

Kinsin o to yakubutsu chiryo o =
21 Clinics & drug
v. 19, no. 10 (no. 163) (Oct. 2000)
General Collection
W1 R1217C
Received: 12-19-2000

第三種郵便物認可 ISSN 0913-7505 CODEN : RYCHEI

物治療 10

CLINICS & DRUG THERAPY 2000 Vol.19 No.10

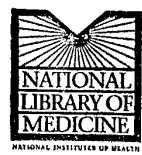
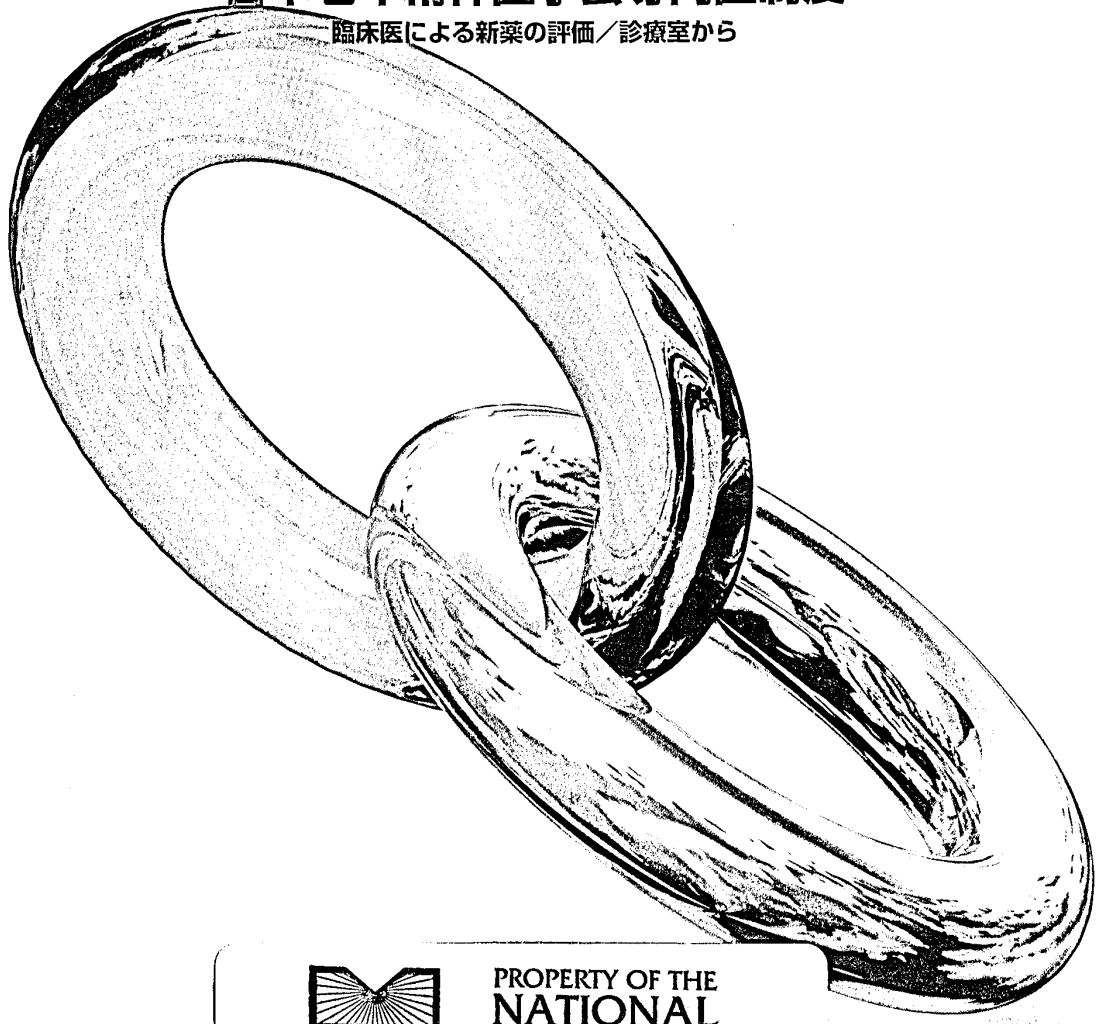
◆特集◆

プライマリケアにおける 骨粗鬆症診療のこれから

◆今月の薬剤◆ 抗てんかん薬

◆THE TOPICS◆

日本老年精神医学会専門医制度 臨床医による新薬の評価／診療室から



PROPERTY OF THE
NATIONAL
LIBRARY OF
MEDICINE

株式会社 **ミクス**
Medical Information **Express**
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

SENJU EXHIBIT 2009
METRICS v. SENJU
IPR2014-01043



はつらつと、素敵にエイジング!

骨をみつめた、New Compliance Drug



骨代謝改善剤 ————— 薬価基準収載
創薬・指定医薬品・要指示医薬品(注意一医師等の処方せん・指示により使用すること)

ダイドロネル[®]錠200

Didronel[®] エチドロン酸 二ナトリウム錠

■ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意等は添付文書をご覧ください。

 **住友製薬**

製造発売元 (資料請求先)
住友製薬株式会社
 〒541-8510 大阪市中央区道修町2丁目2番8号

This material was copied at the NLM and may be Subject US Copyright Laws



特 性

- 1 骨の脆弱性の要因となる骨基質タンパク質オステオカルシンの異常を正常化します。
- 2 骨形成を促進し低下した骨代謝状態を改善します。
- 3 骨の微細構造を改善します。
- 4 骨粗鬆症における骨塩量及び疼痛の改善効果が確認されています。
- 5 骨形成促進作用(ラット, *in vitro*)と骨吸収抑制作用(*in vitro*)の両面から骨組織の代謝不均衡を改善します。
- 6 副作用発現率は1,885例中81例(4.30%)でした。
主な副作用は、胃部不快感 18件(0.95%)、腹痛 12件(0.64%)、発疹 8件(0.42%)等でした。(1996年6月エーザイ集計)

本剤はビタミンK₂製剤であり、抗凝血症療法で用いられるワルファリンカリウム(ワーファリン)の作用を減弱します。これに基づき、使用上の注意に「禁忌」と「相互作用」が設定されています。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
ワルファリンカリウム投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【効能・効果】

骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善

【用法・用量】

通常、成人にはメナテレノンとして1日45mgを3回に分けて食後に経口投与する。

***【使用上の注意】**

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の適用にあたっては、厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」の診断基準(骨量減少の有無、骨折の有無、腰背痛の有無などの総合による)等を参考に、骨粗鬆症との診断が確立し、骨量減少・疼痛がみられる患者を対象とすること。
- (2) 発疹、発赤、痒痒等があらわれた場合には投与を中止すること。

2. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム(ワーファリン)	ワルファリンの期待薬効が減弱する可能性がある。患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し、本剤の投与を中止する。プロトロンビン時間、トロンボテストなど血液凝固能検査を実施し、ワルファリンが維持量に達するまで定期的にモニタリングを行う。	ワルファリンは肝細胞内のビタミンK代謝サイクルを阻害し、凝固能のない血液凝固因子を産生することにより抗凝固作用、血栓形成の予防作用を示す製剤である。本剤はビタミンK ₂ 製剤であるため、ワルファリンと併用するとワルファリンの作用を減弱する。

*** 3. 副作用**

総症例1885例中、81例(4.30%)の副作用が報告されている。(承認時及び市販後第1回使用成績調査の累計)

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
* 消化器	胃部不快感、腹痛、悪心、下痢、消化不良	口渇、食欲不振	嘔吐、口内炎
過敏症	発疹、痒痒、発赤		
* 精神神経系	頭痛	ふらつき	めまい
肝臓	GOT、GPT、γ-GTPの上昇等		
腎臓	BUNの上昇等		
* その他	浮腫		

4. 高齢者への投与

高齢者に長期にわたって投与されることが多い薬剤なので、投与中は患者の状態を十分に観察すること。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦・授乳婦への投与に関する安全性は確立していません(使用経験がない)。

6. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していません(使用経験がない)。

*** 7. 適用上の注意**

(1) 投与時

本剤は空腹時投与で吸収が低下するので、必ず食後に服用させること。なお、本剤は脂溶性であるため、食事に含まれる脂肪量が少ない場合には吸収が低下する。(添付文書の「薬物動態」の項参照)

(2) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦横洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

* 1998年6月改訂

骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤 薬価基準収載
ピグラーケー®カプセル 15mg
Glakay® <メナテレノン製剤>

本剤の適応疾患の骨粗鬆症は厚生省告示第90号(平成10年3月20日付)に基づき、1回30日間分までの投薬が認められています。

資料請求先：エーザイ株式会社医薬部
 ◎ご使用に際しては添付文書をご参照ください。

hke **Eisai** **エーザイ株式会社**
 ヒューマン・ヘルスケア企業 〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10

99.04-1

This material was copied at the NLM and may be Subject US Copyright Laws



プライマリケアにおける 骨粗鬆症診療のこれから

特集にあたって	小山嵩夫	941
【総論】		
骨粗鬆症—わが国の現状と今後	鈴木隆雄	942
いつから治療を始め最終目標はどこにおくか	岡野浩哉, 水沼英樹	949
各診療科からみた骨粗鬆症の捉え方と治療方針	飯野靖彦	953
【各論】		
骨粗鬆症診断のポイント	木下哲也, 高岡邦夫	957
骨代謝マーカーの運用に向けて	太田博明	963
骨粗鬆症の鑑別診断	細井孝之	970
ステージごとの治療法の選択	五来逸雄	976
長期的治療のポイント	小山嵩夫	981
若年者骨量減少への対応	廣田憲二, 廣田孝子	986
閉経前後の骨粗鬆症における生活指導の実際とコ・メディカルの役割	江藤亜矢子, 小山嵩夫	991
妊娠・産褥期の骨量の推移と生活指導の実際	河端恵美子	995
【トピックス】		
新しい骨粗鬆症治療薬について	白木正孝	999
保険診療からみた骨粗鬆症治療のポイント	秋山敏夫	1004

◆今月の薬剤



《治療計画のための薬理学》	河野晴一	1023
《薬剤選択のレファランス》		
文献にみる薬剤データ比較一覧	徳洲会病院薬剤部	1029
添付文書による副作用一覧	『臨床と薬物治療』編集部	1038
《私の選んだ常備薬》		
フェニトイン, カルバマゼピン	中島 孝	1056
バルプロ酸ナトリウム, カルバマゼピン, クロナゼパム	木村一恵, 野村芳子, 瀬川昌也	1057

THE TOPICS

日本老年精神医学会専門医制度	本間 昭	1010
----------------	------	------

リリス診療室から

呼吸困難時に喘鳴を伴わない気管支喘息—喘息診断の落とし穴	濱田 正	1020
------------------------------	------	------

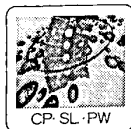
臨床医による新薬の評価

ブロムフェナクナトリウム水和物	原 吉幸	1014
ラマトロバン	吉田雅文	1017

◆バックナンバー		1058
◆次号予告		1059
◆編集部より		1060
◆投稿規定		1009
◆Information	947, 961, 974, 984, 990	



骨粗鬆症、およびビタミンD代謝異常に伴う骨疾患に



Ca・骨代謝改善 1 α -OH-D₃製剤
 製薬、指定医薬品

薬価基準収載

アルファロール カプセル
 液・散

ALFAROL® Capsules
 Solution・Powder

〔一般名：alfacalcidol〕

効能・効果

- 下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等）の改善
 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症、未熟児（液のみ）
- 骨粗鬆症（カプセル3 μ gは除く）

用法・用量

本剤は、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、投与量を調整する。

○ 慢性腎不全、骨粗鬆症の場合
 通常、成人1日1回アルファロールとして0.5~1.0 μ gを経口投与する。
 ただし、年齢、症状により適宜増減する。

○ 副甲状腺機能低下症、その他のビタミンD代謝異常に伴う疾患の場合
 通常、成人1日1回アルファロールとして1.0~4.0 μ gを経口投与する。
 ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

（小児用量）
 通常、小児に対しては骨粗鬆症の場合には1日1回アルファロールとして0.01~0.03 μ g/kgを、その他の疾患の場合には1日1回アルファロールとして0.05~0.1 μ g/kgを、また未熟児（液のみ）には1日1回0.008~0.1 μ g/kgを経口投与する。
 ただし、疾患、症状により適宜増減する。

使用上の注意 一抜粋一

1. 重要な基本的注意
 (1) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調整すること。
 (2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬する。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開する。
2. 相互作用
 併用注意（併用に注意すること）
 マグネシウムを含有する製剤（酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等）[高マグネシウム血症が起きたとの報告がある。]
 ジギタリス製剤（ジゴキシン等）[本剤により高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強し不整脈があらわれるおそれがある。]
 カルシウム製剤（乳酸カルシウム、炭酸カルシウム等）[本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させるため、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。]
 ビタミンD及びその誘導体（カルシトリオール等）[相加作用により、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。]
3. 副作用
 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症、未熟児（液のみ）におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状の改善

4,967例中285例（5.7%）471件に副作用が認められた。主な副作用は、掻痒感112件（2.3%）、食欲不振48件（1.0%）、嘔気47件（0.9%）、下痢28件（0.6%）、GPTの上昇27件（0.5%）であった。（散剤追加承認（1993.1）時まで）

骨粗鬆症（カプセル3 μ gは除く）

14,808例中192例（1.3%）241件に副作用が認められた。主な副作用は、BUNの上昇24件（0.2%）、嘔気23件（0.2%）、食欲不振21件（0.1%）、胃痛19件（0.1%）、GOTの上昇14件（0.09%）であった。（散剤追加承認（1993.1）時まで）

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

- (1) 消化器：食欲不振、悪心・嘔気、嘔吐、下痢、便秘、胃痛、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等があらわれることがある。
- (2) 精神神経系：頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・倦怠感、めまい、しびれ感、眠気、記憶力・記銘力の減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢のつっぱり感、胸痛等があらわれることがある。
- (3) 循環器：軽度の血圧上昇、動悸があらわれることがある。
- (4) 肝臓：GOT、GPT、LDH、 γ -GTPの上昇があらわれることがある。
- (5) 腎臓：BUN、クレアチニンの上昇（腎機能の低下）、腎結石があらわれることがある。
- (6) 皮膚：掻痒感、発疹、熱感等があらわれることがある。
- (7) 眼：結膜充血があらわれることがある。
- (8) 骨：関節周囲の石灰化（化骨形成）があらわれることがある。
- (9) その他：嚔声、浮腫があらわれることがある。

（副作用発現頻度につきましては、添付文書をご参照下さい。）

7. 適用上の注意

- 薬剤交付時
- (1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]（カプセルのみ）
 - (2) 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。（カプセル、散）
 なお、2週間を超える投薬を行う場合、必ず冷蔵庫に保管することを併せて指導すること。（散のみ）
- 調製方法
 投与量は、添付のスポイトを用い、目盛りにより正確に量るか、滴数（通常本剤1滴はアルファロール約0.01 μ gに相当）を正確に量ること。（液のみ）

※その他の使用上の注意等については製品添付文書をご覧ください。

中外製薬 [資料請求先]
 〒104-8301 東京都中央区京橋2-1-9
 CAL9033

1999.4

This material was copied
 at the NLM and may be
 Subject US Copyright Laws



プライマリケアにおける 骨粗鬆症診療のこれから

特集にあたって

高齢社会を迎え、わが国でも1996年の時点で、新診断基準による骨粗鬆症患者が1000万人を超えたといわれている。50歳以上の閉経後の女性に限って言えば、4人に1人は骨粗鬆症ということになる。

1994年に国の重点疾患の一つとして骨粗鬆症が取り上げられて以来、骨量測定の数も増え、これだけの患者予備軍が存在するという背景もあり、整形外科だけでなく、内科、婦人科にも骨粗鬆症患者が増加している。

診断と薬物治療のみならず、骨粗鬆症には予防も大切であり、国も老人保健法に基づく予防事業に骨粗鬆症を取り入れようとする動きをみせている。一般のプライマリケアにおいては、診断と治療のほかに正確な情報の提供も重要なことといえる。わが国の現状、最新の診断と治療法、最近の話題などについて、第一線の臨床医の立場からみて役立つような特集を企画しようと考えた。

高脂血症などをはじめとして、生活習慣病の概念も最近は広く知られるようになり、骨粗鬆症もいずれその範疇に入ってくると思われる。生活習慣、生活環境などの改善で、この方面に実際に関与しているコ・メディカルの人達にも参考になればと思う。

骨粗鬆症は骨折をしなければ、臨床的には無症状のことも多く、患者の自覚と治療の継続を維持することが重要である。特集のなかにもみられるように、測定法などによる診断上の差もあり、現状ではかなりの混乱も見受けられ、受け入れ体制の改善も望まれている。

今回はこの方面に熱心に取り組んでおられる諸先生方にご執筆をいただいた。実地臨床において、少しでも具体的に役立てていただければと思っている。

(小山嵩夫クリニック 小山嵩夫)

〈連絡先〉 〒104-0061 東京都中央区銀座6-14-2 銀座野田ビル4F 小山嵩夫クリニック

骨粗鬆症

—わが国の現状と今後

東京都老人総合研究所・副所長
鈴木 隆雄
◎すすき たかお

- 日本骨代謝学会「骨粗鬆症診断基準」(1996年度改訂版)に基づく骨塩量値からの有病率の推定では、50歳以上の女性のおよそ25～35%、すなわち約650万～850万人が骨粗鬆症と推定される。
- 脊椎椎体骨折については日本人女性は、米国白人女性や日系米国人女性に比べて有病率が高く、50歳代で約10%、70歳代で約45%と報告されている。
- 大腿骨頸部骨折については1987年より5年ごとの全国調査が行われ、発生率は微増している。1997年の調査では年間9万2400件の発生があったと推計されている。
- 大腿骨頸部骨折の国際比較については、白人やヒスパニック系人種に比べアジア人での発生率は明らかに低いといえる。
- 生涯において脊椎あるいは大腿骨頸部骨折を発生する確率は、わが国の50歳女性の場合およそ37%、5.5%と推計されている。

KEY WORDS

骨粗鬆症
診断基準
有病率
通院率
脊椎骨折
大腿骨頸部骨折

高齢社会の実態

1998年(平成10年)の人口統計によれば、わが国の65歳以上の老年人口は2000万人を超え、老年者の全人口に占める割合も16%を超えている。平均寿命は男性77.2歳、女性84.0歳である。なかでも骨粗鬆症あるいは骨折を発症しやすい女性についてみると、65歳生存者率は92.0%、さらに85歳生存者率は73.1%となっており、今後のわが国においては高齢女性が多数を占めることになる。

このように、速いスピードで進行するわが国の高齢社会のなかで、疾病構造上の大きな特徴は、高齢期における慢性的疾患が著しく増加し、生命予後よりも、むしろ日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)といわれる、健全な生活能力を低下させてしまう疾病が主要な位置を占めていることである。とくに筋骨格系の有訴者率は女性に高く、また年齢とともに急増し、65歳以上では、「腰痛」、「肩こり」、「手足の関節痛」等の筋骨格系の有訴者が全有訴者率の上位3位をすべて占めている。

これに関連して、とくに近年大きな問題になってき

た疾病として骨粗鬆症があげられる。骨粗鬆症は、長年の生活習慣に基づく多基的な要因によって発症する疾患であるが、女性においてその発症頻度はきわめて高く、重篤な合併症である骨折を引き起こしやすい。そのためにADLやQOLを著しく障害していくことから、本症の予防は高齢社会で重要な問題となっている。

骨粗鬆症の発生率・有病率

骨粗鬆症の発生率（ある一定期間内における当該疾病の発生割合）や有病率（ある一時点における当該疾病数の割合）を算出するためには、大規模な人口集団での正確な骨粗鬆症の診断が不可欠となる。一方骨粗鬆症は、その定義から明らかなように、必ずしも臨床症状を示す者だけではなく、無症状に過ぎ、その診断を受けることなく一生を終える者が相当数含まれることになる。このような骨粗鬆症の定義あるいは診断基準と、現実の診断を受ける対象者（患者）との間に、「通院者率」の項でも述べるような乖離が存在するために、正確な発生率や有病率を算出することは、現段階では相当に困難である。

現在、骨粗鬆症の定義のなかで、疫学的にデータとして最もよく得られているのは、非侵襲的な骨量測定法の普及に伴ってデータ蓄積された、低骨量に関するものだけである。

わが国では1996年に日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準検討委員会による「原発性骨粗鬆症の診断基準」が作成されている¹⁾。この診断基準では、腰椎X線像の判定を第一義に考え、ついで骨塩量（骨密度）を用いて判定することも可能、とされている。骨塩量については腰椎骨密度を最も重視し、この測定が困難な場合のみ、腰椎以外の部位（前腕骨、大腿骨頸部等）の骨塩量を用いてもよいとしている。いずれの部位の骨量を用いても、カットオフ値は若年成人骨塩量平均値（YAM）の70%未満を骨粗鬆症、80～70%を骨量減少と定義している。

このような日本骨代謝学会の定義に基づき、骨塩量のカットオフ値を用いて骨粗鬆症の有病率がいくつか推計されている²⁻⁴⁾。それらをまとめたものが表1となる。いずれも比較しやすいように女性50歳以上として算出している。ここから明らかなように50歳以

表1 骨塩量カットオフ値を用いた骨粗鬆症有病率
(文献2～4より)

報告者 (報告年)	対象者	骨塩測定部位	骨粗鬆症有症者数 (有病率)
藤原, 他 ²⁾ (1998)	女性50歳以上	腰椎	650万人 (28%)
山本 ³⁾ (1999)	女性50歳以上	腰椎	700万人 (33%)
鈴木, 他 ⁴⁾ (1998)	女性50歳以上	前腕部	856万人 (36%)

肩番号は末尾の文献に該当

表2 骨粗鬆症の通院者率（人口1000人対）

調査年	総数	男性	女性
1995年	6.6	1.4	11.6
1998年	9.7	1.8	17.0

上の女性でほぼ650万～850万人が骨粗鬆症と推計され、1996年の人口構成に基づく50歳以上の全国的女性人口約2351万人のうち、骨粗鬆症患者はおよそ28～36%と推定された。

骨粗鬆症の通院者率

厚生省では、国民の健康を基盤とした生活実態調査として「国民生活基礎調査」を1986年から行っている。この調査は3年ごとに大規模な調査を実施し、最近では1998年に第5回目の大規模調査が行われた。これは全国5240地区の約28万世帯、78万人が対象であるが、最終的に集計された対象者数は約24万7000名にのぼっている。

前回1995年からは、「国民の主たる疾病に関する通院者率」のなかに骨粗鬆症が新たに対象として加えられた。これは近年の高齢社会を迎え、骨粗鬆症患者および本症を基盤とする高齢期の骨折が増していることが大きな理由の一つであると考えられる。表2は「国民生活基礎調査」の1995年と1998年の骨粗鬆症による通院者率（人口1000人に対し病院・診療所などに通院している者の数）である。

1995年の各年齢階級ごとの通院者率を基に日本の女性人口構成を当てはめて、通院している骨粗鬆症患者の数を求めると、65～74歳で17.8万人、75～84歳

で16.6万人、85～94歳で5.0万人となり、65歳以上全体では約38.5万人と推計されることになる。

この推計値は、本人が骨粗鬆症の診断を受け通院していると正確に自覚しているもののみであり、実際の治療患者数あるいは非通院の患者数よりはかなり下方推計となっていると思われる。

1998年は速報値であり、各年齢階級ごとの詳細な数値はまだ公表されていないものの、1995年に比べ、通院者率は男女ともに上昇し、とくに女性での伸び(約1.5倍)が著しいことが示されている。

骨折の疫学

骨粗鬆症に起因する骨折には脊椎骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折および大腿骨頸部骨折などが主要なものである。これらの骨折の性別および各年齢階級別での発生率、さらには直接の原因については大きな差異が存在している。

各骨折の年齢階級別の骨折発生率についてみると、脊椎骨折および大腿骨頸部骨折発生率は、加齢とともに指数関数的に急上昇する。一方橈骨遠位端骨折および上腕骨近位部骨折では、60歳代以降でやや増加するものの後期高齢者になってもほぼ横ばいとなることが知られている。

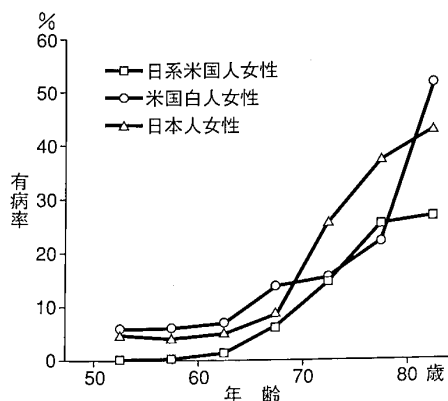
脊椎骨折

脊椎骨折は、骨粗鬆症に関連した骨折のなかで最も頻度の高い骨折である。しかしその有病率や発生率を求めた疫学調査は比較的少ない。その理由の一つは、脊椎骨折のなかには、症状の軽い場合や無症状の場合もあり、骨折を起こした人すべてが医療施設を受診するわけではなく、実態の把握が困難だからである。

脊椎骨折のX線像からの定量的診断は、脊椎での前縁、中央、後縁の高さの計測値から指数を求める方法があり、各国、各地域で特有のカットオフ値によって診断したり、比較することが可能となってきた。

このような方法で日本人女性での脊椎骨折の有病率を求めた報告では、70～74歳で25%、80～84歳で43%のものが脊椎椎体骨折、あるいは変形を有しているという(図1)⁵⁾。国際比較研究から米国白人女

図1 女性における脊椎骨折有病率の日・米(白人、日系人)比較(文献5より)



有病率は日本人女性が最も高く、ついで米国白人女性、日系米国人女性の順となっていた

性、日系米国人女性に比べて日本人女性の脊椎骨折は高い頻度であり、日系米国人の約1.8倍であった。また別な研究から、田舎で暮らす女性での脊椎骨折頻度は40歳代2.1%、50歳代10.2%、60歳代14.0%、そして70歳代44.9%と報告されている⁶⁾。

さらに、骨粗鬆症によると考えられる橈骨遠位端骨折や上腕骨近位部骨折の発生数はそれぞれ約9万件および2万5000件と推定され、いずれも増加傾向にあると推定されている⁷⁾。

大腿骨頸部骨折

大腿骨頸部骨折(hip fracture)は骨粗鬆症に関連する骨折のなかで最も重篤であり、歩行障害や寝たきりの原因となるほか、高齢者のQOLを著しく低下させる。大腿骨頸部骨折の発生率や危険因子についての疫学的研究は国際比較研究も含めて多くの報告がある。

アジアのなかで、とくに都市化した地域での大腿骨頸部骨折の発生率は増加している。香港中国人では20年間で2倍以上に増加した。日本では1987年、1992年、1997年の3回にわたり大腿骨頸部骨折の全国調査が行われ、性別・年齢階級別発生率が報告されている(図2)⁸⁾。1987年の調査によればこの骨折の年間発生数は5万3000人と推計されたが、5年後の1992年には7万6600人と増加し、さらに1997年の調

図2 大腿骨頸部骨折の性別・年齢階級別発生率 (文献8より)

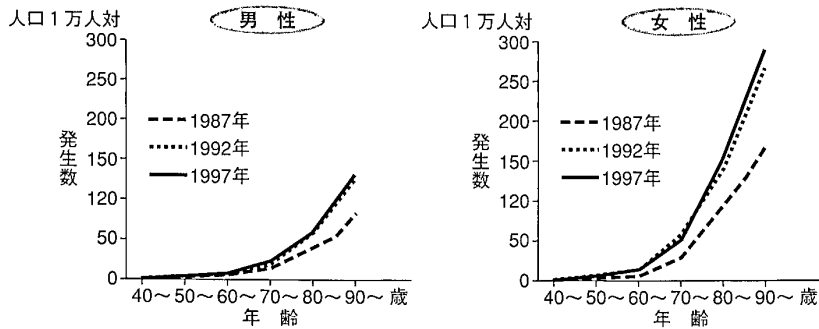
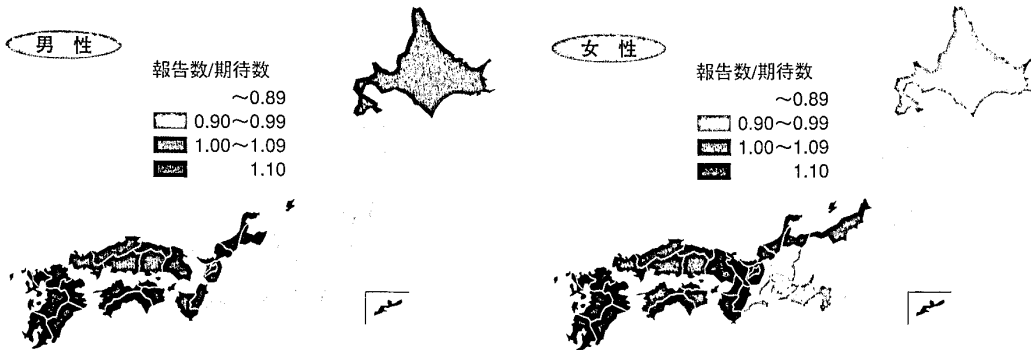


図3 大腿骨頸部骨折の地域別標準化発生比 (文献8より)



査では9万2400人となり、患者数では10年間で1.7倍となっている。

性別・年齢階級別発生率では1992年では1987年より両者ともに各年齢階級で大幅に増加していたが、1997年では1992年に比べてとくに80歳以上の後期高齢者で増加していた。日本での大腿骨頸部骨折の地域別標準化発生比(報告数/期待数)も算出されており、西日本で高く、東日本で低いことが示されている(図3)⁸⁾。

大腿骨頸部骨折の国際比較については、近年WHOの調査により報告されている(図4)⁹⁾。白人やヒスパニック系人種に比べ、北京中国人や香港中国人での骨折発生率は低く、先の日本人女性の発生率を考慮に入ると、アジア人では大腿骨頸部骨折発生率は明らかに低いといえる。

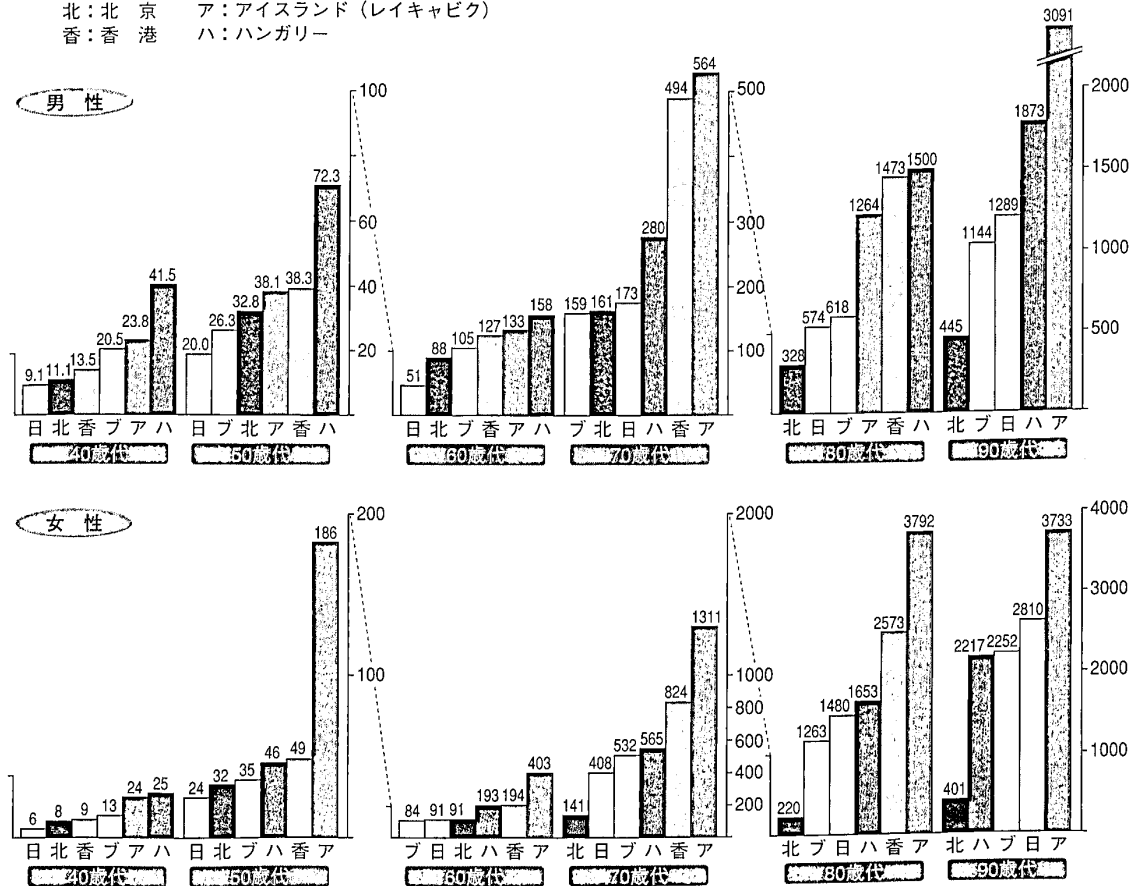
骨折リスク

骨量(骨密度)は脊椎骨折や大腿骨頸部骨折を予知する一つの重要な因子であることが知られている。WHOは以前から骨密度がYAMの-2.5SD(標準偏差)以下を骨粗鬆症と定義し、骨折の可能性が高まることを指摘していたが、最近の研究から、年齢を調整した場合、骨密度が1SD低下したものでは骨折リスクは1.5~2.5倍になることが報告された。とくに女性においては、腰椎、大腿骨頸部、前腕骨遠位端のどの部位の骨密度を測定しても、骨粗鬆症に関連するすべての骨折の有用な予知因子となっていた。

また、生涯において脊椎あるいは大腿骨頸部骨折を発生する確率(ライフタイムリスク)についても、わが国の場合50歳女性の脊椎骨折のライフタイムリス

図4 各国の大腿骨頸部骨折発生率の比較 (人口10万人対) (文献9より)

日：日本 ブ：ブラジル (ポルト・アレグロ)
 北：北京 ア：アイスランド (レイキャビク)
 香：香港 ハ：ハンガリー



日本およびポルト・アレグロのデータは10歳階年齢階級であり、それ以外の地域はすべて5歳階年齢階級で算出されている
 比較のため5歳階級表示のデータは各年代後半 (たとえば50歳代であれば55~59歳) のデータで代表させた
 ポルト・アレグロのデータは低値推計と高値推計のうち高値推計を用いている
 日本を除くすべての地域のデータはICD9に準拠したコーディングと地域バイアスを除いた調整済みの比較データである

クはおよそ37%、大腿骨頸部骨折は5.5%と推計されている¹⁰⁾。また、50歳女性の少なくとも42%は、生涯に脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、上腕近位部などのいずれかの部位の骨折を起す可能性があるとしてい

文献

- 1) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準。Osteoporosis Japan, 4 : 643-653, 1996.
- 2) 藤原佐枝子, 他：腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討。Osteoporosis Japan, 5 : 223-226, 1997.

- 3) 山本逸雄：骨粗鬆症人口の推計。Osteoporosis Japan, 7 : 10-11, 1999.
- 4) 鈴木隆雄, 他：骨粗鬆症-発生率, 有病率, 治療状況, 予後。日本臨牀, 56 : 1563-1568, 1998.
- 5) Ross PD, et al : Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. Int Epidemiol, 24 : 1171-1177, 1995.
- 6) Yoshimura N, et al : Prevalence of vertebral fracture in a rural Japanese population. J Epidemiol, 5 : 171-175, 1995.
- 7) 荻原 浩：その他の骨折。最新骨粗鬆症 (折茂 肇, 他編), ライフサイエンス出版, 東京, p28-33, 1999.
- 8) 折茂 肇, 他：第3回大腿骨頸部骨折全国調査成績-1997年における新発症患者数の推定と10年間の推移-。日本醫事新報, 3916 : 46-49, 1999.

9) Schwartz AV, et al : International variation in the incidence of hip fractures ; cross-sectional project on osteoporosis for WHO programme for reserch on aging. Osteoporosis Int, 9 : 242-253, 1999.

10) Fujiwara S, et al : Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. J Bone Miner Res, 12 : 998-1004, 1997.

〈執筆者連絡先〉 鈴木隆雄 〒179-0015 東京都板橋区栄町35-2 東京都老人総合研究所疫学部門

Information



第2回 日本骨粗鬆症学会

- 日** 時：2000年10月25日（水）～28日（土）
- 場** 所：秋田市文化会館
〒010-0951 秋田市山王7-3-1 TEL 018-865-1191
- 内** 容：特別講演
「Osteoporosis and Exercise」
M.Sinaki（メイヨークリニック）
「骨粗鬆症における転倒予防の意義」
鈴木隆雄（東京都老人総合研究所）
原田 敦（国立療養所中部病院）
- 会** 長：佐藤光三（秋田大学医学部整形外科・教授）
- 連 絡** 先：秋田大学医学部整形外科学教室
〒010-8543 秋田市本道1-1-1 第2回日本骨粗鬆症学会事務局
TEL 018-884-6148 FAX 018-836-2617

Healthy Bone, Beautiful Life



骨粗鬆症治療剤
指定医薬品

オステン[®]錠 (イプリフラボン錠)

効能・効果

骨粗鬆症における骨量減少の改善

用法・用量

通常、成人には1回1錠(イプリフラボンとして200mg)を1日3回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

使用上の注意

●慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
消化性潰瘍又はその既往歴のある患者

●重要な基本的注意

(1)本剤は骨粗鬆症における骨量減少の改善剤であり、その適用にあたっては、厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」の診断基準(骨量減少の有無、骨折の有無、腰背痛の有無などの総合による)等を参考に、骨粗鬆症との診断が確立した患者を対象とすること。なお、必要に応じ腰痛に対する適切な治療を併用すること。

(2)本剤は高齢者に長期にわたって投与されることが多い薬剤であるので、投与中は患者の状態を十分観察し、消化器症状等の副作用があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

●相互作用：併用注意(併用に注意すること)
エストロゲン製剤、テオフィリン、

■取扱い上の注意および詳細については、添付文書をご参照ください。

クマリン系抗凝血剤
ワルファリン等

●副作用

承認時までの調査では1,030例中130例(12.6%)に、市販後の使用成績調査(再審査終了時点)では7,021例中280例(4.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1)重大な副作用

1)消化性潰瘍、胃腸出血(0.1%未満)等を発現又は悪化させることがあるので、このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、消化性潰瘍又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。

2)黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
1)過敏症 ^(注)	発疹、痒痒	
2)消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、胸やけ、胃痛、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎	口渇、舌炎、味覚異常

3)精神神経系	めまい、ふらつき	頭痛
4)血液	貧血	顆粒球減少
5)肝臓	GOT、GPT、AL-P、LDHの上昇	γ-GTPの上昇
6)腎臓		BUN、クレアチニンの上昇
7)その他	倦怠感、浮腫	女性化乳房 ^(注) 舌・口唇のしびれ

注)このような場合には投与を中止すること。

●高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。

●妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2)授乳中の婦人には慎重に投与すること。

●小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

●適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

■薬価基準：収載

OSTEN[®] (本剤はCHINOIN, Budapest, HUNGARYの許諾に基づき製造)

(資料請求先)
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(06)641-4111

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

いつから治療を始め 最終目標はどこにおくか

群馬県立がんセンター
婦人科
岡野 浩哉
◎おかの ひろや

群馬大学医学部
産科婦人科学・助教授
水沼 英樹
◎みずぬま ひでき

- プライマリケアにおける骨粗鬆症診療の最終目標は、骨折の予防にある。
- 診断には鑑別診断や精密検査が必要なため、中核病院との病-診連携は重要である。
- 骨量減少症者には、骨粗鬆症にならないため早期に介入していくべきである。
- 薬物治療でただちに骨量が増加するわけではなく、効果判定には最低6ヵ月間は必要である。また増加効果の出にくい年代もあり、骨量のみにとられるのは危険である。
- 治療継続が可能か否かは、いかに患者が治療内容に納得し、それを理解できたかにかかっており、十分な時間と丁寧な説明、さらに診療体制の工夫が肝要である。
- 骨粗鬆症に起因する骨折を予防することが最終目標であるため、治療は生涯を通じて行われるべきである。

KEY WORDS

骨粗鬆症
骨折の予防
診断と治療
薬剤のコンプライアンス
治療開始と治療期間

骨粗鬆症診療の特殊性と治療目標

骨粗鬆症という疾患についての社会的認知度は高まっているが、その正確な理解がなされているとはいえない。このことは医療者サイドにおいてもいえ、疾患の特異性から捉え方がさまざまであり、同一疾患を複数の標榜科で診療にあたるということも骨粗鬆症の特徴である。

高齢化が急速に進行しているわが国において、“寝

たきり”の原因疾患である骨粗鬆症の予防は急務である。本稿のテーマである治療の最終目標を「骨折の予防」におくことは至極当然であり、このことに異論はないと考える。

プライマリケアにとっての患者層は、日常生活に重度の障害をもった完成された骨粗鬆症患者より、骨折を起こしていない骨粗鬆症患者、または骨粗鬆症の予備群といえる骨量減少症が対象となろう。ここではこうした患者に対する管理全般について考えてみたい。

受診動機について

骨粗鬆症予備群とされる骨量減少者において、具体的症状を有しているものは少ない。無症状であるがゆえ、患者自ら医療機関を受診することは何らかの動機づけでもない限りありえない。

動機づけとして現在最も多いことは、あらゆるメディアから配信される骨粗鬆症に対する啓蒙活動か、各地域で行われる骨量検診事業であろう。しかし、残念ながらこの骨量検診制度は、いまだ整備されたものとはいえない¹⁾。対象者の選択、さまざまな機種により行われている骨量測定とその判定基準、判定結果後の取り扱いなど、問題はとても多い。

骨粗鬆症という疾患を知って、または骨量検診で「骨が少ない」といわれ不安をかかえて受診する患者に対し正確な解答と今後の診断・治療計画を丁寧に解説することが、信頼関係を築く第一歩であり、その後の治療に大きく影響してくる。

「よく説明してもらえなかった」、「別に今すぐどうこうする病気ではないといわれた」などは患者からよく聞かされる言葉である。これからの診断・治療計画の説明を受けると、大抵の患者は安心した様子をみせる。

診断の実際

1. 「骨粗鬆症診断基準」

治療に先立ち正確な診断は重要である。また、患者は異なる標榜科を受診する可能性があり、統一された診断基準が必要であった。

この点を考慮し、日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会より「原発性骨粗鬆症の診断基準」²⁾が示された。診断基準では鑑別診断と骨の評価が二本柱となっている。後者については原則として胸腰椎X線写真と腰椎の骨塩量を使用し、腰椎骨塩量の評価が困難な場合にのみ、他の部位の骨塩量値を用いることとなっている。

2. 医療サイドの環境整備

骨量減少が疑われた場合、精密検査が可能な中核病院との病-診連携が必要となる。さらに診断のみなら

ず治療に先立ち患者の腰椎や大腿骨頸部の骨密度を把握しておくことは、その後の治療方針や治療効果判定に重要であり、かつ薬物療法のコンプライアンスにも影響してくる。しかし、実際の診療現場ではこの病-診連携もまたうまく機能していない事実がある¹⁾。骨粗鬆症診療における環境整備は医療サイドの問題として早急に対策を講ずるべき事項である。

精査・鑑別診断・骨量評価がなされた患者を管理していくことは、骨量測定機器がない施設でも可能なことで、とくにプライマリケアにおいてその責務は重要である。患者の疾患に対する意識の啓発、治療の重要性の説明などは、大きな病院ではしばしばなおざりにされがちな内容である。これらを患者に一番近い存在であるかかりつけの医師が説明すれば治療継続も可能となり、本来の目標である「骨折の予防」にまさに直結することとなる。

治療開始時期の選択

1998年に、骨粗鬆症の治療に関するガイドライン作成ワーキンググループから「骨粗鬆症治療（薬物療法）に関するガイドライン」³⁾が示された。このガイドラインの特徴として、「診断基準」が「治療開始の基準」でないという点があげられる。すなわち骨粗鬆症という診断がつくことが治療開始を示すものではなく、あくまでも「骨折の予防」を治療開始の基準に据えていることだ。骨量減少症は骨粗鬆症の予備群であり、その進行を予防すること自体に意義を見出している。

基本的には非薬物療法（理学療法や食事療法）の効果の有無を見定めたくて、薬物療法を行うことを推奨している。本ガイドラインに示されている骨折のリスク因子（表1）と薬物療法開始のためのフローチャート（図1）を参考にされたい。

本ガイドラインの趣旨からいえば、骨量減少症の範疇に入らなくとも年齢にそぐわない低骨量者、とくに閉経前にもかかわらずすでに骨量が少ない、すなわち最大骨量が少ないものもまた、予防的措置を講じていく必要があるといえる。この場合薬物療法の対象ではなく、骨量の定期的なチェック、リスク因子の分析、生活習慣に対する指導などが中心となる。しかしこれ

表1 低骨量、骨粗鬆症に伴う骨折のリスク因子 (文献3より)

低骨量のリスク因子	高齢, 女性, 人種 (アジア人, 白人), 家族歴, 小体格, やせ, 低栄養, 運動不足 (不動性), 喫煙, 過度のアルコール, カルシウム摂取不足, ビタミンD不足, ビタミンK不足, 卵巣機能不全 (遅発閉経, 各種無月経, 早発閉経), 無出産歴, 副腎皮質ステロイドの服用, 胃切除例, 諸種疾患合併例 (甲状腺機能亢進症, 糖尿病, 胃不全, 肝不全など)
骨粗鬆症に伴う骨折のリスク因子	低骨量, 過去の骨折歴, 高齢, やせ, 高身長, 痴呆や脳神経疾患の合併, 運動機能障害や視力障害の合併, 睡眠薬や血圧降下薬の服用, 踵骨超音波指標の低値, 骨吸収マーカーの高値

もまたプライマリケアだからこそ可能な重要な管理といえよう。

管理治療の実際

1. 管理のためのさまざまな工夫

いかに医師が治療の必要性を説いても, 現実的に今症状がない場合, 「将来に備えて」ということはなかなか実践できるものではない。しかも一旦薬物療法に入れば定期的に受診し, 投薬を受けるという時間的・経済的な問題が生じてくる。

医療者も重要性を強調するがゆえ, 患者に対し「骨量の減少」と「骨折に起因する寝たきり」という点に重点をおきすぎ, いたずらに患者の不安をかきたてることも少なくない。まずは時間をかけ患者に意識をもってもらうことが重要である。

定期的な説明会を催したり, 実際に食事療法のメニューを示したり, 待合室に教育用のビデオを流している施設もあると聞く。また言葉よりも絵や図のほうが理解しやすいため, 患者自身の骨量を, 日本人の年齢別基準曲線にプロットし, 手渡したりもしている。パンフレットや骨に対する検診手帳を配布しているところもある。実にさまざまな工夫が実践されている。

また外来の名称自体を, 健康の増進をテーマにわかりやすく参加しやすいようにと「いきいき外来」とか「すこやか外来」などと銘打っている施設もある。よい工夫の一つで参考にしたい。

2. 診断と治療に関する調査

『Osteoporosis Japan (日本骨粗鬆症学会雑誌)』に掲載されている, 西沢による「骨粗鬆症の診断と治療に関する調査」⁴⁾は大変興味深い内容である。これは, 骨粗鬆症について患者が興味をもつポイント (図2) や継続来院の状況など日常臨床として骨粗鬆症の

図1 薬物治療開始の選択 (文献3より)

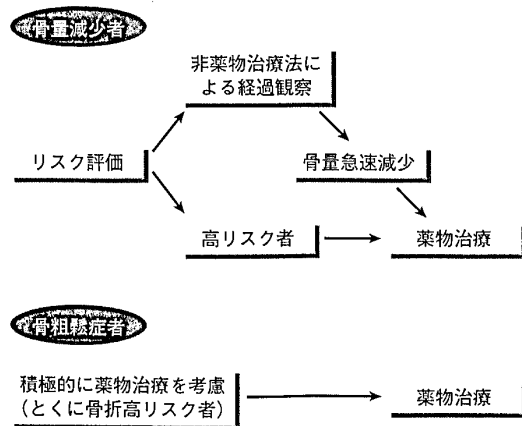
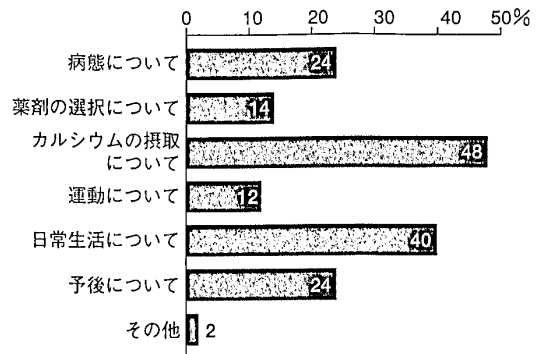


図2 骨粗鬆症に対して患者が興味をもつポイント (N=6541) (文献4より)



治療を行っている臨床医6541名を対象に行ったアンケート調査である。ぜひ参考にされたい。

この調査によれば初診から半年以内に来院しなくなった患者の割合は, 半数の医師が0~2割と回答している。換言すれば, 約半数の医療機関では8割以上の患者を6ヵ月以上継続治療していることになる。各施

設の努力と啓蒙活動による患者意識の向上がうかがえる。

治療中断の理由

治療中断においてはやはり、説明不足や副作用の存在などが原因となることが多い。われわれ婦人科ではホルモン補充療法を行うことが多いが、性器出血はコンプライアンスを低下させる大きな要因であった。

また副作用として子宮体癌や乳癌の心配があり、治療に入れない症例にもしばしば遭遇した。詳細は他稿に譲るが、薬物療法を行ううえではやはり副作用に対する説明と理解は必要不可欠で、モニター可能なことについてはできる限り頻回に行うべきである。

治療効果判定の実際

薬物療法施行患者においてその効果判定を行うことは、治療の妥当性を確認することのみならず、治療コンプライアンスを高めるためにも重要である。患者心理として、何らかの薬物療法を施行された際にはただちに骨量が増加すると考えられがちである。実際は、骨量については半年から1年は経過をみないと変化を捉えにくい。また、45歳以降の対象者であれば、何も治療を行わなければ骨量は年々減少していく。さらに閉経時期であれば平均で年間3～4%の骨喪失を起す⁵⁾。この変化は自然現象として、程度の差はあれ、皆に等しく訪れるものである。

この期間に薬物療法に入るのが普通だが、患者は骨量の数値が上がっていないことに落胆するかもしれない。またそれがきっかけで治療意欲を失うかもしれない。しかし、やはりここでも十分な説明・解説が必要

で、骨量の変化のなかったこと、明らかな減少が認められないこと自体、治療が奏効している証であり、維持効果が認められていることを説明すべきである。

効果の説明に有効な手段として現在は骨代謝マーカーの測定がすすめられる。骨量に大きな変化が得られなくとも骨吸収マーカーの抑制が認められれば、異常な骨吸収が抑えられ、さらなる骨量減少に歯止めがかかったことが確認できる。

十分な知識と必要性を認識できた患者は治療効果判定の日、目を輝かせ身を乗り出しグラフのプロットに見入る。積極的に生活習慣の改善を実践している患者はなおさらである。

いつまで治療を継続するか

骨粗鬆症にならないために、すこやかで自立した老後をおくるために予防的治療を行っているわけであるから、薬物の副作用や禁忌が生じない限り、治療は一生継続されることが望ましいと考える。

文献

- 1) 滝澤 博：病診連携の問題点とその対策。Osteoporosis Japan, 8 (3) : 432-436, 2000.
- 2) 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫, 他：原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996年改訂版)。日本骨代謝学会雑誌, 14 : 219-233, 1997.
- 3) 折茂 肇, 山本逸雄, 太田博明, 他：骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン。Osteoporosis Japan, 6 (2) : 203-253, 1998.
- 4) 西沢良記：骨粗鬆症の診断と治療に関する調査。Osteoporosis Japan, 8 (3) : 347-356, 2000.
- 5) Okano H, Mizunuma H, Soda M, et al : The long-term effect of menopause on postmenopausal bone loss in Japanese women ; results from a prospective study. J Bone Miner Res, 13 : 303-309, 1998.

