

薬のチェック

The Informed Prescriber

No. **73**
Vol. 17

Sep. 2017

2017 年 9 月 (No73) の記事要旨と参考文献

参考文献はアクセスが容易になるように、できる限りネットへのリンクをつけたものにしていきます (特に PubMed アブストラクトへリンクできるように)

P98

High Light
ハイライト

総説

一つはワクチンシリーズ第4弾、四種混合ワクチンである。従来の3種 (ジフテリア、破傷風、百日咳) に加えてポリオワクチンが含まれている。いずれも必要との評価。回数を減らすことができないかの検討や破傷風ワクチンの成人への追加接種の是非についての結論も、妥当と思われる。ご意見をお寄せいただきたい。

もう一つは、次号で取り上げる予定の睡眠剤に関連して検討の際の必須事項を論じた総説。不眠、睡眠不足、適切な睡眠時間、睡眠剤のそれぞれの健康への影響について、おそらく常識を打ち破る事柄がいくつも出てくる。睡眠導入剤を使用することの害がよくわかる。

新薬

デュロキセチン：筆者にとって懐かしい響きである。約25年前に切迫性尿失禁と腹圧性尿失禁の治療剤としての治験開発に協力した。有効性を示せずに、日本ではこの適応での申請はなされなかったが、欧州では腹圧性尿失禁に対して適応を取得した。したがって、害反応として排尿障害が起こるのは当然のこと。何より大きな問題は、重篤な害反応である離脱症状に対する啓発が日本ではほとんど行われていないことだ。

カプサイシン：唐辛子の辛味成分として有名な物質で、一般にも名前は知られているし、ダイエット用サプリメントとしても販売されているので新薬とは意外だ。泌尿器科領域では、そのC-fiber脱感作用を利用して排尿筋過活動を抑制するために膀胱内注入を行っていた時期があった。注入液作成の際にうっかり吸い込んで、ひどい鼻の痛みに一日苦しんだ経験がある。

害反応

PPIによる肺炎誘発について、未だ日本の添付文書に記載はないが、すでに26件もの疫学調査結果のレビューで、関連は確定している。その機序についても、他には見られない深い考察がなされている。

危険性情報

MRI用の造影剤とヨード造影剤の珍しい害反応の報告。診断用の薬剤はともすれば害反応が見逃されることが多いので、注意が必要。免疫抑制状態の患者に発生するサイトメガロウイルスの治療剤ガンシクロビルによる低血糖も特殊な病態だけに、スルーされそうである。

みんなのやさしい生命倫理

体外受精の問題は、ヘイトクライムへ、宗教問題へと話が広がっていく。日本社会のヘイトクライムに対する抵抗力はあまりに弱く、この記事が、関心を高めるのに役立てばと思う。

FORUM

71号「薬剤師国家試験に挑戦しよう」の選択肢1 (正解) への質問や、同じく71号の「子宮頸がんスクリーニングは無効」への疑問、62号の編集後記で触れている医薬品売上高の調べ方など。

薬のチェック Editorial

The Informed Prescriber

WHO はコクランレビューに従いタミフルを格下げ

Free http://www.npoiip.org/chk_tip/73-Editorial.pdf

P100～

New Products

糖尿病性の神経障害性疼痛に デュロキセチン（商品名サインバルタ）は不要

安田能暢

まとめ

- 糖尿病性神経障害性疼痛（DPNP、101 頁コラム参照）は糖尿病患者の重要な合併症で、下肢末端に自発痛・しびれ感・錯感覚、感覚鈍麻などの感覚異常が起こり、患者の QOL（生の質）を下げます。適切なインスリンの需給バランスによる代謝改善が基本的に重要です。有効な薬剤は、基本的にありません。
 - デュロキセチン（商品名サインバルタ）は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）です。日本や海外のガイドラインでは、三環系抗うつ剤（TCA）やプレガバリン（商品名リリカ）とともに DPNP 治療の第一選択薬剤となっています。
 - 日本の臨床試験では、プラセボとの差は有意ですが 11 点のスケールで 0.87 点にすぎず、しかもデュロキセチンが効きやすい患者を選択しています。臨床、意味のある効果なのか疑問です。また、DPNP に対する国際的な標準治療薬剤である三環系抗うつ剤との比較試験がありません。これも問題です。
 - 害反応は、抗コリン作用やアドレナリン賦活作用に伴う症状、血圧上昇に伴う心血管系への害、肝機能障害が高頻度で、害反応により 20 人に 1 人以上が中止しています。離脱症状は特に深刻で、頻度も高く、QOL を低下させます。
 - CYP1A2 と CYP2D6 で代謝されるため、他の薬物との相互作用による害もあり得ます。
- 結論：DPNP へのデュロキセチン使用は、利益が害を上回るとは考えられず、使用すべきではありません。

