

* 糖尿病性神経痛 (7 試験)

- i. 165 症例を対象。最高 3600 mg/日のガバペンチンを 4 週間投与(プラセボコントロール群間比較試験)。(文献 3)
(結果)ガバペンチン群で 47/79 例 (60%) の患者で疼痛の global impression の改善がみられたのに対し、プラセボ群は 25/76 例 (33%) であった。
- ii. 40 症例を対象。900 mg/日まで漸増し、6 週間投与(ランダム化二重盲検プラセボコントロールクロスオーバー試験)。(文献 4)
(結果)900 mg/日の投与量では効果なし、あるいは最小の効果であった。
- iii. 32 症例を対象。1200 mg/日まで漸増し、3 ヶ月間投与(ランダム化二重盲検プラセボコントロール群間比較試験)。(文献 5)
(結果)1 ヶ月の投与で痛みに 50% の改善がみられた。
- iv. 60 症例を対象。最高 3600 mg/日にまで漸増し 8 週間以上投与(多施設プラセボコントロール試験)。(文献 6)
(結果)ガバペンチン群で 15/17 例の改善、プラセボ群で 7/27 例の改善。
- v. 25 症例を対象。ガバペンチンを毎食後(900~1800 mg、平均 1565 mg/日)またはアミトリプチリン※(三環系抗うつ薬 25~75 mg/日、平均 59 mg/日)を就寝前に 6 週間投与(ランダム化二重盲検ダミークロスオーバー試験)。(文献 7)
(結果)Global assessment (対象症例が治療終了後、痛みの改善を評価)の結果、ガバペンチン群とアミトリプチリン群で有意な差はみられなかった。
- vi. 25 症例を対象。ガバペンチン(1200~2400 mg/日)またはアミトリプチリン※(三環系抗うつ薬、30~90 mg/日)を、4 週間かけた漸増期後、8 週間投与(オープンラベルプロスペクティブランダム化試験)。(文献 8)
(結果)疼痛スコアが 50% 以上改善したのはガバペンチン群で 11/13 (85%)、アミトリプチリン群で 9/12 (75%) と、ガバペンチン群で改善例が多かった。
※ただし、アミトリプチリンの慢性疼痛に対する投与は本邦適応外。
- vii. 11 症例を対象。上記 iv) の試験におけるそれぞれのガバペンチン最高使用量にベンラファキシリン(日本で未発売の抗うつ薬)を最高 150 mg/日まで漸増追加し、3 週間以上併用投与(ランダム化二重盲検プラセボコントロール試験)。(文献 6)
(結果)ベンラファキシリン併用群で 3/4 例、ガバペンチン単独投与群で 1/3 例が改善した。

* 帯状疱疹後神経痛 (2 試験)

- i. 229 症例を対象。漸増後に最高 3600 mg/日の投与量を 8 週間投与(多施設プラセボコントロール群間比較試験)。(文献 9)
(結果)global improvement スケールで、ガバペンチン群は 43% の改善を示し、プラセボ群は 12% であった。
- ii. 334 症例を対象。1800 または 2400 mg/日まで漸増し、7 週間投与(多施設ランダム化二重盲検プラセボコントロール試験)。(文献 10)
(結果)疼痛スコアの改善は、ガバペンチン 1800 mg/日群で 32%、2400 mg/日群で 34%、プラセボ群で 14% であった。また Global impression (痛みの改善を 7 段階で評価)の改善は、ガバペンチン 1800 mg/日群で 41%、1800 mg/日群で 43%、プラセボ群で 23% であった。

* 種々の神経因性疼痛を対象とした試験 (1 試験)

