬」に肺炎を予防する効果はないこと、カゼにより増えた分泌物が下気道に垂れ込み肺炎を発症するので、増加した分泌物の処理が重要であることを説明する。分泌物の処理が重要と説明すると、咳を止めてしまう鎮咳薬や、分泌物の粘稠度を上げる抗ヒスタミン薬はむしろデメリットとなることも理解されやすい。水分摂取や加湿（マスクの着用も気道加湿になる）により分泌物の粘稠度を下げ、こまめに吸引をすることが必要とお話して、薬に頼るのではなく、ホームケア力の向上を促すようにしている。

「早めのカゼ薬」が小児救急医療に及ぼす影響

薬に頼ったカゼ診療は、大きな社会問題である小児救急医療体制の圧迫にもつながっていると、現場で小児科当直をしながら実感している。薬よりも、ホームケア力向上が重要と考える、もう一つの理由である。

個人的な印象にはなるが、「昼間は忙しくて受診できないので、夜間受診しました」と、非緊急性を自覚しながらもこどもを救急外来に連れてくる、いわゆる狭義の「コンビニ受診」は年々減少している。

ほとんどの保護者は、熱や咳、嘔吐といった突然出現した症状に不安を持って、救急受診されている。

おそらくカゼの初期症状と考えられること、緊急性がないことを説明すると、安心された様子のもと、それでも半分くらいは保護者から「飲み薬は必要ないですか」と質問を受ける。

カゼに抗菌薬は必要ないこと、現在出ている症状も必要な生体反応であるから、症状を抑えるためにいち早く飲み始めた方が良いお薬はないことを説明すると、納得される保護者も増えてきたが、「以前は1日分だけでも救急で薬を処方して

もらえたのに」と不満を漏らす保護者も、まだまだ多い。

当直医にとって、夜間にこのような説明に重きをおいた診療を行うのは労力、ストレスがかかる。

「とりあえず1日分だけカゼ薬出しておきますね」としてしまった方が、保護者の“一時的な”満足感も得られ、診察室にいる時間が短くなり、その分、当直中の睡眠時間は長くなる。

しかし、カゼ薬が夜間に受診される保護者の安心材料になれば、次に同じ児やきょうだいに同様の症状が出た時に、「早く薬をもらいに行かなければ」という受診行動に繋がり、軽症受診は減らない。

小児救急現場で軽症受診が多い原因として、核家族化や育児能力の低下が取り上げられるが、我々小児科医のこれまでのカゼ診療にも、大きな原因と責任があると感じる。

シンポジウムでは救急受診前に使用可能なツールとして、厚生労働省の子ども電話相談事業（#8000）に比べてまだまだ認知度が低く、現場でその普及に努めている、小児科学会監修のこどもの救急（ONLINE QQ）ホームページ⁶⁾についても紹介した。

advocacy と LESS strategy

本稿では講演、タイトルと順序は逆になるが、まず LESS strategy について述べる。

“In Pediatrics, less is often better.”

「小児医療においては、介入をより少なくした方が良い結果をもたらすことが、しばしばある。」（筆者意識）

ジョンズ・ホプキンス大学の Taylor 医師の言葉である⁷⁾。

小児の感染性胃腸炎に対して、輸液よりも経口補水療法の方が治療効果が高く副作用も少なかったことがメタアナリシスで示された論文に対してのコメントで、前述した西村龍夫先生の論文でも引用されている。

2010年、全国の小児科医のメーリングリストで上村克徳先生（現兵庫県立こども病院）が“less is often better”の“l-e-s-s”に、“Logical”，“Evidence based”，“Safe”，“Simple”と4つの単語を当て、「論理的で、エビデンスの裏付けもあり、安全かつシンプルな医療こそ、こどもにとって最善の医療」という LESS strategy を紹介された。

小児医療では薬物療法だけでなく、検査や処置に関しても、エビデンスの少ないものも多く、効果や副作用の発現機序に関しても理論的に明確でないものが多い。

LESS strategy を教えて頂いて以降、筆者自身は臨床現場で方針に迷ったときには、“LESS”の精神で介入を避ける方を選択するように心がけている。

“advocacy（アドヴォカシー）”は国語辞典で調べると「支持すること」「擁護すること」と記載されている。

山中龍宏先生（現緑園こどもクリニック院長、NPO 法人 Safe Kids Japan 代表）は「社会的弱者で発言権のない人々の代弁者として一肌脱ぐこと」と意識された⁸⁾。

こどもたちにとって、病院に連れて行かれるのも、薬を飲ま

されるのも、避けられるものなら避けたい、非日常的なできごとである。

おとなたちがこどもたちに非日常を強要するのであれば、その非日常がこどもに与えるメリットがデメリットを上回る、正当な理由がなければならぬ。

あなたがこどもに戻ったとして、「医師の慣習」「病院の売り上げ」「保護者の不安に答える」が理由で、飲みたくない薬を飲まされるとしたら、何か一言、物申したくないだろうか？

前述した当直医にとっては負担が少なく、保護者も安心する救急現場での薬に頼ったカゼ診療も、こども目線で考えると、「カゼの引き始めに、安静と睡眠を削って外出させられ、見知らぬ大人に身体を触られて恐怖で泣かされ、やっと帰ったと思えば無理やり薬を飲まされる」という行為である。

小児医療について議論をしていると、いつの間にかこども目線が忘れられ、大人たちがそれぞれの立場で信念や言い分をぶつけ合ってしまうことを、筆者自身もしばしば経験する。

こどもたちは、会議や学会で発言することができない。

医師、薬剤師といった職種を越えて、保護者も仲間と考え、国や行政も同じ「おとな」として「こどもにとって何が良いか」一緒に考えていくために、advocacy の精神は重要であると考えられる。

おわりに

効果と必要性に疑問点があり、必ずしも安全とは言えず、小児救急医療体制の圧迫に影響を与えているカゼ薬について、シンポジウムで議論するに先立ち、こどもたちを守るための共通言語となれば、という願いを込めて、“advocacy”と“LESS strategy”を紹介した。

参考文献

- 1) 草刈章, 武内一, 西村龍夫, 深澤満, 吉田均. 小児外来診療における抗菌薬適正使用のためのワーキンググループ. 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案—. 外来小児科 2005; 8: 57-84.
- 2) 西村龍夫. 小児プライマリーケアにおける抗菌薬の適正使用について—プライマリーケアの治療を考え直そう. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 1357-1366.
- 3) 片岡正 編. 小児科学レクチャー 外来で小児によく使う薬の使い方 Q&A. 総合医学社, 東京, 2012.
- 4) 西村龍夫. 子どもの風邪. 南山堂, 東京, 2015.
- 5) 山本舜悟 編. かぜ診療マニュアル. 第2版, 日本医事新報社, 東京, 2017.
- 6) <http://kodomo-qq.jp>
- 7) Taylor JA. Oral rehydration: in pediatrics, less is often better. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 420-421.
- 8) 山中龍宏. 代弁者として一肌脱ぐ アドボカシーの新しい訳語の提案. 外来小児科 2003; 6: 330-331.

コデイン類の臨床薬理学： 日本人小児血中ジヒドロコデイン濃度測定事例を体験して

山崎 浩史
昭和薬科大学 薬物動態学

Clinical pharmacology for Codeines: Monitoring of overdosed Dihydrocodeine in a Japanese neonate

Hiroshi Yamazaki
Showa Pharmaceutical University

19世紀にアヘンから単離されたコデインは、化学構造上モルヒネの水酸基がO-メチル化されている（いわゆるメチルモルヒネ）。そのコデインに水素が2つ付加し、還元体となったジヒドロコデインは、コデインよりも鎮咳鎮痛作用が強く、呼吸抑制や依存形成などの副作用はモルヒネより弱いとされている。ジヒドロコデインおよびコデインは、一般用医薬品「鎮咳去痰薬の製造販売承認基準」に記載され、それぞれ1回最大分量10および20 mgならびに1日最大分量30および60 mgと規定されている。ジヒドロコデインおよびコデインは、シロップ剤等の小児用風邪薬に含まれる中枢性麻薬性鎮咳薬であるが、両薬物の100倍散は麻薬の取扱い規制から外され、家庭麻薬として利用されている。本基準に該当する一般用鎮咳薬の医薬品としての承認権限は、都道府県知事に委任されており、長年にわたり、種々な医薬品が流通し、活用されている。一方、コデイン服用授乳婦の高効率にて代謝産生されたモルヒネが母乳移行により、乳児のモルヒネ中毒（呼吸困難等）が生じたとの報告がある。

小児領域のジヒドロコデインの効果・副作用に関連する薬物動態学的・臨床薬理学的因子の報告は少ない。演者は、過量投与が疑われるジヒドロコデインリン酸塩服用後に呼吸抑制を起こした零歳患児症例の薬物血中濃度測定の依頼を臨床医より受け、血中濃度測定値を担当医にフィードバックする機会を得た。すなわち、医療用医薬品に該当するジヒドロコデイン配合シロップ（ジヒドロコデインリン酸塩3 mg/mL含有）を2日間にわたり、0.67 mLずつ5回内服し、最終服用からおおよそ21時間経過後の採血検体を液体クロマトグラフ

-質量分析法を用いて測定した。その結果、本乳児の血中ジヒドロコデインおよびその一次代謝物は、本薬添付文書に示された成人の血中濃度に匹敵する高値を示した。ジヒドロコデインおよびその代謝物であるジヒドロモルヒネ濃度とそれらグルクロン酸抱合体濃度比は、比較対象となった6歳患児に比べて低値であった。これらの知見は、出生直後にグルクロン酸抱合体能が低いという薬物代謝学的知見を支持する臨床結果であることを添えて、臨床医にフィードバックした。本症例で見られた呼吸抑制を総合的に判断すると、服用薬物由来であると推察された。現時点において、本薬は乳幼児には慎重投与とされているが、さらなる注意喚起が必要であると推察された。

現在、医薬連携構築の可能性を関連小児科病院と本研究室にて議論している。コデイン類の血中濃度推移を予測する生理学的薬物動態モデルの開発手法も進展している。本測定事例を体験した結果、薬剤師が臨床薬理学的見地から薬物血中濃度を用いて薬物治療に関与・貢献することが重要であると考察される。

なお本発表の一部は以下に誌上発表した Shimizu M, Kondo T, Fukuoka T, Tanaka T, Yamazaki H. Dihydrocodeine Overdoses in a Neonate and in a 14-year-old Girl Who Were Both Genotyped as Cytochrome P450 2D6*1/*10-36: Comparing Developmental Ages and Drug Monitoring Data With the Results of Pharmacokinetic Modeling. Ther Drug Monit 2018; 40: 162-165.

日常診療での抗菌薬適正使用に向けたクリニックの挑戦

前田 雅子
まえた耳鼻咽喉科クリニック

Our challenge toward better prescription of antibiotics by Gram staining in daily medical examination

Masako Maeda
Maeda Clinic of Otorhinolaryngology

背景

中小の診療所の多くでは、抗菌薬の適正使用を推進するにあたって、推進の妨げとなる、中小施設ならではの独特なハードルがいくつか横たわっているように思われる。代表的なこととして、患者からの抗菌薬処方への要望が根強いこと、さらには抗菌薬の処方とは無関係に治癒した場合でも、あたかも処方された抗菌薬によって治癒したかのような錯覚に処方医が陥りがちな点があげられる。これらを含め、中小診療所にありがちなかぜ診療にまつわる問題点を克服するには、新たな取り組みが必要とされている。

対象と方法

私たちは、日常診療の場面にグラム染色を導入することで、簡便・迅速に原因菌を推定し、処方医に適切な抗菌薬の選択を促す取り組みを12年前に開始した。

一連の行程は、(1) 患者の喀痰や鼻汁などの検体を医師が採取、(2) これらの検体を薬剤師がグラム染色後、顕微鏡にて観察、(3) 検体の部位と顕微鏡像に基づき、推定起原因菌と選択されるべき抗菌薬を薬剤師から医師に提案、の3つに分けられる(図1)。検体採取から処方提案までに要する時間はおよそ5～10分である。さらに服薬指導の局面では、

患者やその家族にもグラム染色像を開示することで、推定される起原因菌の種類や、なぜ抗菌薬が処方された(されなかった)のかといった説明を行う。このような取り組みを過去12年間にわたって延べ12,000人以上の患者に実施した。

結果

本当にグラム染色の結果をより良い抗菌薬の処方に活かすことができるのだろうか? 不安を抱きながらスタートしたが、グラム染色の実施そのものに加え、「このことが良かった」と考えられることとして、患児や保護者にもグラム染色の染色像をリアルタイムで開示し、その画像を見ながら、診断や処方の判断根拠を説明したことが挙げられる(図2)。モニター画像にグラム染色の結果を示しながら、白血球の様子や見えている細菌の推定される種類などの説明を行った。具体的には「これは白血球とってばい菌と戦ってくれる細胞です。また青色に染まっているこの粒々は肺炎球菌だと思われます」などと説明していく。保護者によって理解度が異なるために、反応は様々だったが、保護者への開示説明を始めてから半年後、グラム染色を実施する意義を考慮するために、自分なりのアンケートを実施した。その結果、保護者の多くが「抗菌薬を服用する前に染色画像を見たい」と回答した。また「染色画

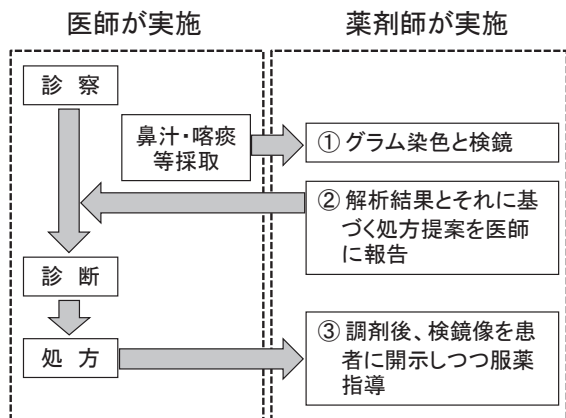


図1. 行程
(文献1)より転載)



図2. 呈示

像の供覧により抗菌薬に対する飲み方の理解が深まった」との回答も95%を超えていた(図3)。説明の回数を重ねた保護者の自由回答欄には「自宅にある飲み残しの抗菌薬を自己判断で服用しなくなった」との感想もあった。グラム染色の意義は、私たち診療所のスタッフ側に限らず、患者や患者の家族の気持ちに影響できることを実感した。

グラム染色の実施前と比較すると実施後は、抗菌薬の処方件数は徐々に減少し最大時の約6分の1に減少した(図4)。また、処方された抗菌薬を系統別に比較するとマクロライド系は約20分の1、セフェム系は約10分の1に減少した一方でペニシリン系は増加に転じた。急性副鼻腔炎と診断された小児患者(0歳~19歳)各50名を対象とした抗菌薬の処方の調査においては、抗菌薬が処方されなかった患者数

は取り組み前(2004年2月)にはわずか2名(4%)で、大多数は初回受診から何らかの抗菌薬が処方されていた。さらに再診で奏効不良と判断されると受診のたびに順次抗菌薬の処方変更が行われ、結果として治療期間中に計2種類以上の抗菌薬が処方された患者数は26名(52%)と過半数に達していた(図5)。一方、取り組み後の2008年2月では、抗菌薬が処方されなかった患者数は18名(36%)に増加した一方、治療期間途中の処方変更により結果的に計2種類以上が処方された患者数は9名(18%)に減少した。治療までに要した日数は、2004年と2008年の間で、10日間短縮され、取り組み前の約2/3になった(図6)。また、患者の経済的負担もおおよそ2/3に低下した。小児急性副鼻腔炎と診断された患児50人では治療期間はむしろ短縮し、結

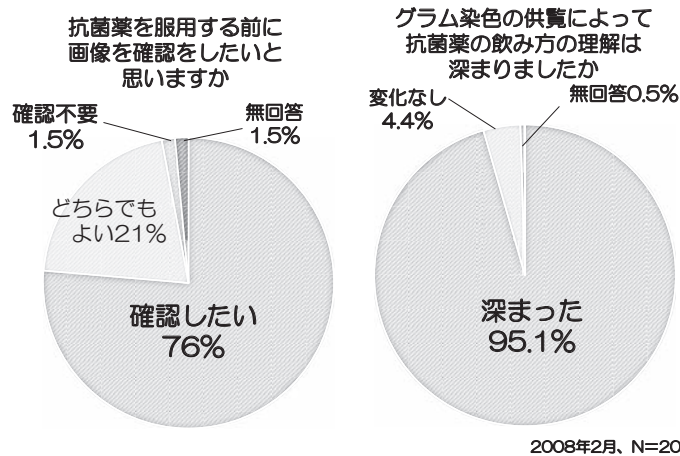


図3. グラム染色の結果をリアルタイムで説明したことに対する患者アンケート結果

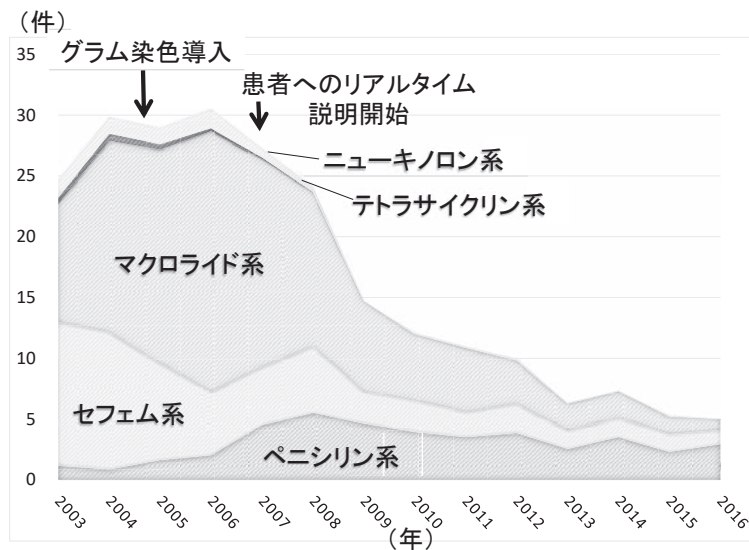


図4. 100人あたりの系統別処方件数

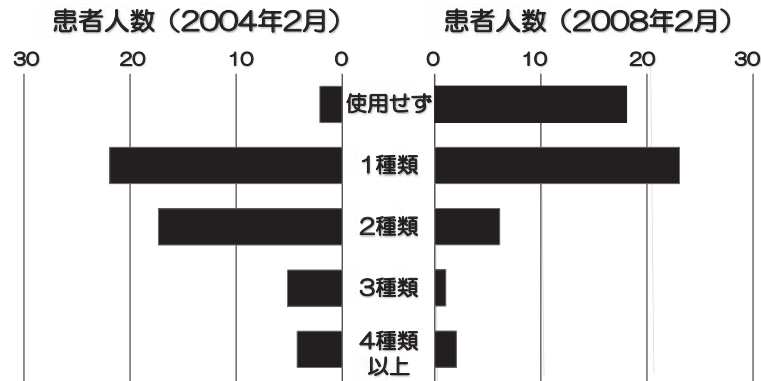


図5. 治療までに抗菌薬は何種類投与されていたか？
(急性副鼻腔炎)

	抗菌薬が処方された患者人数 (%)	平均治療日数	平均保険点数
グラム染色導入前 (2004年)	48/50 (96%)	29	2,413
グラム染色導入後 (2008年)	32/50 (64%)	19	1,857

図6. グラム染色導入前後における急性副鼻腔炎の治療成績と医療経済面の変化

果的に医療費の削減につながった。

考察

抗菌薬の処方の減少の要因として、グラム染色は簡便な検査ながらも、拠り所となる科学的裏付けに基づいて医師が診断や処方を判断できることが考えられる。また、患者やその家族に対して、推定される菌種、抗菌薬の選択、用量について、一定の科学的な根拠に基づいて説明することが、患者や家族の理解を促すとともに、患者からの抗菌薬処方の要望が徐々に減少したこともその要因の1つと考えられる。私たちの取り組みとその成果は、中小診療所の薬剤師が抗菌薬の適正使用に、かぜ診療に、そして地域での耐性菌の蔓延の抑制に貢献し得ると考えている。一方、グラム染色の結果を提示しながら説明することは、患者や家族の理解・意識の改善につながり、その結果、抗菌薬の正しい服用や抗菌薬をむやみに使用しないことにつながっていると考えられる。ただし、

グラム染色の結果を提示しながら説明することが、患者や家族の理解・意識にどのように影響しているかについては、適切な客観性のもとで意識調査を実施して検証を進めたいと考えている。

備考

本論文は文献1を基にしてシンポジウム用に加筆修正し作成しました。

図1, 図5, 図6は文献1からの転載です。

引用文献

- 1) 前田雅子, 前田稔彦, 松元加奈, 森田邦彦. 耳鼻咽喉科診療所でのグラム染色検査によってもたらされた抗菌薬の選択・使用の変化: 予備的検討」日本プライマリ・ケア連合学会誌 2015; 38: 335-339.

そのカゼ薬の処方に疑義照会 — 調剤薬局の立場から —

大黒 幸恵

クラフト株式会社エイケン堂薬局かわにし店

Questions to a doctor about a prescription of cold medicine;
From the viewpoint of a health insurance pharmacy

Sachie Daikoku

EIKENDO Pharmacy Kawanishi, KRAFT Inc.

1. はじめに

筆者が勤務する調剤薬局では、年間41医療機関から、月に約2,500枚の処方箋を受け付けている。そのうち98.6%は小児科の処方箋である。

隣接する開業医や、近隣、周辺市町村の小児科医院や総合病院など多くの医師からの処方箋を応需し、子ども達や保護者と接する日々である。また、かかりつけ薬剤師として、薬のことだけでなく医療全般や困りごとの相談を受けるなど、子ども達や保護者と密接に関わることが増えてきている。

患児や保護者に寄り添うことを第一に、つらそうな子ども達と心をともし、保護者の話に耳を傾け、いっしょに笑い喜び、いっしょに泣き励ましてきた。

薬事衛生指導員として県から委託を受け、地域のコミュニティへ出かけて「乳幼児保護者向けのおくすりセミナー」を実施したり、学校薬剤師として地域の幼稚園や認定こども園、小中学校で環境衛生検査や保健指導に従事することで、地域住民の生の声も聞いてきた。

2. カゼ薬を考える

日々の業務のなかでは、発熱や咳、鼻水・鼻づまりなどのいわゆるカゼ症状を訴える患児やその保護者と接することが非常に多い。

カゼ薬と言えば、一般的に発熱、喉の痛み、咳、鼻水・鼻づまりの4つの症状を改善させる薬（解熱薬、去痰薬、鎮咳薬、抗ヒスタミン薬など）が挙げられる。

カゼ薬としてよく処方されてきた第一世代抗ヒスタミン薬（鎮静性抗ヒスタミン薬）は、鼻水や鼻づまりに効果があるとされてきたが、この10年あまりでその処方への対応が大きく変わってきた。

突発性発疹やインフルエンザ、手足口病、ヘルパンギーナなどの発熱時に、鎮静性抗ヒスタミン薬が処方された時、薬剤師としてどうしたらよいだろうか。処方医にどのようにアプローチし、疑義照会をすべきだろうか。

調剤薬局勤務の薬剤師である筆者が、鎮静性抗ヒスタミン薬について、患者や処方元の医師とどのように向き合い、関わってきたか、また、今後どうすべきなのかを、まず2つの

症例を示す。

症例 1

1歳2か月、男児（体重10kg）

既往歴：熱性けいれんなし

主訴：発熱

現病歴：前日から39度の発熱。食事量減。不機嫌でよだれが多い。口内炎あり。数日前より鼻汁もあり。医師の診察でヘルパンギーナと診断された。

処方 1. クレマスチンマル酸塩 DS 0.3g

カルボシステイン DS 0.6g

分3 毎食後 4日分

2. アセトアミノフェン坐剤 100mg

解熱・疼痛時 1回1本 5回分

◇鎮静性抗ヒスタミン薬と熱性けいれん

クレマスチンマル酸塩は、第一世代と呼ばれる鎮静性抗ヒスタミン薬であり、以前から熱性けいれんと関連性があると言われていた。

添付文書の【使用上の注意】の欄、慎重投与には、「てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者では、痙攣閾値を低下させることがある。」と記載がある。

クレマスチンマル酸塩は、脂溶性で血液-脳関門を通過し、中枢神経系に作用する。鎮静作用による傾眠や集中力の低下だけでなく、反対に中枢興奮作用がみられ、脳内ヒスタミン神経がH1受容体を介して痙攣の抑制系として作用するため、小児では成人に比べて鎮静作用などの中枢抑制作用よりも、痙攣や興奮などの中枢興奮作用に注意が必要である¹⁾。

厚生労働省の重篤副作用疾患別マニュアル「小児の急性脳症」(2011年3月)にも、患者やその家族、医療関係者に対して、抗ヒスタミン薬の脳内移行性がけいれん発症を引き起こす可能性があることから、その使用について注意喚起がなされている²⁾。

日本小児神経学会が監修した「熱性けいれん診療ガイドライン2015」³⁾では、解説において、「現時点では、抗ヒスタミン薬自体が熱性けいれん発症率、再発率を上昇させるというデータはない。」としながらも「熱性けいれんの既往のある

小児に対して発熱性疾患罹患中における鎮静性抗ヒスタミン薬使用は熱性けいれんの持続時間を長くする可能性があり推奨されない」としている³⁾。

◇処方医への疑義照会

調剤薬局薬剤師の仕事は、まず、一枚の処方箋を受け取ることから始まる。その中に集約された医師の考えや処方意図を読み取り尊重しながら、患者に寄り添い服薬支援を行う。患者を守る必要があれば、必ず疑義照会を行う。

本症例は熱性けいれんの既往がないものの、ヘルパンギーナなどのウイルス性の疾患では急激に高熱になることもあり、熱性けいれんを起こしやすい病態と考えられる。筆者の薬局においても、インフルエンザやヘルパンギーナの診断を受けた患児が、突発的な高熱で初めての熱性けいれんを起こしてしまう事例を何度か経験していた。

熱性けいれんは小児に比較的多くみられるが、基本的には予後良好な疾患である。しかし、初めて熱性けいれんを起こした時の保護者の驚きや不安は相当なものであり、とてもつらい経験になる。

患児にとっても保護者にとっても、熱性けいれんはできれば避けたいものである。したがって薬剤師としては、熱性けいれんと少しでも関連する可能性のある薬の処方を見過ごすことはできない。その思いで、処方医にクレマスチンフマル酸塩の処方について疑義照会をした。

筆者が思い切って処方医に照会したきっかけは、第38回日本小児臨床薬理学会の特別企画「日常診療で頻用される医薬品を検証する」と題して抗ヒスタミン薬が取り上げられた学会誌を読んだことだった^{4,5)}。

2013年当初、症例1の処方医師からは、「熱性けいれんの重積経験のある児ならば処方取り消しを考えるが、既往がなければ発熱時の処方は問題ない。」と回答があった。ヘルパンギーナが大流行した2014年、筆者の薬局において、ヘルパンギーナ罹患の乳幼児に熱性けいれん初発の患児が多くみられた。それはクレマスチンフマル酸塩の処方有無にかかわらずであったが、その後、その都度医師に照会をするようにした。

学会報告^{4,5)}や脳内のH1受容体占拠率などの文献⁶⁾、小児薬物療法に関わる薬剤師仲間からの情報を医師に提示し、コミュニケーションをとりながら、処方医に対して丁寧に照会を続けた。また、市内の小児急患センターに勤務した場合には、その日の当番医師に発熱時の鎮静性抗ヒスタミン薬の処方に対する考えをまず確認するということを続けた。

その結果、前述した厚生労働省の重篤副作用疾患別マニュアル「小児の急性脳症」や、熱性けいれん診療ガイドライン2015の発行が後押しにもなり、現在では熱性けいれんの有無にかかわらず、概ね5歳までの乳幼児に対する発熱時の鎮静性抗ヒスタミン薬の処方は大幅に減少している。

症例2：母親からの相談事例

8歳、男児（体重20kg）

主訴：くしゃみ、鼻水・鼻づまり

既往歴：熱性けいれんなし

現病歴：前日からくしゃみ、鼻水・鼻づまりが出現、発熱はなし。

処方1. クレマスチンフマル酸塩 DS 0.6g

カルボシステイン DS 1.2g

分3 毎食後 4日分

症例2の処方箋を調剤薬局で応需した時に、母親から「以前にある小児科医から、『クレマスチンフマル酸塩は熱性けいれんを起こす可能性があるから、飲んではいけぬ。私は絶対に処方しない!』と指摘を受けたことがあるが、今日は飲んでも良いのか?」と相談があった。

◇処方医の考え方の違い

鎮静性抗ヒスタミン薬処方に関しては医師によって考え方や意見の違いがあると考えられる(表)。

◇患児・保護者の戸惑い

母親は、これまでもクレマスチンフマル酸塩を別の医師から処方され子どもに服薬させていた。表のC医師の考えを突然突き付けられ、自分を完全否定されたように感じたそうである。また、熱性けいれんを起こすような薬を我が子に飲ませていたことは悪いことだったの? 害があったの? と罪悪感を持っていた。C医師に指摘を受けた後に、症例2のような処方箋を受け取った時、母親が「今日は我が子に飲ませてよいの?」と

表. 鎮静性抗ヒスタミン薬処方に対する医師の考え方の違い

A 医師	熱性けいれんの重積の既往がある児にはクレマスチンフマル酸塩を処方しないが、なければ処方する。
B 医師	熱性けいれん既往の有無にかかわらず、発熱時はクレマスチンフマル酸塩を処方しない。発熱がない状態で鼻閉があれば処方する。
C 医師	熱性けいれんを誘発する(持続時間を長くする)可能性のあるクレマスチンフマル酸塩は、発熱の有無にかかわらず決して処方しない。

思うのは当然のことであり、どの医師の言葉を信じればよいの？と困惑と不安を感じていた。

このような場合こそ、私たち薬局薬剤師の出番である。保護者にはカゼ薬についての現代医療の考え方や変遷、各々の医師の考えや処方意図を丁寧に説明し、理解していただいた。

3. 医師と患者との関わり

調剤薬局では、多くの開業医や大学病院、総合病院医師の処方箋を応需している。

今回示した2症例は、鎮静性抗ヒスタミン薬の処方に関してであったが、抗菌薬の適正使用なども含め、患児とどう向き合うか、医師の考え方には知識や経験、専門性の違いにより温度差があると感じている。

長年地域医療に貢献してこられた開業医の先生方は、「目の前の患児を早く治してあげたい、できれば入院させたくない、保護者の負担を軽くしたい」と願い、これまで実践してきた治療に大きな自信を持っている。

大学病院、総合病院医師も、「目の前の患児を早く治したい」という思いは同じだが、高度な検査機器・治療機器を備えた環境において、専門知識と経験を持ち、ガイドラインに準じた治療方針や、薬の適正使用、院内の薬物使用ルールを遵守して治療を進めている。

「すべては大切な子ども達のために」をめざしているのだが、治療に関する考え方の違いは、患児や保護者に戸惑いと困惑を生じさせることがある。

4. 薬剤師と患者との関わり

薬剤師についても、調剤薬局薬剤師と病院薬剤師とでは患者との関わり方が大きく異なる。

調剤薬局薬剤師は、前述のとおり、一枚の処方箋を受け

取ることがアプローチの出発点である。処方箋を十分に読み取り、処方医の考えや処方意図を解釈して、患児や保護者に説明するのは基本である。その上で、患児をよく知るために、患児の様子、保護者の声、反応から困りごとを見つけ、なぜ？に答えるようにしている。信頼関係を構築する中で、保護者の気づけなかったコンプライアンス不良の原因がわかり、よりよい服薬支援につながることもある。

総合病院や大学病院の薬剤師も、患者への思いは同じである。専門知識を持ち、ガイドラインに準じた薬の適正使用や、抗菌薬に対してはいち早く院内のICT(院内感染対策チーム)などで薬物使用ルールを作り、処方前に医師にアドバイスすることで、異なるアプローチが可能となる。

5. 調剤薬局薬剤師ができること(図)

これまで述べたように、調剤薬局薬剤師の重要な役割は、地域の治療現場において、医師と患児・保護者をつなぐことである。医師の処方意図や疾病や薬の説明をただでなく、保護者からの疑問や困りごとに耳を傾け、いっしょに考える。医師にうまく伝えられていないことがあれば、保護者が自分の気持ちをどう伝えればよいかをサポートすることも大切である。

6. 調剤薬局薬剤師のこれから

今、調剤薬局薬剤師も変わらなければならないと強く思っている。

筆者が調剤薬局薬剤師になった当初は、患者のコンプライアンスを上げること、つまり、患者が医師の指示通りに処方された薬を服薬してくれることが重要であった。

その後、アドヒアランスという言葉が登場した。それは、「患者が服薬意義を十分に理解した上で治療に参加するという患者主体の服薬管理方法」である。この頃から、我々は患者に寄り添いながら服薬支援を行うことに力を注いできた。

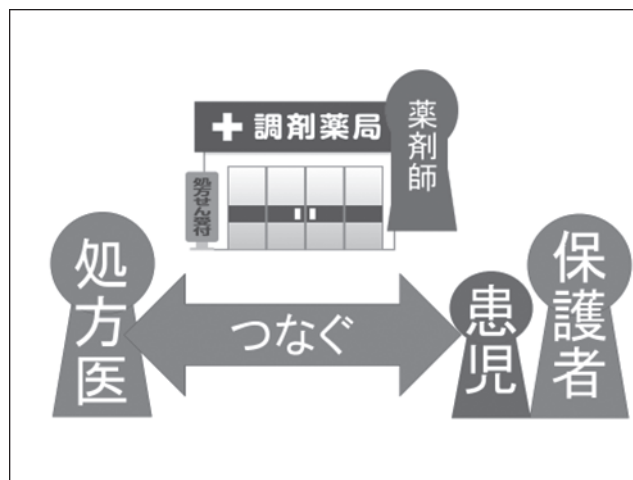


図. 薬剤師が処方医と患者をつなぐ

しかしこれからは、その処方薬が本当に必要なのかというところまで踏み込んでいかなければいけないと思う。そのために、処方医とのコミュニケーションをさらに活発にすること、薬物治療への提案ができる力をつけていくことが重要である。

医師に提案をしていくためには、根拠を示す必要がある。例えば、鎮静性抗ヒスタミン薬の処方が減ったことにより実際に熱性けいれんの重積患者は減っているのか、今後、詳細に検討し、データを示していくべきである。

さらに、地域に根ざす調剤薬局薬剤師として、薬局窓口や地域コミュニティの親子サークルでのくすりセミナーなどの場で、保護者の生の声に接することも大切である。コミュニケーションをとりながら、保護者や地域に向けて、予防接種の重要性や感染症対策を伝え、「予防できるものは自分で予防する」という意識を普及させていくことや、本当に必要な薬はどんなものなのか、小児の薬物治療について丁寧に伝えていくことが、患児や保護者に一番近いところにいる調剤薬局薬剤師の使命であると考えられる。

7. 結語

「医薬分業ではなく、医薬連携を！」という今回のシンポジウムのサブタイトルにもあるように、小児に関わる医師や薬剤師の仲間が協力し、未来の子ども達を守るための薬物療法について、共通認識を持ちながら前に進んでいけたらと思う次第である。

謝辞

小児薬物療法研究会（代表：石川洋一）の仲間達や、日々、共に頑張っている職場の仲間達に、心より感謝いたします。

文献

- 1) 国立成育医療センター薬剤部・編：小児科領域の薬剤業務ハンドブック第2版。じほう2016; pp. 147-150.
- 2) 厚生労働省. 小児の急性脳症. 重篤副作用疾患別マニュアル2011; 5-12.
- 3) 日本小児神経学会・監：熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会・編：熱性けいれん診療ガイドライン2015. 診断と治療社2015; pp. 60-70.
- 4) 竹内義博. 日常診療で頻用される抗ヒスタミン薬を検証する - 脳科学の立場から -. 日本小児臨床薬理学会雑誌2012; 25: 11-15.
- 5) 関口進一郎. 急性上気道炎の症状軽減に抗ヒスタミン薬が寄与するための条件. 日本小児臨床薬理学会雑誌2012; 25: 16-18.
- 6) 谷内一彦, 櫻井映子, 岡村信行, 倉増敦朗. 抗ヒスタミン薬の薬理学. 日本耳鼻咽喉科学会会報2009; 112: 99-100.

コデイン類含有製剤の小児への使用制限について

大久保 貴之

厚生労働省医薬 生活衛生局 医薬安全対策課 課長補佐

Restrictions on Pediatric use of drugs containing Codeine phosphate and Dihydrocodeine phosphate

Takayuki Okubo

Deputy Director, Pharmaceutical Safety Division, Pharmaceutical and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

かぜ薬・鎮咳去痰薬に用いられるコデイン類含有製剤について、平成29年6月に開催された第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「調査会」という。）においてコデイン類含有製剤（コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩を含有する医薬品）の小児等へ安全性について検討した。

国内では、コデイン類含有医薬品は、OTCは約600品目、うち小児専用製剤は約100品目、医療用医薬品では65品目（小児専用製剤はない）が販売されている。18歳以下のコデイン類含有製剤の使用患者での呼吸抑制等のモルヒネ等中毒関連症例に係る重篤な副作用報告はこれまで4例（医療用医薬品2例、OTC2例）で、死亡例の報告はなかった。海外では、米国FDAが本年4月20日に、小児における呼吸抑制等の重篤な副作用症例が海外で報告されていること等から、鎮痛・鎮咳薬として使用されるコデイン類含有製剤について、12歳未満の小児等への使用を禁忌等とすることを発表した他、欧州においても2015年にコデイン類含有製剤の小児への使用を制限した。

調査会での検討結果としては、以下の通り。

◇コデイン類含有製剤の国内における使用は限定的であり、死亡例も報告されていないこと、国内における小児の呼吸抑制のリスクは欧米と比較して遺伝学的に低いと推定されること等から、国内で直ちに使用を制限する必要性は考え

にくいと評価。

◇一方、規制の国際的な整合性や、コデイン類含有製剤による小児の呼吸抑制発生リスクを可能な限り低減する観点から、OTC・医療用医薬品とも、予防的な措置として以下の注意喚起等を行う。

- (1) 速やかに添付文書を改訂し、12歳未満の小児に使用しないよう注意喚起し、医療関係者にこの内容を周知する。
- (2) 1年6ヶ月程度の経過措置期間を設け、製造販売業者に、コデイン類を含まない代替製品や、12歳未満の小児を適応外とする製品への切換えを行わせる。
- (3) その後、12歳未満の小児への使用を禁忌とする。

なお、これらの審議にあたり、医療情報データベース(MID-NET)の試行的利活用で得られたコデイン類含有製剤の使用実態等のデータも考慮した。

審議結果を受けて、厚生労働省では、コデイン類含有製剤について添付文書の改訂指示通知を平成29年7月4日に発出した。また、コデイン類含有製剤について、改訂した添付文書に基づく適正使用をお願いする医療機関宛での通知及び12歳未満の小児用量を削除した製品等への切換えを求める通知を発出した。

学会の皆様におかれても、適正使用へのご協力をお願いしたい。

モーニングセミナー1

なぜTDM？何をする？何がわかる？ — 小児TDMの基礎から近未来像まで —

福田 剛史

シンシナティ小児病院医療センター（シンシナティ大学医学部小児科学）臨床薬理部門 准教授

The basic and future perspectives for TDM in pediatrics

— Why do we use TDM? What should we do? What can we get? —

Tsuyoshi Fukuda

Cincinnati Children's Hospital Medical/Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine

薬は体内に入って効く。十分に入っていないと効かず、入り過ぎていれば有害反応を引き起こす。この基本的な特性から、薬が体内にどの程度あるかを知ることが、薬の効果を最大限に引き出すために有用である。では、どの薬？どのような患者？いつ測る？頻度は？これらの一連の問いに対する回答は、濃度測定（TDM）を行うことによる患者本人や医療現場の様々な負担より、患者のベネフィットが上回るかどうかのバランスで決まると言っても過言ではないだろう。例えば、アセトアミノフェンを日常的に測定することはないが、中毒が疑われる場合には濃度測定により事後の治療方針を立てることになる。一方、移植医療の現場では、免疫抑制薬の濃度管理が移植臓器の維持に直接的に影響するため、TDMを頻回に実施することが多い。また、感染症治療の現場では、抗菌薬の濃度が高すぎると臓器障害等の副作用のリスクがあり、濃度が低いと耐性菌を生み出す温床になりうることから、治療上で推奨される濃度域（至適濃度）に速やかに誘導するためTDMが実施される。抗てんかん薬のTDMは、無効例や副作用例の原因を探ったり、効果を示す濃度を維持させるという意味合いが強くなる。さらに、継続的な服用を要する薬については、TDMによって服薬アドヒアランスを確認する（特に児童から青年期の小児）という意味を持つこともある。

上述のTDMの基本的な考え方は、小児も大人もほぼ同様にあてはまる。一方、小児TDMで念頭に置いておきたいものは、小児特有の至適濃度域の有無と血中濃度の個体差および個体内変動を起こす要因であろう。これらに係わる影響因子（体重、体表面積、年齢、疾患、臓器機能、遺伝子型、食事など）の中には、小児と大人で共通するものと、小

児に特徴的なものが存在する。これらを踏まえて、薬用量を決定したり、TDMで濃度を確認しながら薬用量を調節できれば、最小限の負担で、治療効果を担保できる可能性がある。薬ごと、医療施設ごとに詳細な薬用量の設定やTDMの利用法に違いはあることを理解しつつも、それらに共通する小児TDMの基礎に焦点をあて、本セッションではその近未来像までを含めて、下記の内容で概説する。

1. 導入：TDMとは？TDMをする？しない？
2. 実践：ガイドライン拾い読み（免疫抑制薬・循環器薬・抗菌薬・抗てんかん薬）
 - a) 小児TDMの基本は大人と同じ（小児はエビデンス不足なことが多い）
 - b) 現実的なアクションプラン
3. 復習と活用：現場で役立つ小児薬物動態パラメータと小児の薬物動態の特徴
 - a) 小児薬用量の基礎知識：成長+発達（新生児・乳幼児期）+遺伝子多型+病態が薬用量を決める
 - b) 小児TDMに関する文献情報の読み方と薬用量調節における活用法
4. 話題提供：濃度測定による薬用量調節で薬の効果を最大限に引き出す試み
 - a) 抗悪性腫瘍薬の濃度測定に基づく薬用量調節 事例
 - b) 抗体医薬品の薬物動態の特徴と血中濃度管理の有効性
 - c) 微量定量法・集約的分析施設の活用
5. まとめと展望：情報の収集とネットワーク

モーニングセミナー2

乳酸菌の新展開：腸管免疫賦活を介したウイルス感染防御

藤原 大介
キリン株式会社 事業創造部

A novel approach in the use of lactic acid bacteria : Protective role against viral infection by promoting GALT

Daisuke Fujiwara
Kirin Company, Limited Business Creation Department Deputy Director

ヒトにおいて、消化管は食物や腸内細菌に代表される非自己と常に共存するユニークな環境であるが故に、独自の免疫系が構築されている。この腸管免疫は腸局所での生体防御はもとより全身の免疫系まで影響を及ぼし、多くの生命現象に関わっていることから近年大きな注目を集めている。