〈執筆者連絡先〉 岡野浩哉 〒373-8550 太田市高林西町617-1 群馬県立がんセンター婦人科

各診療科からみた 骨粗鬆症の捉え方と治療方針

日本医科大学第二内科・教授
飯野 靖彦
©いいの やすひこ

- 日本での骨粗鬆症の治療方針は、整形外科、婦人科、内科で大きく異なっている。
- 整形外科では骨粗鬆症でも進行した椎体骨折や大腿骨頸部骨折を伴った患者が多く、手術と薬物療法が中心となる。
- 婦人科では骨量が軽度低下した閉経後女性の治療が主で、予防が中心となる。食事療法、運動療法に加え、ホルモン補充療法が行われる。
- 内科では長期ステロイド治療に伴う二次性の骨粗鬆症が問題である。また、透析患者では高齢化に伴い腎性骨異常（線維性骨炎や骨軟化症）に加え、骨粗鬆症や低回転骨も問題になってきている。
- 骨粗鬆症の予防はプライマリケア医が中心となるべきである。

KEY WORDS

椎体骨折
大腿骨頸部骨折
整形外科
婦人科
内科
ホルモン補充療法

骨粗鬆症の受診科

1. 日本における骨粗鬆症治療の現状

骨粗鬆症患者は1000万人存在するといわれる。最近では骨密度を測定する機器が普及し、「骨密度が低下している」と保健所などでいわれて受診する女性も増加しており、整形外科をはじめとして、婦人科、内科、老年科などを訪れる患者も増えている。しかし、各科での骨粗鬆症に対する捉え方は異なり、また、治療方針も異なるのが現状である。

米国ではGP (general practitioner) とよばれる一般医が骨密度が低下した程度の初期骨粗鬆症の治療を行っており、日本においても一般開業医、プライマリ

ケア医が治療の一端を担う必要がある。たとえば、米国の閉経後女性の35%がエストロゲンを使用しており、ドイツやイギリスでも約30%、フランス、イタリアが約15%であるのに対し、日本の閉経後女性ではわずか1.5%しかホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) を行っていない。これは、保険適応に厳しい保険審査会の頑迷さといった制度上の問題も影響している。

2. 高齢社会の急速な進行

とくに日本では高齢化が急速に進行しており、骨粗鬆症による骨折が問題になっている。日本の人口の7%が65歳以上になったのが1970年であり (高齢化社会)、14%になったのが1994年である (高齢社会)。日本はわずか24年で高齢社会に突入したわけで、欧

米での100年近い期間を経過した高齢社会に伴う変化とは対応が異なるのは当然である。介護保険で問題になる寝たきり老人の原因としても、その12%が骨折、つまり骨粗鬆症に関係しているのである。

整形外科での対応

1. 取り扱う患者

骨粗鬆症の診断基準にもあるように、低骨量で非外傷性椎体骨折が存在する場合は確定診断となる。つまり、椎体骨折は整形外科領域であり、このような骨折患者が整形外科を受診するのは当然である。

2. 治療の内容

骨折を起こすぐらい骨量が低下しているのであるから、骨粗鬆症の程度も重症であり、整形外科では予防というよりも手術を主体とした治療が主となる。薬物治療ではビタミンD製剤、痛みに対してはカルシトニン製剤、破骨細胞を抑制するビスホスホネートなどを用いる。女性患者にHRTを施行することは少ない。

すでに病院の整形外科病棟では70歳以上の高齢女性の大腿骨頸部骨折手術患者であふれかえっている。高齢になっても手術をしないと寝たきり老人になって、生命予後とADLの低下が起こってしまうからである。

骨量を増加させるには、カルシウム含有量の多い食事や運動が必要である。

婦人科での対応

1. 取り扱う患者

整形外科とは対照的に骨折患者を診ることは少なく、主として閉経後の骨粗鬆症、つまり骨量軽度低下程度の患者を治療することが多い。したがって、整形外科を受診する骨粗鬆症患者の平均年齢に比べ約10歳ぐらい患者層が若い（とはいえ50歳以上）といえる。骨折予防のための治療が主になる。

2. 治療の内容

(1) HRT

閉経後女性の骨粗鬆症はエストロゲン分泌低下あるいは停止によるものであり、エストロゲン補充によって回復する。エストロゲンには骨への作用のほかに、

動脈硬化抑制、皮膚や粘膜の湿潤化などが認められる。またこのほかにも更年期の多彩な症状を消失する。ただし、エストロゲンには乳癌、子宮体癌などの発生を増加させる危険性があり、注意が必要である。子宮体癌に関しては、エストロゲンとプロゲステロンの併用によって頻度を低下させることができる。しかし、乳癌に関しては発生率は高くなるので定期的な検診が必要である。

癌のほかに副作用としては血栓症がある。エストロゲンによって血栓形成が促進されるため、脳血栓、下腿静脈血栓などに注意する。喫煙者は凝固系が亢進しているのとくに注意が必要である。肥満体でコレステロールが高値で喫煙する閉経後女性に対するHRTは慎重にならざるをえない。どうしても施行する場合には患者のインフォームドコンセントをとり、危険性を説明したうえで治療を行う。禁煙をすすめるのはもちろんである。

欧米でのHRTの頻度が高いことは先に述べたとおりであるが、スウェーデンなどではHRT義務化が行われており、40%以上の閉経後女性にHRTが行われ、費用は行政が負担している。こうしたことは日本の保険審査委員も知っておく必要がある。そのほかにビタミンDなどの投与も併用されるが、HRTがメインになるのは当然である。

(2) 食事療法、運動療法

骨量低下予防には食事も重要である。カルシウム摂取量は日本女性で少なく、定期的にカルシウム含有量の多い牛乳などを摂取する必要がある（ただし、高コレステロール血症のある患者では脱脂乳がよい）。

また、運動は骨に刺激を与え骨量を増加させる。1日1万歩の歩行や週2～3回の運動が効果的である。とくに若い女性でダイエットを行っているとき骨量は低下してしまい、妊娠や授乳などのカルシウム必要時に骨粗鬆症を発症する場合もある。また、そのような女性では閉経後早期に骨粗鬆症になるとの報告も認められる。

内科での対応

1. 取り扱う患者

カルシウム代謝に関係する臓器は骨のほかに、腎臓

と肝臓と副甲状腺がある。副甲状腺ホルモン (PTH) は副甲状腺から分泌され、骨に作用して骨回転 (破骨細胞および造骨細胞刺激) を促進する。またPTHは、腎臓に作用してリンの再吸収を抑制するとともにカルシウム再吸収を増加させ、さらにビタミンD活性化も刺激する。つまり、血清カルシウム濃度を上昇させる方向に作用する。

ビタミンDは、活性化されるためには肝臓で25位にOHがつき (ヒドロオキシレーション)、腎臓で1 α 位にOHがつく必要がある。したがって、内科、とくに腎臓内科で扱う慢性腎不全 (透析患者) では、二次性副甲状腺機能亢進症による線維性骨炎やビタミンD欠乏による骨軟化症が主である。

もちろん、日本の透析患者数は20万人を超え、700人に1人は透析患者になっている現在、透析導入年齢の高齢化および透析患者平均年齢の上昇によって、骨粗鬆症の問題も浮上している。しかし、透析患者での骨に対する現在の問題はビタミンD投与によると思われる低回転性骨である。これは骨回転が極度に低下した状態であり、造骨細胞も活動が低下している。

閉経後透析女性患者に対し、HRTを施行している施設は少ない。しかしこれについては今後検討する必要がある。

2. 治療の内容

内科疾患ではステロイドを用いる疾患が多く、たとえば長期にステロイド療法を行うSLEやネフローゼ症候群、移植患者では二次性の骨粗鬆症が起こる。なるべくステロイド投与量を減少させることはもちろんであるが、カルシウム摂取や運動などの骨粗鬆症の予防も必要になる。

プライマリケア医の対応

プライマリケア医としては当然のことであるが、手術を除く、以上に述べたすべての科の対応を取り入れる必要がある。日本における標榜科ごとの縦割り治療では個々の患者に最良の治療を施すことはむずかしい面があるが、逆にこれらを推進するためにプライマリケア医の役割が期待される。

つまり、骨粗鬆症の予防に重点を置き、閉経後女性で適応のある患者にはHRTを行い、さらに必要ならばビタミンD、カルシトニン、ビスホスホネート投与などを行う。また、患者には食事の注意、運動の励行などを指導する。これらをプライマリケア医が中心となって行うことで、よりきめ細かい対応が可能となるのである。

<執筆者連絡先> 飯野靖彦 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学第二内科

骨粗鬆症診断のポイント

信州大学医学部整形外科

木下 哲也

○ぎのした てつや

信州大学医学部整形外科・教授

高岡 邦夫

○たかおか くにお

- 骨粗鬆症とは骨量が減少し、かつ骨組織の微細構造が変化し、そのため骨が脆くなり骨折しやすくなった状態と定義され、原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分類される。
- 原発性骨粗鬆症の診断に際しては、続発性のものを除外することが重要である。
- 原発性骨粗鬆症の診断に際しては、胸腰椎X線写真による骨折判定、腰椎X線写真による骨萎縮度判定、および骨量測定により骨萎縮度Ⅱ度以上、あるいは骨量測定によって若年成人平均値より70%未満を骨粗鬆症とする。
- ただし骨折のある例では、骨萎縮度Ⅰ度あるいは80%以下でも骨粗鬆症と診断される。
- 骨塩量測定は腰椎のDEXA法が一般的であるが、今後QCTによりさらに良好な感度や高い特異性が期待される。

KEY WORDS

原発性骨粗鬆症
続発性骨粗鬆症
椎体骨折
DEXA
QCT

はじめに

骨粗鬆症とは骨量が減少し、かつ骨組織の微細構造が変化し、そのため骨が脆くなり骨折しやすくなった状態と定義され、その原因として閉経後あるいは老人性の原発性骨粗鬆症がある。またこのほか、副腎皮質ホルモンの過剰投与、吸収不全、慢性関節リウマチ、糖尿病などを基礎疾患として続発性に起こるものも少なくない。

骨粗鬆症はその初期においては特有の症状がなく、

X線所見、臨床検査所見でも特異的なものは少ないため、鑑別すべき疾患を除外して診断を確定するというステップを踏まなければならない。このため、骨粗鬆症の臨床診断にあたってはまず、綿密に病歴を聴取する必要がある。さらに生化学検査、および骨代謝マーカーを測定し、続発性骨粗鬆症もしくは他の代謝性骨疾患を鑑別することが必要である。

ここでは骨粗鬆症の臨床診断に必要な病歴聴取のポイント、日本骨代謝学会により示された骨粗鬆症の診断の手順および診断基準、さらにわが国で施行されている種々の骨塩定量法について概説する。

病歴聴取のポイント

1. 現病歴

骨粗鬆症では腰背部痛を主訴とすることが最も多い。痛みを生じた誘因があるか、発症は急に起こったものか徐々に生じたものか、体位や動作との関連があるかなどを聴取する。

何らかの誘因により急性に発症した強い腰背部痛を訴える場合、脊椎の圧迫骨折の可能性が最も考えられる。痛みが安静により軽快するものであれば、骨粗鬆症による圧迫骨折であることが多いが、安静にしても痛みが軽快しない場合は悪性腫瘍の骨転移、椎間板炎、脊椎腫瘍などを考慮して診察を進める必要がある。腰痛に加え下肢痛や下肢のしびれ感を訴える場合は腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離湾り症、腰部脊柱管狭窄症などを考慮する必要がある。

身長・体重の変化は鑑別診断上参考になる。骨粗鬆症は長期間にわたって徐々に進行する疾患であるため、患者は臨床症状が現れるかなり前から身長の低下を自覚していることがよくある。短期間での体重減少は悪性の疾患を疑う根拠となる。

その他、骨粗鬆症と鑑別すべき主な疾患としては骨軟化症、副甲状腺機能亢進症、多発性骨髄腫、骨形成不全症の軽症型などがある¹⁾。

2. 既往歴

女性ホルモンが骨粗鬆症の発症に深く関与していることはよく知られている。中年以降の女性では閉経の有無、閉経後であればその時期を知る必要がある。卵巣の摘出手術の既往もチェックしておかなければならない。若い女性では妊娠を契機に骨粗鬆症が発症することがあるので、妊娠・分娩歴を聴く。

副腎皮質ホルモンの投与、過剰分泌でも骨粗鬆症は惹起される。ステロイド治療歴の有無、クッシング症候群の有無を把握しなければならない。ステロイド治療中の場合、投与期間や投与量を知ることが大切である。

慢性関節リウマチは、痛みや関節強直による不動性骨萎縮やステロイド治療に加え、疾患そのものが骨代謝に影響を与えていると考えられる²⁾。罹病期間、治療法、疾患の活動性を把握する。

ビタミンD代謝に影響を及ぼす肝臓や腎臓の疾患の有無、カルシウム吸収不全を起こす胃切除の既往や慢性腸疾患の有無を把握する。

易骨折性は骨代謝疾患の存在を強く疑わせる。とくに、若年者の場合は骨形成不全症が考えられる。骨折の既往がある場合は受傷機転まで聴取しなければならない。

最近、糖尿病が骨粗鬆症の既往疾患となることが注目されている。糖尿病がある場合、発症時期、治療法を知る必要がある。

3. 家族歴

鑑別すべき疾患のなかには骨形成不全症のような遺伝性疾患もある。最近、特発性骨粗鬆症にも遺伝的素因が存在することが示唆されており、家族歴の存在が診断の参考になる。

4. 生活歴

若いときからのカルシウムやタンパク質の摂取量や運動量が、骨粗鬆症の発症に関与していることが明らかにされている。職業歴とともに食事の嗜好を聴いておくことは診断の参考になる。アルコール多飲も骨代謝に影響を及ぼすと考えられているので、飲酒歴を聴取する必要がある。

X線所見と骨塩量測定による「原発性骨粗鬆症の診断基準」

1995年、日本骨代謝学会では骨粗鬆症診断基準検討委員会を作り、骨粗鬆症の診断に携わる整形外科、内科、婦人科、放射線科、スポーツ医学の代表委員のコンセンサスを得た後に、さらに第13回日本骨代謝学会学術集会での討議を経て、新たな「原発性骨粗鬆症の診断基準」を作成、さらに1996年骨塩量の評価基準を中心に改訂された。その診断基準は表1のごとくである。

1. 対象

腰背痛、円背などの自覚症状のある有症者、および骨量検診などでの要精検者が本診断基準を用いる対象となる。対象者については、図1に示す原発性骨粗鬆症の診断マニュアルに従って鑑別診断を行い、新しい診断基準を用いて原発性骨粗鬆症と診断する。

骨塩量測定は原則として腰椎の骨塩量とし、腰椎骨塩量の評価が困難な場合にのみ橈骨、第二中手骨、大

腿骨頸部、踵骨の骨塩量値を用いる。

2. 椎体骨折の判定

胸腰椎の側面X線像を用いて、以下のごとき基準に従って行う。原則として図2に示す測定を行い、C/A、C/Pのいずれかが0.8未満、またはA/Pが0.75未満の場合を圧迫骨折と判定する。

椎体の高さが全体的に減少している場合（扁平椎）には、判定椎体の上位または下位のA、C、Pよりおのおのが20%以上減少している場合を圧迫骨折とする。ただし臨床的に新鮮な骨折例で、X線写真上明らかに骨皮質の連続性が絶たれたものは、上記の変形に至らなくとも圧迫骨折としてもよい。

3. 鑑別診断

原発性骨粗鬆症の診断に際しては、表2に示す各

種の疾患を除外することが必須である。

骨塩量の定量

「原発性骨粗鬆症の診断基準」では骨量減少に大きなスコアが与えられており、その所見は診断に大きな比重を占める。そのため、骨量減少を評価することが骨粗鬆症の診断に必須である。

近年、わが国では二重X線吸収測定（dual energy x-ray absorptiometry：DEXA）法による腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位部、踵骨などの骨密度測定、定量的CT（quantitative computed tomography：QCT）法、microdensitometry（MD）法など種々の骨塩定量法が施行されている。測定原理、測定対象骨、測定時間、被曝線量、測定精度は、各測定法により異なり、それぞれ一長一短がみられる（表3）。

ここでは、わが国で一般的に用いられるDEXAの問題点と、それを補うQCTについて述べる。

1. 現在のDEXAの問題点

現在汎用されているDEXA装置にはいくつかの改良、開発すべき課題が残されており、その問題点をよ

表1 原発性骨粗鬆症の診断基準

X線上椎体骨折を認める場合	低骨量（骨萎縮度Ⅰ度以上、あるいは骨塩量がYAMの80%以下）で非外傷性椎体骨折のある症例を骨粗鬆症とする		
		脊椎X線像	骨塩量値
X線上椎体骨折を認めない場合	正常	骨萎縮なし	
	骨量減少	骨萎縮度Ⅰ度	YAMの80～70%
	骨粗鬆症	骨萎縮度Ⅱ度以上	YAMの70%未満

YAM：若年成人平均値
骨萎縮度Ⅰ度：縦の骨梁が目立つ
骨萎縮度Ⅱ度：縦の骨梁が粗となる
骨萎縮度Ⅲ度：縦の骨梁が不明瞭となる

図1 原発性骨粗鬆症診断の流れ

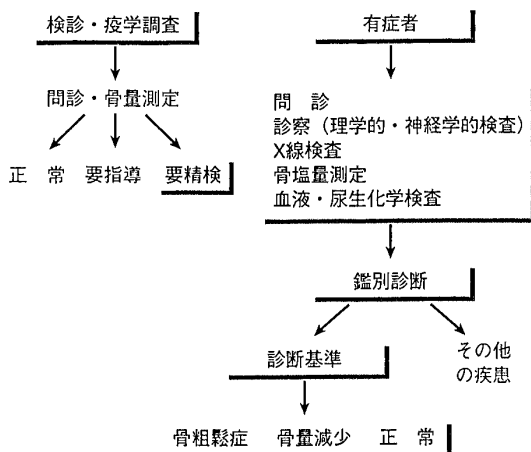


図2 脊椎圧迫骨折判定時の測定

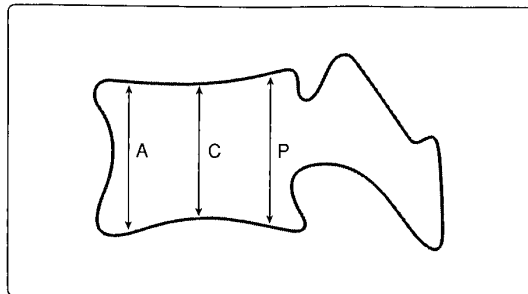


表2 原発性骨粗鬆症と鑑別すべき疾患

- 続発性骨粗鬆症
- 他の低骨量を呈する疾患
- 各種の骨軟化症
- 副甲状腺機能亢進症
- 悪性腫瘍の骨転移
- 多発性骨髄腫
- 脊椎血管腫
- 脊椎カリエス
- 化膿性脊椎炎
- その他

表3 各種骨塩定量法の特徴

方法	測定対象骨	測定時間(分)	被曝線量(ミリレム)
MD microdensitometry	第二中手骨	10~20	~100
SPA single photon absorptiometry	橈骨	2~5	2~5
DEXA dual energy x-ray absorptiometry	腰椎	5~10	~3
QCT quantitative computed tomography	第三腰椎海綿骨	10~20	200~500

く心得たうえで、その測定値を正しく解釈することが必要である。

(1) 骨の大きさ、形による影響

DEXAによる骨密度は骨塩量を骨の投影面積で除して得られる二次元密度(g/cm²)であって、三次元構造の情報を欠くため、骨の大きさ、形による影響を避けることはできない。したがって、体格の異なる個人を評価する場合には、骨の大きさに対する考慮が必要である。

(2) 骨髄脂肪による影響

脂肪はX線の透過性が大きいため、骨髄脂肪の増加は、骨密度を過少評価する結果となる。

(3) 骨変形、骨折、異所性石灰化による影響

通常用いられている腰椎前後像の測定では、①椎体の圧迫骨折、硬化性変化、②靭帯や血管などの軟部組織の石灰化、が含まれる場合があり、それらがことに高齢者では骨密度過大評価の原因となる。したがって、腰椎X線写真上、椎体変形、硬化や骨折などの存在しない椎体を測定対象に選ばなければならない。このことは、ことに変形や骨折の頻度の高い高齢者について必要な配慮である。

(4) 体位による影響

同一症例の繰り返し測定には、優れた再現性が要求される。このことは、同一症例の経過観察や薬物治療効果の判定にとって、きわめて重要である。優れた再現性を得るためにはそのつど同一体位をとり、さらに前回までの画像と比較して関心領域のバックグラウンドなどすべて同一条件でのデータ処理を行うべきである。

2. QCTの特徴

全身の骨の80%は皮質骨から、20%は海綿骨からなる。皮質骨と海綿骨の比率は一定でなく、骨により異なる。海綿骨は骨表面積が皮質骨に比して4倍多く、

骨代謝回転が8倍速い。そのため、加齢に伴う骨量出現時期は海綿骨で速く、しかも著明に生じる。したがって、海綿骨が主体の骨を測定対象とする骨塩定量法が骨量減少を感度よく検出できることが明らかであり、QCTが期待される。

他の骨塩定量法が皮質骨と海綿骨を合わせた骨塩量を求めるのに対し、QCTは皮質骨を分離して海綿骨のみの骨塩量を得ることができる。QCTは測定原理からも体格や、対象骨の骨棘、周囲の異所性石灰化などに依存しない骨塩量を得られる利点がある。

現段階では、再現性の不良、測定の正確度の不良³⁾、被曝線量が比較的大きいなどの問題点もあるが、患者の位置づけ、スライス幅や関心領域(region of interest: ROI)の設定に細心の注意をもってQCTを施行すれば、QCTがもつ長所、すなわち骨量減少に対する良好な感度や高い特異性⁴⁾が発揮され、骨粗鬆症の臨床に多大の寄与をなすものと思われる。

血液生化学検査・骨代謝マーカーの測定

骨粗鬆症の診断においては、X線写真や骨量測定も重要であるが、それ以外に、血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼなどの生化学検査、および骨代謝マーカーの測定は、二次性骨粗鬆症もしくは他の代謝性骨疾患の鑑別に必要なので、必ず行うべきである。

骨代謝マーカーには、骨形成に比較的特異的な骨形成マーカー、骨吸収に比較的特異的な骨吸収マーカーがあるが、閉経後には骨代謝回転の亢進を反映し、骨形成マーカー、骨吸収マーカーともに上昇する。その上昇率は、骨減少の程度と関連することが示唆されている。

■文 献

- 1) 吉川靖三：老人性骨粗鬆症と鑑別を要する疾患. 整形外科 Mook, 34 : 158-169, 1984.
- 2) 東島利夫：リウマチによる骨粗鬆症. 診断と治療, 78 : 2185-2194, 1990.
- 3) Genant HK, Gleer CC, et al : Quantitative computed tomography. 骨ミネラル測定と骨粗鬆症, メディカルビュー社, 大阪, p64-126, 1989.
- 4) Pacifici R, Rupih R, et al : Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 71 : 138-145, 1990.

〈執筆者連絡先〉 木下哲也 〒390-8621 松本市旭3-1-1 信州大学医学部整形外科

Information

外来患者の3人に1人が「カルテの内容を知りたい」 厚生省が初の全国調査を実施

厚生省は昨年10月、全国650カ所の病院を利用した患者に対して、カルテ開示に関する意識調査を行い、約19万2000人から回答を得た。

その結果カルテ開示に関して「ぜひ知りたい」もしくは「病名や病状によっては知りたい」と回答したのは、外来患者で64.0%、入院患者で55.0%に達した。この傾向は病院の規模が大きくなるほど強くなり、特定機能病院では外来、入院ともに70%を超えていた。一方で「知りたいとは思わない」と答え

た患者は、外来5.6%、入院11.5%にとどまった。また知りたい理由については「治療に対する理解を深めたい」が4割を超えトップ、「病名、病状について本当のところを知りたい」がそれに続いた。

カルテ開示をどう考えるかに関しては、これまで医療者側への調査結果は発表されているが、患者側の意識を国レベルで調べたのは今回が初の試みとなる。

(2000年9月9日付日本経済新聞朝刊より)

監修 北里大学名誉教授 前日本医師会副会長 坂上 正道

これだけは知っておきたい レセプトの 基礎知識

医師、薬剤師、医事担当者、MR、MS等の必須書

A4判 347頁 2色刷 定価 本体4,700円(税別)

本書はレセプトの書き方から請求までにかかわる基礎的な知識を解りやすく解説。応用編には具体的にレセプトの問題点についてQ&A形式による例題集と算定ミスの多い請求事例から減点理由を整理して解説。

- 1 はじめに
- 2 レセプトとは何か レセプトは収入の原資、レセプトに関心を持とう
- 3 レセプトの種類と簡素化 レセプトの電算化は進んでいる
- 4 レセプトの記入のポイント レセプトの項目をよく理解しよう
- 5 返戻・査定はなぜ起こるのか ほとんどが単純なミス、この単純記載ミスから脱却しよう
- 6 審査、指導、監査への対応 原因を明確に、二度と起こさない
- 7 医療機関のレセプト対応について 減点レセプトの発生を防ぐために何をするのか、レセプトは信頼の根幹になる
- 8 MR、MSのレセプトへの対応 情報提供が水の泡にならないようにしよう
- 9 すぐに役立つレセプトの問題点Q&A例題集(応用編) これを見れば目から鱗が落ちる
- 10 減点される請求(算定)事例集(応用編) 間違いやすい請求を理由と根拠で見直す
- 11 レセプト用語の略語集 レセプトに使われる略語がわかる
- 12 対象傷病名早見表 特定疾患療養指導料・老人慢性疾患生活指導料および内服薬m外用薬の長期投与が承認されている対象傷病名を一覧する
- 13 用語解説/索引

■全国有名医系書店で好評発売中
■お急ぎの場合は折込みの購読申込書

フリーダイヤルFAX 0120-020-523

株式会社ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

骨代謝マーカーの運用に向けて

東京女子医科大学
産婦人科学・教授
太田 博明
◎おおた ひろあき

- 骨は固くて壊れにくいというイメージがあるが、それはあくまでも支持組織・保護組織としてのものである。
- 骨は細胞機能を調節するイオンである Ca の貯蔵庫となっており、必要に応じて Ca の蓄積と放出がなされ、血中 Ca 濃度を一定に保っている。
- この骨代謝に伴って血中や尿中に放出される代謝産物が骨代謝マーカーである。
- 骨代謝マーカーを測定することによって、骨代謝状態を評価するとともに薬物療法を選択することができ、さらには治療効果のモニタリングも可能である。
- 骨代謝マーカーの値から骨密度増加の予測と服薬コンプライアンスの向上への活用が期待される。

KEY WORDS

骨粗鬆症
骨量
骨代謝
骨形成
骨吸収
骨代謝マーカー

わが国の骨粗鬆症と骨代謝マーカー

わが国の女性は、骨や関節などの耐用年数をはるかに凌駕する平均寿命を獲得している。そのため平均的日本人女性では60歳で骨量減少となり、平均寿命の約15年前である70歳で骨粗鬆症に罹患している¹⁾といわれ、コーカシアン的女性同様、生涯の骨折リスクは40%にもものぼる²⁾とされている。骨折の発症と密接な関係を有する骨強度の80%近くを反映する骨密度を測定する方法の普及は、骨粗鬆症の診断や経過観察、ひいては治療効果の判定に多大な貢献をなしてきた。

しかし、骨密度は過去の骨代謝状態を反映した結果であるので、骨密度を測定することによって、現在の骨代謝状態を知ることや、将来の骨代謝状態を予測することはできないはずである。この現在や将来の骨代謝状態を把握するために、骨生検を施し、染色・鏡検をすることによる骨形態計測が行われてきた。しかし、この方法は侵襲的であり、繰り返し行いにくく、また手技およびその同定・評価などは、どこでもできる方法ではないなどの問題点があった。またもう一つの評価法として骨代謝マーカーがあったものの、当初それは骨代謝を評価するうえでの感度や特異性の点で十分でなかった。

表1 骨生検と骨代謝マーカーの比較

骨生検	<ul style="list-style-type: none"> ・侵襲的 ・繰り返し施行できない ・技術を要する ・骨組織形態計測の評価に習熟を要する ・局所での骨代謝動態であり、必ずしも全身のそれを反映しているとは限らない
骨代謝マーカー	<ul style="list-style-type: none"> ・非侵襲的 ・繰り返し経時的に評価できる ・簡便である ・全身の骨代謝動態を反映する

ところが、最近骨代謝マーカーの研究が進展し、骨吸収や骨形成を以前のものに比し、ある程度反映するものとなり、骨代謝マーカーを測定することの意義が見出されるようになった(表1)。

骨代謝マーカー開発の意義

1. 骨の新陳代謝と骨量減少率

骨は固くて壊れにくいというイメージがあるが、それはあくまで支持組織、保護組織としてのものである。骨は細胞機能を調節するCaの貯蔵庫であり、必要に応じて蓄積と放出を行い、血中Ca濃度を一定に保っている。

骨ではつねに新陳代謝が営まれており、骨吸収と骨形成が繰り返されることによって、再構築(リモデリング)されている。若年健康成人では骨吸収と骨形成との間に平衡関係が保たれており、これを共役(カップリング)といい、カップリングがなされていれば骨量は維持される。しかし、骨吸収が骨形成を上回り、平衡関係が破綻し、アンカップリングを呈すると、骨量が低下する。この骨量の低下により微細構造が劣化し、骨の脆弱性が増した状態が骨粗鬆症³⁾である。

骨粗鬆症診療のエンドポイントは骨折防止にあることは誰も異論はないが、骨折の危険性を予知するためには、骨量とその減少率を評価することが不可欠である。前者については各種の骨塩定量装置が普及してきたが、後者の評価については骨生検と従来の骨代謝マーカーでは、前述のように簡便に、いつでもどこでも、十分に評価しようというものではなかった。

2. 骨基質タンパクと骨代謝産物の同定

近年の細胞生物学や分子生物学的手法の導入により、骨代謝をつかさどる破骨細胞および骨芽細胞の性質や機能、さらには骨基質成分の生成・分泌および代謝などに関する知見が急速に集積されるに至った。

その結果、骨形成過程において特異的に生成・分泌される各種の骨基質タンパクと、骨吸収に伴って血中

表2 主な骨形成マーカーとその特徴

マーカー	検体	特徴
アルカリフォスファターゼ (Al-P)	血清	骨芽細胞が産生、ただし血清Al-P自体は骨特異的でない
骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)	血清	骨芽細胞が産生する骨由来のAl-P
オステオカルシン (BGP)	血清	骨芽細胞が骨形成時に合成するカルボキシグルタミン酸 (γ -Gla) の一つ
I型プロコラーゲンC末端ポリペプチド (PICP)	血清	骨芽細胞が合成するプロコラーゲン分解産物の一つ

表3 主な骨吸収マーカーとその特徴

マーカー	検体	特徴
尿中ヒドロキシプロリン	尿	コラーゲンの分解によって生じる。ただし、骨特異性は高くない
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP)	血清	破骨細胞由来の酸フォスファターゼ
ビリジノリン	尿	ビリジノリン (Pyr)
架橋物質	尿	デオキシビリジノリン (Dpd)
I型コラーゲン	血清	末端テロペプチド (ICTP)
	尿	架橋N-テロペプチド (NTx)
	尿	C-テロペプチド (CTx)

や尿中に放出される代謝産物を同定することが可能となった。これら血中や尿中の骨形成と骨吸収を個別に評価しうるマーカーの開発が急速に進み、骨代謝動態を経時的に評価することが現実となったのである(表2, 3)。

骨代謝マーカー運用の意義

骨粗鬆症の診断については約10年にわたる厚生省班研究による検討を経て、1995年および1996年に日本骨代謝学会から、世界的にみても完成度の高い「原発性骨粗鬆症の診断基準」が完成し、わが国における診断基準として用いられてきた。現在、現行の診断基準の見直しがなされ、2000年改定案が検討されている。

一方、骨粗鬆症の治療については、1998年6月に厚生省長寿科学総合研究の成果ならびに骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン作成ワーキンググループ(代表:折茂 肇東京都老人医療センター・院長)により「骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン」が策定、公表されたことはよく知られている。

薬物治療においてその治療薬の選択および薬物効果の判定が重要なことはいうまでもない。本ガイドラインの「薬剤選択」の項には「骨粗鬆症の治療において治療薬を選択するための指標として骨代謝マーカーの測定により骨代謝回転の推定ができれば、選択がより容易になる^{4,5)}」と思われる。つまり骨代謝マーカーの高値の高代謝回転型においては、骨吸収抑制作用を有する薬剤が、一方骨代謝マーカーの低値の低代謝回転型には、骨形成を刺激するような薬剤が有効であると理論的には考えられる」と記載されている。

また「治療の経過観察と判定」の項では「骨代謝マーカーは骨吸収抑制剤の治療経過観察において、たとえば治療開始前と治療開始後3ヵ月頃に測定し、骨代

謝マーカーの値が減少すればその治療継続の積極的な根拠となり、一方反応がない場合にはその原因の探索の動機づけとなり、治療をより確実なものとする意味で意義が高い⁶⁾」と思われる。骨量の薬剤による変動はその精度の割に少ないので、骨代謝マーカーは骨量のデータ解釈においても重要な役割を果たすと思われる。このように骨代謝マーカーは骨量測定を補完し有用であると思われる」と記載されている。

しかし当時わが国では、骨粗鬆症の治療に対し保険適用されている骨代謝マーカーが存在しなかったため、日本骨粗鬆症学会等から厚生省に対し保険適用の要望書が出されていた。

骨代謝マーカーの保険適用

上記の背景から、1999年12月1日をもって、骨粗鬆症患者における2項目の骨吸収マーカーの測定が初めて保険適用となった。この2項目とは骨代謝マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTx)(オステオマーク)と尿中デオキシピリジノリン(Dpd)(オステオリックスDPD)である(表4)。

この二つの骨吸収マーカーの測定については、これまでは原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の決定や治療効果判定および悪性腫瘍の骨転移の診断や治療効果判定に限って認められていた。今回新たに骨粗鬆症に対する保険適用が追加されたことになる。

保険収載の内容は、前項に記載した骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択および薬剤効果判定である。具体的には、すでに診断がなされた骨粗鬆症患者に対する薬物治療の方針を選択するときに、1回に限り算定でき、その後6ヵ月以内の薬剤治療効果判定時に1回に限り算定できるとされている。ただし、DpdとNTxを併せて実施した場合は主たるものみの算定となり、その保険点数は210点である(表5)。

表4 骨粗鬆症に対して保険適用となった骨吸収マーカー

測定項目	検体	種類	保険点数	商品名(メーカー名)
デオキシピリジノリン(Dpd)	尿	骨吸収マーカー	210点	オステオリックスDPD(住友製薬)
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTx)	尿	骨吸収マーカー	210点	オステオマーク(持田製薬)

保険点数は2000年10月1日現在

表5 骨代謝マーカーの適用内容

骨粗鬆症の治療薬剤の選択および薬剤効果判定	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択時に1回に限り算定できる ・その後6ヵ月以内の薬剤効果判定時に1回に限り算定できる ・なお、薬剤治療方針を変更したときは、変更後6ヵ月以内に1回に限り算定できる ・ただし、DpdとNTxを併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する
-----------------------	--

なお、この二つの骨吸収マーカーの保険収載に先立ち、1999年6月1日付けで、骨形成マーカーの一つである骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）も保険収載されている。この検査の対象として骨粗鬆症は明記されていないが、骨代謝回転に異常をきたす疾患の一つであることから、適切に用いる限り、判定は事実上可能になったといえる。

このような骨代謝マーカーの一連の保険適用によって、骨代謝マーカーを骨粗鬆症の日常診療に活用できるようになり、同疾患に対する診療は新たな局面を迎えている。今回保険適用を受けた骨代謝マーカーの適正な運用においては、薬剤治療方針の選択と薬物療法に対する治療効果のモニタリングが重要となる。

薬剤治療方針の選択

1. 測定値をどう考えるか

骨量測定を行い、その結果を知ることは治療を受ける動機づけの一つとなっている⁷⁾ことは事実である。わが国では骨代謝マーカーの保険適用からいまだ半年しか経過していないこともあり、骨粗鬆症の管理において骨代謝マーカーを具体的にどのように測定し、測定値をどのように解釈すべきかについて、これまでの成績からの科学的根拠に基づく整理は十分なされていない。また、欧米においても骨代謝マーカーの異常が骨粗鬆症治療の動機づけになっているとの報告はいまだない。

とはいえ、骨代謝回転が高い症例では骨量の低下が大きいことは事実であり、骨粗鬆症や骨粗鬆症に伴う骨折のおおの危険因子の一つとして、治療開始の理由とすることはできるはずである。

2. マーカーの値から治療薬を選択する

元来、骨粗鬆症の成因は多岐にわたり、その病態はさまざまである。病態を大別すると、骨吸収が著明に亢進し、その代償機転である骨形成の亢進が認められ

る高回転型骨粗鬆症と、骨量の低下を認めるものの骨形成の代償的亢進があまり認められない低回転型骨粗鬆症がある。

もちろん、この中間に位置する症例もあるだろうし、時々刻々と変化する可能性も十分にあり、一概に分類できない場合もある。しかし、その病態を把握することにより、少しでも病態別治療に近づくことが可能となる。

今までは禁忌症例を除外した後は疼痛がない限り、薬剤の選択は主治医と患者の、いわば“嗜好”により選択されていたことは否定できなかった。したがって病態を知り、それをもとに薬剤を選択することができる骨代謝マーカーの開発とその保険適用は大きな前進であることはいままでもない。骨代謝マーカーの値から、骨吸収の著明に亢進している症例には骨吸収抑制剤を、代償的骨形成の亢進が著明でない症例では骨形成促進剤を選択すべきであろう。

3. 治療薬開始基準値をどう考えるか

骨代謝マーカーが閉経前のISD以上高値であれば、骨量低下の程度に無関係に骨折頻度が高い⁸⁾という。また非Gla化bone Gla protein (BGP)が大腿骨骨折では高値を示すことが報告⁹⁾され、骨代謝マーカーの高値は骨折発生の危険性が高く、治療開始の動機づけの一つとなるという考えもある。このように骨代謝マーカーは骨代謝回転を反映するので、骨代謝マーカーの測定により、治療法の選択を行うことは合理的である。

閉経後には骨代謝回転の亢進を反映し、骨形成マーカー、骨吸収マーカーともに上昇する。しかもこの上昇率は、骨量低下の程度と関連することが示唆されている。また高齢者における骨代謝マーカー、とくにI型コラーゲンテロペプチド代謝産物やDpdなどの骨吸収マーカーの高値は、将来の骨折リスクの一つであることも報告¹⁰⁻¹²⁾されている。しかしながら、各マーカーとも現在のところ治療開始基準値がないのが現

状である。

これらについてある程度の統一的な見解が、2000年10月27日開催予定の第2回日本骨粗鬆症学会シンポジウムにおいて明らかにされるはずである。

4. 代謝回転のタイプにより治療薬を選択する

Dpdの参考基準値としては男性は2.1～5.4nM/mMcr, 女性では2.8～7.6nM/mMcr, またNTxでは40nM BCE/mMcrとされているが、BAPに関しては明記されていない。

これらのマーカーが高値を示す、すなわち代謝回転が高い症例にはビスホスホネート製剤, エストロゲン製剤, カルシトニン製剤などの骨吸収抑制作用のある薬剤が有効な可能性が高い。

一方低代謝回転型の症例には活性型ビタミンD₃製剤やビタミンK₂などの薬剤を含めて検討する必要がある。

治療効果判定

1. 治療効果判定のツールとしての骨代謝マーカー

上記のごとく骨代謝マーカーを用いた薬剤の選択に関する明らかな成績も、今現在ほとんどない状況だが、薬剤の効果に関する成績も、予想に反して少ない。しかしながら近年、治療効果観察における骨代謝マーカーの有用性が指摘されている。つまり、薬物治療においてその薬理作用から期待される効果を、骨量の変化よりも、骨代謝マーカーによってより早期から判定しようとするものである。これらの薬剤は骨吸収抑制剤によるものが主体である。

閉経後上昇した骨代謝マーカーはエストロゲン製剤の投与により低下するが、3～6ヵ月後の骨代謝マーカー低下の割合は、その後の骨量の増加と関連するという報告¹⁰⁻¹²⁾がある。このように骨代謝マーカーの測定は、エストロゲン製剤やビスホスホネート製剤をはじめとする骨吸収抑制剤の選択ばかりでなく、効果判定や薬剤量の適否の判定などにも有用である¹³⁻¹⁵⁾と考えられている。

現時点では骨吸収抑制効果を有する薬剤においてのみ、このような骨代謝マーカーの有効性が評価されており、骨形成促進剤における意義については不明である。

2. 骨代謝マーカーモニタリングガイドライン

米国では骨吸収抑制剤による治療時におけるNTxによるモニタリングのガイドライン¹⁶⁾が作成されている。このガイドラインでは、治療開始前にNTx値および骨密度を測定し、治療に際してはNTx値が39以上を呈する場合に骨吸収抑制剤の使用を推奨している。

さらに治療開始3ヵ月後のNTx値が38以下に低下するか、ベースラインから30%以上低下した場合にはその治療は「効果あり」と判定し、その場合は年1回のNTxと骨密度の測定によって経過観察を行うという。ただし、NTx値がそこまで低下しない場合には、コンプライアンスを含めてさらなる検討が必要であるとしている。

骨代謝マーカーへの期待

「骨代謝マーカーの運用に向けて」というテーマで記載してきたが、わが国においてはもちろんのこと、欧米においてもいまだそのevidence based medicine (EBM) がない実情であるため、米国における骨吸収抑制剤治療時の、NTxによるモニタリングのガイドライン紹介にとどめた。

今回初めて骨粗鬆症に保険適用となった骨代謝マーカーは、①骨代謝動態の評価と薬剤治療方針の選択、②治療効果のモニタリングと骨密度増加の予測、③服薬コンプライアンスの向上への活用、等が期待されている。

また、前述した第2回日本骨粗鬆症学会において「骨代謝マーカーの適正使用の指針」に関するシンポジウムが開催されることになっている。このシンポジウムなどを含めて骨代謝マーカーと骨密度に関するデータの集積により、将来、骨量低下や骨折の予知が可能となることが期待される。いずれにしろ、今回の骨代謝マーカーの保険適用を契機に骨粗鬆症の診療がさらに進展することは確かである。

文献

- 1) 太田博明：老人における骨粗鬆症－閉経後骨粗鬆症との対比から。心療内科, 4: 265-271, 2000.
- 2) Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, et al : Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. J Bone Miner Res,

- 12 : 998-1004, 1997.
- 3) Consensus development conference : prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 90 : 107-110, 1991.
 - 4) Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, et al : Bone turnover in postmenopausal osteoporosis, effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest*, 82 : 1268-1274, 1988.
 - 5) Nielsen NM, Von d RP, Hansen MA, et al : Estimation of the effect of salmon calcitonin in established osteoporosis by biochemical bone markers. *Calcif Tissue Int*, 55 : 8-11, 1994.
 - 6) Garnero P, Delmas PD : New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 59 (suppl 1) : S2-S9, 1996.
 - 7) Silverman SS, Greenwald M, et al : Effect of bone density information on decisions about hormone replacement therapy ; a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 89 : 321-325, 1997.
 - 8) Melton LJ III, Khosla S, et al : Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res*, 12 : 1083-1091, 1997.
 - 9) Vergnaud P, Garnero P, et al : Undecarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women ; The EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 : 719-724, 1997.
 - 10) Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al : Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps) ; followup on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*, 80 : 864-868, 1995.
 - 11) Rosen CJ, Chestnut CH III, Mallinak NJS : The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 : 1904-1910, 1997.
 - 12) 水口弘司, 五来逸雄, 佐藤 章, 他 : 閉経後女性の薬物療法前後における新しい骨代謝マーカー, I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTx) の測定. *産婦人科の世界*, 49 : 133-138, 1997.
 - 13) Garnero P, Shis WJ, Gineyts E, et al : Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 79 : 1963-1700, 1994.
 - 14) Garnero P, Gineyts E, Arbault P, et al : Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone crosslinks excretion. *J Bone Miner Res*, 10 : 641-649, 1995.
 - 15) 井上哲郎, 中田一博, 熊澤やすし, 他 : 骨粗鬆症患者に対する薬物治療の効果判定における尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTx) の有用性の検討. *Geriatric Med*, 35 : 1441-1447, 1997.
 - 16) 太田博明 : 治療効果判定—ホルモン補充療法. 骨代謝マーカー (西沢良記編), 医薬ジャーナル社, 東京, in press.