305 例を対象(うち複合性局所疼痛症候群 28%、帯状疱疹後神経痛 14%、神経根障害 9%、椎弓切除術後疼痛 7%、その他 12 疾患)。ガバペンチン 900 mg/日まで漸増(痛みが 50% 以上改善しない場合は 1800 mg/日または 2400 mg/日まで増量)し、8 週間投与(多施設二重盲検プラセボコントロール試験)(文献 11)
(結果)ガバペンチン 900 mg/日投与はプラセボに比べ優れていると報告されているが、投与 1、3、5 週目では有意差があったが、7、8 週目では有意差が無かった。また、疼痛除去に関して、50% 以上の効果がみられたのがガバペンチン投与群 21%、プラセボ群 14% であると報告されている。なお、三叉神経痛に関しては 305 例中 4 例が三叉神経痛であったが、三叉神経痛に特化した結論は導かれていないため不明である。

* 癌性疼痛 (1 試験) 121 症例を対象。オピオイド維持量に加えてガバペンチンを 600 mg/日から 1800 mg/日に漸増し、10 日間投与(多施設ランダム化二重盲検プラセボコントロール群間比較試験)。(文献 12)
(結果)Global pain スコアはガバペンチン群がプラセボ群に対して有意に低かった。

* 幻視痛 (1 試験)

19 症例を対象。ガバペンチンを 300 mg/日から最高 2400 mg/日まで増量し、6 週間投与(ランダム化二重盲検プラセボコントロールクロスオーバー試験)。(文献 13)
(結果)VAS 法(視覚的アナログ尺度。例えば、痛みの評価を 10 cm の直線上で示し、左端を 0 点(痛みなし)から 10 点(経験した最大の痛み)として、測定時点の痛みを cm で測定するもの)による痛みの強度は、投与 1~5 週目では差がなかったが、6 週間目ガバペンチン群で有意に改善されていた。

* ギランバレー症候群 (1 試験)

18 症例を対象。ガバペンチン 15 mg/kg/日(経口投与換算: 60 kg 体重の患者で 900 mg/日)を 7 日間投与(ランダム化二重盲検プラセボコントロールクロスオーバー試験)。(文献 14)
(結果)疼痛スコアは、ガバペンチン投与群で 7.22 ± 0.83 から 2.06 ± 0.63 に有意に減少し、プラセボ投与群は 7.83 ± 0.78 から 5.67 ± 0.91 であった(有意差なし)。

* 脊髄損傷による疼痛 (1 試験)

14 症例を対象。ガバペンチンを 300 mg/日から 1800 mg/日に増量し、4 週間投与(ランダム化二重盲検プラセボコントロールクロスオーバー試験)(文献 15)
(結果)対象とした 14 例中 7 例が離脱したため、評価できない。

2. ガバペンチンの薬理作用

日本におけるガバペンチンの適応症はてんかんである。ここでは i)ガバペンチンの薬理作用(推定)を、ii)では神経因性疼痛に対する作用とその PK/PD について考察する。

2-1. てんかんに対する作用

ガバペンチンの作用機序は未だ確立していないが、以下の 2 点が推測されている(図 1)。

- 1) 興奮性神経系の前シナプスにおいて電位依存性カルシウムチャネルである $\alpha_2\delta$ サブユニットへ結合することでカルシウムの流入を抑制し、結果的にグルタミン酸など興奮性伝達物質の遊離を抑制する。
- 2) 脳内 GABA 量を増加させ、GABA トランスポーターを活性化することによって抑制性神経系である GABA 神経機能を維持・増強する。