乳酸菌の生理機能は生菌が産生する物質による腸内環境の改善と理解されてきたが、最近では菌体自体が Toll-like receptor のリガンドとして免疫賦活機能を持っていることが分かり、旧来のプロバイオティクスの概念を超えた可能性が示唆されている。

我々は、安全性の高い乳酸菌を用いて腸管免疫、特にウイルス感染防御機能を司るプラズマサイトイド樹状細胞(pDC)を活性化することにより、経口摂取で簡便にヒトのウイルス防御能を高めることが出来ないかと考えた。pDC 活性化乳酸菌の探索の結果、極めて稀な活性化株として見つかったのが、*Lactococcus lactis* JCM 5805 (*L. lactis* strain Plasma)である。in vitro の研究で *L. lactis* strain Plasma は pDC を活性化させ、IFN- α / IFN- β / IFN- λ といった抗ウイルス機能を持つサイトカイン発現が誘導されること、作用機

構として TLR9/MyD88 依存性であることが判明した。

マウスを用いたパラインフルエンザ及びロタウイルス感染実験にて死菌粉末を餌に混ぜて予防的に投与したところ、肺炎や下痢症状の大幅な緩和が認められ、腸管 pDC を起点とした末梢でのウイルス感染防御機能の亢進が実現可能であることが証明された。これをヒトにおいて検証するため、健康成人に対する試験を行った。その結果、末梢血中 pDC が活性化されること、冬期のインフルエンザ様症状累積スコアが低減することが分かった。さらに、岩手県雫石町の全小中学校にヨーグルト飲料を冬期に配布し、周辺地域とのインフルエンザによる欠席率を調査したところ、有意な低下が観察された。

以上の結果 *L. lactis* strain Plasma は、従来の腸内環境改善という間接的な作用機構ではなく、腸管免疫系を直接活性化して生体防御機能を向上させる新しい可能性を秘めた乳酸菌であることが示された。さらにその効果は菌体の生死を問わず発揮されるため、形態はヨーグルトに依存せず様々な用途開発が可能であり、今後は様々な現場での活用法を検証したい。

モーニングセミナー3

原子力災害と安定ヨウ素剤

太田 良雄

日立総合病院附属 多賀クリニック 内科

Nuclear Accidents and Stable Iodine Prophylaxis

Yoshio Ota

Hitachi General Hospital Taga Clinic

要旨

2011年の東京電力株式会社福島第一原子力発電所事故を契機に、本邦の原子力災害対策が強化され、原発周辺一般住民に安定ヨウ素剤が事前配布されることとなった。配布対象者は居住地（原発からの距離）で決められ、年齢にはよらない。しかし、安定ヨウ素剤の効果が最も期待されるのは小児である。

安定ヨウ素剤の事前配布を行う地方自治体は、全国で21道府県135市町村を数え、各地で多くの医師、薬剤師が配布事業に協力している。配布の現場では、ヨウ素剤の薬理作用の他、放射線被曝や健康被害に関する質問を受けることも少なくない。

筆者は、自身が安定ヨウ素剤の事前配布対象者であり、また、ヨウ素剤配布協力医療機関の医師として住民の相談に対応した。これらの経験を踏まえ、安定ヨウ素剤の薬理学的な事項を中心に、配布事業の関係者に有用と思われる情報をまとめた。

1. 安定ヨウ素剤事前配布の社会的背景および法的根拠

福島第一原発事故の発生後、原子力規制を担う行政機構の改革により、2012年に原子力安全委員会、原子力安全・保安院が統合されて原子力規制委員会となり、その事務局として原子力規制庁が設立された。原子力規制委員会は、それまでの原子力防災対策指針を全面的に改変し、原子力災害対策特別措置法第6条に基づく新しい指針（『原子力災害対策指針』¹⁾）を作成した。

新しい指針では、原子力災害事前対策の1つとして医療体制の整備が謳われ、安定ヨウ素剤事前配布の方針が打ち出された。これにより、地方公共団体が安定ヨウ素剤を購入して事前配布体制を整備すること、医師や薬剤師がヨウ素剤配布時の説明、指導、住民からの相談への対応に協力することなどが定められた。具体的な運用については、原子力規制庁により『安定ヨウ素剤の配布・服用に当たって』²⁾という文書にまとめられ、これがヨウ素剤配布に関する事実上のガイ

ドラインとなっている。

関係自治体は、この内容に基づいて、2014年頃から住民への安定ヨウ素剤事前配布を実施するようになった。配布対象者は、原則PAZ圏内（原発から半径5km内）に居住する住民、個別の状況によりUPZ圏内（半径30km内）の住民も考慮すると記されている。多くの関係自治体はPAZ圏内の住民を配布対象としているが、UPZ圏内の住民を一律対象とする自治体もある。

2. 原子力災害における放射線被曝と健康被害、およびその対策

原発の過酷事故による一般住民の被曝を想定して、放射線被曝のメカニズムと健康被害、防護策を概観する。

1) 原発事故における放射線被曝

(1) 放射線の種類と特性

原発事故で被曝する可能性のある放射線は、 α 線、 β 線、 γ 線、中性子線である。X線は γ 線と同じ電磁波であるが、発生源の違いで区別される。

それぞれ飛程（もしくは減衰長）や人体組織の透過性に違いがあり、人体への影響や防護策も異なる。

(2) 原発事故における放射線被曝の過程

放射線の飛程や減衰長は、最長でも数百メートルであるため、生活圏内の住民が原発施設で発生する放射線に被曝することはほとんどない。

住民の被曝は、施設から放出された放射性物質が個体に接近～到達し、その放射性物質から出る放射線を受けるという2つの過程からなる。前者では放射性物質の挙動を把握すること、後者では被曝の様式を区別することが重要である。

i) 放射性物質の挙動

原発に過酷事故が発生すると、核燃料及びその生成物に由来する放射性物質が環境中に放出される。環境中に放出される放射性物質には多くの種類があるが、放出量と毒性の強さでインパクトが異なる。福島事故では、 ^{131}I 、 ^{134}Ce 、 ^{137}Ce 、 ^{90}Sr が重要な放射性物質である。

これら放射性物質は、多くが微粒子（エアロゾル）、ガスなどの形で大気中へ放出されるが、施設の構造物に付着して飛散するもの、冷却水に溶出して流出するものもある。

大気中の放射性物質は気流により移動し、その後地上に降下する。典型的な移動の形態として、プルーム（放射性雲；放射性物質を多量に含む気流）や、フォールアウト（放射性降下物；大気中に浮遊する放射性物質が降雨などに伴い地上へ降下する現象）がある。降下した放射性物質は、土壌や建物、海、湖沼、川などに分布し、一部は定着しながら、地下への浸透、水流による移動、生態系への侵入などで再分布を繰り返す。更に、気象やヒトを含む動植物の活動の影響で複雑な動きを呈し、多様なルートで人体へ接近、到達する。

放射性物質の放射能は時間とともに減衰し、最終的にはバックグラウンド（自然放射線）に埋もれる。しかし、その時間は放射性物質固有の半減期に依存し、数十年かかるものも少なくない。

ii) 被曝の3つの様式

放射性物質が人体へ接近、到達すると、それが発する放射線で人体は被曝する。

被曝の作用は放射性物質と人体の位置関係で異なり、放射線防護の観点から、外部被曝、体表面汚染、内部被曝という3つの様式に分類するのが実際的である（図1）³⁾。

外部被曝は、体外にある放射性物質（線源）から放射される放射線による被曝である。X線検査による被曝と同様の様式であり、医療従事者はイメージしやすい。一般住民が外部被曝で受ける放射線は、放射線の特性などにより、ほぼγ線のみとなる。

人体へ到達した放射性物質が経気道、経口的に、あるいは創部などから体内へ入ると、その放射性物質から出る放射線により人体は被曝する。これを内部被曝という。内部被曝を引き起こす放射線は放射性物質で異なり、例えば¹³¹Iによる内部被曝はβ線が問題となる。

放射性物質が体表面に付着することを体表面汚染という。付着した放射性物質が体表面、あるいは近傍に留まれば外部被曝になり、体表面から体内に移動すれば内部被曝になる。

2) 放射線被曝による健康被害

(1) 健康被害の分類（表1）

被曝による健康被害は多様であるが、急性障害と晩発障害に分類される。

急性障害は、主に外部被曝で高い線量（吸収線量1Gy以上）を被曝した場合、数時間～数日で発生する障害である。細胞分裂が旺盛な臓器が障害を受け易く、骨髄障害、消化管障害、神経障害の3つが代表的な病態である。数Gy以上の全身被曝は致死性的となる。

一方、晩発障害は、被曝後数週間に降に出現する障害と定義されるが、特に癌や白血病などのリスク上昇が問題となる。これらは、被曝がなくても発症しうる多因子疾患であるため、晩発障害は被曝の影響による発症率の上昇という形で認識される。外部被曝、内部被曝を問わず、多くは相対的に低い線量の被曝による。

原発事故では、生活圏の住民に急性障害が発生する可能性は低く、晩発障害が主たる問題となる。

(2) チェルノブイリ原発事故の健康被害

1986年に発生した旧ソビエト連邦のチェルノブイリ原発事

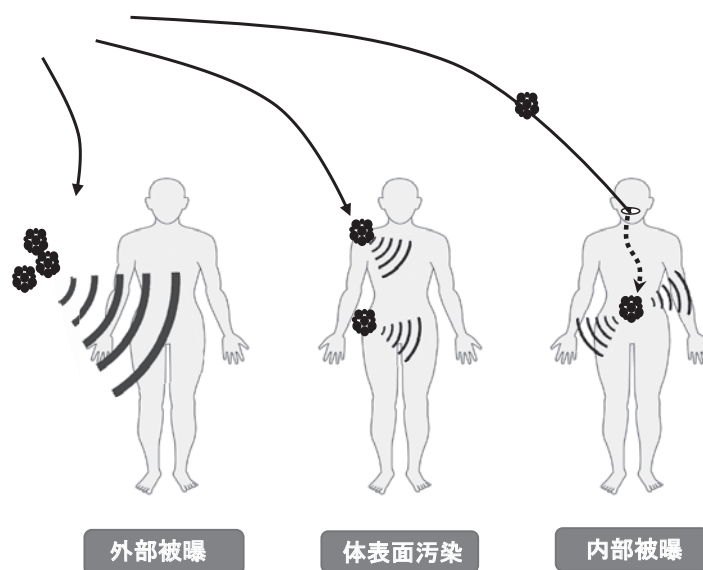


図1. 被曝の3様式

故では、多くの健康被害が発生した。

原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCARE) 報告書の概要は、以下の通りである。急性障害：原発作業員や消防隊員の134名に発生(28名死亡)。晩発障害：事故後20年間で、事故処理作業員に白血病と白内障が増加、また、事故当時18歳以下だった一般住民の約7,000人に甲状腺癌が発生(15名死亡)。

他方、ウクライナ政府やベラルーシ政府による報告書⁵⁾では、より多くの健康被害が報告され、報告者による差異は大きい。

晩発障害の実態にはなお議論があるが、原発事故における一般住民の最も頻度が高い健康被害の一つは甲状腺癌と考えるとよいと思われる。

(3) チェルノブイリ原発事故における甲状腺癌の疫学

幾つかの疫学研究の結果から、原発事故による甲状腺癌の要点を列挙する。

甲状腺の被曝量⁴⁾：原発周辺の汚染地域(土壌の¹³⁷Cs)37kBq/m²で定義、人口6,400,000人の住民の平均甲状腺吸収線量は、102mGy(うち0.7%が1,000mGy以上)、未就学児童の平均は200~400mGy。

被曝の内容⁴⁾：¹³¹Iによる内部被曝がほとんど。外部被曝や他の核種による内部被曝の寄与は小さい。また、¹³¹Iによる内部被曝の多くが汚染ミルクの経口摂取に起因する。

甲状腺癌のリスク：小児における超過相対リスク(オッズ比)は概ね2~8/Gy前後⁶⁾。被曝時15歳以下であった14,400,000人のコホートを事故後15年間観察した結果、甲状腺癌発症率は26.5人/100,000人・年⁷⁾。胎内被曝および成人の被曝については、甲状腺癌増加のエビデンスなし。リスク因子として、被曝時低年齢、日常的なヨウ素欠乏が指摘される。

(参考) ¹³¹Iによるバセドウ病治療

バセドウ病に対するアイソトープ治療は、¹³¹Iの経口投与に

より甲状腺に内部被曝を起こさせる治療である。60~90Gyという高線量のため、甲状腺機能低下症になるが発癌性はないとされる。欧米ではバセドウ病治療の第一選択であり、メルカゾールを長期内服する薬物療法よりリスクは低いと考えられている。最近、本邦の専門施設でも治療件数が増加している。

3) 放射線の防護と健康被害の対策

(1) 放射線防護の概要(表2)

防護の要点は、被曝の様式によって異なる。

外部被曝の防護は、放射線そのものが対象である。医療従事者はX線の防護で周知のごとく、防護3原則、距離：線源から離れること、遮蔽：放射線を遮ること、時間：被曝時間を短くすること、に集約される。

他方、体表面汚染と内部被曝の防護は放射性物質が対象であり、物理的(原子物理でない)、化学的な防護手段になる。放射線防護というより汚染対策と表現すべきかも知れない。

体表面汚染に対しては、微粒子等の放射性物質を体表面に付着させないことが基本となり、防護服、ゴーグル、マスクなどで体表を覆う。もし放射性物質に接触したら、速やかに着衣交換、体表面の洗浄などを行う。汚染された着衣、防護服は適切に処理し、外部被曝や内部被曝への転換を防止する。

内部被曝の防護は、放射性物質が気道や消化管を通じて体内に入らないようにすること、すなわち気流対策、水、食料対策が基本である。体内へ入った放射性物質については、代謝経路も考慮して、組織への定着防止と体外への排出促進を期す。安定ヨウ素剤の内服は、これに該当する。

屋内退避、避難、除染は全ての被曝に共通する基本的な防護手段である。屋内退避は大気中の放射性物質と人体を空間的に分離し、放射線の遮蔽効果も期待出来る。避難とは人が放射性物質(線源)から遠ざかること、除染とは放射

表1. 被曝による主な健康被害

【急性障害】

- 骨髄障害 → 貧血、易感染性、出血
- 消化管障害 → 胃腸障害、消化管壊死
- 神経障害 → 運動障害、感覚障害
- その他 皮膚障害、甲状腺機能低下、不妊、など

【晩発障害】

- 癌 / 白血病
- 奇形、遺伝病
- 白内障
- 心血管疾患

性物質（線源）を遠ざけることと言える。何れも人体と放射性物質（線源）の距離をとる手段に他ならない。

(2) 原発事故の時間経過と防護のタイミング

放射線防護は、事故発生後の時間経過による被曝内容の変化（図2）を考慮する必要がある。

外部被曝は、初期にはプルームの放射性物質に起因するもの（cloud shine）、長期的には生活圏の土壌や建築物などに定着した放射性物質に起因するもの（ground shine）が主体となる。後者に対しては、長期的な避難や除染が検討される。

体表面汚染と内部被曝のうち吸入によるものは、時間的、空間的不均一性はあるが、早期に原発に近いほど起こりやすい。住民の早期避難の最大の意義はこれらを防ぐことである

が、避難中も体の被覆や気流対策を考慮する必要がある。

内部被曝のうち経口摂取によるものは、一旦土壌や動植物に定着した放射性物質も原因となりうるため、長期的な対策を要する。

内部被曝については、放射性物質が組織に定着すれば、代謝の速度と核種固有の半減期に依存して被曝が遷延し、有効な対策はほとんどない。

(3) 健康被害のリスクを考慮した防護戦略

健康被害のリスクの大きさにより、対策の優先順位を考慮することが、合理的な対策につながる。例えば、チェルノブイリの事故における健康被害を後方視的に検討すると、汚染ミルク摂取の禁止措置を追加するだけで、甲状腺癌の発症率を大幅に抑えられた可能性がある。

表2. 放射線防護の概要

	対象	要点	手段 (被曝別) (共通)
外部被曝	放射線	距離 遮蔽 時間	プロテクター
体表面汚染	放射性物質	付着防止 除去	防護服 マスク、手袋 脱衣、洗浄
内部被曝	放射性物質	吸入防止 摂取防止 定着防止 体外排出	気流対策 水/食糧対策 キレート剤 安定ヨウ素剤

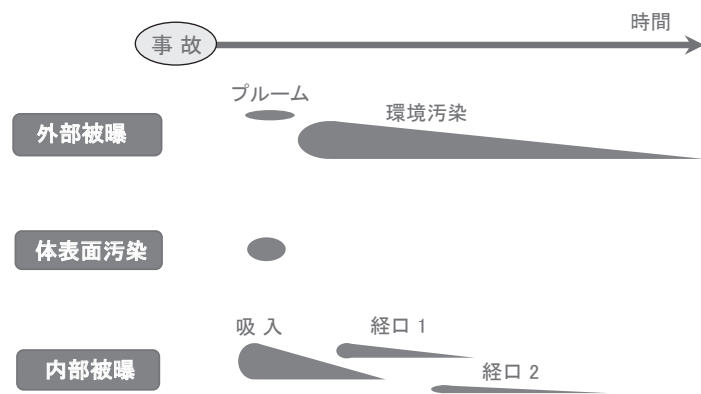


図2. 時間経過による被曝内容の変化

被曝は可能な限り低減することが基本であるが、被曝のリスクを過大に見積ると、別に存在する重大なリスクがマスクされ、全体の健康被害が大きくなるというジレンマもある⁸⁾。アメリカ甲状腺学会は、この点を考慮したリスクマネージメントを提言している⁹⁾。

3. 安定ヨウ素剤の予防投与および事前配布に関する臨床薬理学

1) 目的

¹³¹Iをはじめとする放射性ヨウ素による内部被曝を低減することにより、甲状腺癌を予防すること。

2) 作用機序

非放射性の¹²⁷I (=安定ヨウ素)の多量投与により、放射性ヨウ素の希釈、甲状腺細胞のヨード輸送体に対する競合、ヨード有機化の抑制 (Wolff-Chaikoff 効果)、甲状腺ホルモン分泌抑制が起こり、放射性ヨウ素の取り込みが阻害される¹⁰⁾。これを、放射性ヨウ素のブロックと表現することがある。

なお、被曝前後に予防投与量の1/100以下という極めて微量なヨードサプリを1週間ごとに服用していた小児の甲状腺癌発症のオッズ比が0.34 (95% CI = 0.1 ~ 0.9) という症例対照研究がある¹¹⁾。これは甲状腺癌が抑制される別の機序が存在する可能性を示すが、確立された研究結果とは言えない。

3) 対象

禁忌を除き、新生児、妊婦、授乳婦、高齢者を含む全年齢が対象となる。

成人は被曝による甲状腺癌の発症リスクが低いことから、アメリカをはじめ約半数の国で40 ~ 60歳以上は対象外となっている¹²⁾。以前は本邦もこれに準じていたが、新しい指針では年齢制限がなくなった。高齢者も甲状腺癌のリスクが残存

する根拠として、原爆被曝者のコホート研究と子宮癌治療に伴う被曝の症例対照研究¹³⁾が挙げられたが、有意な結果ではない。

4) 適応 (被曝量の介入レベル)

服用の適応となる被曝量は、疫学的に甲状腺癌が増加する被曝量 (吸収線量) 50 ~ 100mGyを根拠に、10 ~ 100mGyの範囲とするガイドラインが多い。また、甲状腺癌発症リスクの年齢による違いが考慮され、小児の介入レベルが低く設定される傾向がある。

実際は、甲状腺の被曝量を測定してヨウ素剤の服用を決定するわけではない。本邦の指針では、ヨウ素剤服用の決定プロセスに被曝量の数字はなく、原発事故の局面で定義される“全面緊急事態”がトリガーになっている¹⁾。

なお、米国FDAのガイドラインでは、5000mGyという高線量が40歳以上の安定ヨウ素剤服用の適応とされている。これは、急性障害に位置づけられる甲状腺機能低下症の予防が目的であり、現場作業員など高線量を被曝する可能性がある人が対象となる。

5) 用法・用量

表3に示す量を、原子力災害対策本部又は地方公共団体の指示があったときに、原則1回内服する。放射性ヨウ素が体内に入る前24時間以内に安定ヨウ素を服用するとブロック効果が高く、効果は服用後48時間持続するとされ¹⁴⁾、この間の避難により2回目の内服は不要となることが想定されている。

用量設定の根拠は、22名の成人ボランティアを対象に特定の条件下で行われた実験的研究¹⁵⁾による。また、安定ヨウ素のブロック効果発現時間の根拠は、仮想モデルでのシミュレーション研究¹⁴⁾である。何れも条件が限定的であり、甲状腺癌の発症をアウトカムとした研究ではないことに留意する必

表3. 安定ヨウ素剤の規定服用量

対象者	ヨウ素量 (mg)	ヨウ化カリウム量 (mg)
新生児	12.5	16.3
1ヶ月以上 3歳未満	25	32.5
3歳以上 13歳未満	38	50
13歳以上	76	100

要がある。

6) 剤形

安定ヨウ素製剤には複数の剤形がある(表4)が、事前配布に使用する製剤は、服用しやすいこと、扱いが簡便であること、保存性が良いこと、用量設定が簡単であることなどが求められる。

本邦で安定ヨウ素剤の事前配布が始まった2014年の時点では、事前配布に適する製剤は、ヨウ化カリウム丸のみであった。用量設定が少ない3歳未満に配布出来る剤形がなく、3歳未満は事前配布の対象外とした自治体が多かった。家庭でヨウ化カリウム丸を砕いて量を調整する方法を紹介した自治体もあったが、手軽な方法ではなく、調整後の水溶液は苦みが強いため、服用には難があった。

3歳未満でも服用し易く、調整が不要な剤形が望まれ、(株)日医工によって製品化された製剤がヨウ化カリウム内服ゼリーである。2016年夏に製造販売承認を受け、同9月から配布可能になった。押し出しが容易なスティック状のゼリー剤であり、そのまま内服可能だが、ミルクやお湯に溶かして服用することも出来る優れた製剤である。

7) 保存と有効期限

安定ヨウ素剤は、丸剤、ゼリー剤とも常温で保管可能であるが、安定性が確認された3年間の有効期限となっている。

8) 副作用

チェルノブイリ原発事故時、ソ連の隣国であったポーランドは、環境放射線量の急上昇を検知したことによりソ連の原発事故を察知、事故発生4日目に国民を対象として安定ヨウ素剤の配布を開始した。対象年齢は16歳以下、成人は対象外としたが、排除はしなかった。各地の薬局に住民を集め、年齢で区分した用量のヨウ化カリウム飽和水溶液をスポイトや

ピペットで投与した。しかし独自にヨードチンキを服用する人が110万人、全服用者の6%に上った。両者を合わせ、4日間で1800万人、16歳以下の95.3%、成人も23.3%がヨウ素剤を服用した。

事後に34,491例の調査が行われ、副作用が集計された¹⁶⁾。甲状腺に関するものは、一過性甲状腺機能低下(新生児の0.37%)、甲状腺部の疼痛(成人の0.08%)、甲状腺以外では、嘔吐(16歳未満の2.4%、成人の0.8%)、心窩部痛、下痢、皮疹(各1%以下)と、特別な対応を要さない副作用が多かった。入院を要した副作用は、COPDとヨードアレルギーのケース、34,491例中2例だった。

9) 禁忌、慎重投与、併用注意²⁾(表5)

ヨウ素は甲状腺疾患の病状を修飾する可能性があるが、前述したポーランドの調査¹⁶⁾では、ヨウ素剤が投与された様々な甲状腺疾患774例に副作用は認められなかった。安定ヨウ素剤(=ヨウ化カリウム)はカリウムを含有するため、腎機能障害、高カリウム血症などが慎重投与、カリウム含有剤、ACE阻害剤、ARBなどが併用注意となっている。ただしその量は、成人の1回服用量で24mgであり、成人の一般的なカリウム摂取量2000~3000mg/日と比較して、極めて微量である。厳格なカリウム制限が必要なケース以外、問題になることはないと考えられる。

低補体血症性蕁麻疹様血管炎、ジューリング疱疹状皮膚炎の患者がヨウ素に過敏反応を示したという症例報告があり、慎重投与となっているが、両疾患の頻度は極めて少ない。

10) 効果(エビデンス)

前述したポーランドのコホートでは、被曝量やタイミングの問題もあつてか、安定ヨウ素剤の甲状腺癌予防効果は確認されていない¹⁷⁾。

2016年に発表されたシステマティックレビュー¹⁸⁾は、原子

表4. ヨウ素製剤(経口薬)と剤形

一般名	商品名	剤形	規格 [※]	添加物等
ヨウ化カリウム	ヨウ化カリウム	粉末(結晶)		(-)
ヨウ化カリウム	ヨウ化カリウム丸	丸剤	50 mg	カンゾウ末 センブリ末、他
ヨウ化カリウム	ヨウ化カリウム内服ゼリー	内服ゼリー剤	16.3 mg 32.5 mg	カラギーナン フレーバー

※ ヨウ化カリウム量として

表5. 安定ヨウ素剤の禁忌 / 慎重投与 / 併用注意

服用不適	ヨウ素過敏症
慎重投与	ヨード造影剤過敏症 甲状腺機能亢進症 / 低下症 腎機能障害 先天性筋強直症 高カリウム血症 低補体血症性蕁麻疹様血管炎 ジューリング疱疹状皮膚炎 結核
併用注意	カリウム含有剤、ACE-I/ARB、抗甲状腺薬 他

力災害における安定ヨウ素剤の効果について、小児では甲状腺癌発症リスクを低下させるかも知れない (“may reduce the risk”) (low~very low-quality evidence) とした。

4. 安定ヨウ素剤事前配布の問題点と今後の課題

成人では、安定ヨウ素剤の効果に関するエビデンスは乏しい。それは必ずしも効果がないことを意味しないが、健康被害のリスク対策全体における安定ヨウ素剤の順位は、小児の場合と異なるであろう。安定ヨウ素剤の重要な配布対象者は小児であるが、現状では、人口構成比が大きく慢性疾患を持つ割合も高い成人に、配布事業の多大なコストがかかっている。

関係自治体は、配布説明会の定期的な開催と期限切れ安定ヨウ素剤の交換が求められ、代理受領やヨウ素剤紛失時の手続き、保管方法の指導、再配布要請を繰り返す住民への有償配布、他者への譲渡や悪質な行為に対する対応なども規定されている。また、住民の異動や死亡時におけるヨウ素剤の返却手続き、小児の年齢区分の変化に伴う剤形の変更など、恒常的な負担も大きい。

今後は、日本社会の更なる高齢化やエネルギー行政の変化も見据え、より効果的、効率的な対策にすることが求められよう。

文献

- 1) 原子力規制委員会ウェブサイト www.nsr.go.jp/data/000024441.pdf
- 2) 原子力規制委員会ウェブサイト www.nsr.go.jp/data/000024657.pdf
- 3) 放射線医学総合研究所. 医学教育における被ばく医療関係の教育・学習のための参考資料, 2012 (www.nirs.qst.go.jp/publication/igaku_siryu/igaku_siryu_20141110.pdf)
- 4) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. (http://www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR_2008_Annex-D-CORR.pdf).
- 5) ベラルーシ共和国非常事態省チェルノブイリ原発事故被害対策局. チェルノブイリ原発事故ベラルーシ政府報告書. 初版, 産学社, 東京, 2013.
- 6) Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident - an epidemiological perspective. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011; 23: 251-260.
- 7) Cardis E, Howe G, Ron E, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. J Radiol Prot 2006; 26: 127-140.
- 8) Tanigawa K, Hosoi Y, Hirohashi N, Iwasaki Y, Kamuya K. Loss of life after evacuation: lessons learned from the Fukushima accident. Lancet 2012; 379: 889-891.
- 9) Leung AM, Bauer AJ, Benvenga S, et al. American Thyroid Association Scientific Statement on the Use of Potassium Iodide Ingestion in a Nuclear Emergency. Thyroid 2017; 27: 865-877.
- 10) Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, LeGuen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a

- review. *Thyroid* 2001; 11: 353-360.
- 11) Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 724-732.
 - 12) JR Jourdain, K. Herviou. Formulation and dosage. In: European commission, Radiation protection No. 165, Medical effectiveness of iodine prophylaxis in a nuclear reactor emergency situation and overview of European practices. European Union, Luxembourg, 2010.
 - 13) Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995; 141: 259-277.
 - 14) Zanzonico PB, Becker DV. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by ¹³¹I from radioactive fallout. *Health Phys.* 2000; 78: 660-667.
 - 15) Sternthal E, Lipworth L, Stanley B, Abreau C, Fang SL, Braveman LE. Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. *N Engl J Med* 1980; 303: 1083-1088.
 - 16) Nauman J, Wolff J. Iodine prophylaxis in Poland after the Chernobyl reactor accident: benefits and risk. *American journal of medicine* 1993; 94: 524-532.
 - 17) Bandurska-Stankiewicz E, Aksamit-Białoszewska E, Stankiewicz A, Shafie D. Did the Chernobyl atomic plant accident have an influence on the incidence of thyroid carcinoma in the province of Olsztyn? *Endokrynol Pol* 2010; 61: 437-442.
 - 18) M Pfänder, S Dreger, L Christianson, Lhachimi SK, Zeeb H. The effects of iodine blocking on thyroid cancer, hypothyroidism and benign thyroid nodules following nuclear accidents: a systematic review. *J Radiol Prot* 2016; 36: R112-R130.

教育セミナー 1

ワクチンに求められる有効性と安全性

中野 貴司
川崎医科大学 小児科学

Vaccines, its Efficacy, Effectiveness and Safety

Takashi Nakano
Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

【要旨】

ワクチンの歴史は、エドワード・ジェンナーの種痘に始まる。このワクチンを用いて人類は天然痘を根絶した。また現在、ポリオ根絶計画は最終段階に差しかかっている。天然痘とポリオ、両疾患はいずれも有史以来私たちを苦しめてきた疾病であった。その脅威から逃れたいがためにワクチンが開発され、これら両疾患に対してワクチンはきわめて顕著な成果をあげた。その導入から現在までの経緯について、有効性とあわせて安全性の観点からも概説する。

1. はじめに

ワクチンは予防接種に用いる薬剤である。感染症の予防を目的として、通常は健康な者を対象に投与されるという点で、他の薬剤とは異なる側面がある。人類のワクチンの歴史は、エドワード・ジェンナー（1749-1823）による種痘に始まる。本ワクチンの普及により、天然痘という病原体は地球上から根絶された。天然痘根絶がもたらした恩恵は計り知れず、ワクチンという予防手段はきわめて費用対効果の高いことが実証された。その後も、ポリオ根絶や麻疹排除などワクチンを用いた地球規模の感染症対策が展開されている。

高い安全性が担保されることも、ワクチンの必須条件である。しかし、免疫を付与するという本来の機序を考えれば、予防接種に付随して生じる副反応をゼロにすることはできない。その頻度が高くないこと、症状が重篤でないことが安全性評価の指標となる。また、接種後にワクチンとは別の要因により、偶発的に体調が悪くなることもあるが、それをワクチンによる真の副反応と区別することは困難な場合が多い。ワクチンの安全性については、常に適切な解析を行い、その情報は社会に還元されなければならない。健康な者に接種されるからこそ、ワクチンでは副反応の問題が他の薬剤以上にクローズアップされることを忘れてはならない。

2. 人類史上初めてのワクチン～種痘

(1) 当初は異端の扱いを受けた種痘

ジェンナーの開発した種痘が偉大な発見であったことは疑う

余地もないが、当時は医学界や社会から敬意をもって迎え入れられたわけではなかった。そもそも、病気の牛から採取した材料を人に投与するという行為自体、科学や文化の常識からかけ離れていたことも確かである。種痘が開発された当時には、このワクチンが地球上から天然痘ウイルスを駆逐してしまうまでの成果をおさめることを、誰が予測できたであろうか。

(2) 免疫への気付き

ジェンナーの故郷は英国のバークレイで、丘陵が連なり乳牛の放牧がさかんな酪農地帯であった。そこでジェンナーが目にしたのは、乳牛の乳搾りを生業とする搾乳婦たちは、天然痘に似た牛の病気である牛痘には罹るが、天然痘が流行しても彼女たちは発病しないという事実であった。そして、牛痘患者の水疱液を用いて、天然痘に罹らない抵抗力すなわち免疫が付与できることを実証したのであった（表1）^{1,2)}。

(3) 重い病気だからこそ予防したい

もともとジェンナー以前には、天然痘の予防法として「人痘」接種が試みられていた²⁾。すなわち、人々は「二度罹りを防ぐ免疫」という人体の機能に気付いていたのである。ただし、ヒトの天然痘患者の水疱液を用いるわけなので、発病のリスクがある。天然痘の致命率は数十%とされるが、人痘接種後の死亡率は2-3%という記録がある²⁾。ワクチンの無かった時代、天然痘が大きな脅威であったからこそ、なんとかその病魔から逃れようと人々は危険を承知の上で予防策を試みたのであろう。英国ではメアリ・ワートリー・モンタギュー（1689-1762）が人痘接種の第一人者として知られているが²⁾、彼女自身は過去に天然痘に罹り辛い思いをしていた。

(4) 閃きと努力が生みだしたワクチンの発見

二度罹りを防ぐ免疫力に気付いた者はそれまでも居たが、ジェンナーは牛の類似疾患で予防できるのではという発想を抱き、かつ実践したことが、医学の大きな進歩につながった。ジェンナーの閃きは素晴らしいが、対象が天然痘だったことはラッキーかもしれない。ヒトには多くの感染症があるが、動

物の病原体と交差免疫性を有し、それがワクチンに応用されている疾患は、それほど多くはない。しかしジェンナーの業績からは、綿密な試験計画の構築やエビデンスの集積に努める姿勢がうかがい知れる。まず、それまで用いられていた人痘ではなく牛痘を使用したことは、より安全なワクチンを開発することが目的であったとも理解できる(表1)。また、牛痘の接種に先立ち、牛痘罹患歴のある者に人痘を接種しても天然痘の症状が発現しないことを確認するという事前予備試験を行っていた¹⁾。また、フィップスに接種した2年後には、牛痘接種症例数を拡大して安全性と有効性を確認した(表1)。閃きと地道な努力の積み重ねがあったからこそ、素晴らしいワクチンが世に送り出されたのであろう。

3. 天然痘根絶の達成

(1) 有効なワクチンは根絶の必須条件

ある疾患や病原体を地球上から消滅させてしまおうという試み、すなわち「根絶」の候補となった対象には黄熱(1930年代)やマラリア(1950年代)があったが、いずれも失敗に終わった。黄熱ウイルスには、人間以外の動物宿主としてジャングルに住むサルがいた。マラリアは、原虫の薬剤耐性や媒介蚊の殺虫剤耐性が問題となった。

根絶という地球規模のプロジェクトは、その疾患を無くしたいという理想主義のみで成就できるものではない。対象となる病原体、可能な制御手段、社会状況などいくつかの条件を満たす必要がある。ヒト以外に自然宿主が存在したり、持続・

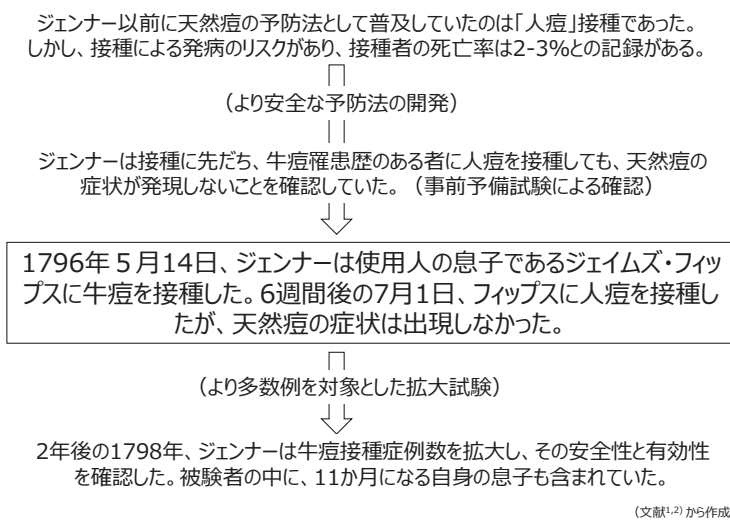
潜伏感染する病原体は、根絶の対象となり難い。そして、予防のための有効なワクチンが存在することは、根絶の対象とされる前提条件である。

(2) 天然痘根絶がもたらした恩恵

天然痘は、根絶を成し遂げることで唯一の感染症である。人類の大いなる脅威であった天然痘は、1977年10月にソマリアで発症した患者を最後に地球上から消滅した(表2)^{3,4)}。患者発生を監視するサーベイランスを強化し、予防ワクチンである種痘を普及することにより、私たちはひとつの病原体の封じ込めに歴史上初めて成功した。

天然痘の根絶は、恐るべき病気にかかる不安を無くすこと以外にも大きな恩恵をもたらした。新型インフルエンザやSARS流行の際に経験したように、患者発生の監視は多大な負担を伴う。ところが天然痘については、患者がいなくなったわけなのでサーベイランスや検疫が不要となった。病原体が根絶されたので、予防の手段も不要となった。根絶達成後に生まれた世代の者に対しては、一部の特殊な対象者を除いて種痘は行われていない。それまで、ワクチンの製造や保管、接種に要した費用や労力を他の用途に使うことができるようになった。また、単純な比較はできないが、種痘は現在のワクチンと比べて副反応の頻度や程度は低くはなかったと考えられる。種痘後脳炎をはじめ重篤な副反応も報告されている。ワクチンを中止することにより、これらワクチンの副反応を被る者もゼロにすることができたわけである。

表1. エドワード・ジェンナーによる種痘の開発



ジェンナーが牛痘接種を初めて行ったのは1796年であった。それ以前に天然痘の予防法として用いられていた人痘接種よりも、安全な方法を試みたとも理解できる。また、接種に先だち、牛痘罹患歴のある者に人痘を接種しても天然痘の症状が発現しないことを確認していた。さらに、2年後にはより多数例に牛痘を接種し安全性と有効性を確認した。

(3) 新たに投げかけられた課題

しかし、根絶達成後には、以前には想定されなかったような課題も指摘されている。たとえば、ワクチン歴も既往歴もない者が大多数を占めるようになり、万が一生物兵器として天然痘ウイルスが使用された際は被害やパニックが甚大となる。また、研究者や患者診療経験のある医療者が減ると、天然痘に関する問題が発生した際に迅速な対処が困難である。これら諸問題をどう克服していくかは常に相反した議論となり、根絶後に米国と当時のソビエト連邦（現在のロシア）に保管された天然痘ウイルスを廃棄するか否かの結論が出ていないことも、それを反映している。また、根絶された疾患の病原体であるという理由で生物兵器に想定されるのは、人類の健

康を守るために世界が一致団結して成就した根絶プログラムに水をさすものである。

4. ポリオ根絶計画

天然痘根絶の達成を受けて、人類は次のターゲットを定めた。その対象はポリオである。1988年、WHO総会で「世界ポリオ根絶計画 Global Polio Eradication Programme」が採択された。以降、すでに30年が経過し、天然痘に比べるとゴールにたどり着くまでに長い期間を要しているが、世界各国と関係諸機関は絶え間ない努力を継続してきた（表3）。

南北アメリカ大陸、東アジアとオセアニア、ヨーロッパ地域

表2. 天然痘根絶の足跡

1958年	天然痘根絶計画の提案（第11回WHO総会）
1966年	天然痘根絶強化計画の採択（第19回WHO総会） 初代本部長にDonald Ainslie Hendersonが就任
1967年	強化されたサーベイランスシステムのもとで31流行国を疫学的に4ブロックに分類 ・ブラジル ・インドネシア ・サハラ以南アフリカ ・インド、パキスタン、アフガニスタン、ネパールなど南アジア 報告患者数は131,776名
1969年	流行国は23、報告患者数は54,199名に減少。
1971年	コンゴ民主共和国、南アフリカ共和国で流行伝播が途絶。 ブラジルで流行伝播が途絶し、南アメリカから天然痘が消滅。
1970年	流行国は18、報告患者数は33,693名に減少。 ナイジェリアでの流行伝播が途絶。
1972年	インドネシア、アフガニスタンでの流行伝播が途絶。 新たに独立したバングラデシュでの流行や、流行途絶国への輸入例が散発。
1973年	流行国は6か国に減少。 インド、パキスタン、バングラデシュ、エチオピアが多くの患者を報告。
1974年	パキスタンでの流行伝播が途絶。
1975年	インド、ネパール、バングラデシュで流行伝播が途絶し、アジアからは天然痘が消滅。 流行国はエチオピアのみとなり、ソマリアでは輸入例の報告が持続。
1976年	エチオピアでの流行伝播は途絶したが、ソマリアで再流行あり、ケニアで輸入例。
1977年	第2代本部長に蟻田功が昇任。 ソマリアで10月26日に発生した患者を最後に、地球上からの天然痘根絶達成。
1978年	英国バーミンガムで8月に2名の実験室内感染患者が発生し1名は死亡。
1980年	天然痘根絶達成の宣言（第33回WHO総会、5月8日）

（文献^{3,4)}から作成）

1958年のWHO総会で天然痘根絶計画は提案された。しかし、それまでマラリア根絶などがうまく進まなかったこともあり、本格的な強化プログラムが開始されたのは1966年であった。根絶向けの予算が確保され、サーベイランスの強化とワクチンの普及が図られた。貧困、紛争などを乗り越えて、1971年に南アメリカ大陸での最後の患者、1975年にアジアでの最後の患者が報告され、1977年アフリカ北東部のソマリアで発生した患者を最後に天然痘は地球上から消滅した。ただし、1978年には英国で実験室感染が起こり、病原体管理の重要性も改めて指摘された。

からは、すでに土着の野生株ポリオウイルスが消滅した。日本での最後の患者は、1980年の報告であった。21世紀になっても、アフリカと南アジア・中東地域からはなかなかポリオが消滅しなかったが、インドでは2011年以降、野生株ポリオウイルスは分離されていない。ナイジェリアは2014年以降約2年間発生がなかったが、2016年に4例の患者が報告された。しかし、その後1年以上にわたって発生は認めておらず、アフリカ大陸がポリオフリーとなる時期は近いと期待したい。2017年に野生株による麻痺患者が報告された国は、アフガニスタンとパキスタンの2か国であった(表4)⁵⁾。また、ポリオウイルスには3種類の血清型があるが、II型は1999年、III型は2012年が最後の分離であった。すなわち、あと2か国に残るI型のポリオウイルスを消滅させれば、私たちは野生株ポリオウイルスを駆逐できる段階にまで来た(表3, 4)。

5. 2つのポリオワクチン～IPVとOPV

ポリオに対する抗ウイルス薬は存在せず、麻痺の進行を止める薬剤も無い。世界各地でポリオはしばしば流行し、研究者たちは予防ワクチンの開発に挑んだ。1949年、ジョン・エンダース(1897-1985)らが発見したポリオウイルスの培養技術は、その後の各種ウイルスワクチン開発に大きな道を拓