<執筆者連絡先> 太田博明 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学産婦人科学

薬局でこそPOS
薬局窓口対応・薬歴記載の悩みを解決

薬局薬剤師の POS

患者情報収集のコツと使える薬歴の書き方

A4変形判 102頁 定価 本体2,500円(税別)

薬局窓口での対応や薬歴記載などの悩みを解決するPOSという考え方・方法論を、薬局でどう取り入れるか、実践に基づき解説。すでに導入している薬局の事例も豊富に紹介。

第1章 POSとは

I POSって知っていますか? / II POSって何ですか? / III POSの基本的考え方 / IV SOAPとは / V そしてオーデット

第2章 薬局薬剤師のPOS

I 病院薬剤師と薬局薬剤師 / II 薬局でのPOSのメリット / III 薬局薬剤師のプロBLEM

第3章 薬局薬剤師のSOAP

I SOAPへの取り組み / II S情報 / III O情報 / IV A (アセスメント) / V P (プラン) / VI SOAP遊び

第4章 POSをもとにしたSOAP形式の薬歴の書き方

I 何をどこに記録するか / II POSによる記録にチャレンジ

第5章 薬歴の実際

I クリオネ新さっぽろ薬局 / II エンゼル調剤薬局 / III けやき薬局 / IV 今川薬局水海道店 / V 二子薬局満の口店 / VI 平安堂薬局 / VII そうごう薬局たかお店

■ 全国有名医系書店で好評発売中
■ お急ぎの場合は折込みの購読申込書

フリーダイヤル FAX 0120-020-523

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

株式会社ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

骨粗鬆症の鑑別診断

東京都老人医療センター
内分泌科・医長
細井 孝之
◎ほそい たかゆき

- 骨粗鬆症とは低骨量と骨組織の微小構造の破綻によって特徴づけられる疾患であり、骨の脆弱性亢進と骨折危険率の増大に結びつく疾患と定義される。
- このような定義にあてはまる状態は複数の病態によって形成される。それらの病態は加齢に伴う病的な老化といえるものから、悪性腫瘍や特定の薬剤によるものまで、非常に多岐にわたる。
- 骨粗鬆症の診療はこの疾患を診療することの意義を理解し、患者を前にした際にまず本疾患を疑うことで始まる。
- 続発性骨粗鬆症は多くの疾患によって引き起こされることを考えると、各診療科ごとの本症に対する取り組みが可能であり、また有用であると思われる。

KEY WORDS

骨粗鬆症
鑑別診断
血液・尿検査
危険因子

骨粗鬆症とは

骨粗鬆症とは低骨量と骨組織の微小構造の破綻によって特徴づけられる疾患であり、骨の脆弱性亢進と骨折危険率の増大に結びつく疾患と定義される¹⁾。このような定義にあてはまる状態は複数の病態によって形成される。それらの病態は加齢に伴う病的な老化といえるものから、悪性腫瘍や特定の薬剤によるものまで、非常に多岐にわたる。このため、その治療に際しては、背景となる疾患の有無をつきとめる必要がある。

このような鑑別診断の重要性は日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準」にも明記されており、

骨粗鬆症の診断においては骨評価とならんで二つの柱を形成している。図 1 に骨評価と鑑別診断に基づく骨粗鬆症の診断手順を示した。以下、本項ではこの手順に沿った鑑別診断について整理してみたい。

骨粗鬆症における低骨量

骨粗鬆症における病態の根本は「低骨量とそれにに基づく骨微細構造の破綻」であるが、これは「骨微細構造の破綻に結びつく低骨量」と捉えれば、より病態を反映すると思われる。骨吸収と骨形成のアンカップリングによって海綿骨あるいは皮質骨の減少が引き起こされ、骨の脆弱性が亢進する。これらはいわば骨の

「柱」や「壁」が細くあるいは薄くなって脆弱性が亢進することである。これらは物理的に量が減った状態であり、定義のうえからは化学的な意味での「質」が変化したことを示さない。

骨組織の化学的な意味における質の変化を基盤とする疾患の代表が骨軟化症であり、骨基質へのカルシウム沈着異常が生じている。一方で「骨質」(bone quality)という用語が、「骨量」に対する用語として用いられることがある。この場合の骨質は化学的な意味ではなく、massとしての骨量以外の力学的・物理的な性質、とくに骨微細構造を中心とする骨強度決定因子のことをさすことが多い。今日、骨量測定法における標準法ともいえる dual energy x-ray absorptiometry による骨量測定値は三次元の存在である骨を二次元に投影したうえで数値化したものであり、ここでいう「骨質」の指標とはいいたくない。

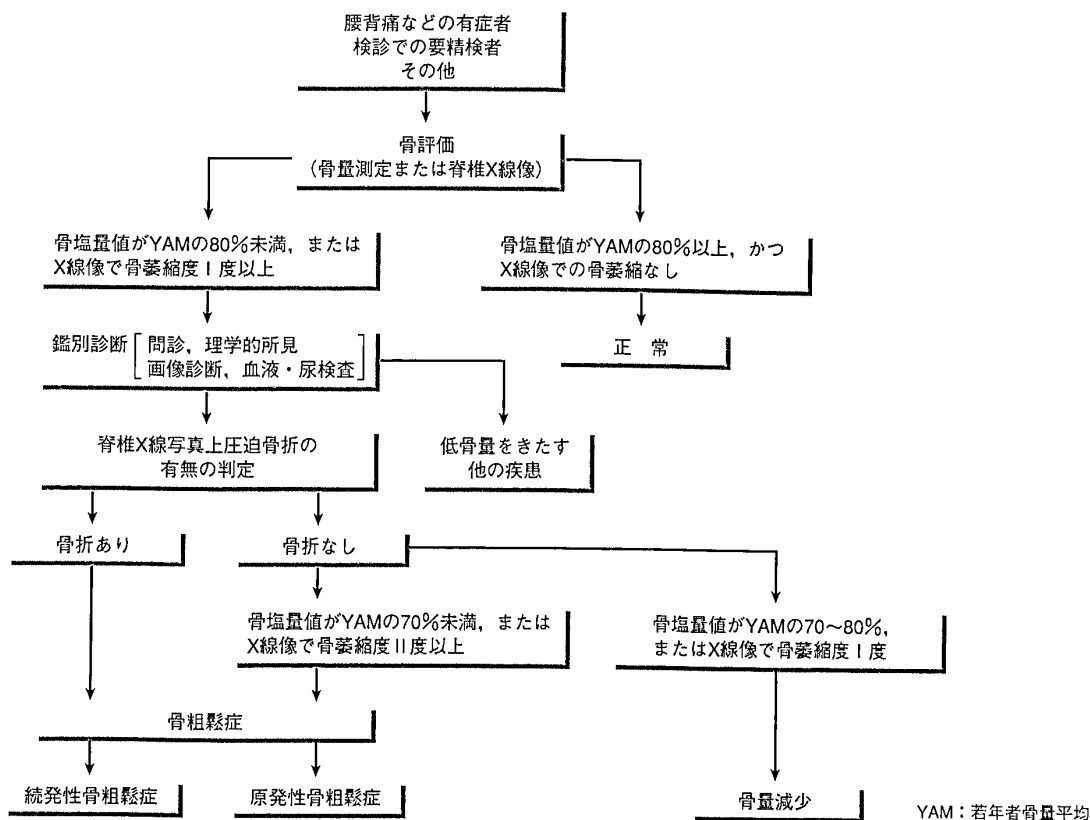
さて、このような「骨粗鬆症タイプ」の低骨量をきたす疾患は大きく原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分けられる。「原発性」とは、他の疾患における使い方と同様に、少なくとも現時点では原因が不明のものをさす。今後の研究によって「原発性」の部分は縮小していく運命にあると思いたい。

低骨量をきたす疾患とその鑑別

1. 骨粗鬆症以外

低骨量をきたす疾患にはさまざまなものがある(図2)。この分類は1996年版「原発性骨粗鬆症の診断基準」²⁾をもとに作成したが、一つ注意したい点がある。それは骨粗鬆症が、原因不明あるいは原因が明らかな「全身性」の「代謝性」骨疾患であるという主張がこの分類に反映されていることである。

図1 骨粗鬆症の診断手順



このなかで、副甲状腺機能亢進症における骨量減少プロセスは「全身性の代謝性骨疾患」にきわめて類似のものであるが、その疾患概念のなかに骨量の減少が元来含まれており、この点で続発性骨粗鬆症に含まれていないと考えられている。しかしながら、個人的な意見としては、内分泌性の続発性骨粗鬆症をきたす原因のなかに入れて考えておいたほうが混乱と見落としは少ないと思われる。

骨軟化症は骨基質へのカルシウム沈着異常を病態の基本とするものであり、ビタミンD欠乏状態がその背景にあることが多い。このほかに、低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患には悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、脊椎血管腫、などの腫瘍性のものが含まれている。

図2 低骨量をきたす疾患とその分類

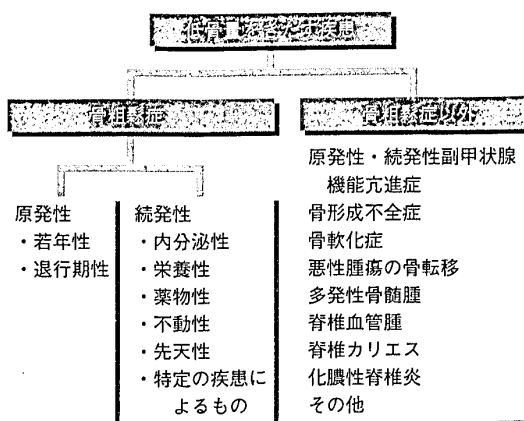


表1 続発性骨粗鬆症の分類

内分泌性	甲状腺機能亢進症 性腺機能不全 クッシング症候群
栄養性	壊血症 その他 (タンパク質欠乏, ビタミンA/D過剰)
薬物性	コルチコステロイド メトトレキサート ヘパリン
不動性	全身性 (臥床安静, 対麻痺, 宇宙飛行) 局所性 (骨折後など)
先天性	マルファン症候群など
その他	慢性関節リウマチ 糖尿病 肝疾患など

これらの多くはたとえ多発性である場合でも局所的病変の蓄積である。つまり、複数の病変があっても、それぞれが局所的な病変として影響を与える。しかしながら、多発性骨髄腫は腫瘤を形成する部分があるにしても、全身の骨髄において骨髄腫細胞の増殖を認めるものである。

2. 続発性骨粗鬆症

続発性骨粗鬆症の原因疾患は多岐にわたる。図2のなかにはそれら的大まかな分類を、表1にそれぞれの領域における具体的な状態を示した。

(1) 内分泌性

内分泌性の続発性骨粗鬆症の原因としては甲状腺機能亢進症、性腺機能不全、クッシング症候群があげられる。

甲状腺機能亢進症の場合でも治療によって甲状腺機能が正常範囲内、つまり、euthyroidになっていれば、そのみで骨粗鬆症の発症要因にはならないとされている。クッシング症候群による骨粗鬆症はグルココルチコイドの過剰によるものであり、病態としては薬剤としてステロイドによって惹起されるステロイド骨粗鬆症と同様のものである。しかしながら、低骨量以外の特徴的な臨床症状が鑑別疾患のきっかけとなることが多いことや、原疾患が手術療法などで除去された場合には低骨量が解消されることが期待されることなどが特徴である。

性腺機能低下症はここでは「病的」なものをさし、閉経に伴う卵巣機能廃絶は含まない。男性における骨粗鬆症の頻度は女性に比較して圧倒的に低い、全体をみると原発性骨粗鬆症の割合の相対的低値、つまり続発性骨粗鬆症の割合が女性よりも多いことが知られている。そのなかでも男性の性腺機能低下症がステロイド骨粗鬆症とならんで頻度が高いものである。

(2) 薬物性

薬剤によるものなかではステロイド骨粗鬆症が最も頻度の高いものである。プレドニゾロン換算で1日7.5mg以上を月の単位で使用せざるをえない場合は、骨に関するケアが必要である。ステロイド製剤使用の有無は病歴の聴取によって把握が可能であり、聴き逃してはならないポイントである。

(3) 不動性

表1には「不動性」が続発性骨粗鬆症の原因として

あげられている。適度の運動は骨量の維持・増進に必要であり、運動不足は骨粗鬆症の危険因子として知られている（987頁参照）。続発性骨粗鬆症の原因としての「不動性」は、疾患その他の原因が明らかなものをさす。

（４）先天性

骨形成不全症はコラーゲン遺伝子の異常に基づく疾患であるが、さまざまな臨床型があり、その診断には骨生検を要することが多い。家族歴をはじめとする特徴的な臨床像が診断のきっかけとなる。

（５）その他

慢性関節リウマチは、病変部位の関節周囲における局所的な骨量減少に加えて全身的な骨量減少をきたす場合があり、続発性骨粗鬆症の原因疾患にあげられる。本疾患では疼痛や関節の変形のために日常生活の制限がきたされうることや、ステロイドをはじめとする免疫抑制剤が治療に使われることから、疾患自体による全身骨への影響を抽出することが容易ではない。いずれにしても罹患者は易骨折性に関する注意が必要である。

糖尿病においてはインスリン療法を必要とするI型糖尿病で、骨粗鬆症罹患率ならびに骨折発生率が高いことが知られている。

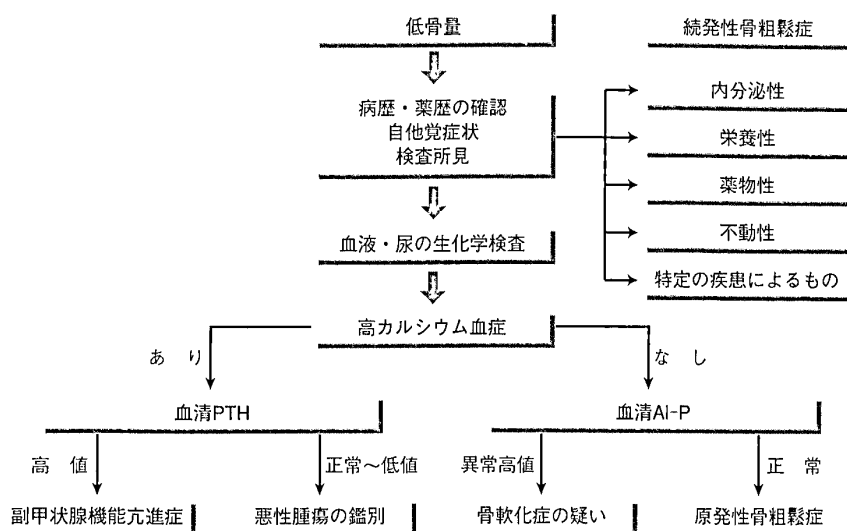
診療現場での鑑別診断の流れ

図3に骨粗鬆症診断基準に沿った診断の流れをまとめてみた。この診断プロセスに入るきっかけは、腰痛などの自他覚症状がある場合、骨粗鬆症検診で精密検査をすすめられた場合、危険因子を理解しての自発的な受診などさまざまである。骨粗鬆症の鑑別診断を扱う本稿では、低骨量の鑑別を中心に述べてきたが、腰痛については骨粗鬆症以外の筋骨格系疾患、腹腔・胸腔内疾患、神経疾患などの鑑別診断も必要であることはもちろんである。

「低骨量」が見出された場合の鑑別診断についてまず重要であることは、薬歴を含めた病歴をもれなく聴取することと、理学的所見を正確に把握することである。これらのことにより、鑑別診断の大きな部分がクリアされる。

次の段階に必要なことは血液・尿の生化学的検査である。一般臨床で用いられる血算、腎機能、肝機能、電解質に加えて、血清・尿のカルシウム、リンを測定する。低骨量が存在するうえで高カルシウム血症を認められた場合には副甲状腺機能亢進症や悪性腫瘍を疑う。その場合は血清副甲状腺ホルモン（PTH）の濃度の

図3 診療現場での鑑別診断の流れ



測定を行い、それが高値であれば、シンチグラムや頸部超音波などの画像診断を行う。血清PTHの値が正常範囲内、あるいは低値の場合は全身を対象にして悪性腫瘍の探索を行う。

血清カルシウム値が正常範囲内であり、通常の肝機能検査が正常であるのに血清アルカリフォスファターゼ (Al-P) が基準値上限の1.5倍を上回っている場合には骨軟化症様の病態が関与している可能性があり、血清ビタミンDの測定を行うとともに、ビタミンD摂取の点から食事内容を確認することや、極端な日照不足がないかどうかを確かめる。

おわりに

以上、骨粗鬆症の鑑別診断についてアウトラインを

〈執筆者連絡先〉 細井孝之 〒173-0015 東京都板橋区柴町35-2 東京都老人医療センター内分泌科

述べた。骨粗鬆症の診療は、この疾患を診療することの意義を理解し、患者を前にした際にまず本疾患を疑うことに始まる。また続発性骨粗鬆症は多くの疾患によって引き起こされることを考えると、各診療科ごとの本症に対する取り組みが可能であり、また有用であると思われる。

文献

- 1) Kanis JA, et al : The definition of osteoporosis. J Bone and Mineral Res, 9 : 1137-1141, 1994.
- 2) 折茂 肇, 他 : 原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌, 14 : 219-233, 1997.

Information

患者取り違えが16%, あわやが68%, 文部省大学病院調査で

文部省は今年6月、全国79の国公立・私立大学病院の指導医、経験10年以上の看護婦(士)、薬剤部長ら約800人に対して、日常の業務における指示手順などに関するアンケート調査を実施、9月2日にその結果を発表した。

医薬品投与に際し医師が記載する指示箋の内容が「明確」と回答した看護婦はわずかに5.2%にとどまる一方「時々不明確」は91.4%に及んだ。さらに医薬品投与の際「患者を取り違えそうになったことが

ある」と回答した看護婦は68.1%、「実際に取り違えたことがある」が15.5%に達し、危機管理の不備が目立つ結果となっている。

文部省ではこの結果をふまえ、東京大学医学部附属病院でバーコードによる患者識別システムを初めて導入するほか、国立大学病院を対象に、医療ミス事例の収集・分析にあたる専任担当官を設置する方針を固めた。

(2000年9月2日付朝日新聞朝刊より)

監修＝日本病院薬剤師会
編集＝日本病院薬剤師会 中小病院委員会

薬剤管理 指導業務 質的向上への アプローチ マニュアル 改訂第3版

B5判 206頁 定価 本体 3,000円(税別)

薬剤管理指導のさらなるレベルアップに向けて、効率化対策
と業務・疾患別ポイントを詳説。2000年診療報酬改定項目もQ
& Aで解説。薬剤管理指導に携わる薬剤師の必携書。

- 第1章 薬剤管理指導業務を導入するには
- 第2章 薬剤管理指導の流れ－入院から退院まで
- 第3章 薬剤管理指導に取り組むために－業務別ポイント
訪問薬剤管理指導／療養型・介護療養型施設における薬剤管理指導／高齢者への
薬剤管理指導／小児への薬剤管理指導／注射薬管理／医薬品情報管理
- 第4章 薬剤管理指導に取り組むために－疾患別ポイント
[脳・神経系] 精神分裂病／てんかん／躁うつ病／脳梗塞
[循環器系] 虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)／高血圧／不整脈／心不全
[呼吸器系] 上気道炎／気管支炎／肺炎／気管支喘息／結核
[消化器系] 胃潰瘍／肝炎・肝硬変／下痢／便秘
[骨格・筋系] 骨折／骨粗鬆症／慢性関節リウマチ
[泌尿器系] 腎不全
[代謝・内分泌系] 糖尿病／高脂血症
[血液系] 貧血
[感覚器系] 白内障／褥瘡
[がん・疼痛] がん／疼痛
- 第5章 薬剤管理指導における処方への関与
- 第6章 薬剤管理指導のさらなるレベルアップのために
クリニカルパス作成への関与／GPMSPへの関与／院内感染対策への関与／薬剤
使用評価(DUE)への関与／プレアポイドへの参加
- 第7章 薬剤管理指導業務Q&A
◎薬剤管理指導の施設基準について……4問
◎保険請求について……14問
◎服薬指導について……19問
◎指導録について……5問

■ 全国有名医系書店で好評発売中
■ お急ぎの場合は折込みの購読申込書
フリーダイヤルFAX 0120-020-523

株式会社 ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

ステージごとの 治療法の選択

横浜市立大学医学部
産婦人科・講師
五來 逸雄
○ころい いつお

- 閉経周辺期からの急激な骨塩量低下は、閉経直後まで持続する。
- 閉経直後の骨代謝回転は亢進し、骨吸収が骨形成を上回る。
- 40歳代前半までは、一般に骨量は頂値を保つため、1度は機会をみつけて骨塩量を計測しておく。
- 骨粗鬆症治療薬を選択する際には、患者の身体的因子、環境因子、骨代謝回転などを総合的に評価することが重要である。

KEY WORDS

閉経
骨塩量
骨代謝マーカー
エストロゲン
ビスホスホネート

閉経前後の骨代謝と骨塩量の推移

1. 日本人女性の骨量推移

最新の調査では、日本人女性の平均閉経年齢は50.5歳である。閉経後の急激な骨塩量の低下はエストロゲン欠乏が主因とされているが、現実には40歳代後半より骨塩量は低下しはじめる。

図1は日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会が、日本人女性の腰椎骨塩量の正常値を設定するために集計した横断的観察の結果を示している。20歳代前半より40歳代前半までは頂値を保持し、45歳以降のいわゆる閉経周辺期より低下しはじめることが明らかである。

閉経周辺期ではエストロゲン分泌低下を認める以前より、ゴナドトロピン（FSH）値は約2倍となる。骨形成マーカーは閉経前値と比べてあまり変わらないの

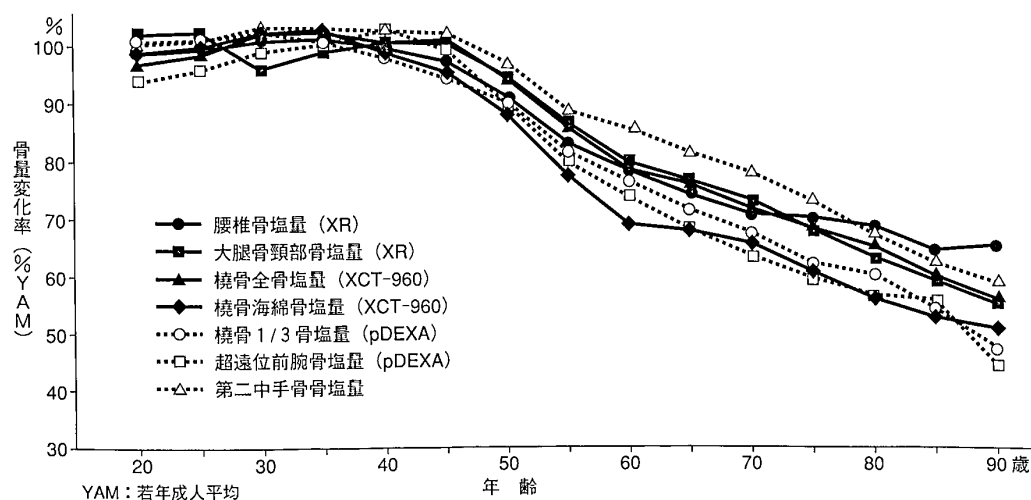
に対し、骨吸収マーカーは約20%増加する。この骨代謝での不均衡により骨塩量は低下しはじめる。

2. 閉経後早期の骨量減少

本邦では、無月経状態が1年以上続くことを「閉経」と定義しているが、閉経直前から認められる急激な骨量の低下は、閉経直後まで持続する。自然閉経後の健康日本人女性約350名の腰椎骨塩量を1年ごとに測定した筆者らの研究によれば、閉経後年数別の変化率は図2のごとくなる。閉経後年数が少ないほど骨塩量の低下は大きく、閉経後最初の10年間で約15%の骨塩量を喪失することがわかる。

この結果を参考にして、閉経後女性で日本骨代謝学会「原発性骨粗鬆症の診断基準」で「骨量減少」と診断された群が何年を経ると「骨粗鬆症」といわれる骨塩量まで低下するか計算したのが表1である。ここからは閉経2年以内では 5.0 ± 0.3 年、3～5年では 9.5 ± 0.5 年を経ると骨粗鬆症になるという傾向がみて

図1 若年成人平均値に対する変化率



とれるので、閉経後早期に骨量減少をみる群は早期治療の対象として選択されるべきかもしれない。

3. 閉経直後の骨代謝マーカーの動態

骨粗鬆症治療薬の選択に際して参考となるのは、骨塩量値と骨代謝回転の動態である。閉経直後の骨代謝動態を閉経前と比較検討する目的で、45～55歳の健康女性を閉経の有無により2群に分け、骨代謝マーカーの動きを検討した研究がある。

閉経直後の増加率をみると、骨吸収マーカーである尿中ヒドロキシリジルピリジノン (HP) あるいはPYDは33%、リジルピリジノン (LP) あるいはDPD

図2 閉経後年数別骨量変化率

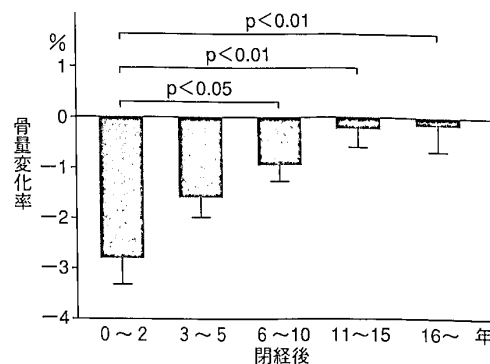


表1 正常群および骨量減少と診断される群が骨粗鬆症に至るまでの期間 (自然閉経)

閉経後年数 (年)	0～2	3～5	6～10	11～15	16～	
年間骨量変化率 (%)	-2.828	-1.565	-0.963	-0.257	-0.183	
(mean ± SE)	(±0.512)	(±0.429)	(±0.376)	(±0.347)	(±0.499)	
例数	41	52	105	92	55	
骨量正常群	YAM-30%以下に至るまでの年数 (年)	58.1	64.7	70.9	99.6	-
	(mean ± SE)	(±7.2)	(±4.2)	(±2.3)	(±8.2)	(-)
	例数	22	28	29	14	3
骨量減少群	YAM-30%以下に至るまでの年数 (年)	5.0	9.5	25.9	45.4	-
	(mean ± SE)	(±0.3)	(±0.5)	(±1.5)	(±2.1)	(-)
	例数	17	23	68	62	38

YAM: 若年成人平均

は75%，I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTx) は110%，I型コラーゲンCテロペプチド (CTx) は167%であった (図3)。一方，骨形成マーカーでは，血清アルカリフォスファターゼ (Al-P) は55%，インタクトオステオカルシン (intact OC) は26%，それぞれ上昇していた (図4)。これより閉経直後は骨代謝回転は顕著に充進し，かつ骨吸収が優位になっているため，骨塩量が低下することがわかる。

骨量低下の程度，閉経からの期間，骨代謝回転の状態などを考慮して，どのステージではどの治療法が最適であるのかを選択することは，実地臨床上重要である。

骨塩量測定による患者の選択

1. 閉経直後の骨量測定

閉経後骨粗鬆症患者の大部分は無症状であることが多いので，骨塩量測定が必要となる。40歳前半までは一般に頂値を保つため，1度は機会をみつけて骨塩量を測定するとよい。

閉経直後から3年以内くらいの間には1度骨塩量測定を行い，閉経周辺期から閉経直後の変化率を算出しておく。骨量低下の程度を知り，いわゆる“fast loser”，“slow loser”の評価をしておくことで，対策

図3 骨吸収マーカーに対する閉経の影響

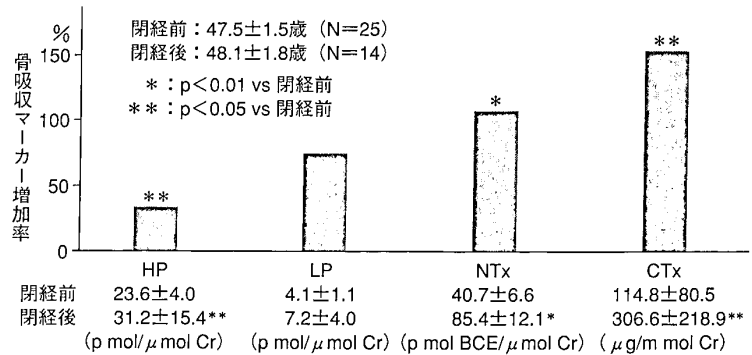
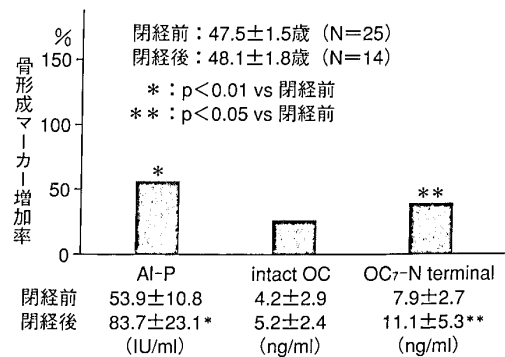


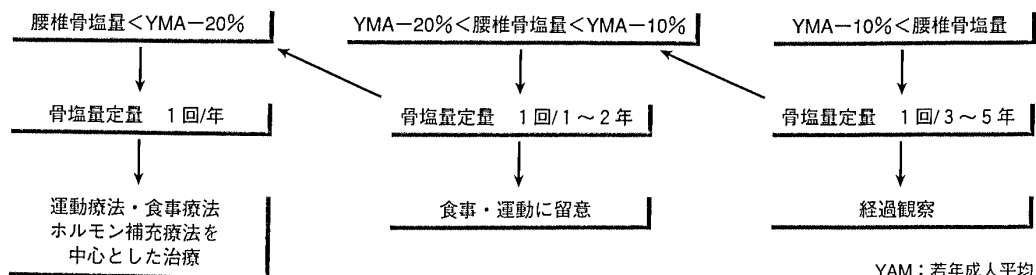
図4 骨形成マーカーに対する閉経の影響



が立てやすくなる (図5)。

基準値 (頂値) より80%以下の骨量減少に該当する場合は，年1回の骨塩量測定を行うだけでなく，骨塩量低下を抑える対策が必要となる。運動療法とカルシウム摂取を中心とした食事療法を実施すると同時

図5 閉経期女性のマネジメント



に、ホルモン補充療法なども考慮する。基準値より70%以下は骨粗鬆症と診断されるので、薬物療法を開始する。

2. 閉経後期の胸腰椎X線撮影

閉経後期になると骨塩量低下率は鈍くなるが、症状の有無とは無関係に椎体骨折の発症頻度が高まるので、胸腰椎X線撮影は必須である。骨塩量は基準値の80%以下でも腰椎X線撮影で脆弱性骨折が認められれば骨粗鬆症と診断し、薬物療法の適応となる。

骨代謝マーカーによる薬物療法の選択

骨代謝は閉経直後では比較的高回転であり、閉経後数年を経ると低回転になると考えられてきた。最近用いられている特異性の高い骨代謝マーカー、なかでも骨吸収マーカーの知見が集積され、骨折者の骨代謝は高回転であり、また健常閉経前女性の平均値の2倍以上高い場合は、将来の骨塩量減少率は大きいとの報告がある。

骨吸収マーカーが高値を示す骨粗鬆症患者では、骨吸収抑制剤投与を中心に考える。治療対象者の選別、治療薬剤の選択を行う場合には、骨吸収マーカーを測定することは重要である。

薬物療法の選択基準

現在本邦で用いられている骨粗鬆症治療薬は表2に示すごとくである。

1. さまざまな因子の考慮

薬剤を選択する際に考慮すべき事項としては、患者の年齢、閉経後年数などの身体的因子、食生活、運動、喫煙などの生活習慣を含めた環境因子、骨代謝マーカー、とくに骨吸収マーカー測定による骨代謝回転などがある。

これらを総合的に評価し、投与する薬剤の特性を考慮して選択する。

2. 閉経早期

閉経直後の女性で高回転の骨代謝を示す場合には、

表2 本邦で用いられる骨粗鬆症治療薬

骨吸収抑制作用	エストロゲン製剤
	ビスホスホネート製剤
	カルシトニン
	ビタミンD ₃
	ビタミンK ₂
骨形成促進作用	イブリフラボン
	カルシウム製剤
	タンパク同化ステロイド剤
骨形成促進作用	ビタミンK ₂
	イブリフラボン

エストロゲンあるいはビスホスホネートが第1選択となる。のぼせ、発汗、不眠などの更年期症状、すなわちエストロゲン欠落症状を有する患者ではエストロゲンを投与する。

結合型エストロゲン投与開始後、不正性器出血、乳房腫大、消化器症状などでやむなく中止しなければならないときには、エストリオールに変更することも一つの方法である。ただし最近ではエストリオール投与にも黄体ホルモンを併用したほうがよいという意見もある。

3. 閉経後期

閉経後期で、高代謝回転を示す患者では、エストロゲン、ビスホスホネート、場合によりビタミンD₃が選択される。低回転の骨代謝を有する女性ではビタミンD₃、ビタミンK₂、イブリフラボンなどを処方する。椎体骨折などに起因する腰背部痛を有する骨粗鬆症患者では、カルシトニン製剤が腰痛軽減に有効である。

すでに椎体骨折を有する患者は、そうではない場合に比し椎体骨折を再発する危険率は2倍以上といわれているので、骨折予防効果の証明されているビスホスホネート、ビタミンD₃などの薬剤の投与を続ける。

4. カルシウム摂取への注意

閉経後期間とは無関係に、食事等でカルシウム摂取が不十分な場合にはカルシウム剤を併用してもよい。ただし併用する場合には高カルシウム血症、高カルシウム尿症には厳重に注意する必要がある。

〈執筆者連絡先〉 五来逸雄 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部産婦人科

編＝鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会



オピオイドの 基礎と臨床

基礎編ではオピオイド研究の最新動向を幅広く詳細に解説。
臨床編では非癌性疼痛も含めた、疼痛治療を成功させるための
効果的なオピオイドの使用方法を具体的に解説。

B5判 238頁 定価 本体3,400円(税別)

主な内容

臨床

臨床に必要なオピオイドの知識
オピオイドによる癌疼痛治療：最近のトピックス
投与方法の相違によるモルヒネ製剤の使い方
非癌性慢性疼痛に対するモルヒネの適応と実際
非癌性慢性疼痛に対する弱オピオイドの適応と実際
慢性疼痛に対するブプレノルフィン舌下錠の適応
非癌性慢性疼痛疾患におけるモルヒネ有効例・無効例の鑑別診断
—特にドラッグチャレンジテストについて—
ケタミンによるモルヒネ耐性の予防と回復

ターミナルケア

癌の痛みを癒す—一般病院における緩和ケア—

基礎

鎮痛補助薬の基礎薬理—ケタミンを中心として—
麻薬拮抗性鎮痛薬の基礎薬理—ブプレノルフィンの薬理作用—
ノシセプチン/orphanin FQ に関する研究
 μ 、 δ および κ 受容体に関する研究
遺伝子欠損マウスを用いた疼痛制御機構の研究

研究・開発

オピオイドとDDSへの応用

展望

オピオイド鎮痛薬の今後

別冊

編＝鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会

オピオイドのすべて

B5判 245頁 定価本体 3,400円 (税別) 1999年9月発行

監修＝東京大学大学院生体管理医学講座
麻酔学教授 花岡一雄
岐阜大学医学部麻酔蘇生学教授
土肥修司
編＝鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会

疼痛治療の現状と展望

—臨床および基礎の立場から—

B5判 234頁 定価本体 3,300円(税別) 1998年8月発行

編＝鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会

オピオイド

—適正使用と最近の進歩—

B5判 2034頁 定価本体 3,300円(税別) 1997年8月発行

■ 全国有名医系書店で好評発売中
■ お急ぎの場合は折込みの購読申込書
フリーダイヤルFAX 0120-020-523

株式会社 ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪府中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

長期的治療のポイント

小山嵩夫クリニック・院長
小山 嵩夫
◎こやま たかお

- 骨粗鬆症治療は、年単位の長期的な視点から実施することを、患者、医療関係者に理解してもらう。
- 長期的治療による単調化を防ぐための工夫が必要であり、適切なモニター、解説などを適宜実施する。
- 治療は長期にわたるため、必要最小限かつ最も簡単なものであることが大切である。
- 薬物治療のみでなく生活習慣、生活環境への配慮も重要であり、コ・メディカルスタッフの協力は必須である。

KEY WORDS

骨粗鬆症
長期的治療
HRT
生活習慣
コ・メディカル

骨粗鬆症は進行もゆっくりであるが、治療も短期間とはいかず、普通は年単位となり、5～10年となることもまれではない¹⁾。

骨量減少の過程であれば、日常生活を中心とした、食事、運動などに配慮して、6ヵ月ごとくらいに骨密度を測定し、効果を判定し、減少が停止すればよいわけである。

最大骨密度より30%以上減少したような骨粗鬆症においては、食事、運動のみならず適切な薬物投与も行い、増加を試みる。骨量が指標である場合、1～2ヵ月の治療で効果が得られるわけではなく、少なくとも3～4ヵ月、普通は年単位に至るものであり、いかに患者が根気よく治療する意欲を維持していくかについても、関心を払うことが重要である。

当科において長期的治療を実施した一般的な症例を呈示し、長期的治療のポイントについて述べたい。

症例紹介

図1は閉経後骨粗鬆症として、4年あまりホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) を行い、骨密度の改善が得られた症例である。

1. 初診時所見

初診時は腰椎 (L₂-L₄) 正面 dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) 像で最大骨量より38%減少しており、骨粗鬆症と診断された。尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTx) も68.4と骨吸収の促進が推察された。臨床的には更年期、老年期の症状と思われる腰痛、うつ気分、不眠なども顕著であり、HRTの適応とした。

2. 経過

HRT開始後3ヵ月あまりで、臨床症状には著明な

改善が認められ、不定愁訴のスコアである簡略更年期指数 (SMI) も 62 から 38 と減少した²⁾。

尿中 NTx は投与後 2 ヶ月あまりで 40 以下と正常範囲内になった。骨密度は HRT 開始後 6 ヶ月で測定したが、腰椎、大腿骨頸部、踵骨すべての部位で減少に歯止めがかかり、増加に転じた。薬物治療のほかに初診直後から、食事、運動については聞き取り調査も行い、具体的に生活指導を行ったことや、患者自身が骨粗鬆症に対する自覚をもったことも、治療効果に大きな影響を与えたと思われる。

腰痛やうつ気分の改善とともに、日常生活も活発になり、1 年後には 1.5kg の体重増加が認められた。高脂血症については異常値は認められなかった。

2 年後には腰椎骨密度 (DEXA) で 13% の増加が認められ、SMI も 26 と不定愁訴もほとんど消失していた。

一般的な治療であれば、このあたりで、治療休止となることも多いが、骨密度維持、増加は日頃の生活、治療の継続が大切であることを理解してもらい、3 ヶ月間に 1 度の通院であるが、治療を継続した。骨密度も少なくとも 9 ヶ月に 1 度は腰椎、大腿骨頸部、踵骨を測定し、おのおのの部位の変化と平均変化率を示し、患者がつねに興味をもって治療に参加できるように工夫した。骨粗鬆症は経過が長くモニターする項目はほ

ぼ決まっており、表示して患者自身も経過を追えるようにすることは、患者の励みにもなり、よい結果が得られるのではないと思われる。

3. 考察

この症例では HRT を実施したため、定期的な血液検査、婦人科、乳房検診なども入り、治療の単調化が避けられたが、毎回同じ薬の処方のみといった場合は、よほど工夫をしない限りは中途脱落を招くことも多い。

4 年間の治療で、腰椎、大腿骨頸部 DEXA 法で 25% の増加が認められ、非常に良好な結果であったが、これは適切な薬物治療、日常生活への配慮、患者の自覚などが総合的に作用して得られたものと考えられる。

検査項目

長期的な治療を実施する場合、何をモニターするかは重要であり、治療効果の判定とともに、患者が長続きする大きな要因ともなりうる。表 1 に主な項目について記した。

骨密度測定は最も大切であり、治療期間中は少なくとも半年に 1 度は実施したい。当科では 1 ヶ所のみでは診断に偏りが出ることもあるので、少なくとも 2 ヶ

図 1 閉経後骨粗鬆症の長期治療例 (小山嵩夫クリニック)

症 例：59 歳、女性 身長 157cm、体重 52kg
背 景：50 歳閉経、分娩歴 2 回
主 訴：腰痛、うつ気分、不眠など

治 療	結合型エストロゲン 0.625mg/日、酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5mg/日 (月のうち 12 日間) 活性型ビタミン D 0.5 μg/日								
	腰痛、うつ			腰痛少し			疲れやすい 手足のしびれ		
簡略更年期指数	62	42	34	24	26	20	24	28	20
DEXA (腰椎)	62	64	68	70	71	74	78	78	78
DEXA (大腿骨頸部)	58	58	64	66	66	69	74	73	73
超音波 (踵骨)	60	63	65	69	70	75	77	80	80
尿中 NTx	68.4	32.4	24.5	30.4	32.4	28.8	31.5	38.4	38.4
	1996年 6月	1996年 12月	1997年 6月	1997年 12月	1998年 6月	1998年 12月	1999年 6月	1999年 12月	2000年 6月

骨密度値はおのおのの測定法で最大骨密度を 100 とした数字

所以上測定している³⁾。

短期的な治療効果，治療薬の選択には骨マーカーは必須である。骨密度に対する治療は効果が現れるのに，少なくとも3～4ヵ月以上かかるが，骨マーカーは1～2週間で結果が得られるため，初期の治療効果，すなわち治療の方向性の判定に優れている。

治療が年単位にわたる場合は，一般の血液検査は当然であるが，その頻度はとくに異常値が認められない限りは6ヵ月ごとで十分である。骨粗鬆症患者は更年期，老年期の人々が多いため，脂質等の検査などのデータを同時に知ることは医学的なメリットも大きい。

閉経前後からはHRTを行うことも多いが，婦人科検診，乳房検診，子宮内臓超音波検査などは必要に応じて実施する。

治療のポイント

1. 初診～数回までの重要性

数年間以上にわたり治療を行う場合は，患者に十分に疾患について説明を行い，理解を得ることは必須である。不十分なままでスタートすれば中途脱落は一般的であり，最初の2～3回までの診察が重要な意味を

表1 長期的治療における検査項目

骨密度	腰椎(L ₂ -L ₄)正面像と，もう1ヵ所(大腿骨頸部または踵骨など)の骨密度を半年ごとに判定
骨マーカー	治療法の選択に際し，随時血中オステオカルシン(骨形成マーカー)，尿中NTx，またはD-Pyrなど(骨吸収マーカー)を測定
血液生化学	半年ごとに肝・腎機能，脂質などを検査
その他	閉経後骨粗鬆症において，HRTを行う場合は，半年～1年ごとに乳房，子宮頸癌，体癌検診などを行う

表2 長期的治療のポイント

1. 骨粗鬆症治療は長期的に行うものであることを理解してもらう
2. 骨密度などを中心として，つねに治療経過について説明し，患者も積極的に治療に参加してもらう
3. 経過をみながら，つねに最も効果的な治療を心がける
4. 食事，運動など生活習慣的要因の重要性を説明し，この方面からの経過も同時に追っていく

もっている。治療に関してのインフォームドコンセントとともに，患者と医師との信頼関係を構築することも大切である。慌しい外来のなかで，これを実行することは努力がいることではあるが，骨粗鬆症治療には避けて通れないものといえる。

2. 治療継続のための工夫を

長期的治療のポイントについて表2に示した。最初の数ヵ月を除いては，治療の長期化とともに医療内容も単調化しがちであるが，半年に1回くらいはイベントを設け，結果について患者とともに喜び，または反省したりすることは非常に大切である。当科では骨密度の推移を表示し，わかりやすいように工夫を行い，患者とともにデータを共有できるようにしている。

思うような結果が得られないときは治療法の工夫をただちに行う姿勢が大切であり，つねに最も簡単な処方であることを心がける。治療期間が年単位であることを心がけ，患者に対してはつねに最も軽い負担であるようにする。

3. コ・メディカルスタッフとの協力

食事，運動は重要な要素であり，この方面の指導を行う時間がない場合は，コ・メディカルスタッフの協力を得ても，実行する姿勢が望まれる。患者自身がこの領域に関心をもち，自分で工夫するようになれば，治療は半分成功したともいえる^{4,5)}。

おわりに代えて

骨密度測定自体の普及も，それほど歴史があるわけではなく，骨粗鬆症に対する長期治療のデータについても，大系的なものはわが国には存在しない。

骨粗鬆症治療のポイントは，治療が長期にわたることを念頭におき，個々の患者に応じた治療法を選択するとともに，いかに中途脱落を防ぐかに注意を払うことである。この概念は予防にも通じ，いかに骨量減少を防ぐかが大切であり，この領域も日常生活を中心とした長期的な対応が必要となる。

わが国の医療はどちらかといえば短期的な対応が中心であり，長期的な計画的医療はあまり得意とはいえない。しかし，骨粗鬆症では長期的な対応部分がほとんどであり，医療関係者のみならず，患者，社会を含め，一層の理解が深まることが期待されている。

■文 献

- 1) Eiken P, et al : Effects of bone mass after eight years of hormonal replacement therapy. Br J Obstet Gynaecol, 104 : 702-707, 1997.
- 2) 小山嵩夫 : 更年期 - 閉経外来. 日本医師会雑誌, 109 : 259-264, 1993.
- 3) 小山嵩夫 : 更年期外来の骨量測定の実際. 新医療, 26 : 89-91, 1999.
- 4) Borody WL, et al : Dietary fat and calcium intakes of menopausal women. Menopause, 5 : 230-235, 1998.
- 5) Pollock ML : How much exercise is enough? Physician Sports Med, 6 : 50-64, 1978.

