

薬のチェック

The Informed Prescriber

No. 72
Vol. 17

Jul. 2017

2017 年 7 月 (No72) 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
います（特に PubMed アブストラクトへリンクできるよう）

P74

High Light
ハイライト

New Products

骨粗しょう症治療剤のデノスマブを取り上げた。骨粗しょう症の疫学論文を紐解くと、骨粗しょう症は“減っている”。それなのに新薬が次々に開発されるのはなぜか？ デノスマブは感染症を増やし、ガンを増やし、変形性関節症を起こし、と問題が多い。だが、相変わらず今日の朝刊には、“65 歳を過ぎたら「いつのまにか骨折」の検査をしましょう”という骨粗しょう症検査へ誘導する広告が掲載されていた。

新薬のもう一つは、ドライアイへの点眼液を取り上げた。免疫抑制剤のシクロスポリンである。日本では、まだ適応は承認されていないが、欧米で承認されていることから適応の承認申請の可能性を考えて取り上げている。コンピューターや携帯電話などディスプレイを見る時間の多い現在、確実に増えている病態であるが、そもそも涙の産生の減少や蒸発の過剰によって起こる病態であるから、免疫の関与する理屈はないのに、免疫抑制剤を点眼するとは！

総説

2017 年の年間テーマである予防接種の特集の第 4 弾は、小児への肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチンを取り上げた。この総説を読む前に、69 号 22 頁の表をもう一度見てほしい。浜医師以外は全員、ワクチン接種を勧めている（条件付きも含めて）。その後、さらに検討を深めて今回の結論である。対象年齢となる孫を抱えている身としては、結論に納得した次第である。

害反応

ブレスクリル誌の記事から、薬剤性の腱損傷を取り上げている。原因薬剤はよく使われるフルオロキノロン、スタチン、ステロイドなど。発症機序も解説した。

医薬品危険性情報あれこれ

スタチンによる筋断裂、免疫抑制剤による可逆性後白質脳症症候群という耳慣れない害反応、乾癬の治療剤アブレミラストによる自殺の報告を取り上げている。

みんなのやさしい生命倫理

引き続き不妊治療の問題を取り上げている。いつも意外な用語が出てきて驚かされるのだが、今回は“egg sharing”である。

FORUM

「中学生に対する予防的ピロリ菌除菌の是非」の質問が読者からあった。自治体が実施しているという。医療倫理の問題を孕んだ事件なのではなかろうか。

編集部からのお知らせ

今回、FORUM で取り上げた「中学生のピロリ菌除菌」について、読者がお住まいの地域での現況に関する情報や、ご意見などを編集部までお寄せください。お待ちしております。