いた。そして、1950年代中盤には2種類のポリオワクチンが臨床試用され、期待される効果をあげた(表3)。

まず、ジョナス・ソーク(1914-1995)らが開発した不活化ポリオワクチン(inactivated poliovirus vaccine, IPV)が華々しく登場した。当時のアイゼンハワー米大統領はソークらの研究報告を支持し、全世界的にIPVを提供する用意があることを宣言した。もうひとつのワクチンは、アルバート・セービン(1906-1993)らによるOPVであった。その頃世界は、米国とソビエト連邦(当時、以下ソ連)の東西冷戦の時代であった。ソ連でOPVの大規模な投与が行われ、素晴らしい有効性の報告がまとめられた。

6. わが国のポリオ流行とOPVによる制御

(1) 未曾有のポリオ流行によるパニック

1960年、わが国は未曾有のポリオ大流行の中にあつた⁶⁾。最初に北海道で検知された患者の多発は、夏に向かって全国に拡大し、年間の報告患者数は5,000名を越えた。ポリオの主症状は麻痺である。ポリオウイルスは、脊髄前角の神経細胞を非可逆的に障害する。したがって、一旦麻痺を起こした筋肉は筋力が完全に回復することはほとんどなく、臨床症状の特徴でもある著明な筋萎縮と相まって後遺症をきたす。

表3. ポリオ根絶の歩み

1949年	ジョン・エンダースらが、ポリオウイルスの細胞培養に成功
1953年	ジョナス・ソークらが、不活化ポリオワクチン(IPV)を開発
1956年	アルバート・セービンらが、経口生ポリオワクチン(OPV)を開発
1961年	日本でのポリオ大流行に際し、OPVを緊急輸入して国内で一斉投与 → 流行の制圧
1980年	日本における最後のポリオ野生株患者
1988年	「世界ポリオ根絶計画」の採択(第41回WHO総会) ～当時のポリオ患者は、およそ125の流行国に約35万人と推計された
1991年	南北アメリカ地域、最後の野生株患者(ペルー)
1997年	西太平洋(東アジア・オセアニア)地域、最後の野生株患者(カンボジア)
1998年	ヨーロッパ地域、最後の野生株患者(トルコ)
1999年	最後のII型野生株患者
2011年	南東アジア地域、最後の野生株患者(インド) 野生株ポリオの伝播が残るのは、東地中海地域とアフリカ地域のみとなった。
2012年	最後のIII型野生株患者
2017年	野生株ポリオウイルスによる麻痺患者はアフガニスタンとパキスタンで21例 伝播型ワクチン由来ポリオウイルス患者はシリアとコンゴ民主共和国で86例

(2018年1月3日現在, WHO集計)

ポリオウイルス培養技術の発見は、その後の各種ウイルスワクチン開発に大きな道を拓いた。1950年代にはIPVとOPVがともに実用化された。1960年代初頭、日本はOPVの緊急輸入によりポリオを制圧した。世界ポリオ根絶計画は1988年にWHO総会で採択され、その後、世界の各地域で流行伝播の阻止が達成されてきている。野生株ポリオウイルスには3種類の血清型があるが、II型とIII型はすでに消滅し、残るターゲットはI型である。

子どもたちの人生を大きく変えてしまうこの病魔に国民は怖れ慄いた。最流行期の夏を過ぎ、その年の患者発生は一旦沈静化した。次シーズンに備えるための手段、すなわち予防のためのワクチン導入が、医学界のみならず国全体を巻き込んで議論された⁷⁾。

1961年初頭、「行政指導」という形で、輸入されたIPVの「希望接種」が実施されたが、全国から多数の申し込みがあり、IPVは全く足らなかった⁷⁾。やがて春になり、この年は九州でポリオの流行が始まった。NHKテレビは、4月から毎日「ポリオ患者発生数即日集計」を全国放送した⁷⁾。流行は国内各地で発生し、国産IPVが検定不合格になったこともあり、IPVの供給は全く不十分であった。

(2) OPV 緊急導入の原動力は母親たち

わが子をポリオから守りたい一心で、母親たちはOPVの早期導入を求めて厚生省(当時)に押し寄せた。前年の勢いに劣らないポリオ患者増加の中で、世論は海外で開発されて間もないOPVの緊急導入にきわめて積極的であった。そして、6月10日羽田空港にOPVの原液がまず5万人分到着した。6月21日夕方、古井厚生大臣(当時)による「(OPV

導入に関する)責任はすべて私にある」という談話とともに、1300万人分のOPV緊急輸入決定が発表された。6月26日、最も大きな流行が認められていた九州でOPVの「実験投与」が始まった⁷⁾。押し寄せるポリオ流行の波に押されるように、その後OPVは各地で使われ、7月21日には全国1300万人の子どもたちを対象とした国内一斉投与が開始された。そして、ポリオ患者の発生が減少傾向に転じたのは、500万人程度がOPV内服を済ませたと推計される7月末のことであった(表3)。

開発されて間もないOPVの緊急導入を最も後押ししたのは、行政でも専門家でも学会でもなく、わが子の健康を願う母親たちであった。この後、国産OPVが製造されるようになり定期接種化され、それ以降、日本でポリオが流行することはなかった。

7. OPVの安全性

(1) 生ワクチンの宿命～病原性の復帰

世界各地のポリオ根絶の現場で、そして1961年の日本で、OPVが果たしてきた役割には目覚ましいものがあった。血清抗体上昇に加えて腸管免疫も付与し、安価であり、経口で

表4. 野生株ポリオウイルスによる麻痺患者の発生状況(2012-2017年)

国名	2012	2013	2014	2015	2016	2017
アフガニスタン	37	14	28	20	13	13
パキスタン	58	93	306	54	20	8
ナイジェリア	122	53	6	0	4	0
ケニア	0	14	0	0	0	0
ソマリア	0	194	5	0	0	0
カメルーン	0	4	5	0	0	0
赤道ギニア	0	0	5	0	0	0
イラク	0	0	2	0	0	0
シリア	0	35	1	0	0	0
エチオピア	0	9	1	0	0	0
ニジェール	1	0	0	0	0	0
チャド	5	0	0	0	0	0
小計	223	416	359	74	37	21
野生株I型	202	416	359	74	37	21
野生株III型	21	0	0	0	0	0

【2018年1月3日現在、WHO集計】

(文献⁵⁾から作成)

ナイジェリアでは多くの野生株患者が発生していたが、2014年以降患者数の著明な減少が認められた。2016年に4例の患者が報告されたため、現状では流行の伝播が途絶された国には分類されていないが、ナイジェリアにおけるポリオ制御とともにアフリカ諸国の輸入例も発生しなくなった。2017年に野生株による麻痺患者が報告された国はパキスタンとアフガニスタンの2か国であった。また、現状において血清型II型は1999年、III型は2012年が最後の分離で、地球上に残る野生株ウイルスはI型のみと考えられる。

容易に投与できる素晴らしいワクチンである。しかし、OPVには大きな弱点があった。ワクチン株である弱毒ポリオウイルス株が、神経病原性を復帰して、数百万投与に1例程

度と頻度としては高いわけではないが、ワクチン関連性麻痺(vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP)という副反応を来す危険性がある。VAPPによって起こる麻

表5. 伝播型ワクチン由来ポリオウイルス(cVDPV)による麻痺患者の発生状況(2000-2017年)

国名	cVDPV I型																	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ラオス																8	3	
マダガスカル															1	10		
ウクライナ																2		
モザンビーク												2						
ミャンマー							1	4										
インドネシア						46												
中国					2													
フィリピン		3																
ドミニカ/ハイチ	12	9																
I型小計	12	12	0	0	2	46	1	4	0	0	0	2	0	0	1	20	3	0

国名	cVDPV II型																	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
コンゴ民主共和国									13	5	18	11	17					12
シリア																		74
パキスタン													16	48	22	2	1	
ナイジェリア						3	22	71	68	155	27	34	8	4	30	1	1	
ギニア															1	7		
ミャンマー																2		
南スーダン															2			
カメルーン														4				
ニジェール							2			2	1	1		1				
チャド											1		12	4				
アフガニスタン											5	1	9	3				
ソマリア									1	6	1	9	1	1				
ケニア													3					
中国													2					
イエメン												9						
インド										15	2							
エチオピア									3	1								
マダガスカル		1	4			3												
II型小計	0	1	4	0	0	6	24	71	85	184	55	65	68	65	55	12	2	86

国名	cVDPV III型																	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
イエメン													3	1				
エチオピア										1	5							
カンボジア						1	1											
III型小計	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	5	0	3	1	0	0	0	0

【2018年1月3日現在、WHO集計】

(文献⁵⁾から作成)

cVDPVの存在は根絶計画進展の過程でわかってきた。OPVとして投与されたワクチン株が一定期間継代される間に、変異して神経病原性を復帰し、それが伝播して麻痺患者が集積する。cVDPVではII型の分離頻度が近年最も高い。2016年にOPVはそれまでの3価OPVから2価OPVへと世界的に切り替えられたが、2017年はシリアで74例、コンゴ民主共和国で12例のII型cVDPVが報告されており、今後の経過に注意が必要である。

痺のほとんどが、野生株ポリオウイルスによる麻痺性ポリオと同様に後遺症につながり、看過できない副反応である。したがって、野生株ウイルスが駆逐されれば、IPVへの移行が必要であることは多くの者の判断が一致する。日本は世界に約10年の遅れをとったが、2012年からIPVが導入された。

(2) 伝播型ワクチン由来ポリオウイルス

VAPP以外にも、弱毒ワクチン株の神経病原性復帰によって起こる好ましくない事象がOPVにはあることが、根絶計画進展の過程でわかってきた。それは伝播型ワクチン由来ポリオウイルス(circulating vaccine-derived poliovirus, cVDPV)である。OPVとして投与されたワクチン株が一定期間継代される間に、変異して神経病原性を復帰し、それが伝播して麻痺患者が集積するケースのあることが判明した。麻痺患者から分離されたポリオウイルスが、野生株かワクチン株かワクチン由来ポリオウイルス(vaccine-derived poliovirus, VDPV)かを鑑別するためには、リアルタイムRT-PCR法およびVP1領域の塩基配列解析などにより分離ウイルス遺伝子を解析する必要がある。VDPVは、親株であるOPV株からのVP1全領域における変異率により定義され、I型及びIII型は1%以上の変異率(VP1領域における親株からの変異数が10塩基以上)を有するポリオウイルス、II型についてはVP1領域における変異数が6塩基以上のポリオウイルスがVDPVである⁸⁻¹⁰⁾。

(3) ポリオ根絶計画の新たなチャレンジ

VAPPやcVDPVの存在は、根絶計画にとって障壁となる。なぜなら、OPVを使い続ける限りは、変異して病原性を復帰したワクチン由来ウイルスによる麻痺患者の発生が続くからである。VAPPはOPV開発当初からわかっていたことであるが、cVDPVが判明した際にはポリオ根絶に携わる関係者の多くが衝撃を受けた。

根絶の最終段階に差しかかり、2016年にOPVはそれまでの3価OPVから2価OPVへと世界的に切り替えが行われた。ポリオウイルスの3種類の血清型のうち、II型の野生株は1999年を最後に分離されていない(表3, 4)。一方、cVDPVではII型の分離頻度が近年最も高い(表5)。そこでWHOは、II型弱毒株を含まない2価OPVの採用を決めたわけである。しかし、最初から2価OPVで予防接種を受ける世代の者たちは、II型のポリオウイルスに対する免疫を付与されないことになる。WHOは2価OPVの使用と併せて、途上国を含む世界のあらゆる地域で、すべての子どもたちが最低1回は3価IPVの接種を受けることを勧告した。IPVはOPVに比べて高価であり、注射しなければならない。世界には、自前でIPVを確保できない国の方が圧倒的に多く、ポリオ根絶の最終段階においては、これまで以上に国際協調が必要となる。2016年に3価OPVから2価OPVへの切り替えが行われ、2017年はシリアで74例、コンゴ民主共和国で12例のII型cVDPVが報告されており(表3, 5)、今

後の経過に注意が必要である。

8. おわりに

代表的なワクチン予防可能疾患である天然痘とポリオについて、ワクチン開発の経緯、有効性と安全性の観点も含めた今日にいたるまでの使われ方について解説した。ワクチンは、重要な公衆衛生学的予防手段であるとともに、社会的な存在であることを十分認識したうえで、今後も適切な普及に努めたいと考える。

文献

- 1) 李啓充. アウトブレイク (5). 連載 続アメリカ医療の光と影 第189回. 週間医学界新聞 第2912号, 医学書院, 東京, 2011年1月17日.
- 2) 李啓充. アウトブレイク (3). 連載 続アメリカ医療の光と影 第187回. 週間医学界新聞 第2906号, 医学書院, 東京, 2010年11月29日.
- 3) Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Development of the global smallpox eradication programme, 1958-1966. In: Smallpox and its Eradication. WHO, Geneva, 1988; pp. 365-419.
- 4) Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. The intensified smallpox eradication programme, 1967-1980. In: Smallpox and its Eradication. WHO, Geneva, 1988; pp. 421-538.
- 5) WHO. Global Polio Eradication Initiative. 2018年1月5日アクセス. <http://polioeradication.org/>
- 6) 中野貴司. ポリオワクチン. 化学療法の領域 2013; 29: 219-227.
- 7) 上田 哲. 根絶. 社会思想社, 東京, 1967. 《全文公開 URL: <http://www.geocities.jp/hokukaido/konzetu/e-mokuji.htm>》
- 8) 国立感染症研究所: ポリオウイルス感染症の実験室診断マニュアル. <http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/polio.pdf>
- 9) WHO: Polio laboratory manual 4th edition, 2004. WHO/IVB/04.10 http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_04.10.pdf
- 10) WHO: 16th Informal Consultation of The Global Polio Laboratory Network 22-23, September 2010, Geneva, Switzerland, WHO/HQ http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/GPLN_publicati

教育セミナー 2

迅速診断を元にした外来診療医による オンライン・インフルエンザ流行調査 “ML インフルエンザ流行前線情報データベース”の運用について

西藤 成雄

西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック

On-line Influenza epidemic survey by Outpatient clinicians based on rapid diagnosis
with operation of “ML Influenza epidemic front line information database”

Naruo Saito

Saito clinic for Asthma and Allergy children

要旨

感染症対策は、その発生を早期に把握し、流行の拡大を最小限に抑えることが重要である。国内でのインフルエンザ流行を迅速に把握するために、全国の有志医師がインフルエンザ症例を報告し、Web サイトで流行状況を共有する“ML インフルエンザ流行前線情報データベース”は、インターネットを利用した感染症情報収集の先駆けとして、2000年より運用を開始した。ML-fluの機能と運用状況、17年間のインフルエンザ流行状況の変化を概説するとともに、感染症対策におけるインターネット利用の今後を展望する。

■ “ML インフルエンザ流行前線情報データベース” 開発の背景

ML インフルエンザ流行前線情報データベース (ML-flu) は、小児科医が多く参加するメーリングリスト (ML) で有志 (協力医師) を募り、インフルエンザ (flu) の迅速診断を行った症例をインターネット (INET) のデータベース (DB) に自主的に報告することで、リアルタイムに日本全国および各地の流行を知らせ合うプロジェクトである。2000年に開始以来、これまで17シーズン継続して運用してきた。

ML-flu 発足には概ね2つの背景があった。一つは、国立感染症研究所が提供する感染症発生動向調査週報 (IDWR) は2～3週間のタイムラグがあり、fluのように流行の立ち上がりの早い感染症では、臨床現場での対応の遅れが生じる問題があった。もう一つは、2000年頃には迅速診断キットが相次いで発売されるとともに、Amantadine等のflu治療薬が発売されるなどflu診療の大きな転換期にあった。

当時、国立感染症研究所の砂川富正先生が、迅速診断キットで診断されたflu症例をMLで報告することでリアルタイムに流行状況を周知するアイデアを提案し、日本小児科電

子メールカンファレンス (JPMLC)、小児科フリートークメーリングリスト (Ped-ft) など、小児科医が多く参加するMLで有志を募った。

その提案を知った私は、この情報の収集・集計に特化したINETのDBを試作し、砂川富正先生にそれを紹介した。利便性・迅速性を大いに評価してもらい、DBへの症例登録に手法が変更され、2000年冬季から運用を開始した。これがML-fluの始まりである。現在は厚生労働研究班「新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメント」(班長: 松井珠乃・国立感染研究所) の中で実施している。ML-fluは、以下のURLに存在する。

◇ ML インフルエンザ流行前線情報データベース
<http://ml-flu.children.jp>

■ ML-fluの機能とサービス

ML-fluの報告項目は、都道府県・市町村、発症日、性別、年齢などの一般的なサーベイランスを踏襲する他に、使用した診断キットと判定結果、ウイルス分離もしくはPCRの結果、治療薬剤などがある。これに加えて重症(特異)例の場合は、追記ページで紹介先医療機関、行われた治療、転帰、後遺症もしくは死亡の原因なども記入する。実際の入力手順は、まずWebサイトの症例登録ページで都道府県を選び、フォーム入力ページに各報告項目を入力後に一般症例か重症例かを選択し、重症例の場合は追加項目を入力する。流行時期には1日に多くの患者が受診するため、報告には時間と労力を要するが、詳細な情報が集まることで有益な分析が実現した。

全国の有志医師から報告された症例の集計・分析結果はWebサイト上でリアルタイムに提供される(図1)。トップページには日本地図を配置し、報告数に応じた背景色表示により

各都道府県別の流行状況を視覚化しているほか、毎日の報告数、タイプ別（A/B型）の報告数と割合の推移をグラフ表示している。都道府県別・市町村別の集計・分析も可能であり、全国集計と同様に報告数の推移、タイプ別推移と割合などを時系列グラフで見ることができる。また、報告症例の経時的年齢分布、治療薬剤、ワクチン接種歴など、集積されたデータを多岐にわたる分析ページを準備している。

例えば、新型fluが流行した2009-2010シーズンにおける年齢分布を見ると、流行当初は10～14歳の占める割合が多かったが、次第に5～9歳へ、そして0～4歳へと流行が低年齢化していることが判明した（図2）。また、2007-2008シーズンはオセルタミビルによる異常行動が話題になったが、治療薬剤の変化を見ると、途中からザナミビルが急増していることから医師が処方薬を切り替えたことが分かる（図3）。このデータから報道によって処方行動が変わることを明らかにすることができた。

さらに有志医師を対象にパスワードを設定し「MyData」と

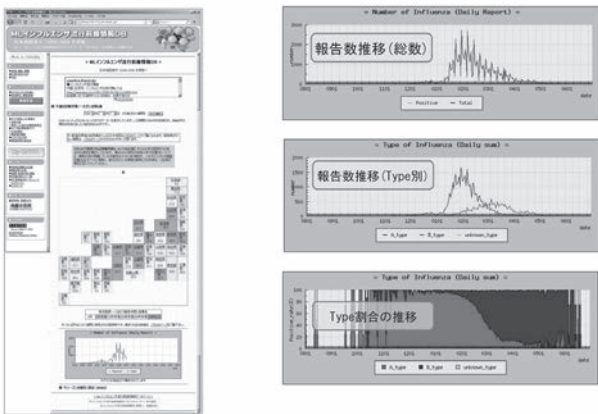


図1. ML-flu

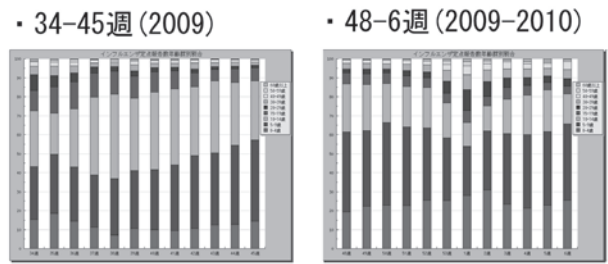
いうサービスを提供している。自施設の報告数推移やタイプ別の割合、男女比などWeb上で表示され、データをExcel形式でダウンロードが可能である。各施設の毎シーズンの報告初日から最終日から、fluの患者さんが最多となる週数や患者数の中間週など、来院予測機能も実装している。

他にML-fluに登録された症例の日・週集計を記述したメールの自動配信も行っている。非流行期ではfluの報告はほとんどない。それでは配信されたメールに誰も関心を示さないで、管理者のコメントやfluや感染症話題を「ニュースピックス」として毎日作成しメールに埋め込み、絶えずML-fluからのメールに関心を絶やさないように工夫している。

■ ML-fluの運用状況

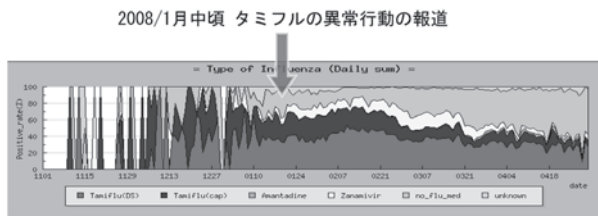
ML-fluは有志医師による自主報告で成り立っているため、有志医師の数の確保とともに、自主報告が実際の感染症の流行を反映しているかの検証も必要である。

表1はシーズン毎の有志医師数や報告数を示した。MLでの協力依頼に応じた有志医師は、プロジェクト開始の2000



流行当初は、10-14歳（緑）の占める割合が多かったが、次第に5-9歳（茶）へ、そして0-4歳（淡青）に移る。

図2. 報告症例の経時的年齢変化



- ・ 2007年1月中頃、「Oseltamivir」の異常行動に関する報道があり、それ以降「Zanamivir」の処方割合が増える。
- ・ 2月の中頃まではインフルエンザ治療薬を80%以上処方されていたが、流行の後半になるに連れて、無処方が増える。

図3. 報道と処方変化

表1. 情報提供医師数と報告数

シーズン	有志医師数	報告件数	平均報告数	1日最多報告数	最多報告日
2000-01	278	8581	30.9	347	2001/03/12
2001-02	283	20182	71.3	496	2002/02/04
2002-03	286	38209	135.0	1099	2003/01/21
2003-04	337	29737	104.0	1499	2004/02/02
2004-05	332	64581	191.6	2583	2005/02/21
2005-06	340	49833	139.2	2101	2006/01/30
2006-07	386	61200	158.5	1992	2007/03/19
2007-08	385	40304	104.7	1491	2008/01/28
2008-09	403	73734	182.5	2142	2009/01/26
2009-10	385	87882	228.3	2186	2009/11/24
2010-11	297	35415	119.2	1711	2011/01/24
2011-12	285	75279	264.1	2712	2012/01/30
2012-13	249	42077	169.0	1634	2013/01/28
2013-14	227	52976	233.4	1442	2014/02/03
2014-15	207	45717	219.7	1726	2015/01/19
2015-16	207	50345	243.2	1683	2016/02/08
2016-17	183	40154	219.4	1586	2017/01/30

(2017/6/28 21:00頃集計)

年は278名であった。この頃から新型flu発生が懸念されるようになり、SARSやH5N1型fluなど、世界的流行が懸念される感染症の報道も重なった。診療現場の感染症への関心が高まったためか、2009年の新型flu発生年には有志医師が400名に達した。

それ以降、有志医師数は減ってきたが、1人当たりの報告数は、2009年の192件から2016年は250件に増加している。受診患者が相当多い医療機関が報告を続けている事になる。これは世間の関心が過ぎ去った後も、感染症にも強い関心をもつ臨床医が、引き続きプロジェクトに協力して下さると受け止めている。

図4は、2016-2017シーズンにおけるIDWRとML-fluの報告数推移の比較である。左の図は週別の報告数推移であり、棒グラフがML-flu、折れ線グラフがIDWRを示している。右の図は両者の報告件数の散布図で、同年の線形近似式の決定係数は0.98で大変高い相関を示している。表2にプロジェクトの開始から昨シーズンまで決定係数を示した。0.8125から0.9979と、IDWRの報告数とML-fluは極めて高い相

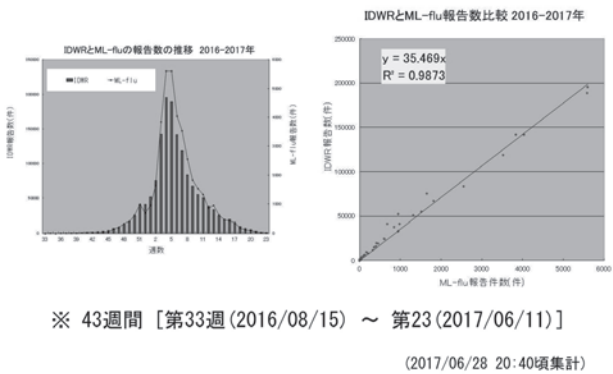
関が得られた。ML-fluの運営は有志医師の自発的は報告の集計であるが、実際のfluの流行をよく反映し、なおかつリアルタイムで把握できるWebプロジェクトであると考えている。

■ ML-flu から見た近年のインフルエンザの流行状況の変化

新型インフルエンザ(A/H1N1pdm)の発生時に、ML-fluに集積された症例からその臨床症状や重症度の評価を試みた。

重症度の評価は、SARSの発生した2002年から準備した入力ページが役立った。SARSの国内流入に備え、fluが疑われるが迅速診断で陰性であったり、flu治療薬が無効の重症例、そして海外渡航歴などの特異例を、重症特異例として報告し、詳細を尋ねる手順を設けていた。この項目がA/H1N1pdm発生時に真価を発揮した。

図5にA/H1N1pdm発生前後の、報告数と重症例報告の推移を示す。発生後明らかに重症例が増えている。表3は総報告数に対する重症例の割合を示す。2009年は2008年に対して9倍増加し、翌シーズン以降は徐々に減少した。



※ 43週間 [第33週(2016/08/15) ~ 第23(2017/06/11)]

(2017/06/28 20:40頃集計)

図4. IDWR と ML-flu の報告数推移の比較

表2. IDWR と ML-flu の報告数の比較

運用年	近似式	決定係数(R ²)
2000-01	Y = 34.280X	0.9384
2001-02	Y = 31.797X	0.8125
2002-03	Y = 33.402X	0.9935
2003-04	Y = 25.282X	0.9893
2004-05	Y = 22.879X	0.9903
2005-06	Y = 21.124X	0.9894
2006-07	Y = 18.831X	0.9956
2007-08	Y = 15.117X	0.9046
2008-09	Y = 18.212X	0.9946
2009-10	Y = 22.084X	0.9934
2010-11	Y = 22.852X	0.9940
2011-12	Y = 20.038X	0.9960
2012-13	Y = 27.788X	0.8654
2013-14	Y = 28.081X	0.9979
2014-15	Y = 29.869X	0.9693
2015-16	Y = 31.011X	0.9974
2016-2017	Y = 35.469X	0.9873

集計日時 2017/06/28 20:40

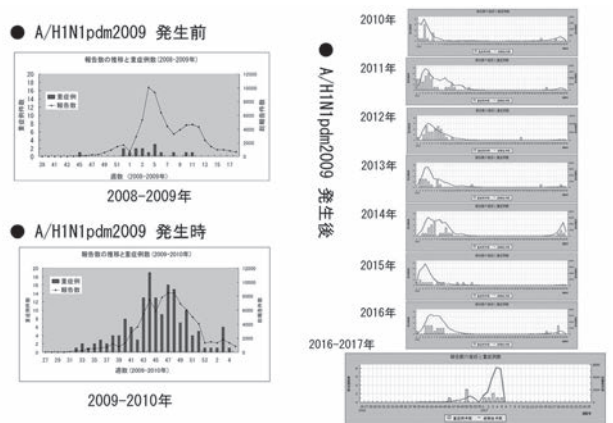


図5. ML-Flu の報告数と重症 [特異] 例の件数の推移

表3. 報告数に対する重症(特異)例の割合

集計期間	報告数	重症(特異)例の割合	AH1pdm09	AH3型	AH1型	B型
2008-09年 第39-18週	72760	16 0.22	0.0%	35.0%	52.2%	12.7%
2009-10年 第27-05週	86250	157 1.82	99.3%	0.6%	0.1%	0.0%
2010-11年 第31-05週	35415	29 0.82	80.2%	16.2%	0.0%	3.6%
2011-12年 第31-05週	29734	12 0.40	0.3%	88.4%	0.0%	11.3%
2012-13年 第35-08週	30360	13 0.43	1.5%	88.5%	0.0%	9.9%
2013-14年 第32-06週	52976	23 0.43	50.0%	23.2%	0.0%	26.9%
2014-15年 第33-04週	28437	9 0.32	1.1%	96.1%	0.0%	2.8%
2015-16年 第32-02週	11269	7 0.62	46.5%	25.4%	0.0%	28.1%
2016-17年 第33-01週	21044	10 0.48	5.8%	90.6%	0.0%	2.5%

検出される亜型の割合と重症[特異]例の頻度

集計: 2017.02.05 22:15

臨床症状の評価は、入力フォームのコメント欄の記述から、呼吸器症状ならば”肺炎”, ”呼吸困難”などを、神経症状ならば”けいれん”, ”意識障害”などをキーワードとして、それを含む症例を抽出した。

神経学的症状は2008年から2010年は、報告1,000例に対する発生頻度は1.0前後であり変化はないが、呼吸器症状は2008年の0.35に対して2009年は1.37と増え、その後徐々に減少している(表4)。

こうした変化は、流行を繰り返す毎に人類が免疫を獲得したり、またはfluの人間への親和性の変化により、もたらされていると考えている。

このようにML-fluの運用は、流行の規模だけではなく、重症度や臨床症状も評価することもできた。オンラインによる症例報告にて、振る舞いが不明のウイルスの臨床症状を明らかにするには、選択肢などの定型化された情報よりも、記述された文字情報の提供が有益であるという感触を得た。

■ オンラインサーベイランスの展望

◎他の感染症・プロジェクトへ、ローカルサーベイランス・アプリとの連携

オンラインの情報収集の有益性を生かしてML-fluは「RSウイルスオンラインサーベイ+hMPV」「麻疹発症データベース」「百日咳発生データベース」などの感染症の迅速な情報収集のプロジェクトに転用されていった。また感染症のみならず「川崎病迅速報告システム」「全国公立学校禁煙マップ」などプロジェクトにも応用された。

そして当初からfluのローカルサーベイランスともデータ連携も行っていた。システム構造を広く公開していたことから、ローカルサーベイランスでも参考にされる事があり、項目などデータ構造が類似しておりデータ連携に難がなかった。石川県の「石川県インフルエンザ情報システム」とは秀逸な連携実現しており、同県の流行情報はML-fluにも反映される。そのためかML-fluにおける有志医師数は石川県が全国で最多

で人数も維持されている。

ML-fluはXMLによるDB情報の書き出しも実装している。これを利用してfluの流行情報を発信する各種Webサイトやスマートフォン・アプリが登場した。今後、感染症の情報交換規約(infection-XML)を使ったローカルサーベイランスとの連携構想が実現すれば、各都道府県のデータを1カ所に集めて迅速に公開することもできる。

◎ネットに溢れる情報からのサーベイランス

ツイッター上のつぶやき(ツイート)から流行を調査する新たなプロジェクト“ツイートフル(Tweet flu)”を2011年に立ち上げた(図6)。fluの流行を示唆するキーワードとして、「インフル」「学級閉鎖」「タミフル」「リレンザ」などを設定し、ツイートされた総数を集計しWebサイトで公開している。キーワードとIDWRの相関を取ると「インフル」だけではワクチン接種に関するキーワードが混在しており、実際の流行を反映しないことが分かった。「タミフル」「リレンザ」などの治療薬の出現とfluの流行の相関が強い事が明らかになった(表5)。このようにINETに流れる文字情報が、流行状況を明らかにする手段になりうる事を突き止めた。

■最後にグローバル化を迎えた世紀に

世界のグローバル化はさらに進む。ML-fluの運営を続けた17年間は、SARS, A/H5N1, A/H1N1(pdm09), A/H7N9, MERSなど、世界規模で対策が求められる感染症が度々発生した。fluの流行調査を目的に始まったプロジェクトであったが、新型fluやSARSなど新たな感染症が発生する度に、また重症度も臨床症状そして社会への影響力などがまだ不明のままにシステムの変更を余儀なくされた。

「感染症は、世界を越え、歴史を越え、種を越え、やってくる」という名言をどこかで耳にした、まさに近年の感染症を形容している。誰も予想していなかった感染症が次々に現れ、それ

表4. 呼吸器・神経学的症状のある症例件数の推移

運用期間	報告総数	神経症状件数		呼吸器症状件数		検出された型・亜型の割合			
		(1000人に対し)	(1000人に対して)	(1000人に対し)	(1000人に対して)	AH10009	AP6亜型	AH1亜型	B型
2008-2009年	74028	86 (1.16)	26 (0.35)	0.0%	35.0%	52.2%	12.7%		
2009-2010年	89364	90 (0.96)	122 (0.74)	99.3%	0.6%	0.1%	0.0%		
2010-2011年	59545	57 (0.81)	44 (0.48)	80.2%	16.2%	0.0%	3.6%		
2011-2012年	75313	46 (0.61)	35 (0.46)	0.3%	88.4%	0.0%	11.3%		
2012-2013年	42172	41 (0.97)	17 (0.40)	1.5%	88.5%	0.0%	9.9%		
2013-2014年	52976	29 (0.55)	29 (0.55)	50.0%	23.2%	0.0%	26.9%		
2014-2015年	45506	18 (0.40)	9 (0.20)	1.1%	96.1%	0.0%	2.8%		
2015-2016年	50337	29 (0.58)	16 (0.32)	46.5%	25.4%	0.0%	28.1%		
2016-2017年	21044	14 (0.67)	8 (0.38)	5.8%	90.6%	0.0%	2.5%		

※ ML-fluの集計は2017.2.5に行った。型・亜型の割合は2017.2.3に感染研から公開された情報を元に算出
呼吸器症状は「肺炎」「呼吸困難」、神経症状は「痙攣」「けいれん」「ケレン」「意識障害」などのKeywordが、備忘欄などに含まれている症例を集計した。

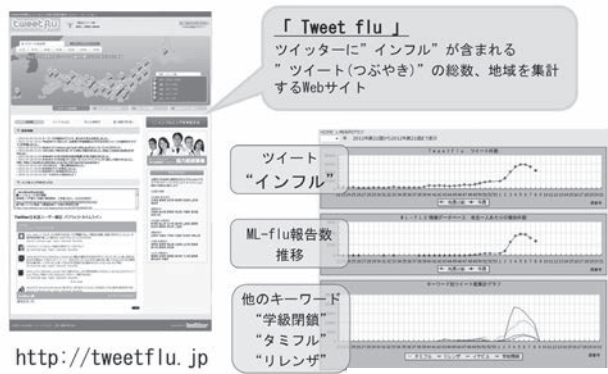


図6. “ツイート・フル(Tweet flu)”

はあっという間に国境を越えてやって来る危機にさらされる。

地域で流行が認められてからサーベイランスを始めても、診療現場では目の前の患者の対応で追われ、にわかには情報提供には意識が向かない事もあり得る。それを回避するために、グローバルで長期間続けられるリアルタイム・モニタリングのシステム実現が喫緊の課題であろう。

感染症の早期探査や拡大防止には、発熱、下痢、嘔吐など症状や重症度に関する情報を収集する「症候群サーベイ

ランス」が実現が望ましい。ML-flu では定量性だけで無く臨床症状の評価にも実績があり、それを種々の感染症の発生や流行を早期に探知し、流行拡大を阻止するための手段として役立てたいと考えている。

最後に、ML-flu プロジェクト開始から17年、多くの関係者の支援と協力に感謝するとともに、さらなる発展のために、1人でも多くの有志医師の参加を期待している（図7）。

表5. 各 keyword の件数と線形近似式，決定係数

Keyword	件数	割合	線形近似式	決定係数 (R ²)
インフル	496035	68.5%	$y = 3.5091x - 42333$	0.5416
学級閉鎖	95939	13.2%	$y = 9.0192x - 5859.6$	0.9564
タミフル	65320	9.0%	$y = 15.499x - 11989$	0.9786
リレンザ	20247	2.8%	$y = 40.142x - 3670.2$	0.9883
イナビル	12955	1.8%	$y = 60.662x - 2550.3$	0.9569
すべてのKeyword	724664	100.0%	$y = 2.3873x - 38491$	0.8688

Keyword “リレンザ” が、最も IDWR との相関が高い。



- 日本一(世界一?)早い、流行情報システムは、全国の自主的に報告してくださる先生方に依存しています。

有志医師を
絶えず募集しております。
協力していただける先生は
ご連絡下さい。

連絡先：

doctor@children.or.jp
ドクター・チルドレン

パネル展示しております！

図7. ML-flu プロジェクトのお願い

教育セミナー3

小児と亜鉛欠乏
— 亜鉛欠乏を見逃さないために —

児玉 浩子

帝京平成大学 健康メディカル学部 健康栄養学科

Zinc deficiency of Children – How to find zinc deficiency –

Hiroko Kodama

Teikyo Heisei University Department of Health and Dietetics

人での亜鉛欠乏症は、1961年にPrasadらが、低身長、2次性徴未熟、貧血、肝脾腫、土食症の11名のイラン人男性を発表したのが初めてで¹⁾ (図1)、亜鉛投与で著明な症状の改善も報告している²⁾。1974年にNational Academy Sciencesが亜鉛は必須ミネラルであることを発表した。この間およびその後、亜鉛トランスポーターの発見や亜鉛欠乏症の病因・症状・病態解析が進んでいる。発展途上国を始め、世界的には亜鉛欠乏状態の人は約20億人いると言われている。わが国でも亜鉛欠乏は決して稀ではない。日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会は2016年に「亜鉛欠乏症の診療指針」を報告した。その後、本指針は改訂され、

日本臨床栄養学会編集の「亜鉛欠乏の診療指針2018」として発表され³⁾、日本臨床栄養学会のホームページにも掲載されている。ここでは「亜鉛欠乏症の診療指針2018」の概要と、特に小児での亜鉛欠乏について紹介する。

1. 亜鉛とは

人にとって必要不可欠な微量ミネラルで、1日推奨量はわずか成人男性で10mg、成人女性で8mgで、小児では性別年齢別の推奨量が示されている⁴⁾ (表1)。腸管での吸収率は約30%で、同時に摂取する食品などにより吸収率は変わる。亜鉛が多く存在する臓器は、筋肉、骨、皮膚、毛髪、

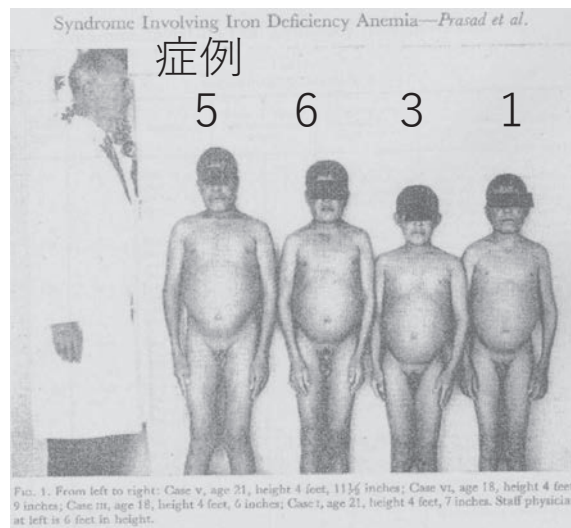


図1.

全例、鉄欠乏性貧血、肝脾腫、性腺機能不全 (Pubic Hair Tanner stage I)、低身長、土食症、全身倦怠感、血清アルカリホスファターゼ低値、骨年齢遅延が認められた。身長は、症例1は135cm、症例3は133cm、症例5は150cm、症例6は143cm。全例食事は小麦パンと豆、少量のミルクであった (Parasad AS¹⁾ より引用)。

肝臓で、亜鉛濃度が高い臓器は味蕾、前立腺、精巣などである。吸収された亜鉛は体内で利用され、主に膀胱から便に排泄される。尿からも一部は排泄される。体内では300以上の酵素、例えばDNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、アルカリホスファターゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ、アルコール脱水素酵素（ADH）、乳酸脱水素酵素（LDH）、アルドラーゼ等の酵素の構造形成や活性に不可欠である。

細胞内亜鉛濃度は恒常性が保たれており、恒常性を保つために2種類の亜鉛トランスポーターが働いている（図2）。ZIPは細胞外から細胞質（サイトソル）への亜鉛の取り込みおよび細胞小器官からサイトソルへの亜鉛輸送を司っており、14種類のサブタイプが存在する。反対にZnTはサイトソルから細胞外への亜鉛分泌およびサイトソルから細胞小器官への亜鉛輸送を司っており、9種類のサブタイプが存在する。

2. 亜鉛欠乏症の要因

わが国でも亜鉛欠乏は決して稀ではない。亜鉛欠乏症の要因を表2に示す。要因は大きく分類して、亜鉛の摂取不足、吸収不全、需要増大、排泄増加に分類される。低出生体

重児、妊娠、高齢者は亜鉛欠乏になりやすい。また、慢性肝障害、慢性腎臓病、糖尿病、炎症性腸疾患等の疾患やキレート作用のある薬剤の長期使用も亜鉛欠乏になる。要因には年齢的特徴があり、乳児では摂取量不足、吸収障害が主で、高齢者では、慢性疾患や長期薬剤が要因になる。主な要因の機序を簡単に記載する。

先天性腸性肢端皮膚炎はZIP4遺伝子異常症で、腸管での亜鉛の吸収が障害されている非常にまれな疾患である。低亜鉛母乳授乳による乳児の亜鉛欠乏症は、母親のZnT2遺伝子異常で母親の乳腺細胞から乳汁への亜鉛分泌が障害されており、母乳中の亜鉛濃度が著明に低い。そのような母乳を授乳している乳児は亜鉛欠乏になる⁵⁾。早産児・低出生体重児は体重が急激に増える乳児期に亜鉛欠乏になりやすい。特に母乳栄養児は亜鉛欠乏になりやすい。母乳の亜鉛濃度は初乳で高いが、成乳になるにつれて減少し、乳児用調製粉乳に比べて明らかに少ないことによる（母乳成乳145μg/dL⁴⁾、乳児用調製粉乳350～400μg/dL）。高齢者も亜鉛欠乏になりやすい。食事量の減少、肉類摂取の減少、慢性疾患の増加、薬剤使用の増加などによる。妊婦は胎児

表1. 亜鉛の1日摂取推奨量と耐容上限量

	男性		女性	
	推奨量	耐容上限量	推奨量	耐容上限量
0～5（月）	2★	—	2★	—
6～11（月）	3★	—	3★	—
1～2（歳）	3	—	3	—
3～5（歳）	4	—	4	—
6～7（歳）	5	—	5	—
8～9（歳）	6	—	5	—
10～11（歳）	7	—	7	—
12～14（歳）	9	—	8	—
15～17（歳）	10	—	8	—
18～29（歳）	10	40	8	35
30～49（歳）	10	45	8	35
50～69（歳）	10	45	8	35
70以上	9	40	7	35
妊婦（付加量）			+2	—
授乳婦（付加量）			+3	—

★：目安量
 推奨量とは、その集団に属する者のうち殆ど不足する者がいない摂取量である。
 耐容上限量とは、その値以上を習慣的に摂取した場合、過剰摂取による健康被害が生じるリスクが存在する量である。
 厚生労働省「日本人の食事摂取基準2015年版」⁴⁾より引用改変

表2. 亜鉛欠乏症の要因

摂取不足
低亜鉛母乳栄養（乳児期早期に発症）
低亜鉛食：動物性蛋白の少ない食事（菜食主義者）
静脈栄養で亜鉛補充が不十分
低栄養
高齢者
吸収不全
先天性腸性肢端皮膚炎（乳児期早期に発症）
慢性肝障害（慢性肝炎、肝硬変）、炎症性腸疾患、短腸症候群
フィチン酸・食物繊維の摂取過剰（亜鉛吸収を阻害する）
需要増大
低出生体重児で母乳栄養（乳児期の体重増加が著しい時期に発症）
妊娠
排泄増加
キレート作用のある薬剤の長期服用、糖尿病、腎疾患、溶血性貧血、血液透析
その他
スポーツ

児玉浩子，板倉弘重，大森啓充，他³⁾より引用

発育のために亜鉛を始め栄養素の必要量が増大している。妊婦で貧血はよく見られるが、鉄剤投与で貧血が改善しない場合は、亜鉛欠乏を疑い血清亜鉛を測定する。

疾患に合併する亜鉛欠乏として、肝硬変患者では、亜鉛の吸収障害、尿中排泄の増加が指摘されている。血液中で亜鉛は主にアルブミンと結合しているが、肝硬変ではアルブミンが低下するので、アミノ酸結合亜鉛が増加する。アミノ酸

結合亜鉛は尿に排泄されるため、尿排泄亜鉛が増加する。糖尿病でも尿中亜鉛排泄が増加し、亜鉛欠乏になりやすい。慢性炎症性腸疾患では、亜鉛の吸収障害、摂取量減少、低アルブミン血症による尿中排泄増加により亜鉛欠乏になる。キレート作用のある薬剤の長期使用により亜鉛欠乏をきたす(表3)⁶⁾。キレート作用とは金属を結合させる作用で、体内で亜鉛と結合して尿中に排泄させると言われている。

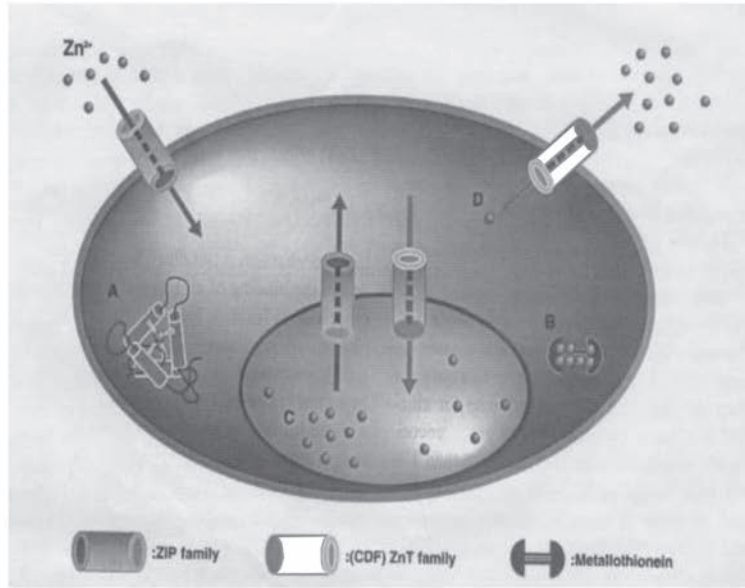


図2.