2-2. 神経因性疼痛に対する作用

- 知覚過敏現象に電位依存性カルシウムチャネルが重要な働きをすることが明らかとなっており、神経因性疼痛に対するガバベンチンの鎮痛作用は、てんかんに対する薬理作用のうち、1) カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介したものと推測されている。
- 次にカルシウムチャネルに作用する濃度と臨床濃度とを比較してみよう。
 - i. fura-2 を負荷したラット大脳新皮質のシナプトソームを用い、細胞質内へのカルシウムイオン濃度 ($[Ca^{2+}]_i$; i =influx(流入))を測定した結果、ガバベンチンは高 K^+ で誘発された膜脱分極による $[Ca^{2+}]_i$ の増加を濃度依存的に抑制し、その最大抑制率は 36%、 IC_{50} 値 (50% 阻害濃度) は 14 $\mu\text{mol/L}$ であった。[文献 16]
 - ii. ラット脳幹切片を用いて、サブスタンス P によって誘発されたグルタミン酸の遊離に対する本剤の影響を検討した結果、 IC_{50} 値 6.49 $\mu\text{mol/L}$ でグルタミン酸の遊離を抑制した。[文献 16]
 - iii. 一方、300 mg/回、1 日 3 回 (900 mg/日) 6 日間反復投与時 (健康人) の平均血漿中濃度は 18.1 $\mu\text{mol/L}$ 、同様に 1200 mg/日で 24.3 $\mu\text{mol/L}$ 、1800 mg/日 で 38.8 $\mu\text{mol/L}$ 、2400 mg/日 で 35.6 $\mu\text{mol/L}$ 、3600 mg/日 で 56.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。[文献 17]

以上 i)~iii) より、ガバベンチンの臨床使用量 (神経因性疼痛に対する用量は以下 3. 外国における神経因性疼痛に対する用量を参照) はカルシウムチャネルに作用する濃度よりも高濃度であり、カルシウムチャネル阻害以外の機序の可能性も考えられるが、詳細は未だ解明されていない。

3. 外国における神経因性疼痛に対する用量

参考として諸外国におけるガバベンチンのてんかん以外の適応症とその用法用量を示す。なお当該患者は初回 <処方 1> で 600 mg/日 (7 日間)、第二回目の処方 <処方 2> で 1200 mg/日 (7 日間) の処方となっている。

表 2. 本試験の方法

国名	効能、効果	用量
米国	神経因性疼痛 (帯状疱疹後神経痛)	初日に 1 日 300 mg/日 (1 日 1 回)、2 日目は 1 日 600 mg/日 (1 日 2 回)、3 日目は 1 日 900 mg/日 (1 日 3 回) 投与する。引き続き痛み軽減のために必要であれば 1800 mg/日 (1 日 3 回投与) まで増量しても良い。
英国	神経因性疼痛	~1800 mg/日
アイルランド	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
フランス	神経因性疼痛 (帯状疱疹後神経痛)	1200~3600 mg/日
ドイツ	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
ベルギー	神経因性疼痛	900~2400 mg/日
オーストリア	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
ポルトガル	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
スペイン	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
イタリア	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
韓国	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
香港	神経因性疼痛	900~3600 mg/日
シンガポール	神経因性疼痛	900~3600 mg/日

上記表より、神経因性疼痛に対する最高用量は米国で 1800 mg/日である以外は 2400、3600 mg/日が多い。しかし、1800~2400 mg/日の用量範囲では有効性は同等で、1800 mg/日以上用量を使用する利点は認められなかったとする報告があるので、以下に示す。[文献 10]

表 2. 本試験の方法

方法	多施設二重盲検ランダム化プラセボコントロール試験、7週間。
対象	18 歳以上 (平均 73 歳) 帯状疱疹湿疹治療後、3ヶ月以上継続した痛みを有する外来患者 334 名
試験薬投与	ガバベンチン 1800 mg/日群、2400 mg/日群、プラセボ群
	11 段階による Likert スケール * の 1 日平均疼痛強度を週ごとに平均し、試験前 1 週間の平均値を基準として比較。

主要評価指標	* Likert スケール (リッカート尺度): 例えばある質問項目に対して「非常に好き」「やや好き」「どちらともいえない」「やや嫌い」「非常に嫌い」といったような 5 段階評定で答えさせるもの。本試験ではそれを 11 段階で設定し、0 ポイントを no pain、10 ポイントを worst possible pain としている。(1~9 ポイントの詳細は不明)。
結果	ガバペンチン投与群はプラセボ群に比較して投与 1 週間目から有意に疼痛強度が低下していたが、1800 mg/日と2400 mg/日の結果は同程度であった(図 2)。