また、本誌の記事内容に関する意見や疑問、質問、あるいは FORUM で取り上げてほしい事柄などの投稿も歓迎いたします。

郵送やファクシミリの場合は、本誌の最終頁右下に記載があります。

メールでの場合は、npojip@mbr.nifty.com へ。

Editorial p75

薬のチェック Editorial The Informed Prescriber

その治療・予防 本当に必要？ 疫学調査の重要性

Free http://www.npojip.org/chk_tip/72-Editorial.pdf

P76～

骨粗しょう症に使うデノスマブ（商品名プラリア）

骨折は減っても害が大きい

浜 六郎

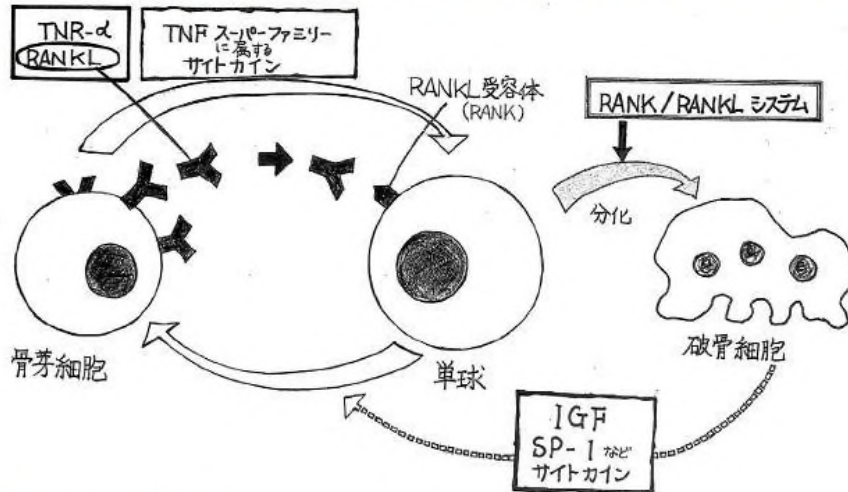
まとめ

- デノスマブは、骨を壊す細胞（破骨細胞）の働きを弱めて骨を硬くする効果をうたっている骨粗しょう症用の注射剤です。半年に1度、皮下注射するだけでよいのが利点とされています。
- しかし、骨を作ることも邪魔します。さらには、がん細胞の成長防止や感染症防止、免疫反応に重要な役割をもっている腫瘍壊死因子（TNF と略）の働きをも邪魔しますので、感染症が起こりやすく、治りにくくなり、発がん性があります。デノスマブは、腫瘍壊死因子（TNF）の系統のサイトカインの一種（RANKL：ランクル）に対する抗体だからです。
- 実際、臨床試験では、感染症が増え、がんも多発していました。背骨の骨折は減りましたが、変形性関節症はプラセボ群よりもデノスマブ群のほうが多く、デノスマブの用量が増えるに従い、背部痛を訴える患者は増えていました。
これは、骨は硬くなっても、古くなっていくことは防げないために、負荷のかかりやすい関節面が傷つき、変形性関節症を起こしたり、背中が痛くなったりののではないかと考えられます。抜歯後の顎骨壊死も報告されています。
- さらに、発疹やかゆみなどアレルギーが多いのも不都合です。免疫細胞に異常が起こりやすいことが関係しているのでしょう。
- 半年に1回でよいというのは利点のように見えますが、もしも注射後に重大なアレルギー反応が生じた場合に、薬剤はすでに血中にあるので、その反応の進行を食い止めることができません。次の注射までの半年間に重篤な症状が出て、この注射がその症状の原因かどうかの判断が非常にむずかしいといえます。

結論：使わない

キーワード: デノスマブ、プラリア、RANKL、腫瘍壊死因子(TNF)、変形性関節症、背部痛、顎骨壊死、感染症、発がん性、アレルギー

図2a：単球から、骨芽細胞、破骨細胞への分化と RANK/RANKL システム



文献8のFigure 3を改変

デノスマブが働くとどうなるか？

については、図2bとその説明、および本文を参照ください。

参考文献

- 1) Fujiwara S et al [The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-86](#). J Clin Epidemiol. 1991;44(10):1007-14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1940993>
- 2) <http://www.seikatsusyukanbyo.com/calendar/2009/000172.php>
- 3)薬のチェックは命のチェック編集部、骨粗しょう症は減っている、薬のチェックは命のチェック 2007. 7(28): 4-21. <http://www.npojip.org/contents/book/mag028.html>
- 4) Limited efficacy in fracture prevention, too many adverse effects. Prescribe Int 2011 20(117): 145-8.
- 5)デノスマブ（プラリア） 審査報告書 2013 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 6)デノスマブ（プラリア） 申請資料概要、2013 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 7)Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. [Osteoblasts and bone formation](#). Acta Reumatol Port. 2007 Apr-Jun;32(2):103-10.
- 8) Eriksen EF. [Cellular mechanisms of bone remodeling](#). Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(4):219-27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572649>
- 9) Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361 (8): 756-765. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0809493>
- 10) Papapoulos S et al. [The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study](#). Osteoporos Int. 2015; 26(12):2773-83.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656716/>

P80

れんさい

医師国家試験に 挑戦しよう！

木元 康介

今回から、2017年に行われた第111回医師国家試験問題から紹介します。

(解答と解説は95頁)

問題 (正答率：2つとも正解は54.3%)

26歳の女性。呼吸困難を主訴に来院した。1週間前に咽頭痛、鼻汁および微熱が出現した。その後解熱したが本日の午前2時ごろから呼吸困難が著明となったため午前4時に救急外来を受診した。小児期に気管支喘息と

ドライアイにシクロスポリン点眼剤

免疫抑制剤としての害があり、効果はない

Prescrire International 2017 Vol.26 No.181 P.96-97 より翻訳、本誌補足

はじめに

日本では、シクロスポリン点眼液（商品名パピロックミニ点眼液 0.1%、参天製薬）は、「眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合」という制限つきで、「春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）」に対して 2006 年に承認されていて、成分そのものは「新薬」ではありません。