亜鉛トランスポーターの模式図。ZIPファミリーは亜鉛の細胞内への取り込みを司っている。腸管粘膜に発現しているZIP4遺伝子の異常が先天性腸性肢端皮膚炎を発症するZnTファミリーは細胞外への亜鉛の分泌を司っている。母親の乳腺細胞に発現しているZnT2遺伝子の異常が低亜鉛母乳の原因になる。

表3. キレート作用のある薬剤の長期服用：下記主な薬剤

薬 剤	適 応 症	味覚障害の頻度など
D-ペニシラミン	関節リウマチ、Wilson病	25~30%
L-ドーパ	パーキンソン病	4.5~22%
炭酸リチウム	うつ病	23%、バター、セロリの味変化
インドメタシン	関節リウマチ	2~19%、表現できない味
イミبران	うつ病	13~17%、いやな味
酢酸フルラゼパン	不眠、神経症	2~7%、苦味、金属味
ヒグアニド	糖尿病	3%、金属味
メチマゾール、チオウラシル	甲状腺機能亢進症	
アロプリノール	痛風	金属味
アザチオプリン	自己免疫疾患	
カルバマゼピン	てんかん	

富田寛：薬剤性味覚障害、富田寛(著)、味覚障害の全貌、診断と治療社、2011 p316-45より引用改変

富田寛¹⁰⁾より引用

3. 症状および亜鉛欠乏の診断指針

亜鉛が欠乏すると亜鉛酵素の活性が低下し、様々な症状が発症する。障害されやすい臓器は、蛋白代謝が盛んな臓器や亜鉛濃度が高い臓器である。

亜鉛欠乏症の診断基準を表4に示す。診断基準の1. に亜鉛欠乏症の症状が記載されている。欠乏症患者ではこれ

ら症状がすべて出現するのではなく、年齢や病態などにより症状出現の特徴がある。乳幼児では、皮膚炎(図3)⁷⁾、体重増加不良、成長障害が主たる症状の場合が多く、小児では低身長(成長障害)、成人では味覚異常、性腺機能不全、褥瘡、易感染性などが主たる症状の場合が多い。

アルカリホスファターゼは亜鉛酵素で、亜鉛欠乏で血清値

表4. 亜鉛欠乏の診断指針

1. 下記の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす	
1) 臨床症状・所見	皮膚炎, 口内炎, 脱毛症, 褥瘡(難治性), 食欲低下, 発育障害(小児で体重増加不良, 低身長), 性腺機能不全, 易感染性, 味覚障害, 貧血, 不妊症
2) 検査所見	血清アルカリホスファターゼ(ALP) 低値
注: 肝疾患, 骨粗しょう症, 慢性腎不全, 糖尿病, うっ血性心不全などでは亜鉛欠乏であっても低値を示さないことがある。	
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される	
3. 血清亜鉛値	3-1:60 μ g/dL 未満: 亜鉛欠乏症 3-2:60 ~ 80 μ g/dL 未満: 潜在性亜鉛欠乏
血清亜鉛は, 早朝空腹時に測定することが望ましい	
4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する	
Definite(確定診断): 上記項目の1, 2, 3-1, 4をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する。 上記項目の1, 2, 3-2, 4をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏と診断する Probable: 亜鉛補充前に1, 2, 3. を満たすもの, 亜鉛補充の適応になる。	

児玉浩子他³⁾より引用



図3.

亜鉛欠乏症乳児の皮膚炎. 口周囲, 頸部, 爪周囲, 陰部に強い紅斑を認める。痂皮, びらん, 膿疱, 小水疱を随伴している。血清亜鉛値 11 μ g/dL, ALP 値 246 IU/dL (基準 600), 母乳亜鉛濃度 0.02mg/dL (基準 0.2mg/dL) と母親の母乳亜鉛濃度は著明に低値であった (稲毛康司⁷⁾より引用)。

が低値になる。ただし、血清アルカリホスファターゼは年齢により基準値が異なるので、同年齢の基準値と比較する必要がある。

血清亜鉛値の基準は80～130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で、60～80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を潜在性亜鉛欠乏、60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を亜鉛欠乏症と判断する³⁾。採血は空腹で午前中に行うのが望ましい。食後や午後では、早朝空腹時に比べて10～20%低くなると言われている。また、溶血血清では値が高くなる。赤血球に高濃度に亜鉛が存在するためである。

亜鉛欠乏症の治療

血清亜鉛値が低値の場合、亜鉛含有量が多い食品を積極的に摂取するように推奨する(表5)。また、亜鉛欠乏をきたしやすい要因の人にも亜鉛欠乏の予防のために、これら

食品を勧めるのが良い。しかし、食事からの亜鉛摂取で血清亜鉛値が十分改善しない場合は、亜鉛補充療法が必要になる。表6に亜鉛欠乏症の治療指針を示す。亜鉛投与が効果的であった報告をいくつか紹介する(図4,5表7,8)

亜鉛投与の有害事象として、嘔気・嘔吐、腹痛などの消化器症状、血清アミラーゼ(アミラーゼ、リパーゼ)の上昇、銅欠乏による貧血、白血球減少、神経障害、鉄欠乏による貧血が報告されている。アミラーゼの上昇は全く無症状で、経過観察だけで良いとされている。銅欠乏は、亜鉛投与により銅の腸管での吸収抑制が起こるためである。したがって、亜鉛投与中は、定期的に(数ヶ月に1回程度)血清亜鉛、血清銅、ヘモグロビン、赤血球・白血球数を調べる。血清亜鉛値が250 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上、血清銅値が20～30 $\mu\text{g}/\text{d}$ 以下の場合は、亜鉛投与量の減量または中止などを検討する³⁾。

表5. 亜鉛含有量の多い食品

食品名	亜鉛含有量 (mg/100g)	大人1食分のおおよその量	
		単位(重量)	亜鉛含有量(mg)
牡蠣	13.2	5粒(60g)	7.9
豚レバー	6.9	1食分(70g)	4.8
牛肩ロース(赤肉, 生)	5.6	1食分(70g)	3.9
牛肩肉(赤肉, 生)	5.7	1食分(70g)	4.0
牛もも肉(生)	4.0	1食分(70g)	2.8
牛レバー	3.8	1食分(70g)	2.7
鶏レバー	3.3	1食分(70g)	2.3
牛ばら肉	3.0	1食分(70g)	2.1
ほたて貝(生)	2.7	3個(60g)	1.6
めし(玄米)	0.8	茶碗1杯(150g)	1.2
うなぎ	1.4	1/2尾(80g)	1.1
めし(精白米)	0.6	茶碗1杯(150g)	0.9
豆腐(木綿)	0.6	半丁(150g)	0.9
たらこ	3.1	1/2腹(25g)	0.8
カシューナッツ(フライ)	5.4	10粒(15g)	0.8
納豆(糸引き)	1.9	1パック(40g)	0.8
煮干し	7.2	5尾(10g)	0.7
アーモンド(フライ)	4.4	10粒(15g)	0.7
卵黄	4.2	1個(16g)	0.7
そば(ゆで)	0.4	ざるそば1枚(180g)	0.7
プロセスチーズ	3.2	1切れ(20g)	0.6

日本食品標準成分表2015年版(七訂)¹⁶⁾より計算

児玉浩子¹²⁷⁾より引用改変

日本食品標準成分表2015年版(七訂)⁸⁾より引用
児玉浩子他³⁾より引用

表6. 亜鉛欠乏の治療指針

亜鉛欠乏の治療指針

亜鉛として成人50～100mg/日，小児1～3mg/kg/日または体重20kg未満で25mg/日，体重20kg以上で50mg/日を分2で食後に経口投与する．症状や血清亜鉛値を参考に投与量を増減する．

慢性肝疾患，糖尿病，慢性炎症性腸疾患，腎不全では，しばしば血清亜鉛値が低値である．血清亜鉛値が低い場合，亜鉛投与により基礎疾患の所見・症状が改善することがある．したがって，これら疾患では，亜鉛欠乏症状が認められなくても，亜鉛補充を考慮してもよい．

亜鉛投与による有害事象として，消化器症状(嘔気，腹痛)，血清酵素(アミラーゼ，リパーゼ)上昇，銅欠乏による貧血・白血球減少，鉄欠乏性貧血が報告されている．血清酵素上昇は特に問題がなく，経過観察でよい．亜鉛投与中は，定期的(数か月に1回程度)に血清亜鉛，銅，鉄を測定する．血清亜鉛値が250μg/dL以上になれば，減量する．また，銅欠乏や鉄欠乏が見られた場合は，亜鉛投与量の減量や中止，または銅や鉄の補充を行う．

児玉浩子他³⁾より引用



図4.

図3の乳児で，亜鉛投与のみにより，著明に改善した皮膚炎

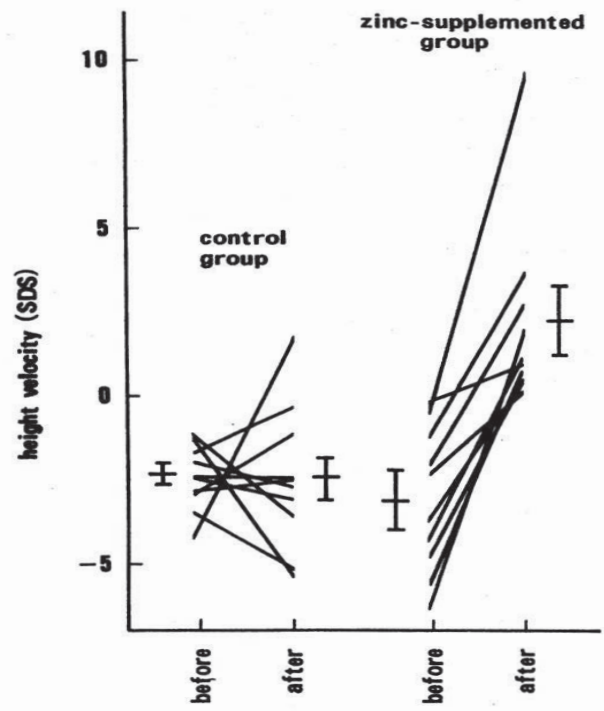


図5.

亜鉛欠乏症の低身長小児への亜鉛投与効果。亜鉛クリアランステストで亜鉛欠乏症と診断された低身長小児10例に硫酸亜鉛5mg/kg/日を6か月間投与した群(年齢5.6±1.2歳，骨年齢3.8±1.0歳)は身長伸びに著明な改善が見られる(右)。亜鉛投与無し群11例では6か月で身長伸びは変化がなかった(左)。(Nakamura T⁹⁾より引用)

表7. 味覚障害に対する亜鉛製剤の効果

	治癒 (%)	有効 (%)	無効 (%)	改善率(治癒+有効) (%)
亜鉛欠乏性 64例	67.2	28.1	4.7	95.3
特発性 56例	66.1	26.8	7.1	92.9
亜鉛欠乏合併 ★ 48例	56.3	29.1	14.6	85.4

★：全身疾患・口腔疾患，感冒後など他に主原因がある患者

富田寛¹⁰⁾より引用

表8. C型慢性肝疾患患者でのポラプレジンク（亜鉛として51mg/日）投与による血液生化学検査の変化

	投与前	6カ月間投与後	P-value
亜鉛	64±15	78±26	p=0.0156
AST(IU/L)	92±33	63±23	p=0.0004
ALT(IU/L)	106±43	65±32	p=0.0002
Arb(g/dL)	3.6±0.6	3.6±0.7	N.S.
ChE(IU/L)	230±101	221±95	N.S.
T-Bil(mg/dL)	0.9±0.4	0.9±0.3	N.S.
ALP(U/L)	305±117	337±118	P=0.0020

注：すでに処方されている肝庇護剤やBBAA（分枝鎖アミノ酸）製剤および/
または利尿剤は変更せずに続行桶本尚志¹¹⁾より引用改変

引用文献

- 1) Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. Am J Med 1961; 31: 532-546.
- 2) Sandstead HH, Prasad AS, Schulet AR, et al. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. Am J Clin Nutr 1967; 20: 422-442.
- 3) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 他. 亜鉛欠乏症の診療指針 2018. 日本臨床栄養学会誌 2018; 40: 120-167.
- 4) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 2015年版 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html>
- 5) Itsumura N, Kibihara Y, Fukue K, et al. Novel mutations in SLC30A2 involved in the pathogenesis of transient neonatal zinc deficiency. Pediatr Res 2016; 80: 586-594.
- 6) 富田寛. 薬剤性味覚障害 味覚障害の全貌 富田寛(著), 診断と治療社 2011; pp. 316-345.
- 7) 稲毛康司. まれでない亜鉛欠乏—皮膚炎との鑑別. 小児内科 2012; 44: 131-134.
- 8) 文部科学省. 日本食品標準成分表 2015年版(7訂) http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365295.htm
- 9) Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to Moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplementation on linear growth velocity. J Pediatr 1993; 123: 65-69.
- 10) 富田寛. 薬剤性味覚障害 味覚障害の全貌 富田寛(著), 診断と治療社 2011; pp. 310.
- 11) 桶本尚志. C型慢性肝疾患患者における微量金属代謝について. 亜鉛栄養治療論文集(第1集), 近畿亜鉛栄養治療研究会(編), 金芳堂, 京都, 2013; pp. 106-115.

教育セミナー4

疫学によるインフルエンザワクチン有効性の考え方： より「正しい」評価を目指して

福島 若葉

大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
大阪市立大学大学院医学研究科 感染症科学研究センター

Epidemiological thinking for Influenza vaccine effectiveness: Striving for more appropriate evaluation

Wakaba Fukushima

Department of Public Health, Osaka City University Graduate School of Medicine
Research Center for Infectious Disease Sciences, Osaka City University Graduate School of Medicine

1. はじめに

感染症対策は、感染症の発生に必要な3要素の観点から、「感染源(病原体)対策」「感染経路対策」「感受性宿主対策」に大別される。このうち、感受性宿主対策の核をなすものがワクチン接種である。わが国のワクチン行政の最近の動向をみると、2013年4月の改正予防接種法施行を機に、定期接種(予防接種法に基づく接種で公費助成があり、海外のNational Immunization Program [NIP]に相当)に位置づけられるワクチンが増えており、いわゆる「ワクチンギャップ」、すなわち「他の先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ない」という状況が解消されつつある。

インフルエンザワクチンは、1948年に制定された予防接種法で12対象疾病の1つに指定されたことから、わが国で最も古くから使用されてきたワクチンの1つであるといえる。その使用実績に比例して、インフルエンザワクチン有効性研究の歴史もまた長く、毎年流行する身近な感染症ということもあり、ヒトを対象とした様々な研究が実施されてきた。一方で、その有効性、すなわち「効くか、効かないか」について、これほど長く議論されているワクチンも他にないだろう。最たる理由は、「現行のワクチンは、ウイルス学的あるいは免疫学的に“非常に効く”とはいえない」ためであることに異論はない。しかし、もう一つの理由として、「ワクチンの有効性評価には、原則としてどのような手法や原理を適用すべきか、有効率とはそもそも何を意味するか」という基本的な知識なく議論されていることも影響しているのではないだろうか。

インフルエンザワクチンに限らず、様々な研究手法から得られる「ワクチンの効果」をどのように解釈したらよいのか、あるいは、「ワクチンの効果」を評価するためにはどのような手法を用いればよいのか、迷うこともあるだろう。筆者の意見は、一見複雑に見える手法も、疫学(epidemiology)、すなわち「ヒト集団における健康事象を紐解く医学研究手法」の原理に照らし合わせればおのずと整理され、それぞれの研究結果から

「どこまでのことが言えるのか」が明快になるというものである。本稿では、筆者の専門であるインフルエンザワクチンを例に、ワクチンの有効性をより「正しく」評価するために必要な疫学の知識について概説する。

2. ワクチンの「効く・効かない」：どのように評価するか

インフルエンザに特化する前に、一般論として、「ワクチンの効果」を正しく評価するためにはどのような方法を用いるべきなのだろうか? 理論立てて考えるためには、**図1**に示す「疫学研究デザインとエビデンスレベル(研究から得られる結果の質)」を参照しながら進めると良い。

2.1 記述疫学

一番単純な方法は、「あるワクチンの導入によって、そのワクチンで予防可能な疾病の頻度が低下したか」を評価することである(**図2-A**)。疫学研究デザインでは、記述疫学(descriptive epidemiology)に相当する(**表1**)。最近では、Hib(ヘモフィルスインフルエンザ菌b型)ワクチンや水痘ワクチンが好事例であろう。各ワクチンが定期接種に位置づけられ、接種率が急激に上昇した後は、侵襲性Hib感染症が劇的に減少し、水痘については感染症サーベイランスで認められていた季節性流行が消失した。

しかし、このような「誰の目から見ても分かりやすい効果」がすべてのワクチンで認められるわけではない。仮に、疾病頻度が思うほど低下しなかった場合(**図2-B**)、ワクチンが効いていないと断言できるだろうか? ワクチン導入によって当該疾病に対する医療従事者の意識が高まり、より診断され報告されるようになっただけかもしれない。このように、記述疫学は、単独では結論を導くことができず、仮説設定のみにとどまる。その根幹にある限界点は、比較群がないこと、すなわち、「接種」と「非接種」を比較していないことにある。記述疫学で

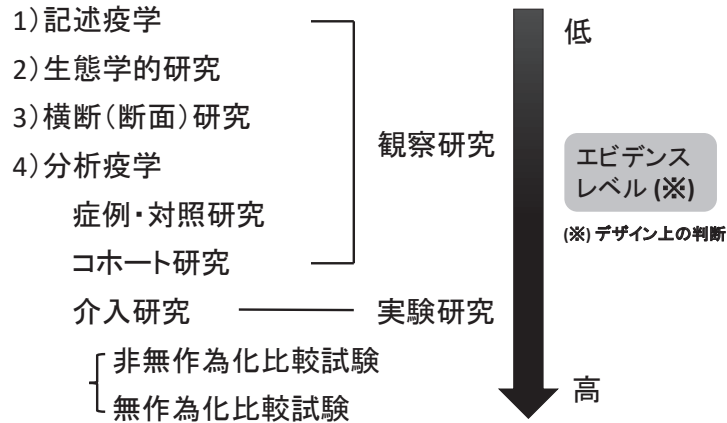


図1. 疫学研究デザインとエビデンスレベル
(福島若葉, 他. Pharma Medica 2015;33(11):47-51. より引用)

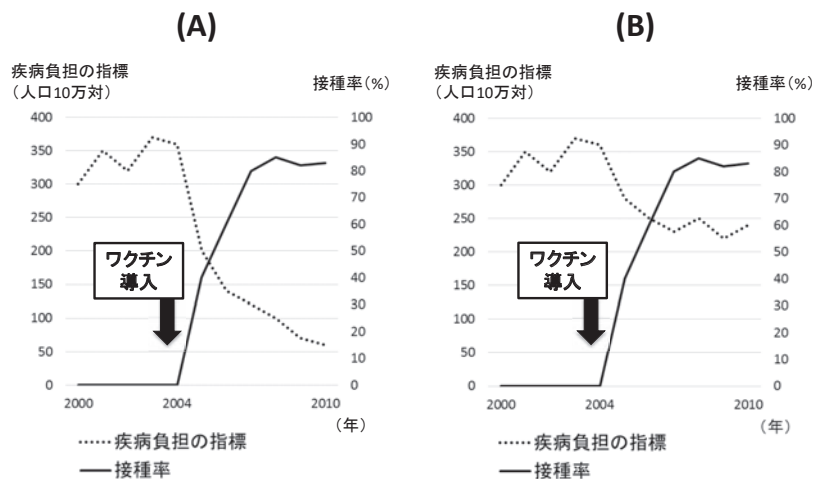


図2. 記述疫学研究の例
(福島若葉. 薬局 2016;67(3):389-394. より引用)

評価できるのは、「様々な要素が入り混じった上で、ワクチンが疾病負担に及ぼす正味のインパクト (net impact) はどの程度か」とどまると考えるべきである。

2.2 生態学的研究

接種状況の比較を行いながら簡便かつ安価に実施できるのが、「接種率の異なる集団やグループ（例：自治体）ごとに、疾病の頻度を比較する」といった手法であり、生態学的研究 (ecological study) と呼ばれる（表1）。あるワクチンの接種率が高い自治体と低い自治体で、そのワクチンがカバーする疾病の頻度が異なれば（図3-A）、ワクチンが効いていると考えやすいだろう。

では、先の自治体の例で、疾病頻度がほとんど変わらない場合（図3-B）、「ワクチンは効いていない」と解釈してよいだろうか？ここで注意すべきは、生態学的錯誤 (ecological fallacy) が生じている可能性である。生態学的研究では、「ワクチン接種」あるいは「疾病」の状況に関する確認を、個人単位では行わず、集団単位やグループ単位（先の例では自治体）で行う。各集団における「接種率」や「疾病頻度」など、集団単位で評価し平均化された数値を並べて何らかの相関関係を見出しても、その結果を個人に当てはめることができない（集団単位で評価した結果と、個人単位で評価した結果が異なる）という現象が起こりうる。従って、生態学的研究は仮説の設定には向いているが、仮説を検証することは

できない。

生態学的錯誤は、元々、がん疫学など、その原理と手法が古くから確立されてきた分野で指摘されたものである。現在は疫学の教科書レベルでも説明されている事項であるが、感染症分野ではまだまだ知名度が低いため、注意する必要がある。

2.3 横断（断面）研究

個人単位で「ワクチン接種」と「疾病」の状況を確認し、「接種」と「非接種」を比較する研究デザインのうち、最も短時間で実施できる。表1に示すように、ある集団を「一時点で1回だけ」調査するという点の特徴である。例えば、ある集

団を対象にアンケート調査を1回行い、「疾病の保有（発症）状況」と「ワクチン接種状況」に関する情報を個人単位で収集し、比較するような調査が該当する。注意すべきは、「一時点で1回だけ」行う調査であるため、要因と結果の時間性、すなわち「ワクチン接種後に疾病を発症した」という時間軸が必ずしも保証できないことである。

2.4 分析疫学：症例・対照研究、コホート研究、介入研究

上述の3手法は、デザインそのものが抱える限界点が大い。そのため、ワクチンの有効性評価には、よりエビデンスレベルの高い分析疫学（analytic epidemiology）、すなわ

表1. 疫学研究デザインの概要（1）：記述疫学，生態学的研究，横断（断面）研究

	記述疫学 (descriptive epidemiology)	生態学的研究 (ecological study)	横断（断面）研究 (cross-sectional study)
デザインの概要	疾病（または健康障害）の流行状態を把握し、その特徴と関連性を示す他の現象を見出すことにより、その流行に関与する要因を推定する	地理的・時間的な「集団（あるいはグループ）」を観察単位として、各集団における要因と疾病の状況を比較する	ある集団を「一時点で1回だけ」調査し、「要因あり／なし」のグループに分類して、疾病の保有割合を比較する（あるいは、「疾病あり／なし」のグループに分類して、要因の保有割合を比較する）
ワクチンの効果を評価する研究例	疾病の流行状態を把握し、ワクチン接種状況との関連を見出す	地理的・時間的な「集団（あるいはグループ）」を観察単位として、各集団におけるワクチン接種率と疾病の頻度を比較する	ある集団を「一時点で1回だけ」調査し、疾病の保有（発症）状況の有無別に分類して、ワクチン接種状況を比較する
主要な限界点	比較群がない（「接種」と「非接種」の設定がない）	観察単位が集団（あるいはグループ）であるため、生態学的錯誤が起こりうる	要因と結果の時間性が担保できず、因果の逆転が起こりうる

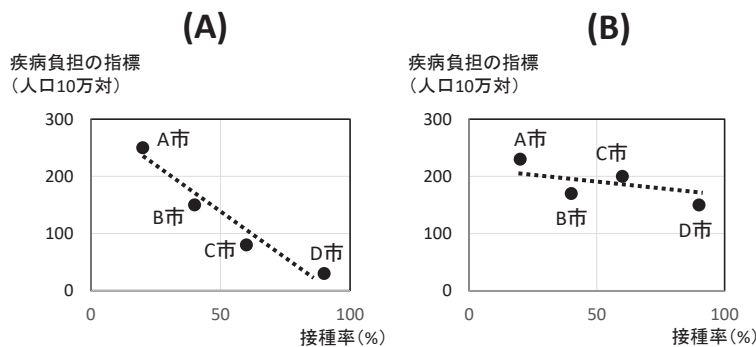


図3. 生態学的研究の例

症例・対照研究 (case-control study), コホート研究 (cohort study), 介入研究 (intervention study) などの手法を用いるべきである (表 2)。これらの手法は、「比較群がある」「個人単位で観察を行う」「要因と結果の間に時間軸がある」という強みがある。

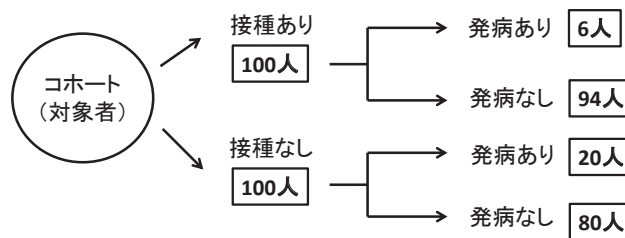
介入研究では, 対象者を「接種者」と「非接種者」に分類する際, 研究者が割り付けを行い, 各群を追跡して発病頻度を比較する (図 4)。割り付けを無作為に行うものを, 特に無作為化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) という。無作為割り付けを通じて, 接種群と非接種群の特性が似通うと期待できる点が最大の長所であり, 後述す

る交絡因子 (confounder, confounding factor) の影響を制御することができる。デザイン上のエビデンスレベルが最も高い理由でもある。

コホート研究の概念図は, 介入研究と一見同じように思えるが (図 4), 対象者を「接種者」と「非接種者」に分類する際, 研究者による割り付けを行わない。すなわち観察研究の一種であり, 自然な状況下で接種者と非接種者を追跡し, 発病頻度を比較する。症例・対照研究も観察研究の一種であるが, 接種者と非接種者の比較ではない。「発病者 (症例)」と適切に選択した「非発病者 (対照)」を特定し, 各群のワクチン接種状況を過去に遡って確認し比較する (図 5)。

表 2. 疫学研究デザインの概要 (2): 症例・対照研究, コホート研究, 介入研究

	症例・対照研究 (case-control study)	コホート研究 (cohort study)	介入研究 (intervention study)
デザインの概要	「症例群 (疾病あり)」と, 適切に選択した「対照群 (疾病なし)」について, 結果が発生する前の曝露状況を比較する	「曝露群」と「非曝露群」を追跡し, 結果の発生頻度を比較する	対象者を「曝露群」と「非曝露群」のいずれかに割り付けして追跡し, 結果の発生頻度を比較する
ワクチンの効果を評価する研究例	「発病者」と, 適切に選択した「非発病者」について, 発病前のワクチン接種状況を比較する	「接種群」と「非接種群」を追跡し, 発病頻度を比較する	対象者を「接種群」と「非接種群」のいずれかに割り付けして追跡し, 発病頻度を比較する



接種者の発病率 : $6/100 = 0.06$
非接種者の発病率 : $20/100 = 0.20$
→ ワクチン有効率 (VE) = $\{(0.20 - 0.06) / 0.20\} \times 100 = 70\%$
または
相対危険 (RR) = $(6/100) / (20/100) = 0.06 / 0.20 = 0.3$
→ ワクチン有効率 (VE) = $(1 - 0.3) \times 100 = 70\%$

図 4.

介入研究, コホート研究の概念図と, ワクチン有効率の算出例。介入研究は, 対象者を接種者と非接種者に分類する際, 研究者が割り付けを行い, 追跡する。コホート研究では, 自然な状況下で, 接種者と非接種者を追跡する。

(福島若葉. 薬局 2016;67(3):389-394. より引用, 一部改変)

コホート研究も症例・対照研究も、対象者を自然な状況下で観察するがゆえに、比較する群間（コホート研究では接種群と非接種群、症例・対照研究では症例群と対照群）で特性の偏りが生じることになる。このような特性は、ワクチン接種と発病の真の関連を「交わり、絡ませてしまう」因子となることから「交絡因子」とよばれる。交絡因子の影響を適切に制御しない場合、見かけ上、ワクチンの効果をより低く見せてしまう（過小評価）、あるいは、より高く見せてしまう（過大評価）ことがある。

RCTで対象者数が十分確保できている場合（経験的には1群あたり500人以上とも言われている）、無作為割り付けを通じて、接種群と非接種群の特性が似通う、すなわち交絡因子の影響が制御される。一方、コホート研究や症例・対照研究では、研究の計画段階やデータ解析の段階で交絡因子の影響を適切に制御する必要がある。

3 ワクチン有効率

ワクチン有効性の評価に分析疫学を用いるもう一つの利点は、ワクチン有効率（vaccine efficacyあるいはvaccine effectiveness、いずれもVEと略す）を算出できることにある。VEは、ワクチン非接種者における発病率（AR_{unvac}）とワクチン接種者における発病率（AR_{vac}）から、以下の式で求められる。

$$\begin{aligned} VE &= \{ (AR_{unvac} - AR_{vac}) / AR_{unvac} \} \times 100 (\%) \\ &= \{ 1 - (AR_{vac} / AR_{unvac}) \} \times 100 (\%) \\ &= (1 - \text{相対危険}) \times 100 (\%) \end{aligned}$$

すなわち、ワクチン有効率とは、「非接種者の発病率

（AR_{unvac}）を基準とした場合、接種者の発病率（AR_{vac}）が相対的に何%減少したか」「非接種者と比較して、接種者の発病リスクが相対的に何%減少したか」を示す。

図4と図5に、各々の分析疫学デザインでワクチン有効率が70%に相当する例と計算方法を示す。介入研究（含：RCT）とコホート研究は、接種者の発病率と非接種者の発病率を直接計算できるため、これらの数値を使用して求めてもよいし、各群の発病率の比から相対危険（relative risk, RR）を計算し、1から引くことによっても求めることができる（図4）。症例・対照研究では、デザイン上、接種者と非接種者の発病率を計算することができないため、症例（発病者）における接種のオッズと対照（非発病者）における接種のオッズからオッズ比（odds ratio, OR）を計算し、相対危険の近似値と扱って有効率を計算する（図5）。

いずれの場合も、ワクチン有効率70%の解釈は、「非接種者と比較して、接種者の発病リスクが相対的に70%減少した」となる。「100人にワクチンを接種したら70人が発病しなかった」という解釈は間違いであり、あくまで接種者と非接種者の「比較」から得られる数値であることに注意いただきたい。

4 インフルエンザワクチンの有効性評価

近年、インフルエンザワクチン有効性の評価手法は、症例・対照研究の一種であるtest-negative designが主流になっている^{1,2)}。分析疫学のうち、エビデンスレベルがより高いRCTやコホート研究が主流でない理由については他稿で詳しく述べているが^{3~5)}、以下に要点を再掲する。

・インフルエンザは、流行ウイルスが時・場所で異なる

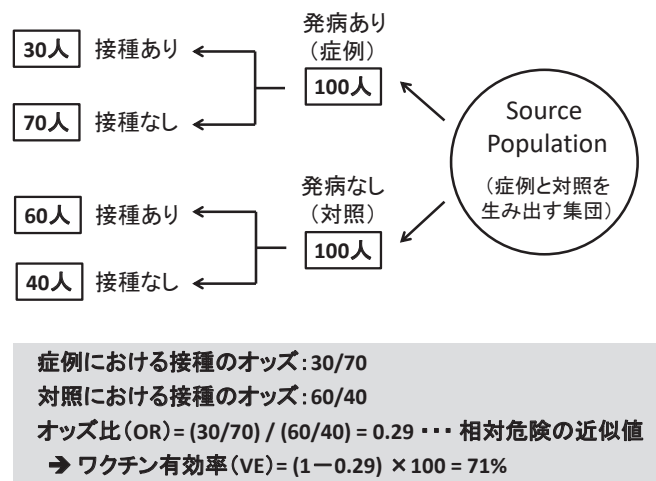


図5. 症例・対照研究の概念図と、ワクチン有効率の算出例
（福島若葉、薬局 2016;67(3):389-394. より引用、一部改変）

り、抗体保有者の割合が時・場所・年齢によって異なり、ワクチン株がシーズンによって異なる。従って、たとえRCTの結果であっても、「その時と場所と対象集団に特異的な結果 (time-, place-, and subject-specific observation)」にすぎない。また、インフルエンザワクチン接種が国際的に広く勧奨されている現状を勘案すると、倫理上、無作為割り付けにより「ワクチンを接種しない」群を設定することが難しい。RCT実施にかかる費用や労力なども考えると、インフルエンザワクチンの有効性は、介入研究ではなく、観察研究の手法で複数シーズンに渡り継続的に評価するのが現実的である。

- ・観察研究のうち、最もエビデンスレベルの高いコホート研究では、「接種者・非接種者をもれなく等しく追跡する (equal intensity of follow-up)」という原則を満たす必要がある。しかし、検査確定インフルエンザ (laboratory-confirmed influenza) を結果指標 (アウトカム) とする場合は、当該原則を達成するために大きな労力を要する。例えば、「対象者に対して毎週定期的に発病調査を行い、発病を確認次第、研究者がすぐに自宅に向いて病原診断を行う (active surveillance)」など、対象者と研究者の双方に負担が大きい手順を踏まざるを得ない。一方で、負担を減らすために「インフルエンザ様疾患 (ILI) で医療機関を受診し、検査でインフルエンザと確定診断された者」だけを「発病あり」とカウントする方法 (passive surveillance) では、対象者の「受診行動」が大きく

影響する (発病を確認できるのは受診者に限られる、接種者と非接種者では受診行動が異なる)。すなわち、「接種者・非接種者をもれなく等しく追跡した」とはいえず、正しい有効率を得ることができない。

このように、インフルエンザワクチンの有効性研究は、その手法に関して多くのジレンマを長らく抱えてきた。このような課題を解消しうる研究デザインが、症例・対照研究の一種である test-negative design である (図6)。インフルエンザ流行期に、事前に定義した ILI で医療機関を受診する患者を対象に、インフルエンザの病原診断 (リアルタイム RT-PCR 法などによる) を行い、検査結果に基づいて症例 (検査陽性) と対照 (検査陰性, test-negative control) の別を決定し、過去のワクチン接種歴を比較して有効率を算出する。「事前に定義した ILI で受診した者から、症例と対照を偏りなく選定する」ことで、発病後の受診行動が症例と対照で似通う (受診行動がある程度マッチングされる)^{1,3,6)}。すなわち、検査確定インフルエンザを結果指標としながらも、受診行動によるバイアスを一定程度制御できることが最大の長所である。当該手法を適用できる疾患は限られるが、インフルエンザ様疾患は「発病後、すぐに受診する」と考えられることから、インフルエンザワクチンの有効性評価には非常に適したデザインである。

5 Test-negative design から得られる有効率とその解釈

現在、test-negative design による有効性評価は世界各国で広く行われており、60歳以上の地域在住高齢者につい

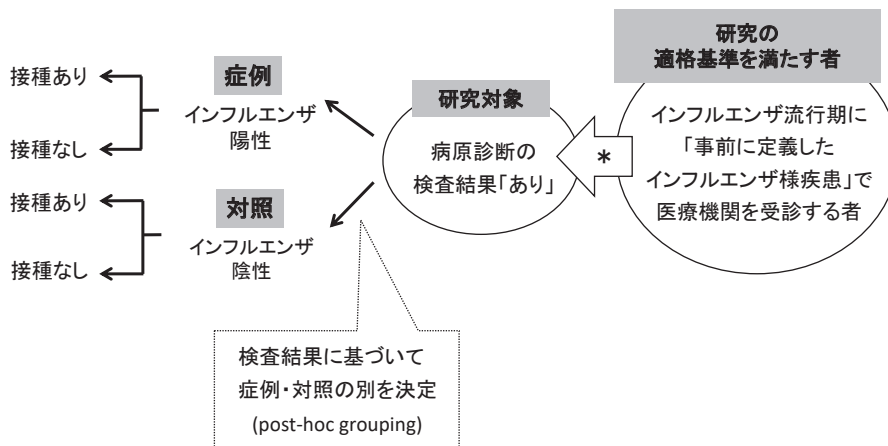


図6. インフルエンザワクチン有効性評価における test-negative design の概念図

(*) は、実地臨床の範囲内で研究対象の登録を行う場合、選択バイアスが生じる過程を示す。選択バイアスを回避するためには、「事前に定義したインフルエンザ様症状で医療機関を受診する者」から研究対象者を偏りなく選定し、選定された研究対象者に対して偏りなく検査を行う必要がある。

(福島若葉, 他. Pharma Medica 2015;33(11):47-51. より引用, 一部改変)

ではメタアナリシスの結果も公表されている。リアルタイム RT-PCT 法で診断した検査確定インフルエンザを結果指標とした場合、現行の不活化ワクチンの有効率は、ワクチン株と流行株の抗原性が良好に合致していたシーズンで 46 ~ 58%、良好に合致していなかったシーズンで 28 ~ 43% であった⁷⁾。わが国におけるインフルエンザワクチンの定期接種の対象は 65 歳以上の高齢者となっているが、上記のメタアナリシスの結果からみると、当該年齢層における現行ワクチンの有効率は高くても 60% 程度（発病リスクを約 1/2 ~ 2/3 弱に低下）といえる。筆者も、厚生労働省研究班で 6 歳未満児を対象に test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究を継続的に実施しているが、2013/14 ~ 2016/17 シーズンにおける 2 回接種の有効率は約 40 ~ 60% であった^{8, 9)}。これらの数値をどう捉えるかは個人の見解によると思われるが、「ワクチンであればもっと効いてほしい」というのが一般的な感想であろう。有効率がそれほど高くない背景には、ウイルス学的な課題、現行ワクチンで誘導される免疫能の限界に加え、疫学の視点からは、「インフルエンザは毎年流行することから、非接種者でもある程度免疫を有している」ことの影響も大きいと考えている¹⁰⁾。ワクチン有効率は、前述のように、非接種者と接種者の発病率の比（相対危険）から算出されるものである。従って、非接種者が免疫をほとんど有していない場合は、非接種者の発病率が非常に高くなるためワクチンの有効性を検出しやすくなるが、非接種者が一定の免疫を有している場合は、非接種者の発病率が低くなるためワクチンの有効性を検出しにくい。すなわち、インフルエンザワクチンの有効率が現状よりもっと高くなるためには、接種者と非接種者の発病率により大きな差が生じるよう、接種することによって発病率が限りなくゼロになるワクチンが求められる。そのような意味では、そもそも期待に応えるためのハードルが高いワクチンといえるのかもしれない。

6 Test-negative design の適用にあたり注意すべき点

日本でも test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究の報告が増えつつあるが、注意すべき点は、海外と日本の研究環境の違いである。海外の有効性研究では、事前に定義した ILI 基準を満たす患者を前向きに登録し（active recruitment）、リアルタイム RT-PCT 法による検査診断を行うことが一般的である。一方、日本では同様の研究事例が極めて少なく、実地臨床の範囲で得られた迅速診断結果（既存情報）を用いたものが大多数を占める。これらの研究は、(a) 検査精度（感度・特異度）の影響に加え、(b) ILI 患者に対する検査の適用は医師の判断に任されており、かつ検査を受けた者だけが対象者になることから（passive recruitment）、登録過程で選択バイアス（selection bias）が生じる（図 6）。特に選択バイアスが生じると、「事前に定義した ILI で受診した者から症例と対照を偏りなく選定することで、発病後の受診行動が症例と対照で似通う（受診行動がある程度マッチングされる）」という test-negative design

の最大の長所が担保されず、正しい有効率が得られない可能性がある^{3, 6)}。Test-negative design の対象者を実地臨床の範囲内で登録することの危険性は、過去の論文でも指摘されている¹¹⁾。最近公表された test-negative design の方法論でも、「事前に定義した ILI 基準を満たす患者を前向きに登録する研究」と「診断目的で検査を受けた患者だけを後ろ向きに登録する研究」を明確に分けている¹²⁾。

筆者が厚生労働省研究班で実施している、6 歳未満児を対象とした test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究では^{8, 9)}、できる限り「正しい」有効率が得られるよう、選択バイアスが生じない工夫を行っている。また、リアルタイム RT-PCT 法を用いた病原診断を行い、検査精度の影響を最小限にしている。インフルエンザワクチン有効性の論拠に無用の混乱が生じることのないよう、研究を実施する側も結果を解釈する側も、test-negative design および関連する疫学原理の基本について十分理解する必要がある。

7 おわりに

ワクチンが「効くか、効かないか」をヒト集団で評価するにあたっては、その結果が社会にもたらす影響に鑑み、繊細な感覚で取り組むべきである。また、研究者としてワクチン有効性を「正しく」評価するために、あるいは、結果の受け手として有効性研究を「正しく」評価するためには、疫学の知識を有しておくことが非常に有用である。

海外では、古くから疫学者がワクチン有効性研究に深く携わり、臨床医学、ウイルス学、薬理学をはじめとする他分野の専門家と良好に連携することにより、多くのエビデンスを蓄積してきた。一方、わが国では、疫学に対する理解そのものが未だ十分とはいえない状況にある。いわゆるワクチンギャップである「他の先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ない」状況の解消だけでなく、「ヒト集団におけるワクチン有効性を判断するための基本的な知識」のギャップ解消に向けて、疫学による考え方が広く浸透することを願っている。

文献

- 1) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013; 31: 2165-2168.
- 2) Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013; 31: 3104-3109.
- 3) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017; 35: 4796-4800.
- 4) 福島若葉, 廣田良夫. 疫学によるインフルエンザワクチンの有効性評価. *Pharma Medica* 2015; 33: 47-51.
- 5) 廣田良夫. インフルエンザワクチンの有効性. 臨床と微

- 生物 2013; 40: 353-357.
- 6) Ozasa K, Fukushima W. Test negative design reduces confounding by healthcare-seeking attitude in case-control studies. *J Epidemiol.* (in press)
 - 7) Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 1228-1239.
 - 8) 福島若葉, 森川佐依子, 藤岡雅司, 他. 6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性: 2013/14～2015/16シーズンのまとめ (厚生労働省研究班報告として) *IASR* 2017; 38: 223-224.
 - 9) 福島若葉, 森川佐依子, 藤岡雅司, 他. 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング: 2016/17シーズン. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPDの疾病負担に関する疫学研究. 平成29年度総括・分担研究報告書. 2018; pp. 23-36.
 - 10) 福島若葉. ワクチン, 特にインフルエンザワクチンは効かないの? ～「疫学」の視点から答えるために. *薬局* 2016; 67: 389-394.
 - 11) Coleman LA, Kieke B, Irving S, et al. Comparison of influenza vaccine effectiveness using different methods of case detection: clinician-ordered rapid antigen tests vs. active surveillance and testing with real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR). *Vaccine* 2011; 29: 387-390.
 - 12) Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Theoretical basis of the test-negative study design for assessment of influenza vaccine effectiveness. *Am J Epidemiol* 2016; 184: 345-353.