〈執筆者連絡先〉 小山嵩夫 〒104-0061 東京都中央区銀座6-14-2 銀座野田ビル4F 小山嵩夫クリニック

Information

インフルエンザ流行で「平均寿命」短縮 —1999年簡易生命表

厚生省統計情報部が発表した「1999年簡易生命表」によると、男性の平均寿命は77.10歳、女性は83.99歳と、男性で0.06歳、女性で0.02歳、前年度より下がっていた。しかし、各国と比較してみると、依然として世界最高となっている。一方、男女の平均寿命の格差は拡大傾向が続き、6.89歳と前年度を0.04ポイント上回った。

前年度に急増した自殺者はほぼ横ばいで推移、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患の3大死因による死亡者数は減っているというが、肺炎による死亡者数は前年より1万4000人増えており、インフルエンザの流行による肺炎の死亡者数が大幅に増加したことが、平均寿命の短縮に影響しているとされる。

著=大田黒 義郎

保険請求 のための ワンポイント

[改訂版]

A5判 60頁 2色刷 定価本体1,300円(税別)

レセプト請求の基本から査定されないためのポイントまでを保険請求・審査に造詣の深い現役開業医がわかりやすく解説。実地医家および医療事務担当者必携。

平成12年度診療報酬改定に対応



第1章 レセプト請求の基本と査定・個別指導

①レセプトの流れと審査状況／②平均点数にもっと注目しよう／③個別指導／④いままで通っていたのに突然、なぜ査定される？／⑤査定されやすいレセプトの特徴／⑥“警告”を意味する査定／⑦行政技官による個別指導

第2章 査定されないためのポイント

①請求ルールの再確認／②病名は診療時に記入する習慣を／③保険病名欄に関する注意事項／④レセプト病名／⑤薬剤名の把握を／⑥査定理由は何だろうー投薬と注射ー／⑦適応外の薬剤使用について／⑧知らずに間違いを犯していませんか？／⑨セット検査を考え直そう／⑩査定の理由は何だろうー検査ー／⑪誤った理解による算定漏れや誤算定／⑫請求を忘れていませんか？／⑬“誤解査定”されないために／⑭漢方処方における注意点

第3章 特に留意したい診療報酬点数

①診療情報提供料／②老人慢性疾患外来総合診療料／③患者の信頼がポイント

■全国有名医系書店で好評発売中
■お急ぎの場合は折込みの購読申込書
フリーダイヤルFAX 0120-020-523

株式会社 ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪府中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

若年者骨量減少への対応

日生病院産婦人科
・主任部長
廣田 憲二
ひろた けんじ

辻学園中央研究室
・教授
廣田 孝子
ひろた たかこ

- 骨量減少の要因には、続発性のものと原発性のものがある。
- なかでも最近の若い女性に多い無理なダイエットは、ホルモン分泌に影響を与え、骨量の減少をもたらさう。
- 骨密度を維持するためには、適切な食生活や適正体重の維持、そして骨に刺激を与える運動やストレス管理が重要である。
- 検診等によりスクリーニングされた骨量減少者のフォローアップは、本人に自覚を促し、生活改善等を通して骨粗鬆症を予防することが第一の目的となる。

KEY WORDS

骨量減少
若年者
リスクファクター
生活指導
食生活
運動
フォローアップ

市区町村など自治体レベルで行われる検診における骨塩量測定法は、QUS (quantitative ultrasound) 法、MD (microdensitometry) 法、SEXA (single energy x-ray absorptiometry) 法などであるが、精度や測定部位はバラバラなので、精密検査を行うべく医療機関を訪れた場合の骨量測定は、精度が高く、骨粗鬆症の発症しやすい部位における測定法、たとえば 軀幹骨 (腰椎、大腿骨頸部) DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法や pQCT (peripheral quantitative computed tomography) 法の施行が望ましい。

なお、最近では骨代謝マーカーも保険適応になっているので、骨密度があまりに低値を示す場合には、骨代謝動態も観察したい。

骨量減少の要因

正確な骨量測定値が求められ、骨量減少として測定されたなら、骨量減少の原因を探らなければならない。また薬物療法の適応かどうかの見きわめも必要となる¹⁾。

続発性の骨量減少をきたす疾患としては性腺機能低下症 (早発閉経、原発性無月経、卵巣摘出術後、ターナー症候群)、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチ、グルココルチコイド過剰、糖尿病、胃摘出後などがある。これらの疾患が骨量減少の原因であるならば、その治療とともに骨密度減少を予防する必要がある。

原発性の骨量減少、骨粗鬆症のリスクファクターとしては、解決しえないものと解決しうるものがある (表 1)²⁾。前者には、加齢、性、人種、家族歴、月経

歴、過去の骨折があり、一方後者としては、カルシウム・ビタミンD・ビタミンKの不足、リン・食塩の過剰摂取、極端な食事制限、運動・日照の不足、喫煙、過度の飲酒、多量のコーヒー摂取、ホルモン分泌異常などがある。

これらのリスクファクターは、骨量（骨密度）に影響を与えるが、なかでも最近の若年女性に多い無理なダイエット、拒食症や過度な減量は女性ホルモン分泌に影響を与え、月経不順だけでなく、骨量にも悪影響を及ぼす可能性がある³⁾。

薬物療法の実際

続発性の骨量減少には原疾患の治療が必要だが、早発閉経、卵巣摘出後、原発性無月経のように原疾患を治療できない場合にはホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）を行う。胃摘出後にはカルシウム剤、活性型ビタミンDなどの投与がよい。ステロイド剤の処方を受けているときはビスホスホネート製剤、HRTが有効である。また原疾患の治療にもかかわらず、骨量減少が改善しない若年者に対しても、骨量の増加を図るためHRT、ビスホスホネート製剤による薬物療法を考慮する。

生活指導の実際

骨密度を高く保つこと、また正常な女性ホルモン分泌を維持するためには、適切な食生活や適正な体重の維持、および骨形成を刺激する運動やストレス管理が重要なことはいうまでもない。

骨粗鬆症による骨折患者には、栄養摂取不足のものが多く、カルシウムやタンパク質の不足、低体重が観察される。一方、タンパク質、カル

表1 骨粗鬆症のリスクファクター

解決しえないもの	加齢 性（女性） 人種（白人＞黄色人種・黒人） 家族歴 遅い初経 早期閉経 過去の骨折
	カルシウム不足 ビタミンD不足 ビタミンK不足 リンの過剰摂取 食塩の過剰摂取
解決しうるもの	極端な食事制限（ダイエット） 運動不足 日照不足 喫煙 過度の飲酒 多量のコーヒー摂取

表2 骨粗鬆症予防のための食生活の工夫

- ・1日3度の食事を欠かさない
高齢者は、カルシウムが不足しているばかりでなく、低栄養状態のものが多い。適正体重を維持することは、高齢者の骨密度維持には不可欠。食事を3食きちんととらなければ、必要栄養素を充足することは、かなりの困難となる
- ・無謀なダイエットをしない
やせすぎると骨量も低下する
- ・牛乳・チーズ・ヨーグルト・豆腐のなかから1日2品は食べる
800mg/日以上のカルシウムをとるためには、これらの食品は欠かせない
- ・スキムミルクの利用
スキムミルクは効率よくカルシウムを摂取できる食品で、これをいろいろな料理に加えることで、カルシウム摂取量を増加することができる（例：がんもどきと大根の煮物、つみれ汁、茶わん蒸しなど）
- ・ハウレンソウより小松菜やチンゲン菜を
小松菜にはハウレンソウの5倍のカルシウムが含まれており、カルシウムの吸収が邪魔されにくい
- ・酢で魚などの骨を柔らかく
魚などの骨は、酢で調理すると柔らかくなり、食べやすい。また吸収率がよくなる（例：南蛮漬、マリネ）
- ・ふりかけに工夫を
ごはんには小魚、海草、ゴマなどを用いたふりかけなどがすすめられる。ただし市販のものには塩分過多のものが多いので注意
- ・間食に乳製品を
おやつ代わりに、チーズやヨーグルトをとるとよい。カルシウム吸収率は牛乳より高いといわれる（例：抹茶かん、コーヒームース）
- ・飲み物はお茶や清涼飲料水から牛乳や豆乳に
朝食に1品、寝る前にホットミルクを1杯など牛乳を飲むことをすすめる。牛乳嫌いの人には、紅茶やコーヒー、抹茶などに牛乳を加えるようにし、慣れていくことが大切
- ・酒のさかな
おつまみにチーズを食べると、カルシウムだけでなく胃の粘膜を保護し、お酒から胃を守るができる
- ・コレステロールの心配な人
肥満や高脂血症が心配な場合は、低脂肪または無脂肪乳に代えるか、あるいは豆腐などの大豆製品、海草、小魚がすすめられる
- ・糖尿病の人
牛乳、乳製品を間食として加えるのではなく、朝、昼、晩の食事のなかに食材として加え、トータルのカロリーを増やさぬような献立や調理による工夫が必要

シウムなどの栄養状態を改善することにより、身体活動が増え筋肉量が維持され、骨折が早く回復することも報告されている。

1. 食生活の改善 (表 2)

(1) 欠食

欠食は、骨密度を高くするため必要な栄養素の充足を困難にし、各種栄養素不足、低体重へと導く可能性が高い⁴⁾。適正体重の維持は骨密度維持に不可欠である。

(2) ダイエット

無理なダイエットは女性ホルモン分泌を低下させ、カルシウム吸収、骨形成を低下させ、結果、骨密度低下を引き起こす可能性がある。

(3) カルシウム

骨密度の増加にはカルシウムの充足は不可欠である。日本人の中高齢者においては、800mg/日以上のカ

ルシウム摂取でようやくカルシウムバランスがマイ

ナスにならないことが示されている。このことから骨密度を上昇させるには少なくとも800mg/日以上のカ

(4) 飲酒

アルコール中毒者には骨粗鬆症が多い。しかしアルコールを少量摂取する人は骨量が高いという報告もあり、適量ならば問題とならない。

(5) 喫煙

喫煙者では脊椎の圧迫骨折の頻度が高い。喫煙は、エストロゲンの分泌を悪化させ、尿中へのカルシウムの排泄も促進させるため、こうしたことが骨量減少に影響を及ぼしているものと思われる。

2. 積極的な運動

(1) 運動の種類

適当な物理的刺激が加わることにより骨の形成は刺

表 3 骨を強くする食品とカルシウム量

種類	食品名	1回目分量 (g)	カルシウム量 (mg)	100g中の含有量 (mg)	アドバイス
牛乳・乳製品	スキムミルク	20 (大さじ2杯半)	220	1100	体に最も吸収されやすいのは牛乳・乳製品に含まれるカルシウム。牛乳が苦手、という人は料理に入れるなどの工夫を
	牛乳	200 (カップ1杯)	200	100	
	パルメザンチーズ	10 (大さじ1杯半)	130	1300	
	アイスクリーム	80 (カップ1個)	112	140	
	ヨーグルト (プレーン)	100 (半カップ)	110	110	
大豆・豆製品	豆腐 (木綿)	150 (半丁)	180	120	大豆や豆製品は良質のタンパク質だけでなく、フラボノイドも豊富に含まれた栄養価の高い食品。なかでも豆腐は料理に変化をつけやすいので、いろいろ工夫して積極的な摂取を
	厚揚げ	50 (半個)	120	240	
	凍り豆腐	20	118	590	
	おから	50	50	100	
	大豆 (乾燥)	20	48	240	
	糸引き納豆	50	45	90	
小魚・海藻	わかさぎ	60	450	750	できるだけ骨ごと食べられる調理法を考える。酢で料理すると柔らかく吸収もよくなる。また海草類も重要なカルシウム源であり、ほかの素材とバランスよく組み合わせで食生活に変化を
	いわし九干し	20	280	1400	
	桜えび	10 (大さじ3杯)	200	2000	
	ひじき (乾燥)	10	140	1400	
	しらす干し	20	106	530	
野菜	小松菜	80	232	290	野菜はビタミン類や食物繊維、フラボノイドが豊富。体内での吸収率はあまりよくないので、毎日十分な摂取を
	チンゲン菜	80	104	130	
	春菊	80	72	90	
	大根 (葉)	30	63	210	
	切り干し大根	10	47	470	
	ホウレンソウ	80	44	55	

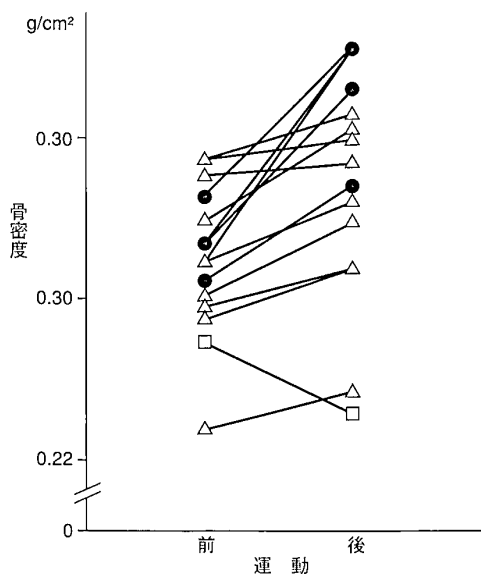
激される。積極的に骨密度を増やすには、ジャンプなどに代表される衝撃の強い運動や体重の上下動の大きい動き、筋力トレーニング、またテニスやバレーボールのように、ゴー・ストップの多いスポーツなどが効果的と考えられる⁵⁾。

すでに骨密度がかなり低下している場合は、負荷の軽いウォーキングなどの運動を継続することにより、筋力の増強などが期待できるため、骨密度にもプラスになると考えられる。

表4 カルシウム吸収を増減させる因子

カルシウム吸収を増加させる因子	代謝の活性時(成長, 妊娠, 授乳, 運動) 1.25ビタミンDの増加 胃腸内の酸性基質 乳糖(乳糖分解酵素が正常の場合) 食事と一緒に消化
カルシウム吸収を減少させる因子	ビタミン欠乏 シュウ酸(ホウレンソウ, ビーナッツ) フィチン酸(穀類の外皮) 食物繊維 食事中の過剰なリン(Ca:PO ₄ 比が1:1~2:1が好ましい) 薬剤(グルココルチコイド, 抗癌薬など) 精神のおよび肉体的ストレス 加齢

図1 栄養および運動後の骨密度変化(文献3より)



(2) 日常生活での工夫

また日常生活の活動の積み重ねも、骨密度改善に寄与するであろう。買物や家事などでも意識して体を動かすようにする、車や自転車を使っていたところを、なるべく歩くようにする、エレベーター、エスカレーターを使わず階段を上るなど、日常生活で運動を継続することがすすめられる。

(3) 骨密度上昇効果

筆者らの研究においても、若年骨量減少者(18~25歳)に対し6ヵ月にわたり、食事からのカルシウム摂取量を200mg/日以上、また速歩運動を20分/日に増やすよう努力したところ、15人中14人の骨密度上昇が観察された(図1)³⁾。なお、上昇しなかった1人は羸瘦、月経不順の症状がみられた。

フォローアップの仕方

フォローアップの第一目的は、検診等によりスクリーニングされた骨量減少者をそのまま放置し、骨粗鬆症へと至らしめるのではなく、骨量減少の段階で、早く本人に自覚させることである。そして食事や運動、その他のライフスタイル改善により、また薬物療法などによって骨密度を上昇させ、骨粗鬆症を予防することである。

そのためには、まず骨量減少者が正確な骨密度を知り、次に低骨密度の原因を探り、そして明らかとなった低骨密度のリスクを改善していくという道筋が大切である。医療者としては、正確な情報を提供し、患者の動機づけや生活習慣の改善が持続できるようサポートすることが重要になる。

生活改善または薬物の効果を判定するため、3~6ヵ月後に再度来院するようすすめ、生活改善努力が継続されているかを確認し、再度骨量を測定する。骨密度の改善は患者の励みになる。そのためには精度のよい骨量測定装置が必要である。骨密度の改善をみるには、3ヵ月では期間が短いため、骨代謝マーカー測定もよい方法であろう。

文献

- 折茂 肇, 山本逸雄, 太田博明, 他: 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン. Osteoporosis Japan, 6: 43-48, 1998.

- 2) 骨粗鬆症財団監修：老人保健法による骨粗鬆症予防マニュアル，日本醫事新報社，東京，p21-37，2000.
- 3) 廣田孝子，廣田憲二：食事・ダイエットと微量元素，治療，75：151-160，1993.
- 4) Hirota T, Nara M, Manago K, et al：Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. Am J Clin Nutr, 55：1168-1173，1992.
- 5) 廣田孝子，中林朋子，藤木雅美，他：若年女性の骨密度に及ぼす影響因子－運動種目，期間，時期について－. Osteoporosis Japan, 3：116-118，1995.

〈執筆者連絡先〉 廣田憲二 〒550-0012 大阪市西区立売堀6-3-8 日生病院産婦人科

Information

ドナーカード「持ちたいと思わない」が4割以上 —臓器移植に関する世論調査

全国成人男女3000人（有効回収数2156人）を対象に実施された「臓器移植に関する世論調査」を総理府がまとめた。それによると、臓器提供意思表示カード（ドナーカード）の所持者は9.4%〔前回（1998年）調査2.6%〕で、そのうち常時携帯している人は4.0%にすぎなかった。

ドナーカードを持っていない人の42.3%が「持ちたいと思わない」と回答，前回調査を4ポイント近

く上回った。その理由として「臓器移植に抵抗がある」が36.9%とトップで，前回調査より8ポイント近く増えており，その他に「臓器移植についてよく知らない」14.1%，「カードの入手方法がわからなかった」13.8%などがあげられた。一方，ドナーカードを「持ちたいと思う」と回答したのは23.8%であった。

閉経前後の骨粗鬆症における 生活指導の実際とコ・メディカルの役割

小山嵩夫クリニック
江藤 亜矢子
◎えとう あやこ

小山嵩夫クリニック・院長
小山 嵩夫
◎こやま たかお

- 閉経前後からの骨粗鬆症には薬物治療のほかに食事、運動因子などの関与が大きい。
- 当クリニックでは更年期外来を訪れた患者に対し、これまで実際にどのような指導、治療を受けてきたかについて、聞き取り調査を行った。
- 閉経前、閉経後5年前後、閉経後10年以上の各群で、実際の状態と受けた説明、指導との間には解離が認められていた。
- 各施設ごとの診断のバラツキには測定法の選択も影響を及ぼしていると思われる。
- 患者自らが骨の健康を自覚し、それを維持するための正確な知識を身につけることが大切である。
- 臓器別から体全体をとらえた医療へとシフトしていく医療体制作りが、骨粗鬆症治療には重要であり、この領域での看護を中心としたコ・メディカルの果たす役割は大きい。

KEYWORDS

更年期外来
骨粗鬆症
看護の役割
コ・メディカルの
役割
生活指導

はじめに

骨量測定の普及や、閉経前後から骨粗鬆症が発症しやすくなることが知られるにつれ、薬物治療のほかに、日頃の食事、運動、生活リズム、身体状況などの骨への影響に関心が集まりつつある。医療としては診断と治療に重点がおかれがちであるが、骨粗鬆症においてはその予防、とくに骨量についての自覚と正確な知識、日常生活への配慮などが及ぼす影響は大きい。

指導としては、時間的な制約もあり、「無理のない

生活」、「バランスのとれた食事、運動」といった抽象的な言葉で行われがちであるが、実際的な指導が重要であり、この領域でコ・メディカルの果たす役割は大きいものが期待される。

更年期外来で、患者が骨粗鬆症をどのように診断され、それを理解しているか、実際的な指導はどこまで実施し、また実行可能であるのかなどについて、当クリニックでの試みとともに文献的な考察も行い、これからの可能性について言及した。

生活指導の実際

1. 患者はどのような指導, 治療を受けていたか

閉経前後より急激な骨量減少が始まることは知られつつあるが, 当科を訪れた更年期患者が, 実際どのような指導, 治療を受けていたか, 聞き取りにより調査を行った。閉経前 (49.0 ± 1.2歳), 閉経後5年前後 (54.5 ± 0.7歳), 閉経後10年以上 (67.4 ± 1.4歳) の3群に分け, 踵骨超音波, 腰椎正面DEXA (dual energy x-ray absorptiometry), 大腿骨頸部DEXAにより骨量測定を行った (表1)。

当科受診前に測定を行った他施設において, 骨量減少が認められた閉経前女性は, すべての人に, 「問題なし」, 「年齢相応」と説明されていたり, 後日, 結果用紙が自宅に送られてきたのみで, 骨粗鬆症を意識しているものはいなかった。

閉経後5年前後のグループにおいては, 14名中10名は「問題なし」といわれており, 骨量減少を指摘されたものは, 14名中3名のみであった。日本骨代謝学会「原発性骨粗鬆症の診断基準」に基づいて当科で診断したところ, 骨量減少は14名中5名, 最大骨量値より30%以上減少し骨粗鬆症と診断されたものは14名中4名であり, 正常は5名であった¹⁾。また, 他施設で骨量減少を指摘された3名のうち2名は, カルシウム摂取を心がけるようにいわれ, カルシウム剤を処方されていたが, 他12名は骨粗鬆症に対する問題意識もなく, カルシウム摂取についてもほとんど意識していなかった。

閉経後10年以上の群においては, 8名中7名が骨粗鬆症領域に入っており, 全員が骨量減少を指摘されていた。また, この時期に入ると, 骨粗鬆症を意識してか牛乳を毎日200ml飲んでいる人は, 8名中7名であった。しかし, 高齢で乳製品への嗜好が低いこともあってか²⁾, これ以上摂取しているものはいなかった。また, カルシウム摂取が必要にもかかわらず, 高脂血症治療薬などを投与されている内科の担当医からは, 「乳製品を控えるように」と脂質面の

みからみた指導を受けているものが目立った。

2. 患者を全人的にみる視点と自らの研鑽

最も大切なのは患者を全人的にみた医療であり, この場合は, 心臓血管系と骨折のリスクのどちらの比重が高いかを検討したうえで, 的確な診断, 治療がなされるべきである。現在のところ, 総コレステロール値が上昇するほど心臓血管系のリスクは高まる³⁾といわれており, 骨量では, 最大骨量値から30%減少が骨折閾値に相当する⁴⁾との報告が出されている。医療者はつねに新しい情報に触れ, そこから得られたことを日頃の診療に生かし, 患者個々に合わせた医療を提供していく自覚が大切だろう。

また, 各施設により診断にかなりのバラツキが認められた理由として, 測定法に大きな問題がある。現在, わが国で実施されている測定法には, ①胸椎, 腰椎単純X線像, ②第二中手骨骨量測定法 [MD (microdensitometry) 法, DIP (digital image processing) 法], ③QCT (quantitative computed tomography) 法, ④DEXA法, ⑤踵骨超音波法などがある。今回, アンケート調査した半数以上が, 当科受診前はMD法, DIP法によって測定した患者であった。

この測定法は日本で早くに取り入れられたが, どちらかといえば老人性骨粗鬆症の経過を観察するのに適しており, 海綿骨から先に減少してくる閉経前後の患者にとっては, 測定感度としてあまり優れているとはいえない⁵⁾。実際に臨床に従事している医療関係者の正確な知識と, 自らの研鑽が要求されている。

3. カルシウム摂取の必要性はどう認識されていたか 閉経前後から骨量が急激に減少するにつれ, この時

表1 生活指導を実施した患者の骨量 (小山嵩夫クリニック)

	閉経前 (N=5)	閉経後5年前後 (N=14)	閉経後10年以上 (N=8)
身長 (cm)	155.7 ± 1.8	153.7 ± 1.1	149.8 ± 2.7
体重 (kg)	50.8 ± 1.8	49.6 ± 0.7	45.3 ± 0.4
年齢 (歳)	49.0 ± 1.2	54.5 ± 0.7	67.4 ± 1.4
超音波 (踵)	85.2 ± 3.9	78.7 ± 2.2	68.6 ± 1.6
DEXA (腰椎)	97.8 ± 5.6	83.9 ± 3.6	70.2 ± 5.2
DEXA (大腿骨頸部)	87.4 ± 3.5	80.8 ± 3.8	67.6 ± 4.6

mean ± SE

骨量は最大骨量値を100とした数字

期でのカルシウム摂取量は、本邦で発表されている成人の1日の所要量600mgよりさらに多い、800～1000mgが目安とされている⁶⁾。実際、当科においてカルシウム摂取量を分析してみたが、3群ともに吸収率は別とし基準の800mgをクリアしているものは1人もいなかった。更年期女性において、牛乳、乳製品摂取は骨量との相関が高いといわれている²⁾が、その乳製品ですら、半数の女性が摂取する習慣をもっていなかった。また、全員が具体的なカルシウム量の説明を受けておらず、日頃食べている食品群にどのくらいのカルシウムが含まれているのか知らなかった。

マスメディアなどで、その言葉になじみは深くなったものの、自分の問題としての意識は希薄で、情報を生活に生かすまでには至っていないことが推察された。

症例紹介

図1は、当クリニックにおける症例である。踵骨、腰椎、大腿骨頸部で最大骨密度値より平均30～40%の減少が認められており、いつ骨折してもおかしくない状態で来院した。エストリオールによるホルモン補充療法、活性型ビタミンD剤などの投与がなされ、食事、運動などの生活スタイルの見直しを行った。

図1 生活指導と薬物治療が著効を示した1例
(小山嵩夫クリニック)

症 例：69歳、女性 身長134cm、体重36.4kg	
背 景：主婦、43歳閉経、分娩歴なし	
主 訴：腰痛、骨粗鬆症治療希望	
治 療	エストリオール 2mg/日
	活性型ビタミンD 0.25μg/日 ビタミンK 15mg/日 乳酸カルシウム 1.0g/日
腰 痛	非常に強い かなり強い 軽 減
気力・体力	非常に低下 ある程度回復 調子はよい
超音波(踵)	71 66 72
DEXA(腰椎)	58 61 62
DEXA(大腿骨頸部)	53 61 62
	1999年5月 1999年12月 2000年7月

骨量数値はおのおのの測定法で最大骨量を100とした数字

初回骨量測定時、カルシウム摂取状況は意識してはいたものの、1日にどのくらいのカルシウムを摂取するかまでは把握していなかった。患者とともに骨量測定の結果と合わせて生活スタイルの見直しを行った。

現在のカルシウム1日摂取量は、牛乳、乳製品、魚介類、小魚類を中心に概算で800mgを超えている。受診前は「とくに気を使わず、知識もなかったので食事に関してずさんだったが、最近は骨粗鬆症によいとされる食品が紹介されると、積極的に食事に取り入れ工夫を凝らすようになった」とのことであり、予防に対する意識、関心が高まったことがうかがえる。

運動に関しては柔軟体操1日15～20分と週2回1時間の歩きを取り入れ、つねに散歩や体操を心がけるようになった。運動量や、その強度、頻度などに今後検討の余地はあるが、本人の生活リズムも加味しながら骨の健康を守るということは、同時に患者のQOLを高めることにつながってくるともいえ、その重要性が示唆された。

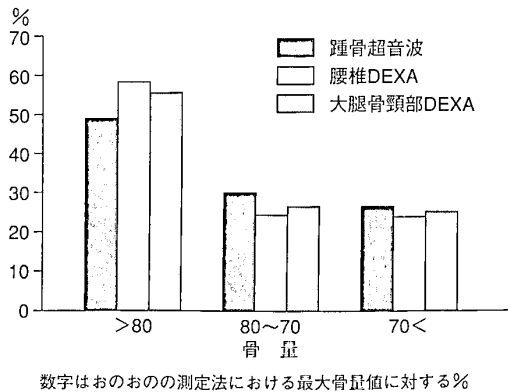
1999年12月～2000年7月までの約7ヵ月間の踵骨、腰椎、大腿骨頸部3ヵ所の骨量平均年間変化率は+2.9%であった。骨量増加に伴い、患者から「この調子で頑張ります」と笑顔がみられ、今後の継続意欲にもつながっている。この年代の女性の骨量は普通少しずつ減少していくものであり、骨量値に対する適切な薬物投与、食事、運動の介入が骨量の維持、増進に必要不可欠であることが示された。

コ・メディカルの役割

骨粗鬆症は5年、10年単位で、気長に行われていく予防的な医療であり、患者の強い意志と医療者との信頼関係が重要となってくる⁷⁾。実際、骨密度の低さに落胆するものは少なくないし、努力したのに骨量の増加が認められるず悩むものもいる。初回の患者には、この時期に見直しができ有意義であったこと、意識したときが始まりであり、これ以上減少しないようにすることが大切であることを伝え、無理のない食事、運動指導から始めている。努力したのに減少してしまった患者に対しては、どこに問題があったのかを一緒に考え、気づいたことをすぐに治療に取り入れている。

図2は、当クリニックにおける更年期初診患者387

図2 各測定法ごとの更年期外来初診患者骨量
(小山嵩夫クリニック) (文献8より)



例について、おのおのの測定法ごとに、最大骨量値と比べ80%以上(正常)、70~80%(骨量減少)、70%未満(骨粗鬆症)の3群に分けた場合の分析結果である⁸⁾。踵骨超音波法では80%未満が51%、腰椎DEXA法では43%、大腿骨頸部DEXA法では47%の割合で骨量減少が認められた。

この事実からも更年期外来での骨粗鬆症に対する取り組みの重要性が示されている。当クリニックは、骨量減少に対し、予防的な医療が中心であり、治療が軌道に乗ってからは原則として2~3ヵ月に1度の来院という体制をとっている。骨量測定においては、その減少の程度にもよるが6ヵ月~1年のサイクルで測定を行っているため、治療努力については患者本人の自覚に任せられるところも大きい。また、定期的に骨量を数値で示し、これまでの効果および今後の治療方針と一緒に検討することは本人の再自覚につながり、良好な結果が得られている。

本邦では、以前に比べ骨量測定をする施設は増えたものの、その結果に対する適切な治療がなされるまでには至っていない。そのため、患者は骨折をしてはじめて骨粗鬆症であることを認識し、整形外科にかかることが従来の医療であった。しかし、骨量と女性ホルモンとの関係が明らかになるにつれ、閉経前後からの骨の見直しが重要視されてきた現在、治療から予防へとシフトしていく医療体制作りが望まれる。また、現

在の健康保険制度による診療体制では、担当医が患者に接する時間は非常に短く、患者が疾患に対する理解もないまま薬のみ服用しているケースも多く見受けられる。コ・メディカルはそれらの治療に意義づけをし、患者がしっかりと自覚をもち、より効果的な医療が行えるようにと、その役割が期待されている⁹⁾。

おわりに

骨粗鬆症治療において、医療者に求められることは、①的確な診断と治療、②個々の患者に合わせた指導、③継続的な支援であり、一方、患者に求められることは、①骨への自覚、②正確な知識、③日頃の生活への反映、である。

患者と、直接接することの多い看護職を中心としたコ・メディカルスタッフは、おのおのが疾患、医療に関心をもつことが大切であり、治療に対し医師の指示内容のみを行うだけでなく、医師では実施しえないような分野、たとえば生活リズムの分析、日常生活習慣の指導など独自の領域での活躍がこれからは必要であろう。

文献

- 1) 水口弘司：中高年女性の健康管理—中高年女性と骨粗鬆症。産婦人科治療(増刊)、76：271-276, 1998.
- 2) 廣田孝子、廣田憲二：カルシウムなどの栄養摂取。Modern Physician, 20：151-154, 2000.
- 3) Stampfer MJ, et al：Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease；ten year follow-up from the Nurses Health Study. N Engl J Med, 325：756-762, 1991.
- 4) 山本逸雄：骨粗鬆症。カルシウム—その基礎・臨床・栄養。社団法人全国牛乳普及協会、東京、p168-173, 1999.
- 5) 福永仁夫：骨粗鬆症Q & A。老人保健法による骨粗鬆症予防マニュアル、骨粗鬆症財団、東京、p117-119, 2000.
- 6) 中村丁次：更年期婦人に対する栄養指導の実際。日本更年期医学会雑誌, 17：160-163, 1999.
- 7) Felson DT, et al：The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly woman. N Engl J Med. 329：1141-1146, 1993.
- 8) 小山嵩夫：更年期外来の骨量測定の実際。新医療, 26：89-91, 1999.
- 9) 小山嵩夫：更年期をどのようにとらえるか—コメディカルの立場から—。母性衛生, 38：学7-学14, 1997.

妊娠・産褥期の骨量の推移と生活指導の実際

東京都立大塚病院看護科・婦長
河端 恵美子
◎かわばた えみこ

- 妊娠中の骨量は、有意な変化を認めないものが多い。
- 分娩後 6 ヶ月以内では骨量減少を認めることが多いが、健康管理が適切になされていれば 1 年前後で正常に戻る。
- 6 ヶ月以上の長期授乳は骨量減少をきたすことがある。
- 産褥期の骨量回復は授乳期間、無月経期間、カルシウム摂取量、年齢、合併症の有無、生活習慣などの影響を受ける。
- 産褥早期の骨量測定を、産後検診として位置づけることが望ましい。
- 骨量への自覚、食事、運動などへの関心は、薬物治療の領域を超えたものであり、コ・メディカルの果たす役割が期待されている。

KEY WORDS

妊娠・産褥期骨量
骨量減少
長期授乳
産褥期
コ・メディカルの役割
生活指導

はじめに

骨粗鬆症が閉経期以後の問題のみでなく、女性の性成熟期における生活習慣、食習慣、また、妊娠・分娩・産褥期とも関連していることが明らかになってきた。女性の生涯を思春期、性成熟期、更年期、老人期と分けて考えるのではなく、一生を通じた健康教育を、すべての医療従事者が協力し、進めていくことが重要である¹⁾。

今回、コ・メディカルの立場から、妊娠・産褥期の骨量推移と生活指導の実際について検討した。

妊娠・産褥期の骨量の推移

妊娠中は母体から胎児へ、妊娠全期間を通じて約 30g のカルシウムが移行し、産褥期は授乳により 1 日 220mg のカルシウムが母体から喪失する。また、妊娠、分娩、産褥は、骨量に大きな影響を与える卵胞ホルモン（エストロゲン）の変動をきたすため、妊娠中、産褥期における骨量についての調査研究が進められている。

1. 妊娠中の骨量の推移

妊娠中の骨量測定については、胎児への影響もあり報告例は少ない。古謝らの報告によれば、妊産婦 15 名に DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法で非利き腕橈骨の測定を行った結果、妊娠中の骨量は

図1 授乳状態が月経再来に及ぼす影響 (文献6より)

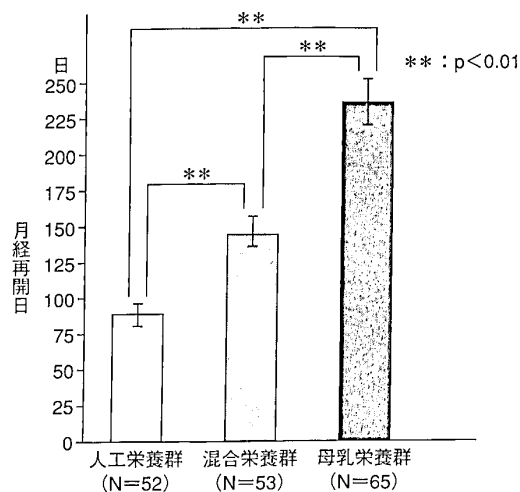
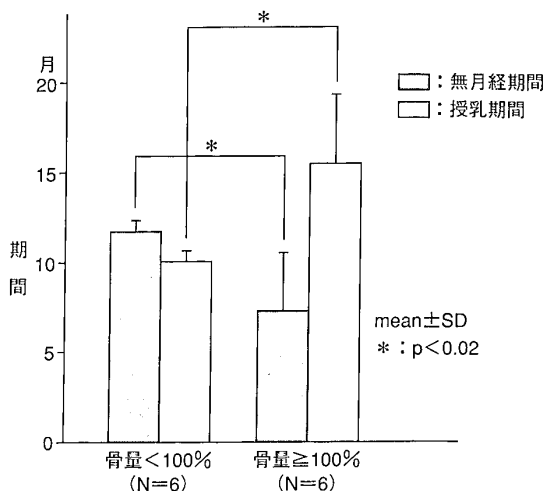


図2 骨量測定者の授乳期間と無月経期間の比較 (文献5より)



ほとんど変化がなかったと報告している²⁾。また、ほかにも有意な変化を認めないというものが多いが、統一的な見解はない³⁾。

2. 産褥期の骨量の推移

産褥期の骨量は、母乳からのカルシウム喪失と卵巣機能回復遅延が原因で、減少をきたす場合が多い。Wardlawらは授乳期間が6ヵ月以上に及べば、平均10.7ヵ月間の長期授乳で橈骨遠位端骨量は、平均2.8ヵ月間の短期授乳婦骨量に比べ有意に低値を示したと報告している⁴⁾。また、古謝らは、産後2年間の調査で産褥6ヵ月で3.5%骨量減少し、1年後の骨量は、産褥5日目から8.28%の骨量減少を認めたとしている。さらに、骨量の回復では、産褥2年後でも産直後レベルまでの回復は認められず、5.43%の骨量減少の状態であったとしている²⁾。筆者の調査においても、分娩36ヵ月を経過しても、骨量減少が認められたものがいた⁵⁾。

母乳分泌と月経再開との関係では、母乳栄養比率が増加するほど、月経再開が遅延することが認められた(図1)⁶⁾。また、骨量減少は授乳期間が長期化することより無月経期間の長期化の影響を受けることが認められた(図2)⁵⁾。Sowersらは、長期授乳は骨量減少をきたすが、授乳期間や授乳期間中のカルシウム摂取量により骨量回復率が異なるとしている⁷⁾。

これらのことより産褥期の骨量回復率は、母乳分泌

量や授乳期間、月経再来までの期間、年齢、毎日のカルシウム摂取量、さらに骨量に影響を及ぼすような基礎疾患の有無や生活習慣などによっても影響を受けると考えられている。

日常生活指導の実際 (表1)

1. 産褥早期の骨量測定の必要性

一般の健康な女性が骨量を測定するため医療機関を訪れたり、健康診断で骨量を測定する機会は少ない。しかし、妊娠・分娩可能な性成熟期は骨量最大値の期間とも一致している。現在ではほとんどの妊産婦が施設分娩しており、分娩により施設を訪れた際に、産褥早期において骨量を測定することは、産後骨粗鬆症による骨折を防止し、母乳栄養を進めるうえでも必要である^{5,8)}。また、将来のQOLにおいても基礎となる時期であり、すべての褥婦に骨量測定がなされることが望ましい。

2. 規則正しい食習慣と栄養管理

産褥期は子育てに追われ、食事時間が不規則になったり、食事内容についても偏りがちである。そのため、食事指導を行う前に、食習慣、食事調査(24時間の思い出し方、食事記録法など)を行い、個々における栄養摂取状況、食事行動状況、食習慣などを評価する。問題点を明確にし、より効果的な食事指導を実施する

表1 骨量減少の要因と対応のポイント

	要 因	対 応
動機づけ	骨量減少について知らない	骨量測定を実施する
	運動不足・運動過剰	運動習慣をつける、激しすぎる運動は避ける
	食事摂取	どの食物にどのくらいのカルシウムが含まれているのか知ってもらう
生活習慣	低体重	過激なダイエットは避ける
	リンの過剰摂取	加工食品をとりすぎない
	嗜好品	アルコール、たばこ、コーヒーなどの過剰摂取を避ける
	長期授乳	分娩後6ヵ月以上たったら離乳をする
内分泌系	分娩後の無月経	分娩後6ヵ月以上たったら卵巣の働きにも関心をもつ
精神面	育児不安、マタニティ・ブルーズ、産後うつ病	話を十分に聞く、家族の協力を得る、育児支援機関を紹介する
啓蒙	知識の不足	患者、医療従事者双方に、産褥期から分娩後数年間の健康管理は骨をはじめとして生涯にわたるQOLに大きな意味をもつことを知ってもらう

ことが大切である。

(1) カルシウム摂取について

骨粗鬆症の発症頻度はカルシウム摂取量と逆相関関係にあることは知られているが、カルシウムは、骨の主成分の一つであり、毎日の食事からの摂取が必要である。カルシウム所要量は成人女性では600mg/日、妊産婦900mg/日、授乳婦1100mg/日である。

しかし、日本人平均でみたカルシウム摂取量は、エネルギーおよび他の栄養素が十分に摂取されているのに比較し、必要量の95%しか摂取されていない。また、とくに女性では15歳から40歳代までの年齢層でカルシウムの摂取が不足している⁹⁾。この時期は骨量の上昇期や最大骨量維持期であり、妊娠・出産・授乳などによりカルシウムが必要とされるにもかかわらず、カルシウムの摂取不足が指摘されているのである。これらを認識し、より具体的な食事指導を行うことが必要である。

産褥早期の骨量測定値をもとに、骨量減少のある褥婦では、毎日の食事内容をチェックし、カルシウム吸収効率のよい乳製品、カルシウム量の多い小魚類、豆・豆製品、緑黄色野菜などを3回の食事の際必ず摂取するよう指導する。

(2) ビタミンD、ビタミンKについて

ビタミンDは、妊娠中は胎盤で大量に独立して産生され、カルシウム代謝の中心物質として機能している。また、食事からの摂取や日光にあたりること

とで皮膚で合成され、活性型ビタミンDとして腸管上部でのカルシウム吸収に関与している。食事からの摂取では、ビタミンDは魚類やキノコ類に多く含まれる。

ビタミンKは、骨機能維持のため重要な役割を果たしており、ビタミンK₁は主に緑黄色野菜に多く含まれ、ビタミンK₂は納豆等の発酵食品に多く含まれる。

以上これらの栄養素を多く含む食品も、カルシウムと同様に摂取するよう指導する。

3. 喫煙・アルコールなどの生活習慣について

妊娠中の喫煙は胎児の成長や分娩のみならず、新生児期以降の児の成長や精神的な発達にも影響し、授乳期においてはプロラクチンを抑制し母乳分泌を減少させる。また、ニコチンには、腸管カルシウム吸収を障害し尿中排泄を促進させる作用があり、卵巣にも作用しエストロゲン代謝にも影響するといわれており、骨への悪影響は明らかである。

このことから、禁煙指導は重要であるが、妊娠中・産褥期に根気よく進めていくことが大切である。

アルコールも喫煙と同様に母乳に分泌され(母親の飲酒量の約2%)、長期的なアルコール摂取は児の知性、精神面の発達に影響を及ぼすことが判明している。また、骨への影響では、アルコールの過剰摂取(1日15g以上)は骨量を減少させる。習慣性のあるアルコール飲酒者に対しては、飲酒量、飲酒期間などについ

て具体的な指導が必要である。

この時期の喫煙やアルコールなどに対する指導は、今後の生活習慣の改善にも影響を与える重要なものであり、十分に時間をかけて説明する必要がある。

4. 運動について

運動は筋肉を強化し骨を保護し、骨へのカルシウム利用率を高める効果がある。骨量減少を予防し、将来骨粗鬆症をきたさないために、最大骨量の維持期であるこの時期において、日常生活のなかで身体活動を高め、これを習慣化させることが重要である。

妊娠期間中の運動開始は胎盤が完成する15～16週から始め、水泳、エアロビクス、ジョギング、サイクリングなどの全身運動をすすめる。運動を始める前には、必ずメディカルチェックを受け、内容的には毎分の心拍数が135程度の運動を60分程度、週3回が適当とされている¹⁰⁾。

産褥期においては、ストレッチなどの産褥体操などから始め、産褥1ヵ月検診を終えてから子宮復古状況や産道の創傷治癒状態により、水泳、エアロビクス、ジョギング、サイクリングなどの全身運動を行う。産褥期の運動量は、妊娠期間中の運動量より20～30%程度増強させてもよいが、激しい運動は、卵巣機能の回復に影響するため注意するよう指導する。

5. 精神面への援助

妊娠・分娩・産褥期の内分泌変化は、精神面へも影響し、とくに産褥期においては、マタニティ・ブルー、産後うつ病、産後精神病などを発症しやすい。また、核家族においては母親1人に育児・家事の負担がかかり、育児不安、身体的疲労も重なり、この時期の母親の精神的ストレスは食欲不振を招き、栄養不足、卵巣機能の回復にも影響を与える。

このような状況下にあっては、十分に話を聞き、個々の心理的・社会的背景を理解したうえで、家族か

らの援助を得られる方法を考えたり、公的・私的育児支援機関への紹介などの援助を行うことが大切である。

おわりに

妊娠・産褥期における骨量代謝や骨量の変化については、今後さらに研究が進められ明らかにされる必要がある。また、女性の生涯にわたってQOLを考えるうえで、産褥早期の骨量測定が産後検診として位置づけられ、骨量減少者が適切な指導が受けられることが望まれる。

文献

- 1) 河端恵美子：更年期を考える－コメディカルの立場から－。クリニカ，25：26-30，1998。
- 2) 古謝将一郎，見島信子，野口慎一，他：妊娠・産褥婦人の骨量の推移－特に長期授乳の影響について－。THE BONE，8：97-104，1994。
- 3) 太田博明：妊娠と骨粗鬆症－妊娠，産褥を含めて－。CLINICAL CALCIUM，9：93-96，1999。
- 4) Wardlaw GM, et al：The effect of lactation on peak adult shaft and ultradistal forearm bone mass in women. Am J Clin Nutr, 44：283-286，1986。
- 5) 河端恵美子：分娩無月経期間が骨量に及ぼす影響について－授乳期間との関係－。日本更年期医学会雑誌，3：216-224，1994。
- 6) 河端恵美子：授乳期間の長期化と更年期指数について。産婦人科の世界，44：911-916，1992。
- 7) Sowers MF, et al：Changes in bone density with lactation. JAMA, 269：3130-3135，1993。
- 8) 山本智章，高橋栄明，谷澤龍彦，他：産後骨粗鬆症－骨塩定量および組織学的検討。整形外科，33別冊：43-45，1998。
- 9) 厚生省：国民栄養の現状。平成9年国民栄養調査，第一出版，東京，1996。
- 10) 伊藤博之：マタニティエクササイズの指導。女性のスポーツ医学（寺島芳輝，他編），中外医学社，東京，p114-122，1989。

〈執筆者連絡先〉河端恵美子 〒170-8476 東京都豊島区南大塚2-8-1 東京都立大塚病院看護科

新しい骨粗鬆症治療薬について

成人病診療研究所・所長
白木 正孝
○しらき まさたか

- 骨粗鬆症における現行の治療薬のなかで、腰椎骨密度を明らかに増加させるものは女性ホルモンとエチドロン酸製剤のみである。
- その他の薬剤は、統計的には確かに有効といえても、個々の患者で骨が増えたと実感しうるほどには、骨密度は増加しない。
- 一方、有効性の明らかな二製剤については、患者受容性の面で大きな問題があった。
- tibolone は骨密度増加作用は高く、女性ホルモン特有の性器出血の頻度は低い。今後の研究は心血管系副作用が現れないか否かを検討しなければならない。
- SERM は発癌の危険性はなく、骨に対しては良好な治療効果をもつが、更年期障害に対しては増悪因子となり、血栓傾向を助長する可能性もある。
- ビスホスホネート製剤は第三世代の開発が進行中であり、きわめて強い骨吸収抑制作用が確認されている。
- 臨床医は今後提供されるであろう薬物を利用しつつ、さらなる治療法の模索に努めなければならない。

KEY WORDS

骨粗鬆症
薬物治療
治療効果
患者受容性
tibolone
SERM
ビスホスホネート

はじめに —現在の骨粗鬆症治療がもつ問題点

骨粗鬆症治療の最終目標が骨折の予防であることは論をまたない。しかしこの最終目標にむけて、現在行っている治療が有効に働いているか否かを知ることは必ずしも容易ではない。第一の問題は評価方法の精度であり、第二の問題は薬効の強さである。

現行の薬剤のなかで、腰椎骨密度を認識できるほど増加させる薬剤は、女性ホルモン製剤とエチドロン酸製剤のみであり、その他の薬剤は、統計的には確かに有効といえても、個々の患者で骨が増えた、といいうるほどには骨密度は増加しない。このように考えてみると、骨粗鬆症治療の現場で最も多く使用されている薬剤ほど、治療効果の判定に苦むということがある。

女性ホルモン製剤やエチドロン酸製剤は比較的評価しやすい薬剤であるが、両薬剤ともに患者受容率が低く、コンプライアンスが低い薬剤として知られている。前者は発癌の問題や性器出血が忌避される原因になるし、後者は間歇療法が大きなネックになっている。つまり使用しやすい薬剤は臨床効果ははっきりせず、逆に臨床効果のはっきりした薬剤は使用方法に大きな制限があるのである。

このような事態は医師および患者の双方で治療意欲の減退を招き、多くの場合治療は継続されず、脱落例が多いことは周知の事実である。統計によれば、わが国には約1000万人の骨粗鬆症罹患患者がいると推定されているが、一方で治療されている骨粗鬆症患者は約100万～200万人といわれている。すなわち骨粗鬆症患者の捕捉率は10～20%にすぎない。このような現状を打破するための策は、臨床効果が高く安全な薬剤の開発である。

女性ホルモン製剤の限界と新薬の開発

図1は腰椎骨密度に対する現行の女性ホルモン製剤結合型エストロゲン（プレマリン）およびエストリオール（エストリール）の効果を示している。ここからも明らかなように健康保険でその使用が認められているエストリオールよりも結合型エストロゲンのほうが、はるかに効果が高いことがわかる。

しかし内科医としての臨床経験からいえば、効果の点を見ればエストリオールのほうがはるかに患者の受容率はよい。結合型エストロゲンはその生物効果が高いため子宮内膜の過剰増殖を起こしやすく、子宮体癌の発生¹⁾が懸念されるため、黄体ホルモンとの併用療法²⁾を余儀なくされる。しかし黄体ホルモンを併用した場合性器出血の頻度は高くなり、また乳癌発生の危険も高まるとされる。さらに黄体ホルモン独自の副作用も無視しえない。これらのことが結合型エストロゲンのコンプライアンス低下³⁾に寄与していることは疑いがない。

この点、エストリオールは副作用も少なく、性器出血の頻度もはるかに低い。しかし、図1でも明らかなようにエストリオールの骨密度に対する効果は、対照群との対比でいえば確かに存在するものの、個々の症

例ではっきりと効果が認識できるほどではない。

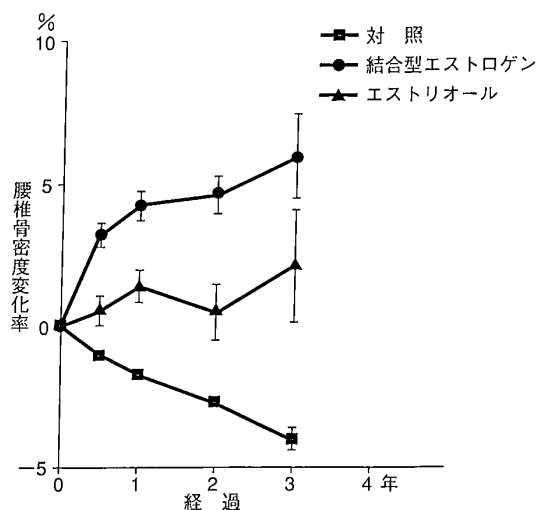
結合型エストロゲンのもつ欠点を何とか解消しようとしていくつかの試みは現在も続けられている。有望なものの一つは、女性ホルモンのもつ生物効果を分解し、骨作用と性器作用を分離してしまおうという考え方であり、いくつかの化合物が考察されている。それらのうち代表的な二つの化合物を紹介する。

