

P.K.News ダイジェスト No. 1

これまでどのようなニュースを掲載してきたのか振り返ってみるのも悪くないと思い、ダイジェスト版を作成してみました。古い記事は現状に合わないものもあるので、最近のものから恐らく現状に合っているような話題を結論づけた表現で紹介してみましょう。なお、#番号はニュースの号数です。

1) 1日1回製剤を1日2回で服用するとどうなるか？(#209;)

- ・血中濃度の振れ幅が小さくなり**安定した平均血中濃度を維持**できる。さらに服用回数を増やすほど点滴静注のパターンに近づく。例としてカルデナリン錠(#209)、アダラートCR錠(#59)

2) 定期薬を服用中に血圧が高くなった際にアダラートL錠の頓服はありか？(#209)

- ・アダラート Cap(普通製剤)の屯用が禁じられているのは血中濃度の急上昇とそれに伴う血圧の急低下が不都合をきたすためとされる。しかし、アダラートL錠は持続性製剤ではあるが意外と血中濃度の立ち上がりが早く1時間程度で血圧変化を期待しうる。となれば普通製剤より血中濃度の立ち上がりが遅く、かといって遅すぎるわけでもないので**頓服もありだ**と思われる。

3) キサンチンオキシダーゼとその阻害薬「アロプリノール、フェブキスタット、トピキスタット」の特徴(#208)

- ・キサンチンオキシダーゼは尿酸生成の際に**過酸化物を生成**して臓器障害を引き起こす。
- ・アロプリノールは代謝活性体の半減期が長いにも関わらず効果時間が短く**1日2~3回服用**する必要があり、かつプリン骨格を有するため**重大な副作用が多い**。
- ・他の2製剤は**酵素との結合が強く**1日1回または1日2回投与となっている。非プリン骨格のため**重大な副作用の種類は少ない**。
- ・キサンチンオキシダーゼ阻害薬は過酸化物合成抑制効果による**臓器保護作用が期待**されている。

4) スタチン系と制酸剤の相互作用(#207)

- ・スタチン系で添付文書上注意のあるのは「 **Crestor® と Mavrocks®** 」の組み合わせのみ。機序の詳細は不明だが Mg^{2+} や Al^{3+} とのキレート形成による消化管吸収障害が最も疑わしい。
- ・リピトール®もマーロックス®と併用で血中濃度低下するものの**臨床問題はない**。

5) スタチン系と陰イオン交換樹脂「コレステミド等」との相互作用(#207)

- ・6スタチン中ローコール、リピトール、リバロに**併用注意**あるもリピトールの臨床での効果はむしろ LDL-C を下げる。他の3製剤では添付文書上の注意記載はない。リポバスには解離基が無いため相互作用の心配はないが、メバロチン、 Crestor は解離基が有るため相互作用の可能性を秘めている。メーカーによるとメバロチンの血中濃度低下が知られており注意は必要。
- ・スタチンの血中濃度低下の報告はあるが LDL-C 低下にどれほど寄与するかは不明。間をあけて投与したほうが無難という解釈のようだ。結論、添付文書の相互作用に沿った対応でよいだろう。

6) 心房細動におけるリズムコントロールとレートコントロールの違い(#206)

- ・**リズムコントロール**は**心房**がターゲットで、**心房細動そのものを止める**治療で抗不整脈薬の Ia 群(シトルニド等)、Ic 群(フルカニド等)、III 群(アミガロ)、IV 群(ベプリジル)、カテーテルアブレーション等の治療が実施される。
- ・**レートコントロール**は**心室**がターゲットで、心房細動で引き起こされる**心拍数の増加(心室の動き)を軽減**する。心房細動そのものを抑える治療ではないので抗凝固薬使用は必須。β遮断薬(カルベジロール等)、ベラパミル、ジゴキシンなどが利用される。
- ・いずれのコントロールでも治療効果には差はなく患者の状況に応じて使い分けられる。また2つの療法が併用される場合もある。

7) 血液透析と腹膜透析でのクリアランスの違い(#205)