表 3. 本試験におけるガバペンチン漸増法

投与量 (mg/日)	例数	投与日(日)								
		1	2	3	4-7	8	9-14	15	16以降	
1800 mg/日	115	300	600	900	1200	1500	1800	1800	1800	1800
2400 mg/日	108	300	600	900	1200	1500	1800	1800	2100	2400

その他特記すべきこと

● ガバペンチンとモルヒネの相互作用

ガバペンチンは体内で代謝を受けず、肝薬物代謝酵素の誘導・阻害作用も有さないため、薬物相互作用を生じにくい薬物であると考えられているが、モルヒネとは併用注意になっている。疼痛目的にガバペンチンが処方される際には、モルヒネが併用される可能性があるため注意が必要である。

以下にガバペンチンとモルヒネを併用した試験を示す。[文献 18]]

(試験 1) 外国人健康成人 12 名を対象に、徐放性モルヒネ 60 mg 投与の 2 時間後にガバペンチン 600 mg をそれぞれ単回経口投与した結果、モルヒネの薬物動態には影響がなかったが、ガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、非併用時と比較して、それぞれ 24% 及び 44% 増加した。よってガバペンチンとモルヒネを併用投与する際には傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量することが必要であるとされている。この相互作用の詳細な機序は不明であるが、モルヒネによって消化管運動が抑制され、ガバペンチンの消化管内滞留時間が延長し、吸収が増加したためと考えられている。なお消化管運動を抑制する他の薬剤との併用に関する臨床試験結果は報告されていないが、同様の注意が必要かもしれない、今後の検討が待たれるところである。

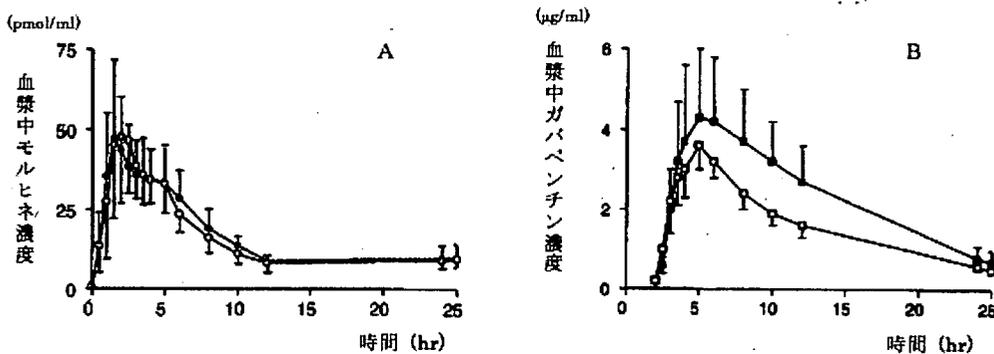


図 3. モルヒネ・ガバペンチン併用時の (A) モルヒネ、(B) ガバペンチン血漿中濃度

(A) ● モルヒネ+ガバペンチン ○ モルヒネ+プラセボ
 (B) ■ モルヒネ+ガバペンチン □ プラセボ+ガバペンチン
 モルヒネ投与の2時間後にガバペンチン投与

(試験 2) 帯状疱疹後神経痛および有痛性糖尿病性神経障害患者を対象としたモルヒネとガバペンチン併用における二重盲検試験で、併用群ではそれぞれの単独群での使用量よりも低用量で鎮痛効果があったとする報告がある。ただし併用群ではモルヒネ単独群に比べ口渇の、またガバペンチン単独群に比べ便秘の副作用発現頻度がそれぞれ高かった。[文献 19]]