教育セミナー5

医療現場に受容される創薬を目指して

山下 誠

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野

Toward discovery of drugs acceptable in medical frontier

Makoto Yamashita

Institute of Medical Science, University of Tokyo

創薬とは何か。日本薬学会の用語解説では、「新薬は、10年以上の年月を費し、基礎研究、非臨床試験、臨床試験（治験）の過程を経て有効性と安全性が検討される。そして医薬品医療機器総合機構で審査を受け、厚生労働省で承認を得て初めて患者に使える薬が誕生する。この薬の誕生までを“薬を創る”という意味で“創薬”とよぶ。」と解説されている。表面的な意味では正しい解説と思うが、いくら薬を創っても医療現場で使用されなくてはそれは「薬」ではなく、ただの「化合物」、うまくしても「研究試薬」に過ぎない。薬でなければ、後に続く薬を育てる「育薬」の行程も存在しない。医療現場で使用される「薬」を見出すためには、標的とする疾患の特徴をしっかりと見極め、医療現場ではどのような薬剤が求められているのか、既存薬は臨床現場で十分に満足されているのか、いないのならば不足点は何かを、創薬

の最初の段階である基礎研究のうちからきちんと把握しておくことが重要である。創薬研究開始前にこのような調査は一般になされているはずであるが、机上の情報ではなく、基礎研究の段階から臨床現場に最も近いメディカル、コメディカルスタッフの意見を吸い上げる姿勢が基礎研究者にも求められるし、臨床試験段階においても試験計画が承認後の臨床現場での使用（法）に大きな影響を与えることを肝に命じて計画を立案することが肝要である。演者は薬効薬理を担当する基礎研究者であるが、反省と自戒の念を込めて、長時間作用型インフルエンザ薬であるイナビル創薬を振り返る。さらに、インフルエンザ感染症治療に長時間作用薬のもたらす意義を、データ紹介しつつ考察し、その意義が臨床現場で受容されているのかを考えたい。

教育セミナー6

小児心身精神領域で新しく承認された薬物と承認への道のり — 小児の強迫性障害を中心に —

石崎 優子

関西医科大学小児科学講座

Development of psychotropic medicine for children in Japan- A recent topic of medication for children
with Obsessive Compulsive Disorder

Yuko Ishizaki

Department of Pediatrics Kansai Medical University

要旨

小児心身・精神領域で使用される向精神薬は2007年のメチルフェニデートの注意欠陥多動性障害に対する承認以前は、小児に対して1剤の適応のみであった。しかし2007年以降開発が進み、2018年7月現在、注意欠陥多動性障害、自閉症スペクトラム障害、強迫性障害に併せて6つの薬物が承認されている。本稿では2017年に小児の強迫性障害の適応が追加されたフルボキサミンの開発における厚生労働省研究班と関連する小児科学会分科会の活動ならびに強迫性障害の治療について紹介する。

I. 背景

小児心身・精神領域は従来、医師—患者関係によるプラセボ効果や症例をエントリーすることの困難さにより治験が難しいと考えられ、オフラベル使用が常態化されていた。この状態は長く続いており、2007年に注意欠陥多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD)に対してメチルフェニデートが承認される以前は、自閉症に対するピモジド以外に小児の精神神経疾患への向精神薬は全てオフラベル使用であった。

それに対して日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3学会は、学会の特性を生かして合同で小児に対する向精神薬の適正使用を目指した活動を続けてきた。3学会の専門領域と会員構成については、日本小児神経学会の会員は神経疾患と発達障害を専門とする小児科医中心、日本小児心身医学会会員は心身症と発達障害を専門とする小児科医、心理士等、日本小児精神神経学会の会員は発達障害、精神疾患を専門とする小児科医、精神科医、心理士等であり、必要に応じて意識集約や実態調査を分担して行い、厚生労働省研究班、AMED研究班等に参加し、意見交換や要望書の提出を行っている。

II. 日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の活動の歩み

3学会合同による活動としては、2004年度に3学会の小児科医(小児神経学会評議員203名、小児心身医学会会員580名、小児精神神経学会会員545名)を対象に、向精神薬の適正使用に関する意識調査を行った¹⁾。その結果、「(小児精神神経疾患に対して)向精神薬の使用経験あり」の回答は89.4%に上り、「効果・効能の追加承認を望む薬剤」としてメチルフェニデート、ハロペリドール、フルボキサミン、リスベリドン[®]の回答が多かった。

続いて2005年度に外来小児科学会の協力を得て、小児精神神経疾患を専門とする日本小児精神神経学会と非専門家がほとんどである日本外来小児科学会に対して向精神薬の使用実態調査を行った²⁾。その結果、向精神薬の適応外使用の経験があると回答した者は小児心身精神領域の専門家93.3%、非専門家17.2%と専門家の多くが使用していた。また薬物治療が必要な問題としてはADHD、強迫性障害、抑うつが挙げられた。また使用実態として、専門家による1か月間の処方数はメチルフェニデート15.6人、フルボキサミン11.6人、リスベリドン10.4人であった(表)。このことより、この3薬は専門家の間での使用が広がっていると考えられた。

一方、厚生労働省では医薬食品局審査管理課小児薬物療法医根拠情報収集事業で、海外で小児への使用のエビデンスが報告され、本邦で使用実績のある薬物について「治験なき適応拡大」を目指しており、2005年、日本小児科学会分科会は該当する薬物の選定を依頼された。そこで3学会では上述の調査結果を踏まえて、メチルフェニデート(当時のリタリン[®])、フルボキサミン、リスベリドンは小児心身・精神医学領域において、適正使用を勧めるべき薬剤と考え、合同で適応拡大の要望を上げた。その後メチルフェニデートについては、医師主導治験にもかかわらず、乱用が社会問題化したことからリタリンの承認はならず、新たに治験により徐放性メチルフェニデートであるコンサータ[®]が2007年に小児の

表. 小児精神心身領域の専門医が2006年10月に向精神薬を処方した人数(人/月)²⁾

メチルフェニデート	15.6
フルボキサミン	11.6
リスペリドン	10.4
ハロペリドール	6.2
アルプラゾラム	4.2
エチゾラム	3.9
ピモジド	3.4
タンドスピロン	1.0
スルピリド	1.0

ADHDに対して承認され、またリスペリドンとフルボキサミンもそれぞれ治験により承認されるに至った。

III. 強迫性障害とは

2016年7月に承認されたフルボキサミンは、小児の強迫性障害(Obsessive Compulsive Disorder; OCD)に対して初めて国内で承認された薬物である。強迫性障害とは「止めたいのに止められない(自我違和性)」により特徴づけられる³⁾精神疾患である。症状は自分でもおかしいと思ひ、考えたくないのに考えが心に浮かんでしまうという強迫観念(Obsession)と、したくないのに手を何度も洗う、鍵閉めを何度も確認するといった強迫行為(Compulsion)のいずれかの存在により、診断される。

本邦における有病率は1~2%であり⁴⁾、発症年齢は10歳前後と21歳前後の2つのピークを持ち、過半数が18歳以下で発症する⁵⁾とされる。性差は思春期を境に男女比が異なり、思春期までは男女比は2~3:1であるが⁶⁾、思春期以降は1:1.35とされる⁷⁾。また併存症を考える際、自閉症スペクトラム障害において強迫症状がみられる場合に自閉症スペクトラム障害の症状としてのこだわりか、あるいはOCDの合併なのかは判別しがたい。

経過として、本人の日常生活の範囲が狭まるのみならず、家族も巻き込まれて疲弊してしまうので、早期の適切な介入が必要である。治療は認知行動療法が重要視されるが、認知行動療法を適用するには強迫症状を患児自身が把握し治療対象が明確になり動機づけが得られる必要がある⁴⁾。しかし、現実として年少児では実施は難しい。反面、適切な薬物療法により速やかに症状が改善することも少なくない。治療薬として米国、英国をはじめとする諸外国ではSSRIを推奨しているが、日本では小児のOCDに対して適応のあるSSRIはフルボキサミンのみである。

IV. フルボキサミンとOCD

フルボキサミンの小児のOCDへの投与の際は、通常、8歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1日1回25mgの就寝前経口投与から開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日50mgを1日2回朝及び就寝前経口投与する⁸⁾。年齢・症状に応じて1日150mgを超え

ない範囲で適宜増減する。

その際に注意すべき点として、主作用が出る前に眠気、悪心や嘔吐等の副作用は投与の早い時期から出現することを念頭に置いておく。臨床経験から「主作用である強迫症状の改善より先に副作用の消化器症状が出現するので、そこで服薬を中断しないように」と使用開始時に十分に患者に説明しておくことがアドヒアランス向上のポイントであると考えられる。

以上、小児科学会分科会の未承認薬問題への取り組みと、小児心身精神領域で新しく承認された薬物と承認への道のりについて述べた。今後も関連学会で協力しオフラベル問題解決に向けて活動を続けたい。

文献

- 1) 石崎優子, 宮島 祐, 大澤真木子, 他. 小児神経, 小児心身および小児精神神経学会会員の向精神薬の適正使用に関する意識調査. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2006; 19: 104-107.
- 2) 石崎優子, 宮島 祐, 伊藤正利, 他. 15歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. 日児誌 2008; 112: 981-990.
- 3) 小平雅基. 強迫性障害. 児童青年精神医学とその近接領域. 2014; 55: 152-159.
- 4) 太田豊作, 飯田順三. 児童・思春期の強迫症/強迫性障害. 臨床精神医学 2015; 44: 1477-1484.
- 5) 斎藤万比古, 金生由起子編: 子どもの強迫性障害 診断・治療ガイドライン. 星和書店, 東京, 2012.
- 6) Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. Am J Psychiatry 1992; 149: 1244-1251.
- 7) Castle DJ, Deale A, Marks IM. Gender differences in obsessive compulsive disorder. Aust N Z J Psychiatry 1995; 29: 114-117.
- 8) Meiji Seika ファルマ株式会社. デプロメール添付文書 https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/product_med/group.html?id=158

投稿論文

クロバザムを内服している女性において臍帯血中薬物濃度を測定することで母乳育児が可能であった1例

香西 祥子, 河西 邦浩
屋島総合病院 産婦人科

A case in which the woman who is taking Clobazam is able to breastfeed
by measuring the drug concentration of the umbilical cord blood

Shouko Kouzai, Kunihiko Kawanishi
Department of Obstetrics and Gynecology, Yashima General-Hospital

要旨

クロバザムは他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの部分発作、全般発作に対して他の抗てんかん薬との併用で有用性が認められている。てんかん治療のため服用しながら妊娠・授乳に至る女性がいる一方で、クロバザムおよび活性代謝物であるN-デスメチルクロバザムのヒトでの乳汁移行率に関するデータは乏しく、母乳育児に関しての検討も行われていない。今回、クロバザムを服用しながら妊娠している女性から分娩後の母乳育児の希望があったため、我々は分娩時の臍帯血および母体血中濃度を用いて母乳育児について検討を行い、1か月乳児健診時の児の血中濃度を測定することで母乳育児を成し得たので報告する。母乳育児にはさまざまな有益性がある。クロバザムおよびN-デスメチルクロバザムは乳汁中にもわずかに移行するものの、母体血中濃度を測定し、その後の児の状態を観察することで母乳育児の可能性を広げることが出来ると考えられる。

緒言

母乳育児は多くの利点をもたらすといわれている¹⁾。しかし、わが国の添付文書では、「薬剤投与中は授乳を中止させる」および「授乳を避けさせる」と記載されているのが全体の約75%を占め、約13%では「治療上の有効性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する」と記載されている²⁾。そのため、臨床現場では母親が薬剤を服用する場合は、添付文書に従って授乳を止めるように説明される場合が多いと考えられる。しかし、この情報だけでは薬物治療と母乳育児の両立の支援は困難な状況である。一方、UNICEF/WHOや米国小児科学会のリストでは、授乳禁忌の薬剤は3%、注意すべき、あるいは影響の懸念のある薬剤は23%、その他の74%の薬剤は授乳中に服薬しても差し支えないとされている²⁾。その中でもてんかんを持つ女性の産褥期について授乳は原則的に可能とされている³⁾。よってさまざまな情報を用いて服薬と母乳育児の両立が出来るよう支援していく必要がある。今回

分娩時の臍帯血および1か月乳児健診時で薬物血中濃度測定を行い、母乳育児終了まで追跡した症例を経験したので報告する。

症例

20代女性 初産婦

【既往歴】てんかん、バセドウ病

【薬物血中濃度】不明

【最終てんかん発作】高校生の時

【嗜好】喫煙・飲酒習慣はなし

【服用薬】クロバザム15mg / 日、カルバマゼピン200mg / 日、プロピオチオウラシル100mg / 日

【経緯】妊娠9週3日で産婦人科初診。13週1日より切迫流産にて自宅安静であった。

以後、当院にて妊婦健診を受けていた。児の成長は順調であった。

妊娠36週頃に母乳育児をしたいと申し出があったため、産婦人科医師からの依頼にて薬剤師が介入することとなった。てんかんおよびバセドウ病は他院にて治療を受けていたため、薬剤についての情報は薬剤名と服用量、服用方法は得られたが、使用薬剤の血漿中薬物濃度は不明であった。そこで、以下の内容を本人と夫に提案した。

まず母乳中薬物濃度を測定することは難しかったため、分娩時の臍帯血濃度と母体血中濃度を測定することで母乳育児の可否について検討する。次に1か月乳児健診時に児の血中濃度が下降しているか否かを確認する。これにより母乳による薬物移行が少ないことを確認できれば母乳育児を継続する。本人と夫は血中濃度の測定に同意された。尚、当院倫理委員会（承認番号：香厚屋生倫 H 29-001）においても承諾を得た。

方法

分娩時臍帯血により胎児でのクロバザムおよびN-デスメチルクロバザムの血中濃度を測定し、母体は産褥1日目の服

用2時間後に採血を行い、血中濃度を測定する。分娩後は小児科医師により、中枢神経系（筋緊張増加、筋緊張低下、不安興奮状態、安静時の振せん、興奮時の振せん、易刺激性、けいれん、無呼吸発作、多呼吸）、消化器系（下痢、嘔吐、哺乳不良）、自律神経系（多汗、発熱）など児の薬物離脱症状の有無を観察しながら母乳育児が可能かどうか検討、1か月乳児健診時（日齢27日目）に児の血中濃度を測定する。

結果

出生時：41週0日、自然陣痛発来し、経膈頭位分娩となった。児は女児で2868g、臍帯血 pH7.5 であった。アプガースコアは1分9点、5分9点であった。

表1に薬物の血中濃度を示した。分娩時臍帯血クロバザム濃度は85ng/mL、N- デスマチルクロバザム濃度は2715ng/mL、母体血中濃度はクロバザム154ng/mL、N- デスマチルクロバザムは2640ng/mLであった。児の薬物離脱症状は認められなかったため両親の希望にて母乳育児

を開始することとなった。母乳分泌は良好で分娩後5日目よりミルクの追加はなく、母乳育児のみとなった。退院までの間、小児科医師による診察が行われたが、薬物離脱症状ならびにその他の異常は認められなかった。

1か月乳児健診時に児の血中濃度を測定したところ、児の血中濃度はクロバザム10ng/mL、N- デスマチルクロバザム1069ng/mLであった。母乳育児を継続していたが、児の血中薬物濃度はむしろ下降していたため、引き続き母乳育児を継続し、小児科医師による観察も継続された。

表2に退院後の体重の増加を示した。体重の増加は順調であり小児科医師による診察でも発達上特に問題は指摘されなかった。6か月より離乳食を開始し、1歳で卒乳となるまで母乳育児をおこなった。

考察

今回、我々はクロバザム及びN- デスマチルクロバザムの血中濃度測定結果より母乳育児を継続することができた。添付文書には母乳に移行するため授乳は避けさせることとなって

表1. クロバザム、N- デスマチルクロバザムの臍帯血濃度と血中濃度

	クロバザム	N- デスマチルクロバザム
産褥1日目の母体血中濃度	154ng/mL	2,640ng/mL
臍帯血濃度	85ng/mL	2,715ng/mL
1か月乳児健診時血中濃度	10ng/mL	1,069ng/mL

表2. 退院後の体重増加と母乳回数

生後	体重 (g)	1日の母乳回数 (回)	1日体重増加量 (g)	離乳食の有無
16日目	3,150	7～8	30g	-
27日目	3,720	8	42g	-
115日目	6,050	8～10		-
157日目	6,160	6～8	10g	-
171日目	6,300	記載なし	10g	-
184日目	6,450	記載なし	10g	1回食
244日目	6,710	6		1～2回
1歳	8,000	第2子妊娠のため卒乳		3回（離乳食後期）
2歳	10,600			

いる。しかし、薬剤は母乳中へ少なからず移行するが、実際に児に影響が出るとは限らない。母乳育児におけるメリットは大きく、乳児期の中耳炎や気道感染症、胃腸炎、低出生児の壊死性腸炎、さらには乳幼児突然死症候群といったアウトカムが改善することが明らかになってきている⁴⁾。他、肥満や糖尿病、白血病といった疾患においても改善することが報告されている^{5,6,7)}。そのため、安易な授乳の中止は望ましくない。厚生労働省による調査において、母乳育児を希望している女性は9割を超えており⁸⁾、本症例においても母乳育児を強く希望されていた。クロバザムは胎盤を通過するため、妊娠中も胎盤を介して曝露されている。一方母乳から摂取する量は少ないと考えられる。成人における維持量は10~30mg/kg、小児における維持量は0.2~0.8mg/kgである⁹⁾。薬剤の母乳移行の程度を示す指標として用いられる乳汁/血漿薬物濃度比(M/P比)は0.13~0.36とされている¹⁰⁾。

本症例において、クロバザムの母体血中濃度から、乳汁中の薬物濃度を推測した。母体血中濃度154ng/mLとM/P比より55.44ng/mL。これに乳児の平均的な母乳摂取量(150mL/体重kg/日)をかけると乳児が1日に母乳を介して摂取する薬の用量が得られる。それより本児の1日の摂取量は、0.008mg/kgと推測され、これは小児の1日投与量より少ないと考えられた。N-デスマチルクロバザムは半減期が長いですが、実際の母乳中濃度を測定することは難しいため、母体血中濃度・臍帯血濃度・1か月乳児健診時の血中濃度を測定し、薬物濃度が下降していることを確認することで、服薬を継続しながら母乳育児を行える可能性を広げることができると考えられる。本症例においては、母乳育児を行えたことで、出産、子育てに自信ができて1年後には第2子を妊娠、出産された。

基礎疾患の治療を行いながら妊娠・出産に至る女性は少なくない。薬物治療のために安易な母乳中止を選択するのは望ましくはなく、使用薬剤の治療量、血中濃度、乳汁移行率、母乳摂取量等様々な側面から総合的に判断することが必要である。また、継続して服用する薬剤がある場合は、妊娠前・妊娠中から、産婦人科医・小児科医・薬剤師・助産師等が連携し、母児にとって適切な支援をしていくことが求められる。

文献

- 1) 山城雄一郎. 母乳の利点 母乳保育を考える. 産科と婦人科 2009; 76: 30-39.
- 2) 林 昌洋, 石川洋一. 授乳の基礎知識・授乳と医薬品の影響, 石川洋一編, 妊娠・授乳とくすりQ&A, 第2版, じほう, 東京, 2013.
- 3) 日本てんかん学会. てんかんを持つ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン「てんかん研究」2007; 25: 27-31.
- 4) Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012; 129: e827-841.
- 5) Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. Environ Health Perspect 2000; 108: 545-553.
- 6) McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: plasticity, and programming. Physiol Rev 2005; 85: 571-633.
- 7) Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jefferies JL, Lillycrop KA. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype(fetal programming)by differences in nutrition during early life? Br J Nutr 2007; 97: 1036-1046.
- 8) 厚生労働省. 母乳育児に関する妊娠中の考え. 平成27年度 乳幼児栄養調査. 第1部 乳幼児の栄養方法や食事に関する状況
- 9) 医薬品インタビューフォーム「マイスタン[®]錠5mg」. 2014年2月改訂. (第13版). 大日本住友製薬株式会社 8, 49.
- 10) Hajdu P & Wernicke OA. Untersuchung zur Überprüfung Ubertritts von Frisium in die Muttermilch (internal Report). Hoechst 1978,

キーワード: クロバザム, N-デスマチルクロバザム, 母乳育児, 母児血中濃度, 臍帯血

子どもを持つ保護者が選択する保険薬局の基準

山本 秀紀, 仙波 靖士, 林 武文
四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部

Investigation of Pharmacy Functions and Services chosen by Parents

Hideki Yamamoto, Yasushi Senba, Takefumi Hayasi

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

小児薬物療法認定薬剤師は小児薬物療法に熟知した薬剤師である。われわれは、子どもを持つ保護者が保険薬局を選ぶ時、小児薬物療法認定薬剤師の存在の重視度を検討するため、多角的調査項目を含めたアンケート調査を行った。平成28年10月15日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した子供を持つ保護者を対象とし、有効回答数は45件であった。調査項目は「薬局の知名度」、「薬局の立地」、「薬局の待合室の設備」、「薬を受け取るまでの時間」、「24時間対応の電話相談が可能」、「いつも同じ薬剤師による受け渡し」、「薬剤師の小児薬に対する専門性」、「わかりやすい服薬説明」の8項目とし、重視の程度を1.重視しない 2.あまり重視しない 3.やや重視する 4.重視するの4段階のスケール評価から選択した。重視の程度の平均値がもっとも高かった項目は「わかりやすい服薬説明」で、2番目に高かった項目は「薬剤師の小児薬に対する専門性」であった。今回のアンケート調査の結果から、小児薬物療法認定薬剤師の保険薬局における保護者からの需要があることがわかった。

目的

保険薬局は全国のすべての医療機関の処方せんを受けることが可能であり、患者は自由に保険薬局を選択することができる。平成28年4月の診療報酬改定にてかかりつけ薬剤師・薬局加算が制定されている。かかりつけ薬剤師・薬局を選択することで患者は複数の医療機関から処方される薬を一元管理することができる。そうすることで、薬の重複投与、副作用の早期発見が期待されている。また、われわれの先行研究¹⁾によると子どもを持つ保護者は子供の薬に対して満足な情報がかかりつけ薬局から提供されていると答えた。満足な薬の情報を提供するために、薬剤師は小児薬物療法に熟知している必要がある。

平成24年度に小児臨床薬理学会と日本薬剤師研修センターにより小児薬物療法認定薬剤師制度が創設された。日本薬剤師研修センターによると小児薬物療法認定薬剤師は「1.医薬品に関わる専門的立場から、医療チームの一員として小児科領域の薬物治療に参画すること 2.患児とその保護者および学童に対して、医薬品に関する指導や助言、教育

を行うこと」とある。小児科領域で使用されている多くの医薬品の添付文書には小児用量の記載がなく、適正な剤型ないが現状²⁾である。このような医薬品事情を鑑みると、小児薬物療法のトレーニング及び経験を得た薬剤師が必要である。

保険薬局は全国の医療機関の処方せんを調剤することができるが、保険薬局ごとの特色がでにくい。小児患者の薬を調剤する保険薬局は適切な調剤機器および小児薬物療法を熟知した薬剤師の確保が必要と考える。今回われわれは、小児患者の保護者が保険薬局を選択する時、薬剤師の質および保険薬局が持つ機能の重視の程度を検討するためにアンケート調査を行った。

方法

1. アンケート調査

平成28年10月15日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した子供を持つ保護者にアンケート調査を行った。アンケート内容は保護者の性別、年代、子供の年齢、人数及びかかりつけ薬局の有無である。また、保険薬局を選択する基準として、a) 薬局の知名度、b) 薬局の立地、c) 薬局の待合室の設備、d) 薬を受け取るまでの時間、e) 24時間対応の電話相談が可能、f) いつも同じ薬剤師による受け渡し、g) 薬剤師の小児薬に対する専門性、h) わかりやすい服薬説明の条件項目について重視の程度を1.重視しない 2.あまり重視しない 3.やや重視する 4.重視するから選択した。8項目の4段階のスケール評価を点数化し、平均値を算出した。

2. 統計解析

アンケート結果を主成分分析により評価した。統計処理はSPSS version17を使用した。

結果

1. アンケート結果

アンケートの有効回答数は45件であった。回答者の89%が女性、最頻度の年代は30代、子供の平均人数は2.0人、子供の平均年齢は8.1歳であった。かかりつけ薬局を持っていると答えた保護者は60%であった。(表1) 保険薬局を選択する基準の重視の程度を点数化した平均値はa) 2.13、

b) 3.09, c) 2.75, d) 3.22, e) 2.62, f) 2.32, g) 3.25, h) 3.44であった。

表1. アンケート対象者の情報

性別割合	女性89%
最頻度の年代	30代
子どもの平均人数	2.0人
子どもの平均年齢	8.1歳
かかりつけ薬局の有率	60%

2. 統計解析

主成分分析を用いて解析した結果、表2が得られた。第1主成分、第2主成分、第3主成分の寄与率はそれぞれ37.9%、17.2%、13.4%であった。累積寄与率は68.5%となり、全体の約7割が説明できることになる。第1主成分の負荷量はa) 0.299, b) 0.632, c) 0.799, d) 0.733, e) 0.497, f) 0.382, g) 0.712, h) 0.684,であった。第2主成分の負荷量はa) -0.534, b) -0.552, c) -0.303, d) 0.249, e) 0.679, f) -0.031, g) 0.309, h) 0.268,であった。第3主成分の負荷量はa) 0.511, b) -0.327, c) -0.206, d) -0.287, e) -0.026, f) 0.677, g) 0.317, h) 0.151であった。

考察

子供を持つ保護者が保険薬局を選択する基準を多角的に検討するためにアンケート調査を行った。保険薬局の機能及び薬剤師の質を問う8項目の重視する程度を調査した結果、平均が最も高かった項目は「わかりやすい服薬指導」であっ

た。佐藤ら³⁾のアンケート調査の結果も、「処方せんに基づく質の高い服薬指導」を保険薬局薬剤師に患者は求めていると報告がある。散薬を分包するとき賦形剤の種類、賦形量の嵩及び、水剤の加水をする量など、各保険薬局により違いがある。これらを含めた「わかりやすい服薬指導」は薬剤師の責務であり、また、保護者が重視することであった。2番目に高い項目は薬剤師の小児薬に対する専門性であり、保護者は小児薬に熟知した薬剤師に調剤、服薬指導を受けたいことが明らかになった。

次に、総合特性を求めると主成分分析を行った結果、第1, 2, 3主成分の累積寄与率は約7割であった。したがって、薬局を選択する基準の総合特性は第1主成分、第2主成分、第3主成分といえる。第1主成分はすべて正の係数となり、総合的評価といえる。しかし、高い係数の上位2項目はc), d)となり、「薬局機能重視の成分」である。項目c)の待合設備が充実している保険薬局も多数ある。例えば、マッサージチェア、wi-fi環境、キッズプレイエリアなどが挙げられる。項目d)は受け取りまでの時間を重視する傾向である。子育て世代の忙しさが反映された結果と考える。第2主成分の高い係数はe)の24時間対応であることから「つながり成分」である。患児の薬の相談など夜間でも対応してくれる窓口が安心につながると考える。第3主成分の高い係数はf)の同じ薬剤師による調剤で「かかりつけ薬剤師の成分」である。かかりつけ薬局の有無の質問では60%の保護者がかかりつけ薬局をもっていると答えた結果と考える。

アンケート調査をする上で有効回答が45件と多いとは言えない。しかし、断片的ではあるが保護者が求める保険薬局の姿がみえてきた。例えば、「専門的知識を持ち調剤業務に慣れた薬剤師が無駄なく調剤を終わらせ、わかりやすい説明をしてくれる保険薬局。しかも、子どもはキッズプレイエリアで待っている保険薬局」となる。子どもを持つ保護者が保険薬局を選

表2. アンケート結果の各項目の重要度の平均と主成分分析

変数	重視度の平均	第1主成分	第2主成分	第3主成分
a)	2.13	0.299	-0.534	0.511
b)	3.09	0.632	-0.552	-0.327
c)	2.75	0.799	-0.303	-0.206
d)	3.22	0.733	0.249	-0.287
e)	2.62	0.497	0.679	-0.026
f)	2.32	0.382	-0.031	0.677
g)	3.25	0.712	0.309	0.317
h)	3.44	0.684	0.268	0.151
寄与率		37.9	17.2	13.4
累積寄与率		37.9	55.1	68.5

択する基準に小児薬物療法認定薬剤師の存在が影響すると考える。今後は小児認定薬剤師制度の社会的周知をしていく必要がある。

文献

- 1) 山本秀紀, 仙波靖士, 山本宏. 小児の服薬に対するかかりつけ薬局の実態調査. 小児臨床薬理学会雑誌 2016; 29: 105-108.
- 2) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析. 厚生科学研究「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(主任研究者: 大西鐘壽)平成11年度研究報告書 2000; pp. 52-99.
- 3) 佐藤健太, 森山幸彦. 患者が求めるかかりつけ薬剤師とは. 調剤と情報 2016; 22: 124-132.

大西記念小児臨床薬理学会賞

母乳分泌不全で投与された Domperidone の
母乳移行性と児への曝露評価齊藤 順平¹⁾, 八鍬 奈穂^{1,2)}, 須山 文緒³⁾, 中島 研^{1,2)},
和田 友香^{2,3)}, 佐々木 愛子³⁾, 清水 結花⁴⁾, 石川 洋一¹⁾1) 国立成育医療研究センター 薬剤部, 2) 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター,
3) 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター, 4) 国立成育医療研究センター 看護部

Transfer of Domperidone into Breast Milk: Calculation of Infant Drug Dose, and Effect on Breast-fed Infants

Jumpei Saito¹⁾, Naho Yakuwa^{1,2)}, Fumio Suyama³⁾, Ken Nakajima^{1,2)},
Yuka Wada^{2,3)}, Aiko Sasaki³⁾, Yuka Shimizu⁴⁾, and Yoichi Ishikawa¹⁾1) National Medical Center for Child Health and Development, Pharmaceutical department
2) National Medical Center for Child Health and Development, Japan drug information institute in pregnancy
3) National Medical Center for Child Health and Development, Center for Maternal-Fetal, Neonatal and
Reproductive Medicine
4) National Medical Center for Child Health and Development, Nursing department

要旨

母乳分泌不全に対する母乳育児支援を行っても十分な母乳が得られない場合、Domperidone (DOM) の母乳分泌促進剤としての使用が有効であると報告される。先行研究では DOM の母乳移行性は極めて低く、児への影響は小さく安全に授乳可能であるとされるが、児の血中 DOM 濃度測定を行った報告はない。本研究では、母乳分泌不全で DOM を 1 日 30 mg 服用した授乳婦とその児（出生体重中央値（範囲）1690（532～3064）g、在胎週数中央値（範囲）34.2（23.4～40.0）週）を対象とし、DOM 服用後の母乳中 DOM 濃度、哺乳による乳児への DOM 曝露量、児の DOM 血清中濃度を定量評価した。また児のバイタルサインを調査した。DOM 内服を行った授乳婦の血清および母乳中の平均 DOM 濃度（標準偏差）は、18.05（5.57）ng/mL および 1.17（0.83）ng/mL であり、乳児が一日 150 mL/kg 哺乳した場合の摂取量中央値（範囲）は、0.16（0.01～0.41） μ g/kg/day（小児投与量を 2.4 mg/kg/day としたときの 0.01 %）と算出された。また対象乳児の血清中 DOM 濃度は、19 点中 6 点（哺乳後 0.5～80.5 時間）が定量下限以下、残り 13 点は 5.6～73.66 pg/mL だった。また何れの児においてもバイタルサインに影響は認めなかった。以上から、DOM の母乳分泌および乳児への曝露は極めて小さく、安全に使用できることが示唆された。

緒言

平成 27 年度乳幼児栄養調査（厚生労働省）によると授乳期の栄養方法は、母乳栄養の割合が、生後 1 か月では

51.3 %、生後 3 か月では 54.7 % であったとされる。また医療機関等で、母乳育児に関する指導を「妊娠中に受けた」と回答した者の割合は 59.3 %、「出産後に受けた」と回答した者の割合は 73.9 % であった。また、妊娠中に「ぜひ母乳で育てたいと思った」または「母乳が出れば母乳で育てたいと思った」と回答した保護者の割合は 93.4 % であり、母親の母乳に関する関心が高まってきたこと、何らかの母乳育児支援を受けるようになってきたことが伺える（厚生労働省、平成 27 年度乳幼児栄養調査、<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000-Koyoukintoujidoukateikyoku/0000134207.pdf>, 2018/11/14)。その一方で、同調査内で授乳について困ったこととして、「母乳が足りているかどうかわからない」が 40.7 %、「母乳が不足気味」が 20.4 % とされ、母乳育児支援の重要性が伺える。さらに高齢出産のため母乳分泌不全が起りやすくなったり、早産児を出産する母体における母子分離後の直接授乳ができないことによる母乳分泌不全が知られている¹⁾。母乳育児のメリットとしては児の壊死性腸炎、髄膜炎、中耳炎など感染症の罹患率低下、乳幼児突然死症候群の予防効果などがあり^{2,3)}、特に早産児や消化器外科疾患を有するなどの新生児集中治療室（NICU）入院中の児においては、母乳育児によりこれらを防ぐ意義は大きい。さらに人工乳による壊死性腸炎やミルクアレルギーのリスクが高く、母子分離され NICU において疾患療養中の新生児にこそ、母乳栄養が望まれる⁴⁾。現在母乳分泌不全に対する母乳育児支援としては授乳や搾乳の頻度を増やす、適切な吸着や有効吸啜ができるように援助する、適切な搾乳の支援をするといった方法が挙げられており

⁵⁾、NICU 入院中の新生児に対する母乳育児ガイドラインなども整備されている（日本新生児看護学会，日本助産学会，NICUに入院した新生児のための母乳育児支援ガイドライン，<http://square.umin.ac.jp/jam/bonyuikujisien%20gaidorain.pdf>，2018/11/14）。これらの介入でも十分な母乳分泌が得られない場合，欧米では，domperidone（DOM）などの母乳分泌促進剤を用いることが検討されている^{6,7)}（注1）。海外では2009年に計46名で行われた無作為化比較試験において，児がNICU入院中であり，母乳分泌不全の母体に対してDOMを投与し，乳汁分泌量を優位に増加させたという効果が示されている⁸⁾。また2008年に6症例⁹⁾，2001年に14症例の無作為化比較試験でも同様にDOMの有用性が示されている¹⁰⁾。

母乳を介した乳児へのDOM曝露の影響に関する報告は限られているが，乳児が哺乳する可能性のあるDOMの曝露量は，母体への体重あたりの投与量の0.01%程度であると算出され^{7,9)}，児への副作用もなく安全に使用可能であると報告される。また米国小児科学会では，授乳中のDOM使用は母乳育児と両立可能であり安全に使用できると報告している^{11,12)}（注2）。一方でDOM含有母乳の哺乳による乳児への影響について，これまでの報告は，乳汁中DOM移行量を用いた計算による理論的評価または哺乳した児の医学的評価に留まり，実際に児の血中濃度を評価した研究はない。

本検討では，NICU入院中の母児に対する母乳育児支援として，十分なカウンセリングおよび授乳・搾乳支援にも関わらず，十分な乳汁分泌が得られない母体に対して母乳分泌促進を目的にDOMを投与した症例を対象に，母乳中DOM移行性，曝露した児への有害事象の有無に加え，これまで報告のなかった血清中濃度を評価する事を目的とした。

（注1,2）

米国ではDOMは未承認薬であり，一般用医薬品（OTC）として使用可能な薬剤となっている。米国食品医薬品局ではDOM注射薬において不整脈，心停止，突然死等の有害事象が報告されたことから，2004年6月および2018年6月にDOM含有医薬品の母乳分泌促進薬としての使用を行わないこと，DOMを消化器疾患に対して用いる場合には臨床試験用医薬品（Investigational New Drug, IND）として申請を行うよう警告している（<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173886.htm>，2018/11/14）。

対象と方法

対象

前向き非盲検単一群試験として，児が当院のNICU入院中であり，十分な母乳育児支援にも関わらず母乳分泌不全（搾乳での母乳分泌量が300 mL/日以下または児の必要量である160 mL/kg/日を満たしていない）である母乳育児を希望している産後14日目以降の授乳婦，およびその児を対象とした。このうち，すでにDOMを内服している症例，

両側乳房手術の既往例，DOMに対してアレルギーがある症例，乳児においては哺乳を行わなかった児を除外した。

症例数の設定

本研究はDOM投与による母乳分泌量増加を検討した研究の副次的検討項目であるため，主要評価項目である母乳分泌の1.5倍以上が50%以上の被験者において観察される症例数を設定した¹³⁾。本研究では対照群を置かず全例に対しDOM投与を行うが，仮にDOMを投与されない場合の母乳量1.5倍増加が5.0%と仮定したとき，有意水準両側5.0%，検出力80%のとき，有効症例数の検出に必要な症例数は8例と算出された。本研究では登録後の脱落を見込んで，対象症例数を10例とした。

患者（児）検体の回収

授乳婦に対してDOMとして，ナウゼリン[®]10mg錠1錠を1日3回，2週間経口投与した。授乳婦の血液検体の採取は，DOM投与開始後，7日目および14日目に行った。その際に各自で搾乳した母乳検体も同時に回収した。乳児の血液検体は入院期間中の検査検体採取時に，本研究用に余分に採取を行った。

血清中および母乳中DOM濃度測定

得られた血液検体は回収後4,000 rpmで5分間遠心分離し，血清を分取後，測定まで-80℃の冷凍庫にて保管した。母乳検体は，ボルテックスにより攪拌後，抽出一回あたりの量に分取し，同様に-80℃の冷凍庫に保管した。抽出は，測定毎の誤差が少なく，微量のDOMが検出可能な系を検討するため，液液抽出と注入試料の濃縮を行った。すなわち，100 μLの血清または母乳に0.1 mg/mLのDOM安定同位体（domperidone-d6）2 μLを注入し，pH 9.2に調整した20 mMギ酸アンモニウム25 μLおよびクロロホルム250 μLを添加し振盪攪拌した。ここから有機層を分取し，0.1N塩酸の60%メタノール溶液100 μLを添加し振盪攪拌後，分取した水層に100 μLのヘキサンを添加，振盪攪拌を行い，水層を分取し蒸発乾固した。50 μLの移動相に再溶解を行い，液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析装置（LC-MSMS8040，島津，京都）に10 μL注入した。液体クロマトグラフィーの分離条件は，流速0.4 mL/min，注入量10 μL，UK-C18カラム（3 μm，50 mm × 3.0 mm，インタクト株式会社，京都），カラム温度40℃，移動相はA:10 mMギ酸アンモニウム/0.1%ギ酸（pH 3.8）溶液，B:アセトニトリルとし，B液90%（90:10 v/v%）のアイソクラティック溶出により分離した。対象化合物と内標準物質 domperidone-d6 とのピーク面積比から，検量線を用いて濃度を算出した。検量線は，血清または母乳に100 ng/mLとなるようDOMまたは domperidone-d6 を添加・段階希釈し，0.005，0.01，0.02，0.1，0.5，1.0，5.0，10.0，50.0，100.0 ng/mLの希釈系列を作成した。

いずれの測定試料においても、相関係数 0.99 以上、日内・日間の各濃度試料の測定変動は 15 % 以内であった。定量限界はピーク高さとノイズ値の比が 3.0 以下となる場合とした。本分析のバリデーションは「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」(厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 平成 26 年 4 月 1 日 薬食審査発 0401 第 1 号, http://www.nihs.go.jp/drug/BMV/260401_LBA-GL.pdf, 2018/11/14) に従った。

DOM の乳汁移行性および乳児への曝露評価

1) 乳汁移行性評価

授乳婦の血清 DOM 濃度および母乳中 DOM 濃度より母乳と血中濃度比 (milk to maternal plasma concentration ratio, M/P ratio), Exposure Index (EI)¹⁴⁾, 授乳婦への DOM 投与量に対する乳児への曝露量 (Relative Infant dose, RID) を算出した¹⁵⁾。EI に用いた DOM クリアランスは、新生児を対象とした母集団薬物動態解析結果¹⁶⁾ および 報告される経口投与時のバイオアベイラビリティから、1.83 mL/kg/min とした。また算出した DOM 曝露量の乳児の標準投与量に対する割合を算出した。DOM の標準投与量は、小児においては安全性が確認されていない、あるいは重篤な副作用発症の危険性があるとして、適応用量が設定されていないが¹⁷⁾, 海外の添付文書から 0.25 ~ 0.5 mg/kg/回, 1 日 3 ~ 4 回, 1 日最大 2.4 mg/kg を投与量として算出した (Motilium[®] 1mg/mL oral suspension product information, Janssen, 2012 年 6 月改訂)。本研究では、母乳採取時間と授乳婦の採血時間を一致させた研究計画が困難であったため、得られた授乳婦の 1 点から得られた測定値をもとに Bayes 推定を行い、母乳採取時間における DOM 濃度を推定し、M/P 比の算出を行った。推定の妥当性は、1 症例で得られた 2 点の測定点のうち、2 点目を予測性評価に用い、平均誤差 (mean error, ME), 平均絶対誤差 (mean absolute error, MAE), 二乗平均平方根誤差 (root mean squared error, RMSE) の算出および、2 点目の予測値と測定値の相関解析により、予測の妥当性評価を行った¹⁸⁾。Bayes 推定には WinBUGS 1.4.3 (MRC Biostatistic Unit, Cambridge) を用い、健康成人に DOM 静脈投与後に得られた、消失速度定数 ($2.53 \pm 0.840 \text{ hr}^{-1}$), クリアランス ($947 \pm 256 \text{ mL/min}$), 分布容積 ($439 \pm 67.7 \text{ L}$) を参照した¹⁹⁾。個体間変動はそれぞれ 30 %, 50 %, 20 % として推定を行った²⁰⁾。またバイオアベイラビリティは 15 % とし (Motilium[®] 1mg/mL oral suspension product information, Janssen, 2012 年 6 月改訂), 1 次吸収過程のある 1 コンパートメントモデルを用いて、一定時間後の血清中 DOM 濃度を推定した¹⁶⁾。

