

薬事情報センターに寄せられた質疑・応答の紹介（2015年1月）

【医薬品一般】

Q：糖尿病用薬のメトホルミンを多嚢胞性卵巣症候群に使用するか？（一般）

A：多嚢胞性卵巣症候群（PCOS：polycystic ovary syndrome）は、①月経異常、②多嚢胞卵巣、③血中男性ホルモン高値または黄体形成ホルモン（LH）基礎値高値かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）基礎値正常の、①～③の全てを満たす場合に診断される。PCOSの原因は明確でないが、インスリン抵抗性（高インスリン血症）との関連が示唆されている。特に肥満を伴うPCOSではインスリン抵抗性を認めることが多い。PCOSの病態は図のとおり。
 インスリン抵抗性の改善を期待して、メトホルミン（ピグアナイド系）とピオグリタゾン（チアゾリジン系）が使用されることがある（いずれも保険適応外使用）。国内外において、メトホルミンの使用が多い〔妊婦への投与のFDAカテゴリー：メトホルミン（B）、ピオグリタゾン（C）〕。

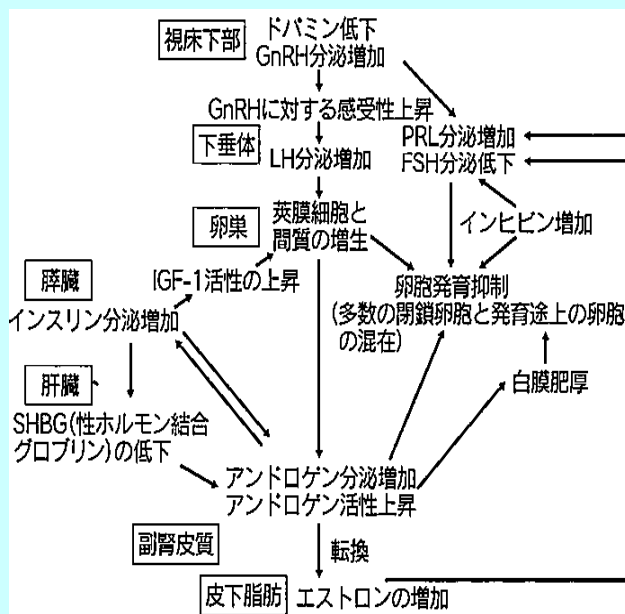


図 PCOSの病態

Q：鎮痛補助薬のSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）の作用機序は？（その他）

A：痛みが発生すると、シグナルは脊髄から神経を通り脳へ伝えられ、痛みの部位やその強さが認知される。この時、脳では「下行性疼痛抑制系神経」が働き、痛みを抑制している。下行性疼痛抑制系神経は、神経伝達物質の中でもセロトニン作動性神経とノルアドレナリン作動性神経の2つの神経を賦活化し、脊髄での痛覚伝導を遮断することにより鎮痛作用を示す。
 SSRIは神経終末へのセロトニン再取り込みを選択的に阻害し、細胞外セロトニン濃度を上昇させ、下行性疼痛抑制系神経のセロトニン作動性神経を賦活化することにより鎮痛作用を惹起する。SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）は両神経系を賦活化するので、鎮痛補助薬としてのエビデンスは多い。また、慢性的なストレス下では、セロトニンやノルアドレナリンが不足して痛覚が過敏となるため、抗うつ薬は慢性疼痛の背景にある抑うつ、不安等の心理的要因の治療にも有効である。

Q：ザナミビル（リレンザ™）は1日2回吸入するが、投与間隔は？（薬局）

A：短時間に連続吸入したことにより有害事象の発現、または発現の可能性があるとの報告はなく、日本では特に投与間隔は定められていない。米国の添付文書およびPDR（Physicians' Desk Reference）には、投与初日の2回目の投与は、可能であれば少なくとも2時間以上あけ、2日目以降は約12時間の投与間隔をあげるよう記載されている。

Q：胆嚢結石症の痙攣発作に使用する鎮痛薬は？（薬局）

A：胆嚢結石症による痙攣発作は、胆嚢頸部や胆嚢管へ胆石が嵌頓することにより生じ、心窩部痛、右季肋部痛が多く、しばしば右背中・右肩に放散する。肥満、過労や高脂肪食等が誘因となる。
（軽度の痙攣発作）ブチルスコポラミン（ブスコパン™等）の内服や注射。フロプロピオン（コスパノン™）はOddi括約筋の弛緩による胆嚢・胆管内圧低下を介して疼痛を軽減する。
（激しい疼痛）ジクロフェナクナトリウム坐薬（ボルタレン™等）、ペンタゾシン注射（ペンタジン™、ソセゴン™等）。ペンタゾシン注射の大量投与は、Oddi括約筋を収縮するので硫酸アトロピン注を併用する。