【参考文献】

1. Wiffen PJ. et al., The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art.No.: CD005452.
2. Dirks J. et al., Anesthesiology 97(3):560-4, 2002.
3. Backonja M. Epilepsia 40(suppl.6):S57-59, 1999.
4. Gorson KC. et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 66(2):251-2, 1999.
5. Perez HE. et al., American Journal of Medicine 108(8):689, 2000.
6. Simpson DA. J Clin Neuromus Dis. 3(2):53-62, 2001.
7. Morello CM. et al. Arch Intern Med. 159(16):1931-7, 1999.
8. Dallochio C. et al., J Pain Sympt Manage. 20(4):280-5, 2000.
9. Rowbotham M. et al., JAMA. 280(21):1837-42, 1998.
10. Rice AS. et al., Pain 94(2):215-24, 2001.
11. Serpell MG. Pain 99(3):557-66, 2002.
12. Caraceni A. et al., J Clin Oncol. 22(14):2909-17, 2004.
13. Bone M. et al., Reg Anesth Pain Med. 27(5):481-6, 2002.
14. Pandey CK. et al., Anesth Analg 95:1719-23, 2002.
15. Tai Q. et al., J Spinal Cord Med. 25(2):100-5, 2002.
16. ガバペン錠インタビューフォーム
17. Bockbrader HN. Drugs of Today 31(8):613-619, 1995.
18. Eckhardt K. et al., Anesth Analg. 91:185-191, 2000.

19. Gilron I. et al., N Engl J Med,352 (13):1324-1334,2005.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

一般事例集

ヒヤリ・ハット

投稿コーナー 閲覧室

処方チェック

投稿コーナー 閲覧室

薬物相互作用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

育薬・医薬品適正使用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル

投稿フォーム 閲覧室

インスリン製剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

吸入剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

ジェネリック医薬品に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

投稿コーナー

閲覧室

会員の声

投稿コーナー

閲覧室/返信

アンケート

過去のアンケート結果

健食インフォコーナー

健康食品インデックス

ヘルスフードクイズ

情報提供のお願い

トピックス

アイフィスに関するトピックス

「澤田教授が語る」トピックス

アイフィスの歴史

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。

すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

ホーム 「育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)」閲覧室 / ビ・シフロールのむずむず脚症候群への適応外使用とは？

育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)事例その58

ビ・シフロールのむずむず脚症候群への適応外使用とは？

UPDATE:2008.03.05

質問編

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

3-1. 処方箋の種類

オーダー/印字出力

3-2. 患者の年齢、性別

70代の男性

3-3. 具体的な処方内容、及び処方/患者に関する特記事項

<処方1> 病院の神経内科

ビ・シフロール錠(0.5 mg)	1 錠	. 1 日 1 回	21 日分
------------------	-----	-----------	-------

3-4. 患者背景を含めてこの処方の問題点としてあげられることは何ですか？

- ビ・シフロール錠<プラミベキソール>が、その服用歴のない患者に対して、承認用量(開始投与量は 0.25 mg/日(※))より多く処方されていた。

※ビ・シフロール錠の投与を開始する場合は、通常、初回量を 1 回 0.125 mg、1 日 2 回とし、1 週間ごとに 1 日量として 0.5 mg ずつ(最大 4.5 mg まで)増量する。

3-5. 問題点を解決するために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？ また、次にどのような対応をとればよいと思いますか？

- 医師に疑義照会を行い、投与量が開始量としては多いことを伝えたとこ、「患者はパーキンソン病ではなく、むずむず脚症候群に対する投与である」、「1 錠飲んで気持ちが悪くなったら半錠(0.25 mg)にして飲むように指示をしてある」との回答を得た。このため、処方変更はなかった。

3-6. 本事例において相談したい具体的なこと(疑問点)は何ですか？

プラミベキソールの適応外使用について教えていただきたい。

1. プラミベキソールはむずむず脚症候群に効果があるのか。
2. 今回の用法用量は妥当か。

[この質問に対する回答を見る](#)

