

今回は私が解説している勉強会や処方内容で質問のあった事項をまとめてみました。

I. DHA(ドコサヘキサエン酸)と EPA(エイコサペンタエン酸)の配合剤ロトリガ粒状カプセル®が精神科領域患者に処方

ある公的病院精神科からロトリガ顆粒がジプレキサ®などと共に処方されました。担当した薬剤師が患者さんから話を聞くと先生から現在の症状に効果があると説明されたそうです。また本人に高脂血症の既往はありません。PubMed の文献検索で概要のみをチェックしてみたところ、ざっと以下がヒットしてきました。

①EPA や DHA は抗うつ薬、気分安定薬、第二世代の抗精神病薬の効果を高める。

McNamara RK¹, Strawn JR. *PharmaNutrition*. 2013 Apr;1(2):41-49.

②EPA のうつ病に対するメタアナリシス結果として EPA は軽うつ病に効果的である。

Sublette ME et.al, *J.Clin.Psychiatry*.2011Dec;72(12):1577-84

③EPA と DHA などの ω 3 系不飽和脂肪酸は薬剤抵抗性のうつ病患者の抗うつ薬の効果を増強した。

Krawczyk K et.al. *Psychiatr Pol*. 2012 Jul-Aug;46(4):585-98

④うつ病患者では ω 3 系不飽和脂肪酸の体内量が減少している。

Liu JJ et.al. *J.Clin.Psychiatry*.2013 jul;74(7):732-8

以上のように最近、 ω 3 系不飽和脂肪酸による精神疾患患者への利用が注目を浴びているようです。さらに DHA と EPA の配合比も治療効果に影響を与えるようです。

しかし、明らかに適応外使用になります。患者さんが高脂血症も合併していれば問題はないのですが、知った以上は疑義照会の対象とならざるをえません。

II. 男性ホルモン作用や蛋白同化作用を持つ黄体ホルモン剤はドーピングで禁止対象薬になっていないのか？

今年 1 月ブルーレターが配布されたヤーズ配合錠の適応症でもある「月経困難」の学習会をしていた際に出た質問でした。合成黄体ホルモン剤には本来の黄体ホルモン作用の他に男性ホルモン作用、蛋白同化作用、抗ミネラルコルチコイド作用、抗男性ホルモン作用(前立腺癌に利用)等を併せもっているホルモン剤が少なくありません。男性ホルモン作用や蛋白同化作用を持つ物質はドーピングで使用禁止物質に指定されていますから、一部の合成黄体ホルモン剤では問題になるのでは？という質問です。

「(公) 日本体育協会」が発行しているドーピング防止「使用可能薬リスト 2013 年 3 月版」の中で黄体ホルモンに関連するものを取り上げますと以下のものが許可薬として掲載されています。

【経口避妊薬】

アンジュ (エチルエストラジオール、レボノルゲストレル)、マーベロン (エチルエストラジオール、デノゲストレル)、ノルレボ (レボノルゲストレル)

【卵胞・黄体・混合ホルモン】

デュファストン (ジドロゲステロン)、ヤーズ配合錠 (エチルエストラジオール、ドロスピレノン)

一方、現在日本で婦人科領域の適応(月経困難、避妊など)で利用されている主な黄体ホルモンの作用別一覧を示すと次のようになります。この中で、男性ホルモン作用が比較的強いとされるレボノルゲストレルは経口避妊薬アンジュに含まれており、前述のように許可薬になっています。レボノルゲストレルが持っている男性ホルモン作用や蛋白同化作用は、それらの作用を主作用として持つ男性ホルモンや蛋白同化ホルモンよりはるかに弱いと推測されます。

従って現在、医薬品で利用されている黄体ホルモン製剤ではドーピングに引っかかりそうなものはないと思われます(2014年版 The World Anti-Doping Code にも記載無しでした)。