キーワード：デュロキセチン、サインバルタ、糖尿病性神経障害性疼痛、DPNP、害反応、離脱症状、SNRI、三環系抗うつ剤

参考文献

- 1)サインバルタ審査報告書（糖尿病性神経障害に伴う疼痛）
- 2)サインバルタインタビューフォーム
- 3)公知申請に係る事前評価が終了した適応外薬の保険適用について
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/topics/110202-01.html>
- 4)日本糖尿病学会、糖尿病診療ガイドライン 2016、南江堂、2016
- 5)柳元和、浜六郎、別府宏圀、エパルレストアット(キネダック：アルドース還元酵素阻害剤)の臨床使用は不適切、正しい治療と薬の情報 TIP, 1996; 11(12): 122-125.
- 6)編集部、キネダックは使ってはいけない、薬のチェックは命のチェック、2001;1(1): 35-35.
- 7) Chalk C, Benstead TJ, Moore F [Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy](#). Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD004572. PMID:17943821
- 8) Prescrire team, Duloxetine: Depression and diabetic neuropathy: too many adverse effects. Translated from Rev Prescrire Int 2006; 15(85):168-172

- 9) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. [Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia](#). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 3;(1):CD007115. PMID: 24385423
- 10) Sansone RA, Sansone LA. [Duloxetine-related acute dysphoria](#). Psychiatry (Edgmont). 2007 Nov;4(11):65-8. PMID:20428305
- 11)サインバルタ添付文書
- 12) Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D et al. [Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder](#). J Affect Disord. 2005;89(1-3): 207-12. PMID:16266753
- 13) FDA (2009.7.9). Cymbalta Discontinuation Syndrome: Issues of Scope, Severity, Duration and Management <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/psychopharmacologicdrugsadvisorycommittee/ucm172866.pdf>
- 文献 14 より引用 : 2017.8.18 現在、上記 URL ではアクセス不能
- 14)Cymbalta Withdrawal Symptoms, Side Effects & Warnings <https://www.drugwatch.com/cymbalta/withdrawal-symptoms/>
- 15) Quarter Watch (July 12, 2017), ISMP 2016 Q4-Annual Report <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2016Q4.pdf>
- 16) European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf
- 17)安田能暢、リリカの有効性と安全性を評価する、薬のチェックは命のチェック 2013; 13(50):76-82.

P101

糖尿病の3大合併症の一つ、神経障害性疼痛について：薬のチェック TIP 編集委員会

インスリンは、糖、たんぱく質、脂質の代謝に必須で、100以上の遺伝子に作用して、全身の細胞が正常に働くために必須のホルモンです [1]。糖尿病は、このインスリンの作用不足により生じる病気です [2,3]。糖尿病が長期間続くと、全身の細胞の機能が衰えます。

代謝や栄養が障害されると、特に血管壁がもろくなり、小さな血管が詰まり、出血し、太い血管も詰まりやすくなります。小さな血管が集中する網膜や腎臓は非常に影響を受けやすく、網膜症から失明、腎症から腎不全になり透析が必要にもなってきます。網膜症と腎症、それに神経障害が糖尿病の3大合併症と呼ばれます [3]。足の血管が詰まり足を切断、あるいは心臓の血管が詰まり心筋梗塞を起こすこともあります。

神経の障害は、痛みや触覚、振動覚などの知覚神経、自律神経、運動神経など末梢神経だけでなく、脳内の神経の異常も起こります [3]。

神経障害は、網膜や腎臓と同様、血管の異常も関係しますが、最近では、糖尿病による代謝異常・栄養障害によって、神経そのものが直接傷つき、変性や脱落することが主な原因ではないかと考えられるようになってきました [4]。その証拠に、皮膚の表皮や角膜など、ほとんど血管のない組織の神経も糖尿病によって神経障害を起こしています [4]。網膜障害でも、網膜の神経細胞そのものの変性が重視されるようになってきました [5]。