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合も

ありますのでご留意下さい。

- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

一般事例集

ヒヤリ・ハット
投稿コーナー 閲覧室
処方チェック
投稿コーナー 閲覧室
薬物相互作用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室
育薬・医薬品適正使用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル
投稿フォーム 閲覧室
インスリン製剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
吸入剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
ジェネリック医薬品に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

投稿コーナー
閲覧室

会員の声

投稿コーナー
閲覧室/返信

アンケート

過去のアンケート結果

健食インフォコーナー

健康食品インデックス
ヘルスフードクイズ
情報提供のお願い

トピックス

アイフィスに関するトピックス
「澤田教授が語る」トピックス
アイフィスの歴史

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。
Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.

 NPO法人
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

ホーム / 育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)閲覧室 / 質問編 / (回答編)ピ・シフロールのむずむず脚症候群への適応外使用とは？

育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)事例その58(回答編)

ピ・シフロールのむずむず脚症候群への適応外使用とは？

UPDATE:2008.03.05

回答編

1. プラミベキソールは、海外の臨床試験においてむずむず脚症候群(restless legs syndrome, RLS)に対する有効性が認められ、欧米では承認を取得している。レボドパがRLSの症状を改善することが経験的に知られており、このことから、発症にはドパミン作動性神経系の障害やドパミン受容体の機能低下が関与すると推測されている。プラミベキソールは、そのドパミン agonist 作用により、RLS に対して有効性を示すと考えられる。

※むずむず脚症候群は、主として夜間、下肢に「むずむず」するような強い不快な感覚が起こり、これを軽減あるいは解消するために動かすにはいられなくなる疾患で、患者は睡眠障害を起こすことが多い。

2. RLS の薬物療法において、薬剤を最小有効量で開始して漸増すること、プラミベキソールは従来通り(パーキンソン病に通常、投与する場合にならって) 0.125 mg で開始することが推奨されている[文献 1)]。米国では、中等度以上のむずむず脚症候群に、プラミベキソールを初回「1 日 1 回、0.125 mg、就寝 2~3 時間前」で投与し、4~7 日ごとに(最大 0.5 mg まで)増量する[文献 2)]。一方、ピシフロール錠の添付文書では(適応はパーキンソン病であるが)、プラミベキソールを投与する際は「少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること[文献 3)]」が推奨されている。とりわけ、65 歳以上の高齢者では幻覚等の精神症状の発現率が非高齢者に比べて高い傾向が認められているため、注意が必要である。さらに、本剤は腎排泄型薬物であり、高齢者では少量(1 日 0.125 mg)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されている。これらのことから、患者の重症度は不明であるが、高齢であること、同薬剤の服用歴がなかったことを考慮すると、開始量を 0.5mg、すなわち維持量の最大量とすることについては安全性の観点から疑問が残る。

ここからはプレミア会員のためのページです。

回答1

RLS とは？ [文献 1.4.5)]

RLS は、下肢に「むずむず」するような強い不快な感覚が起こってじっとしていられなくなる神経疾患で、下肢の不快な感覚は、安静時(横になったり、座っている時)に起こる、夕方や夜間に悪化する(概日リズムがある)、下肢を動かしたりたいたりすると、その時だけ消失、あるいは軽減する、などの特徴がある。また RLS によって睡眠障害が起こることが問題になる。

本邦では、下肢静止不能症候群、エクボム症候群(Ekbom syndrome)、むずむず脚症候群、レストレスレッグス症候群などとも呼ばれている。(→RLS の有病率、RLS の診断については<その他特記すべきこと>参照)

RLS の発症メカニズム・病態としては以下のようなことが分かっている。

RLS の発症メカニズム・病態

RLS は、発症の背景から、特発性と二次性に分類される[文献 6)]。二次性 RLS は、妊娠、腎不全末期の透析、鉄欠乏性貧血の状態が起こりやすい。

RLS の発症機構は解明されていないが、特発性 RLS にレボドパやドパミン agonist が奏効すること(ただし、RLS 患者はパーキンソン病の兆候を示さず、ドパミン作動性神経系の障害は証明されていない)から、主に中枢のドパミン作動性神経系と RLS の関連が検討されており、これまでに次のような報告がある。