1. tibolone

tiboloneは合成ステロイドであり、エストロゲン、プロゲステロゲン、またアンドロゲン受容体へ結合能をもつ。

この化合物がもつ多様な生物作用のうちどの作用を發揮するかは、組織により異なっており、たとえば血清脂質に対してはアンドロゲン様作用を示すため、HDL-コレステロールが低下する。また血管運動に関しては、エストロゲン様作用を示すためhot flushなどの更年期症状に対してこれを抑制する。子宮内膜に対しては増殖作用は少なく、したがって性器出血の頻度はエストロゲン・ゲスターゲン療法の半分以下となる。骨に対してはエストロゲン様作用を示すため閉経後の骨密度低下を抑制し⁴⁾、骨粗鬆症の骨密度を増加させる⁵⁾。骨密度増加効果は腰椎では7%近くになり、ホルモン補充療法の効果に匹敵する。女性ホルモンに特有の性器出血の頻度も低いのでコンプライアンスもよいとされる。

図1 腰椎骨密度に対する女性ホルモン製剤の効果



本薬剤は現在わが国で臨床第Ⅲ相試験が行われている。本薬剤の今後の問題としては心血管系の副作用（心筋梗塞の発生、深部静脈血栓の助長など）がどの程度発生するか、乳癌の発生を予防するか、骨折の発生を予防するかなどであり、とくに第一の問題点は解決しておかなければならない。

2. SERM

選択的女性ホルモン受容体モジュレーター（selective estrogen receptor modulator：SERM）とよばれるこの分類に属する代表的な化合物が tamoxifen methiodide と raloxifen hydrochloride である。

近年、エストロゲン受容体の機能や分類についての多くの知見が得られるにつれ、エストロゲンの多様な生物効果の発現に関しては実にさまざまな因子が関与していることが明らかとなった。エストロゲンの多様な作用への tamoxifen の関与についてはかなり解明されてきているが、raloxifen に関してはまだ不明の点も残されている。

エストロゲンの作用メカニズムのなかでも最も注目されているのは、エストロゲン受容体の構造内に存在する二つの転写促進部分である。第一のそれはN端側のドメイン（A/B domain）に存在し、AF-1とよばれる。第二のそれはエストロゲンが結合する部分

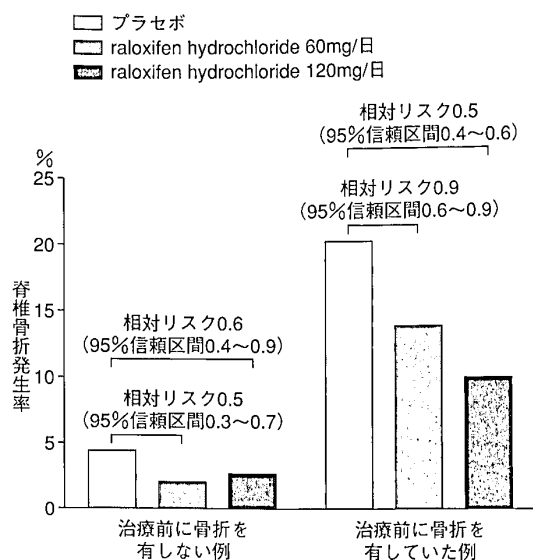
（ligand binding domain）に存在し、AF-2とよばれる。SERMはこの部分にエストロゲンと競合的に結合する。

エストロゲンの複雑な作用の一部は実はこのAF-1とAF-2の化合物の要求性に関わっていることが明らかになった。すなわち乳癌細胞ではエストロゲン作用の発現にAF-1とAF-2がともに必要であり、tamoxifenのように、AF-2の作用をブロックしてしまう化合物はこの細胞ではエストロゲンの拮抗薬として働く。一方その作用にAF-1しか要求しない細胞もあり、その場合、tamoxifenはエストロゲン作動薬として働く。したがって、tamoxifenはAF-1作動薬であり、AF-2拮抗薬であることになる。

AF-1依存性はtamoxifenではいなくても、もう一つのSERMであるraloxifenでは必ずしも明らかではない。すなわちtamoxifenもraloxifenもともに骨では作動薬として働き、骨密度は増加する。しかし子宮膜に対して前者が作動薬として働くのに対し、後者は拮抗薬として働く。このようにSERMの作用はいまだに十分解明されたとはいえない⁶⁾。

今後わが国でも使用されるであろうraloxifenは骨粗鬆症の骨密度を約3%程度増加させ、骨折の発生を有意に抑制することがMORE studyで確認されている（図2）⁷⁾。raloxifenは子宮に対しては拮抗薬として働くので、この研究においては子宮内膜肥厚や癌の発生はまったくみられなかったという。一方血管系に対しては静脈血栓の発生リスクを3倍に増加させ、hot flushは2倍に増加した。要約するとこの化合物はエストロゲン製剤のもつ発癌危険性がなく、骨に対しては良好な治療効果をもつが、更年期障害に対しては増悪因子となり、血栓傾向を助長するかもしれないのであるといえる。

図2 raloxifen hydrochlorideの骨折予防作用（N=6828）（文献7より）



ビスホスホネート製剤

わが国で初めて骨粗鬆症への適応を獲得したビスホスホネート製剤はエチドロン酸二ナトリウム（EHDP）であり、この薬剤の強力な骨吸収作用と骨密度増加作用は結合型エストロゲンのそれに匹敵するものであった。しかしこの薬物は同時に大量使用で骨石灰化の抑制作用ももち、その作用を回避するため、連続投与で

はなく間歇投与法がとられている。2週間服用, 10~12週間休薬という現在の使用方法は受診間隔が約3ヵ月あくため, これをよしとする患者もいる反面, 服薬コンプライアンスが低下するもとなっていた。

この点を回避するため, 骨吸収抑制作用と骨石灰化抑制作用の発現用量を大幅に垂離させた薬剤の開発が望まれた。そのような試みの結果現れてきたのが第三代ビスホスホネートとよばれる一群の製剤であり, 現在わが国ではアレンドロン酸ナトリウム水和物(本邦では悪性腫瘍に伴う高Ca血症を適応に1997年に承認), risedronate sodium hydrate, incadronate disodium, およびninedronic acid hydrateが骨粗鬆症の適応を求めて臨床試験を行っている。

これらの薬剤に共通な特性はEHDP(200mg/日)に比べ連続投与されても骨石灰化抑制作用を示すことなく, 強力な骨吸収抑制作用のみが発現することである。しかもその有効投与量はきわめて少なく10mg以下である。アレンドロン酸ナトリウムの骨吸収抑制効果は, 尿中デオキシピリジノリンの排泄量でみると治療前値の50%に低下し, この値は従来の薬物では達成できなかった抑制率である(図3)⁸⁾。骨密度増加率も6%程度と結合型エストロゲンに比べ遜色ない(図4)⁸⁾。海外の報告では骨折発生抑制効果も認められている⁹⁾。他のビスホスホネートについても使用量

さえ適正であれば, アレンドロン酸ナトリウムとほぼ同様の結果が得られるものと思われる。

この薬剤のもつ欠点としては, 骨吸収抑制作用があまりにも強力なため二次性副甲状腺機能亢進症を起すことと, 消化器症状が出現しやすいことがあげられる。しかしいずれも対処可能と考えられている。すなわち前者に対してはカルシウム補給を十分に行うか, または活性型ビタミンD₃製剤を併用することでほぼ解決しうる。ビスホスホネート製剤は食後の服用では吸収率がきわめて減弱するため空腹時の服用がなされるが, この服用のタイミングが胃腸障害を惹起するといわれる。そこで服用時に多少多めの水を飲用するとこの問題もほぼ解決しうる。

おわりに

骨粗鬆症治療はその評価方法である骨代謝マーカー, 骨密度測定, 骨折判定法などがほぼ出そろい, 現行の薬物の再評価が盛んに行われている。その過程で明らかになりつつあることは, 現行の市販薬の有効性が見出しにくいという点である。

本稿にあげた今後の薬物はその点きわめて明確な骨作用をもっている。しかしこれらの薬物で骨粗鬆症のような多因子病のすべてが解決されるとは思えない。

図3 アレンドロン酸ナトリウム水和物の骨吸収抑制作用(文献8より)

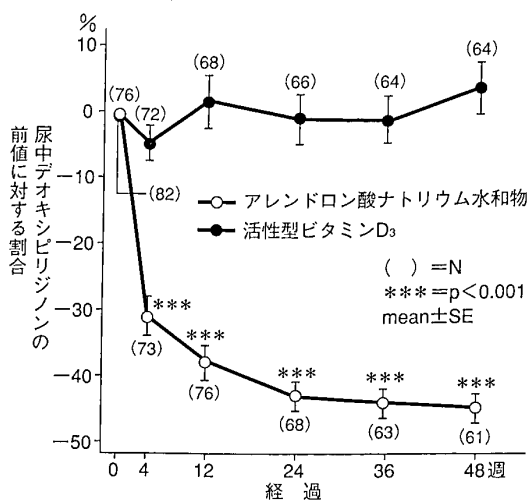
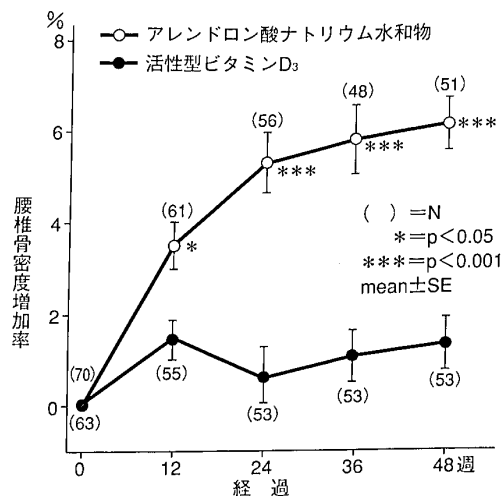


図4 アレンドロン酸ナトリウム水和物の腰椎骨密度増加作用(文献8より)



われわれは今後提供されるであろう薬物を利用しつつ、それらのもつ限界を見きわめ、さらなる治療方法を模索しなければならないであろう。

■文献

- 1) Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al : Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk ; a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 85 : 304-313, 1995.
- 2) Gambrell RD : Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas*, 8 : 159-168, 1986.
- 3) Ryan P, Harnison R, Blake GM, et al : Compliance with HRT after screening for postmenopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol*, 99 : 355-358, 1992.
- 4) Lippuner K, Haeggi W, Birkhaeuser MH, et al : Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and hydrogesterone. *J Bone Miner Res*, 12 : 806-812, 1997.
- 5) Studd J, Amala I, Kicovic PM, et al : A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol*, 92 : 574-599, 1998.
- 6) Kuiper GGJM, van den Bend G-JCM, van Leeuwen JPTM : Mechanism of action of estrogen and related compounds. *SERMs* (ed Agnusdei D, Compstou J), Martin Dunitz, London, p31-48, 2000.
- 7) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al : Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA*, 282 : 637-645, 1999.
- 8) Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, et al : The alendronate phase III osteoporosis treatment research group ; a double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 10 : 183-192, 1999.
- 9) Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al : Effect of oral arendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*, 333 : 1437-1443, 1995.

〈執筆者連絡先〉 白木正孝 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村明盛1609 成人病診療研究所

保険診療からみた 骨粗鬆症治療のポイント

昭和大学医学部産科婦人科学・講師

秋山 敏夫

◎あきやま としお

- 骨粗鬆症の診療には、社会保険の適正な運用法に対する知識が必要である。
- 単に骨粗鬆症という傷病名だけでできる検査は、初診時の血液一般検査、血液生化学検査、骨代謝ホルモンのCTとBAP、胸椎および腰椎のX線撮影、骨塩定量検査のみである。これ以外の検査は種々の制約がある。
- 薬剤による治療には、適応症の可否を念頭におかなければならない。
- 長期投薬は厚生大臣の定める内服薬および疾患に合致していれば処方できる。ただし、ビスホスホネート製剤は用法を遵守しなければならない。
- 自由診療は多くの問題点を抱えており、社会情勢も考慮する必要がある。

KEY WORDS

骨粗鬆症
保険診療
骨代謝マーカー
HRT
長期投与

はじめに

社会の高齢化が進むにつれ、更年期外来や中高年外来を訪れる女性が増加している。更年期外来が社会に認知されるにつれて、骨粗鬆症におけるホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) の普及や検査法の進歩とともに、その適応や問題点が指摘され、社会保険における適正な運用法の知識が必要となっている。

本稿では骨粗鬆症治療の際に知っておくべき保険診療のための知識について述べる。なお本文中の傷病

名・検査名の適応および保険点数はいずれも2000年10月1日現在のものである。

検査上の制約

骨粗鬆症の一般的な生化学的検査を表1¹⁾に示した。単に骨粗鬆症という傷病名だけでできる検査は、初診時の血液一般検査、血液生化学検査、骨代謝ホルモンのカルシトニン (CT)、骨アルカリフォスファターゼ (BAP)、胸椎および腰椎のX線撮影、骨塩定量検査のみである。これ以外の検査は保険医療費担当規則に則り、実施に際し種々の制約がある。

表1 骨粗鬆症の検査項目 (文献1を一部改変)

血液一般検査*1
血沈, CRP
血液生化学検査*1
総タンパク, A/G, GOT, GPT, LDH, Al-P, BUN, ク レアチニン, Na, K, Cl, Ca, Pなど
ホルモン測定
E ₂ , E ₁ , DHEA-S, DHEA
骨代謝ホルモン・骨代謝マーカー
PTH (副甲状腺ホルモン), 1,25(OH) ₂ D ₃ (活性型ビタミン D), CT (カルシトニン)*1, OC (オステオカルシン), ICTP (I型コラーゲンCテロペプチド), NTx (I型コ ラーゲン架橋N-テロペプチド), PICP (I型プロコラーゲ ンC端プロペプチド), D-Pyr (尿中デオキシピリジノリン), BAP (骨型アルカリフォスファターゼ)*1, Pyr (ピリノ ジン)*2
胸椎および腰椎のX線撮影*1
正面像および側面像
骨塩定量検査*1
MD (microdensitometry) 法
QCT (quantitative computed tomography) 法
SPA (single photon absorptiometry) 法
DPA (dual photon absorptiometry) 法
DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法
QUS (quantitative ultrasound) 法

*1: 骨粗鬆症のみの傷病名で初診時算定可能

*2: 保険点数に設定されていない検査

1. 「骨粗鬆症」のみで算定できないもの

各種のマーカーは以下に示すように、いずれも単に骨粗鬆症の傷病名のみでは算定できない。

(1) 活性型ビタミンD (1,25(OH)₂D₃) 精密測定

「慢性腎不全, 特発性副甲状腺機能低下症, 偽性副甲状腺機能低下症, ビタミンD依存症I型もしくは低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病の診断時またはそれらの疾患に対する活性型ビタミンD₃剤による治療中に測定した場合に算定できる」。

(2) オステオカルシン (OC) 精密測定

「続発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の決定および原発性または続発性の副甲状腺機能亢進症による上皮小体腺腫過形成手術後の治療効果判定に際して実施された場合のみ算定できる」。

(3) I型コラーゲンCテロペプチド (ICTP) 精密測定

「乳癌, 肺癌または前立腺癌であるとすでに確定診断がされた患者について骨転移の診断のために当該検査を行い, 当該検査の結果に基づいて計画的な治療管理を行った場合に限り, 悪性腫瘍特異物質治療管理料を算定する」。

(4) I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTx)

精密測定

「原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の決定または副甲状腺機能亢進症手術後の治療効果判定に際して実施された場合に算定する, ただしOCを併せて実施した場合はいずれか一方のみ算定する」。

(5) 尿中デオキシピリジノリン (D-Pyr) 精密測定

「原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の決定または副甲状腺機能亢進症手術後の治療効果判定に際して実施された場合に算定する, ただしOCまたはNTxを併せて実施した場合はいずれか一方のみ算定する」。

2. 算定に際し注意が必要なもの

D-PyrおよびNTxは1999年12月1日より「骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択時に1回に限り算定でき, その後6ヵ月以内の薬剤効果判定時に1回に限り算定できる。なお, 薬剤治療方針を変更したときは変更後6ヵ月以内に1回に限り算定できる。ただし, D-PyrとNTxを併せて実施した場合は, 主たるもののみ算定する」とされた。なお, 骨粗鬆症以外の検査時は410点で算定 (悪性腫瘍特異物質治療管理料では1項目450点, 2項目以上500点) できるが, 骨粗鬆症での検査は210点の算定となる。これらは, 骨粗鬆症の初診時に算定可能であるが, その後の薬剤治療がなければ査定対象となるので注意が必要である。

BAPは「アルカリフォスファターゼ・アイソザイム精密測定との併施では一方のみとなる」とされており, 副甲状腺ホルモン (PTH) をはじめとするホルモン測定も, 単に骨粗鬆症の傷病名では算定できない。またピリジノリン (Pyr) 測定は, 現在保険点数に設定されていない。

骨密度 (骨塩量) 検査は, 骨粗鬆症の診断およびその経過観察の際にのみ算定できる。通知に「この検査は4ヵ月に1回を限度とする」とされており, 頻回の検査は査定の対象になる。なお, 本検査を実施した場合は, 診療報酬明細書の摘要欄に前回の実施日を記載する。

骨塩定量検査は, 「DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法による腰椎撮影」360点と「MD (microdensitometry) 法, SEXA (single energy x-ray absorptiometry) 法等」140点, 「超音波法」80点の三種類からなる。「MD法, SEXA法等」には腰

椎以外のDEXA法, SPA (single photon absorptiometry) 法, DPA (dual photon absorptiometry) 法, DIP (digital image processing) 法, pQCT (peripheral quantitative computed tomography) 法による測定がある。

骨粗鬆症の保険治療

1. 適応症

外来における薬物療法は, ビタミンD剤アルファカルシトール (アルファロール, ワンアルファ), ビタミンK剤メナテトレノン (グラケー), ホルモン剤エストリオール (エストリール), 骨代謝改善薬イブリフラボン (オステン), ビスホスホネート製剤エチドロン酸二ナトリウム (ダイドロネル), カルシトニン製剤エルカトニン (エルシトニン), サケカルシトニン (サーモトニン, カルシトラン), カルシウム剤

L-アスパラギン酸カルシウム, リン酸水素カルシウム等が用いられる。

使用法は主治医の経験と患者の満足度, コンプライアンス等で決定されるが, 保険診療では適応症の可否を念頭におかなければならない。

表2にホルモン治療の問題点を示した。更年期障害や骨粗鬆症にはHRTがよく使用されるが, その適応症は表2のごとくである。エストロゲン剤ではエストリオールにのみ骨粗鬆症の適応があり, HRTとして最もよく使用される結合型エストロゲン (プレマリン) には骨粗鬆症の適応がない。一般にHRTは結合型エストロゲン0.625mgと酢酸メドロキシプロゲステロン (プロベラ, ヒスロン) 2.5mgの周期投与方法あるいは連続投与方法が用いられているが, 適応がなく保険では使用できない。

エストロゲンとアンドロゲンの合剤である吉草酸エストラジオール・エナント酸テストステロン・プロピ

表2 ホルモン剤の適応症

分類	一般名 (主な商品名)	適応症概要
タンパク同化ステロイド剤	メテノロン (プリモボラン)	骨粗鬆症, 著しい消耗状態 (慢性腎疾患, 外傷, 熱傷, 悪性腫瘍, 再生不良性貧血)
	スタノゾロール (ウインストロール)	骨粗鬆症, 下垂体性小人症, 著しい消耗状態 (慢性腎疾患, 外傷, 熱傷, 悪性腫瘍, 再生不良性貧血)
エストロゲン剤	結合型エストロゲン (プレマリン)	膣炎, 卵巣機能不全, 卵巣欠落症状, 更年期障害, 機能性子宮出血
	エストリオール (エストリール)	膣炎, 子宮頸管炎, 子宮腔部びらん, 更年期障害, 骨粗鬆症*1
	安息香酸酢酸エストリオール (ホーリンデポー)	膣炎, 子宮頸管炎, 子宮腔部びらん, 更年期障害
エストロゲン貼付剤	エストラジオール*2 (エストラダームTTS, エストラダームM, エストラーナ)	更年期障害, 卵巣欠落症状に伴う症状
プロゲステン剤	酢酸メドロキシプロゲステロン (プロベラ, ヒスロン)	無月経, 月経周期異常, 黄体機能不全, 機能性子宮出血, 切迫流早産
アンドロゲン剤	メチルテストステロン (テストノン, エナルモン)	男子性腺機能不全 (類宦官症), 造精機能障害による男子不妊症, 末期女性性器痛の疼痛緩和, 手術不能の乳癌
	エナント酸テストステロン (テストノンデポー, エナルモンデポー)	男子性腺機能不全 (類宦官症), 造精機能障害による男子不妊症, 腎性貧血, 再生不良性貧血, 骨髄線維症
	エストラジオール・テストステロン (ボセルモン)	更年期障害
エストロゲン+アンドロゲン剤	吉草酸エストラジオール・エナント酸テストステロン・プロピオン酸テストステロン (ボセルモンデポー)	更年期障害, 骨粗鬆症
	吉草酸エストラジオール・エナント酸テストステロン (プリモジアンデポー)	更年期障害, 骨粗鬆症, 卵巣欠落症状

*1:錠剤のみ

*2:骨粗鬆症治療中

オン酸テストステロン（ボセルモンデポー）には骨粗鬆症の適応があるが、エストラジオール・テストステロン（ボセルモン）にはない。またアンドロゲン剤メチルテストステロン（テストチノン、エナルモン）、エナント酸テストステロン（テストチノンデポー、エナルモンデポー）は骨粗鬆症には適応がなく、使用に際しては、添付文書の確認が必要となる。

エストロゲンの貼付剤も骨粗鬆症には適応がない。しかし現在治験中であり、近い将来適応となる可能性がある。

骨粗鬆症に用いられるカルシウム剤もすべてが適応とはなっておらず、L-アスパラギン酸カルシウムやリン酸水素カルシウムは使用しても差し支えないが、乳酸カルシウムは適応がない。

2. 長期投与（表3）

「厚生大臣の定める内服薬および疾患等（長期投与が可能な薬剤と疾患）」には骨粗鬆症が適応疾患となっており、30日投与が可能である。

1981年4月の診療報酬点数改定の際、慢性的経過をたどる特定の疾患に罹患している患者に対し、特定の内服薬を1回30日分を限度として投与することができる規定が設けられ、5月29日の厚生省告示第37号を経て、医薬品の長期投与が可能となった。しかし、適応は厳密であり、厚生大臣の定める内服薬は対応する疾患とセットでのみ処方が可能であった。たとえば、タンパク同化ステロイドのスタノゾロール（ウインストロール）は「下垂体性小人症」では30日投与が可能であるが、「骨粗鬆症」では14日投与が原則であった。

その後実際の臨床の間では、適応症が厚生大臣の定める疾患であるにもかかわらず、長期投与ができないのは不合理であるとの論点をもとに関係学会が厚生省と折衝した。そして厚生省は1996年3月29日の保険発第51号において、厚生大臣の定める内服薬と疾患が一致すれば、長期投与が可能であると告示した。さらに、支払基金等では『長期投与医薬品便覧』²⁾に記載されているものは適法との解釈を取り決め運用した。それによれば、「他に分類されない代謝性医薬品」のイブリフラボン（厚生大臣の定める内服薬とはなっていない）等も長期投与が可能であるとして運用していた。

2000年3月17日の厚生省告示第73号を経て、同年4月の診療報酬点数改定の際、これらの混乱を正す意味と疾患名をICD（国際疾病分類）-10に沿って分類することを目的に、内容を変更した。これによれば、左段の内服薬と右段の疾患の保険適応症が合致していれば、長期処方が可能となる³⁾。

ただしビスホスホネート製剤は「他に分類されない代謝性医薬品」に分類されているが、用法は「1日1回200mg食間（増減）。重症の場合には1日1回400mg食間。いずれの場合も、投与期間は2週間とする。再投与までの期間は10～12週間として、これを1クールとして周期的間歇投与を行う」となっており、骨粗鬆症では長期投与ができない。

なお、ICD-10では「骨粗鬆症」は「閉経期および

表3 長期投与が可能な厚生大臣の定める内服薬および疾患（文献3を一部改変）

1. 2000年3月31日までの分類（左右欄の対応が必要）	
厚生大臣の定める内服薬	厚生大臣の定める疾患
タンパク同化ステロイド剤	下垂体性小人症
ビタミンD剤	骨軟化症、くる病、骨粗鬆症、副甲状腺機能低下症（90日）、偽性副甲状腺機能低下症（90日）
ビタミンK剤	ビタミンK欠乏症、ビタミンK欠乏症による凝固因子欠乏症、骨粗鬆症
カルシウム剤	骨粗鬆症
卵胞ホルモンおよび黄体ホルモン剤	前立腺肥大症、卵巣除去後機能不全（90日）、その他の卵巣機能不全（90日）

2. 2000年4月1日以降の分類（左右欄で保険適応症が合致していれば長期投与可能）	
内服薬	疾患
タンパク同化ステロイド剤	下垂体性小人症、骨粗鬆症、くる病、成人骨軟化症、ビタミンK欠乏症、ビタミンK欠乏症による凝固因子欠乏症、前立腺肥大症、副甲状腺機能低下症（90日）、偽性副甲状腺機能低下症（90日）、無月経・過少月経および希発月経（90日）、閉経期およびその他の閉経周辺期障害（90日）
ビタミンD剤	骨粗鬆症、くる病、成人骨軟化症、ビタミンK欠乏症、ビタミンK欠乏症による凝固因子欠乏症、前立腺肥大症、副甲状腺機能低下症（90日）、偽性副甲状腺機能低下症（90日）、無月経・過少月経および希発月経（90日）、閉経期およびその他の閉経周辺期障害（90日）
ビタミンK剤	骨粗鬆症、くる病、成人骨軟化症、ビタミンK欠乏症、ビタミンK欠乏症による凝固因子欠乏症、前立腺肥大症、副甲状腺機能低下症（90日）、偽性副甲状腺機能低下症（90日）、無月経・過少月経および希発月経（90日）、閉経期およびその他の閉経周辺期障害（90日）
カルシウム剤	骨粗鬆症
卵胞ホルモンおよび黄体ホルモン剤	前立腺肥大症、卵巣除去後機能不全（90日）、その他の卵巣機能不全（90日）
男性ホルモン剤	前立腺肥大症、卵巣除去後機能不全（90日）、その他の卵巣機能不全（90日）
他に分類されない代謝性医薬品	骨粗鬆症、くる病、成人骨軟化症、ビタミンK欠乏症、ビタミンK欠乏症による凝固因子欠乏症、前立腺肥大症、副甲状腺機能低下症（90日）、偽性副甲状腺機能低下症（90日）、無月経・過少月経および希発月経（90日）、閉経期およびその他の閉経周辺期障害（90日）
.	.
.	.
.	.

その他の閉経周辺期障害」には含まれないとしており、90日投与の処方できない。

保険診療と自由診療

保険診療には種々の制約があり、その運用が制限される。また予防医学は保険診療にはなじまない。これらを考慮し、自由（自費）診療を導入する施設が、一部の大学病院や都市部の診療所に現れはじめています。ここでは、単に検査や投薬のみではなく、具体的な栄養学やスポーツ医学の観点から分析した食事指導、運動調査、エクササイズ指導、さらに、癌検診やカウンセリングも行え、患者が満足できる医療が行われる。薬剤の処方も自由に行え（ただしPL法では添付文書に沿った処方でない問題となる場合がある）、来院間隔も数ヶ月ごとですむため、患者側も診療者側も互いにメリットがある。

一方、保険医の責務として、「疾病に対する診療は原則として保険診療を行わなければならない」とされている。予防医学は自由診療であるので保険医が自費算定しても問題にはならないが、疾病治療を自費で行った場合、ときにより当局から保険医の資格辞退を申し渡されるといわれ、禍根を残すことにもなりかねない。

自由診療は予防医学に徹するか、診療のすべてを自由診療にするかは議論の予知があり一概に結論は下せ

ない。

おわりに

保険診療は健康保険法などに基づく、保険者と保険医療機関との間の公法上の契約である。これには各種法令と診療報酬点数表および厚生省の各種通知によって定められており、いわゆる医療行為のルールとされるものである。端的に言えば、保険診療は約束に従った契約診療であるといえる。

診療報酬点数はほぼ2年ごとに改定される。前述の長期投与のように時代とともに解釈が緩くなることもあれば、反対に厳しくなる場合も多い。『医科点数表の解釈』は保険診療にあたってのバイブルともいえる。過去の知識のみで診療を行うのではなく、最新の告示や通知を理解し、間違いのない請求業務も必要である。

今後、医療財源が破綻する場合は混合診療（保険と自費の混在が許される）が論議されるであろう。保険医は単に患者と医師との関係だけでなく、社会情勢の推移をも視野に入れ、保険診療にあたる必要がある。

文献

- 1) 秋山敏夫：更年期診療と医療保険制度。クリニカ，25：65-69，1998。
- 2) 長期投与医薬品便覧，薬業時報社，東京，p373-374，1999。
- 3) 厚生省保険局医療課監修：医科点数表の解釈，社会保険研究所，東京，p956-958，2000。

〈執筆者連絡先〉秋山敏夫 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8 昭和大学医学部産科婦人科学

投稿規定

○内容枚数

臨床に即した薬物治療に関する論文の投稿を受け付けます。
他誌既発表のもの、または投稿中のものは不可といたします。
原稿用紙（400字詰）10枚以内で、図表は2点につき原稿用紙1枚に換算します。

○書き方

楷書、横書き、口語体で、常用漢字、現代かな使いに従いお書き下さい。
用字・用語に関しては本誌の統一表記に準じて掲載いたします。

表書きには以下の項目を記入して下さい。

表題、著者名（共同執筆は合計3名まで）、ふりがな、所属、肩書
サマリー（内容の箇条書）300字程度、キーワード5～6語

略語は初出時に正式語を、欧文略語は初出時に正式語、日本語を併記して下さい。

ワープロソフトを用いフロッピーディスクで送付される場合は、必ずテキストデータの形式にし、念のため出力原稿も同封して下さい。

○図表

図表の説明は和文とし、図表中の欧文も原則として和訳して下さい。

本文の内容と図表の内容の重複は避け、本文中図表で表現可能なものはできるだけ、図表化して下さい。

写真は適正な露出でプリントされた白黒手札大紙焼とします。

グラフィックソフト等を用いて作成されたものも含め、図表はすべて編集部でトレースします。

○文献

文献は引用のみ、記載順序は出拠順とし、合計5点程度に収めて下さい。

著者名は3名までとし、それ以上は「他」[et al]として下さい。

雑誌の場合 [著者名：タイトル、誌名、巻：通巻頁-通巻頁、発行年.]

書籍の場合 [著者名：タイトル、書名（監修者、編者）、発行元、所在地、p頁-頁、発行年.]

著者名は [姓] [名] の順とし、著者名、文献名の省略ピリオド等は付さないで下さい。

文献名の省略表記は国際統一に準拠して下さい。

文献例

- 1) 馬場茂明：糖尿病治療の考え方。臨床と薬物治療，9：140-142，1989。
- 2) 太根節直：病型別薬物治療の実際—原発開放隅角緑内障。緑内障の薬物療法（東 郁郎編），ミクス，東京，p113-117，1990。
- 3) Corpier LC, Jones HP, Suki NW, et al：Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. JAMA, 260：239，1988。
- 4) Dobmeyer DJ, Stine RA, Leier CV, et al：The arrhythmogenic effects of caffeine in human being. N Engl J Med, 308：814-816，1983。
- 5) Rollo IM：Drugs used in the therapy of helminthiasis. Pharmacological Basis of Therapeutics (ed Goodman LS, Gilman A) 4th Ed, Macmillan, New York, p1067-1094, 1970。

○掲載の採否

掲載の採否については、当編集部が決定いたします。

結果は郵送でお知らせし、掲載に至らなかった場合は、その際に原稿をお返しいたします。

掲載の場合は、初校ゲラの段階で著者校正をお願いします。その際、加筆・訂正をお願いする場合があります。

掲載の際は掲載誌を1部贈呈します。また別刷は50部をご用意いたします。それ以上は実費を申し受けません。

原稿送付先 (書留)

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20
株式会社ミクス 『臨床と薬物治療』編集部
TEL 03-3294-7525 FAX 03-3294-8026

日本老年精神医学会専門医制度

本間 昭

- 日本老年精神医学会は1986年に誕生し、老年精神医学に関する分野の科学的研究の進歩発展を図ることを目的としている。
- 本学会の専門医制度の目的は、専門医を認定することにより、地域において痴呆を含む老年期の精神疾患が十分に認識されていない現状のなかで、保健・医療・福祉のネットワークを有効に機能させることにある。
- 専門医の資格を取得するには学会の定めたの七つの要件を満たすことが必要になる。2004年度末までは過渡的処置によって運営され、専門医認定試験は行われない。一定の様式に従った書類を提出し、認定委員会および理事会で認められたものになる。2000年3月末までに本学会の新入会員となった場合には過渡的処置が適応され、2005年3月末以降に申請が可能となる。

KEY WORDS

日本老年精神医学会
専門医
老年期痴呆
保健・医療・福祉の連携
地域医療

日本老年精神医学会の沿革

日本老年精神医学会は1986年に誕生した。この背景には、単に世界一という長寿のみではなく、老年期の生活の質が問われるという社会的背景があげられる。

第1回の老年精神医学研究会は川崎日航ホテルで開催された。第2回は1987年に大阪で西村健大阪大学医学部精神医学・教授（当時）を会長として、第3回は1988年に平井俊策群馬大学医学部神経内科・教授（当時）を会長として行われた。この第3回の会議から老年精神医学会と名称を変更し、1989年に三好功峰兵庫医科大学精神科神経科学・教授（当時）を会長として行われた第4回会議から現在の日本老年精神医学会となった。同年9月に第4回国際老年精神医学会（IPA）が、長谷川和夫聖マリアンナ医科大学神経精神科・教授（当時）を会長として東京で開催されている。以後、IPAとは密接な連携を保ち、現在は本学会の三好功峰理事と武田雅俊理事がIPAの理事として加わっており、2007年には第12回大会が日本で開催される。

1996年より本学会は日本学術会議の学術研究団体として登録された。初代理事長は長谷川和夫聖マリアンナ医科大学・教授（当時）、現在は西村健甲子園大学・教授であり、事務局は東京都老人総合研究所

©ほんま あきら（東京都老人総合研究所精神医学部門）

精神医学部門に設置されている。

日本老年精神医学会は、老年精神医学に関する分野の科学的研究の進歩発展を図ることを目的としており、2000年6月末現在で会員数は約2300人である。本学会では和文の準機関誌『老年精神医学雑誌』が月刊で、またニュースレターが年2回発行されている。今年度より英文機関誌が季刊で発行される。さらに、学会賞として「日本老年精神医学会特別奨励賞」と「奨励賞」が1993年より設けられた。また、今年度より本学会の公式ホームページ (<http://www.rounen.org>) が開設された (図1)。

今後、ますます顕著になることが予想される高齢化社会を背景として、介護保険の導入なども考えれば、学会の活動の意義は増大することは明らかである。学際的な活動を高めるための具体的な方策を、今後示す

ことができるかが最大の課題であろう。

専門医制度創設の背景

専門医制度の目的は、老年精神医学について優れた学識と高度の技能、および倫理観を備えた臨床医を養成し、わが国における高齢者医療の向上ならびに保健・福祉に貢献することである。つまり、老年精神医学領域のなかで、老年期の痴呆の臨床は大きな割合を占めるが、地域におけるニーズには十分に対応できていないことが現状であった。アルツハイマー型痴呆に代表される老年期の痴呆性疾患であっても、鑑別診断を含め早期診断が重要であることは明らかである。このようなことを考えれば、専門医制度の意義は明らかであろう。

筆者が地区医師会から講演の依頼を受けて、痴呆の早期診断の重要性について話をする機会がしばしばあるが、早期診断自体の重要性は理解されても、疑いのある患者の紹介先を具体的に示すことができないことが従来はしばしばあった。保健・福祉関連の講演会でも同様であった。地域における最初の診断のための機関として、専門医の役割を考えることができよう。介護保険における介護認定審査会での役割も期待できる。専門医制度創設の直接的なきっかけが介護保険であることを思えば当然であろう。いくつかの地域では、痴呆の有無をスクリーニングするための手段として痴呆性老人自立度判定基準が用いられているが、このような誤りを正すためにも専門医の活躍が期待される。

早期診断あるいは早期発見の意義についてはここでは詳述しないが、地域における早期診断が必ずしも十分ではない実例をいくつか示す。

若干古い調査結果であるが、1995年度に東京都全域で行われた65歳以上の高齢者を対象とした疫学調査¹⁾では、65歳以上の約149万人のなかから無作為抽出された5000人について調査が実施され、最終的には123人が痴呆と診断された。この123人のなかで、かかりつけ医によって痴呆と診断されていた割合は26.8%にすぎなかった。4人のうち3人については痴呆であるという認識がなされていなかった可能性がある。この割合を痴呆の重症度別にみると、軽度痴呆で18.5%、中等度痴呆で12.5%、高度以上の痴呆で

図1 日本老年精神医学会ホームページ

日本老年精神医学会
Japanese Psychogeriatric Society

緊急かつ最大の課題である痴呆の問題への対応をはじめ、老年精神医学に対する期待は、近年急速に大きくなっています。本学会は、この領域に関心の深い人々が集い、日頃の研究成果を発表し互いに情報を交換し合う目的で、1988年に日本老年精神医学研究会として発足し、1988年に日本老年精神医学会として改組され、現在に至っています。

専門医の検索 専門医の所在地、氏名、所属で検索できます

制度規則 制度内容についてはこちらをご覧ください

申請受付スケジュール 受付状況等について

申請書類等 必要書類をダウンロードできます

CONTENTS

- 高齢者の心の病と痴呆に関する専門医制度
- 学会案内
- 入会案内
- 学術集会・講演等の案内・報告
- 学会ニュース
- 機関誌

機関誌「老年精神医学雑誌」

最新号第11巻第1号 (2000年8月)

(写真をクリックすると、(株)ワールドラジニングのページへ移ります。)

<http://www.rounen.org>

46.7%であった。高度痴呆は、完全な失見当があり、日常生活では全面的な介助が必要な状態である。このような状態の高齢者であっても、2人に1人は痴呆と認識されていなかったことは注目に値しよう。痴呆の診断別では、アルツハイマー型痴呆では20.8%、血管性痴呆では56.8%であった。血管性痴呆に比べてアルツハイマー型痴呆で痴呆と診断されていた割合が低いことがわかる。当時、痴呆性高齢者の世話をしている家族の相談先としてかかりつけ医が二番目であったことを考慮すると、この数字のもつ意味がきわめて大きいといえる。

もう一つは、介護保険実施前に東京都の地区医師会の会員を対象に行われたアンケート調査結果²⁾である。回収率は50% (N = 56) と低いものであったが、「日常の診療で痴呆症状に注意している」と回答した医師の割合は73.2%、「家族から痴呆について相談を受けたことがある」という回答は69.6%と比較的高い割合であった。しかし、「診断等のために専門医療機関を紹介したことがある」という回答は19.6%、「保健所を利用したことがある」という医師の割合は19.6%に留まっており、決して満足できる状態ではないであろう。ちなみに、介護保険の施行を目前にしたこの時期で、主治医意見書の1項目である痴呆性老人自立度判定基準の認知度はわずかに32.1%であった。

三つ目の例をあげる。やはり介護保険の実施直前に痴呆の診断についてかかりつけ医と専門医の診断を直接比較した結果³⁾がある。健常者を含む36人について、痴呆の重症度の行動評価尺度であるNMスケールを用いて、かかりつけ医と専門医(4人)が独立して診断を行った。その結果、高度痴呆では両者に不一致例はなかったが、専門医によって軽度痴呆と診断された8人中、かかりつけ医は4人を健常、1人を中等度痴呆と診断していた。専門医によって境界と診断された8人では、かかりつけ医は3人を健常、3人を軽度痴呆、2人を中等度痴呆と診断し、診断が一致した例はなかった。8人の中等度痴呆では、かかりつけ医によって6人が同様に中等度痴呆と診断された。このように障害が軽度になるほど一致率が低くなることが示されている。

これらの結果から、痴呆の早期診断では、早期診断ができる立場にいるかかりつけ医が大きな鍵を握って

いることが容易に理解できる。しかし、痴呆の地域ケアに関する研究を専門とするオーストラリアの精神科医であるHenry Brodaty⁴⁾は『かかりつけ医に痴呆のスクリーニングを求めることは妥当か』と題した論文のなかで、さまざまなコストを考慮すると、「かかりつけ医に痴呆のスクリーニングを求めることは妥当ではない」と結論している。筆者もまったく同意見である。直接かかりつけ医に痴呆の診断を求めるのではなく、必要なときにいつでもコンサルトできる専門医と保健・福祉関係者を含めたネットワークの整備こそが重要であるはずである。東京都が実施している痴呆性高齢者総合ケア連携システムモデル事業のなかでも、痴呆性高齢者に関する相談体制が充実している地域では、有能な専門医が確保できている⁵⁾。逆にいえば、痴呆の早期発見を含めた相談事業が円滑に進められるためには、痴呆の臨床に習熟した専門医を欠かすことができないといえる。

このような状況のなかで、専門医に求められる役割は大きいのではないだろうか。むしろ、痴呆性高齢者だけが専門医の対象になるわけではない。アルコール中毒症などを含む他の精神障害者に対しても、地域で適切な対応がなされていない場合もあるかもしれない。いわゆる「よびよせ老人」の閉じこもりに対しても、保健・福祉関係者が介護保険に振り回され、有効な対策が十分とられていない地域もある。これらの高齢者は介護保険を申請しても非該当と判断されてしまうことも多い。専門医はすでに介護認定審査会委員などとして地域の保健・福祉・医療活動に参加されていると思われるが、さらに積極的な発言が望まれる。

専門医認定の要件

2000年度に創設された専門医制度における専門医の資格を取得するには、以下の七つの要件を満たすことが必要になる。

- ①日本国の医師免許証を有すること
- ②研修医期間を含め7年以上の臨床経験を有すること
- ③精神科・神経科・老人科・神経内科・心療内科・内科・リハビリテーション科・脳神経外科等の指定医ないし専門医、あるいはこれらに準じる資格を有していること

- ④老年精神医学の臨床に従事していること
- ⑤本規則により認定された施設において、細則に定める研修カリキュラムを修了していること
- ⑥申請時において、継続して5年以上本学会の会員であること
- ⑦認定委員会の専門医認定試験および審査に合格すること

ただし、2004年度末までは過渡的処置によって運営され、専門医認定試験は行われず。一定の様式に従った書類を提出し、認定委員会および理事会で認められたものになる。2000年3月末までに本学会の新入会員となった場合には、過渡的処置が適応され、2005年3月末以降に申請が可能となる。また、すでに上記の①～④と⑥を満たす者は随時申請が可能である。詳しくは先のホームページを参照されたい。認定は一定の手続きを経て5年ごとに更新される。

専門医に認定されても現時点では専門医にとって何のメリットもない。むしろ、地域からの相談や外来患者数の増加など、負担が増えるだけかもしれない。しかし、先に専門医制度を創設した背景で述べたように、専門医は地域のネットワークのなかで重要な役割を果たすことができることを強調したい。

文献

- 1) 東京都福祉局：平成7年度高齢者の生活実態及び健康に関する調査専門調査報告書，1995。
- 2) 本間 昭：老年精神医学－2000年を迎えて。老年精神医学雑誌，11：68-69，2000。
- 3) 東京都高齢者施策推進室：平成10年度東京都高齢者サービス体制整備検討委員会報告書中間まとめ，1999。
- 4) Brodaty H, et al：Screening for cognitive impairment in general practice；toward a consensus. Alz Dis Assoc Disord, 12：1-13, 1998。
- 5) 東京都高齢者施策推進室：東京都痴呆性高齢者総合ケア連携システム評価検討委員会報告書，2000。

〈執筆者連絡先〉 本間 昭 〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2 東京都老人総合研究所精神医学部門

臨床医による新薬の評価

●非ステロイド性抗炎症点眼薬

**ブロムフェナクナトリウム
水和物**

bromfenac sodium hydrate
2000年7月発売

ブロナック点眼液 (千寿製薬一武田薬品)
Bronuck



住友病院眼科・主任部長
原 吉幸
◎はら よしゆき

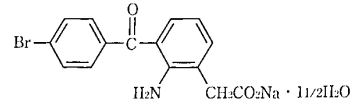
眼科領域における局所の抗炎症薬としては、副腎皮質ホルモン（ステロイド）薬が主流となっている。ステロイドの薬理効果は非常に優れており、日常眼科臨床での使用頻度は高い。しかし角膜潰瘍やステロイド緑内障などの副作用もまた多く報告されている。こういったステロイドの副作用を考慮し、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の点眼薬の需要も多い。現在NSAIDsの点眼薬はステロイド点眼薬に比べると種類が少なく、選択肢が限られている。

ブロムフェナクナトリウム水和物は、臨床現場からのニーズに応えるべく開発されたNSAIDsで、外眼部炎症から前眼部の術後炎症に対して幅広い適応効能を有する。

本剤の有効成分はブロムフェナクナトリウム水和物で、基本骨格のアムフェナクの4位に臭素（Br）を修飾することで抗炎症作用の増強と鎮痛作用の持続が図られている。この有効成分の文字の一部をとってブロナックと命名された。

本剤の作用機序は、炎症惹起に関わるアラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼ（COX）に対する阻害効果で、これはNSAIDsの代名詞でも

【構造式】



【効能・効果】

外眼部および前眼部の炎症性疾患の対症療法：眼瞼炎，結膜炎，強膜炎（上強膜炎を含む），術後炎症

【用法・用量】

通常，1回1～2滴，1日2回点眼する

【治験番号】

AHR-10282B

あるインドメタシンの約11倍にもあたる¹⁾。

●既存類似薬との比較

現在市販されているNSAIDs点眼薬は、プラノプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウムの3種類である。

プラノプロフェン（ニフラン）点眼薬は、外眼部および前眼部炎症に対する抗炎症薬で、現在最も汎用されているが、その効果は本剤よりも弱く、術後炎症や虹彩炎などのぶどう膜炎においては、フィブリンの発生を完全に阻止することはできない。

インドメタシン（インドメロール）点眼薬は、術後のフィブリン発生予防と手術中の散瞳維持効果を目的として使用されていたが、油性であるがゆえに術前点眼によって手術中に術野に油膜が残り、ときに手術の進行を妨げることもあった。この製品によって術後のフィブリン発生は著しく低下したが、現在使用されることはほとんどない。

ジクロフェナクナトリウム（ジクロード）点眼薬は、白内障手術後の前眼部炎症、とくにフィブリン発生防止を効能とするNSAIDsで、その抗炎症効果は優れている。ブロムフェナクナトリウム水和物と同じ基本骨格に二つの塩素（Cl）を修飾した構造式をもっている。術後のフィブリン発生で悩まされることはほとんどなくなった。薬理作用からは術後炎症のみならず外眼部炎症や虹彩炎などの前眼部のぶ

どう膜炎にも有効と思われるが、白内障術後炎症に対する効能しかとれていないため、使用範囲が限定される。

●使い方のコツ

ブロムフェナクナトリウム水和物の水性点眼薬は、濃度0.1%，性状は黄色澄明，物性はpH8.0～8.6，緩衝剤，安定化剤のほかに塩化ベンザルコニウムを保存剤として含んでいる。1回1～2滴，1日2回の点眼として用いる²⁾。

本剤による治療は原因疾患の治療ではなく，対症療法であることをまず頭に入れておく必要がある。したがって，感染症などによる眼炎症の場合は，抗生物質，抗菌薬の局所あるいは全身投与が治療の基本である。

眼炎症は，一旦アラキドン酸カスケードが動き始めると急激に炎症が増強し，また，遊離したアラキドン酸はCOXのもとで炎症反応を起こしてしまう。ステロイドのように細胞内に取り込まれて作用しアラキドン酸カスケードの遊離を抑制する薬剤では，炎症の初期または炎症が起こる前に十分に薬剤の投与を行う必要がある。それに対して本剤の場合はCOXに作用するので，遊離したアラキドン酸がCOXの存在下で起炎物質であるプロスタグランジンを産生するのを抑制する。したがって，炎症が惹起された後でも十分な効果が期待できるのが強みである³⁾。

●注意点

副作用は眼瞼炎や角膜びらん，角膜浮腫，角膜上皮剥離，結膜の充血などがあげられる。発生頻度は第Ⅱ相，第Ⅲ相試験での総症例423例中16例（3.78%）である。角膜障害発生についてはCOXに対する阻害作