2) 乳児の血清中濃度評価

哺乳による DOM 曝露の指標として、乳児の血清中 DOM 濃度を評価した。乳児の哺乳スケジュール (一日注入量, 人工乳・母乳の使用割合) および採血時における最終哺乳時間, 哺乳量は、電子診療録より取得した。また服用した母乳中 DOM 濃度と母乳の哺乳量から、DOM 曝露量を算出した。

安全性評価

乳児の安全性評価として、投与期間中の 7 日目と 14 日目の検体回収時に、バイタルサインとして体温, 呼吸数, 心拍数, 血圧の変化について評価した。また DOM の承認時および使用成績調査において報告される下痢 (0.3 %), 錐体外路障害 (0.06 %), 眠気 (0.06 %), 発疹 (0.06 %) (ナウゼリン[®]ドライシロップ 1 % インタビューフォーム, 協和発酵キリン株式会社, 2016 年 7 月改訂) 発症の有無, 重大な副作用として, QT 延長症候群, ショック, アナフィラキシー, 意識障害, 痙攣, 肝機能障害, 黄疸発症の有無について後方視的に調査した²¹⁾。今回の対象児は NICU に入室した併存疾患の有する重症例であり, DOM 含有母乳の哺乳による有害事象発症と DOM 服用との因果関係の特定は不可能であると判断し, 哺乳後の発症および症状の悪化が認められたかどうかを, 主治医の判断のもとモニタリングを行った。

倫理的配慮

本研究の実施は、国立研究開発法人国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した (受付番号 933, 平成 27 年 8 月 4 日承認)。すべての被験者となる授乳婦および保護者より、母乳および血液採取の同意と、乳児の血液検体 (検査の残検体) 提供による参加の同意を得た。また参加同意後に自由意思により同意撤回ができること、授乳婦においては下痢, 嘔吐, 腹痛, 口渇, 動悸などの副作用が認められた時, 肝機能障害 (AST ≥ 100 または ALT ≥ 100), 錐体外路症状 (振戦) 出現時, アナフィラキシーショック, 不整脈出現時, 死亡時, 乳児においては下痢, 嘔吐, 腹痛, 口渇, 動悸などの副作用が認められた時, 死亡時, その他医師が不適切であると判断した場合を中止基準とした。

結果

授乳婦の背景および回収検体の属性

試験参加に同意した 10 例の授乳婦の背景を、Table 1 に示した。授乳婦の投与時体重中央値 (範囲) は 61 (49.1 ~ 81.3) kg, DOM 投与量中央値 (範囲) は 0.5 (0.37 ~ 0.61) mg/kg/日だった。また試験計画に従い, DOM 投与開始後 7 日目および 14 日目に授乳婦より, 母乳の搾乳および血液検体の残検体回収を行い, 一人当たり 2 点, 合計 20 点の採血および 19 の搾母乳検体を得た。回収時間

の中央値（範囲）は、血清検体で投与後 2.61（0.50 ~ 17.17）時間、母乳検体で 21.22（9.54 ~ 23.7）時間だった。

乳児患者の背景および回収検体の属性

当院に入院となり、保護者（授乳婦）に試験参加の同意代諾が得られた 10 例の乳児の背景を **Table 2** に示した。乳児は入院中のみの検査採血残検体の回収とし、試験期間中で、1 人当たり 1 ~ 2 点、合計 19 点の残余検体を回収した。対象乳児の出生時体重中央値（範囲）は 1689.5（523 ~ 3064）g、在胎週数中央値（範囲）は 34.2（23.4 ~ 40.0）週、検体回収時の年齢中央値（範囲）は 1.80（1.10 ~ 4.47）（0.83 ~ 4.0）か月、投与時の体重中央値（範囲）は 2.14（0.28 ~ 4.12）kg だった。

母乳および血清中 DOM の定量

100 μ L の母乳および血清より抽出した domperidone は、

5.0 pg/mL ~ 100 ng/mL の範囲において、内標準物質とのピーク面積比と各濃度の相関係数（r）が 0.992 であり、良好な相関を認めた。ピーク高さとのノイズ値の比が 3.0 以下となる場合の検出下限濃度は 1.0 pg/mL、再現性の得られる定量下限値は 5.0 pg/mL であった。

DOM の乳汁移行性評価

授乳婦より得られた血清検体中の平均 DOM 濃度（標準偏差）は 18.05（5.57）ng/mL、母乳検体中の平均 DOM 濃度（標準偏差）は 1.17（0.83）ng/mL だった。

1 回目の採血によって得られた血清中 DOM 濃度から、授乳婦個々のパラメーターを推定し、Bayes 推定により 2 回目の採血点における血清中 DOM 濃度を予測した。その結果、2 点の採血が可能であった 9 症例の ME は -0.64 ng/mL、MAE は 0.64 ng/mL、RMSE は 0.66 ng/mL であり、いずれの症例においても、1 点目より推定した 2 点目の血清

Table 1. Characterization of lactating mother and the analysis results of DOM secretion into breastmilk

Case	Weight at sampling (kg)	Dose (mg/day)	Elapsed time (hr)	Observed serum conc. (ng/mL)	Estimated serum DOM conc. at serum sampling point (ng/mL)	Breastmilk sampling time after administration (hr)	Estimated Serum conc. at milk sampling point (ng/mL)	Observed milk DOM conc. (ng/mL)	Estimated M/P ^{a)}	RID (%) ^{b)}	EI (%) ^{c)}
1	70.5	30	2.50	10.01		2.50	10.25	0.08	0.008	0.001	0.044
	70.5	30	4.83	15.49	15.99	0.58	19.98	0.37	0.019	0.002	0.102
2	64.2	30	0.50	19.83		4.83	3.23	0.52	0.161	0.003	0.884
	64.2	30	5.67	15.87	16.39	18.00	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
3	51.0	30	2.00	26.87		2.00	21.45	0.44	0.020	0.003	0.112
	51.0	30	0.50	22.95	23.70	0.50	20.76	2.73	0.132	0.017	0.721
4	53.7	30	3.12	23.53		4.50	18.41	2.18	0.119	0.014	0.650
	53.7	30	4.00	21.77	22.48	0.33	22.76	1.39	0.061	0.009	0.334
5	81.3	30	1.85	12.95		0.83	12.76	0.45	0.035	0.003	0.193
	81.3	30	0.77	16.98	17.08	2.08	18.98	0.67	0.035	0.004	0.194
6	57.8	30	2.03	23.24		3.43	22.26	1.18	0.053	0.007	0.291
	57.8	30	3.43	21.30	22.00	1.50	25.11	1.04	0.042	0.007	0.228
7	49.1	30	17.17	3.34		3.50	17.78	0.42	0.024	0.003	0.131
	49.1	30	2.56	22.14	21.85	18.50	3.56	0.47	0.132	0.003	0.723
8	64.7	30	2.67	20.11		4.00	19.04	2.46	0.129	0.015	0.709
	64.7	30	2.50	20.42	21.09	2.50	22.21	1.16	0.052	0.007	0.286
9	67.5	30	5.00	15.92		5.00	16.72	1.12	0.067	0.007	0.365
	67.5	30	1.00	20.67	21.35	2.50	20.65	2.74	0.133	0.017	0.728
10	52.4	30	6.28	18.28		4.00	21.7	0.88	0.040	0.005	0.222
	52.4	30	5.00	9.25	9.54	8.50	13.31	1.95	0.146	0.012	0.802

DOM, domperidone; Conc., concentration; M/P, milk to serum DOM concentration ratio; RID, relative infant dose; EI, exposure index. a) Each serum concentration at breast milk sampling time was estimated by Bayesian method. b) Relative dose for pediatric maximum dosing (2.4 mg/kg/day). c) Neonatal DOM clearance and bioavailability were quoted from reference values, respectively. d) Second breast milk specimen of case no.2 could not be collected.

DOM 濃度の予測性は良好であった。また推定値と測定値の相関係数は 0.99 以上となり推定の妥当性が示された (Fig. 1)。本推定法により、搾乳時点における授乳婦の DOM 血清中濃度を推定し、推定 M/P 比を算出した結果を症例ごとに、Table 1 に示した。その結果、推定 M/P 比の平均値 (標準偏差) は 0.07 (0.05)、小児の最大投与量 (2.4 mg/kg/日) に対する乳児への曝露量 (RID) の平均値 (標準偏差) は 0.01 (0.01) %、EI の平均値 (標準偏差) は 0.41 (0.27) % だった。

乳児への母乳を介した DOM 曝露評価

対象乳児の対象期間における母乳哺育量、DOM 曝露量、DOM 血清中濃度について定量的に解析を行った結果を、症例ごとに Table 3 に示した。

1) 母乳哺育量

乳児の試験期間内の総授乳回数は 188 回であり、一日の体重あたりの哺育量中央値 (範囲) は、母乳の哺育

量が 113.6 (0.0 ~ 258.6) mL/kg/日、人工乳の哺育量が 38.8 (0.0 ~ 119.8) mL/kg/日だった (data not shown)。このうち、直近 24 時間の母乳の哺育量は、65.76 (0.0 ~ 169.9) mL/kg/日だった。

2) DOM 曝露量

母乳中 DOM 濃度から算出した乳児の DOM 服用量中央値 (範囲) は、0.04 (0.00 ~ 0.26) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ だった。また一日哺育量を 150 mL/kg と見積もった場合、0.16 (0.01 ~ 0.41) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、最大でも 0.41 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (小児の投与量を 2.4 mg/kg/日としたときの 0.017 %) だった。

3) 乳児の血清中 DOM 濃度評価

DOM 含有母乳を哺育した乳児より得た血清の哺育後採血時間中央値 (範囲) は 2.83 (0.5 ~ 80.5) 時間だった。血清中 DOM 濃度は、得られた 19 点のうち 6 点が定量下限濃度以下、残り 13 点の DOM 濃度中央値 (範囲) は 19.91 (5.60 ~ 73.7) pg/mL であった。

Table 2. Characterization of breast-fed infants

Case	Underlying disease	Birth weight (g)	Gestational age (weeks)	Age at sampling (month)	Weight at intake (kg)
1	retinopathy of prematurity, congenital hydrocephalus, proctatresia, low-birthweight infant	1525	29.0	1.57	0.28
				1.80	0.28
2	chronic pulmonary disorder, anemia of prematurity, extremely low-birthweight infant	523	24.0	2.73	1.45
				— ^{a)}	— ^{a)}
3	congenital diaphragmatic hernia	3064	38.7	1.23	3.23
				1.47	3.51
4	congenital diaphragmatic hernia	2442	31.7	1.80	3.54
				2.03	3.54
5	multiple sclerosis, multiple sclerosis, gastroesophageal reflux disease, disseminated intravascular coagulation	1938	32.6	4.23	4.12
				4.47	4.12
6	triploid, persistent pulmonary hypertension of the newborn	532	40.0	1.10	0.52
				1.33	0.52
7	trisomy 18 syndrome, pulmonary hypertension, congenital ventricular septal defect	1854	38.4	1.33	2.14
				1.57	2.14
8	extremely low-birthweight infant, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity	620	23.4	3.27	1.72
				3.50	1.85
9	extremely low-birthweight infant, patent ductus arteriosus, left heart enlargement, VACTERL syndrome	1267	37.6	1.27	1.72
				1.50	1.72
10	low-birthweight infant, vesicoureteric reflux, congenital hypothyroidism, proctatresia	2475	35.9	3.57	3.39
				3.80	3.51

a) Second specimen of case no.2 could not be collected. DOM, domperidone; Conc., concentration

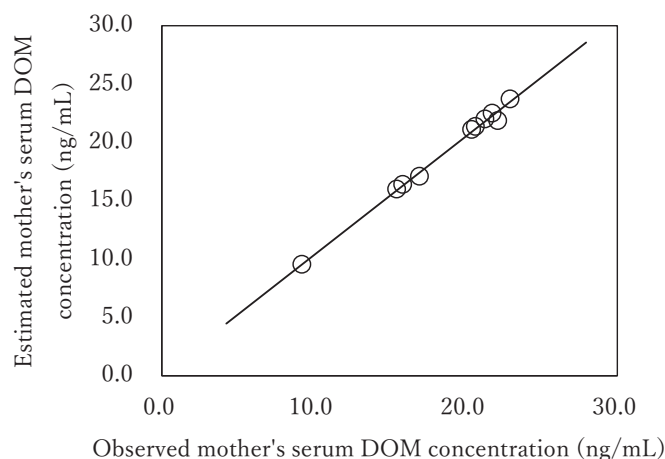


Figure 1. Correlation analysis between observed and estimated mother's serum DOM concentration.

Table 3. Analysis results of DOM exposure via breast milk in each case

Case	Weight at intake (kg)	Observed milk DOM conc. (ng/mL)	Breast milk intake (mL/kg) ^{a)}	DOM administration via breast milk (μg/kg)	Infant DOM dose (μg/kg/150mL intake)	%Pediatric dosing (2.4mg/kg/day as maximum daily dose)	Serum sampling time after breast milk intake(hr)	Observed infant serum DOM conc. (pg/mL)
1	0.28	0.08	0.0	0.00	0.01	0.001	7.3	ND
	0.28	0.37	0.0	0.00	0.06	0.002	8.2	ND
2	1.45	0.52	37.2	0.02	0.08	0.003	1.6	5.6
	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
3	3.23	0.44	37.2	0.02	0.07	0.003	3.0	ND
	3.51	2.73	0.0	0.00	0.41	0.017	32.5	ND
4	3.54	2.18	22.6	0.05	0.33	0.014	0.5	14.3
	3.54	1.39	22.6	0.03	0.21	0.009	1.2	9.1
5	4.12	0.45	63.1	0.03	0.07	0.003	2.4	8.2
	4.12	0.67	101.9	0.07	0.10	0.004	2.5	19.8
6	0.52	1.18	169.9	0.20	0.18	0.007	3.0	58.0
	0.52	1.04	169.9	0.18	0.16	0.007	2.7	51.3
7	2.14	0.42	104.7	0.04	0.06	0.003	2.7	12.8
	2.14	0.47	91.1	0.04	0.14	0.006	2.5	24.7
8	1.72	2.46	67.4	0.17	0.37	0.015	2.8	48.0
	1.85	1.16	120.9	0.14	0.17	0.007	80.5	ND
9	1.72	1.12	93.0	0.10	0.17	0.007	3.0	29.9
	1.72	2.74	93.0	0.26	0.41	0.017	2.1	73.7
10	3.39	0.88	19.2	0.02	0.13	0.005	3.0	ND
	3.51	1.95	35.6	0.07	0.29	0.012	3.0	20.1

DOM, domperidone; Conc., concentration; ND, not detected. a) Breast feeding milk volume in the last 24 hours was showed, b) Second specimen of case no.2 could not be collected.

安全性評価

DOM含有母乳哺乳後の児について、バイタルサインおよび使用成績調査で報告される副作用を調査した。10症例いづれも、DOM含有母乳の哺乳前後で明らかなバイタルサインの変化および、有害事象の発症・悪化は認められなかった。

考察

母体への投与量に対する乳児への曝露量 (RID) の平均値 (範囲) は、先行研究 (0.012%) に近い値を示した⁹⁾。また、今回の母乳中 DOM 濃度から算出した哺乳による投与量は、一日哺乳量を 150 mL/kg と見積もった場合でも、最大 0.41 μ g/kg/日 (小児の投与量を 2.4 mg/kg/日としたときの 0.017%) であり、乳児への曝露はあるものの極めて僅かであった。さらに DOM 含有母乳服用後の血清 DOM 濃度は、哺乳後 0.5 ~ 3.0 時間で、最大でも 73.7 pg/mL であった。新生児における薬物動態を解析した報告によると、0.75 mg/kg を 1 日 3 回に分けて投与した場合の最大血中濃度は 25.3 \pm 20.5 ng/mL、投与直前のトラフ濃度は 15.4 \pm 11.4 ng/mL と推定されている¹⁶⁾。本検討では、乳児への曝露量および乳児の血清中 DOM 濃度ともに極めて低い値を示した。また先行研究同様、DOM 含有母乳を哺乳後に、明らかなバイタルサインの変化、および新たな有害事象の出現を認めず、安全に使用できると考えられた。

一方で、海外では DOM は新生児・乳児を含む小児に対し、使用しないよう喚起されている。欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) は DOM と重篤な心室性不整脈又は突然死に関する疫学調査をレビューし^{22, 23)}、DOM がこれらのリスク上昇に関与することがあるとの結論を得て、欧州の DOM 含有製剤の添付文書や製品概要の改訂を勧告している ("PRAC recommends restricting use of domperidone", EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/03/WC500162558.pdf, 2018/11/14)。また、欧州委員会は QT 延長および心伝導障害のリスク (特に CYP3A4 阻害剤との併用時および心疾患のある患者におけるリスク) について、欧州の DOM 含有製剤の添付文書や製品概要の改訂、一部の患者への使用制限、高用量製剤の販売中止などの措置を講じている。さらにトロント大学小児病院内での The SickKids ガイドラインでは、小児に対する DOM 使用について、心疾患等のリスク因子を有する児および CYP3A4 阻害作用、カリウム排泄を促進する利尿剤を併用している児、DOM 投与量が 30 mg / 日を超える症例については、心電図のモニタリングを推奨している²⁴⁾。日本においても、現段階において特段の規制は存在しないが、ナウゼリン[®]錠の医薬品情報では「血液脳関門の発達が未熟な小児では、特に錐体外路症状の発現の可能性が高い」あるいは「小児において錐体外路症状、意識障害、痙攣が発現することがあるため、特に 1 才以下の乳児には用量に注意し、3 才以下の乳幼児には 7 日以上連用を避けるこ

と。」とされている (ナウゼリン[®]錠 10 mg インタビューフォーム、協和発酵キリン株式会社, 2016 年 7 月改訂)。今回 NICU に入室していた対象児は、在胎週数が短く低出生体重の症例であり、有害事象発症の高リスク群に該当すると考えられるが、これらの注意喚起は通常投与または高用量投与時において考慮されるリスクであり、ごくわずかな曝露においては、有害事象発症の可能性は低いと考えられた。また今回対象とした患児は人工乳が主であり、母乳の哺乳量は、基準量とされる 150 mL/kg/日より低く、健常児が服用した場合の児の DOM 血清中濃度はより上昇することが予想されるが、基準量の 150 mL/kg/日 を哺乳したとしても、0.16 μ g/kg/日程度であり、影響は少ないと予想された。

一方で、今回の対象症例は NICU 入室の併存疾患の多い重症例であり、DOM の有害事象がマスキングされている可能性も否定できない。今後の検討として、哺乳の有無にかかわらず、DOM を使用した小児例については心電図等の検査を行うなど副作用のモニタリングと安全性情報の蓄積が望まれる。

今回の研究により、母乳分泌不全に対する DOM の母体への投与において、児に対する安全性が示唆された。本検討結果ならびに過去の研究結果を提示することにより母乳育児を支援することができ、新生児医療の発展と母乳育児支援の一端を担うことが可能であると考えている。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Hedberg Nyqvist K, Ewald U. Infant and maternal factors in the development of breastfeeding behaviour and breastfeeding outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1194-1203.
- 2) Hauck FR, Thompson JM, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128: 103-110.
- 3) Moon RY. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics* 2016; 138: e20162940.
- 4) Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatal Netw* 2008; 27: 397-407.
- 5) Palda VA, Guise JM, Wathen CN. Interventions to promote breast-feeding: applying the evidence in clinical practice. *CMAJ* 2004; 170: 976-978.
- 6) Hurst NM. Recognizing and treating delayed or failed lactogenesis II. *J Midwifery Womens Health*

- 2007; 52: 588-594.
- 7) Osadchy A, Moretti ME, Koren G. Effect of domperidone on insufficient lactation in puerperal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 642893.
 - 8) Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph K, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics* 2010; 125: e107-114.
 - 9) Wan EW, Davey K, Page-Sharp M, Hartmann PE, Simmer K, Ilett KF. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 283-289.
 - 10) da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2001; 164: 17-21.
 - 11) Ressel G. AAP updates statement for transfer of drugs and other chemicals into breast milk. *American Academy of Pediatrics. Am Fam Physician* 2002; 65: 979-980.
 - 12) Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Romagnoli C. Safety and efficacy of galactagogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci* 2010; 13: 162-174.
 - 13) Asztalos EV, Campbell-Yeo M, daSilva OP, Kiss A, Knoppert DC, Ito S. Enhancing breast milk production with Domperidone in mothers of preterm neonates (EMPOWER trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 87.
 - 14) Ito S, Koren G. A novel index for expressing exposure of the infant to drugs in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 99-102.
 - 15) Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk-Overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 617-627.
 - 16) Dailly E, Drouineau MH, Gournay V, Rozé JC, Jolliet P. Population pharmacokinetics of domperidone in preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1197-1200.
 - 17) Zanon D, Gallelli L, Rovere F, et al. Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 361-367.
 - 18) Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 503-512.
 - 19) Heykants J, Hendriks R, Meuldermans W, Michiels M, Scheygrond H, Reyntjens H. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. IV. The pharmacokinetics of intravenous domperidone and its bioavailability in man following intramuscular, oral and rectal administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981; 6: 61-70.
 - 20) 松山賢治, 樋口駿, 佐々木均, 宮崎長一郎. Visual Basic PEDTAによるTDMの実際—薬物治療の個別化に向けて. 初版, じほう, 東京, 2004; pp. 285-299.
 - 21) Steinherz R, Levy Y, Ban-Amiti D, Shafrir Y, Nitzan M. Extrapyramidal reactions to domperidone. *J Pediatr* 1986; 108: 630-631.
 - 22) Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 881-888.
 - 23) van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010; 33: 1003-1014.
 - 24) Morris AD, Chen J, Lau E, Poh J. Domperidone-Associated QT Interval Prolongation in Non-oncologic Pediatric Patients: A Review of the Literature. *Can J Hosp Pharm* 2016; 69: 224-230.

一般演題(抄録)

新生児および乳児におけるフルコナゾールクリアランスの発達変化に関する pharmacometrics アプローチ

村社 計寿^{1,2)}, 源川 良一¹⁾, 越前 宏俊²⁾
 1) 草加市立病院 薬剤部, 2) 明治薬科大学 薬物治療学

A Pharmacometric Approach to Developmental Changes in Fluconazole Clearance in Neonates and Infants

Kazutoshi Murakoso^{1,2)}, Ryoichi Minagawa¹⁾, Hirotochi Echizen²⁾
 1) Department of Hospital Pharmacy, Soka Municipal Hospital
 2) Department of Pharmacotherapy, Meiji Pharmaceutical University

目的

新生児および小児における医薬品の体内動態の発達変化は十分に検討されておらず、多くの薬物の投与計画は経験的である。本研究では、未熟児から乳児の真菌感染症治療薬フルコナゾールをモデルとしてクリアランスの発達変化を考慮した小児薬用量を検討した。

方法

Medline および医中誌を用いて未熟児、新生児から成人における静注・経口投与後のフルコナゾールの全身クリアランス (CL) データを収集した。CL が未記載でも文献中の投与量、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 値等から CL が算出可能な場合はデータとして利用した。小児の CL は児体重および体表面積 (BSA) で標準化し (CLBW, CLBSA)、月経後年齢 (postmenstrual age: PMA) との関係解析した。また、未熟児から 12 歳までの糸球体濾過量 (GFR) と PMA の関係を Emax モデルで解析した。次いで、フルコナゾール CL と GFR の関係を検討した。統計検定は $p < 0.05$ で有意とした。

結果・考察

PMA27 から 58 週齢の未熟児・新生児・乳児 (53 名)、6 歳から 15 歳までの小児 (45 名)、成人 (152 名) のデータが収集された。PMA59 週齢から 5 歳までのデータは得

られなかった。小児のフルコナゾール CLBW と CLBSA は PMA40 週齢前後から急速に増加し、PMA 週数と有意な正の相関を示した ($p < 0.001$)。6 歳児以降の小児と成人では CLBW と CLBSA は年齢と弱い負の相関を示した ($p < 0.001$)。BSA で標準化した GFR (GFRBSA) の発達変化は PMA を変数とする Emax モデルに適合しており、BSA で標準化した小児のろ過機能は PMA100 週前後で成人値に到達し完了するものと推測された。対象児の CLBSA と GFRBSA は有意な正の相関を示した ($p < 0.001$)。成人と小児の CLBW および CLBSA を指標として成人値から外挿した PMA28 から 60 週齢までの小児投与量は PMA に対して非線形的に増加していたが添付文書の投与量 (3-12mg/kg) 範囲にあった。フルコナゾールは腎消失型薬物であること、およびフルコナゾール CL が GFR と良い相関を示したことから、小児のフルコナゾール CL 発達変化は主として GFR の発達に依存しているものと考えた。

結論

未熟児と新生児、乳児におけるフルコナゾールの投与量は PMA と CLBW または CLBSA の関係に基づき成人値から外挿することが可能と考えた。小児の CL 発達に基づくフルコナゾールの小児薬用量は生理機能の発達変化を考慮しており、既存の小児薬用量予測式よりも優れていると考えた。

小児におけるミニタブレットの服用性の評価

奥村 和子¹⁾, 岡部 愛子¹⁾, 熊木 良太¹⁾, 倉田 なおみ¹⁾, 神谷 太郎²⁾, 板橋 家頭夫²⁾

1) 昭和大学薬学部社会健康薬学講座 社会薬学部門, 2) 昭和大学医学部 小児科学講座

Evaluation of Administrability of Minitablets in Children

Wako Okumura¹⁾, Chikako Okabe¹⁾, Ryota Kumaki¹⁾, Naomi Kurata¹⁾, Taro Kamiya²⁾, Kazuo Itabashi²⁾

1) Division of Social Pharmacy, Department of Healthcare and Regulatory Sciences, Showa University School of Pharmacy

2) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

背景

本学薬剤学部門では、服薬を容易にするゼリーコーティング錠を考案し、それをもとに2013年にゲル化する粒状錠が製品化された。また、Mini-tablets (MT) は欧州小児科で使用されているが、本邦にはない剤形である。

目的

高齢者において服用性を向上させた上記ゲル化粒状錠がMTの大きさ(3mm)であったことから、本研究では小児におけるMTの服用性の評価を実施した。なお、今回は2種類(速崩性, ゲル化)のMT(プラセボ)を用いて服用性を比較した。

方法

倫理委員会承認後、2016年8月に昭和大学病院小児科外来を受診し、慢性疾患により薬を常用している小児(4-8歳)を対象に官能試験を実施した。単純盲検化したMTを水とともに服用した。2種類のMTの服用順は同意取得順に割り付けた。評価は①服用の可否, ②患児自身によるMTと常用薬との飲みやすさの比較, ③2種類の服用性の違いを比較した。

結果

被験者は31名であり、服用順は飲みやすさに影響しなかった。①ほとんどの被験者が2種類とも服用できており、どちらか一方しか服用できなかった者はわずかであった。②常用薬よりMTのほうが飲みやすい結果であった。③2種類の飲みやすさの比較では、速崩性MTとゲル化MTではほぼ同等であった。

考察

ほとんどの被験者がMTを服用できた。MTは4歳以上の小児で服用可能な剤形であることが明らかとなり、その服用性は常用薬よりも飲みやすいことが示唆された。4-6歳は速崩性MTが、7-8歳はゲル化MTが飲みやすい傾向にあった。速崩性MTは口腔内で崩壊するために飲みやすくなったと考えられる。一方、ゲル化MTはゲル化によりMTが口腔内でまとまることで飲みやすくなったと考えられる。以上より、本邦小児では導入されていないミニタブレットは、4歳以上の小児における剤形の選択肢を広げる可能性が見いだされた。

謝辞

プラセボMTを製造くださった持田製薬株式会社に深謝いたします。

日本人小児患者の血中アトモキセチン濃度に及ぼす *CYP2D6* 遺伝子多型の影響

清水 万紀子¹⁾, 武井 まどか¹⁾, 星野 有沙¹⁾, 佃 宗紀²⁾, 吉田 さやか³⁾, 山崎 浩史¹⁾
1) 昭和薬科大学, 2) つくだクリニック, 3) 奈良県総合医療センター

Effects of *CYP2D6* genotypes on plasma concentrations of Atomoxetine in Japanese pediatric patients

Makiko Shimizu¹⁾, Madoka Takei¹⁾, Arisa Hoshino¹⁾, Munenori Tsukuda²⁾, Sayaka Yoshida³⁾, Hiroshi Yamazaki¹⁾
1) Showa Pharmaceutical University, 2) Tsukuda clinic, 3) Nara Prefecture General Medical Center

注意欠陥多動性障害薬ストラテラ（アトモキセチン）は18歳未満の患者において、0.5mg/kg/dayより開始し、その後0.8mg/kg/day、さらに1.2mg/kg/dayまで増量し、1.2-1.8mg/kg/dayで維持することとされている。本薬は主にチトクロムP450 2D6 (*CYP2D6*)により水酸化体に代謝され、速やかにグルクロン酸抱合される。本薬の用法・用量に関連する使用上の注意には、遺伝的に*CYP2D6*活性の欠損患者では本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあると記載されている。しかし、日本人小児における血中アトモキセチン濃度と*CYP2D6*遺伝子多型の影響に関する情報は十分ではない。本研究では、アトモキセチンを投与された小児患者の血中アトモキセチンおよび代謝物濃度

を測定し、*CYP2D6*遺伝子多型との関連を調べることを目的とした。日本人小児4名の血中アトモキセチンおよび代謝物濃度は高速液体クロマトグラフ質量分析計を用いて測定した。*CYP2D6*遺伝子型判定はポリメラーゼ連鎖反応法およびTaqman法を用いて行った。血中アトモキセチン代謝物は大部分がグルクロン酸抱合体として存在していた。調べた患者のうち1名は他の患者とは異なり、血中アトモキセチン濃度は主代謝物濃度に比較して高値を示した。本患者の*CYP2D6*遺伝子型は活性低下型であった。本患者は現時点においてアトモキセチン投与による副作用は認められていないが、今後注意深く観察する必要があることが推察された。

新しい統計表示法 NMatrix は同効治療法の特徴を明示し 症例ごとに最適な治療法の選択を促す

中村 正生
美濃市立美濃病院 整形外科

The NMatrix, a new method of presenting statistics, displays the characteristics of medicines with similar effects used in the treatment of lumbar spinal stenosis concisely and clearly, facilitating the selection of appropriate medications

Masao Nakamura
Mino Municipal Hospital

目的

論文中の多数の図表から、研究結果を一目で把握することは一般的に困難である。薬剤の製品特性は、多く case 群と control 群間で説明され、他剤との客観的・多面的な相互比較は簡便ではない。本研究は、複数指標による比較検討を同時に行える新しい統計表示法 NMatrix が同効治療薬の特性を明示し、各症例に最適な薬剤を簡便に選択可能かどうかの検証を目的としている。

方法

腰部脊柱管狭窄症への効果が報告された4剤 beraprost sodium (PGI2), ethyl icosapentate (EPA), sarpogrelate hydrochloride (SGL), limaprost alfadex (PGE1) を対象に、RDQ・JOA スコア・VAS・間欠跛行 (IC) を指標に12週間観察された同一デザインの独立な前向き4研究を経て、pooled data analysisを行った。各薬剤の群内比較と任意2剤間の群間比較を、有意水準に従い NMatrix 上に示した。

結果

RDQ: PGE1 は IC より早期に「起立動作」を改善し、EPA は SGL と PGI2 に比し「歩行距離」と「立位保持」を改善した。PGI2 は SGL に比し「痛みによる不眠」を、

EPA は PGI2 に比し「頻繁な姿勢変更」で、SGL に比し「立位保持」で改善した。

JOA スコア: EPA と PGI2 が PGE1 に比し「筋力」を改善した。

IC: 4 剤全てで改善した。

考察

NMatrix 表示により、腰部脊柱管狭窄症に対する同効薬の特性が、多数の図表を用いなくとも一目で理解可能となる。

小児科診療ガイドラインによれば、例えば抗インフルエンザウイルス薬の選択に際しては個々の症例の特徴を考慮すべきとされており、細菌性腸炎に対する抗菌薬使用については議論がある旨も記されているが、NMatrix を用いて疾患ごとに同効薬の特性が明示され治療法の住み分けが可能となれば、治療法間の不毛な競争や漫然とした医療行為も回避可能であり、合理的な医療費抑制が期待できると考えられる。

NMatrix: Registered trademark. Patented in Japan and the USA.

※本発表は既に The Journal of Orthopaedic Science 2015; 20: 601-608. にアクセプトされています。

小児肝移植後の急性拒絶に対して 高用量グロブリン療法を用いた一症例

大柿 景子¹⁾, 大友 慎也¹⁾, 牛島 健太郎²⁾, 水田 耕一³⁾, 浦橋 泰然³⁾, 井原 欣幸³⁾,
眞田 幸弘³⁾, 平田 雄大³⁾, 山田 直也³⁾, 岡田 憲樹³⁾, 片野 匠³⁾, 須藤 俊明¹⁾

1) 自治医科大学附属病院 薬剤部, 2) 自治医科大学 臨床薬理学講座, 3) 自治医科大学 移植外科講座

A case report: High dose globulin therapy for acute rejection after pediatric liver transplantation

Keiko Ogaki¹⁾, Shinya Otomo¹⁾, Kentaro Ushijima²⁾, Koichi Mizuta³⁾,
Taizen Urahashi³⁾, Yoshiyuki Ihara³⁾, Yukihiro Sanada³⁾, Yuta Hirata³⁾,
Naoya Yamada³⁾, Noriki Okada³⁾, Takumi Katano³⁾, Toshiaki Sudo¹⁾

1) Department of Pharmacy, Jichi University Hospital, 2) Department of Pharmacology, Jichi University Hospital
3) Department of Transplant Surgery, Jichi Medical University

背景

肝移植後の急性拒絶反応は感染症と並んで頻度の高い合併症であり、その制御は移植片および患者生存率に関わる重要な管理である。治療はステロイドパルスをはじめとする免疫抑制療法の強化で行うことが一般的だが、感染症や耐糖能異常などの合併症を伴い、必ずしも安全な治療とは言えない。

一方、高用量免疫グロブリン療法 (IVIG) は川崎病や ITP などの治療に用いられ、その機序として免疫修飾作用、immuno modulation が提案されている。肝移植領域においては、ABO 不適合移植における抗体関連拒絶の予防や治療、周術期の予防的投与による急性拒絶発症率低下の報告は多いが、その治療に関する報告は少ない。

肝移植後急性拒絶に対して IVIG が有効であった小児例を経験したので報告する。

症例

3歳、女児。肝芽腫切除術後肝硬変に対して生体肝移植 (ドナー母, ABO 血液型一致, 先行左肺転移部分切除

術) を施行。術後免疫抑制療法は Methylprednisolone および Tacrolimus で導入した。肝機能検査値は術後経時的に低下したが、腹腔ドレン腹水排液の増加傾向を認めた (POD10 最大 2158mL (180mL/kg))。急性拒絶 (中心静脈炎) を疑ったが、原疾患の再発の懸念からステロイドパルス療法の施行はリスクが大きいと考えた。血小板減少傾向も併発していたため、ITP の治療に準じて IVIG を行い (410mg/kg/日, POD8 から 5 日間), POD11 から腹水の減少傾向を認めた。その後に施行した肝生検 (POD12) では中心静脈炎および脂肪肝を認めたため、Mycophenolate mofetil を追加した。腹水排液量は継時的に減少し、以後大量腹水の再燃は認めず、POD42 に軽快退院となった。

結語

IVIG が急性拒絶の治療に有効であった小児症例を経験した。中心静脈炎や類洞傷害を認める症例には IVIG は有効な治療であり、特に免疫抑制療法の強化が困難な患者における代替療法になるかもしれない。

看護師による小児時間外入院患者への初回服薬指導における意識調査とその評価

寺崎 玲香, 大塚 裕子, 正木 銀三
磐田市立総合病院 薬剤部

Awareness survey and evaluation on first-time medication guidance for nurses to hospitalized patients in children

Reika Terasaki, Yuko Otsuka, Ginzo Masaki
Department of Pharmacy, Iwata City Hospital

背景

磐田市立総合病院（以下、当院）では各病棟1名の専任薬剤師を配置し、平日8時15分～17時に薬剤管理業務および服薬指導業務を実施している。当院小児科病棟は時間外入院が他病棟より多く、小児および保護者への初回服薬指導を看護師が行うことが多い印象があった。

目的

時間外入院では人員の問題から説明に十分な時間がとれず、勤務状況や担当看護師により指導内容に差が出ることが考えられる。このため、小児における時間外入院患者の割合および看護師による服薬指導内容に関して実態調査を行った。

方法

- ① 2016年1月1日～12月31日の期間における当院時間外入院患者の割合を調査した。
- ② 当院小児科病棟の常勤看護師24名に対し、時間外入院の小児への服薬指導に関するアンケート調査を行った。

結果

- ① 当院（周産期母子医療センターを除く）成人の時間外入院患者32%に対して15歳未満の小児は48%であり有意に高かった。
- ② 小児科病棟での勤務期間の平均は26ヶ月であり、3ヶ月

以上勤務している看護師全員に時間外入院の小児への初回指導の経験があった。初回指導で「薬剤名」「薬効」「用法・用量」は約90%の看護師が必ず説明すると回答したが、「薬の飲ませ方」は約70%、「飲み合わせ」は約20%であった。薬に関して保護者から質問を受けたことがある看護師は86%で、このうち最も多かったのは「薬の飲ませ方」で72%、ついで「嘔吐したときの対応」が61%、「拒否があったときの対応」が50%であった。保護者からの質問を受けた経験がある看護師は全員「薬剤説明で困ったことがある」と回答し、このうち最も多かったのは「保護者からの質問に答えられない」で55%、ついで「薬効が分からない」「嘔吐したときの対応が分からない」が44%、「薬の飲ませ方が分からない」が28%であった。

考察

勤務期間に関わらず、小児への服薬指導に関して困った経験のある看護師が多いことが判明した。「薬効」「飲ませ方」は服薬指導での必須説明事項と思われるが、こうした点が問題に挙げたのは看護師の知識不足が要因であると推測される。初回指導が不十分であった場合、保護者に服薬の意義や必要性が伝わらず患児の服薬アドヒアランス不良に繋がる可能性もあるため、看護師に対して小児科病棟配属後早期に薬剤師より小児の薬剤に関する基本的な教育を行う必要性があると示唆された。

小児がん化学療法に対する 抗がん剤曝露対策パンフレットの作成について

本上 ほなみ, 國東 佑美, 二星 知紗, 門倉 史枝, 永井 浩章,
井上 智恵, 見上 千昭, 西窪 奈津子, 西尾 孝, 辻本 勉
兵庫県立尼崎総合医療センター 薬剤部

Report on creating Anticancer agent exposure countermeasure brochure for Childhood Cancer Chemotherapy

Honami Honjo, Yumi Kunito, Chisa Niboshi, Fumie Kadokura, Hiroaki Nagai
Chie Inoue, Chiaki Mikami, Natsuko Nishikubo, Takashi Nishio, Tsutomu Tsujimoto
Hyogo Prefecural Amagasaki General Medical Center, Pharmacy

背景

がん患者の増加により、様々な抗がん剤が開発され治療に用いられている。これに伴い、「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」(以下、ガイドライン)が2015年に発表され、調剤・調製時のみならず投与管理や患者の排泄物等の生活環境も含めた曝露対策の必要性を啓発している。

当センター薬剤部では昨年度から患者・家族に対する抗がん剤曝露対策について薬剤部作成のパンフレットによる指導を試行的に開始した。しかし、現在運用しているパンフレットの内容は排泄物対策に重点を置いており、内服薬に関する項目がないため小児がん患者で頻用される散薬抗がん剤への対応ができていなかった。そこでパンフレットの内容を見直し、小児がん患者に使用される機会の多い散薬抗がん剤の取り扱いを含めた患者・家族向けの曝露対策指導用パンフレットを作成したので報告する。

方法

病棟での曝露対策の指導の現状を確認し、ガイドラインを参考にパンフレットに加えるべき内容について小児科病棟担当の薬剤師と看護師で協議し、抗がん剤曝露対策の必要性や排泄物処理時の注意点、抗がん剤内服時の注意点を記載した患者・家族向けの指導用パンフレットを作成した。そして、

それを用いて薬剤管理指導の際に交付し、指導する運用を開始した。

結果・考察

以前は、散薬抗がん剤の取り扱いについて病棟内での取り決めはあったが、薬剤師、看護師共に指導内容に個人差があった。今回、パンフレット作成により患者・家族への抗がん剤曝露対策の指導内容を統一化することができた。さらに、印刷物として配布することで患者・家族が指導内容を繰り返し確認できるだけでなく、直接指導を受けていない家族もパンフレットを確認することで曝露対策につながっていくと考えられる。今後は、より広い範囲でパンフレットを使用できるように内容を検討し、改訂を行っていく予定である。

参考文献

- ・がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015年版
編集：日本がん看護学会 / 日本臨床腫瘍学会 / 日本臨床腫瘍薬学会
- ・内服薬 経管投与ハンドブック 第3版
編集：倉田なおみ (昭和大学薬学部 教授 社会健康薬学講座 医療薬学部門)

在宅療養児の常用医薬品に関わる防災対策

川名 三知代¹⁾, 笠原 庸子²⁾, 廣原 正宜³⁾, 串田 一樹³⁾
1) 昭和薬科大学 (非), 2) 県立広島病院 薬剤科, 3) 昭和薬科大学

Medicines supply to home-care children in times of disaster

Michiyo Kawana¹⁾, Yoko Kasahara²⁾, Masayoshi Hirohara³⁾, Kazuki Kushida³⁾

1) Showa Pharmaceutical University (part-time), 2) Hiroshima Prefectural Hospital Pharmaceutical Department

3) Showa Pharmaceutical University

背景

近年の小児医療の進歩によって、医療依存度が高く難治性疾患の小児（以下、在宅療養児）も自宅で生活できるようになったが、受け入れる側の地域社会においては、在宅療養児への理解や支援体制の整備が進んでいない。特に災害時は、医療機関は負傷者の救急救命に集中し、かかりつけの医療機関へ避難できるとも限らず、また移動も困難な在宅療養児については自助の防災対策が重要である。