しかし、インターネットではしばしば、米国や EU ではシクロスポリンがドライアイの治療に承認されているとして、適応外使用が勧められており、日本でもドライアイへの適応の申請がなされる可能性はあると考えて、今回取り上げました。

本誌は、プレスクリル誌の評価「**NOT ACCEPTABLE：容認できない**」を支持します。（薬のチェック TIP 編集委員会）

キーワード: ドライアイ、シクロスポリン、免疫抑制剤、マイボーム腺、人工涙液、点眼

訳註 1：人工涙液は（安全か？）

参考文献

- 1) The management of dry eye. DTB 2016; 54 (1): 9-12.
- 2) EMA - CHMP. Public assessment report for Ikervis. EMEA/H/C/002066. 22 January 2015: 82 pages.
- 3) HAS Commission de la transparence Avis-Ikervis 23 September 2015: 21 pages.
- 4) Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007; 5 (2): 163-178.
- 5) Ervin AM et al. Punctal occlusion for dry eye syndrome. (Cochrane Review) (last update: 2010). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2010; issue 9: 32 pages.
- 6) Pan Q et al. Autologous serum eye drops for dry eye (Cochrane Review) (last update: 2013). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2013; issue 10: 47 pages.

訳註の参考文献

1. 鈴木智、マイボーム腺への性ホルモンの影響、[あたらしい眼科](#) 2011：28(8)：1099-1102
2. 頭痛とドライアイは関係があるのか?、[小野真史](#)、[神経眼科](#) 2015：32(4)：349-357.
3. Uchino M, et al. [Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study](#). Am J Ophthalmol. 2014 Feb;157(2):294-300. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.014. Epub 2013 Nov
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184225>

小児への肺炎球菌ワクチン、Hib（ヒブ）ワクチンは？

利益よりも害のほうが大きい可能性あり：推奨しない

浜 六郎

まとめ

- 肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチンのいずれかまたは両方を接種後の死亡は、2010 年から 2016 年までで 58 人（2011 年からの 6 年間の平均は 9.3 人）、うち 48 人が不測突然死（SUD）でした。この数字（58 人中 48 人が突然死）は、同年齢全体における突然死と比べると 27 倍起こりやすいことを示しています。
- 2010 年に定期接種が実施されて以降の細菌性髄膜炎による死亡者数は、それ以前にすでに始まっていた減少傾向をもとに推定した人数と比較すると、年平均で約 2.5 人減っていました（推定年 7.0 人が実際は年 4.5 人に減っている）。
- しかしながら一方で、接種後の死亡が年平均 8～9 人増えました。つまり、ワクチンによる利益よりも害のほうが大きくなっている可能性が高いという結果となり、小児への肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチンの接種は、推奨しません。
- 肺炎球菌や Hib は常在菌です。それらによる感染症の重篤化には、不適切な栄養や環境、大気汚染、同居者の喫煙などが関係していますので、その改善に努め、ワクチンを接種しない選択肢があることを、保護者に説明する必要があるでしょう。

キーワード:

肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチン、細菌性髄膜炎、細菌性肺炎、死亡率、突然死、SUD

Web 表 (http://www.npojip.org/chk_tip/No72-f05.pdf) があります。
ぜひ参照ください。

参考文献

1. 浜六郎、本沢龍生、Hib ワクチン・肺炎球菌ワクチンと死亡について、TIP 2011: 26(4): 54-60
2. 特集、「ヒブ・肺炎球菌ワクチン」、薬のチェックは命のチェック 2011: (43):30-53、58-68.
3. 薬のチェック TIP 編集委員会、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: 17(70):31.
4. 高橋淳ら、同一集団内咽頭細菌叢における *Haemophilus influenzae* の動態 *H. influenzae* は常在菌か、感染症学雑誌 1992: 66: 956-963,1992.
5. 橋田光一ら、保育施設園児における鼻咽腔インフルエンザ菌と肺炎球菌の検討、日耳鼻、2006: 109: 821-829.
6. 旭悦子ら、乳児の鼻咽頭細菌叢と *Haemophilus influenzae* type b 保菌率、感染症学雑誌 1997: 71: 236-240.
7. 神谷斎、中野貴司、小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス、IASR 2010: 31: 94-6.
8. 日本小児科医会公衆衛生委員会（中山義雄、清水信、平井俊太郎ら）、平成 20 年インフルエンザ菌全身感染症アンケート調査結果、日小児医会報、2009: 38: 195-9.
9. Shinjoh M, Iwata S, Yagihashi T et al. [Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan--a country where *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines have just been introduced](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855913), J Infect Chemother. 2014 Aug;20(8):477-83 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855913>
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/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7>