- ドパミン作動性神経である A11 神経系の障害 [文献 1.5.7)]
ドパミン作動性神経の中で、脊髄に投射する A11 神経系(中脳の視床下部に近接する部位から大脳皮質、大脳辺縁系、脊髄に投射するドパミン作動性神経)が RLS の発症部位として注目されている。A11 神経系の障害がラットに RLS 様症状を惹起すること、高齢の RLS 患者において A11 神経系の脱落が疑われること、A11 神経系の障害であればレボドパやドパミン agonist に良好に反応すると考えられること、A11 神経系が視床下部の概日ペースメーカーに接近しており、症状の概日リズムを説明しうること、などがその理由として挙げられる。
- ドパミン D2 受容体の機能低下 [文献 1.6.7)]
PET (positron emission tomography) や SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) による核医学的画像解析研究において、RLS 患者では大脳基底核(あるいは線条体)のドパミン D2 受容体の機能低下(結合量低下)が認められている。

以上のような背景から、ドパミン agonist であるプラミベキソールが RLS に効果を示すものと推測される。

このほか、RLS の発症メカニズムとしては、二次性 RLS が鉄欠乏を伴う状態で発症しやすいことなどから、鉄の欠乏、代謝異常の関与が考えられる。詳細は<その他特記すべきこと>を参照されたい。

次に、RLS の治療アルゴリズムを示す。

RLS の治療アルゴリズム [文献 8)]

米国 The Restless Legs Syndrome Foundation (※) の医療諮問委員会が、2004 年に米国のプライマリーケアの医師向けに作成した治療アルゴリズムでは、間欠的 RLS (症状が軽く、連日の治療を要さないもの)、連日 RLS (連日の治療を要するもの)、難治性 RLS (ドパミン agonist が、無効、徐々に(増量しても)効果減弱、副作用による継続不能、augmentation 発現(後述)、のうち 1 つ以上に該当するもの)に分類して治療方針を示している(図 1(pdf, 128KB))。なお、これらの治療法が本邦の事情と一致するとは限らない。

※The Restless Legs Syndrome Foundation は、RLS 患者が中心になって、1992 年に RLS の認知、治療法の改善および研究を目的として米国において設立された非営利団体で、一般市民や医療関係者に RLS 関連情報を提供している (<http://www.rls.org>)。

薬物療法については、アルゴリズム発表当時、米国で RLS に適応のある薬剤はなかったが、現在は 2 つのドパミンアゴニスト、すなわちロピニロール (本邦商品名:レキップ)とプラミベキソールが適応を取得している。本邦では、RLS に適応を有する医薬品は現在のところなく、プラミベキソール (日本ペーリンガーインゲルハイム(株))、ガバペンテン (アステラス製薬(株)) が治験中である (いずれも現在 phase II。iyakuSearch、臨床試験情報、財団法人日本医薬情報センター)。

ここで、プラミベキソールの RLS に対する有効性を検討した臨床試験を紹介する。

プラミベキソールの RLS に対する臨床効果 [文献 2])

米国における承認時には、4 つのランダム化プラセボ対照二重盲検試験によってプラミベキソールの効果が検討された。すべての試験を合計すると、対象患者は約 1,000 例の軽症～重症の特発性 RLS で、平均罹病期間 4.6 年 (0～56 年)、平均年齢約 55 歳 (18～81 歳)、女性は約 2/3 であった。被験群には、プラミベキソール 0.125mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg またはプラセボを 1 日 1 回、就寝 2～3 時間前に連日投与し、有効性は、The International RLS Rating Scale (IRLS Scale、睡眠障害、日中の眠気、生活上の支障度、心理状態を評価する 10 項目について 0 (症状なし)～40 (最も重症) で採点する)、および Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I、全体的な症状の変化を 7 点スケールで評価する)によって評価した。