- ・血液透析中の1分間当たりのクリアランス (mL) は大きいですが、1日4時間、週3日の実施になるため、1週間平均にすると8.4mL/分となる。
- ・腹膜透析は1日中透析液と接しているが、除去を拡散のみに頼っているため直ぐに平衡状態となる。そのためクリアランスは10mL/分以下であり、1週間平均にしても血液透析と変わらないかむしろ劣るとされる。
- ・以上より血液透析も腹膜透析も**1週間あたりでみるとクリアランスに相違はなく**、いずれの場合も腎排泄型薬剤の投与にあたっては減量もしくは投与間隔の延長をする必要がある。

8) チザニジン塩酸塩 (テルネリン®) 錠の物性を考える(#204)

- ・分配係数から胃内では水溶性、吸収されると脂溶性の形となり、分子量も290と小さいため**容易に血液脳関門を通過**して脳内にある $\alpha 2$ 受容体を刺激しやすい。
- ・分布容積が大きい(約16L/kg)ため、半減期の長さ(1.6h)以上にある程度の持続的効果があるかもしれない。
- ・CYP1A2で代謝される肝消失型薬剤だが、腎不全者では血中濃度が上昇して慎重投与となる。

9) H1拮抗薬とH2拮抗薬の構造上の違い(#203)

- ・ヒスタミンを**おたまじゃくし**に例えるとH1拮抗薬もH2拮抗薬も少し形は変わるがおたまじゃくしの**頭の部分**を持っている。
- ・H1拮抗薬は構造上コンパクトなものが多く、H2拮抗薬は細長い分子構造をもっている。よってH2拮抗薬はH1受容体へ近寄りにくい構造になっている可能性が考えられる。
- ・難治性じんましんへのH2拮抗薬利用の機序はH1受容体への拮抗作用ではなく、皮膚肥満細胞や血管内皮細胞に存在する**H2受容体への拮抗作用**と考えた方が良いのではないだろうか。

10) 色々な副作用「黒と白と青」(#202)

- ・**黒**：センナ製剤や大黄・アロエに含まれるアントラキノン誘導体を長期に摂取すると大腸管内が黒くなる**大腸メラノーシス**を引き起こす。原因色素は褐色の過酸化脂質リポフスチンとされる。
- ・**白**：逆流性食道炎患者へのPPI使用で食道内環境が改善して口内からカンジダ菌が下りてきて生息しやすくなり**食道カンジダ症**を引き起こして白くなった。
- ・**青**：山梔子を含む漢方製剤の長期投与(3~10年以上)で**腸管膜静脈硬化症**の発症に伴い腸管内が青く染まって見える。腸管切除もありうる重大な副作用である。山梔子の成分ゲニポンドが**ゲニピン**に変化し**アミノ酸などと反応**して**青色色素**を生成するとされる。

11) スタチン系薬剤と高血糖(#201)

- ・6種類あるスタチン系薬剤のうち重大な副作用(高血糖、糖尿病)記載はリピトール、その他の副作用(HbA1c・血糖値上昇)記載はリポバス、クレストール、その他の注意(海外報告)記載はローコールで、メバロチンとリバロには現在のところ副作用関連の記載はない。
- ・機序詳細は明確ではないが次のような動物実験結果や仮説がある。①**GLUT4の作用を阻害**しインスリン抵抗性につながる(動物実験)、②スタチン系薬剤の薬理作用の延長線上の作用で電子伝達系の構成成分ユビキノンの合成も抑制されるためATPの産生が不足してくる。インスリン分泌にはATPが必要なため**インスリン分泌の低下**を招き血糖値を高める。
- ・**糖尿病患者は脂質異常症になりやすい**ため、脂質異常症に利用されるスタチンが一見HbA1cを上げるように見えるのか、本当にスタチンが血糖値を上げるのか解明が待たれる点も多い。

12) アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の胆汁排泄型について(#200)

- ・ARBはすべて**肝消失型薬剤**と考えてよいが、その中でも胆汁排泄型というものがある。テルミサルタン(ミカルディス®)のみに添付文書の一番目のつくところにわざわざ「**胆汁排泄型持続性AT1受容体ブロッカー**」と記載されている。胆道系疾患がある場合は血中濃度上昇に注意必要。
- ・他のARBで検討したところ、バルサルタン(ディオバン®)、オルメサルタン(オルメテック®)、イルベサルタン(アバプロ®)が胆汁排泄型のようなだ。(終わり)