目的

在宅療養児が災害時に必要な医療を継続できるよう、特に常用医薬品を中断しないための対策に焦点をあて提示する。

方法

- ①東京都「災害時における薬剤師班活動マニュアル」に沿い、災害時の小児用医薬品の供給体制を確認
- ②小児薬物療法研究会小児在宅医療サブチームより、経験と提言を収集

結果①

- ・ 発災後3日間（超急性期）、病院および地域医療は救急救命と外傷治療に重点的に対応する
- ・ 超急性期の治療に必要となる医薬品は、各区市町村が備蓄しておく
- ・ 備蓄リストに例示されている小児用医薬品は、解熱鎮痛剤や抗菌薬・便秘薬・吐き気止め・喘息治療薬

- ・ 備蓄されていない医薬品は、災害薬事センターを通して入手は可能だが速やかに供給されるとは限らない
- ・ 医療機関は発災1週間以降、徐々に平常の業務に移行するが、医薬品の供給体制が復旧するまでは、適切な医薬品を受け取れるとは限らない

結果②：経験→提言

- ・ 流通が混乱し薬局にない薬は供給できなかった→災害時にアクセス可能な薬局をかかりつけにすれば、薬局に残った在庫が備蓄となる
- ・ 電源供給が断たれると分包・粉碎・秤量が手作業となり、用量調節の必要な散剤の正確な調剤は困難だった→特に散剤の常用医薬品は備蓄すべき
- ・ 被害が深刻な地域では錠剤を粉碎・半錠に加工しても分包できなかった→災害時備蓄品目の見直し等、自治体へのアドバイスも必要

考察

「災害時難病患者支援計画を策定するための指針」（厚生労働省研究班報告書）には、特殊な治療薬剤（経管栄養・インスリン・副腎皮質ステロイド薬・抗けいれん薬・抗パーキンソン薬）は常に数週間分の備蓄をしておくべきと明記されており、在宅療養児の常用医薬品もこの状況と同様であることを、多くの医療関係者に周知していく必要がある。また、病院薬剤師が、地域薬局薬剤師と病院処方医との橋渡し役を担い、ポリファーマシーを日々意識し、オーファンドラッグを使わない状態で地域に帰すことも防災対策になる。

発達障害におけるバルプロ酸の効果

中川 栄二

国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

Effects of valproic acid in neurodevelopmental disorders

Eiji Nakagawa

Department of Child Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

背景

発達障害に対する薬物治療として、抗精神病薬のみならず抗てんかん薬の併用が、精神症状や睡眠障害に治療効果を認めることを経験する。発達障害の易興奮性、衝動性、多動性、睡眠障害に対するバルプロ酸 (VPA) の効果を検討した。

対象と方法

2011年9月から2017年5月まで当院てんかん・発達障害外来通院中の発達障害 (自閉スペクトラム症: ASD, 注意欠如・多動症: ADHD) 患者323人を対象とした。睡眠時脳波と発作波の種類, 部位, 抗てんかん薬・抗精神病薬の内服状況と行動障害, 精神症状, 睡眠障害に対する薬物治療の検討を行った。脳波評価は内服前と内服後半年以上の間隔で行った。薬物効果判定は, 睡眠障害や興奮性, 衝動性などの行動面, 生活面での改善の有無を保護者から同意を得て聴取にて行った。本研究は倫理委員会の承認を得た。

結果

対象とした発達障害患者323人のうち男性231人 (71.5%), 女性92人 (28.5%) で, 平均年齢は13.4±6.4歳 (2~35歳)であった。そのうち脳波異常は264人 (81.7%)に認め, 男性190人 (58.8%), 女性74人 (22.9%)であった。脳波異常の内訳は前頭部の鋭波や徐波が49.5%, 前頭部

の棘波が14.6%, 前頭部棘徐波が10.5%であった。睡眠障害は全体の40.9%に認め, ASDでは42.4%, ADHDでは32.0%, ASDとADHD併存では46.8%で認めた。てんかんの合併は52.0%に認めた。抗てんかん薬は79.8%に投与され, VPA, カルバマゼピン, クロナゼパム, ラモトリギン, レベチラセタムが投与されていた。VPAは88例で投与され, 男女比は3.5:1で, 年齢は2~20歳で平均年齢は8.9歳であった。VPAを開始した症例の主症状は睡眠障害が40%, 易興奮性26%, 多動・衝動性が23%であった。食欲亢進や興奮の増悪などで, 治療の終了以外でVPA内服を中止した例は10例であった。VPA内服後に睡眠障害が改善した例が83.5%で, 日中の症状が改善した例は88%であった。70%で脳波所見の改善が半年から1年後に認められた。

考察

VPA内服により発達障害における日中の行動, 睡眠障害などの改善が認められた。てんかんを伴わない発達障害においても脳波異常を伴う症例が多く, VPA内服により脳波の改善が得られた症例を認めた。VPAをはじめとする抗てんかん薬を投与することで興奮性シナプスの過剰な興奮を抑え, 発達障害の症状を改善させると考えられる。

今後, 発達障害診療におけるVPAの保険適応の拡大が望まれる。

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（ロタリックス[®] 内用液） 接種後の腸重積症 — 安全性自発報告の発売後5年間のまとめ —

谷田部 敬太郎¹⁾, 杉山 敬二¹⁾, 橋口 知幸¹⁾, Buyse H²⁾
1) ジャパンワクチン株式会社 臨床開発部門, 2) GSK Belgium

Intussusceptions (IS) after vaccination of oral live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix)
— Summary of IS spontaneous safety reports in 5 years after launch in Japan —

Yatabe Keitaro¹⁾, Sugiyama Keiji¹⁾, Higuchi Tomoyuki¹⁾, Buyse H²⁾

1) Japan Vaccine co.,Ltd., Clinical Development & Medical Affairs, 2) Glaxo Smith Kline Vaccines

背景

ロタウイルスワクチン接種後に一過性に腸重積症 (IS) のリスクが上昇することが知られている。本邦では2011年にロタウイルスワクチンが導入されており、発売から約6年間の経過している。ロタウイルスワクチン導入後本邦でもワクチン接種後にISが安全性情報として自発報告されている。

目的

本邦でのロタリックス接種後のISに関する安全性自発報告状況等から、接種後に注意すべき点をまとめワクチンの適正接種推進の一助とする。

方法

販売開始から約5年間(2011年11月から2016年10月)に国内にて自発報告されたロタリックス接種後のISに関して、発症時週齢及び各接種回における接種からのIS発症時間によりISの報告状況をまとめる。

結果

国内でのロタリックス出荷数量は発売から2016年10月までにおいて約350万本であった。同期間ロタリックス接種後

のIS報告は136例、うちブライトン分類がレベル1 (BL1)であった症例は118例であった。IS発現時週齢では13～18週を中心に報告があった。初回及び2回目接種後7日後までに報告されたBL1であった症例はそれぞれ47例、19例であった。また初回および2回目接種後30日間ではそれぞれ57例、31例であった。接種回に関わらず接種後7日間に多く報告されている傾向が見られた。観血的整復術が施行されたのは17例(うち5例が腸切除)であった。今回報告されたIS例は、疫学データから予想される範囲内の報告数であると考えられた。

考察

これまで報告されたロタリックス接種後のISは諸外国でこれまで報告されているものと同様の傾向であった。ロタウイルスワクチンがISの発症率自体に与える影響は明確となっていない。ワクチン接種後のISリスクを最小化するために早期接種開始・完了が重要である。またロタウイルスワクチン接種後は接種回に関わらず十分に注意を払い、普段と異なる様子が見られた際はすぐに医療機関を受診することが観血的整復術のリスクを低減させるためにも重要である。

メスナの持続投与により大量イホスファミド療法による 出血性膀胱炎の発現を軽減できた骨肉腫の症例

中川 裕司¹⁾, 加藤 知樹¹⁾, 佐々木 典子¹⁾, 天野 敬史郎²⁾,
岩本 卓也¹⁾, 平山 雅浩²⁾, 奥田 真弘¹⁾

1) 三重大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 三重大学医学部附属病院 小児科

A case of Osteosarcoma which was able to reduce onset of Hemorrhagic Cystitis
with the High Dose Ifostamide therapy by continuous infusion of Mesna

Yuji Nakagawa¹⁾, Tomoki Kato¹⁾, Noriko Sasaki¹⁾, Keshiro Amano²⁾,
Takuya Iwamoto¹⁾, Masahiro Hirayama²⁾, Masahiro Okuda¹⁾

1) Department of Pharmacy, Mie University Hospital, 2) Department of Pediatrics, Mie University Hospital

目的

イホスファミド (IFM) は骨軟部肉腫に対する Key Drug である。また、IFM の出血性膀胱炎の予防に用いられるメスナの至適投与方法については、約 28 年前より 3 ~ 4 回 / 日の分割投与または 24 時間持続点滴などが推奨されている¹⁾ が、どちらの方法が効果的であるかについての根拠は未だ不足している。今回、大量 IFM 投与後の出血性膀胱炎に対してメスナを持続投与へ変更することにより症状の軽減および改善を認めた症例を経験したので報告する。なお、学会発表に際し三重大学医学部附属病院が推奨する「症例報告同意書」に則って書面同意を得た。

症例

12 歳女児。入院 3 ヶ月前から右下腿部痛を自覚、入院 1 ヶ月前より症状増悪のため前医受診。右脛骨近位部骨肉腫 T1N0M1a (Stage IV A) と診断され化学療法目的に当院入院となり、NECO95J²⁾ を参考に治療開始となった。phase III (IFM (4 g/m² day 1, 2 g/m² day 2-7) 2 コース施行時、メスナ 1 日 3 回 (1 日量は IFM 投与量の 60% 量) 投与された。2 コース目 day 6 より排尿時痛と肉眼的血尿を認め、出血性膀胱炎 (Grade 1 : CTCAE ver 4.0) としてメスナ 1 日量を IFM 投与量の 100% 量 (1 日 3 回) へ増量し day 11 に症状改善を認めた。Phase IV (IFM (4 g/m² day 1, 2 g/m² day 2-7) 2 コース 1 コース目も day 6 より出血性膀胱炎の出現を認めメスナを前回同様に増量し day

12 で症状改善を認めた。2 コース目もメスナは前回と同量から開始したが、day 3 夜間より排尿時痛の出現を認めた。医師と協議し day 4 よりメスナ増量分 (IFM 投与量の 60% 量) を間欠投与への追加ではなく、24 時間持続投与へ変更したところ、翌日より排尿時痛は消失し、以後出血性膀胱炎を疑う症状の発現なく治療終了となった。

考察

メスナの半減期は 90 分と排泄速度は極めて早く、静注後 1 回の排尿でほとんど排泄されるが、IFM の半減期は 7 時間以上に及ぶ。メスナを持続投与することにより、アクロレインとメスナの結合率が高くなり、IFM による出血性膀胱炎の発現を早期に軽減することができたと考えられる。本症例では大量 IFM 療法における出血性膀胱炎の予防に対して、メスナを持続投与が有用であった可能性がある。

参考文献

- 1) Pratt CB, Douglass EC, Etcupamase E, et al. Clinical studies of ifosfamide/mesna at St Jude Children's Research Hospital, 1983-1988. *Semin Oncol* 1989; 16: 51-55.
- 2) Iwamoto Y, Tanaka K, Isu K, et al. Multiinstitutional Phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. *Orthop Sci* 2009; 14: 397-404.

呼吸抑制の原因としてジヒドロコデイン中毒が疑われた 新生児の1例

近藤 立樹¹⁾, 吉野 彰兼¹⁾, 佐久間 美佳¹⁾, 村松 真由美¹⁾, 小松 賢司¹⁾, 塩田 勉¹⁾,
太田 達樹¹⁾, 上野 大蔵¹⁾, 佐藤 恵¹⁾, 森下 雄大¹⁾, 大久保 由美子¹⁾, 福岡 哲哉¹⁾,
清水 万紀子²⁾, 山崎 浩史²⁾, 田中 敏博³⁾

1) 静岡済生会総合病院 小児科, 2) 昭和薬科大学 薬物動態学研究室, 3) 静岡厚生病院 小児科

A Case of Neonates with Respiratory Suppression due to Dihydrocodeine Intoxication

Tatsuki Kondo¹⁾, Akinori Yoshino¹⁾, Mika Sakuma¹⁾, Mayumi Muramatsu¹⁾, Kenji Komatsu¹⁾, Tsutomu Shioda¹⁾,
Tatsuki Ota¹⁾, Daizo Ueno¹⁾, Megumi Sato¹⁾, Takehiro Morishita¹⁾, Yumiko Okubo¹⁾, Tetsuya Fukuoka¹⁾,
Makiko Shimizu²⁾, Hiroshi Yamazaki²⁾, Toshihiro Tanaka³⁾

1) Pediatric Department, Shizuoka Saiseikai General Hospital

2) Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Showa Pharmaceutical University

3) Pediatric Department, Shizuoka Welfare Hospital

症例は日齢23の男児。在胎37週2日、出生体重2668gで出生し、特に異常なく経過した。日齢21の時、咳嗽出現し近医受診した。鎮咳薬と去痰剤処方され、内服開始2日後より哺乳不良、顔色不良となったため前医受診した。前医にて頻回の呼吸休止、全身チアノーゼ、SpO₂30%と著明な呼吸障害を認め、当院救急搬送となった。来院時、無呼吸発作を頻回に繰り返したため気管内挿管し、人工呼吸器管理とした。原因として感染も疑われたため、ABPC及びAZMで抗菌薬治療を行った。徐々に無呼吸発作改善したため、第3病日で抜管となった。その後は無呼吸発作再発なく経過した。鎮咳薬として内服したジヒドロコデインが標準的投与量の倍量投与となっており、原因としてジヒドロコデイン中毒が疑われた。初診時の血清を用いて、ジヒドロコデイン及びその代謝産物のジヒドロモルヒネ濃度を測定したところ、コントロール値より10倍程度の値となった。ジヒドロモルヒネは呼吸抑制作用が強く、ジヒドロコデインの4倍程度

の作用とされ、これらの血中濃度上昇が今回のエピソードの主因と考えられた。また、ジヒドロコデインからジヒドロモルヒネへの代謝は主にCYP2D6を介するとされる。CYP2D6は100種以上の変異遺伝子型があり、酵素活性欠損型では代謝遅延によるジヒドロコデイン血中濃度上昇を、酵素活性亢進型は代謝亢進によるジヒドロモルヒネ血中濃度上昇を来し、通常量の投与でも中毒症状を来す可能性があると考えられる。本症例においてもCYP2D6の活性異常が懸念され、遺伝子型を調べたが、正常活性であるCYP2D6*1/*10であった。以上より本症例はジヒドロコデイン過量投与による呼吸抑制が疑われたが、CYP2D6の活性異常がある場合は標準的投与量でも本症例のような致命的経過を辿る可能性がある。先日米国FDAも12歳以下の咳嗽治療におけるコデイン使用を禁忌としており、本邦でも同様の規制がなされる可能性がある。小児薬物治療において警鐘を鳴らす症例であり、若干の文献的考察を加え報告する。

新生児の疼痛コントロールに経口モルヒネ製剤を使用した1例

秋山 直子¹⁾, 福本 麻美¹⁾, 渡邊 俊介²⁾, 菅 秀太郎²⁾, 荒木 俊介²⁾, 植木 哲也¹⁾

1) 産業医科大学病院 薬剤部, 2) 産業医科大学病院 総合周産期母子医療センター

A Case of Neonatal Pain Control Using Morphine Oral Solution

Naoko Akiyama¹⁾, Asami Fukumoto¹⁾, Shunsuke Watanabe²⁾, Shutaro Soga²⁾, Shunsuke Araki²⁾, Tetsuya Ueki¹⁾

1) Department of Pharmacy, Hospital of University of Occupational and Environmental Health, Japan

2) Center of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Hospital of University of Occupational and Environmental Health, Japan

緒言

WHO ガイドラインによると、新生児の持続性疼痛に使用可能な鎮痛薬には、アセトアミノフェン、モルヒネ、フェンタニルがある。これらの薬剤のうち新生児に対する経口投与量が記載されているのはアセトアミノフェンのみである。今回、経口以外の投与経路が選択できない新生児に対し、モルヒネ経口剤を用いて疼痛コントロールを行ったので、病棟薬剤師の関わりを含めて報告する。

症例

先天性表皮水疱症の母親から正期産、2,882g で出生した女児。出生時から両上下肢・胸部に広範な皮膚欠損があり出生当日に当院 NICU に搬送された。入院後も軽く触れる程度の刺激で次々に新生水疱が形成され、点滴ルートの確保や留置が困難であるため、臍カテーテルから抗菌薬、補液、アルブミン、アセトアミノフェンなどが投与された。日齢2よりアセトアミノフェンが定時経口投与とされたが、日齢4に疼痛ストレスによる高血糖(860mg/dL)が発現しインスリンが投与された。病状から重度の痛みに対する疼痛コントロールが長期的に必要と予想され、経口鎮痛薬について医師より相談を受けた。まずはアセトアミノフェンを最大投与量まで増量することを提案した上で、併用薬としてオピオイドを含むその他の鎮痛薬の使用について検討した。WHO ガイドラインの新生児およ

び乳児に対するモルヒネ投与開始量を参考に、乳児の経口投与量の約1/4～1/2量である20～100 μ g/kg/回6時間毎での投与量設定と、オプソ[®]内服液5mgを希釈して使用する方法について医師に提案した。患児家族の同意のもと、日齢4よりモルヒネ経口剤(17 μ g/kg/回)が投与開始された。投与開始後、啼泣や高血糖、傾眠、呼吸状態などから疼痛効果と副作用状況を判断しながら投与量・投与回数を調整し、30 μ g/kg/回6時間毎投与で疼痛コントロール良好となった。患児は睡眠時間が確保できるようになり、覚醒後の表情も穏やかになった。一時的に軽度の嘔吐が生じたが、便秘の出現はなかった。皮膚症状の改善に伴い日齢34よりモルヒネは漸減され日齢47に中止となった。中止後も疼痛の悪化と思われる症状や退薬症状は見られていない。

考察

新生児における薬物の代謝・排泄能は未熟で、成長・発達に伴い短期間で変動する。また新生児では疼痛などの自覚症状の評価も難しい。今回新生児に対し、モルヒネを乳児の経口投与量の約1/4量から開始して慎重に調整し、大きな有害事象なく投与終了することができた。本症例は新生児の疼痛コントロールにモルヒネ経口剤を用いた貴重な症例である。

成人 Still 病合併母体より出生し血球貪食性リンパ組織球症を 発症した早産・低出生体重児においてシクロスポリンの 血中濃度管理を行った 1 例

小川 隆弘¹⁾, 富澤 淳¹⁾, 小林 昌宏^{1,2)}, 近藤 留美子¹⁾, 緒方 昌平³⁾,
山口 綾乃⁴⁾, 釘持 学⁴⁾, 厚田 幸一郎^{1,2)},

1) 北里大学病院 薬剤部, 2) 北里大学薬学部, 3) 小児科内科緒方医院, 4) 北里大学医学部 小児科学

A case report of blood concentration control of Cyclosporine in preterm infants who developed
hemophagocytic lymphohistiocytosis born from a mother with adult Still's disease

Takahiro Ogawa¹⁾, Atsushi Tomizawa¹⁾, Masahiro Kobayashi^{1,2)}, Rumiko Kondo¹⁾,
Shohei Ogata³⁾, Ayano Yamaguchi⁴⁾, Manabu Kenmochi⁴⁾, Koichiro Atsuda^{1,2)}

1) Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 2) Kitasato University Faculty of Pharmacy

3) Ogata Clinic, 4) Kitasato University School of Medicine Pediatrics

緒言

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) は、何らかの原因で過剰に産生されたサイトカインにより主として炎症性の症状を呈する症候群である。治療には免疫抑制剤のシクロスポリン (CyA) を使用することがあるが、早産・低出生体重児に用いた報告はほとんどない。今回、成人 Still 病合併母体より出生し HLH を発症した早産・低出生体重児に対して CyA で治療し、血中濃度管理を行った症例を経験したので報告する。

症例

在胎週数 34 週 4 日、体重 2,354g、Apgar スコア 7/9 で出生した女児。北里大学病院 NICU へ入院した後に HLH と診断された。入院時の検査所見は WBC 3,800/ μ L、Plt 33,000/ μ L、フェリチン 1,701ng/mL、治療開始前の sIL-2R 4,560U/mL、 β 2MG 11,000 μ g/L であった。CyA は目標血中濃度 (内服時はトラフ値) を 150-200ng/mL とし、日齢 3 より持続投与 (1mg/kg/日) を開始した。日齢 22 までの血中濃度は 72.1-164.2ng/mL を推移した (日齢 8-11 は休薬)。日齢 23 に CyA を内服 (3mg/kg/日 分 2) へ切り替えたが、日齢 26 の血中濃度は 51.1ng/mL (バイオアベイラビリティ; BA16%) と低値を示し、6mg/kg/日へ増量した。日齢 29 より下痢を認めた。その後 8.3mg/kg/日まで段階的に増量したものの、日齢 39 の血中濃度は 34.4ng/mL (BA4%) と上昇せず、病態が悪化したため日齢 40-97 は持続静注 (1.25mg/kg/

日) へ切り替えた。血中濃度は 89-179.7ng/mL で推移した。日齢 47 に CMV 感染症合併と診断され、ガンシクロビル点滴投与を行った。また日齢 56-62、68-82 にミコナゾールゲル経口用を投与し、併用中の CyA 血中濃度は 117.8-151.0ng/mL を推移した。日齢 98 より再度内服 (3mg/kg/日 分 2) とし、日齢 100 の血中濃度は 83.2ng/mL (BA28%) であった。病態改善により CyA は日齢 122 で終了した。CyA 全投与期間中に血中濃度を計 21 回測定した。

考察

本症例の HLH 治療は、CMV 感染症の合併により CyA を低濃度かつ長期間投与することとなった。特に血中濃度が低値を示した時期は病態の悪化を認めた。CyA は吸収が不安定で小児期の BA は 30-68% とされるが、下痢を認めた時期は吸収不良により低値を示したと考えられる。

持続投与時の体重当たりのクリアランスは、日齢 3-22 で 0.375L/kg/hr、日齢 40-97 で 0.416L/kg/hr と患児の発達に伴う変動は殆ど認めなかった。また、CYP3A4 阻害作用のあるミコナゾールゲル剤併用による CyA 血中濃度の変動は認めなかった。

早産・低出生体重児に対し CyA 長期投与を行う際には、CyA の特性や臓器の未熟性に配慮する必要がある。特に、剤形変更や併用薬の追加、病態の変動等 CyA の血中濃度変動が予想される際には血中濃度測定および投与設計を行うことが望ましいと考えられる。

乳児サイトメガロウイルス (CMV) 感染症に対する 抗ウイルス療法抵抗症例についての検討

小形 勉, 森内 昌子, 森内 浩幸
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 小児科学

Investigation on infantile cases having resistance to antiviral therapy against Cytomegalovirus disease

Tsutomu Ogata, Masako Moriuchi, Hiroyuki Moriuchi

Department of Pediatrics, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

目的

ガンシクロビル (GCV) 又はそのプロドラッグのバルガンシクロビル (VGCV) は CMV 感染症に対する第一選択治療薬だが、血中濃度の有効域と中毒域が近接しているにもかかわらず、乳児、特に早期産児における薬物動態・薬力学 (PK/PD) 理論は確立していない。我々はウイルス量 (VL) 測定と治療薬物モニタリングを駆使して治療の適正化を試みているが治療抵抗症例は少なくない。今回、抗ウイルス療法抵抗性であった 2 症例における治療過程を振り返り、現在の乳児に対する CMV 治療における問題点について検討した。

症例

症例 1: 37 週 5 日, 2316g で出生した先天性 CMV 感染児。左網脈絡膜炎に対して VGCV を開始した。Cmax 値が 2.21 μ g/ml でウイルス血症は消失したが、眼底病変はむしろ増悪した。通常量の約 1.6 倍投与し Cmax 値が 7.47 μ g/ml に到達した時点で眼底所見は改善した。症例 2: 33 週 6 日, 1521g で出生した先天性 CMV 感染児。出血斑、肝脾腫、血小板減少、貧血、肝機能異常、脳石灰化を認め GCV を開始した。AUC 値も Cmax 値も期待値に達せず投与量の調整を要したが、十分な値に達してもウイルス血症は持続した。ウイルス遺伝子に薬剤耐性を誘導する変異はな

く、治療を中止するとさらに VL が高くなり血球減少も増悪した。治療薬を Foscarnet へ変更した後 VL の低下傾向がみられたが、腎機能障害により中止を余儀なくされた。

考察

多くの臨床分離株の MIC50 は 1~2 μ g/ml で、血中濃度がこのレベルに達するとウイルス血症が改善する。しかし薬剤濃度が低くなる中枢神経系や眼底に病変がある場合は、もっと高濃度が必要と思われた。十分な血中濃度に達し、ウイルスに薬剤耐性変異が認められなくても治療効果が限定的な場合があるが、その理由は明らかではない。

結論

治療抵抗症例の適正治療指針を構築するには、臨床的、ウイルス学的、臨床薬理学的解析を積み重ねる必要がある。

謝辞

佐々木均, 北原隆志, 里加代子, 松永典子 (長崎大学病院薬剤部), 角至一郎 (佐世保市立総合医療センター), 藤沼澄江 (埼玉医大総合医療センター), 井上直樹 (岐阜薬科大学), その他多くの医療機関との連携で本研究は行われた。

新生児薬物離脱症候群により挿管管理を要した2症例

伊藤 直樹, 嶋田 玲士, 木本 豪, 古川 陽介, 米田 康太
帝京大学附属病院 小児科

Neonatal Withdrawal Syndrome: Lesson from our two intubated cases with severe respiratory distress

Naoki Ito, Reiji Shimada, Go Kimoto, Yosuke Furukawa, Kota Yoneda
Department of Pediatrics, Teikyo University

新生児薬物離脱症候群 (neonatal withdrawal syndrome) は、経胎盤的に胎児に移行していた薬物の影響により、出生後の新生児に諸症状を来す症候群である。抗精神病薬・抗うつ薬・催眠鎮静薬・抗不安薬や抗てんかん薬など非オピオイド系薬物にも広く使用されている。薬物の過剰移行に伴い出生直後に sleeping baby として観察される「薬物中毒 (neonatal depression)」が強く、蘇生を要する症例も散見する。当院で最近経験した新生児薬物離脱症候群により挿管管理を要した2例を紹介する。

症例 1

母体は不安神経症合併の初産婦で、妊娠中からメンタルヘルス科に入院していた。マイスリー、レクサプロ、抑肝酸の内服に加え、分娩前1週間は精神状態の不安定さからヒルナミン 40 ~ 225mg およびホリゾン 2 ~ 5mg を1日併用していた。在胎34週4日、2324g、アプガースコア 3点(1分) - 6点(5分) で帝王切開にて出生した。出生時から刺激をしないと無呼吸発作を強く認めるため、挿管管理を必要とした。磯部のスコアでは9点であった。

症例 2

母体はパニック障害および心身症合併の経産婦で、妊娠中からメンタルヘルス科に通院していた。リーゼ 15mg, ランドセン 1.5mg, ワイパックス 1.5mg の内服を併用していた。在胎37週4日、2230g, アプガースコア 8点(1分) - 8点(5分) で経膈分娩にて出生した。出生後はNICUにて入院管理を開始したが、入院時から刺激をしないと無呼吸発作を強く認め、挿管管理を必要とした。磯部のスコアは11点であった。またクロナゼパムの血中濃度は23.8ng/ml (正常10 ~ 70) と成人治療域であった。

考察

Neonatal depression が強く、挿管管理を要した2例を紹介した。2症例とも分娩時まで母体薬物療法は継続されていたが、単剤ではなく多剤使用薬を認めた。新生児薬物離脱症候群が疑われる症例では、出生後の迅速な対応が必要なことがあり、注意を要する。

低体温療法施行中のゲンタマイシン投与量の再考： トラフ血中濃度が高値であった4症例

桑名 史織¹⁾, 中西 秀彦²⁾, 浜田 幸宏¹⁾, 内山 温²⁾, 木村 利美¹⁾

1) 東京女子医科大学病院 薬剤部, 2) 東京女子医科大学 母子総合医療センター 新生児医学科

Reconsideration of Gentamicin dose during hypothermia therapy: Four Cases with high trough blood levels

Shiori Kuwana¹⁾, Hidehiko Nakanishi²⁾, Yukihiro Hamada¹⁾, Atsushi Uchiyama²⁾, Toshimi Kimura¹⁾

1) Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, Japan

2) Department of neonatology, Material and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University

背景

在胎 36 週以上の重症新生児仮死症例では、新生児低酸素性虚血性脳症による恒久的な脳障害を予防するために、低体温療法が推奨されている。また新生児感染症の初期治療で用いられるゲンタマイシン (GM) は、腎毒性や聴覚毒性を考慮し、トラフ値 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、ピーク値 $6\sim 10\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲内で維持することが推奨されているが、低体温療法施行中では GM のクリアランス (CL) は低下しており、トラフ値が高値を示すとの報告があり、注意深いモニタリングが必要である。今回、低体温療法下 GM 投与中にトラフ値異常高値を示した 4 症例を経験したので、ここに報告する。

症例

当院へ新生児搬送され、同日より低体温療法の施行とともに GM を開始し、トラフ値を測定した。

症例 1：在胎期間 37 週 2 日，出生体重 2984g，男児，アプガースコア 4 点 (1 分)/7 点 (5 分)，常位胎盤早期剥離のため緊急帝王切開で出生。GM $2.3\text{mg}/\text{kg}$ / 回 12 時間毎で投与，トラフ値 $7.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

症例 2：在胎期間 38 週 5 日，出生体重 2536g，女児，アプガースコア 2 点 (1 分)/9 点 (5 分)，胎児

機能不全のため吸引分娩により出生。GM $2.6\text{mg}/\text{kg}$ / 回 12 時間毎で投与，トラフ値 $4.3\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

症例 3：在胎期間 38 週 1 日，出生体重 2304g，男児，アプガースコア 1 点 (1 分)/1 点 (5 分)，胎児機能不全のため緊急帝王切開で出生。GM $2.6\text{mg}/\text{kg}$ / 回 12 時間毎で投与，トラフ値 $4.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

症例 4：在胎期間 39 週 2 日，出生体重 3259g，男児，アプガースコア 1 点 (1 分)/3 点 (5 分)，胎児機能不全のため緊急帝王切開で出生。GM $2.5\text{mg}/\text{kg}$ / 回 12 時間毎で投与，トラフ値 $7.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

考察

海外における低体温療法の母集団薬物動態パラメータ： $\text{CL}(\text{L}/\text{hr}) = 0.111 \times (\text{体重}/3.3)^{0.75} \times (1/\text{血清クレアチニン})$ ；分布容積 (L) = $4.7 \times \text{体重}$ ，から算出される本症例の予測トラフ値はそれぞれ $3.5\mu\text{g}/\text{mL}$ ， $2.7\mu\text{g}/\text{mL}$ ， $3.0\mu\text{g}/\text{mL}$ ， $2.8\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが，実測トラフ値は全て推奨値を超過していた。重症新生児仮死により低体温療法を施行下の児では，正常新生児と比較し GM の CL が低く，予想を超える血中濃度を呈する危険性があることを認識し，注意深い血中濃度モニタリングと GM の減量が必要である。

カプト点眼液の使用による患者への影響について

後藤 祥子¹⁾, 大谷 寧次郎¹⁾, 小久保 稔²⁾, 畔柳 敏弥¹⁾

1) 愛知県厚生農業協同組合連合会 海南病院 薬剤部

2) 愛知県厚生農業協同組合連合会 海南病院 小児科

Influence to a patient by use of Caputo drops

Shoko Goto¹⁾, Yasujiro Otani¹⁾, Minoru Kokubo²⁾, Toshiya Kuroyanagi¹⁾

1) Department of Pharmacy, Kainan Hospital, 2) Department of Pediatrics, Kainan Hospital

目的

当院のNICUでは未熟児眼底検査のため眼科受診予定時間の1時間前から散瞳薬としてミドリンP点眼液[®] (トロピカミド0.5%, フェニレフリン塩酸塩0.5%の配合剤)を1回1滴15分毎に投与していた。しかし、ミドリンP点眼液[®]は低出生体重児の眼底検査実施において無呼吸や徐脈が起こるとの報告があるため、2016年2月より、ミドリンP点眼液[®]よりトロピカミドの濃度が低いカプト点眼液 (トロピカミド0.2%, フェニレフリン塩酸塩1.2%, シクロペントラート塩酸塩0.25%の配合剤)へ変更した。今回、カプト点眼液への変更による患者への影響について検討した。

方法

2015年1月から2015年12月までのミドリンP点眼液[®]を使用した症例 (ミドリンP群)と、2016年4月から2017年3月までのカプト点眼液を使用した症例 (カプト群)を対象とした。評価項目は、心拍数 (HR), SpO₂値 (SpO₂), 呼吸数 (RR)とし、投与前60分から点眼開始時までに、4点以上測定できた症例を抽出した。その平均値を患者の基準値とし、各症例の基準値と各項目の点眼後15分の測定値の変化量につき、両群で比較を行った。人工呼吸器を使用していた患者は除外した。

結果

ミドリンP群22件 (対象患者17名, 点眼時の平均週数36.7週, 点眼時の平均体重1969g), カプト群26件 (対象患者10名, 点眼時の平均週数41.1週, 点眼時の平均体重2324g)を評価した。患者群に有意な差はみられなかった。

各項目の平均値 (基準値→15分値)は、ミドリンP群では、HR:147.1回/分→146.4回/分。SpO₂:96.6%→97.8%, RR:50.2回/分→47.5回/分だった。

カプト群では、HR:154.3回/分→155回/分, SpO₂:96.2%→93.0%, RR:41.0回/分→42.2回/分だった。

点眼後の心拍数, SpO₂値, 呼吸数の変化量について両群で有意な差はみられなかった。

考察

今回の結果から、ミドリンP点眼液[®]とカプト点眼液の単回投与による患者への影響は差がないことが示唆された。しかし、トロピカミドなどの三級アミンムスカリン受容体拮抗薬は、鼻涙管を通して吸収の良好な粘膜表面に達して全身に影響を及ぼすことがあるとされており、特に小児で全身の副作用が起こりやすいと添付文書上に記載されている。このことから、点眼薬を繰り返し投与することにより、副作用が発生する頻度が変化する可能性があると考えられるため、今後は観察時間を延長した検討を行っていきたい。

ヒルシュスプルング病術後の便因性肛門周囲皮膚炎に用いるカラヤ軟膏の効果と製剤学的検討

小林 奈那子¹⁾, 細田 利史²⁾, 安野 伸浩¹⁾, 渡邊 真知子¹⁾
1) 帝京大学医学部附属病院 薬剤部, 2) 帝京大学医学部附属病院 小児外科

Clinical and Pharmaceutical Evaluation of Karaya Gum Ointment for Perianal Dermatitis by stools after an operation of the Hirschsprung's Disease

Nanako Kobayashi¹⁾, Toshifumi Hosoda²⁾, Nobuhiro Yasuno¹⁾, Machiko Watanabe¹⁾
1) Pharmaceutical department, Teikyo University School of Medicine Hospital
2) Department of Pediatric Surgery, Teikyo University School of Medicine Hospital

目的

ヒルシュスプルング病における人工肛門閉鎖後の肛門周囲は、重篤な肛門周囲皮膚トラブルを生じやすく、その臀部ケアは患者のQOLの視点からも重要である。このような皮膚炎の症例に対し40%カラヤ軟膏を用い著しく改善効果が認められ良好なケアが可能になったという報告は少なくないが、軟膏の基剤を変更することによる治療効果を検討した報告はない。今回、当院において同疾患で重篤な便因性肛門周囲皮膚炎の児に対し40%カラヤ軟膏を導入し、使用する基剤を変更することで製剤学的改善により良好な治療効果が得られたので報告する。これまで病院薬局製剤事例集に掲載されていたカラヤパウダーと亜鉛華軟膏で組成される40%カラヤ軟膏を調製していたが、使用開始後から改善が乏しかった。その原因として、亜鉛華軟膏には界面活性剤が含まれており、接触皮膚炎の原因になっている可能性が考えられた。そこで、基剤を添加物の少ない亜鉛華単軟膏に変更し40%カラヤ軟膏を調製したところ、使用開始直後から著しい改善が認められた。今回カラヤ軟膏の基剤の違いについて製剤学的検討を行った。

方法

病院薬局製剤事例集に報告されている40%カラヤ軟膏についてカラヤパウダーを主剤とし、軟膏基剤を亜鉛華軟膏、亜鉛華単軟膏で調整した2つの製剤を用意した。製剤学的評価としてスプレッドメーターを用い、亜鉛華軟膏、亜鉛華単軟膏およびカラヤ軟膏の展延性について検討した。

結果・考察

展延性の検討結果は、亜鉛華軟膏に比べ亜鉛華単軟膏で伸びが小さく、塗布部位に保持されやすい結果となった。またカラヤパウダーの含有率として25%、33%および40%を比較したが、基剤が亜鉛華軟膏の場合では含有率に比例して伸びが小さく、基剤が亜鉛華単軟膏の場合では、ほぼ差がなかった。患児の場合、浸出液が多くびらん状態であったため、浸出液をより吸収する亜鉛華軟膏を使用した方が適しているのではないかと考えたが、製剤学的検討の結果から亜鉛華単軟膏を基剤としたカラヤ軟膏でより塗布部位に保持されやすいことが示唆された。皮膚への保持性が向上したことにより、カラヤパウダーの皮膚保護作用および緩衝作用が向上し、有効であったのではないかと考えられる。

マイコプラズマ PCR を用いたマイコプラズマ肺炎について

伊藤 裕, 岩島 覚, 早野 聡, 塩沢 亮輔, 西尾 友宏,
矢田 宗一郎, 久保田 登志子, 久保田 晃
中東遠総合医療センター 小児科

Mycoplasma Pneumonia by PCR method

Yutaka Ito, Satoru Iwashima, Satoshi Hayano, Ryosuke Shiozawa, Tomohiro Nishio,
Soichiro Yata, Toshiko Kubota, Akira Kubota
Pediatrics, Chutouen General hospital

Background

Macrolide 系 薬 (MLs) 耐 性 Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae) 感染症の報告があつて以降, 分離率が上昇している。今回我々は当院における MLs 耐性 M. pneumoniae 感染症を含めた M. pneumoniae 感染症の臨床的背景を検討したので報告する。

対象, 方法

2013年5月～2017年4月までに当院にて M. pneumoniae 感染症が疑われた 857 症例中 Mycoplasma PCR 陽性もしくは PCR 陰性 Mycoplasma PA の経過中の 4 倍以上の上昇もしくは 320 倍以上認めた 170 例を対象とした。PCR 検査キットは東洋紡の GENECUBE, 検体は鼻腔, 喀痰等。内科で治療された症例, 基礎疾患を有する症例は除外した。これら対象を MLs 耐性 (MLs Resistance: MR 群), MLs 感性 (MLs Sensitive: MS 群), PCR 陰性 (Mycoplasma PCR negative: MN 群) の 3 群に分け臨床経過, 治療経過等について比較検討を行った。結果は median (interquartile range: IQR) で示し統計学的検討は統計ソフト R を用い p 値 0.05 未満を有意差ありとした。

結果

170 例について MR 群 68 例 (40.0%), MS 群 92 例 (54.1%), MN 群 10 例 (5.9%)。年齢は MR 群: 9.3y (6.6-11.0y) MS 群: 8.7y (6.4-11.4y), MN 群: 8.2y (7.8-8.4y), MR 群男女 35:33, MS 群男女 58:34, MN 群男女 5:5 と 3 群で有意差を認めなかった。症状発現 (発熱, 咳等) から PCR 検査日までの期間は MR 群: 6.0day (5.0-8.0day), MS 群: 6.0 day (4.0-8.0 day), MN 群: 8.0 day (6.5-9.8 day) で, MN 群では症状発現から PCR 検査まで有意に期間が長かった (p=0.0487)。発熱から解熱までの期間は MR

群 7 day (6-9 day), MS 群 7 day (6-9 day), MN 群 10 day (9-12 day) で MN 群において解熱までの期間が有意に長かった (p=0.00864)。胸部 Xp 所見については有所見 / 施行数において MR 群: 56/66 (84.8%), MS 群: 75/90 (83.3%), MN 群: 8/9 (88.9%) と 3 群で特に有意差を認めなかった。血液生化学検査においては LDH, Albumin において 3 群間で差を認め [albumin; MR 群: 3.9g/dL (3.8-4.1g/dL), MS 群: 3.9 g/dL (3.8-4.1g/dL), MN 群: 3.6g/dL (3.5-3.9g/dL), p=0.0319, LDH; MR 群: 290 IU/L (262-335 IU/L), MN 群: 301 IU/L (249-531 IU/L), MS 群: 281 IU/L (249-333 IU/L, p=0.0268], その他は 3 群で特に有意差を認めなかった。初回抗生剤治療 macrolide 系薬もしくは quinolone 系薬投与されたのは MR 群: 61/68 (89.7%), MS 群: 59/92 (64.1%), MN 群: 7/8 (87.5%) で MS 群でこれらの抗生剤が投与された症例が少なく (p=0.000508), 初回抗生剤の効果は MR 群: 17/60 (28.3%), MS 群: 38/80 (47.5%), MN 群: 5/9 (55.6%) と MR 群において初回抗生剤の効果が低かった (p=0.0392)。経過中の tosufloxacin (TFX) は MR 群: 29/68 (42.6%), MS 群: 7/92 (7.6%), MN 群: 4/9 (44.4%) で投与され MS 群で有意に低く (p<0.0001), 投与後の経過が判明している例の解析では発熱期間は MR 群 7.0 day (6.0-9.0day), MS 群 8.5day (7.8-9.3day), MN 群 10day (10-12day) で MN 群において有意に発熱期間が長かった (p=0.034)。

まとめ

MLs 耐性は 40% を占めるが臨床経過については MLs 感性とほぼ同等であった。PCR による迅速診断陰性の症例が存在しこれらの症例の診断, 治療経過について検討が必要である。

妊娠と薬情報センターでの授乳相談からみた 授乳中の母親に対する抗菌薬処方現状

肥沼 幸¹⁾, 八楯 奈穂^{1,2)}, 中島 研^{1,2)}, 大穂 東子^{1,2)}, 後藤 美賀子¹⁾, 村島 温子^{1,3)}
1) 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター, 2) 国立成育医療研究センター 薬剤部,
3) 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター

Current status of Antimicrobial prescription for Breast-feeding mothers from consultation
at the Japan Drug Information Institute in pregnancy

Sachi Koinuma¹⁾, Naho Yakuwa^{1,2)}, Ken Nakajima^{1,2)},
Oho Motoko^{1,2)}, Mikako Goyou¹⁾, Atsuko Murashima^{1,3)}

- 1) Japan Drug Information Institute in Pregnancy, National Center for Child Health and Development
2) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development
3) Center for Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine

背景

妊娠と薬情報センターでは2012年2月から授乳中の母親を対象に電話での授乳相談を開始し、相談例は5000件を超えた。急性疾患での相談例が最も多く、抗菌薬・抗ウイルス薬使用に関する相談は非常に多い。近年は世界的に抗菌薬の適正使用が推奨され、我が国でも様々な取り組みがなされているが、広く一般医療機関での抗菌薬・抗ウイルス薬の使用状況の把握は困難である。これまでの相談例から授乳中の母親に対する抗菌薬・抗ウイルス薬の使用状況や問題点を明らかにする。