用が角膜などの正常組織に対しても関与しているといわれているので，十分な注意が必要である²⁾。

また外国において，ブロムフェナクナトリウムの経口薬を1ヵ月以上内服した場合に，死亡例を含む重篤な肝障害の報告があるため，本剤の使用も1ヵ月以内とされている。

コメント

本剤は外眼部炎症，前眼部炎症および術後炎症などに対して優れた効果を発揮する薬剤である。残念なことに前部ぶどう膜炎に対する効能は承認されなかった。これは治験においてステロイドをコントロールとして比較を行ったために承認を得るだけの有意差がなかったためといわれている。他のNSAIDsとの比較では前部ぶどう膜炎に対しても遜色のない結果が出ているだけに，今後の効能の追加承認を期待したい³⁻⁵⁾。

文献

- 1) 清水晃幸，他：眼内レンズ挿入術後炎症に対するBromfenac Sodium点眼液の臨床効果－点眼回数の検討。あたらしい眼科，14：309-316，1997。
- 2) 増田寛次郎，他：眼内レンズ挿入術後炎症に対するbromfenac sodium点眼液の臨床効果－至適濃度検討。眼科臨床医報，91：745-750，1997。
- 3) 増田寛次郎，他：Bromfenac Sodium (AHR-10282B) 点眼液の術後炎症に対する効果－二重盲検比較試験法による検討。日本眼科紀要，48：560-569，1997。
- 4) 白井正彦，増田寛次郎：Bromfenac Sodium (AHR-10282B) 点眼液の前部ぶどう膜炎に対する効果。眼科臨床医報，91：739-744，1997。
- 5) 澤 充，他：外眼部炎症に対する0.1% Bromfenac Sodium点眼液の臨床効果－二重盲検比較試験法による検討。日本眼科紀要，48：717-724，1997。

〈執筆者連絡先〉原 吉幸 〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-20 住友病院眼科

つまるところ「バイナス」

アレルギー性鼻炎、特に鼻閉症状に。

「バイナス」誕生。

製品特性

- 1.アレルギー性鼻炎の適応をもつ初のトロンボキサンA₂受容体拮抗剤です。
- 2.アレルギー性鼻炎患者の鼻閉症状を改善します。
- 3.鼻粘膜過敏性を改善します。
- 4.鼻粘膜への好酸球の浸潤を抑制します。
- 5.臨床試験におけるアレルギー性鼻炎に対する有効率(「中等度改善」以上)は66.7%です。
- 6.副作用評価対象症例1,240例中86例(6.94%)、110件に自覚的副作用が認められました。

その主なものは腹痛、頭痛・頭重等でした。
臨床検査値では、評価例1,057例中63例(5.96%)に肝機能検査値の異常変動が認められ、主なものはGOT上昇、GPT上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇等でした。
(承認時までの調査)



トロンボキサンA₂受容体拮抗剤(アレルギー性鼻炎治療剤)

バイナス錠

●50mg ●75mg [ラマトロバン製剤] 薬価基準収載

指定医薬品、要指示医薬品 注意—医師等の処方せん—指示により使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

◎本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■**効能・効果** アレルギー性鼻炎

■**用法・用量** 通常、成人にはラマトロバンとして1回75mgを11月2回、朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与する。

■**用法・用量に関連する使用上の注意**

高齢者には既用量(100mg/日)から投与を開始するなど注意すること。〔高齢者への投与〕の項参照)

■**使用上の注意** 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕(2)月経期間中の患者〔出血を助長するおそれがある。〕(3)肝障害のある患者〔本剤は肝機能異常を起こすことがある。〕(4)高齢者〔高齢者への投与〕の項参照) 2.相互作用 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	投与・危険因子
抗血小板剤 サクロピジン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン等	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤と併用することにより作用が増強する可能性がある。
サリチル酸系製剤 アスピリン等	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討(in vitro)において、サリチル酸により本剤の非結合型分率が1.3~1.9倍上昇することがある。	本剤がサリチル酸と血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明

3.副作用 承認時までの調査では、1,240例中86例(6.94%)に副作用が認められ、発現件数は110件である。主な副作用

の発現件数(発現率)は腹痛15件(1.21%)、頭痛・頭重14件(1.13%)、眠気12件(0.97%)、発疹8件(0.65%)、嘔気8件(0.65%)、下痢7件(0.56%)等である。臨床検査値では、評価例1,057例中63例(5.96%)に肝機能検査値の異常変動が認められた。検査項目別の異常変動発現件数/検査回数(発現率)は、GOT上昇38件/1,041例(3.65%)、GPT上昇43件/1,042例(4.13%)、γ-GTP上昇35件/961例(3.64%)、ALP上昇19件/1,024例(1.86%)、LDH上昇17件/1,000例(1.70%)及びビリルビン上昇8件/1,005例(0.80%)である。

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒疹	
肝 臓 ^{注2)}	GOT上昇、GPT上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	
出血傾向 ^{注3)}	紫斑、プロトロンビン時間延長、APTT延長、尿潜血	歯肉出血、鼻出血、皮下出血、月経延長
腎 臓	BUN上昇	クレアニン上昇
循環器	動悸	浮腫
消化器	嘔気、下痢、腹痛、消化不良、食欲不振、便秘、口内炎	嘔吐
血 液	好酸球増多、白血球減少	赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少
精神神経系	眠気、頭痛・頭重、めまい	舌しびれ、手足のこばり
その他	味覚異常、倦怠感	鼻乾燥、関節痛、ほてり、胸部圧迫感、胸部異常感

注1)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注2)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4.高齢者への投与 高齢者には、既用量(100mg/日)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること

と、〔薬物動態スクリーニングによる検討結果より、高齢者(65歳以上)では本剤の血中濃度が非高齢者に比し高くなることが推定されている。また、国内で実施された臨床試験において、副作用は高齢者では192例中22例(11.46%)に、非高齢者では1,048例中64例(6.11%)に認められた。〕

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。〕(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。〕

6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

7.適用上の注意 薬剤交付時:P/P包装の薬剤はP/Pシートから取り出して服用するよう指導すること。〔P/Pシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8.その他の注意 変異原性については、培養細胞を用いた染色体異常試験の非代謝活性化法で陽性の結果が得られた。しかし、同試験の代謝活性化法で陰性であり、また別の培養細胞を用いた染色体異常試験及び他の変異原性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験、哺乳類の培養細胞を用いた前庭突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA試験)のいずれにおいても陰性であり、生体内で変異原性が発現する可能性は低い。

その他の使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。使用上の注意の改訂には十分ご注意ください。

資料請求先:学術情報
バイエル薬品株式会社
大阪市淀川区豊崎5-36-1 電話:06-7332-0571
http://www.bayer.co.jp/byl



2000年5月作成

This material was copied at the NLM and may be Subject US Copyright Laws

● トロンボキサンA₂ 受容体拮抗薬

ラマトロバン

ramatroban
2000年5月発売

バイナス錠
Baynas

(バイエル薬品)

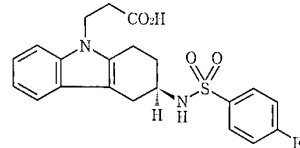


産業医科大学耳鼻咽喉科・助教授

吉田 雅文

◎よしだ まさあみ

【構造式】



【効能・効果】

アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

通常、成人にはラマトロバンとして150mg/日・分2、朝食後および夕食後（または就寝前）に経口投与する

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

高齢者には低用量（100mg/日）から投与を開始するなど注意すること

【治験番号】

BAY u 3405

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を三主徴とするI型アレルギーで、永続的な効果の期待できる治療法として特異的免疫（減感作）療法があるが、日常臨床では、薬物治療が簡便で効果の出現が早いことから頻繁に用いられている。通年性アレルギー性鼻炎に対する薬物治療では、症状の発現が季節型のように限定されないため、処方継続的、あるいは間歇的のいかに問わず長期間に及ぶことが少なくない。そのため、長期に投与しても高い安全性が確保でき、また効果が減弱することのない薬剤が望まれる。

ラマトロバンは、ドイツ・バイエル社で開発されたトロンボキサン (TX) A₂受容体拮抗薬であり、従来のアレルギー性鼻炎治療薬とは異なった新しい作用機序をもつ薬剤である。本剤は、モルモットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻粘膜の血管透過性亢進と鼻腔抵抗の上昇を抑制したことから、鼻閉に対する効果が期待された。本邦においては、鼻閉を伴う通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした4週間投与の第II相試験¹⁾が実施され、通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性と安全性が確認され、とく

に鼻閉に対して高い効果が認められた。続いて行われた24週間の長期投与試験においても²⁾、4週間投与と同様の安定した効果と安全性が確認されており、頑固な鼻閉を伴う通年性アレルギー性鼻炎の治療薬として期待される薬剤である。

● 既存類似薬との比較

現在使用されているアレルギー性鼻炎治療薬は、発症に重要な働きをするとされるケミカルメデイエータの拮抗薬や遊離抑制薬であり、その両方の効果を併せもつものもある。抗ヒスタミン薬は速効性に優れ、くしゃみや水様性鼻漏には有効性が高いが、鼻閉に対する効果は明確ではなく、副作用として眠気や口渇がみられる。これらの副作用を軽減した新世代の抗ヒスタミン薬では、他の薬剤との間に循環器系の相互作用が報告されている。また一般に、ケミカルメデイエータの遊離抑制作用のみを有する薬剤は速効性に乏しく、鼻閉への有効性も低い。

ラマトロバンは、TXA₂受容体拮抗作用という従来の治療薬とは異なった作用機序を有する薬剤であり、通年性アレルギー性鼻炎に対するテルフェナジンを対象とした二重盲検試験³⁾で、より優れた効果を示

し、とくに鼻閉症状の改善に高い効果を有するとされている。また、新たにアレルギー性鼻炎への適応が追加されたロイコトリエン (LT) 受容体拮抗薬のプラナルカスト水和物も同様に、鼻閉の改善率が高いとされている。

●使い方のコツ

本剤には50mgと75mgの錠剤があり、成人には150mg/日・分2、朝・夕食後に経口投与する。65歳以上の高齢者では血中濃度が高くなる傾向があるため、100mg/日の低用量から投与を開始することが推奨されている。小児や妊婦への安全性は確立されていないため、投与は避けるほうがよい。また、動物実験で母乳中への移行が確認されており、授乳中の女性への投与は避けることが望ましい。

ラマトロバンの特徴として、投与開始2週間後に比べて、4週間後の症状の改善率が顕著に上昇している点があげられる。したがって、本剤の効果をみきわめるためには、4週間の継続投与が必要といえる。このとき鼻閉等の症状が強く、QOLの低下が大きい症例には、寛解導入をよりすみやかに行うため、初期にステロイド噴霧剤との併用がより効果的である。

●注意点

承認時までの調査では、副作用は1240例中86例(6.9%)に出現し、臨床検査値の異常は、1057例中86例(8.1%)に認められている。副作用の症状としては、腹痛、嘔気、下痢などの消化器症状が多く、ついで頭痛・頭重感、眠気などである。臨床検査値では、そのほとんどが肝機能検査値の異常変動(63例、6.0%)で、自覚症状はなく、投与中止・終了により正常範囲に復したとされている。

また、報告された血液凝固系の検査値異常は1%以下で、いずれも軽度ではあるものの、本剤の作用機序から抗血小板薬、血栓溶解薬、抗凝血薬などの作用を

増強する可能性があり、これらとの併用は慎むべきと思われる。

コメント

従来の抗ヒスタミン作用を主とした経口アレルギー性鼻炎治療薬は、くしゃみと水様性鼻漏には有効であるものの、鼻閉に対する効果が難点とされてきた。ことに通年性アレルギー性鼻炎では、頑固な鼻閉を主として訴える患者が少なからず存在し、薬物治療に際しての問題点であった。これに対してTXA₂受容体拮抗薬であるラマトロバンは、鼻閉の改善率が高いことを特徴としている。また、2000年1月に効能が追加されたプラナルカスト水和物も同様に鼻閉の改善率が高く、これら両者は鼻閉を主症状とする症例での有用性が期待されている。

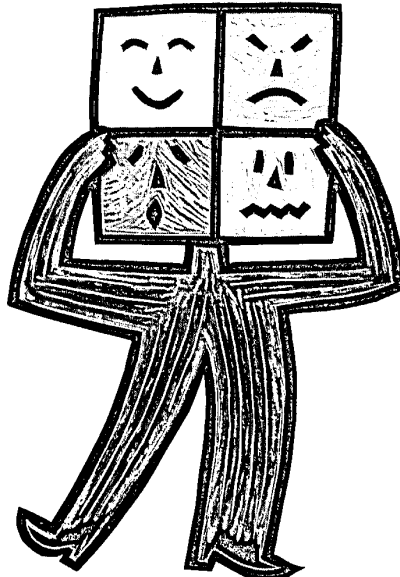
しかしながら、薬物治療はあくまで対症療法であり、通年性アレルギー性鼻炎では症状が続く限り服用を継続しなければならない。一方、より積極的な治療法である減感作療法は、治療に時間がかかりすぎるというコンプライアンスの低さから敬遠される傾向にあるが、治療効果が高く治癒に近い状態が長期間得られる手段であり、通年性アレルギー性鼻炎に対する治療法として見直されるべきと考える。

文献

- 1) 馬場駿吉, 海野徳二, 高坂知節, 他: 新規トロンボキサンA₂受容体拮抗薬ラマトロバン (BAY u 3405) の通年性鼻アレルギーに対する臨床的検討-用量設定後期第II相試験. 臨床医薬, 12: 2561-2591, 1996.
- 2) 石川 哮, 茂木五郎, 大山 勝, 他: 通年性鼻アレルギーに対するラマトロバン (BAY u 3405) の長期投与試験. 臨床医薬, 13: 183-204, 1997.
- 3) 馬場駿吉, 海野徳二, 高坂知節, 他: ラマトロバンの鼻アレルギー臨床第III相試験-テルフェナジンとの比較. 耳鼻咽喉科臨床, 補冊87: 1-32, 1996.

〈執筆者連絡先〉 吉田雅文 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 産業医科大学耳鼻咽喉科

院内ルールと 医師のマナー



B6判 2色刷 209頁
定価 本体1,900円(税別)

監修 日本医学教育学会名誉会長 聖路加国際病院理事 長

日野原 重明

「監修のことば」より

本書は、医学、医療の各方面において経験豊かな臨床家によって書かれた院内ルールと医師のマナーの本である。このマナーなしにはチーム医療の一員となることはできない。
以上の意味で、本書は若い医学生、研修医だけでなく、年配になった医師にも、反省の意味で一読に値する書と思ひ、これを出版した次第である。

第1部 提言・苦言 わたしの一言

- 若き医師に望むこと―しっかりと職業観、表現力、生死観の涵養を……朝日 俊彦
自信がついたときこそ少し謙虚になつてみよう……伊藤 澄信
すぐれた診療はプロの原点としてのマナーの上に成立する……井部 俊子
専門者としての自覚を持ち、凛として生きよ……太田 宗夫
コミュニケーションに時間と努力を！……岡安 大仁
医師の基本的態度と病歴のとり方……北原 光夫
学生、研修医は教員、指導医を映す鏡……黒川 清
医師は「医療の人間化」の旗振り役になるべきである……小林 登
すてきな医師のすばらしいリーダーシップ……齋田 トキ子
若い臨床医に望む―理想の医師とは……竹田 秀
医学のサイエンス・アート・モラルを……塚本 玲三
三位一体として兼ね備えた医師を目指せ……戸部 隆吉
ウデのよい先輩に密着して技術を学びとることが大切……中村 彰吾
情報開示に伴い……西崎 統
守秘義務、カルテの記載がますます重要になる……長谷川 和夫
患者さんは白衣に頭を下げているのだと心得よ……古庄 富美子
診療に当たつての原則と高齢期の患者への対応……森岡 恭彦
患者との信頼関係とチーム医療を重視してほしい……山本 敏博
各自の自覚と院内の接遇教育に期待したい……吉田 修
患者さん、スタッフからの……山本 敏博
信頼性と経営感覚を身につけてほしい……吉田 修
黄金律と四つの提言……吉田 修

第2部 院内ルール&マナーのポイント

- はじめに―新人医師として
- 医療人としての心構え
- 仕事の進め方
- 患者に接する態度
- 職場のマナー

■ 全国有名医系書店で好評発売中
■ お急ぎの場合は折込みの購読申込書

フリーダイヤル FAX 0120-020-523

株式会社 ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680



呼吸困難時に喘鳴を伴わない 気管支喘息 — 喘息診断の落とし穴

はまだ内科クリニック・院長
濱田 正
◎はまだ ただし

気管支喘息は喘鳴を伴う呼吸困難発作を主徴とする疾患であり、われわれ内科医がとり扱う病気のなかでも最も多いものの一つである。呼吸困難時には喘鳴を聴取するが、自覚症状が乏しいときには喘鳴がないことが一般的であり、喘鳴が聴こえないからといって、その存在を否定することは通常ありえないことと思う。しかしながら、目の前の患者に呼吸困難感、胸部圧迫感、息切れなどの自覚症状があるにもかかわらず、喘鳴や低酸素血症などの他覚的所見が認められない場合、はたしてどのような診断が下されるであろうか。

今回提示するのはまさにそうした症例であり、心因性疾患や単なる感冒と考えられていた気管支喘息の症例である。

症例提示

症例 1 13歳、男性、中学生

主 訴：2年前よりアレルギー性鼻炎に罹患していた。風邪の後にときどき咳が続くことはあったが、とくに問題は自覚していなかった。中学生になり体育の授業中やテニスの練習中に、体のきつさや前胸部正中の圧迫感を自覚しはじめた。他院や学校では、「肥満による体力の不足」、「根性の不足」といわれ、頑張ることを強調されていた。

所 見：初診時、気道閉塞感や倦怠感を訴えるものの、経皮的動脈血酸素飽和度は99%と正常、肺雑音なく、自覚症状に対応した異常所見は見出せなかった。しかし、念のためピークフロー値を測定してみると、4.15l/秒と明らかに低下していた（同年齢男子の標準値は6.45l/秒）。

経 過：クロモグリク酸ナトリウム吸入、プラシルカスト水和物内服にて、安静時、運動時の自覚症状は完全に消失した。

症例 2 16歳、女性、高校生

主 訴：3年前より過度のイライラがあったときや体育の授業中に、呼吸困難を自覚するようになった。他院では、「精神的なものであり、異常はない」と診断されていた。

所 見：初診時、呼吸困難感および気道閉塞感の訴えが強いが、喘鳴は聴取せず、経皮的動脈血酸素飽和度は98%と正常であり、自覚症状に対応した異常所見は認められなかった。しかしながら、ピークフロー値は2.58l/秒と著明に低下しており（同年齢女子の標準値は6.5l/秒）、気管支喘息と診断した。

経 過：プラシルカスト水和物の内服を開始し、症状は徐々に改善している。

症例 3 50歳、男性、公務員

主 訴：母親と娘に喘息の家族歴がある。3週間前よ

り咳、痰が出現し、改善しないため当院を受診した。経過中、喘鳴の自覚はなかったが、全身倦怠感が徐々に増悪していた。他院では、感冒と過労と説明されていた。

所見：来院時、呼吸困難感があったが、経皮的動脈血酸素飽和度は95%と正常下限であり、胸部に喘鳴は聴取されなかった。胸部X線撮影は正常。肺活量は4.04lと正常であったが（同年齢男子の標準値は3.7l）、ピークフロー値は2.37l/秒と著明に低下していた（同年齢男子の標準値は11l/秒）。

経過：プラナルカスト水和物内服、ツロブテロールテープを使用し、2週間後には自覚症状は消失し、ピークフロー値も7.94l/秒まで改善した。

考 察

気管支喘息の病態理解が「気道の過敏性と可逆的な気道狭窄を特徴とする発作性疾患」から「気道のアレルギー性炎症を基本病態とする慢性疾患」へと変遷し、約10年が経過した。治療の中心を気管支拡張薬から吸入ステロイドへと移行させることによって、喘息のコントロールがずいぶん容易になってきたという手ごたえを、多くの臨床医がもっていることと思われる。最近では、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果も確立されたものとなり、さらに経皮吸収型 β 刺激薬が登場したことにより、喘息患者のQOLが10年前と比べると格段に改善されつつあることは、まさに医学の進歩であると実感させられる。

こうした医学の進歩のなかで筆者が問題と感ずることの一つが、喘息はまだまだ見逃されやすい疾患かもしれないということである。喘息発作の典型例では、呼吸困難や喘鳴を認めるため、医師でなくても診断はむずかしいものではない。また、発作時には喘鳴を伴う呼吸困難を示すが、非発作時には健常人と変わらない

い症例（夜間や早朝のみ発作を起こす症例など）では、診察時に発作がない場合には胸部に喘鳴を聴取しないことが多いと思われるが、それはむしろあたり前のことであり、喘鳴が聴取されないからといって喘息が見逃されることは少ないであろう。

問題は今回提示した3症例のような場合である。3例ともに、呼吸困難感の自覚症状があるにもかかわらず、喘鳴がまったく聴取されなかったことが共通点である。他院で見逃されていた理由はまさにこの点にあると考える。「気管支喘息は喘鳴を伴う呼吸困難の発作を繰り返す」という従来の疾患概念からすれば、呼吸困難があるにもかかわらず喘鳴がない場合には、直感的に喘息以外の疾患を考えるのはむしろ自然の成り行きかもしれない。さらに、喘息がストレスや過労などで悪化しやすいことが、心因性疾患（症例1、2）や風邪と過労（症例3）と診断されたもう一つの要因であったように思われる。本例では、ピークフロー値の低下を証明して喘息と診断し、治療することができたが、こうした客観的指標がなければ診断は困難であったと思われる。

呼吸困難や気道閉塞感の自覚があっても喘鳴がない場合には、一般の人は自分が喘息であるとは夢にも思わず、調子の悪いときには苦しくて思うように体が動かず、辛い日々を送っていることであろう。調子がよいつきの何でもできる状態との違いの大きさが説明できず、自分のことを怠け者や躁うつ病などと思うことも多いと聞く。そうした生活から脱却するために医療機関にかかったものの、「精神的なもの」と診断されてしまうと、解決の糸口を与えられないまま放置されてしまうことになる。長い間そうした苦しみを経験したという患者は決して少なくはないはずである。

本稿が、こうした見逃されやすい喘息患者にとって、一人でも多く現在の進歩した治療を受けることができるための手助けとなれば幸いである。

〈執筆者連絡先〉 濱田 正 〒819-1103 前原市大字池田780-1 はまだ内科クリニック

常備書店のご案内

ミクス発行書籍はお近くの常備書店でお求めください。

函館	昭和書房	0138(54)3316	八王子	東京薬科大学生協	0426(26)6368	神	神陵文庫	078(511)5551	
	丸善 南一条店	011(241)7251		厚生社	045(243)0181	戸	神陵文庫神戸大学病院店	078(382)1611	
札幌	紀伊國屋書店 札幌店	011(231)2131		有隣堂医学書センター	045(261)1231		ジュンク堂書店三宮店	078(392)1001	
	コーチャンフォー美しが丘店	011(889)2000	神奈川	有隣堂 北里本店	0427(78)5201		駿々堂神戸三宮店	078(393)0170	
	アイエ医書センター	022(221)7266		丸善 東海大伊勢原売店	0463(91)0460	明石	ジュンク堂書店明石店	078(913)8118	
	金港堂書店・東北大学部売店	022(274)1111(内2280)		有隣堂 川崎BC医学書センター	044(200)6831	姫路	ジュンク堂書店	0792(21)3167	
仙台	紀伊國屋書店 仙台店	022(308)9211		帝京大学薬学部ブックセンター	0426(85)1745	奈良	栗田書店	0744(22)8657	
	丸善 仙台一番町店	022(224)8018	松本	明倫堂	0263(35)4312	出雲	武田書店	0853(23)3975	
	ジュンク堂書店仙台店	022(265)5656		考古堂	025(229)4050	鳥取	米子書店	0859(22)3191	
山形	高陽堂書店	0236(31)6001	新潟	紀伊國屋書店 新潟店	025(241)5281		神陵文庫	0862(23)8387	
	落合東武BC	0286(51)5577		中田図書販売	0764(21)0100	岡山	丸善・岡山シブフォーニール店	086(233)4640	
栃木	大学書房	0285(44)8061	富山	ブックスなかた本店	0764(92)1192		泰山堂書店	086(225)0065	
埼玉	文光堂書店	0492(95)2170	福井	水口書店	0776(66)4711		紀伊國屋書店 岡山店	086(232)3411	
	志学書店	043(224)7111		丸善 新静岡センター店	054(255)1851		井上書店	082(254)5252	
千葉	多田屋医学書センター	043(224)5674	静岡	ガリバー	053(433)6632	広島	神陵文庫・広島営業所	082(232)6007	
	お茶の水書院	03(3293)0147		前田書店	076(261)0055		フタバ図書MEGA	082(830)0601	
	丸善 御茶の水店	03(3295)5581	金沢	駿々堂金沢ブックセンター	076(262)2555	福山	そごうブックセンター・廣文館	0849(28)2488	
神田	三省堂	03(3233)3312		岐阜	郁文堂書店	0582(46)1722	山口	井上書店	0836(34)3424
	メジカルブックス	03(5280)0456		大竹書店	052(262)3828		久米書店	0886(23)1334	
霞が関	友愛書房	03(3591)4822	名古屋	紀伊國屋書店 ロフト名古屋店	052(265)2621	徳島	久米書店 徳島大前店	0886(32)2663	
日本橋	丸善	03(3272)7211		名古屋大医学部	052(731)6815		宮脇書店	087(851)3733	
八重洲	八重洲ブックセンター	03(3281)1811		厚生社・豊明店	0562(93)1821	高松	宮脇書店南本店	087(869)9361	
	医学恵文堂	03(3814)8771	愛知	メイブリッジ 5F	0532(53)9623		丸三書店	089(931)8501	
本郷	文光堂書店	03(3815)3521	津	ワニコ書店	0592(31)3000	松山	紀伊國屋書店 松山店	089(932)0005	
文京	文光堂書店	03(3824)3322	滋賀	紀伊國屋書店 大津店	0775(27)7191		紀伊國屋書店	092(721)7755	
	医学堂書店	03(3783)9774		ジュンク堂書店	075(252)0101		神陵文庫	092(641)5553	
品川	有隣堂 目黒店	03(3443)9051		丸善・京都河原町店	075(241)2168	福岡	丸善 福岡支店	092(291)5391	
大森	東邦稲垣書店	03(3762)4151	京都	紀伊國屋書店京都御池店	075(253)3151		丸善 福岡ビル店	092(731)9042	
	大盛堂書店	03(3463)0511		アバンティックセンター	075(682)5031		九州大学生協医系店	092(651)7134	
渋谷	ブックファースト	03(3770)1023		ジュンク堂書店 大阪本06	06(4799)1090	小倉	神陵文庫	093(581)0075	
	紀伊國屋書店	03(3354)0131		ジュンク堂書店 難波店	06(6635)5330	熊本	金龍堂書店	096(366)7123	
新宿	政文堂女子医大店	03(3203)8346		旭屋書店	06(6313)1191		ジュンク堂書店大分店	0975(36)8181	
	旭屋書店	03(3986)0311	大阪	紀伊國屋書店梅田店	06(6372)5821	大分	神陵文庫	0975(49)3133	
池袋	芳林堂	03(3984)1101		栗田書店	06(6779)6664	鹿児島	ジュンク堂	099(239)1221	
	ジュンク堂書店 池袋店	03(5956)6111		大阪薬科大学ブックセンター	0726(90)1097	長崎	長崎大医学部生協	0958(49)7159	
立川	オリオン	042(527)2311		ブックスオトリ北浜店	06(6204)0091		考文堂メディカルブックセンター	0989(45)5050	
町田	三省堂書店 町田店	042(720)8433	守口	ワニコ書店	06(6996)6800	沖繩	考文堂 琉球大店	098(895)5691	
八王子	三省堂書店 八王子店	0426(43)8384	神戸	ジュンク堂書店	078(392)1001				

株式会社 ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

治療計画のための 薬理学

抗てんかん薬

国立療養所神奈川病院薬剤科・副薬剤科長

河野 晴一

◎ごうの はるいち

てんかんの薬物治療は1857年、Charles LocockによってKBrが用いられたのが最初である。1912年以來、今日に至るまで繁用された抗てんかん薬はフェノバルビタールであり、現代の多くの抗てんかん薬のプロトタイプとなった。1938年にMerritとPutnumによって開発されたフェニトインは、画期的な抗てんかん薬として臨床導入された。これら2種類の抗てんかん薬の登場によって多くの新しい抗てんかん薬の開発が進められ、ポリファーマシーセラピー（多剤併用治療）が行われた。しかしながら、てんかん発作型と薬剤の臨床効果ならびに作用機序の理解が深まるとともに、薬剤選択の重要性が指摘されはじめ、現在では、てんかん発作の国際分類をもとに、発作型に適合する

薬剤を選択し、薬物治療モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）を実施しながら、あまり意味のない多剤併用治療を避け、モノセラピー（単剤治療）が行われるようになった。

てんかんの分類

てんかん（epilepsy）は通常、意識障害とともに、突発的で短時間の痙攣発作を起こす慢性脳疾患を示すが、痙攣発作を伴わない発作型（単純部分発作）もある。これらの発作には脳波異常が認められる。多様なてんかん発作に対して多様な分類がなされていたが、1981年に承認された国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy：ILAE）による、臨床的、脳波学的分類が最も一般的である（表1）。しかし、抗てんかん薬選択のためのてんかんの病型分類には、次のような簡単な分類が使用されている。

1. 大発作（grand mal）
意識消失とともに強直間代性発作（tonic-clonic seizure）が起こり、痙攣後、睡眠に入る。数分間のうちに常態に復する。発作時および発作間脳波に高振幅棘徐波あるいは棘波が現れる

表1 てんかんの分類

International League Against Epilepsy：ILAE（1981）による国際分類	抗てんかん薬選択に用いられる旧分類との対比
I. 部分（焦点、局所）発作	
A. 単純部分発作（意識の消失はない） 運動性、知覚性、自立神経性、精神性	≒皮質焦点発作
B. 複雑部分発作（意識障害を伴う）	≒精神運動発作
C. 部分発作から二次的に全般発作に進展するもの	
II. 全般発作（痙攣性、非痙攣性）	
A. 1. 欠神発作 2. 非定型欠神	≒小発作
B. ミオクローヌス発作	≒ミオクローヌスてんかん
C. 間代発作	
D. 強直発作	
E. 強直間代発作	≒大発作
F. 脱力発作（失立）	
III. 未分類のてんかん発作	

(図1)。国際分類の全般性、強直間代性発作 II E および I C にほぼ対応する。

2. 小発作 (petit mal)

痙攣を伴わない数秒間の意識障害発作で、顔面や四肢の異常運動や無動を伴う。脳波は3c/秒の棘徐波複合波 (spike and wave complex) を示し、これは発作のないときでもみられる。国際分類の II A1 欠神発作 (absence) に相当する。

3. 皮質焦点発作 (cortical focal seizure)

国際分類の I A 単純部分発作 (simple partial seizure) にほぼ相当する。意識障害を伴わない部分発作で、皮質障害部位 (焦点: focus) に限定された運動、知覚、自律神経および精神症状が起こる。脳波は反対側機能に対応する大脳皮質の一定領域から始まる局所反射で、棘波と徐波が現れる。

4. 精神運動発作 (psychomotor seizure)

国際分類の I B 複雑部分発作 (complex partial seizure) にほぼ相当する。1~2分間の意識障害発作で、認知障害、感情障害、精神症状 (幻覚など)、精神運動症状 (自動症など) 等を伴う場合もある。脳波は広汎性または側頭葉か前頭葉に異常があり、4c/

秒くらいの高振幅徐波と多棘波が発作時および発作間歇期にもみられる。側頭葉てんかんともよばれる。

抗てんかん薬の作用機序 (図2)

てんかん発作は中枢の異常興奮により起こるもので、それには興奮型の過剰発火と抑制型の機能不全が関与していると考えられている。

1. 神経生理学的機序

痙攣発射の広がり、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンによって抑制され、電撃およびペンテトラゾール痙攣の閾値は、フェノバルビタール、プリミドン、トリメタジオン、エトスクシミド、ジアゼパムによって上昇する。

2. 生化学的機序

(1) GABA 受容体-Cl⁻チャンネル

中枢神経系には、興奮性神経と抑制性神経が互いに連絡しあいながら存在しており、この両方の神経機構がほどよく保たれることによって、正常な脳としての活動が維持されている。γ-アミノ酪酸 (GABA) はグルタミン酸の脱炭酸により生成するアミノ酸であり、現在、GABA が哺乳類の中枢神経系における代表的な抑制性伝達物質であることはほぼ明らかとなった。

神経終末から放出された GABA は、シナプスの前部や後部に存在する GABA 受容体に結合してその作用を発揮する。GABA の作用する受容体は大別すると、イオンチャンネル内蔵型のイオントロピックタイプ (GABA_A, GABA_C 受容体) と G-タンパクと共役するメタボトロピックタイプ (GABA_B 受容体) の 2 種類がある。

従来から想定されていた GABA 受容体 (GABA_A 受容体) は分子内に Cl⁻チャンネルを内蔵しており、GABA が受容体に結合するとこのチャンネルが開口して、Cl⁻の透過性が上昇する。Cl⁻透過性が上昇する

図1 てんかんの脳波

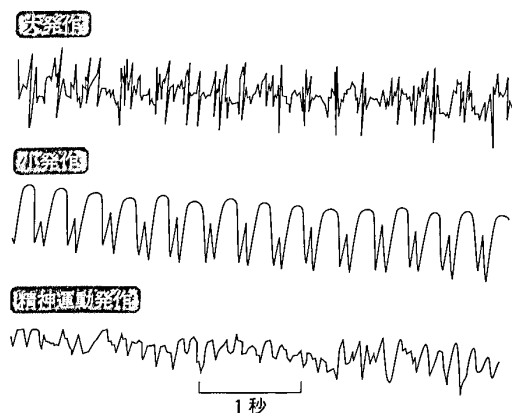


表2 抗てんかん薬および痙攣薬の作用部位

結合部位と作用	GABA _A 受容体		Cl ⁻ チャネル	Cl ⁻ チャネルへの作用
	GABA結合部位	ベンゾジアゼピン結合部位	ピクロトキシン結合部位	
抗てんかん薬	GABA ムシモール	ベンゾジアゼピン	プリン, ピリミジン, フェニト イン, パルビツール酸誘導体	開
痙攣薬	ピククリン	β-カルボリン ペンテトラゾール	α-ジヒドロピクロトキシン	閉

位が存在し、それぞれ2個ずつのサブユニットが集まってCl⁻チャネルを形成している(表2)。Cl⁻チャネルの近傍にはピクロトキシン結合部位が存在し、ピクロトキシンはCl⁻チャネルを遮断する。この部位にパルビツール酸誘導体、フェニトインが結合し、Cl⁻チャネルを開口し、Cl⁻流入を促進する。

ベンゾジアゼピン誘導体はGABAの受容体への結合を増大し、GABA_A受容体機能を亢進する。バルプロ酸ナトリウムには、GABAトランスアミナーゼを阻害してGABAの分解を抑制する作用、GABAの取り込みを阻害する作用、GABA受容体を作動する作用がある。これらの薬剤はいずれも、抑制的ニューロンであるGABAニューロンの機能を亢進させることにより、痙攣を抑制すると考えられている。

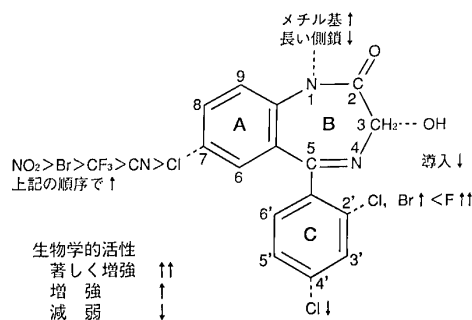
(2) 膜イオン透過性の抑制

抗てんかん薬による痙攣発射の広がりや痙攣閾値の上昇は、神経細胞膜の安定性の増大の結果であり、その生化学的機序はNa⁺、K⁺、ATPase活性、cAMP産生、タンパクリン酸化反応などに抗てんかん薬が修飾を加え、特定のイオンに対する膜透過性の抑制が起こるためと考えられている。フェニトイン、パルビツール酸誘導体は、軸索や細胞体へのNa⁺流入および樹状細胞へのCa²⁺流入を抑制し、小発作に有効なエトスクシミド、トリメタジオンは、K⁺透過性を変化させる。

ベンゾジアゼピン系薬剤の構造活性相関

ベンゾジアゼピン系薬剤は、7員ジアゼピン環とベンゼン環が縮合した5-アリル-1,4-ジアゼピンの構造を有する。チエノジアゼピン系薬剤は、ベンゼン環がチオフェン環に置換したもので、塩酸リルマザホンは

図3 ベンゾジアゼピン系薬剤の構造と活性の関連



環	置換部位	薬理活性						
		強					弱	
A	7	NO ₂	Br	CF ₃	CN	Cl	F	なし
B	1	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(CH ₂) _n CH ₃				
	2	O	なし					
	3	なし	OH					
C	2'	F	Br	Cl		なし		
	4'	なし	なし	Cl				

ベンゾジアゼピン基本骨格を開環させた構造をしたプロドラッグである。ベンゾジアゼピン基本骨格の7位にNO₂⁻、Br⁻、Cl⁻などの電子吸引基をもつ薬剤は、中枢抑制機能が強い。とくに7位にNO₂⁻基をもつ薬剤は、抗痙攣作用が強い(図3)。

新しい抗てんかん薬の作用機序

クロバザムはベンゾジアゼピン系薬剤の一つであるが、従来のベンゾジアゼピン系薬剤が1,4位にN原子をもつものに対して、クロバザムは1,5位にN原子を有している。クロバザムとその活性代謝物であるN-desmethyloclobazamには、従来の1,4位ベンゾジアゼピン系薬剤に比較して優れた抗てんかん作用が認められ、また鎮静作用、運動失調惹起作用がきわめて少ないという特徴がある^{2,3)}。クロバザムは他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、GABA_A受容体に作用してCl⁻チャネルの開口を促進する結果、GABA系を介する抑制性神経伝達を増強すると考えられている^{4,5)}。とくにGABA放出が低下している脳組織、すなわちてんかん原焦点においてその効果が強く現れることが示唆されている。

抗てんかん薬の遺伝的多型と臨床的意義

代表的な抗てんかん薬であるフェニトインの体内動態は、遺伝的要因が関与することが報告されていた。フェニトインと同様の酵素で代謝される薬剤としては、トルブタミド、ワルファリンカリウム、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、メフェナム酸、ナプロキセン、ピロキシカム、テノキシカムがよく知られている^{6,7)}。

フェニトインの遺伝的多型はチトクロームP-450(CYP)2C9が関わっていることが想定されていたが、1980年代後半から1990年代初頭にかけて、塩基配列

がわずかに異なる複数のCYP2C9のcDNAの存在が報告されている。VeroneseらはこれらのcDNAをCOS細胞に発現させた。発現させたCOS細胞の代謝活性を比較検討し、359番目のIleがLeuに変換した変異体を発現させた系で、Ileタイプに比較してフェニトインの水酸化活性が著しく低下していることを見出した⁸⁾。Goldsteinらは酵母に発現させたLeu型の変異体を用いて、トルブタミドの水酸化活性もIle型の1/3程度に低下していることを明らかにした⁹⁾。これらの結果から、359番目のIleからLeuへの置換がCYP2C9の遺伝的多型に関与していることが示唆された⁹⁾。

Odaniらは、Leu型をヘテロ接合体としてもつ患者では、フェニトインの最大排泄速度(V_{max})がIle型に比較して33%低下していることを報告した¹⁰⁾。同様にStewardらは、通常4~8mg/日の投与が行われているワルファリンカリウム(フェニトインと同様にCYP2C9による遺伝的多型がある)の維持量が0.5mg/日であった患者のCYP2C9の遺伝子を解析し、Leu型のホモ接合体であることを明らかにした¹¹⁾。これらの結果はいずれも、CYP2C9のエクソン7の一塩基置換による359番目のIleからLeuへの変換が、主な原因となっている。

表3はLeu型の変異遺伝子(CYP2C9*3)の異なる

表3 異なった人種間でのLeu型変異遺伝子(CYP2C9*3)の頻度(文献12~15)

人種	人数	頻度
白人	アメリカに在住の白人 ¹²⁾	100 0.06
	イギリスに在住の白人 ¹²⁾	100 0.085
	総数	200 0.073
アフリカ系アメリカ人 ¹³⁾	100	0.005
台湾人 ¹³⁾	98	0.017
中国人 ¹⁴⁾	115	0.026
日本人 ¹⁵⁾	218	0.021

肩番号は本稿末の文献番号を示す

人種における発現頻度を示したものである¹²⁻¹⁵⁾。白人種における頻度は0.073であり、Leu型のホモ接合体の推定頻度は約200人に1人である。日本人における頻度は0.021であり、Leu型のホモ接合体の推定頻度は2500人に1人ときわめて低い。しかし、ヘテロ接合体は25人に1人の割合で存在することから、日本人の場合はヘテロ接合体でどの程度、代謝クリアランスが低下しているかを明らかにすることが重要と考えられる。

まとめ

かつて、てんかんの薬物治療は多剤併用法が主であった。「薬物A、Bを使って効果がないと思ったらC、Dを加える」、「どうもBのせいで副作用が出ているのでEを加える」、「最近発売されたFを使ったらどうか」など、薬物は削除されることなく増加した。1970年代から現在に至ってTDMが臨床に導入されルーチン化されたことは、血中濃度という科学的なメルクマールを元に、単剤治療が実現されつつあるのである。

また、わが国で遺伝的多型を扱う薬理遺伝学は、フェニトインの個体差をポピュレーションファーマコキネティクスと融合させ、個体差の原因の解明と対策の指標が示唆された。フェニトインに限らず、CYP2C9で代謝される薬物の問題の解決にもつながりつつある。

文献

- 1) Twyman RE, Rogers CJ, MacDonald RL : Differential regulation of γ -amino butyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol*, 25 : 213-220, 1989.
- 2) Rogawski MA, Porter RJ : Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacological Rev*, 42 : 223-286, 1990.
- 3) Shorvon SD : Benzodiazepines ; clobazam. *Antiepileptic Drugs* (ed Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS), 4th Ed, Raven Press, New York, p763-777, 1995.
- 4) Nakamura F, Suzuki S, Nishimura S, et al : Effects of clobazam and its active metabolite on GABA-activated currents in rat cerebral neurons in culture. *Epilepsia*, 37 : 728-735, 1996.
- 5) Rogers CJ, Twyman RE, MacDonald RL : Benzodiazepine and β -carboline regulation of single GABA_A receptor channels of mouse spinal neurones in culture. *J Physiol*, 475 : 69-82, 1994.
- 6) Kutt H, Wolk M, Scherman R, et al : Insufficient parahydroxylation as the cause of diphenylhydantoin toxicity. *Neurology*, 14 : 542-548, 1964.
- 7) Vermeij P, Ferrari MD, Buruma OJ, et al : Inheritance of poor phenytoin parahydroxylation capacity in a Dutch family. *Clin Pharmacol Ther*, 44 : 588-593, 1988.
- 8) Veronese ME, Doecke CJ, Mackenzie PI, et al : Site-directed mutation studies of human liver cytochrome P-450 isoenzymes in the CYP2C subfamily. *Biochem J*, 289 : 533-538, 1993.
- 9) Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, et al : Evidence that CYP2C19 is the major (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase in humans. *Biochemistry*, 33 : 1743-1752, 1994.
- 10) Odani A, Hashimoto Y, Otsuki Y, et al : Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and its effect on the pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther*, 62 : 287-292, 1997.
- 11) Steward DJ, Haining RL, Henne KR, et al : Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3. *Pharmacogenetics*, 7 : 361-367, 1997.
- 12) Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, et al : Genetic analysis of the human cytochrome P-450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics*, 6 : 429-439, 1996.
- 13) Sullivan-Klose TH, Ghanayam BI, Bell DA, et al : The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*, 6 : 341-349, 1996.
- 14) Wang SL, Huang J, Lai MD, et al : Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese. *Pharmacogenetics*, 5 : 37-42, 1995.
- 15) Nusu K, Kubota T, Ishizaki T : Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics*, 7 : 405-409, 1997.