11.厚生労働省、厚生労働科学審議会予防接種ワクチン分科会 副反応検討部会 2011 年～

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=284075>

12. Eskola J, Käyhty H, Takala AK, Peltola H, Rönnerberg PR, Kela E, Pekkanen E, McVerry PH, Mäkelä PH. [A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease.](#) N Engl J Med. 1990 Nov 15;323(20):1381-7.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199011153232004#t=articleTop>

13. Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska Native infants. The Alaska H. influenzae Vaccine Study Group. N Engl J Med. 1990 Nov 15;323(20):1393-401. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199011153232006#t=articleTop>

14. Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, Madhi SA, Clark A, Boschi-Pinto C, Bhopal S, Rudan I, Campbell H. The effect of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality. Int J Epidemiol. 2010 Apr;39 Suppl 1:i172-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845872/>

15. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004977. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495133>

16. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **365**(9465): 1139-46.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794968>

17. Lucero MG, Nohynek H, Williams G. et al. [Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.](#) *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jun;28(6):455-62.

18. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *New Engl J Med* 2001; **344**(6):403-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483514>

19. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Inf Dis* 2003; **37**(9):1155-64.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557958>

20. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;**19**(3):187-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10749457>

害反応

腱損傷を起こす薬剤

解説：大津史子、浜 六郎

Prescrire International 2016 Vol.25 No.174 p212 の翻訳を基に薬のチェック TIP 誌が詳しく解説

まとめ

- 腱損傷の主な症状は局所の痛みです。腱の障害は、作業中やスポーツ活動中における腱の酷使 (strain) など、さまざまな要因の組み合わせで起こります。また、年齢や姿勢の悪さ、合併症など、日頃の患者側の要因も関係します。
 - 腱損傷は、ある種の薬剤の使用によって生じることがあります。薬剤の使用開始から発症までの期間は、数日以内から数か月と大きな時間の開きがあり、使用中止後に発症することもあります。一方、治癒には時間がかかり、薬剤中止後、数週間または数か月かかります。しかし、薬剤が中止されずに継続されると、後遺症として機能障害が持続することがあります。
 - 腱損傷を引き起こしうる薬剤群 (グループ) がいくつかあります。フルオロキノロンやスタチン、コルチコステロイド、レチノイド、アロマトマーゼ阻害剤、さらには、蛋白同化ステロイド (筋肉量を増やす目的で濫用されている物質、いわゆる筋肉増強剤) などです。
- 薬剤群ごとに、害反応と、その発症機序をくわしく解説します。

キーワード:

腱損傷、腱断裂、キノロン、スタチン、ステロイド、コラーゲン、症例- 対照研究

参考文献 (Prescrire International 誌)