【安全性情報】

Q：妊婦や授乳婦への抗インフルエンザ薬の安全性は？（医師）

A：妊婦は感染症が重症化しやすく、発症後48時間以内の抗インフルエンザ薬投与が重症化予防に有効であることが、パンデミック（H1N1）2009時に明らかにされ、日本産婦人科学会は妊婦への抗インフルエンザ薬投与を推奨している。
授乳婦は、乳児のケアが可能な状況であれば、マスク・清潔ガウン着用、手洗い厳守により、直接母乳を与えても良い。重症でケアが不能な場合には、搾母乳を健康な第3者が与える。

薬剤名（商品名）	妊婦	授乳婦
オセルタミビル （タミフル™）	一般的な先天異常発生率を大きく上回らないと考えられる。 （国立成育医療研究センター等）	母親の内服量の0.5%を乳児が摂取するとされるが、乳児に影響を及ぼす量ではなく、授乳可能である。 （母乳とくすり、南山堂）
ザナミビル （リレンザ™）	吸入による局所作用のため、母親の血中濃度移行量もごくわずかであり、胎児に重大な影響を及ぼす可能性はないと考えられる。 （国立成育医療研究センター）	吸入による局所作用のため、母乳中に移行する量は限定的で、乳児に有害な作用が起こるリスクは少ない。 10mg単回吸入時の血中濃度 T_{max} は1.67時間で、その後急速に低下するため、吸入後2時間以上あけて授乳すると良い。（母乳とくすり、南山堂）
ラニナミビル （イナビル™）	流産/早産/胎児形態異常等の有害事象は増加しなかった。 （2012年ならびに2013年シーズンに投与された妊婦112名の妊娠婦結に関する後方視的検討。 日本産科婦人科学会周産期委員会等）	母乳中にはほとんど移行しないとの報告があるが、症例数が少なく、今後の検討が必要。
ペラミビル （ラピアクタ™）	動物試験（ラット及びウサギ）において、催奇形作用は認められなかった。 ラットで胎盤通過性、ウサギで流産及び早産が認められた。 （インタビューフォーム）	ラットに10mg/kgを単回静脈内投与後30分の乳汁中の C_{max} は、血漿中の C_{max} の約1/10、乳汁/血漿中AUC比は約0.5で、乳汁中への移行性は低いことが示された。乳汁中濃度は経時的に減少し、投与24時間後の乳汁中濃度は C_{max} の約1/20まで低下した。乳汁 $T_{1/2}$ は約6.5時間のため、授乳再開は投与終了後2～3日後が望ましい。 （塩野義ホームページ）

（2015年1月現在）

Q : インフルエンザ脳症とNSAIDsの関連性は？ (薬局)

A : (インフルエンザ脳症の発症機序)

インフルエンザに感染すると、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6等) が誘導され、ウイルス-サイトカイン-プロテアーゼサイクルによりウイルスの増殖が促進される。脳血管内皮細胞でこのサイクルが起こると、脳血管内皮細胞の機能が障害され、血管膜の透過性が亢進し、浮腫が増強してインフルエンザ脳症に至る。また、炎症性サイトカインの増加に伴い、エネルギー供給系は、糖代謝が抑制されて脂肪酸代謝が亢進する。この時、ミトコンドリア内膜上の脂肪酸代謝酵素のCPT-II (carnitine palmitoyltransferase-II) が熱失活すると脂肪酸代謝が進まず、ATPが生産されなくなりエネルギー不足になる。脳血管内皮細胞は、エネルギー源の約70%を脂肪酸代謝に依存しており、脳血管内皮細胞でCPT-II熱失活が起こるとエネルギー不足になり、脳血管内皮細胞の機能が障害されてインフルエンザ脳症に至る。

(NSAIDsとの関連性)

動物実験で、NSAIDsの使用により炎症性サイトカインが増加することが報告されている。また、NSAIDsの一部で、血管内皮修復に関与するシクロオキシゲナーゼ活性の抑制作用が指摘されており、ジクロフェナムナトリウムは、この抑制作用が強い。注意喚起されているのはサリチル酸製剤、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸だが、イブプロフェンでもインフルエンザ脳症の報告があり、NSAIDs全般で、インフルエンザ患者への解熱剤としての使用は慎重に行う必要がある。インフルエンザ患者に対する解熱剤は、アセトアミノフェンが推奨される。