〈執筆者連絡先〉河野晴一 〒257-8585 秦野市落合666-1 国立療養所神奈川病院薬剤科

■薬剤選択のレファレンス[文献にみる薬剤データ比較一覽]

抗てんかん薬

徳洲会病院薬剤部

分類	内服		保険適応症の丸数字と用法・用量の丸数字は対応している 発売年月は最初に発売された年月を記載している 保険適応症は国際分類に従っている	
一般名	ヒダントイン系			
主な商品名 (メーカー名)	フェニトイン			
規格	アレピアチン (大日本) / ヒダントール (藤永-三共)			
発売年月	25・100mg錠, 細粒*1, 散			
保険適応症	部分発作	単純部分発作 (焦点発作, 自律神経発作)		○
		複雑部分発作 (精神運動発作, 焦点発作)		○
		二次性全般化発作 [二次性全般化強直間代痙攣: 強直間代発作 (大発作)]		○ [強直間代発作 (大発作)]
	全般発作	欠伸発作 (定型欠伸発作: 小発作・純粹小発作, 非定型欠伸発作: 異型小発作)		
		ミオクローニー発作 (小型運動発作)		
		間代発作		
		強直発作 (全般痙攣発作)		
		強直間代発作 (全般痙攣発作, 大発作)		○
		脱力発作 [失立 (無動) 発作: 小型運動発作]		
	混合発作			
	点頭てんかん (幼児痙縮発作, BNS痙攣等)			
	てんかん (他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)			
	てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害			
熱性痙攣およびてんかんの痙攣発作				
てんかん発作重積症 (てんかん様痙攣発作が長時間引き続いて起こる場合)				
経口投与が不可能で, かつ, 痙攣発作の出現が濃厚に疑われる場合 (とくに意識障害, 術中, 術後)				
急速にてんかん様痙攣発作の抑制が必要な場合				
その他				
用法・用量 (1日量)	成人: 200~300mg・分3食後 学童: 100~300mg・分3食後 幼児: 50~200mg・分3食後 乳児: 20~100mg・分3食後			
体内動態	半減期 (hr)	15~24		
	有効血中濃度 (μg/ml)	10~20		
	定常状態到達時間 (日)	7~14		

- * 1 細粒はアレピアチンの規格
- * 2 10~30 μg/mlとする説もある
- * 3 6~15歳: 750~1500mg, 3~5歳: 500~750mg, ~2歳: 250~500mg
- * 4 学童: 400~600mg, 幼児: 300~400mg, 乳児: 200mg
- * 5 カプセル, シロップはザロンチン, 散はエビレオプチマルの規格
- * 6 通常臨床にて使用されている
- * 7 錠のみ (睡眠時無呼吸症候群)
- * 8 各種報告があり, 下限を50 μg/ml, 上限を150 μg/mlとする報告もある
- * 9 錠はデバケンR, 顆粒はセレンカRの規格
- * 10 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各種発作型における抗てんかん薬との併用
- * 11 15・30mgはワコピタル, 25mgはルビアールの規格
- * 12 小児に対して
- * 13 5 mgはセルシンの規格

■薬剤選択のレファレンス「文献にみる薬剤データ比較一覧」

分類		内服		
		バルビタール系		
一般名		フェノバルビタール	プリミドン	
主な商品名 (メーカー名)		フェノバル (藤永-三共)	マイソリン (大日本)	
規格		30mg錠, 末, 散, エリキシル	250mg錠, 細粒	
発売年月		1944.1	1956.1	
保険 適応 症	部分 発作	単純部分発作 (焦点発作, 自律神経発作)	① ○ (焦点発作)	
		複雑部分発作 (精神運動発作, 焦点発作)	① ○	
		二次性全般化発作 [二次性全般化強直間代痙攣: 強直間代発作 (大発作)]	① [強直間代発作 (大発作)] ○ [強直間代発作 (大発作)]	
	全般 発作	欠神発作 (定型欠神発作: 小発作・純粹小発作, 非定型欠神発作: 異型小発作)		
		ミオクロニー発作 (小型運動発作)		○
		間代発作		
		強直発作 (全般痙攣発作)		
		強直間代発作 (全般痙攣発作, 大発作)	①	○
		脱力発作 [失立 (無動) 発作: 小型運動発作]		○
	混合発作			
	點頭てんかん (幼児痙攣発作, BNS痙攣等)			○
	てんかん (他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)			
	てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害			
	熱性痙攣およびてんかんの痙攣発作			
	てんかん発作重積症 (てんかん様痙攣発作が長時間引き続いて起こる場合)			
経口投与が不可能で, かつ, 痙攣発作の出現が濃厚に疑われる場合 (とくに意識障害, 術中, 術後)				
急速にてんかん様痙攣発作の抑制が必要な場合				
その他		①不安緊張状態の鎮静 ②不眠症		
用法・用量 (1日量)		①30~200mg・分1~4 ②30~200mg・分1就寝前	成人: 治療初期3日間250mg・分1就寝前, 以後3日間ごとに250mgずつ増量 1500mg・分2~3, 必要時2000mgまで 小児: 治療初期3日間125mg・分1就寝前, 以後3~4日間ごとに125mgずつ増量 標準投与量*3・分2~3	
体内 動態	半減期 (hr)	成人: 50~140 小児: 37~73	5~18	
	有効血中濃度 (μg/ml)	10~25*2	3~12	
	定常状態到達時間 (日)	14~21	2~4	

■薬剤選択のレファランズ【文献にみる薬剤データ比較一覧】

分類		内服		
		イミノスチルベン系	スルホンアミド系	
一般名		カルバマゼピン	スルチアム	
主な商品名 (メーカー名)		テグレートール (ノバルティス)	オスポロット (ウエルファイド-バイエル)	
規格		100・200mg錠, 細粒	50・200mg錠	
発売年月		1966.3	1963.7	
保険 適応 症	部分 発作	単純部分発作 (焦点発作, 自律神経発作)	(1)*6	
	複雑部分発作 (精神運動発作, 焦点発作)	① (精神運動発作)	○ (精神運動発作)	
	二次性全般化発作 [二次性全般化強直間代痙攣: 強直間代発作 (大発作)]	① [強直間代発作 (大発作)]		
	全般 発作	欠神発作 (定型欠神発作: 小発作・純粹小発作, 非定型欠神発作: 異型小発作)		
		ミオクローニー発作 (小型運動発作)		
		間代発作		
		強直発作 (全般痙攣発作)		
		強直間代発作 (全般痙攣発作, 大発作)	①	
		脱力発作 [失立 (無動) 発作: 小型運動発作]		
	混合発作			
	点頭てんかん (幼児痙縮発作, BNS痙攣等)			
	てんかん (他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)			
	てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害		①	
	熱性痙攣およびてんかんの痙攣発作			
	てんかん発作重積症 (てんかん様痙攣発作が長時間引き続いて起こる場合)			
	経口投与が不可能で, かつ, 痙攣発作の出現が濃厚に疑われる場合 (とくに意識障害, 術中, 術後)			
	急速にてんかん様痙攣発作の抑制が必要な場合			
	その他		②躁病, 躁うつ病の躁状態, 精神分裂病の興奮状態 ③三叉神経痛	
	用法・用量 (1日量)		①成人: 200~400mg・分1~2, 徐々に増量 通常600mg, 1200mgまで 小児: 100~600mg・分割投与 ②200~400mg・分1~2, 徐々に増量 通常600mg, 1200mgまで ③200~400mgから始め, 通常600mg, 800mgまで	200~600mg・分2~3食後
	体内 動態	半減期 (hr)	15~25	6~8
有効血中濃度 (ug/ml)		4~12	8~15	
定常状態到達時間 (日)		4~8	3	



内服			
スルホンアミド系		側鎖カルボン酸系	
ゾニサミド	アセタゾラミド	バルプロ酸ナトリウム	
エクセگران (大日本)	ダイアモックス (ワイズレグラー-武田)	デバケン (協和発酵) / バレリン (大日本), ハイセレニン (オルガノン)	
100mg錠, 散	250mg錠, 末	100・200mg錠, 細粒, シロップ	
1989.6	1955.3	1975.3/1981.9	
○		○各種てんかん (焦点発作・ 小発作・精神運動発作)	
○			
○			
○ (異型小発作)			
○			
○			
○			
○			
	①		○ (てんかんに伴う性格行動 障害: 不機嫌・易怒性等)
	①メニエル病およびメニエル 症候群 ②絞肉内障 ③肺気腫における呼吸性アシ ドシスの改善, 心性浮腫, 肝性浮腫, 睡眠時無呼吸症 候群*7 ④月経前緊張症		
成人: 100~200mg・分1~ 3より始め, 1~2週ごとに 増量 通常200~400mg・分1~3, 600mgまで 小児: 2~4 mg/kg・分1 ~3より始め, 1~2週ごと に増量 通常4~8 mg/kg・分1~ 3, 12mg/kgまで	①250~750mg ②250~1000mg ③250~500mg ④125~375mg・分1, 月経 前5~10日間または症状発 現時より投与	400~1200mg・分2~3	
62.9	10~12	9.54	
15~25	8~14 (小児てんかん)	40~120*8	
14~17	3	2~3	

保険適応症の丸数字と用法・用量の丸数字は対応している
発売年月は最初に発売された年月を記載している
保険適応症は国際分類に従っている

- *1 細粒はアレピアチンの規格
- *2 10~30 μg/mlとする説もある
- *3 6~15歳: 750~1500mg, 3~5歳: 500~750mg, ~2歳: 250~500mg
- *4 学童: 400~600mg, 幼児: 300~400mg, 乳児: 200mg
- *5 カプセル, シロップはザロンチン, 散はエビレオプチマルの規格
- *6 通常臨床にて使用されている
- *7 錠のみ (睡眠時無呼吸症候群)
- *8 各種報告があり, 下限を50 μg/ml, 上限を150 μg/mlとする報告もある
- *9 錠はデバケンR, 顆粒はセレニカRの規格
- *10 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各種発作型における抗てんかん薬との併用
- *11 15・30mgはワコビタール, 25mgはルビエールの規格
- *12 小児に対して
- *13 5mgはセルシンの規格

■薬剤選択のレファランズ[文献にみる薬剤データ比較一覧]

分類		内服		
		側鎖カルボン酸系	ベンゾジアゼピン系	
一般名		バルプロ酸ナトリウム	ニトラゼパム	
主な商品名 (メーカー名)		デバケンR (協和発酵) / セレニカR (日研化学, ウエルファイド)	ベンザリン (塩野義), ネルボン (三共)	
規格		100・200mg錠, 顆粒* ⁹	2・5・10mg錠, 細粒	
発売年月		1991.1/1991.12	1967.3	
保険 適 応 症	部分 発 作	単純部分発作 (焦点発作, 自律神経発作)	① (焦点性痙攣発作, 自律神経発作)	
		複雑部分発作 (精神運動発作, 焦点発作)	① (焦点性痙攣発作, 精神運動発作)	
		二次性全般化発作 [二次性全般化強直間代痙攣: 強直間代発作 (大発作)]		
	全般 発 作	欠神発作 (定型欠神発作: 小発作・純粹小発作, 非定型欠神発作: 異型小発作)	○各種てんかん (焦点発作・小発作・精神運動発作)	
		ミオクロニー発作 (小型運動発作)		① (ミオクロムス発作)
		間代発作		
		強直発作 (全般痙攣発作)		
		強直間代発作 (全般痙攣発作, 大発作)		
		脱力発作 [失立 (無動) 発作: 小型運動発作]		① (失立発作)
	混合発作	○		
	點頭てんかん (幼児痙縮発作, BNS痙攣等)		① (點頭てんかん)	
	てんかん (他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)			
	てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害	○ (てんかんに伴う性格行動障害: 不機嫌・易怒性等)		
	熱性痙攣およびてんかんの痙攣発作			
	てんかん発作重積症 (てんかん様痙攣発作が長時間引き続いて起こる場合)			
経口投与が不可能で, かつ, 痙攣発作の出現が濃厚に疑われる場合 (とくに意識障害, 術中, 術後)				
急速にてんかん様痙攣発作の抑制が必要な場合				
その他		②不眠症 ③麻酔前投薬		
用法・用量 (1日量)		400~1200mg・分1~2	① 5~15mg・分割投与 ② 5~10mg・分1 就寝前 ③ 5~10mg・分1 就寝前または手術前	
体内 動態	半減期 (hr)	12.92	26 ± 3	
	有効血中濃度 (μg/ml)	40~120**	20~200ng/ml	
	定常状態到達時間 (日)	6~7	4~5	

内服		外用
ベンゾジアゼピン系		バルビタール系
クロナゼパム	クロバザム	フェノバルビタールナトリウム
リボトリール (ロシュ), ランドセン (住友)	マイスタン (大日本, アズウェル)	ワコビタール (和光堂), ルビアール (エスエス)
0.5・1・2mg錠, 細粒	5・10mg錠, 細粒	15・25・30・50・100mg 坐薬*11
1981.1	2000.5	1981.1
○ (自律神経発作)	○*10	
○ (精神運動発作)	○*10	
	○*10	
	○ (非定型欠伸発作) *10	
○	○*10	
	○*10	
	○*10	
○	○*10	
○		
		○*12
		○催眠*12 ○不安・緊張状態の鎮静*12
成人・小児：初回量0.5～1mg・分1～3, 以後徐々に増量 維持量2～6mg・分1～3 乳児・幼児：初回量0.025mg/kg・分1～3, 以後徐々に増量 維持量0.1mg/kg・分1～3	成人：10mgより始め, 徐々に増量 維持量10～30mg・分1～3, 40mgまで 小児：0.2mg/kgより始め, 徐々に増量 維持量0.2～0.8mg/kg・分1～3, 1.0mg/kgまで	4～7mg/kg, 直腸内挿入
27	25～30	小児：70 成人：96
13～90ng/ml (外国)	—	10～25
約7	7以内	14～21

保険適応症の丸数字と用法・用量の丸数字は対応している
発売年月は最初に発売された年月を記載している
保険適応症は国際分類に従っている

- *1 細粒はアレピアチンの規格
- *2 10～30 μg/mlとする説もある
- *3 6～15歳：750～1500mg, 3～5歳：500～750mg, ～2歳：250～500mg
- *4 学童：400～600mg, 幼児：300～400mg, 乳児：200mg
- *5 カプセル, シロップはザロンチン, 散はエビレオプチマルの規格
- *6 通常臨床にて使用されている
- *7 錠のみ (睡眠時無呼吸症候群)
- *8 各種報告があり, 下限を50 μg/ml, 上限を150 μg/mlとする報告もある
- *9 錠はデバケンR, 顆粒はセレニカRの規格
- *10 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各種発作型における抗てんかん薬との併用
- *11 15・30mgはワコビタール, 25mgはルビアールの規格
- *12 小児に対して
- *13 5mgはセルシンの規格

■薬剤選択のレファランス [文献にみる薬剤データ比較一覽]

分類		外用	注射	
		ベンゾジアゼピン系	ヒダントイン系	
一般名		ジアゼパム	フェニトインナトリウム	
主な商品名 (メーカー名)		ダイアップ (和光堂)	アレビアチン (大日本)	
規格		4・6・10mg坐薬	250mg注	
発売年月		1992.9	1981.9	
保険適応症	部分発作	単純部分発作 (焦点発作, 自律神経発作)		
		複雑部分発作 (精神運動発作, 焦点発作)		
		二次性全般化発作 [二次性全般化強直間代痙攣: 強直間代発作 (大発作)]		
	全般発作	欠神発作 (定型欠神発作: 小発作・純粋小発作, 非定型欠神発作: 異型小発作)		
		ミオクローニー発作 (小型運動発作)		
		間代発作		
		強直発作 (全般痙攣発作)		
		強直間代発作 (全般痙攣発作, 大発作)		
		脱力発作 [失立 (無動) 発作: 小型運動発作]		
	混合発作			
	點頭てんかん (幼児痙縮発作, BNS痙攣等)			
	てんかん (他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)			
	てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害			
	熱性痙攣およびてんかんの痙攣発作		○*12	
	てんかん発作重積症 (てんかん様痙攣発作が長時間引き続いて起こる場合)			○
	経口投与が不可能で, かつ, 痙攣発作の出現が濃厚に疑われる場合 (とくに意識障害, 術中, 術後)			○
	急速にてんかん様痙攣発作の抑制が必要な場合			○
	その他			
用法・用量 (1日量)		0.4~0.5mg/kg/回を1~2回, 直腸内挿入 1mg/kgまで	125~250mgを1ml/min以下で徐々にiv 必要時, 30分後に100~150mg追加投与 痙攣が消失し意識が戻れば経口に切り替える	
体内動態	半減期 (hr)	小児: 32.8 成人: 34.9	10	
	有効血中濃度 (μg/ml)	150ng/ml (下限)	—	
	定常状態到達時間 (日)	—	—	

抗てんかん薬

「臨床と薬物治療」編集部

	フェニトイン	フェノバルビタール	ブリミドン	アセチルフェネトライド	トリメタジオン	エトスクシמיד	カルバマゼピン	スルチアム
[頻度] 重大な副作用 副詞なし ときに まれに								
その他の副作用 副詞なし ときに まれに								
副詞なし ときに まれに	5%以上または頻度不明	0.1%以上5%未満	0.1%未満					
[処置] 観：(検査等) 十分な観察を行う 止：(異常が認められた場合) 直ちに中止する 処：必要に応じて適切な処置を行う								
	ヒダントール アレピアチン	フェノバル	マイソリン	クランボール	ミノ・アレピアチン	ザロンチン エピレオプチマル	テグレトール	オスポロット
過敏症							止処	
過敏感						止	J止処	
発熱、浮腫、冷感						止	O止	
発疹、痒疹	A止	A止	A止	A止	A止	A止	A止	A止
湿疹、瘡癩								
皮膚								
皮膚粘膜眼 (Stevens-Johnson) 症候群	観止処	観止処	観止処		観止処	止	止処	
中毒性表皮壊死症 (Lyle症候群)	観止処	観止処	○		観止処		止処	
剥脱性皮膚炎、紅皮症		観止処	○				止処	
精神神経 (1) 悪性症候群							K止処	

- * 1 不眠、傾眠、眠気、残眠感、覚醒遅延傾向等
- * 2 鈍重、混迷、酩酊、朦朧、無気力、自発性低下、意欲低下、ぼんやり、精神活動緩慢、判断力低下等
- * 3 ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス、振戦等
- * 4 知覚障害、運動障害、自律神経障害等

- ①：定期的な視力検査等
- ②：減量等
- ③：減量、中止等
- ④：減量、ビタミンDの投与等
- ⑤：用量を超えないよう慎重に投与
- ⑥：投与を中止する場合は徐々に減量する等慎重に行うこと
- ⑦：中止等
- ⑧：体冷却、水分補給等の全身管理とともに
- ⑨：本剤の急激な中止により発現することも

あるので、本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること

- ㊶：水分摂取の制限等
- ㊷：定期的な検査等
- ㊸：本剤投与中は体温上昇に留意し、高温環境をできるだけ避ける
- ㊹：減量、休薬等
- ㊺：これらの症状が発現した例では、中止によりほとんどが1~2ヵ月で回復している
- ㊻：慎重に投与。運用する場合はとくに注意する
- ㊼：気道を確保し、換気を図る等

- A：猩紅熱様、麻疹様、中毒疹様発疹
- B：運用により
- C：血清Al-P値の上昇、血清Ca・無機Pの

低下等が現れた場合

- D：血清T₃、T₄
- E：運用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱、抑うつ状態等の禁断（退薬）症状が現れることがある
- F：Ca低下（ビタミンD・Ca代謝異常）
- G：類似薬で
- H：発熱、皮膚粘膜の発疹または紅斑、壊死性結膜炎等の症候群
- I：発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等
- J：発熱、発疹、関節痛、白血球減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
- K：本剤投与により発熱、意識障害、無動黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血

ゾニサミド	アセタゾラミド	バルプロ酸ナトリウム	ニトラゼパム	クロナゼパム	クロバザム	フェノバルビタールナトリウム	ジアゼパム	フェニトイン	ジアゼパム	アセタゾラミドナトリウム	セルシン
エクセگران	ダイアモックス	ハイセレン	ベンザリン	ランドセン	マイスタン	ワコビタール	ダイアップ	アレビアチン	フェノバル	ダイアモックス	ホリゾン
	観R 止処			止						観R 止処	止観 の処
	処			処						処	
	止	観 13処		止						止	
	止	観 16処		止						止	
止処	観S 止処	観 止処								観S 止処	
止処	観S 止処	観 止処								観S 止処	
止処										観S 止処	

- 圧変動、発汗等が現れた場合
- L: 本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
- M: 発熱、咳嗽、喀痰、好酸球増多を伴う肺浸潤
- N: 胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
- O: 低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
- P: 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
- Q: 発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
- R: 不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便秘、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
- S: 発熱、紅斑、掻痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合

- T: 錠剤のみ
- U: 前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
- V: 血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
- W: K低下、代謝性アシドーシス等
- X: 高アンモニア血症を伴う意識障害
- Y: 健忘、見当識障害、言語障害、竅動、知能低下、感情鈍麻等
- Z: 静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
- a: 食欲亢進を伴う異常な体重増加
- b: 劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
- c: 精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
- d: 麻酔前投薬に用いた場合
- e: 大量投与中、または運用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

- 幻覚、妄想等の禁断（退薬）症状が現れることがある
- f: 呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
- g: 大量運用により
- h: 長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
- i: 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
- j: 注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
- k: 注射局所の組織に壊死を起こすことがある
- l: 循環性ショック
- m: 舌根沈下による上気道閉塞

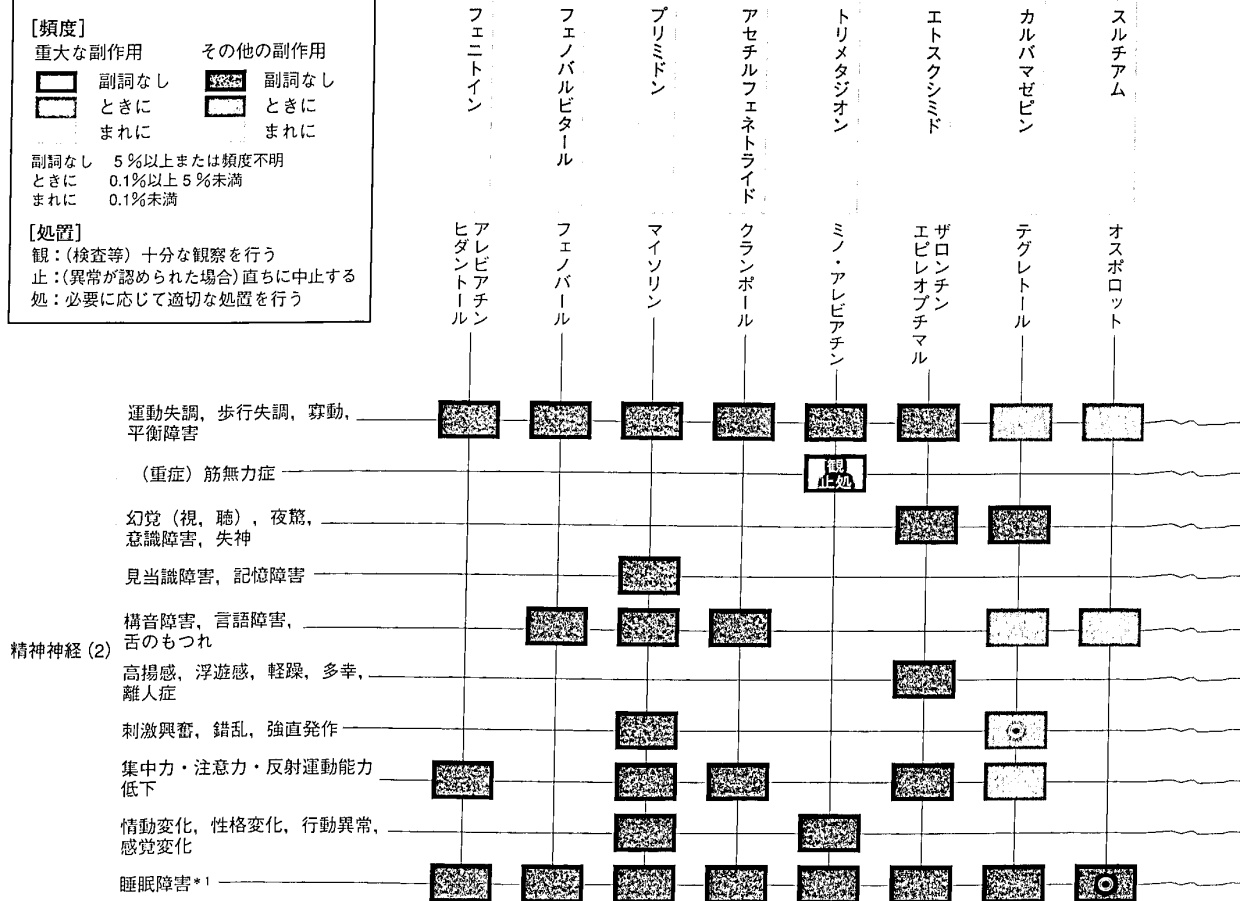
[頻度]

重大な副作用		その他の副作用	
副詞なし	副詞なし	副詞なし	副詞なし
ときに	ときに	ときに	ときに
まれに	まれに	まれに	まれに

副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上5%未満
 まれに 0.1%未満

[処置]

観：(検査等) 十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合) 直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う



- * 1 不眠、傾眠、眠気、残眠感、覚醒遅延傾向等
 - * 2 鈍重、混迷、酩酊、脱力、無気力、自発性低下、意欲低下、ぼんやり、精神活動緩慢、判断力低下等
 - * 3 ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキス、振戦等
 - * 4 知覚障害、運動障害、自律神経障害等
- ①：定期的な視力検査等
 - ②：減量等
 - ③：減量、中止等
 - ④：減量、ビタミンDの投与等
 - ⑤：用量を超えないよう慎重に投与
 - ⑥：投与を中止する場合は徐々に減量する等慎重に行うこと
 - ⑦：中止等
 - ⑧：体冷却、水分補給等の全身管理とともに
 - ⑨：本剤の急激な中止により発現することも

- あるので、本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること
- ⑩：水分摂取の制限等
 - ⑪：定期的な検査等
 - ⑫：本剤投与中は体温上昇に留意し、高温環境をできるだけ避ける
 - ⑬：減量、休薬等
 - ⑭：これらの症状が発現した例では、中止によりほとんどが1~2ヵ月で回復している
 - ⑮：慎重に投与。連用する場合はとくに注意する
 - ⑯：気道を確認し、換気を図る等
- A：猩紅熱様、麻疹様、中毒疹様発疹
 B：連用により
 C：血清Al-P値の上昇、血清Ca・無機Pの

- 低下等が現れた場合
- D：血清T₃、T₄
 E：連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱、抑うつ状態等の禁断(退薬)症状が現れることがある
- F：Ca低下(ビタミンD・Ca代謝異常)
 G：類似薬で
 H：発熱、皮膚粘膜の発疹または紅斑、壊死性結膜炎等の症候群
 I：発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等
 J：発熱、発疹、関節痛、白血球減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K：本剤投与により発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血



ソニサミド	アセタゾラミド	バルプロ酸ナトリウム	ニトラゼパム	クロナゼパム	クロバザム	フェノバルビタールナトリウム	ジアゼパム	フェニトイン	フェノバルビタール	アセタゾラミドナトリウム	ジアゼパム
エクセグラン	ダイアモックス	デバケン・R セレニカル ハイレニン	ベンザリン ネルボン	リボトリール ランドセン	マイスタン	ワコピタール ルピアール	ダイアアップ	アレピアチン	フェノバル	ダイアモックス	セルシン ホリゾン
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

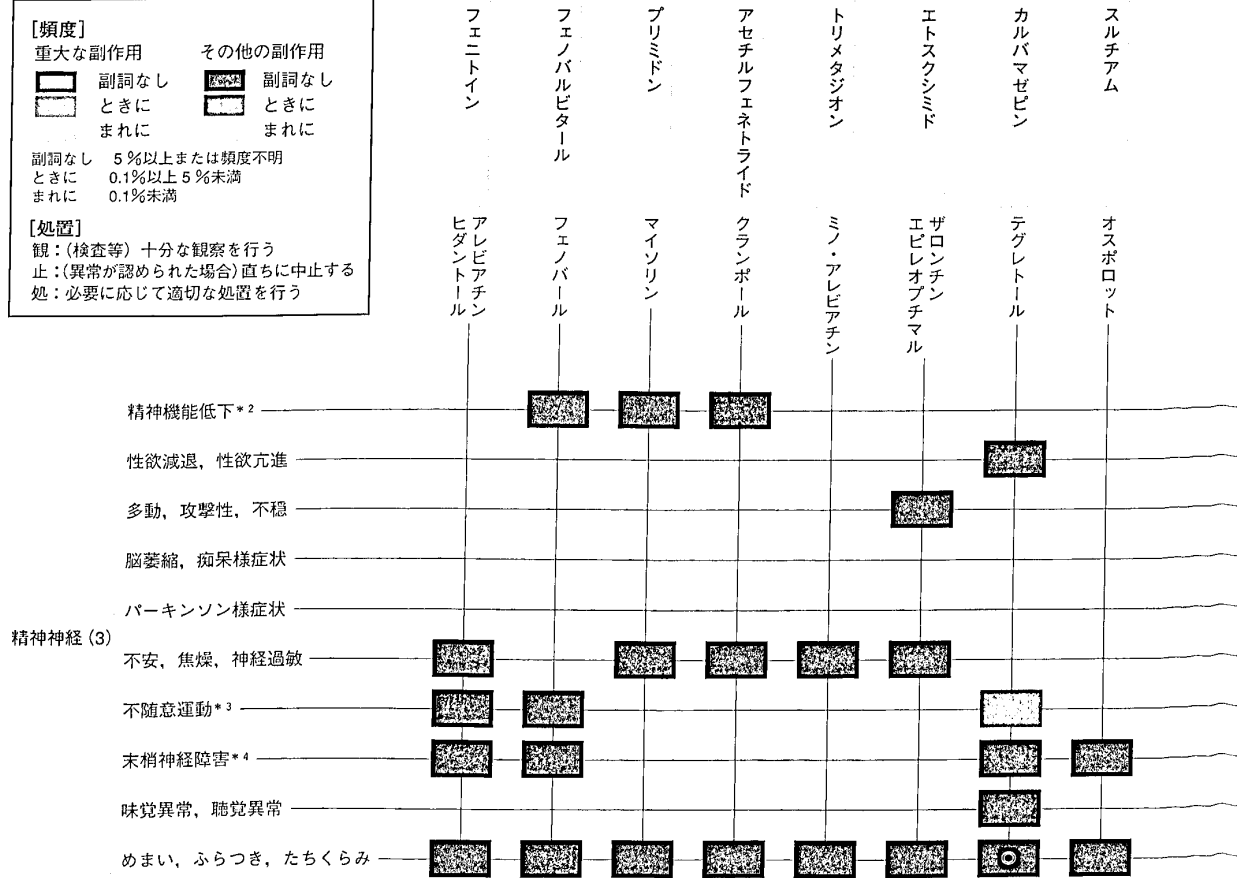
圧変動、発汗等が現れた場合
 L：本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
 M：発熱、咳嗽、喀痰、好酸球増多を伴う肺浸潤
 N：胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
 O：低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
 P：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
 Q：発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
 R：不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便秘、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
 S：発熱、紅斑、痲痺感、眼充血、口内炎等が現れた場合

T：錠剤のみ
 U：前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
 V：血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
 W：K低下、代謝性アシドーシス等
 X：高アンモニア血症を伴う意識障害
 Y：健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等
 Z：静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
 a：食欲亢進を伴う異常な体重増加
 b：劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
 c：精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
 d：麻酔前投薬に用いた場合
 e：大量投与中、または運用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

幻覚、妄想等の禁断（退薬）症状が現れることがある
 f：呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
 g：大量運用により
 h：長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
 i：慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
 j：注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
 k：注射局所の組織に壊死を起こすことがある
 l：循環性ショック
 m：舌根沈下による上気道閉塞

[頻度]
 重大な副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに
 その他の副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに
 副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上 5%未満
 まれに 0.1%未満

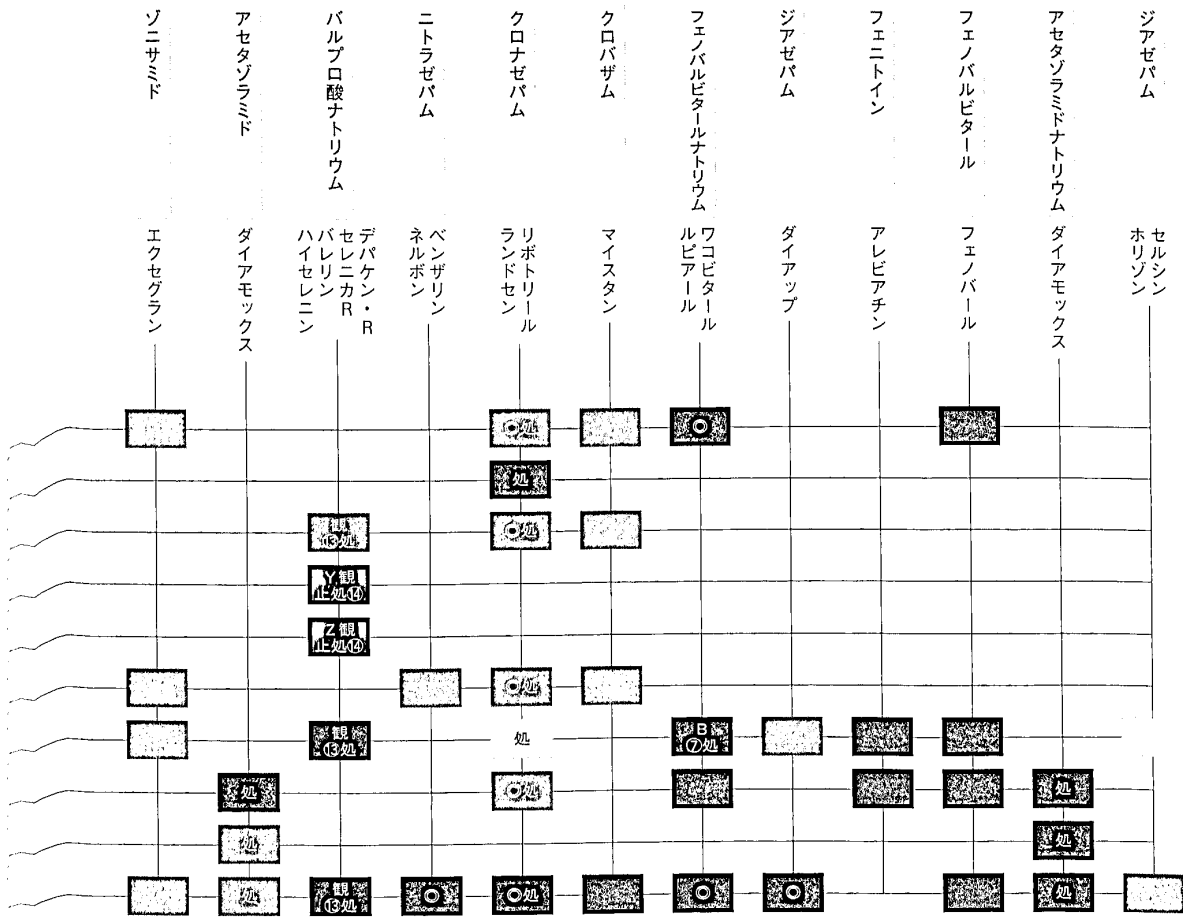
[処置]
 観：(検査等) 十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合) 直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う



- *1 不眠、傾眠、眠気、残眠感、覚醒遅延傾向等
 - *2 鈍重、混迷、酩酊、朦朧、無気力、自覚性低下、意欲低下、ぼんやり、精神活動緩慢、判断力低下等
 - *3 ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス、振戦等
 - *4 知覚障害、運動障害、自律神経障害等
- ①：定期的な視力検査等
 ②：減量等
 ③：減量、中止等
 ④：減量、ビタミンDの投与等
 ⑤：用量を超えないよう慎重に投与
 ⑥：投与を中止する場合は徐々に減量する等慎重に行うこと
 ⑦：中止等
 ⑧：体冷却、水分補給等の全身管理とともに
 ⑨：本剤の急激な中止により発現することも

- あるので、本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること
- ⑩：水分摂取の制限等
 ⑪：定期的な検査等
 ⑫：本剤投与中は体温上昇に留意し、高温環境をできるだけ避ける
 ⑬：減量、休薬等
 ⑭：これらの症状が発現した例では、中止によりほとんどが1~2ヵ月で回復している
 ⑮：慎重に投与。運用する場合はとくに注意する
 ⑯：気道を確保し、換気を図る等
- A：猩紅熱様、麻疹様、中毒疹様発疹
 B：運用により
 C：血清 Al-P 値の上昇、血清 Ca・無機 P の

- 低下等が現れた場合
 D：血清 T₃、T₄
 E：運用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不安、不眠、痲痺、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱、抑うつ状態等の禁断（退薬）症状が現れることがある
 F：Ca低下（ビタミンD・Ca代謝異常）
 G：類似薬で
 H：発熱、皮膚粘膜の発疹または紅斑、壊死性結膜炎等の症候群
 I：発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等
 J：発熱、発疹、関節痛、白血球減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K：本剤投与により発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血



- 圧変動、発汗等が現れた場合
- L：本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
- M：発熱、咳嗽、喀痰、好酸球増多を伴う肺浸潤
- N：胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
- O：低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
- P：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
- Q：発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
- R：不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便秘、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
- S：発熱、紅斑、癢痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合

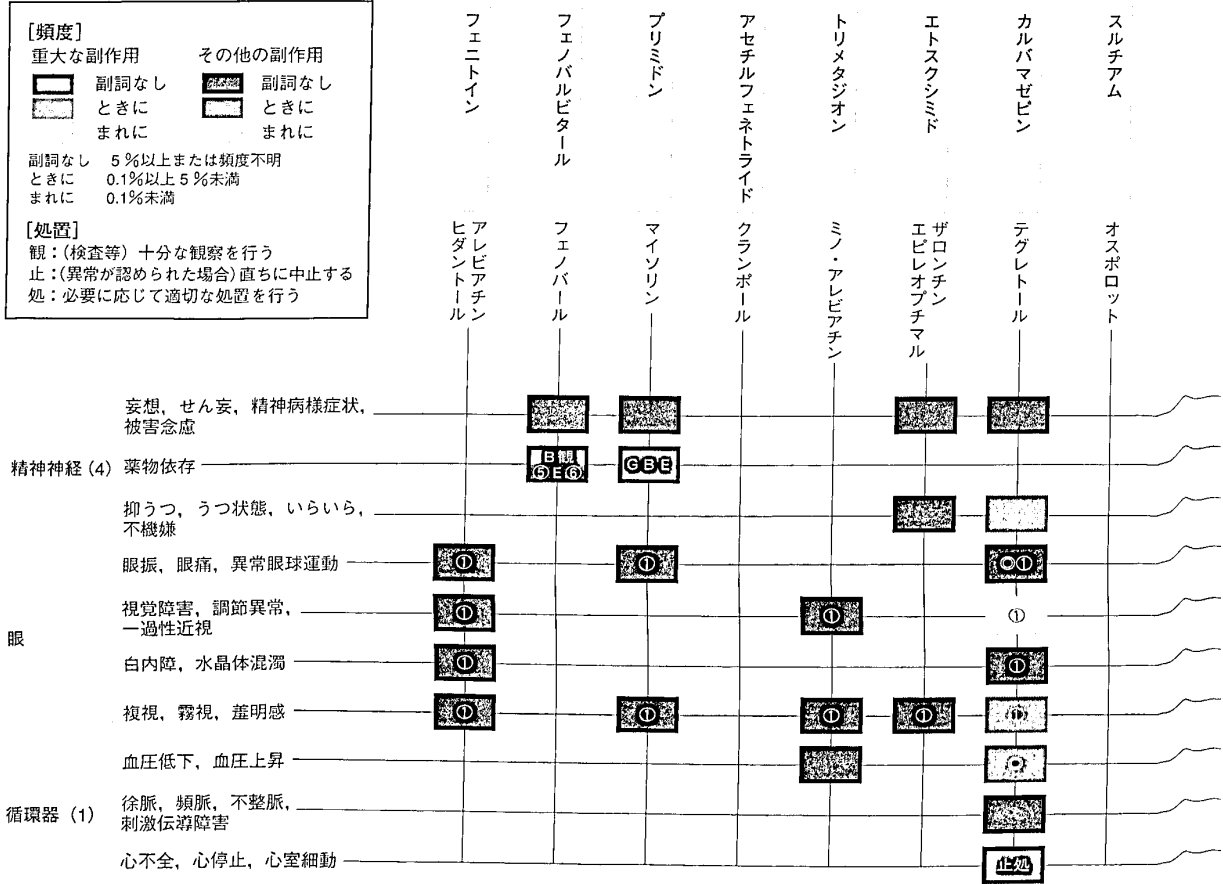
- T：錠剤のみ
- U：前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
- V：血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
- W：K低下、代謝性アシドーシス等
- X：高アンモニア血症を伴う意識障害
- Y：健忘、見当識障害、言語障害、躁動、知能低下、感情鈍麻等
- Z：静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
- a：食欲亢進を伴う異常な体重増加
- b：劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
- c：精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
- d：麻酔前投薬に用いた場合
- e：大量投与中、または運用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

- 幻覚、妄想等の禁断（退薬）症状が現れることがある
- f：呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
- g：大量運用により
- h：長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
- i：慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
- j：注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
- k：注射局所の組織に壊死を起こすことがある
- l：循環性ショック
- m：舌根沈下による上気道閉塞

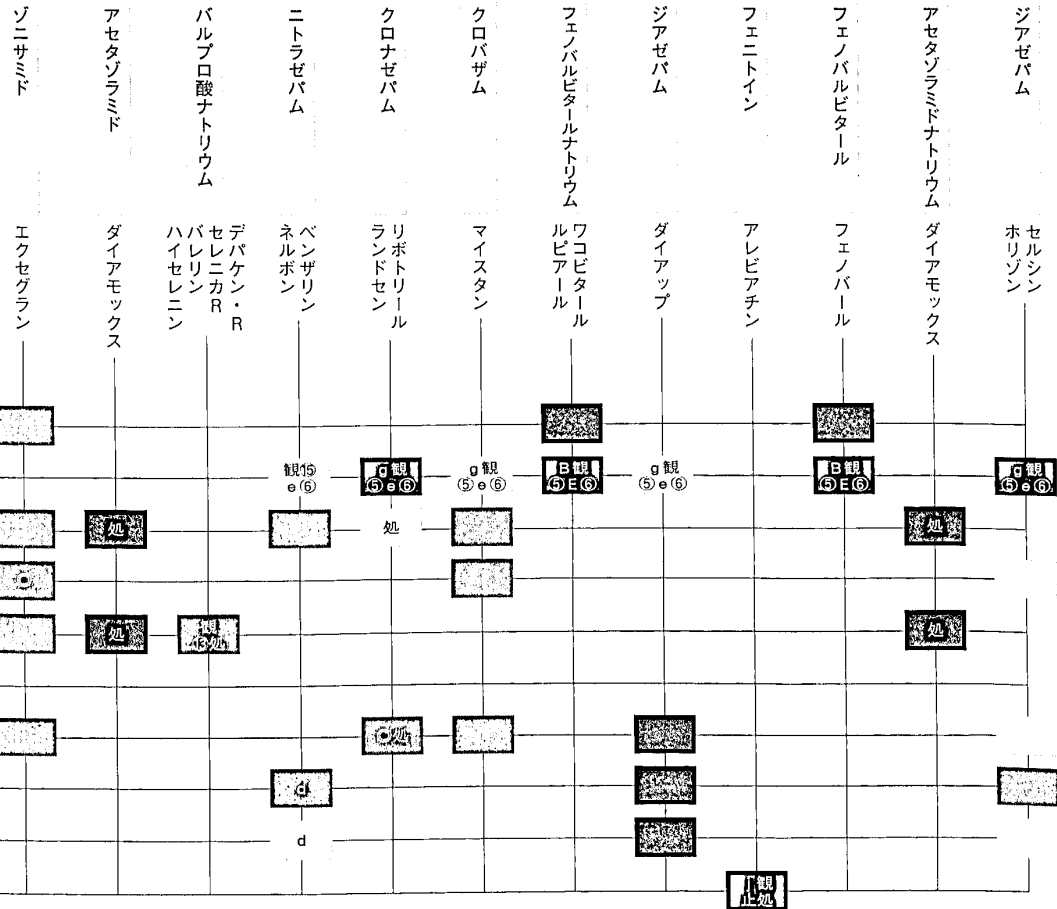
【頻度】
 重大な副作用 その他の副作用
 副詞なし 副詞なし
 ときに ときに
 まれに まれに

副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上5%未満
 まれに 0.1%未満

【処置】
 観：(検査等) 十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合) 直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う



- * 1 不眠、傾眠、眠気、残眠感、覚醒遅延傾向等
 - * 2 鈍重、混迷、酩酊、朦朧、無気力、自発性低下、意欲低下、ぼんやり、精神活動緩慢、判断力低下等
 - * 3 ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス、振戦等
 - * 4 知覚障害、運動障害、自律神経障害等
- ⑩：水分摂取の制限等
 ⑪：定期的な検査等
 ⑫：本剤投与中は体温上昇に留意し、高温環境をできるだけ避ける
 ⑬：減量、休薬等
 ⑭：これらの症状が発現した例では、中止によりほとんどが1～2ヵ月で回復している
 ⑮：慎重に投与。連用する場合はとくに注意する
 ⑯：気道を確保し、換気を図る等
- A：猩紅熱様、麻疹様、中毒様発疹
 B：連用により
 C：血清Al-P値の上昇、血清Ca・無機Pの低下等が現れた場合
 D：血清T₃、T₄
 E：連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱、抑うつ状態等の禁断（退薬）症状が現れることがある
 F：Ca低下（ビタミンD・Ca代謝異常）
 G：類似薬で
 H：発熱、皮膚粘膜の発疹または紅斑、壊死性結膜炎等の症候群
 I：発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等
 J：発熱、発疹、関節痛、白血球減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K：本剤投与により発熱、意識障害、無動脈、強度の筋筋剛、嚥下困難、頻脈、血



- 圧変動、発汗等が現れた場合
- L: 本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
- M: 発熱、咳嗽、喀痰、好酸球増多を伴う肺浸潤
- N: 胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
- O: 低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
- P: 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
- Q: 発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
- R: 不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便意、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
- S: 発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合

- T: 錠剤のみ
- U: 前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
- V: 血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
- W: K低下、代謝性アシドーシス等
- X: 高アンモニア血症を伴う意識障害
- Y: 健忘、見当識障害、言語障害、躁動、知能低下、感情鈍麻等
- Z: 静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
- a: 食欲亢進を伴う異常な体重増加
- b: 劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
- c: 精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
- d: 麻酔前投薬に用いた場合
- e: 大量投与中、または連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

- 幻覚、妄想等の禁断（退薬）症状が現れることがある
- f: 呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
- g: 大量連用により
- h: 長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
- i: 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
- j: 注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
- k: 注射局所の組織に壊死を起こすことがある
- l: 循環性ショック
- m: 舌根沈下による上気道閉塞

【頻度】
 重大な副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに
 その他の副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに
 副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上 5%未満
 まれに 0.1%未満

【処置】
 観：(検査等) 十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合) 直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う

	フェニトイン	フェノバルビタール	プリミドン	アセチルフェネトライド	トリメタジオン	エトスクシמיד	カルバマゼピン	スルチアム
循環器 (2)			止					
呼吸器		止						
血液 (1)	止	止	止	止	止	止	止	止

* 1 不眠、傾眠、眠気、残眠感、覚醒遅延傾向等
 * 2 鈍重、混迷、酩酊、朦朧、無気力、自発性低下、意欲低下、ぼんやり、精神活動緩慢、判断力低下等
 * 3 ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス、振戦等
 * 4 知覚障害、運動障害、自律神経障害等

①：定期的な視力検査等
 ②：減量等
 ③：減量、中止等
 ④：減量、ビタミンDの投与等
 ⑤：用量を超えないよう慎重に投与
 ⑥：投与を中止する場合は除々に減量する等慎重に行うこと
 ⑦：中止等
 ⑧：体冷却、水分補給等の全身管理とともに
 ⑨：本剤の急激な中止により発現することも

あるので、本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること
 ⑩：水分摂取の制限等
 ⑪：定期的な検査等
 ⑫：本剤投与中は体温上昇に留意し、高温環境をできるだけ避ける
 ⑬：減量、休薬等
 ⑭：これらの症状が発現した例では、中止によりほとんどが1~2ヵ月で回復している
 ⑮：慎重に投与。連用する場合はとくに注意する
 ⑯：気道を確保し、換気を図る等

A：猩紅熱様、麻疹様、中毒様発疹
 B：連用により
 C：血清Al-P値の上昇、血清Ca・無機Pの低下等が現れた場合
 D：血清T₃、T₄
 E：連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱、抑うつ状態等の禁断(退薬)症状が現れることがある
 F：Ca低下(ビタミンD・Ca代謝異常)
 G：類似薬で
 H：発熱、皮膚粘膜の発疹または紅斑、壊死性結膜炎等の症候群
 I：発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等
 J：発熱、発疹、関節痛、白血球減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K：本剤投与により発熱、意識障害、無動絨脈、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血



薬剤名	副作用
ゾニサミド	エクセグラシ
アセタゾラミド	ダイアモックス
バルプロ酸ナトリウム	デパケン・R バレリン ハイセレン
ニトラゼパム	ベンザリン ネルボン
クロナゼパム	リボトリール ランドセン
クロバザム	マイスタン
フェノバルビタールナトリウム	ワコビタール ルビアール
ジアゼパム	ダイアアップ
フェニトイン	アレビアチン
フェノバルビタール	フェノバル
アセタゾラミドナトリウム	ダイアモックス
ジアゼパム	セルシン ホリゾン

- 圧変動、発汗等が現れた場合
- L：本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
- M：発熱、咳嗽、喀痰、好酸球増多を伴う肺浸潤
- N：胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
- O：低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
- P：頂部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
- Q：発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
- R：不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便秘、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
- S：発熱、紅斑、痲痺感、眼充血、口内炎等が現れた場合

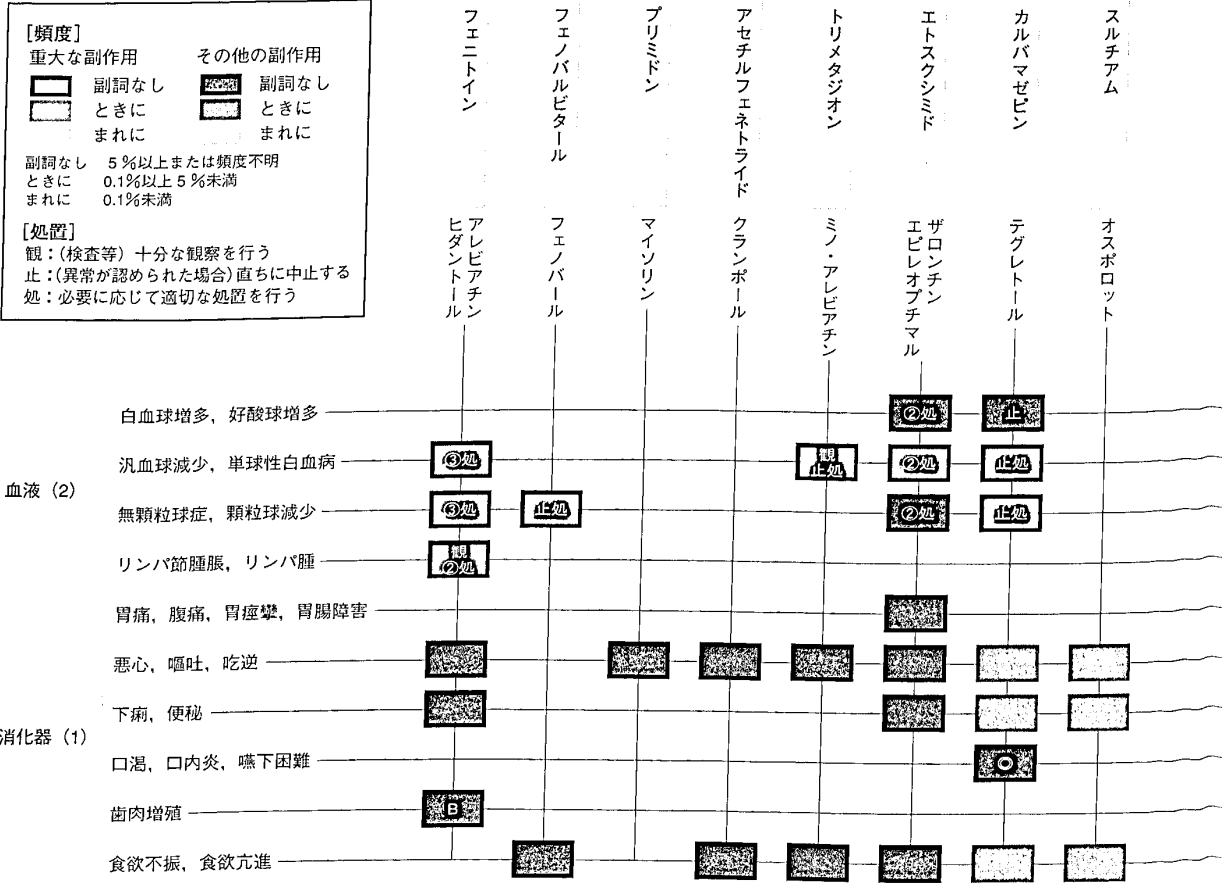
- T：錠剤のみ
- U：前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
- V：血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
- W：K低下、代謝性アシドーシス等
- X：高アンモニア血症を伴う意識障害
- Y：健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等
- Z：静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
- a：食欲亢進を伴う異常な体重増加
- b：劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
- c：精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
- d：麻酔前投薬に用いた場合
- e：大量投与中、または連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