- 1) Khan K et al. "Overview of overuse (chronic) tendinopathy" Up To Date: 12 pages.
- 2) "Achilles tenosynovitis due to fluoroquinolones" Prescrire Int 1993;2 (7): 119-120.
- 3) "Fluoroquinolones and tendon disorders: even after single-dose therapy" Prescrire Int 2012; 21 (129): 185.
- 4) "Tendon rupture on fluoroquinolones" Prescrire Int 1996; 5(21): 20.
- 5) "Le devenir a long terme des tendinopathies aux fluoroquinolones" Rev Prescrire 2004; 24 (255): 758.
- 6) "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London.
- 7) "Tendon disorders due to statins" Prescrire Int 2010; 19(106): 73.
- 8) "Tendon abnormalities and hypersensitivity on levofloxacin" Prescrire Int 2003; 12 (63): 20.
- 9) "Profil d'effets indésirables. Les fluoroquinolones" Rev Prescrire 2002; 22 (231): 610-611.
- 10) "Tendinites et 'statine'?" Rev Prescrire 2000; 20 (208): 517.
- 11) "22-2. Patients ayant une infection urinaire" Rev Prescrire 2015; 35 (386 suppl. interactions médicamenteuses).
- 12) "Tendon disorders with ofloxacin ear drops" Prescrire Int 2016; 25 (169): 72.
- 13) ANSM "Profil de sécurité d'emploi des quinolones administrées par voie générale" October 2015. www.ansm.fr accessed 7 December 2015; 2 pages.
- 14) "Tendinopathies dues aux fluoroquinolones (suite). Restrictions d'emploi de la péfloxacin (Péflacine)" Rev Prescrire 1995; 15 (155): 669.
- 15) "Fluoroquinolones: anévrismes, dissections aortiques" Rev Prescrire 2016; 36 (389): 196.
- 16) "2-6. Patients ayant une hyperlipidémie" Rev Prescrire 2015; 35 (386 suppl. interactions médicamenteuses).
- 17) ANSM "RCP-Prednisone Mylan 20 mg, comprimé sécable" 8 July 2015; 9 pages.

- 18) "Gonarthrose et corticoïdes intra-articulaires. Peu de résultats probants" Rev Prescrire 2006; 26 (274): 521-522
- 19) "Syndromes du canal carpien. Proposer des alternatives à la chirurgie" Rev Prescrire 2011; 31 (330): 280-284.
- 20) "Epicondylitis and corticosteroid injection: fewer cures at one year" Prescrire Int 2015; 24 (161): 160-161.
- 21) "Nasal corticosteroids: risk of systemic adverse effects" Prescrire Int 2010; 19(105): 28.
- 22) "Psoriasis des adultes. Des rémissions, mais pas de traitement curatif" Rev Prescrire 2005; 25 (266): 751-762.
- 23) "1-2. Patientes ayant un cancer du sein" Rev Prescrire 2015; 35 (386 suppl. interactions médicamenteuses).
- 24) ANSM "RCP-Arimidex 1 mg, comprimé pelliculé" 30 September 2015; 13 pages.
- 25) Blazar PE et al. "Trigger finger (stenosing flexor tenosynovitis)" UpToDate: 14 pages.
- 26) "Léflunomide: tératogène et nombreux effets indésirables" Rev Prescrire 2013; 33 (361): 823.
- 27) European Commission "SPC-Arava" 2 December 2015;99 pages.

参考文献 (訳註で引用)

- 1) van der Linden PD, et al.BMJ, 324, 1306-1307,2002
- 2) van der Linden PD, et al. Arch Intern Med, 163, 1801-1807, 2003
- 3) Khaliq Y., et.al. Clin Infect Dis, 36,1404-1410, 2003
- 4) Kaleagasioglu Feda, et al.Tohoku J Exp Med., 226, p.251-258, 2012
- 5) Simonin MA, et al.Antimicrob Agents Chemother, 44, 867-872, 2000
- 6) Shakibaei M, et al.Arch Toxicol, 75, 97-102, 2001
- 7) De Oliveira L P., et al. Food Chem Toxicol, 77, 50-57, 2015
- 8) 岩波佳江子ら、獨協医学雑誌, 32, 39-46, 2005
- 9) Chen Wan, et al. J Steroid Biochem Mol Biol, 152, 16-24, 2015
- 10) 中村秀裕、久留米医学会雑誌, 80, 36-37, 2017

P91

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。

【オランダLareb】スタチン剤：筋断裂との関連

【NZ MEDSAFE】可逆性後白質脳症症候群(PRES)：害反応との認識が広まる

【Health Canada】ベバシズマブ：大腸ステント併用で腸管穿孔リスク上昇

【デンマークDKMA】アプレミラスト：自殺行為および自殺念慮の報告

P92

みんなのやさしい

生命倫理 72

生老病死 (42)

谷田憲俊

前回、卵子提供者の中に葛藤を生じて悩む女性がいることを紹介しました。卵子提供がボランティア行為か商行為かは生命倫理的課題なので、卵子提供について続けます。

P94

FORUM

Q：中学生の予防的ピロリ菌除菌の根拠は？

P95：編集部への補足と読者へのお願い

P95

医師国家試験に挑戦しよう（80 頁）の正解と解説

P96

編集後記