末梢神経に生じる糖尿病性神経障害で痛みを伴う場合が、今回問題になっている「糖尿病性末梢神経障害性疼痛 (DPNP: Diabetic peripheral neuropathic pain)」です。

最初は下肢の末端に、自発痛やしびれ感、錯感覚、感覚鈍麻など、知覚異常が出現して、ストッキング様に、症状が徐々に上っていき、上肢の末端にも痛みやしびれが生じます。

サインバルタの審査報告書 [6] では、神経障害性疼痛の機序として、痛覚抑制経路におけるセロトニン (5-HT) 神経系及びノルアドレナリン (NE) 神経系の機能低下や、バランス不良の関与をあげています。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) であるサインバルタの有効性は、このようにして主張されています [6]。しかし、局所麻酔剤リドカインの誘導体メキシレチンが有効で、三環系抗うつ剤 [7] やデュロキセチン [8] には強力な局所麻酔作用があります。局所麻酔作用が、作用機序として重要であると推察します。

糖尿病性神経障害性疼痛の治療の基本は、インスリン作用の不足を軽減し、栄養素が適切に利用され、体全体の各細胞が正常な機能を営むよう、インスリンの需給バランスを改善することです [2]。血糖値の正常化は治療目標ではないので注意が必要です [2]。

参考文献

- 1) Brunton LL et al (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed McGraw-Hill Companies, Inc., 2011
- 2) 浜六郎、(総説) 糖尿病用薬剤 —必要な薬剤と不要な薬剤、J. Lipid Nutr. 2017;26(1):59-74.
- 3) Longo DL et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed, McGraw-Hill Companies, Inc., 2012
- 4) Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013 Jan;93(1):137-88
- 5) Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications. Curr Med Chem. 2013;20(26):3241-50.
- 6) サインバルタ審査報告書
- 7) Khan MA, Gerner P, Kuo Wang G. Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. Anesthesiology. 2002 Jan;96(1):109-16.
- 8) Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. The Local and Systemic Actions of Duloxetine in Allodynia and Hyperalgesia Using a Rat Skin Incision Pain Model. Anesth Analg. 2015 Aug;121(2):532-44

参考文献

- 1) Brunton LL et al (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed McGraw-Hill Companies, Inc., 2011
- 2) 浜六郎、(総説) 糖尿病用薬剤 —必要な薬剤と不要な薬剤、J. Lipid Nutr. 2017;26(1):59-74. https://www.istage.jst.go.jp/article/jln/26/1/26_59/pdf

- 3) Longo DL et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed, McGraw-Hill Companies, Inc., 2012
- 4) Forbes JM, Cooper ME. [Mechanisms of diabetic complications](http://physrev.physiology.org/content/93/1/137.full-text.pdf+html). Physiol Rev. 2013 Jan;93(1):137-88 PMID:23303908 <http://physrev.physiology.org/content/93/1/137.full-text.pdf+html>
- 5) Stem MS, Gardner TW. [Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071765/pdf/nihms583371.pdf). Curr Med Chem. 2013;20(26):3241-50. PMID: 23745549 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071765/pdf/nihms583371.pdf>
- 6)サインバルタ 審査報告書
- 7) Khan MA, Gerner P, Kuo Wang G. [Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat](file:///C:/Users/Roku/Downloads/0000542-200201000-00023%20(1).pdf). Anesthesiology. 2002 Jan;96(1):109-16. PMID: 11753010 [file:///C:/Users/Roku/Downloads/0000542-200201000-00023%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Roku/Downloads/0000542-200201000-00023%20(1).pdf)
- 8) Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. [The Local and Systemic Actions of Duloxetine in Allodynia and Hyperalgesia Using a Rat Skin Incision Pain Model](#). Anesth Analg. 2015 Aug;121(2):532-44 PMID: 26049779