方法

センターでの授乳相談症例を2013年、2014年、2015年の年度ごとに集計し、抗菌薬を含む相談例について、相談疾患や薬剤、処方時の医療者の説明内容などを比較検討した。

結果

各年度ともに約1000件の相談例があり、抗菌薬を含む相談例は、それぞれ318件、348件、338件であった。いずれの年度も主な相談疾患は呼吸器疾患、歯科治療、耳鼻疾患、消化器疾患などであった。上気道炎を中心とした呼吸器感染での相談が約100件ともっとも多く、次いで歯科治

療での相談が約50件と多かった。各年度、帯状疱疹などのヘルペス感染での相談例が約20件あり、肺炎などの重篤な感染症の相談もあった。また、ピロリ除菌治療での相談例が年度毎に増加傾向がみられ、2015年には約21件の相談があった。相談薬剤としてはセフェム系薬の相談が約35%ともっとも多く、ついでマクロライド系薬が約25%、ニューキノロン系薬の相談も約20%あった。医療者から断乳を指示されていたのは、相談例全体では各年度ともに約35%であったが、抗菌薬・抗ウイルスを含む相談例では34%、40%、45%と年々増加傾向がみられた。

結論

授乳相談例の原疾患は多岐にわたり、授乳中に母親が様々な疾患に罹患し、投薬治療を必要とする状況があることが伺われた。近年、母乳育児の支援活動が広く行われているが、授乳相談例では抗菌薬の処方を理由に断乳を指示されている例も多く、その割合はむしろ年度毎に増加していた。授乳中の母親への投薬治療に関する正しい知識を有する医療者は未だ少ないと考えられた。上気道炎での抗菌薬の処方、特にニューキノロン系薬の汎用など適切な抗菌薬での治療が行われているとは言い難い現状もあった。より広く医療者に授乳中の投薬治療の基本的な考え方などを伝える啓発活動が必要である。

ケイツーシロップの適正使用に関する実態調査・続報

中山 幹子¹⁾, 松浦 優里¹⁾, 仙波 靖士¹⁾, 林 武文¹⁾, 久保井 徹²⁾

1) 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

2) 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

Actual condition survey about proper use of Kaytwo syrup, Jubsequent report

Mikiko Nakayama¹⁾, Yuri Matsuura¹⁾, Yasushi Senba¹⁾, Takefumi Hayashi¹⁾, Toru Kuboi²⁾

1) Shikoku Medical Center for Children and Adults

2) Department of Neonatology, Shikoku Medical Center for Children and Adults

乳児ビタミンK欠乏性出血症は頭蓋内出血を主体として発症し、死亡や重篤な後遺症を伴うため、その予防が非常に重要である。当院を含む善通寺市内の医療機関では3か月間の服用を推奨している。2016年にケイツーシロップについての実態調査を行い、善通寺市が推奨している服用期間や服用方法に改善点が見つかった。そこで、今回アンケート結果をもとに院内勉強会を開催し、多職種間でケイツーシロップの認識や指導方法を統一した。統一後、ケイツーシロップの使用について変化があったのか、再調査を行うこととした。

方法

2017年4月から2017年6月に、4か月健診で当院の乳幼児健診センター（毎週月曜日）を受診された保護者を対象にアンケート調査を行った。

結果

アンケート回収枚数は17枚で、回収率は100%であった。当院で出産した乳児は3名のみで、善通寺市内で出産した乳児が最も多く、7名(41.1%)であった。服用期間に関しては、前回のアンケート結果同様、今回も2か月間が最も多かった。ケイツーシロップの飲ませ方に関しても、前回同様、哺乳瓶の乳首を利用している人が10名(58.8%)と最も多かった。

前回はケイツーシロップの口を切ってそのまま飲ませている保護者が2番目に多かったのに対し、今回は一人もいなかった。服用方法に関しては16名(94.1%)の保護者が看護師より説明を受けたと回答した。

考察

ケイツーシロップの服用期間に関して、当院を含む善通寺市内の医療機関では、2か月間の服用が最も多かった。医療機関側で服用期間の統一がされていないのか、保護者がケイツーシロップを希望しないのかは不明である。2017年6月の母子医療研修会で、2016年のアンケート結果や3か月服用を推奨している事を説明し、県内外の医療機関の職員にも現状を知っていただいた。善通寺市内の医療機関の職員も出席されていた為、今後、3か月間の服用させる保護者が増えるのか再度調査を行いたい。また、ケイツーシロップに関する説明には看護師が最も多く関わっている事から、他の医療機関でも看護師を中心とした勉強会や情報提供が大切だと思われる。一方、ケイツーシロップの口を切って直接飲ませている保護者がいない事から、2016年のアンケート調査以降正しく服用できている患児が増えており、今後も適正使用ができるよう尽力していきたい。

小児用製剤と飲食物との配合における服用感の臨床的評価

田中 紫菜子, 外山 真衣, 中村 豪之, 内田 信也, 並木 徳之
静岡県立大学薬学部 実践薬学分野

Evaluation of the palatability of combining power formulations for pediatric use with food and beverages

Shimako Tanaka, Mai Sotoyama, Hideshi Nakamura, Shinya Uchida, Noriyuki Namiki
Department of Pharmaceutical Science, University of Shizuoka

製剤の服用感は患者のアドヒアランスに大きく影響する。特に小児患者では、粉末製剤の不快感のために服用を拒否することがある。その場合、粉末製剤に飲食物を配合して服用させることがしばしば行われる。しかし、配合する飲食物は経験的に選択されており、飲食物と配合した粉末製剤の服用感を定量的に評価した報告はほとんどない。本研究ではフェキソフェナジン (Fex), カルボシステイン (Car) 及びアジスロマイシン (Azi) の粉末製剤を対象として、臨床試験により飲食物との配合による服用感を評価した。

臨床試験は健康成人 (13-16 名) を対象に行った。被験者は被験薬剤 1 包 (Fex, 0.5 g; Car 及び Azi, 1 g) に、水、茶、オレンジジュース (OJ), スポーツドリンク (SD), ミルクココア, ヨーグルト (YO) ないしアイスクリーム (IC) を 5 g 混合し、30 秒間口腔内に含んだ。その後、苦味、甘味、酸味、渋味、総合的な服用感及び小児患者への推奨度を visual analogue scale (VAS) により評価した。本研究は静岡県立大学倫理委員会の承認を得て行った。

各粉末製剤を水と服用した時の VAS 値から、各味強度の製剤間の違いが明らかになった。検討した味の中で Azi 及び

Fex は苦味の VAS 値が最も高値を示した一方、Car は甘味の VAS 値が最も高値を示した。次に、粉末製剤と飲食物との配合時の VAS 値の変化について評価を行った。Fex については、SD, YO 及び IC と共に服用することで苦味の VAS 値は有意に減少した。一方、Azi については IC との服用で苦味の VAS 値が有意に減少したが、OJ および SD では逆に増加した。また、いずれの製剤も IC と共に服用することで甘味の VAS 値は大きく増加した。総合服用感の VAS 評価において、IC は Fex 及び Azi の服用感を最も向上させ、YO は Fex 及び Car の服用感を大きく向上させることが示唆された。さらに小児への推奨度については、Azi では IC が、Fex 及び Car では YO が最も推奨できる組み合わせであった。

以上、本研究より、粉末製剤と各種飲食物との配合におけるヒトの服用感及び味の変化が VAS を用いる事で定量的に示された。本知見により、Fex, Car 及び Azi の粉末製剤の服用感を向上させる飲食物を選定可能であることが示唆された。

プラナルカスト水和物の処方実態について

久保 美由紀¹⁾, 森本 和雄¹⁾, 米田 真紀子²⁾, 青谷 裕文²⁾, 中川 雅生³⁾

1) 医療法人啓信会 きづ川クリニック 薬剤科, 2) 医療法人啓信会 きづ川クリニック 小児科,

3) 医療法人啓信会 京都きづ川病院 小児科

Situation of the Present Prescription of Pranlukast Hydrate in Our Institute

Miyuki Kubo¹⁾, Kazuo Morimoto¹⁾, Makiko Yoneda²⁾, Hirofumi Aodani²⁾, Masao Nakagawa³⁾

1) Department of Pharmacy, Kizugawa Clinic, 2) Department of Pediatrics, Kizugawa Clinic

3) Department of Pediatrics, Kyoto Kizugawa Hospital

プラナルカスト水和物は、喘息・アレルギー性鼻炎に適応のある薬剤であり、その主な薬理作用はロイコトリエン受容体拮抗作用、気道収縮抑制作用からなっている。しかし、きづ川クリニック（以下当院）においてプラナルカスト水和物が上気道炎による咳・鼻汁に対して処方されることがある。そこで、当院小児への処方実態について調査したので報告する。

方法

年間で花粉症患者数が多い4月と少ない8月を比較するため2016年8月および、2017年4月のそれぞれ1か月間において、当院小児科を受診しプラナルカスト水和物を処方された患者280人について、年齢、性別、体重、投与量、投与日数、主な使用目的、併用薬剤について電子カルテにて調査した。

結果

2016年8月（以下8月）の全患者数662名、2017年4月（以下4月）の全患者数は659名で、そのうちプラナルカスト水和物が処方された患者は8月119名、4月161名で合計280名であった。主な診断名は、上気道炎180名、気管支炎36名、喘息30名、アレルギー性鼻炎20名、その他14名であった。処方日数では14日未満

272名、14日以上28日未満4名、28日以上が4名であった。症状としては、咳・鼻汁115名、咳のみ38名、鼻汁のみ25名、どちらも無しが2名であった。併用薬剤はアンブロキシソール236件、ペピジンヒベンズ散172件、カルボシステイン24件、ペリアクチン0件であった。プラナルカスト水和物処方後に副作用が出現した症例などはなかった。

考察

今回の調査でプラナルカスト水和物が適応症のない上気道炎へ多数使用されていることが明らかになった。症状においては8月と比較すると4月では鼻汁のある患者への処方が多くみられた。以前は上気道炎の鼻汁へは抗ヒスタミン薬が投与されていたが、副作用現在は使用が避けられている。今回の調査でも第一世代抗ヒスタミン薬であるペリアクチンの処方はなく、その代替としてプラナルカスト水和物を使用していたと推測される。プラナルカスト水和物にはウイルスを抑制する作用はなく、また二次的な喘息発症予防目的で使用するには5～7日では投与期間が短いと考える。今後は医師に対してプラナルカスト水和物適正使用への情報提供や、咳や鼻水に対しての薬剤が処方されないことへ不安をもつ保護者へそれらをわかりやすく説明することも薬剤師の課題であると思われる。

Simcyp Simulator を用いたゾルピデムの小児薬用量の検討

柏瀬 しのぶ, 高岡 まり絵, 桑名 史織, 外賀 真佑美, 澁谷 陽子, 浜田 幸宏, 木村 利美
東京女子医科大学病院 薬剤部

Investigation of pediatric dosage of Zolpiden using Simcyp Simulator

Shinobu Kashiwase, Marie Takaoka, Shiori Kuwana, Mayumi Geka,
Yoko Shibuya, Yukihiro Hamada, Toshimi Kimura
Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital

目的

初発 SLE, ループス腎炎で入院された 12 歳女児。ステロイドパルス療法を施行し, その後の維持療法としてプレドニゾロンの内服を継続していた。その過程の中で女児は不眠を訴えゾルピデム (5 mg / 回) を処方されたが, 添付文書には小児薬用量の記載がなく, 今回, 用量の妥当性について検討した。

方法

Simcyp Simulator Ver.14 を用いて, 日本人 20 ~ 50 歳にゾルピデム 5 mg を 24 時間ごとに 5 日間投与した際のシミュレーション (10 試験, 100 人 / 1 試験) を行った。次に, 1 ~ 17 歳までの年齢別平均体重 (厚生労働省平成 22 年乳幼児身体発育調査報告及び文部科学省平成 28 年度年齢別体重全国平均値) を用いて, ゾルピデム 5 mg を内服した際の Cmax, AUC を算出した。成人および小児の AUC より, 投与量を補正し, 小児の体重あたりのゾルピデム投与量を算出した。

結果

20 ~ 50 歳までの日本人 (健康成人) 平均体重は 60.5 kg であった。ゾルピデム 5 mg を内服した際の Cmax, AUC

はそれぞれ 0.078 mg/L, 0.473 mg/L · h であった。各年齢の AUC 補正をかけた体重あたりのゾルピデム投与量は, 1 ~ 3 歳が 0.12 mg / kg, 4 ~ 6 歳が 0.13 mg / kg, 7 ~ 9 歳が 0.12 mg / kg, 10 ~ 17 歳が 0.11 mg / kg であった。

考察

国内では, ゾルピデム製造販売後臨床試験として小児不眠症患者を対象としたポリソムノグラフィを用いた単盲検試験が行われている。その試験では, ゾルピデム (5 mg · 10 mg) のプラセボに対する優越性とゾルピデムの安全性が確認されている。しかし, 対象となった患者群 (平均値) は年齢 16.7 歳, 身長 166.27 cm, 体重 56.5 kg と体格が比較的成人に近く, 今回の症例 (12 歳, 体重 39.8 kg) がそれに当てはまるのかは疑問であった。さらに, 「PEDIATRIC & NEONATAL DOSAGE HANDBOOK」に記載されているゾルピデムの小児薬用量は 0.25 mg / kg であり, これは成人に 10 mg 投与した際の Cmax, AUC とほぼ同等の投与量であることを確認した。本邦では, 「ゾルピデムを投与する際は少量 (1 回 5 mg) から開始すること」と記載されており, 小児薬用量の記載のない薬剤を小児に投与する際は, 投与量の判断に十分注意が必要である。

当院 PICU における病棟薬剤業務

平田 健志, 櫻井 和子, 宇津木 博明, 平野 桂子
静岡県立こども病院 薬剤室

Ward pharmacist work at our hospital PICU

Takeshi Hirata, Kazuko Sakurai, Hiroaki Utsugi, Keiko Hirano
Pharmacy of Shizuoka Children's Hospital

目的

当院の小児集中医療センター (PICU) は、12床からなり救急医療や他施設において治療困難な患児に対して医療を提供している。PICUではハイリスク薬の使用が多く、また使用に際しては緊急性が高いため病棟における薬剤師の関与が求められていた。2015年4月より薬剤師が1名1日4時間滞在し病棟薬剤師業務を開始した。今回、薬剤師業務を評価する目的で業務内容の集計およびアンケート調査を実施したので報告する。

方法

2015年4月～2017年3月にPICUにおける薬剤師業務について集計・検討した。また、PICUスタッフに対してアンケート調査を行った。

結果

PICUにおいて担当薬剤師は、投与量、投与ルートチェック (投与速度・配合変化など)、問い合わせへの対応と情報提供・処方提案、麻薬・向精神薬等の管理、TDM、薬剤管理指導、持参薬確認、薬歴確認などを実施した。平成28年度の集計は、問い合わせ対応159件、疑義照会49件、

TDM、30件、注射薬の流速確認3062件、持参薬・薬歴確認581件であった。問い合わせの多くは注射剤の配合変化についてであり、当院採用薬の配合変化早見表を作成して対応した。アンケート調査は、医師6名、看護師29名を対象に行い「薬に関する問い合わせへの対応」「処方チェック (配合変化・ルートチェック) : 適切・安全性の向上」に関して「改善」「おおいに改善」の回答者は80%を超えた。また、「注射薬投与に介入 (調剤時、投与時) することにより安全性が向上した。」「ヒヤリ・ハット、インシデントについて話す機会があり、他職種の視点から意見をいただきました。」などの意見があった。

考察

担当薬剤師が病棟に1日4時間滞在し問い合わせ対応・疑義照会・処方チェックを行うことにより、薬剤の適性使用・医療安全の向上に貢献できた。投与ルートチェック時に配合変化を起こしやすい薬剤については、予め情報提供することにより配合変化発生を回避できることが示唆された。今後は、専門性を身につけるとともに病棟滞在時間を増やし家族への服薬指導・副作用のモニタリング・処方提案など薬剤業務を充実させていきたい。

こどもホスピス病棟における小児担当薬剤師の関わり

片山 智章, 岡本 淳, 戸田 茉莉奈, 寺沢 匡史, 内山 ひとみ
淀川キリスト教病院 薬剤部

The relationship of pharmacists in charge of pediatric wards to children's hospice ward

Tomoaki Katayama, Atsushi Okamoto, Marina Toda, Masashi Terasawa, Hitomi Uchiyama
Department of Pharmacy, Yodogawa Christian Hospital

目的

小児難病は経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず、介護に人手を要するため家庭の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾患である。当院は2012年11月よりホスピス・こどもホスピス病院を開設し、緩和治療だけでなく、終日緊張を強いられる家族のためにレスパイトケアを行ってきた。そしてチーム医療の更なる充実を図り、より質の高い医療・ケアを提供するため、2017年3月より本院と統合することとなった。以前より薬剤師が1名配置されていたが、今回の統合にあたり小児担当薬剤師がサポート業務を行うこととなったため、その業務内容の検討を行った。

方法

こどもホスピス病棟担当薬剤師としての主な業務は入院患者の持参薬鑑定、それに伴い、入院中の薬剤投与時間設

定と看護師への伝達、薬剤配薬カートへの持参薬のセット、入院患者の薬歴管理を行っている。小児担当薬剤師は同様の内容について週2日、1日につき2時間のサポート業務と休日の代役を行うこととした。

結果・考察

こどもホスピス病棟の患者は福祉入院扱いとなるため、使用薬剤も全て持参されたものを使用している。服薬時間に沿った投与時間を設定することで、自宅と変わりなく過ごすことができる。レスパイトケアでは繰り返し利用される患者も多く、薬歴を管理することで業務の短縮にもつながる。また感染等による状態悪化で過去にも小児病棟に医療入院となる患者も多い。今後は小児担当薬剤師がサポート業務を行うことで、普段の状況をこれまでよりもさらに知ることが可能となり、医療入院時の病棟業務に生かしていきたいと考える。

抗がん剤曝露対策に関する小児病棟看護師の意識調査

杉 理江¹⁾, 山本 秀紀¹⁾, 白川 由紀²⁾, 仙波 靖士¹⁾, 林 武文¹⁾

1) 四国こどもとおとなの医療センター 薬剤部, 2) 四国こどもとおとなの医療センター 看護部

Awareness Survey for Nurse in Pediatric Ward of Exposure to Antineoplastic Agents

Rie Sugi¹⁾, Hideki Yamamoto¹⁾, Yuki Shirakawa²⁾, Yasushi Senba¹⁾, Takefumi Hayashi¹⁾

1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Shikoku Medical Center for Children and Adults

2) Department of Nursing, National Hospital Organization Shikoku Medical Center for Children and Adults

目的

日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会の3学会合同による「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」が発刊され, 医療従事者の職業性曝露に対する意識は高まりつつある。今回われわれは, 当院の小児の抗がん剤治療時の曝露対策に関する看護師の認識を明らかにし, 今後の課題について検討した。

方法

平成29年3月, 看護師を対象に蛍光塗料を使用した化学療法バック交換時の抗がん剤曝露について体験型研修を行い, 研修会に参加した小児病棟担当看護師を対象にアンケート調査を行った。

結果

アンケート回収率は100% (15名)であった。抗がん剤による医療従事者の曝露への不安については, 非常にある11

名, ややある4名であり, 患者家族の曝露への不安については非常にある11名, ややある4名であった。抗がん剤を取り扱うどの時点で曝露の不安を感じるかは, 調製時が80%, 投与時が100%, 抗がん剤投与中の患者ケア時が40%, 抗がん剤廃棄時が47%であった。

考察

当院の小児病棟担当看護師においては, 抗がん剤投与中の患者ケア時や抗がん剤廃棄時における曝露の意識が, 調製時および投与時と比較して低い可能性が示唆された。抗がん剤治療中の患者の体液や排泄物に抗がん剤が含まれていることが示されている。小児の場合, おむつ交換や体液ケアを看護師や患者家族が行う機会が多く意識の向上は重要である。また兄弟など患児の家族に小児がいる可能性も高く廃棄時の曝露対策に対する意識の向上も必要であることがわかった。

立命館大学薬学部における海外留学への取り組み — 小児薬物療法の学び —

角本 幹夫¹⁾, 近藤 雪絵¹⁾, 服部 尚樹¹⁾, 伊藤 真也²⁾

1) 立命館大学 薬学部, 2) トロント小児病院

State of efforts to study abroad in Department of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

Mikio Kakumoto¹⁾, Yukie Kondo¹⁾, Naoki Hattori¹⁾, Shinya Ito²⁾

1) Department of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

2) Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children

緒言

立命館大学薬学部では、薬学の先端的研究を英語で情報収集する能力、発信する能力を育成することを目的に「プロジェクト発信型英語プログラム」を導入している。さらに、薬学領域に必要とされる専門英語の取得を目指した「薬学専門英語演習」を開講し、学生の英語力向上を目指している。今回、「プロジェクト発信型英語プログラム」「薬学専門英語演習」で身につけた英語力を現場で実践する機会と5年生時に行われる病院・薬局実務実習の発展学習の機会として、2週間の海外留学プログラム「薬学海外フィールドスタディ」を実施することとした。「薬学海外フィールドスタディ」は、5年生を対象に先進的なカナダのヘルスケアシステムと薬学教育を学び、国際的な視野を持ちながら社会で活躍出来る薬剤師の育成を目指すものであり、カナダのトロント小児病院、トロント大学薬学部にて行う。今回「薬学海外フィールドスタディ」実施に先立ち、1週間のハーフスケジュールを実施し、実施後学生からアンケートをとり、プログラムの評価を行った。

方法

今回参加した学生6名にアンケートを実施し、今後の課題を抽出した。

結果・考察

6名全員から回答を得ることができた。プログラム全体を通しては参加者全員が「大変満足している」あるいは「満足している」と回答した。事前準備として行った学生主体のワークショップ・トピックへの投稿・意見交換については、「あまり役に立たなかった」と2名が回答した。英語による事前講義については、1名が、「あまり役に立たなかった」と回答した。現地でのLecture, Clinical Ward Experienceについては、6名全員が、「とても役立った」あるいは「役立った」と回答した。事後講義については、1名が「役に立たなかった」と回答した。今回のアンケート結果から、現地でのフィールドスタディはほぼ満足のいくものであったが、事前・事後学習に関しては、改善の余地があることが分かった。薬学部生にとって、より良い留学プログラムにするためには、留学前の学生のモチベーションの維持と留学に向けたさらなる英語力の向上、留学の経験を次につなげる教育の工夫が必要と思われた。

日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地

回数	開催年月	開催地	会長	所 属
1	昭和49年('74年)8月	層雲峡	吉岡 一	旭川医大小児科
2	50年('75年)8月	旭 川	吉岡 一	旭川医大小児科
3	51年('76年)8月	旭 川	吉岡 一	旭川医大小児科
4	52年('77年)8月	旭 川	吉岡 一	旭川医大小児科
5	53年('78年)5月	東 京	吉岡 一	旭川医大小児科
6	54年('79年)10月	東 京	伊藤 隆太	東邦大薬理学
7	55年('80年)11月	久留米	山下 文雄	久留米大小児科
8	56年('81年)11月	東 京	小林 登	東京大小児科
9	57年('82年)7月	東 京	福山 幸夫	東京女子医大小児科
10	58年('83年)7月	札 幌	吉岡 一	旭川医大小児科
11	59年('84年)9月	名古屋	藤本 孟男	愛知医大小児科
12	60年('85年)10月	熊 本	松田 一郎	熊本大小児科
13	61年('86年)8月	高 松	大西 鐘壽	香川医大小児科
14	62年('87年)9月	大 阪	藪内 百治	大阪大小児科
15	63年('88年)10月	東 京	石崎 高志	国立病院医療センター臨床薬理
16	平成元年('89年)8月	旭 川	吉岡 一	旭川医大小児科
17	2年('90年)8月	横 浜	三浦 寿男	北里大小児科
18	3年('91年)8月	東 京	門間 和夫	東京女子医大小児科
19	4年('92年)9月	高 崎	黒梅 恭芳	群馬大小児科
20	5年('93年)11月	熊 本	中野 眞汎	熊本大薬剤部
21	6年('94年)9月	東 京	松尾 宣武	慶応大小児科
22	7年('95年)9月	高 槻	美濃 眞	大阪医大小児科
23	8年('96年)9月	東 京	大澤真木子	東京女子医大小児科
24	9年('97年)9月	東 京	辻本 豪三	国立小児研究センター小児薬理
25	10年('98年)9月	東 京	阿部 敏明	帝京大小児科
26	11年('99年)11月	東 京	飯倉 洋治	昭和大小児科
27	12年('00年)9月	久留米	吉田 一郎	久留米大医学教育, 小児科
28	13年('01年)9月	神 戸	中村 肇	神戸大小児科
29	14年('02年)9月	東 京	衛藤 義勝	東京慈恵医大小児科
30	15年('03年)9月	高 槻	玉井 浩	大阪医大小児科
31	16年('04年)9月	静 岡	中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室
32	17年('05年)10月	東 京	佐地 勉	東邦大第一小児科
33	18年('06年)11月	東 京	横田 俊平	横浜市立大小児科
34	19年('07年)11月	熊 本	松倉 誠	崇城大学薬学部薬物治療学
35	20年('08年)12月	東 京	村山純一郎	昭和大病院薬剤部
36	21年('09年)11月	香 川	伊藤 進	香川大学医学部小児科
37	22年('10年)11月	東 京	伊藤 真也	トロント小児病院 臨床薬理学部門
38	23年('11年)11月	滋 賀	中川 雅生	滋賀医科大学
39	24年('12年)10月	東 京	小高 賢一	国立成育医療研究センター薬剤部
40	25年('13年)11月	神奈川	谷川原裕介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学
41	26年('14年)10月	大 阪	石崎 優子	関西医科大学小児科
42	27年('15年)11月	熊 本	入江 徹美	熊本大学薬学部薬剤情報分析学分野
43	28年('16年)11月	東 京	本田 雅敬	東京都立小児総合医療センター
44	29年('17年)10月	静 岡	田中 敏博	JA 静岡厚生連 静岡厚生病院小児科
45	30年('18年)10月	東 京	石川 洋一	明治薬科大学薬学部, 前・国立成育医療研究センター
46	31年('19年)9月	札 幌	坂田 宏	JA 北海道厚生連 旭川厚生病院小児科

注：第1～11回までの発達薬理シンポジウム，第12回発達薬理シンポジウム・発達薬理研究会，
第13回まで発達薬理・薬物治療研究会，第23回から日本小児臨床薬理学会と名称変更

平成30年度論文審査協力者への謝辞

下記の方々に査読をお願いいたしました。心から御礼申し上げます。

赤澤 晃, 石川 洋一, 石崎 優子, 板橋家頭夫, 伊藤 真也,
伊藤 進, 入江 徹美, 入倉 充, 井上 彰子, 小高 賢一,
勝沼 俊雄, 河田 興, 日下 隆, 近藤 裕一, 佐藤 淳子,
瀧谷 公隆, 田中 敏博, 谷川原祐介, 中川 雅生, 平野 慎也,
福田 剛史, 藤本純一郎, 堀越 裕歩, 松倉 誠, 三浦 大,
宮島 祐, 宮地 泰士, 山元 俊憲, 山本康次郎, 湯川 榮二

(敬称略)

以上 30 名

第46回日本小児臨床薬理学会学術集会のお知らせ

日時：2019年9月28日（土）・29日（日）

会場：ロイトン札幌

〒060-0001 札幌市中央区北1条西11丁目

TEL：011-271-2711

会長：坂田 宏

JA 北海道厚生連 旭川厚生病院 小児科

事務局：〒078-8811

旭川市緑が丘南1条2丁目3-13

丘のうえこどもクリニック内

学会事務局：〒060-0041

札幌市中央区大通東7丁目18番2号 EAST7ビル7F

TEL：011-280-3003

FAX：011-280-4000

E-mail：contact@jsdpt2019.hkdo.jp

テーマ：北の大地で子どもの未来と薬について語りあおう

【会場案内図】



【交通アクセス】

- ◆ JR 札幌駅から
 - ・車で約5分
 - ・徒歩約20分
- ◆ 地下鉄
 - ・東西線西11丁目駅「から徒歩約3分
- ◆ 新千歳空港から
 - ・車（タクシー）で約60分…料金約¥13,000
 - ・新千歳空港連絡バスで約90分…料金¥1,030
 - ・JRエアポートライナーで約37分（JR札幌駅まで）…料金¥1,070
 - ・JR普通列車で約60分（JR札幌駅まで）…料金¥1,070

日本小児臨床薬理学会会則

(名 称)

第1条 本会は、日本小児臨床薬理学会 (JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS) と称する。

(目 的)

第2条 本会は、発達薬理学及びその関連領域の研究の進歩とその普及を図り小児の健康と福祉に寄与することを目的とする。

(事 業)

第3条 本会は、前条の目的を達成するために毎年1回、総会及び学会を開催する。

2 日本小児臨床薬理学会雑誌を定期的に刊行する。

(事務所)

第4条 本会の事務所は、運営委員長の指定するところに置く。

(香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部小児科学講座内)

(会員の種別)

第5条 本会の会員の種別は、次のとおりとする。

(1) 本学会で発表する者は正会員とする。正会員は、本会の目的に賛同し、所定の入会手続を行い会費を納入したものである。

(2) 特別会員は、本会の目的に賛同し、所定の入会手続を行い会費を納入したものである。

(役 員)

第6条 本会には、次の役員を置く。

- (1) 会長 1人
- (2) 運営委員長 1人
- (3) 運営委員 若干人
- (4) 監事 2人
- (5) 顧問 若干人

(学会会長)

第7条 会長は、運営委員会の推薦によって選出される。

2 会長は、本会を代表し、総会及び学会を開催する。

(毎年、慣例なので学会会長は運営委員に推薦する。)

(運営委員)

第8条 運営委員は、会員の中から選出される。

2 運営委員は、運営委員会を組織し、本会の運営に関する事項を処理する。

(運営委員長)

第9条 運営委員長は、運営委員の中から互選される。

2 運営委員長は、必要に応じて運営委員会を招集し、その議長となり、運営委員会の業務を掌理する。

(監 事)

第10条 監事は、本会の運営と会計について監査する。

(任 期)

第11条 会長の任期は1年とし、その他の役員の任期は3年とする。ただし、再任を妨げない。

(名誉会員)

第12条 名誉会員は、本会の趣旨に関して多大な功績のあった会員で、65歳以上に達した者はその資格を有する。運営委員及び学会員の推薦に基づき運営委員会及び総会で承認されたものとする。

運営委員会に出席はできるが、議決権は有さない。会費は免除する。

(退 会)

第13条 本会を退会しようとする者は、その旨を本会に申し出なければならない。

- 2 退会の際、未納の会費がある場合は、それを納入しなければならない。
- 3 前項の場合において、未納の会費が2年以上のときは、2年分の会費を納入するものとする。

(会 計)

第14条 本会の会計年度は、学術集会のある月の初めから次の学術集会のある前月の終わりまでとする。

(雑誌購読者)

第15条 非会員で学会雑誌を購読希望する個人・団体は、年会費相当額を支払うことにより学会雑誌購読者となること
ができる。

この場合、学会雑誌の送付は、申込み時の最新号からとする。

(会則の変更)

第16条 この会則は、総会において、出席者の過半数の賛同を得て変更することができる。

(付 記)

運営委員の年齢に関する付記

1:「運営委員の年齢が65歳に達した場合、本人の希望があれば、学会長経験者は名誉会員に、その他は顧問会員として、運営委員会の審議を経た上で推薦する。共に選挙権は無いが、運営委員会には参加できる。また学会参加費は免除される。」

新運営委員の推薦に関する付記

2:「新に運営委員を推薦する場合、推薦者は ①被推薦者の略歴、②本学会の会員歴(最低2年以上)と、③この領域での主な業績、を運営委員長宛に当該の運営委員会の1ヶ月前までに提出し、最終的には運営委員会で決定し、総会にて報告する。」

- 附 則
1. 本会則改正は、平成26年10月4日から実施する。
 2. 本会則施行の日をもって平成24年10月5日施行の会則は廃止とする。
 3. 本会則施行の日をもって平成22年11月3日施行の会則は廃止とする。
 4. 本会則施行の日をもって平成13年6月18日施行の会則は廃止とする。
 5. 本会則施行の日をもって平成元年8月19日施行の会則は廃止とする。
 6. 本会の正会員の会費は年間5,000円である。
 7. 本会の特別会員の会費は年間50,000円である。
 8. 3年以上会費を納入しない会員は脱会とする。

日本小児臨床薬理学会雑誌投稿規定

1. 本誌には本学会、原著、抄録、総説、短報、その他を掲載する。但し、投稿論文は査読を経たのち採否は2名以上の査読者の意見を拝聴して掲載不相当と判断された場合と他誌へ原著論文として発表（予定）の場合は抄録を掲載とする。
2. 論文の著者は、原則として正会員とする。
3. 原稿はB5版400字詰め原稿用紙に左横書、平仮名とし、現代かなづかいを用いる。（欧文はタイプまたはブロック体で書くこと。）ワードプロセッサ使用の場合は、B5版用紙に20×20字左横印刷とし、原稿のオリジナルとコピー3部およびテキスト形式で保存し提出する。
4. 論文の様式
 - 1) 学会発表原稿

本学会発表の論文は邦文二次抄録ではなく原著論文として掲載する。他誌に投稿された場合は事務局に投稿雑誌名等を連絡されたい。

要領

* 演題名（英文併記）、著者名（英文併記）、所属（英文併記）、本文、引用文献を含めB5版20×20（400字）相当で

特別講演：30枚位（図表含む）オリジナルとコピー1部
 シンポジウム：30枚位（図表含む）オリジナルとコピー1部
 一般演題（査読を行なうのでオリジナルとコピー3部を同封のこと）：15枚位（図表は別で5枚位）

* 本文についてはテキスト形式で保存したCDを提出する。E-mailでの受付・ワープロ原稿も可とする。

* 図と表はオフセット印刷なので鮮明な原図を送ること。

* 文献形式は下記8の項を参照のこと。（必ず投稿規定に沿った形で作成する）
 - 2) 原著論文

形式は表題ページ、要旨、緒言、対象と方法、結果、考察、謝辞、文献、表、図、図の説明を原則とする。

表題ページは別紙で、表題、著者名、所属機関名を和文および欧文にて明記し、連絡者および連絡先を記入する。
 - 3) 総説は、対象と方法、結果、考察などを除いて原著論文に準ずる。
 - 4) 短報も原著論文に準ずる。
5. 表と図の説明原稿は、表○、図○、または、Table ○、Figure ○とし、その説明だけで表と図の内容が理解できるように書く。表の場合は上に、図の場合は下に説明を入れる。
6. 表と図の挿入箇所は、本文原稿の欄外に朱書する。
7. 度量衡はC.G.S.単位とし、m, cm, mm, μ , m μ , l, dl, ml (c.c.でなく), ul (rでなく), kg, g, mg, μ g, mEq/l, mg/dl, (mg%でなく) mg/lなどを用いる。
8. 文献は次の形式を厳守すること。
 - 1) 引用順序は出処順とし、1. 2. 3. 4の書式であること。
 - 2) 雑誌の場合、略名は日本医学図書館協会編“日本医学雑誌略名表”およびPub Medの記載に従う。
 - 3) 書式は、雑誌では著者名、表題、雑誌名、年号（西暦）；巻：頁一頁、単行本では、著者名、引用箇所、表題（必要あれば）、編者、本の表題、版数、発行所、発行地、発行年（西暦）：引用頁（必要あれば）。
 - 4) 著者名は6名以内の場合には全員記載する。7名以上の場合には3名まで記載し、他の著者は“他”または“et al.”と略する。
- 5) 凡例
 - 1) 清水晃, 大山健司, 加藤精彦, 他. West症候群に対するビタミンB6大量療法時の発作時, 間欠時神経内分泌学的検討. 発達薬理誌 1988; 1: 5-10.
 - 2) 西原カズヨ, 田村善蔵. 薬物の相互作用; 代謝における相互作用. 吉岡一, 小林登, 松田一郎編. 小児薬物治療. 初版, 南江堂, 東京, 1982; pp. 74-78.
 - 3) 伊藤隆太, 吉岡一, 馬場一雄 編. 発達薬理学. 初版, 中外医学社, 東京, 1978
 - 4) Lebel MH, McCracken GH Jr. Aztreonam: review of the clinical experience and potential uses in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 331-339.

- 5) Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds, Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed, Macmillan Publ Co, New York, 1985 ; pp. 491-531.
- 6) Yaffe SJ, ed, Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice. 1st ed, Grune & Stratton, New York, 1980.
9. 掲載料は学会抄録については無料とする。その他については別に定める。
10. 別刷は希望があれば作成するが、その料金については著者負担とする。
11. 広告の依頼は日本小児臨床薬理学会で行う。広告料は日本小児臨床薬理学会の会計に入れる。
12. 原稿送付先：〒761-0793 香川県木田郡三木町大字池戸1750-1 香川大学医学部小児科学講座内
日本小児臨床薬理学会編集室宛に簡易書留でお送り下さい。

大西記念小児臨床薬理学会賞規約

目的

1. 小児臨床薬理学の分野における研究が、特に若手研究者によってさらに推進されることを期待して、大西記念小児臨床薬理学会賞を設ける。

選考対象

1. 選考の対象者は原則として日本小児臨床薬理学会員であって、論文掲載月において45歳未満の者とする。但し論文が極めて優秀である場合はこの限りではない。
2. 選考の対象となる論文は個人研究または共同研究（筆頭著者）であって、本学会雑誌に掲載された原著論文を対象とする。
3. 論文は、小児臨床薬理学の進歩に関与が大であると認められる学術論文とする。

選考委員会

1. 選考委員会は、運営委員長および運営委員の中から運営委員長の推薦する若干名によって構成し、運営委員長が委員長となる。
2. 受賞論文は年1編とする。
3. 選考結果は運営委員会および総会で報告する。

受賞

1. 運営委員会は日本小児臨床薬理学会において受賞者に賞状ならびに賞金を授与する。

細則

1. 本規約は日本小児臨床薬理学会運営委員会によって決せられる。
2. 賞金額は当面一件10万円とする。
3. 選考委員の任期は、運営委員の同時期かつ同期間とする。但し、選考に支障を来す恐れがある場合、6ヶ月以内の範囲で延長できる。

編集後記

本号は、JA 静岡厚生連静岡厚生病院診療部長の田中敏博先生が会長となり開催された第44回日本小児臨床薬理学会学術集会で講演、発表されたものを中心に大西記念小児臨床薬理学会賞受賞論文を含む原著論文17編ほかを掲載しました。学術集会における一般演題の応募数も44題と増加し、学会員数もここ数年で増加しました。それに伴う学会事務業務の簡素化を目的に、本学会誌においても雑誌のオンライン化に取り組んでいます。さらに投稿規定変更や、現在の学会発表内容を原著論文として掲載していく方針、雑誌発刊遅延についても検討課題になっています。

私は本号の最終の校正から編集に携わることになりました。歴代の編集委員長のされてこられた地道な校正作業に触れました。本号刊行に際し、関係者の多大な御尽力に対して謝意を表し、特に前編集委員長の松倉誠先生をはじめ多くの先達と編集事務担当の金丸美和さんに深謝いたします。

小児の薬物療法にかかわる基礎から臨床にわたる幅広い内容を取り扱う学会誌としてより多くの方の目に留まる、新しい年号とともに新しい時代を感じさせる論文投稿をお待ちしております。

(河田 興)

「日本小児臨床薬理学会雑誌 第31巻 第1号」

平成31年 印刷 発行

発行者 中村 秀文
印刷者 (株) 荒木プリント社
発行所 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1
香川大学医学部小児科学講座 日本小児臨床薬理学会事務局
TEL (087)898-5111 内線 2693
FAX (087)891-2172

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。

 **astellas**

アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/



血漿分画製剤 特定生物由来製品 処方箋医薬品^注

献血 静注用免疫グロブリン製剤



献血ベニロン-I[®]

生物学的製剤基準
(乾燥スルホ化人免疫グロブリン)

薬価基準収載

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

静注用 500mg
静注用 1000mg
静注用 2500mg
静注用 5000mg

販売

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先: メディカル情報グループ ☎ 0120-189-315

製造販売

KMバイオロジクス株式会社
〒860-8568 熊本市北区大塚一丁目6番1号

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む
使用上の注意等については添付
文書をご参照ください。

VEN916-MC-1807-4
2018年7月作成



抗てんかん剤

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) 薬価基準収載

イーケフラ 錠 250mg
錠 500mg
® ドライシロップ50%

Ekepra

レベチラセタム製剤

抗てんかん剤

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) 薬価基準収載

イーケフラ 点滴静注
® 500mg

Ekepra

レベチラセタム注射液

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



販売

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー



製造販売元

ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

〈'16.11作成〉

自動ABR

AccuScreen®



操作しやすいタッチパネルにわかりやすい
アイコンで、スムーズに検査が行えます。

赤ちゃんの未来のために。
新生児聴覚スクリーニングで早期発見を。

軽量&コンパクト 重さ280g

大きなカラーディスプレイ&わかりやすいアイコン

両耳同時検査が可能

新しい検査刺激音、Chirp音の採用

母子手帳に貼り付けられるラベルシールプリンタ

液晶モニター、印字、データ管理ソフトはすべて日本語表示



医療機器認証番号：225AABZX00184000

販売元:

トイッツ株式会社
http://www.toitu.co.jp

〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西1-5-10
TEL:03-3496-1121

製造販売元:

リオン株式会社



Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。
より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえない人生をより健やかに
過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の
創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに
歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から
治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。
その一つひとつに答えていくことが、私たちの新たな使命。
よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早く
お届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。
世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の
未来を切り拓いていきます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp

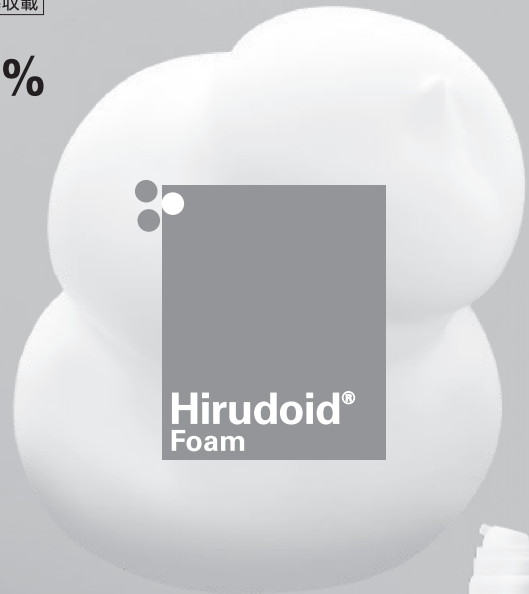


血行促進・皮膚保湿剤

薬価基準収載

ヒルドイド[®]フォーム0.3%

Hirudoid[®] Foam : ヘパリン類似物質 フォーム



●効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕

製造販売 **maruho** マルホ株式会社

大阪市北区中津1-5-22 〒531-0071

(ホームページアドレス)

<https://www.maruho.co.jp/>

(2018.9作成)