- 幻覚、妄想等の禁断（退薬）症状が現れることがある
- f：呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
- g：大量連用により
- h：長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
- i：慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
- j：注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
- k：注射局所の組織に壊死を起こすことがある
- l：循環性ショック
- m：舌根沈下による上気道閉塞

【頻度】
 重大な副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに
 その他の副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに

副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上5%未満
 まれに 0.1%未満

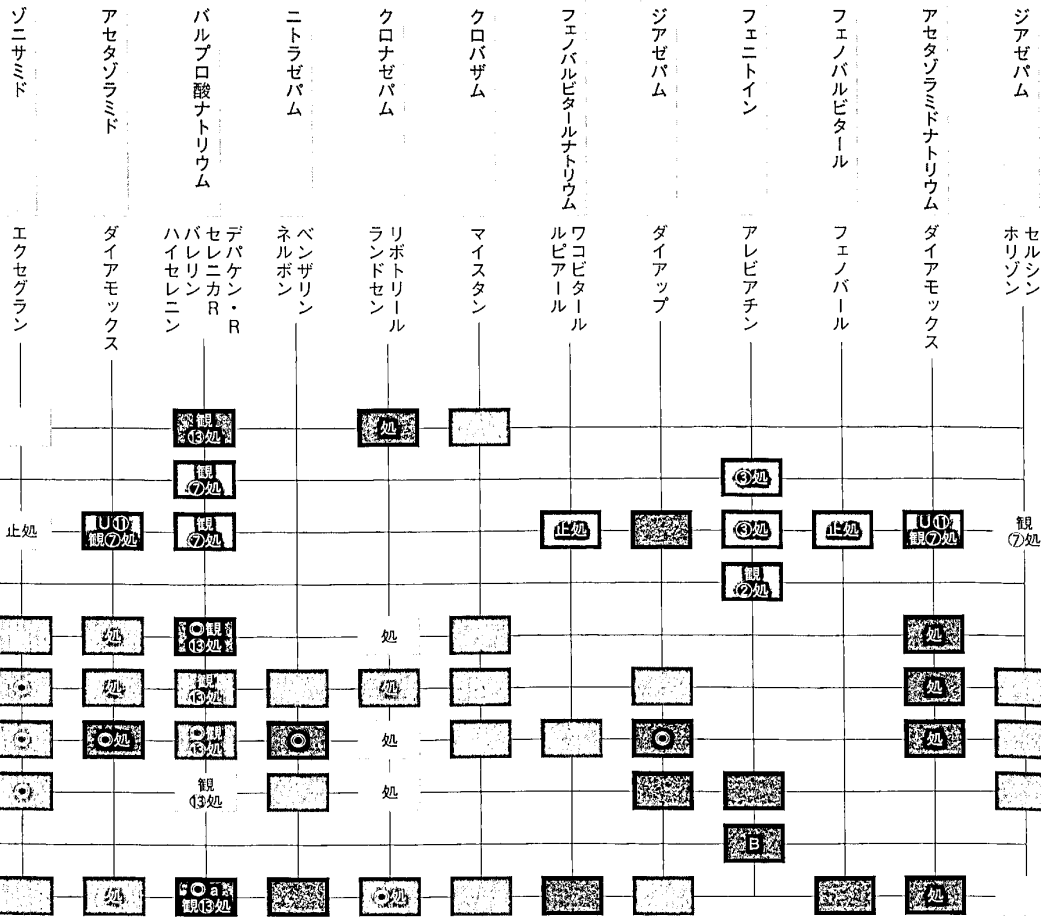
【処置】
 観：(検査等) 十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合)直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う



- * 1 不眠, 傾眠, 眠気, 残眠感, 覚醒遅延傾向等
 - * 2 鈍重, 混迷, 酩酊, 朦朧, 無気力, 自発性低下, 意欲低下, ぼんやり, 精神活動緩慢, 判断力低下等
 - * 3 ジスキネジア, 舞蹈病アテトーゼ, アステリキシス, 振戦等
 - * 4 知覚障害, 運動障害, 自律神経障害等
- ①: 定期的な視力検査等
 ②: 減量等
 ③: 減量, 中止等
 ④: 減量, ビタミンDの投与等
 ⑤: 用量を超えないよう慎重に投与
 ⑥: 投与を中止する場合は徐々に減量する等慎重に行うこと
 ⑦: 中止等
 ⑧: 体冷却, 水分補給等の全身管理とともに
 ⑨: 本剤の急激な中止により発現することも

- あるので, 本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること
- ⑩: 水分摂取の制限等
 ⑪: 定期的な検査等
 ⑫: 本剤投与中は体温上昇に留意し, 高温環境をできるだけ避ける
 ⑬: 減量, 休薬等
 ⑭: これらの症状が発現した例では, 中止によりほとんどが1~2ヵ月で回復している
 ⑮: 慎重に投与。連用する場合はとくに注意する
 ⑯: 気道を確保し, 換気を図る等
- A: 猩紅熱様, 麻疹様, 中毒疹様発疹
 B: 連用により
 C: 血清Al-P値の上昇, 血清Ca・無機Pの

- 低下等が現れた場合
 D: 血清T₃, T₄
 E: 連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により, 不安, 不眠, 痙攣, 悪心, 幻覚, 妄想, 興奮, 錯乱, 抑うつ状態等の禁断(退薬)症状が現れることがある
 F: Ca低下(ビタミンD・Ca代謝異常)
 G: 類似薬で
 H: 発熱, 皮膚粘膜の発疹または紅斑, 壊死性結膜炎等の症候群
 I: 発熱, 紅斑, 筋肉痛, 関節炎, 関節痛, リンパ節腫脹, 胸部痛等
 J: 発熱, 発疹, 関節痛, 白血球減少, 好酸球増多, 異型リンパ球出現, 肝脾腫, 肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K: 本剤投与により発熱, 意識障害, 無動脈, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血



- 圧変動、発汗等が現れた場合
- L : 本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
- M : 発熱、咳嗽、喀嗽、好酸球増多を伴う肺浸潤
- N : 胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
- O : 低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
- P : 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
- Q : 発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
- R : 不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便意、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
- S : 発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合

- T : 錠剤のみ
- U : 前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
- V : 血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
- W : K低下、代謝性アシドーシス等
- X : 高アンモニア血症を伴う意識障害
- Y : 健忘、見当識障害、言語障害、竦動、知能低下、感情鈍麻等
- Z : 静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
- a : 食欲亢進を伴う異常な体重増加
- b : 劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
- c : 精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
- d : 麻酔前投薬に用いた場合
- e : 大量投与中、または運用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

- 幻覚、妄想等の禁断（退薬）症状が現れることがある
- f : 呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
- g : 大量運用により
- h : 長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
- i : 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
- j : 注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
- k : 注射局所の組織に壊死を起こすことがある
- l : 循環性ショック
- m : 舌根沈下による上気道閉塞

【頻度】
 重大な副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに
 その他の副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに
 副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上5%未満
 まれに 0.1%未満

【処置】
 観：(検査等)十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合)直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う

	フェニトイン	フェノバルビタール	プリミドン	アセチルフェネトライド	トリメタジオン	エトスクシמיד	カルバマゼピン	スルチアム
消化器 (2)			■	■				
唾液増加、流涎			■	■				
肝・胆		■	■	■	■		■	
Al-P・LDH・γ-GTP上昇		■ 観 の処	■ 観 の処	■	■		■ 止	
黄疸、肝機能異常	■	■ 観 の処	■	■	■		■ 止	
重篤な肝障害							■ 止 処	
GOT・GPT上昇		■ 観 の処					■ 止 処	
急性腎不全、間質性腎炎、 ファンコニー症候群							■ 止 処	■ 止 処
結石 (腎・尿路)								
泌尿器 (1)								
血尿、結晶尿、頻尿、夜尿、 失禁								
タンパク尿、腎機能異常	■	■ B	■ B	■	■		■	
BUN・クレアチニン上昇							■	

- * 1 不眠、傾眠、眠気、残眠感、覚醒遅延傾向等
 - * 2 鈍重、混迷、酩酊、朦朧、無気力、自発性低下、意欲低下、ぼんやり、精神活動緩慢、判断力低下等
 - * 3 ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス、振戦等
 - * 4 知覚障害、運動障害、自律神経障害等
- ①：定期的な視力検査等
 ②：減量等
 ③：減量、中止等
 ④：減量、ビタミンDの投与等
 ⑤：用量を超えないよう慎重に投与
 ⑥：投与を中止する場合は徐々に減量する等慎重に行うこと
 ⑦：中止等
 ⑧：体冷却、水分補給等の全身管理とともに
 ⑨：本剤の急激な中止により発現することも
- あるので、本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること
- ⑩：水分摂取の制限等
 ⑪：定期的な検査等
 ⑫：本剤投与中は体温上昇に留意し、高温環境をできるだけ避ける
 ⑬：減量、休薬等
 ⑭：これらの症状が発現した例では、中止によりほとんどが1〜2ヵ月で回復している
 ⑮：慎重に投与。連用する場合はとくに注意する
 ⑯：気道を確保し、換気を図る等
- A：猩紅熱様、麻疹様、中毒疹様発疹
 B：連用により
 C：血清Al-P値の上昇、血清Ca・無機Pの低下等が現れた場合
- D：血清T₃、T₄
 E：連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱、抑うつ状態等の禁断（退薬）症状が現れることがある
 F：Ca低下（ビタミンD・Ca代謝異常）
 G：類似薬で
 H：発熱、皮膚粘膜の発疹または紅斑、壊壊性結膜炎等の症候群
 I：発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等
 J：発熱、発疹、関節痛、白血球減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K：本剤投与により発熱、意識障害、無動緘、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血



薬剤名	副作用	副作用	副作用	副作用	副作用	副作用	副作用	副作用	副作用	副作用
ゾニサミド	エクセグラン									
アセタゾラミド	ダイアモックス									
バルプロ酸ナトリウム	セレンニカR ハイセレン									
ニトラゼパム	ベンザリン ネルボン									
クロナゼパム	リボトリール ランドセン									
クロバザム	マイスタン									
フェノバルビタールナトリウム	ワコピタール ルビアール									
ジアゼパム	ダイアップ									
フェニトイン	アレピアチン									
フェノバルビタール	フェノバル									
アセタゾラミドナトリウム	ダイアモックス									
ジアゼパム	セルシン ホリゾン									

- 圧変動、発汗等が現れた場合
- L: 本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
- M: 発熱、咳嗽、喀痰、好酸球増多を伴う肺浸潤
- N: 胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
- O: 低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
- P: 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
- Q: 発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
- R: 不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便秘、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
- S: 発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合

- T: 錠剤のみ
- U: 前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
- V: 血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
- W: K低下、代謝性アシドーシス等
- X: 高アンモニア血症を伴う意識障害
- Y: 健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等
- Z: 静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
- a: 食欲亢進を伴う異常な体重増加
- b: 劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
- c: 精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
- d: 麻酔前投薬に用いた場合
- e: 大量投与中、または運用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

- 幻覚、妄想等の禁断(退薬)症状が現れることがある
- f: 呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
- g: 大量運用により
- h: 長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
- i: 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
- j: 注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
- k: 注射局所の組織に壊死を起こすことがある
- l: 循環性ショック
- m: 舌根沈下による上気道閉塞

【頻度】
 重大な副作用
 [黒塗り] 副詞なし
 [斜線] ときに
 [点線] まれに
 その他の副作用
 [黒塗り] 副詞なし
 [斜線] ときに
 [点線] まれに
 副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上5%未満
 まれに 0.1%未満

【処置】
 観：(検査等) 十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合) 直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う

	フェニトイン	フェノバルビタール	フリミドン	アセチルフェネトライド	トリメタジオン	エトスクシמיד	カルバマゼピン	スルチアム
泌尿器 (2)		[B]	[B]				[止]	
筋・骨格								
一般全身								

- * 1 不眠、傾眠、眠気、残眠感、覚醒遅延傾向等
 - * 2 鈍重、混迷、酩酊、朦朧、無気力、自発性低下、意欲低下、ぼんやり、精神活動緩慢、判断力低下等
 - * 3 ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス、振戦等
 - * 4 知覚障害、運動障害、自律神経障害等
- ①：定期的な視力検査等
 ②：減量等
 ③：減量、中止等
 ④：減量、ビタミンDの投与等
 ⑤：用量を超えないよう慎重に投与
 ⑥：投与を中止する場合は徐々に減量する等慎重に行うこと
 ⑦：中止等
 ⑧：体冷却、水分補給等の全身管理とともに
 ⑨：本剤の急激な中止により発現することも
- あるので、本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること
 ⑩：水分摂取の制限等
 ⑪：定期的な検査等
 ⑫：本剤投与中は体温上昇に留意し、高温環境をできるだけ避ける
 ⑬：減量、休業等
 ⑭：これらの症状が発現した例では、中止によりほとんどが1~2ヵ月で回復している
 ⑮：慎重に投与。連用する場合はとくに注意する
 ⑯：気道を確保し、換気を図る等
- A：猩紅熱様、麻疹様、中毒様発疹
 B：連用により
 C：血清Al-P値の上昇、血清Ca・無機Pの低下等が現れた場合
 D：血清T₃、T₄
 E：連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱、抑うつ状態等の禁断(退薬)症状が現れることがある
 F：Ca低下(ビタミンD・Ca代謝異常)
 G：類似薬で
 H：発熱、皮膚粘膜の発疹または紅斑、壊死性結膜炎等の症候群
 I：発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等
 J：発熱、発疹、関節痛、白血球減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K：本剤投与により発熱、意識障害、無動脈、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血

【頻度】
 重大な副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに

その他の副作用
 副詞なし
 ときに
 まれに

副詞なし 5%以上または頻度不明
 ときに 0.1%以上5%未満
 まれに 0.1%未満

【処置】
 観：(検査等) 十分な観察を行う
 止：(異常が認められた場合) 直ちに中止する
 処：必要に応じて適切な処置を行う

	フェニトイン	フェノバルビタール	プリミドン	アセチルフェネトライド	トリメタジオン	エトスクシמיד	カルバマゼピン	スルチアム
SLE様症状	観止処				観止処	止処	止処	
血清電解質異常		F					F	
血清葉酸値低下								
高血糖, 尿糖陽性, 高尿酸血症								
甲状腺検査値異常	D	D	D				D	
その他								
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群							止処	
耐性								
注射部位								
乳房腫脹, 乳汁分泌, プロラクチン上昇, 月経異常								
無菌性髄膜炎, 膵炎							止処	

* 1 不眠, 傾眠, 眠気, 残眠感, 覚醒遅延傾向等
 * 2 鈍重, 混迷, 酩酊, 朦朧, 無気力, 自覚性低下, 意欲低下, ぼんやり, 精神活動緩慢, 判断力低下等
 * 3 ジスキネジア, 舞蹈病アテトーゼ, アステリキシス, 振戦等
 * 4 知覚障害, 運動障害, 自律神経障害等

①: 定期的な視力検査等
 ②: 減量等
 ③: 減量, 中止等
 ④: 減量, ビタミンDの投与等
 ⑤: 用量を超えないよう慎重に投与
 ⑥: 投与を中止する場合は徐々に減量する等慎重に行うこと
 ⑦: 中止等
 ⑧: 体冷却, 水分補給等の全身管理とともに
 ⑨: 本剤の急激な中止により発現することも

あるので, 本剤の急な中止は行わないこと。また悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいのでとくに注意すること

⑩: 水分摂取の制限等
 ⑪: 定期的な検査等
 ⑫: 本剤投与中は体温上昇に留意し, 高温環境をできるだけ避ける
 ⑬: 減量, 休薬等
 ⑭: これらの症状が発現した例では, 中止によりほとんどが1~2ヵ月で回復している
 ⑮: 慎重に投与。連用する場合はとくに注意する
 ⑯: 気道を確保し, 換気を図る等

A: 猩紅熱様, 麻疹様, 中毒疹様発疹
 B: 連用により
 C: 血清Al-P値の上昇, 血清Ca・無機Pの低下等が現れた場合

D: 血清T₃, T₄
 E: 連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により, 不安, 不眠, 痙攣, 悪心, 幻覚, 妄想, 興奮, 錯乱, 抑うつ状態等の禁断(退薬)症状が現れることがある
 F: Ca低下(ビタミンD・Ca代謝異常)
 G: 類似薬で
 H: 発熱, 皮膚粘膜の発疹または紅斑, 壊死性結膜炎等の症候群
 I: 発熱, 紅斑, 筋肉痛, 関節炎, 関節痛, リンパ節腫脹, 胸部痛等
 J: 発熱, 発疹, 関節痛, 白血球減少, 好酸球増多, 異型リンパ球出現, 肝脾腫, 肝機能検査値異常等のリンパ節腫脹を伴う過敏症
 K: 本剤投与により発熱, 意識障害, 無動黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血



ゾニサミド	アセタゾラミド	バルプロ酸ナトリウム	ニトラゼパム	クロナゼパム	クロバザム	フェニバルビタールナトリウム	ジアゼパム	フェニトイン	フェノバルビタール	アセタゾラミドナトリウム	ジアゼパム
エクセグラン	ダイアモックス	ハイセレン	ベンザリン	ランドセル	マイスタン	ルピアル	ダイアップ	アレピアチン	フェノバル	ダイアモックス	セルシン ホリゾン
	W期 ⑬処	観 ⑬処				F期 ⑦処		観 止処	F期 ⑦処	W期 ⑬処	
	観 ⑬処					D止		D	D	観 ⑬処	
					h						
		観 ⑬処		処							
		止処									

- 圧変動、発汗等が現れた場合
- L: 本症発症時には白血球の増加や血清CPKの上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある
- M: 発熱、咳嗽、喀痰、好酸球増多を伴う肺浸潤
- N: 胆汁うっ滞性、肝細胞性または混合型、肉芽腫性
- O: 低Na血症、低浸透圧血症、尿中Na排泄量増加、高張尿、痙攣、意識障害等
- P: 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁等
- Q: 発汗減少が現れることがあり、とくに夏季に体温上昇が現れることがある
- R: 不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便意、耳鳴、発汗等の異常が現れた場合
- S: 発熱、紅斑、癢痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合

- T: 錠剤のみ
- U: 前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある
- V: 血尿、乏尿、結晶尿が現れた場合
- W: K低下、代謝性アシドーシス等
- X: 高アンモニア血症を伴う意識障害
- Y: 健忘、見当識障害、言語障害、舞動、知能低下、感情鈍麻等
- Z: 静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等
- a: 食欲亢進を伴う異常な体重増加
- b: 劇症肝炎等の重篤な肝障害を起こすことがある
- c: 精神分裂病等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある
- d: 麻酔前投薬に用いた場合
- e: 大量投与中、または連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、

- 幻覚、妄想等の禁断（退薬）症状が現れることがある
- f: 呼吸機能が高度に低下している者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある
- g: 大量連用により
- h: 長期投与により抗痙攣作用の減弱が認められることがある
- i: 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合
- j: 注射速度や患者の状態により、このような症状が現れることがある
- k: 注射局所の組織に壊死を起こすことがある
- l: 循環性ショック
- m: 舌根沈下による上気道閉塞

私の選んだ常備薬

抗てんかん薬

中島 孝 (国立療養所厚潟病院神経内科・医長,
臨床研究部病態生理室・室長)
◎なかじま たかし

当院の特徴

当院の神経内科外来は1日平均約80人で、救急告示も行っている。神経・筋難病(てんかんを含む)の初診から救急医療・在宅支援まで高度医療と包括的診療を行い、脳血管障害に対しては神経超音波検査とMRIを利用した超早期診断・治療とリハビリテーションを行っている。この目的のために臨床研究部をもち、臨床試験、脳機能画像、DNA診断、QOL、情報ネットワーク、病理領域の研究を推進している。また、病院のホームページ (<http://www.saigata-nh.go.jp>) も公開されている。

常備薬①

フェニトイン (アレビアチン, ヒダントール)

本剤は強力な抗てんかん薬で、長期投与で多毛、歯肉増殖等が気になるが、妊娠可能女性にも注意深く投与している。急速飽和も可能な薬剤で、通常は維持量ベースの内服で処方を開始するが、定常状態になるまで約2週間かかる。単剤投与では200~300mg/日で有効域に達するが、投与量は推奨値ではなく、患者ごとに発作が十分抑制される必要血中濃度を探り投与する。服薬は1日2回に分け、臨床効果が不十分なときは血中濃度の許容上限値付近(20 μ g/ml)になるまで投与量を増加する。眼振や急性失調症が出現する場合は中毒量であり、すみやかに減量または休薬する。至適量前後では血中濃度は指数関数的に変化するもので、1回の増減量は25mg/日とする。内服薬の頻回投与でも、1日以内に急速飽和することが可能である。痙攣重積状態や内服薬の吸収が障害されている場合は、注射薬を静脈内投与する。飽和目标時間を推定し、250mgずつの頻回投与を繰り返す。静注時は心電図、SPO₂、血圧チェックは必須であり、徐脈性不整脈、心停止、呼吸停止、ショック等の副作用を予防する。

急速飽和する場合は1000mgを上限とし、20分以上かけてゆっくり連続静注するか間歇的に静注する。痙攣が止まるか副作用が出る直前に中止する。

常備薬②

カルバマゼピン (テグレトール)

本剤は三叉神経痛や多発性硬化症等の有痛性痙攣のような痛みにも有効で、三環系の抗うつ薬として躁状態や精神症状にも治療効果のある興味深い、強力な抗てんかん薬である。投与早期に発疹、強いめまい、嘔気、ふらつきが起こることがあり、その場合は投与を中止し、フェニトインに変更する。成人の全身性痙攣、部分発作、複雑部分発作やそれらの二次性全般化に対して1日3回の投与で早期から効果を期待できる。フェニトインのような急速飽和療法を行う必要はない。

コメント

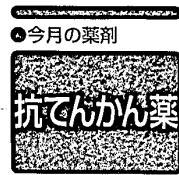
成人の初発てんかんのうち最も多い発作型は側頭葉てんかん(複雑部分発作)や部分発作とそれによる二次性全般化である。これには上述のフェニトインとカルバマゼピンがきわめて有効で、十分に使用法を習熟しておく必要がある。また、両薬剤は脳血管障害、頭部外傷、多発性硬化症等の神経疾患に伴うてんかんにも有効であるが、小児の欠神発作には使用しない。

一般にてんかん発作自体は神経症候の一つにすぎず、病歴、神経学的所見、生化学検査、MRI検査等の詳細な検討を行い診断・治療をすると同時に、痙攣発作を抑制させることが原則である。あせらずに全般性痙攣そのものがすでに抗てんかん薬の効果があると考える。しかし、短時間に再発や持続したりする発作重積状態の場合は、全身状態、呼吸状態を安定させるために早急に痙攣発作を止め、多様な方法で脳保護を行う。ウイルス性脳炎、傍腫瘍症候群(辺縁系脳炎)、血管内悪性リンパ腫、クロイツフェルト・ヤコブ病等によるものは疾患のコントロールができない限り発作を止めることは困難である。

<執筆者連絡先> 〒949-3193 新潟県中頸城郡大潟町大字厚潟 468-1 国立療養所厚潟病院神経内科

1056 (116) 臨床と薬物治療 2000年10月号/第19巻第10号

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws



木村 一恵 (瀬川小児神経学クリニック)
○きむら かずえ
野村 芳子 (瀬川小児神経学クリニック
・副院長)
○のむら よしこ
瀬川 昌也 (瀬川小児神経学クリニック
・院長)
○せがわ まさや



当院は小児の神経疾患を専門とし、年間約1万8000名の外来患者が受診する。神経系の発達過程に発症した疾患が加齢とともに、いかに変容するかを早期に予見し、的確な治療法を見出すことを目的とする。そのため成人例も診療し、可能な限り、ニューロンレベルで病態を説明すべく努力している。てんかんをはじめ、自閉症、レット症候群等、発達早期のモノアミン神経系の異常による疾患、ジストニー、トゥレット等の大脳基底核疾患と重症筋無力症が主体を占めている。臨床神経学的所見を最も重視しているが、各種臨床神経生理学的検査、カテコールアミン分析も行っている。

抗痙攣薬を使用している患者は約1100名にのぼるが、その多くは症候性てんかんである。使用にあたっては、詳細な病歴聴取と脳波所見により発作型を確認し、治療薬を選択するが、その際、病因とともに発症年齢を考慮する。実際の投与は少量の単剤より開始し、血中濃度が定常状態に達する約2週間後、血中濃度を測定して有効最少量を見つけている。

常備薬①

バルプロ酸ナトリウム (デパケン・デパケンR)

全身強直間代発作をはじめ各種の全般てんかんに有効である。徐放剤により、分2投与で安定した血中濃度を保てる。小児では5~10mg/kg/日、成人では400mg/日より開始し、血中濃度を50~100 μg/mlに保つように漸増する。過敏症状としてときに重篤な肝障害をみることがある。また用量増加とともに高アンモニア血症が出現しやすく、定期的にアンモニア値を測定している。

治療に反応しやすい小児の特発性全般てんかんでは、フェノバルビタール (PB) を使用することも多

い。バルプロ酸ナトリウム (VPA) の出現と多動との関連が指摘されて以来、使用頻度は減少しているが、VPAに比べ明らかに重篤な副作用は少ない。妊娠時も単剤であれば安全性が高い。小児では2 mg/kg/日、成人では60~90mg/日より開始し、血中濃度を10~25 μg/mlに保つように漸増する。多剤併用で酵素誘導により他剤の血中濃度を低下させるため、VPA併用が必要な場合はPBの減量中止を試みたい。

常備薬②

カルバマゼピン (テグレトール)

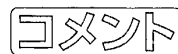
部分てんかんの治療に、本剤を第1選択薬とすることが多い。抗うつ薬としても使用されており、成人の側頭葉、前頭葉の複雑部分発作患者に併発しやすい精神障害にも使用する。多動等の行動異常にも効果があるとされ、自閉症や注意欠陥多動障害にも使用している。小児では5 mg/kg/日、成人では200mg/日より開始し、血中濃度を4~10 μg/mlに保つように漸増する。1~2週以内に過敏症状として発疹が比較的多くみられ、この場合ただちに中止し他剤に変更する。

明らかな器質病変を伴う症候性てんかんでは、フェニトイン (DPH) を使用することも多いが、血中濃度の変動が大きく副作用の点で、小児や女性では第1選択薬としては避けたい。

常備薬③

クロナゼパム (リボトリール)

VPAが無効の全般発作に有効なことがあり、ミオクローニー発作に著効を示すことが多い。眠気、ふらつき等の副作用や、耐性が生じやすいことが難点である。



現在の抗痙攣薬は、神経細胞の高頻度発射の抑制やGABA系等を介し抑制過程を強める作用をもつが、治療に至らせる効力はない。そのため、発達過程にある小児にも通常長期にわたる投与が必要となる。今後、発作焦点の異常神経細胞や臨床発作発現に関与する神経系、神経回路に特異的に作用する薬剤の開発が望まれる。

〈執筆者連絡先〉 木村一恵 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-8 瀬川小児神経学クリニック

バックナンバーのお知らせ

定価には送料は含まれておりません

Vol. 17 No. 8 (1998.8 No. 137) ————— 定価1,943円
特集●医薬品の適応外使用を考える
 今月の薬剤—強心薬(2)

Vol. 17 No. 9 (1998.9 No. 138) ————— 定価1,943円
特集●薬剤起因性の精神症状
 今月の薬剤—喘息治療薬(1)

Vol. 17 No.10 (1998.10 No. 139) ————— 定価1,943円
特集●狭心症マネジメント—効率的な医療連携をめざして
 今月の薬剤—喘息治療薬(2)

Vol. 17 No.11 (1998.11 No. 140) ————— 定価1,943円
特集●一般臨床医のための救急医療ガイダンス
 今月の薬剤—喘息治療薬(3)

Vol. 17 No.12 (1998.12 No. 141) ————— 定価1,943円
特集●実地医家のための RA 治療
 今月の薬剤—高脂血症治療薬

Vol. 18 No. 1 (1999.1 No. 142) ————— 在庫切れ
特集●輸入感染症への最初の対応
 今月の薬剤—排尿障害治療薬

Vol. 18 No. 2 (1999.2 No. 143) ————— 定価1,943円
特集●降圧薬療法 大規模比較試験から何をみるか
 今月の薬剤—抗結核薬

Vol. 18 No. 3 (1999.3 No. 144) ————— 定価1,943円
特集●在宅ホスピスケア 死の看取りのために
 今月の薬剤—HIV 感染症治療薬

Vol. 18 No. 4 (1999.4 No. 145) ————— 定価1,943円
特集●臨床医のための新薬の知識 1999
 今月の薬剤—骨粗鬆症治療薬

Vol. 18 No. 5 (1999.5 No. 146) ————— 定価1,943円
特集●見逃してはいけない浮腫
 今月の薬剤—ベンゾジアゼピン系・類縁睡眠薬

Vol. 18 No. 6 (1999.6 No. 147) ————— 定価1,943円
特集●慢性ウイルス性肝炎 実地医家の担う役割
 今月の薬剤—ペニシリン系抗生物質(1)

Vol. 18 No. 7 (1999.7 No. 148) ————— 定価1,943円
特集●痛みの薬物治療—よりきめ細かい対応
 今月の薬剤—ペニシリン系抗生物質(2)

Vol. 18 No. 8 (1999.8 No. 149) ————— 定価1,943円
特集●外来で診る軽症うつ病—効果的な薬物治療のために
 今月の薬剤—抗真菌薬(1)

Vol. 18 No. 9 (1999.9 No. 150) ————— 定価1,943円
特集●高脂血症治療 薬剤適正選択のために
 今月の薬剤—抗真菌薬(2)

Vol. 18 No.10 (1999.10 No. 151) ————— 定価1,943円
特集●性機能障害の臨床 プライマリケアの立場から
 今月の薬剤—緑内障治療薬—点眼

Vol. 18 No.11 (1999.11 No. 152) ————— 定価1,943円
特集●critical appraisal skills 文献の批判的吟味
 今月の薬剤—血栓溶解薬

Vol. 18 No.12 (1999.12 No. 153) ————— 定価2,330円
特集●この時期からの花粉症治療
 今月の薬剤—5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

Vol. 19 No. 1 (2000.1 No. 154) ————— 定価1,943円
特集●アルツハイマー病治療薬の現在と未来
 今月の薬剤—狭心症治療薬(1)

Vol. 19 No. 2 (2000.2 No. 155) ————— 定価1,943円
特集●実地医家が始める漢方診療
 今月の薬剤—狭心症治療薬(2)

Vol. 19 No. 3 (2000.3 No. 156) ————— 定価1,943円
特集●ADLに影響を与える副作用 介護保険施行を前に
 今月の薬剤—抗リウマチ薬

Vol. 19 No. 4 (2000.4 No. 157) ————— 定価2,330円
特集●臨床医のための新薬の知識 2000

Vol. 19 No. 5 (2000.5 No. 158) ————— 定価1,943円
特集●痛風, 高尿酸血症 治療の疑問に答える
 今月の薬剤—抗不整脈薬

Vol. 19 No. 6 (2000.6 No. 159) ————— 定価1,943円
特集●新しい喘息治療薬—その製剤的特徴と使用の実際
 今月の薬剤—抗精神病薬—内服(1)

Vol. 19 No. 7 (2000.7 No. 160) ————— 定価1,943円
特集●消化性潰瘍治療 除菌療法の実際
 今月の薬剤—抗精神病薬—内服(2)

Vol. 19 No. 8 (2000.8 No. 161) ————— 定価1,943円
特集●糖尿病治療 新しい薬剤をどう位置づけるか
 今月の薬剤—子宮内膜症治療薬

Vol. 19 No. 9 (2000.9 No. 162) ————— 定価1,943円
特集●食品と医薬品—その適切な関わりとは
 今月の薬剤—抗パーキンソン病薬

●定期購読およびバックナンバーのお申し込みは下記
 にご連絡いただくか、もしくは綴じ込み FAX 用紙を
 ご利用ください。

営業部 TEL 03-3294-8701
 申し込み専用フリーダイヤル FAX 0120-020-523

●本誌掲載内容に関するお問い合わせは下記にお願い
 いたします。

編集部 TEL 03-3294-7525
 FAX 03-3294-8026

・また、本誌のコピーサービスをご希望の方は上記
 営業部までお問い合わせください。

[特集]
緑内障治療
薬剤選択と指導のポイント

編集監修 ■ 山崎芳夫
 (日本大学医学部眼科・講師)

[総説]	
緑内障治療薬の現状と未来	日本大学医学部眼科 山崎芳夫
[緑内障の病態と診断]	
開放隅角緑内障—正常眼圧緑内障を含む	東京通信病院眼科 松元 俊
閉塞隅角緑内障	群馬大学医学部眼科 木村保孝
続発緑内障	日本赤十字社医療センター眼科 濱中輝彦
[新しい緑内障治療薬]	
ニブラジロール	東京慈恵会医科大学眼科 高橋現一郎
ラタノプロスト	東京警察病院眼科 南野麻美
塩酸ドルゾラミド	聖マリアンナ医科大学眼科 青山裕美子
塩酸アブラクロニジン	慶應義塾大学医学部眼科 谷野富彦
マレイン酸チモロール	オリンピア眼科病院眼科 山崎 斎
[服薬指導の際の注意]	
緑内障患者の内服薬服用の際の注意—感冒薬を中心に	大阪医科大学眼科 中島正之
コンプライアンスを高める患者説明	吉川眼科クリニック 吉川敬司
[処方の実際]	
緑内障治療薬の併用療法のポイント	東京都立大塚病院眼科 鈴木弘隆
小児への緑内障治療薬の処方	横浜市立市民病院眼科 宮田 博
[トピックス]	
適正使用に必要な点眼薬の情報	広島大学医学部附属病院薬剤部 池田博昭
点眼瓶の構造	参天製薬株式会社製剤開発本部 河嶋洋一
緑内障治療薬と角膜障害	上野眼科医院 木村泰朗

筋弛緩薬

●治療計画のための薬理学
 国立療養所神奈川病院薬剤科 河野晴一

●薬剤選択のレファランス
 文献にみる薬剤データ比較一覧 徳洲会病院薬剤部
 添付文書による副作用一覧 『臨床と薬物治療』編集部

●私の選んだ常備薬
 安岡整形外科脳外科クリニック 安岡正蔵
 さくらクリニック 桜井 隆

● THE TOPICS

かかりつけ医機能の整備に向けた医師の開業形態に関する研究
 日本大学医学部医療管理学 大道 久

● シリーズ・診療室から
 私の診療経験から 菅原医院 菅原正弘

● 臨床医による新薬の評価
 ベシル酸ベボタスチン
 昭和大学医学部耳鼻咽喉科 藤谷 哲

● 新薬DIテーブル
 2000年6月14日厚生省中央薬事審議会常任部会
 通過品目 国立横須賀病院薬剤科 鈴木義彦

*つごうにより、内容が一部変更になることがあります。

編集部より

▶ 列車の旅が好きになったきっかけは、子供の頃寝台車に乗って九州の親類の家へいった記憶が鮮やかだったからです。東京を夕方につつ寝台特急は2時か3時頃、小郡あたりに止まる。寝台の窓越しに見る誰もいない深夜の駅はとても印象的でした。

最近では忙しく、列車に乗るといっても仕事からみばかりですが、先日も京都に行った帰り、遅めの昼食を新幹線のなかでとることにしました。発車まで時間があつたので弁当を選ぼうとしたのですが、どれもボリュームたっぷり、暑さにやられた胃には少ししんどそう。迷いつつ構内を散策していると、近頃のターミナル駅にはコンビニが開いていてそこで弁当も売っている。量も手頃、値段も半分くらいなので結局そこで買ってしまったのですが、やっぱり味気なかったですね。何だか自宅で晩飯を喰っているようで。(S.H.)

▶ 9月中旬に引っ越しをすることになりました。昨年の7月に諸事情のため東京での生活をやめ、家族の住む横浜の実家に戻り約1年、再び東京での生活が始まります。今は新生活に向けワクワクしながら準備などをしていきます。が、実はこの『臨床と薬物治療』の下版は毎月中旬。そう、私の引っ越し予定である9月中旬に今月(10月)号を下版しなければなりません。これを書いているのは9月5日、これから最後の追い込みがやってきます。この苦しみを乗り越えなければ私の新生活は始まらないのです。もっともこの号が出る頃には新生活を楽しんでいるはずですが。(K.S.)

ご意見、ご質問をお寄せください

『臨床と薬物治療』編集部では、読者の皆様からのご質問をお待ちしております。薬物治療に関わるさまざまなことについて、お聞きになりたい内容は綴じ込みのFAX用紙にて、ご送付ください。ご質問は誌上に掲載させていただくほか、本特集その他の企画に反映させていただく予定です。

また、ご意見、ご要望につきましても、当欄にてご紹介させていただきたいと考えております。

ぜひ、あなたの声をお聞かせください。

これからの予定

高齢者のかぜ症候群 予防法と治療法

慢性動脈硬化症の診断と治療

癌治療を補助する薬剤の適切な使い方

重大な副作用を見逃さない

HIV 感染症を診る

検査薬の身体への侵襲

症候からとらえる薬剤の副作用

改訂添付文書をどう活用するか

高齢者における内科と歯科との関わり

転医・転院を円滑に行うために

*つごうにより内容を変更する場合があります。

編集担当：山田清臣、日吉伸介、鈴木京子 制作担当：井上美和

臨床と薬物治療

2000年10月号 (Vol.19 No.10)
2000年10月1日

定価1,943円 (本体1,850円・送料別)
定期購読料一年間23,280円 (本体22,171円・送料共)

発行=株式会社ミクス

発行人=徳升裕次

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20

営業部直通 TEL 03-3294-8701

編集部直通 TEL 03-3294-7525

編集部直通 FAX 03-3294-8026

振替口座 00160-1-147925

編集部直通フリーダイヤル FAX 0120-81-8026

申し込み専用フリーダイヤル FAX 0120-020-523

大阪支社

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL 06-6226-1626

ミクス雑誌・書籍購読申込書

ミクス出版物のお求めは本誌掲載の常備書店様かこのページをご利用ください

ミクス営業部行 フリーダイヤルFAX **0120-020-523**

臨床と薬物治療

年間12冊発行 23,280円
(税・送料共)

年 月号より 部

※1部定価1,850円(税別送料別)、1999年12月号、2000年1月号2,210円

2000年	3月号	ADLに影響を与える副作用 介護保険施行を前に	部
9月号	食品と医薬品 —その適切な関わりとは	2月号	実地医家が始める漢方診療
8月号	糖尿病治療 新しい薬剤をどう位置づけるか	1月号	アルツハイマー病治療薬の現在と未来
7月号	消化性潰瘍治療 除菌療法の実際	1999年	
6月号	新しい喘息治療薬 —その製剤的特徴と使用の実際	12月号	この時期からの花粉症治療
5月号	痛風、高尿酸血症 治療の疑問に答える	11月号	critical appraisal skills 文献の批判的吟味
4月号	臨床医のための新薬の知識2000	10月号	性機能障害の臨床 プライマリケアの立場から
		9月号	高脂血症治療 薬剤適正選択のために

保険請求のためのワンポイント〔改訂版〕	A5判 2色刷 1,300円	60頁	部
トライアルドラッグス2000	A4判 25,000円	326頁	部
患者さんに伝える注射薬情報	B6判 2色刷 4,000円	413頁	部
がんの痛みは除去できる	B5判 3,200円	282頁	部
日常会話医療用語集〔改訂第7版〕	A6判 2,700円	364頁	部
核医学イメージングハンドブック	B6判 4色刷 3,000円	251頁	部
院内ルールと医師のマナー	B6判 2色刷 1,900円	209頁	部
医療のグローバルスタンダード	B5判 2色刷 2,700円	229頁	部
介護保険実践ハンドブック	A5判 2,800円	315頁	部
レセプトの基礎知識	A4判 2色刷 4,700円	346頁	部
必携・実践Ryô-Tan〈療養担当規則〉の解説 2000年4月版	A5判 1,800円	256頁	部
臨床検査・診断ハンドブック	B6判 2色刷 2,700円	189頁	部
処方せんQ&A	A5判 2,000円	125頁	部
MRSA感染症と薬物治療のコツ〔改訂版〕	B5判 2色刷 2,800円	122頁	部
注射薬調剤監査マニュアル	B5判 9,000円	636頁	部
〈上記以外の書籍〉			部

価格はいずれも本体価格(税別)です。送料は別途承ります。

ミクス出版案内

この線から切り取ってFAXにてお送りください。

お届け先

〒 _____

◎ご住所 _____

◎ご勤務先・所属 / ご自宅 _____

◎ご氏名 _____

◎TEL _____

◎E-mail _____

◎FAX _____

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

* 新刊情報等、業務に役立つ情報を配信させていただきます。

臨床と薬物治療 読者アンケート

編集部行フリーダイヤル FAX **0120-81-8026**

2000.10

フリガナ

●お名前

男 ・ 女

●ご住所 〒 —

TEL () —

●ご勤務先

開業・大学・病院・学生・メーカー・卸・その他 () 職歴 () 年

●本誌入手法

定期購読 (個人・施設) 書店 (毎月・不定期) その他 ()

◆今月号についてご感想をお聞かせ下さい。

大変興味深く読んだ 面白く読んだ あまり興味がない まったく興味がない

◆「特集」に関するご意見、ご感想をお聞かせ下さい。

◆「今月の薬剤」に関するご意見、ご感想をお聞かせ下さい。

◆「The Topics」に関するご意見、ご感想をお聞かせ下さい。

◆その他、ご意見、ご質問、興味のあるテーマ等をお寄せ下さい。

◆今後読者の方に個別でアンケートをご送付することがあります。御協力の可否をお聞かせ下さい。

協力する

協力しない

御協力いただける方でアンケート等の送付先が上記と異なる場合、住所をお教え下さい。

〒 —

TEL () —

ありがとうございました。

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws

すべての条文を平易な
口語体に改め解説

「読みづらい」「難解」な療養担当規則が一読して理解できる

必携・実践

必携・実践

編著=ヘルスケア21研究会
A5判 257頁 定価 本体1,300円(税別)

「療養担当規則」の解説

療養担当規則は、保険診療を行う上で、医療機関並びに医療担当者が最低限守らなければならない基本ルールである。しかしながら、この重要な基本ルールを十分理解していない医師・病院職員が少なくないのも事実。

一方、医療のあり方が国民的関心事となっているいま、医療担当者自身が自ら提供する保険医療のルールを知らないでは、許されない。

本書は、ややもすれば「読みづらい」「難解」と評される療養担当規則を平易な口語体でわかりやすく解説。すべての医師、医療スタッフ必携。

2000年4月版

2000年4月診療報酬改定に伴う
療養担当規則変更に対応

介護保険施行に伴う
療養担当規則変更に対応

■全国有名医系書店または弊社へ直接お申し込みください。

フリーダイヤルFAX 0120-020-523

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-20 TEL(03)3294-8701(代) FAX(03)3294-8707 / 〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

株式会社ミクス

インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>

This material was copied
at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws



監修 猪狩 淳 (順天堂大学医学部臨床病理学教授)

臨床検査・診断 ハンドブック

B6変形判 189頁 定価 本体2,700円(税別)

診療に役立つ臨床検査

をわかり易くコンパクトに編集。

- ベッドサイドで検査の選択に困った時
- 検査結果から推定される疾患を調べる時



検査項目	参考値	検査目的・意義	異常をきたす疾患
尿蛋白	3~20%	腎臓の糸球体の濾過能力を調べる	腎臓病、糖尿病、高血圧、心臓病、感染症、薬剤性腎臓病など
赤血球数・赤血球比容	男性: 4.5~6.2 (10 ¹² /L) 女性: 4.0~5.5 (10 ¹² /L) Hb: 12~16 (g/dL)	貧血の有無を調べる	鉄欠乏性貧血、慢性腎臓病、慢性肝臓病、悪性腫瘍、出血、腎臓病、心臓病、感染症、薬剤性貧血など
HAMテスト	(-)	溶血性貧血を調べる	溶血性貧血
HAM	(-)	溶血性貧血を調べる	溶血性貧血
Jugger waterテスト	2555	溶血性貧血を調べる	溶血性貧血
エリスロポエチン	3~36mIU/mL	腎臓病を調べる	慢性腎臓病、急性腎臓病、腎臓病、エリスロポエチン製剤
EPO		腎臓病を調べる	慢性腎臓病、急性腎臓病、腎臓病、エリスロポエチン製剤
ヘモグロビン分画	Hb A: 90~97% Hb F: 1~2%	腎臓病を調べる	慢性腎臓病、急性腎臓病、腎臓病、エリスロポエチン製剤
白血球数	3700~10000/μL	感染症を調べる	感染症、炎症、白血病、骨髄腫、悪性腫瘍
白血球分画	好中球: 40~60% 好酸球: 1~5% 好塩基球: 0~5% リンパ球: 20~40%	感染症を調べる	感染症、炎症、白血病、骨髄腫、悪性腫瘍
血小板数	15~35×10 ³ /μL	出血傾向を調べる	血小板減少症、血小板増加症、骨髄腫、悪性腫瘍、感染症、薬剤性血小板減少症
HAPスコア	陽性: 160~99%	自己抗体を調べる	自己免疫性疾患
抗核抗体	陽性: 170~367	自己抗体を調べる	自己免疫性疾患
抗SSA抗体	陽性	自己抗体を調べる	自己免疫性疾患
抗SSB抗体	陽性	自己抗体を調べる	自己免疫性疾患

- I 一般検査**
尿検査/便検査/髄液検査
- II 血液学的検査**
末梢血液検査/凝固系機能検査
- III 生化学的検査**
肝・胆道関連検査/腎関連検査/血清蛋白・その他の血清酵素/脂質関連検査/糖質関連検査/電解質検査/アミノ酸
- IV 内分泌学的検査**
膵・消化管関連検査/甲状腺関連検査/副甲状腺・骨関連検査/下垂体・副腎関連検査/性腺・胎盤関連検査
- V 免疫学的検査**
ウイルス検査/自己抗体検査/炎症マーカー
- VI 腫瘍マーカー**
腫瘍マーカー

Ship NO. 0089 Dated Oct. 5 2000
 Order NO. S208519 ISSN 0913-7505
 Title
 Rinsho to Yakubutsu Chiryo (Clinical & Drug Therapy) <Fmly; Rinsho Iyaku Joho>
 Issue NO.
 VOL 19/10 #163 2000 OCTOBER

ミクス
 インターネットホームページ <http://www.mikusu.co.jp/>
 707/〒541-0046 大阪市中央区平野町3-3-8 TEL(06)6226-1626(代) FAX(06)6226-1680

This material was copied at the NLM and may be Subject US Copyright Laws

2000年11月
Kinsho to yakubutsu chiryo =
Clinics & drug
v. 19, no. 11 (no. 164) (Nov. 2000)
General Collection
W1 R1217C
Received: 01-18-2001

便物認可 ISSN 0913-7505 CODEN : RYCHEI

臨床薬学治療 11

CLINICS & DRUG THERAPY 2000 Vol.19 No.11

◆特集◆

緑内障治療 薬剤選択と指導のポイント

◆今月の薬剤◆

筋弛緩薬—内服

◆THE TOPICS◆

診療所医師の機能と開業形態に関する調査について

臨床医による新薬の評価／診療室から／新薬DI table



PROPERTY OF THE
NATIONAL
LIBRARY OF
MEDICINE

株式会社 ミクス

Medical Information Express

at the NLM and may be
Subject US Copyright Laws