P104

糖尿病性の神経障害性疼痛に カプサイシン（唐辛子成分：貼付剤）は有効か

はじめに

糖尿病による神経障害性疼痛（DPNP）の症状は不快なものです（p101：糖尿病性神経障害性疼痛について、参照 [1]）。
欧米では、2010 年までに非糖尿病性の神経障害性疼痛に唐辛子成分を高濃度に含むカプサイシン製剤 QUTENZA（アステラス製薬）が承認され、2015 年に糖尿病性の神経障害性疼痛への適応拡大が承認されました [2,3]（註 1）。
日本では、カプサイシン製剤として、MS 温シップとトウガラシチンキが承認されていますが、捻挫など急性の痛みだけで適応で、慢性的な神経障害性の疼痛に対しては承認されていません。とはいえ、適応外で、DPNP のような慢性的な痛みにも頻回に使用することはあり得ますし、その場合は高用量になります（表）。
高濃度カプサイシン製剤が起す害、特に器質的神経障害を生じうるのは、同成分の日本の製剤の害を考えるうえで参考になります。批判的に吟味したブレスクリル誌の記事 [3] を紹介します。（薬のチェック TIP 編集委員会）

註 1：ブレスクリル誌では、非糖尿病性神経障害性疼痛に対する QUTENZA の使用についても、ダメ（not acceptable）との評価を下していた [2]。糖尿病性神経障害性疼痛への適応については、必要なデータが不十分で、下肢潰瘍の危険があることから、EU の規制当局（CHMP）は 2012 年、承認しなかった [4]。そこでメーカーは、試験を追加したうえで再申請をした。その結果、2015 年に糖尿病性神経障害性疼痛に対しても承認された [4,5]。

ブレスクリル誌のまとめ：だめ（not acceptable） Prescrire Int. 2017;26(180):65-66 より

糖尿病患者の神経障害性疼痛に対するカプサイシン・パッチには、プラセボを超えるはっきりとした効力はありません。逆に、カプサイシンは貼った部位に激痛を引き起こすことがあります。長期の神経学的リスクはよく分かっていませんが、可能性は否定できません。

参考文献（翻訳に際して、追加、文献番号の変更あり）

- 1) 薬のチェック TIP 編集委員会、糖尿病性神経障害性疼痛 DPNP について、薬のチェック TIP 2017; 17(5):101
- 2) Prescrire Editorial Staff "Capsaicin. Neuropathic pain: playing with fire.." Prescrire Int 2010; 19(108): 153-155.
- 3) Prescrire editorial team. Capsaicin (Qutenza®) and diabetic neuropathic pain-Harmful, and no tangible efficacy. Prescrire Int. 2017; 26(180): 65-66.
- 4) Prescrire Redaction "Capsaicine en patch: pas d'AMM dans le diabete" Rev Prescrire 2012; 32(350): 900
- 5) EMA "Withdrawal of the application for a change to the marketing authorisation for Qutenza (capsaicin)" 11 April 2012: 3 pages
- 6) EMA - CHMP "Public assessment report for Outenza. EMEA/H/C/000909/II/0039" 23 July 2015: 63 pages
- 7) "A study to evaluate efficacy and safety of a single application of capsaicin 8% transdermal delivery system compared to placebo in reducing pain intensity in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) (STEP)." www.clinicaltrials.gov accessed 5 July 2016:29 pages.
- 8) Prescrire Redaction "Capsaicine en patchs: brulures pour les patients, irritations pour les soignants" Rev Prescrire 2013; 33 (362): 902.

れんさい

薬剤師国家試験 に挑戦しよう！

金 美恵子

平成 28 年度（2016 年度）実施日平成 29 年 2 月
25 日・26 日第 102 回薬剤師国家試験問題からの
出題です。（解答と解説は 119 頁）

問題（正答率：59.8%）

1 歳男児。耳鼻科を受診し中耳炎と診断され、以下の薬剤が処方された。母親が処方箋を持参し、薬局を訪れた。
（処方）セフジトレン ピボキシル細粒 10% 1 回 0.5 g（1 日 1.5 g）

総説

四種混合ワクチン（DTP-IPV）

打つ？ 害反応や接種回数は？

池田 明子、浜 六郎

まとめ

- 四種混合ワクチンは 2012 年 11 月から接種が開始されました。①接種は必要か、②害反応は、③必要な場合、接種回数を減らすことは出来るかについて、各疾患の患者数、死亡数および、接種しなかった場合と接種した場合の危険度を比較し、検討しました。
- その結果、①接種は必要と考えられました。②害反応は、推定接種幼児数 600 万人中、接種後死亡は 14 人、複数のワクチンを同時に接種した幼児数を調整すると 3.6 人でした。臨床試験から考察すると、熱性けいれんの誘発は否定できません。
- そして、③百日咳・破傷風・ジフテリアの 3 種類に関しては、効果は変わらずに、接種の回数を計 4 回から 3 回に減らせる可能性がありました。しかし、不活化ポリオワクチンについては、さらなる検討が必要でした。