●本記事を読まれたスポーツファーマシスト有資格者の方、間違っているようでしたら是非ご一報を・・・

	黄体ホルモン	黄体ホルモン作用	排卵抑制	男性ホルモン作用	蛋白同化作用
①	プロゲステロン ¹⁾	++	±	-	- ⁶⁾
②	ノルエチステロン ¹⁾	++	++	+(1.0) ²⁾	?
③	レボノルゲストレル ¹⁾	++	+++	+(8.3) ²⁾	+ ⁶⁾
④	デソゲストレル ²⁾	+++	+++ ⁵⁾	+(3.4) ²⁾	- ⁶⁾
⑤	ジドロゲステロン ³⁾	++	-	-	-
⑥	ドロスピレノン ⁴⁾	++	?	-	?
⑦	クロルマジノン ¹⁾	++	±	-	?

1)ルトラール錠®(ホルマジン)、ノアルテン錠®(ノルエチステロン)のインタビューフォームより。

2)SAFE-DI ガイドラインシリーズ低用量経口避妊薬(2006年)より。男性ホルモン()内は活性は比。カッツング薬理学ではデソゲストレルの男性ホルモン活性は(-)として紹介。

3)デュファストン錠(ジドロゲステロン)のインタビューフォームより推定

4)ヤーズ配合錠®のインタビューフォームより推定

5)マーベロン®のインタビューフォームより推定

6)カッツング薬理学第9版(739p)

?;単独による作用は不明

【上記黄体ホルモンを含む商品名。丸番号対応】

①プロゲステロン筋注②オーソ、シンフェーズ、ソフィア、ノアルテン、メノエイドコンビパッチ、ルナベル。③アンジュ、ウェールナラ、トリキュラー、ノルレボ、ミレーナ、ラベルフィーユ。④マーベロン、ファボワール。⑤デュファストン。⑥ヤーズ。⑦ルトラール。

【男性ホルモン作用と蛋白同化作用を有するが日本で販売されていない合成黄体ホルモン成分名】

リネストレノール、ノルエチンドロン

資料：カッツング薬理学第9版(739p)

Ⅲ. 抗真菌薬テルビナフィンとはコレステロールの低下作用はあるか？

抗真菌薬の勉強会をしていた時の質問でした。真菌の細胞膜の構成成分エルゴステロールは途中まで脊椎動物の細胞膜構成成分であるコレステロールと同じ合成過程を進みます。少なくとも HMG-CoA 還元酵素からスクアレンモノオキシゲナーゼまでは同じ過程を進みます。勉強会では HMG-CoA 還元酵素阻害剤のスタチン系薬剤がある程度の抗真菌作用を示す報告があると紹介しました(①カンジダ血症罹患患者でスタチン系を服用していた患者は服用していなかった患者より致死率が低下していたというコホート研究結果がある「Cuervo G et.al.;PLoS One. 2013 Oct 14;8(10):e77317」②皮膚糸状菌に対して抗真菌薬とスタチン系薬剤の併用は有用とする報告がある「Nyilasi I et.al. ; Med Mycol. 2013 Sep 5」)。

そこで、逆にスクアレンモノオキシゲナーゼを阻害するテルビナフィンは高コレステロール血症に有用でしょうか？という質問があったのでした。

PubMed で調べてみましたが、総説らしき報告のみで概説だけだったので詳細は分かりませんでした。ともかく現段階ではスクアレンモノオキシゲナーゼ阻害作用を持つ有用な高コレステロール治療薬は無いようで、将来的に新薬が開発されると有望な治療分野の薬となるだろうという記載はありました。

推測ですが、テルビナフィンは効果があっても弱い、長期投与での安全性に問題がある、人の細胞と真菌細胞では薬剤の浸透性に違いがある、酵素の分子としての型が異なるなどの問題があるのかもしれない。総説の詳細については Belter A.et.al.;Biol Chem. 2011 Dec;392(12):1053-75.を参考にしてください(今回は丸投げする様で申し訳ないですが)。

以上