キーワード：四種混合ワクチン（DTP-IPV）、害反応、接種回数、破傷風、百日咳、ジフテリア、ポリオ、抗体価、破傷風死亡率、三種混合ワクチン（DTPV）

参考文献

- 1) 谷田憲俊、予防接種、打つ、打たない、どうする？薬のチェック TIP 2017:17(69): 2-5. 2) 薬のチェック TIP 編集委員会「しないでよい定期予防接種は？」その後の検討 薬のチェック TIP 2017: 17(69): 22-23.
- 3) 浜六郎、小児への肺炎球菌ワクチン、Hib（ヒブ）ワクチンは？薬のチェック TIP 2017: 17(72): 83-86.
その Web 資料：http://npojip.org/chk_tip/No72-f05.pdf
- 4) 国立感染症研究所：発生動向調査年別報告数一覧
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/6564-report-ja2015-10.html>
- 5) 国立感染症研究所：ポリオ 2016 年現在：IASR 2016:37 (2):17-18
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/602-disease-based/ha/polio/idsc/iasr-topic/6272-tpc432-j.html>
- 6) Polio Global Eradication Initiative.
<http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/>
- 7) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査事業年報（年齢階級別患者報告数、2015 年）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou/6983-grplist2015.html>

- 8) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査事業年報（年齢階級別患者報告数、2014 年）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou/6143-grplist2014.html>
- 9) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査事業年報（年齢階級別患者報告数、2013 年）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou/5280-grplist2013.html>
- 10) 人口動態統計（死亡）e-Stat（政府統計の総合窓口）
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001158057>
- 11) 岡田賢司：4 種混合 (DTP-IPV) ワクチン—追加接種の必要性とその時期：小児科診療 2016;4(45):487-491, 2016
- 12) 国立感染症研究所、2013 年度感染症流行予測調査、年齢/年齢群別の破傷風抗体保有状況の年度比較、1998～2013 年
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/v-graphs/4636-tetanus-yosoku-year2013.html>
- 13) テトラビック 審査報告書 2012
http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200102/630144000_22400AMX00781_A100_1.pdf
- 14) スクエアキッズ 審査報告書 2014
http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400110/230774000_22600AMX00740000_A100_1.pdf
- 15) クアトロバック 審査報告書 2012
http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200103/20001100_22400AMX00782_A100_1.pdf
- 16) 木村三生夫・平山宗宏・堺 春美、予防接種の手引き<第 13 版>2011：144-167
- 17) 浜六郎、MR（はしか・風疹 2 種混合）ワクチンの害反応、薬のチェックは命のチェック、2009: 9(34): 58-65.
- 18) 西村直子・尾崎隆男、DTP ワクチン I 期 3 回接種法の有効性、小児科 2004：45(9)1543-1547
- 19) 岡田賢司：ワクチンの接種回数—DPT 三種混合ワクチンおよび日本脳炎ワクチン—、小児科臨床 2001：54(8)：1599-1606

P110

総説

不眠と最適な睡眠時間、睡眠剤の害

睡眠剤評価の必須事項を考える

浜 六郎

まとめ

- 睡眠剤の検討には、不眠の健康への影響と、睡眠剤の健康への影響の比較が必須です。
- 不眠を覚える人のほうが不眠を覚えない人より死亡危険度が 10～19%低い、つまり長生きでした。強制的に睡眠不足にすると、加齢に伴う変化と同様、耐糖能（糖処理能力）や甲状腺機能が悪化し、ストレスホルモンが増えます。一方、よく眠ると健康な状態に回復します。
- 不眠を覚えない人は日常的に睡眠が不足しているので、すぐに眠れるが、ストレス状態が継続しています。他方、ふだん睡眠が足りていると、ときどきは寝つきが悪くなり、それが「不眠」と認識されやすいけれど、睡眠不足ではないため、健康でいられると考えられました。
- 睡眠剤を常用する人は、使用しない人に比べて、死亡危険度が 25%～39%増しでした。睡眠剤服用者はプラセボ（擬薬）群に比し、うつ病が 2.4 倍、感染症が 44%増し、がんは 35%増しでした。睡眠剤・安定剤の服用は、交通事故や転倒、依存症、中断時の離脱症状などを起こします。これらが、死亡危険増の原因と考えられます。
- ベンゾジアゼピン剤など睡眠剤・安定剤は、ストレス時に必要な体内安定作用物質の分泌とその受容体を減少させるため、不安やパニック障害、うつ病の原因になると考えられます。また、ベンゾジアゼピン剤の免疫抑制作用は、感染症やがんを発病する原因と考えられます。新しい睡眠剤の検討に際しても、これら受容体、免疫への影響に関する検討が不可欠です。

キーワード：不眠、最適睡眠時間、睡眠潜時、睡眠負債、睡眠剤、死亡危険度、うつ病、感染症、がん罹患、GABA、ダウンレギュレーション、免疫抑制、ベンゾジアゼピン剤、ストレス

参考文献

- 1) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed, McGraw-Hill Companies, New York, 2012
- 2) Medicine Net. Medical Definition of Insomnia
<http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=17762>
- 3) Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL et al. [Mortality associated with sleep duration and insomnia](#). Arch Gen Psychiatry. 2002 Feb;59(2):131-6. PMID: 11825133
- 4) Tamakoshi A, Ohno Y, JACC Study Group. [Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan](#). Sleep. 2004 Feb 1;27(1):51-4. PMID: 11825133
- 5) 浜六郎、少し不眠の人が長生き？薬のチェックは命のチェック、2004：4(13)：12-13.
- 6) Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. [Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function](#). Lancet. 1999 Oct 23;354(9188):1435-9 PMID: 10543671
- 7) Kitamura S, Katayose Y, Nakazaki K et al. [Estimating individual optimal sleep duration and potential sleep debt](#). Sci Rep. 2016 Oct 24; 6: 35812. PMID: 27775095
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075948/pdf/srep35812.pdf>
- 8) Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. [Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study](#). Sleep. 2007 Oct;30(10):1245-53. PMID: 17969458
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2266277/pdf/aasm.30.10.1245.pdf>
- 9) Kripke DF, Langer RD, Kline LE. [Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study](#). BMJ Open. 2012 Feb 27;2(1):e000850 PMID: 22371848
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293137/pdf/bmjopen-2012-000850.pdf>
- 10) Kripke DF. [Hypnotic drug risks of mortality, infection, depression, and cancer: but lack of benefit](#). F1000Res. 2016 May 19;5:918. PMID: 27303633
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890308/pdf/f1000research-5-9393.pdf>
- 11) Kripke DF. [Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo](#). BMC Psychiatry. 2007 Aug 21;7:42. PMID: 17711589
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994947/pdf/1471-244X-7-42.pdf>
- 12) Joya FL, Kripke DF, Loving RT, Dawson A, Kline LE. [Meta-analyses of hypnotics and infections: eszopiclone, ramelteon, zaleplon, and zolpidem](#). J Clin Sleep Med. 2009 Aug 15;5(4):377-83. PMID: 19968019
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725260/pdf/jcsm.5.4.377.pdf>
- 13) 国立がん情報センター、がん情報サービス、がん罹患率～累積罹患リスク（2012年データに基づく）
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 14) International Narcotic Control Board. Psychotropic Substances-Statistics for 2014
https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2015/Tech_PSY_2015.pdf
- 15) Singewald N, Zhou GY, Schneider C. [Release of excitatory and inhibitory amino acids from the locus coeruleus of conscious rats by cardiovascular stimuli and various forms of acute stress](#). Brain Res. 1995 Dec 15;704(1):42-50. PMID: 8750960
- 16) Inoue W, Baimoukhametova DV, Füzesi T et al. [Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses](#). Nat Neurosci. 2013 May;16(5):605-12. PMID: 23563580
- 17) Menkes DB. Hypnosedatives and anxiolytics. In Dukes MNG et al Eds Meyler's Side Effects of Drugs 14th Edition Elsevier Amsterdam, 2000.
- 18) Huemer HP, Lassnig C, Nowotny N et al [Diazepam leads to enhanced severity of orthopoxvirus infection and immune suppression](#). Vaccine. 2010 Aug 31;28(38):6152-8. PMID: 20659521
- 19) Sanders RD, Godlee A, Fujimori T et al. [Benzodiazepine augmented \$\gamma\$ -amino-butyric acid signaling increases mortality from pneumonia in mice](#). Crit Care Med. 2013 Jul;41(7):1627-36. PMID: 23478657

P113

連載：医薬品危険性情報 あれこれ

日本の国立医薬品食品衛生研究所が発行している「医薬品安全性情報（海外規制機関）」から薬剤の害反応を紹介し、本誌編集委員がコメントする

【EMA】リニア型ガドリニウム含有MRI 用造影剤：販売承認の一時停止を勧告

【Health Canada】ヨード造影剤：甲状腺機能低下症

【FDA】コデイン含有薬剤・トラマドール含有薬剤：小児での使用を制限し、授乳婦では使用しないよう勧告

【WHO】ガンシクロビル：低血糖

害反応

プロトンポンプ阻害剤（PPI）による肺炎

開始後1か月以内が特に危険

浜 六郎

まとめ

- 胃酸の酸の元である水素イオン（H⁺）をプロトンといいます。胃粘膜にあり、酸（プロトン）を胃内に汲み出す装置が「プロトンポンプ」、その作用を抑える薬剤がプロトンポンプ阻害剤（PPI）です。
- PPIを使うと細菌性肺炎（市中肺炎）に罹りやすくなることが、2003年以降、疫学調査で多数報告されるようになり、26件を総合解析（メタ解析）した結果、PPIを使用すると肺炎に罹る危険度が1.5倍（統計学的に有意）と報告されました。PPI使用開始から1か月未満では特に危険度が高く2.1倍でした。
- PPIは胃酸の分泌を邪魔するだけでなく、各臓器の水素イオン濃度（pH）を調整しているV型プロトンポンプ（V-ATPase）の働きをも阻害します。このことは、さまざまな害につながり、肺炎もその一つと考えられます。
- 肺炎に罹りやすくなることを重大な害ととらえ、安易な処方控えなければなりません。

キーワード：プロトンポンプ、PPI、肺炎、胃酸抑制、メタ解析、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、V型プロトンポンプ、感染症

参考文献

- 1)薬事ハンドブック、2016年版
- 2)PPI添付文書（エソメプラゾール、ランソプラゾールなど）
- 3)薬のチェック TIP 編集委員会、H.ピロリ除菌で寿命短縮の可能性－胃がんは減っても、C.ディフィシル感染・肺炎など感染症増加、薬のチェック TIP、15（58）：37-39, 2015
- 4) Cipriano DJ, Wang Y, Bond S et al. [Structure and regulation of the vacuolar ATPases.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2467516/pdf/nihms57639.pdf) Biochim Biophys Acta. 2008;1777(7-8):599-604. PMID: 18423392
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2467516/pdf/nihms57639.pdf>
- 5)Jefferies KC, Cipriano DJ, Forgac M. [Function, structure and regulation of the vacuolar \(H⁺\)-ATPases.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2543942/pdf/nihms61448.pdf) Arch Biochem Biophys. 2008 Aug 1;476(1):33-42 PMID: 18406336
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2543942/pdf/nihms61448.pdf>
- 6)木下芳一、Safety of PPIs 2013, Side Effects in Perspective－プロトンポンプ阻害薬の安全性をめぐる最新の知見－、Therapeutic Research.2014; 35(4): 410-421.
- 7)神谷武、知っておきたい酸分泌抑制薬（PPI）の安全性情報、Mebio 2012; 29(4):12-17.
- 8) Katz PO, Gerson LB, Vela MF. [Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3083082/pdf/nihms23419381.pdf) Am J Gastroenterol 2013;108:308-28. PMID: 23419381
- 9) Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. [Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456166/pdf/pone.0128004.pdf) PLoS One. 2015 Jun 4; 10(6): e0128004 PMID: 26042842
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456166/pdf/pone.0128004.pdf>
- 10) Othman, F, Crooks, C.J, Card, T.R. [Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5110150/) BMJ (Online): 355,i5813 PMID: 28715344
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5110150/>

P116

みんなのやさしい



生老病死 (43)

谷田憲俊

精子や卵子の提供についてみてきました。生命倫理と実践とが必ずしも一致しないことがわかりと思います。次に、生殖医療の体外受精や代理出産などの話題に入ります。

P118

FORUM

Q：複数のワクチンの同時接種で部位を離すのは、なぜ？

Q：子宮頸がん死亡率推移のグラフの見方に疑問
検診の効果はあるのでは？

A：グラフをじっくりとみてください。

Q：医薬品売上高の調べ方を教えてください

P119

薬剤師国家試験に挑戦しよう（105 頁）の正解と解説

P120

編集後記