特発性 RLS 患者 344 例を対象として、プラミベキソールおよびプラセボを 12 週間投与した試験の成績を表 1 に示す。12 週間後の IRLS スコアの変化 (改善度)、および CGI-I responders の割合は、すべてのプラミベキソール投与群についてプラセボ群より有意に高かった。ただし本試験では、プラミベキソールの投与量に応じた効果の差は認められなかった (表 1)。

表 1. プラミベキソールおよびプラセボ投与 12 週間後の IRLS スコア変化と CGI-I レスポンダーの割合 [文献 2])

投与量-注1	プラミベキソール群				合計	プラセボ群
	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg			
患者例数-注2	88	79	87	254		85
IRLSスコア-注3	-13.1	-13.4	-14.4	-13.6		-9.4
CGI-I responders-注5	74.7%	67.9%	72.9%	72.0%		51.2%

注1: 1日1回、0.125mg、就寝2-3時間前投与から開始し、3週間で試験用量まで増量、以降は同じ用法で、投与開始から12週間連日投与。

注2: 試験群はランダムに割り振られた。

注3: IRLSスケールによるスコアのベースラインに対する変化(平均値)。

注4: CGI-Iアセスメントによってmuch improved、very much improvedと評価された患者をCGI-I respondersとした。

また、107 例の RLS 患者を対象にプラミベキソール 1 日 0.125 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg またはプラセボを 3 週間投与して各群の有効性を前述の試験と同じ方法で比較した試験では、0.125mg 投与群とプラセボ投与群では効果の差は認められなかった。さらに、平均して 0.25 mg 投与群より 0.5 mg 投与群の方が状態が良好、0.5 mg 投与群と 0.75 mg 投与群では有効性に有意差が認められなかった (表 2)。

表 2. プラミベキソールおよびプラセボ投与 3 週間後の IRLS スコア変化と CGI-I レスポンダーの割合 [文献 2])

投与量	プラミベキソール群				合計	プラセボ群
	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg		
患者例数	21	22	22	21	86	21
IRLSスコア	-11.7	-15.3	-17.6	-15.2	-15.0	-6.2
CGI-I レスポンダー	61.9%	68.2%	86.4%	85.7%	75.6%	42.9%

プラミベキソールによる RLS 治療における主な副作用 (*) は、吐気と眠気、軽く一時的な症状であった。なお、リバウンドおよび augmentation は認められなかったが (図 1 参照)、これらの試験で評価するには不十分である。被験薬およびプラセボ群を含めた対象例の約 20 % に、3 ヶ月の投与期間終了時、症状の発現が少なくとも 2 時間早くなる現象が認められた。

*: 3 つの試験の 575 例について安全性を評価し、5% 以上あるいはプラセボ群の 2 倍以上の頻度が認められた副作用。

以上から、プラミベキソールは RLS に有効性を示すと考えられる。

回答 2

前述の臨床試験にもあるように、プラミベキソールは 0.25 mg/日投与から、RLS に対する有効性が認められている。米国では、中等度以上のむずむず脚症候群に、プラミベキソールを初回「1 日 1 回、0.125 mg、就寝 2～3 時間前」で投与し、必要であれば 4～7 日ごとに (最大 0.5 mg まで) 増量する [文献 2]) (表 3)。

表 3. RLS に対するプラミベキソールの投与量 (米国における承認用量) [文献 2])

Step	投与期間**	投与量 (mg)
1*	4-7日間	0.125
2*	4-7日間	0.25
3*	4-7日間	0.5

* 必要に応じて増量

** 腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 20-60mL/min) では 14 日間とする

また、ピシプロール錠の添付文書において、プラミベキソールを投与する際は「少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること [文献 3)]」が推奨されている。とりわけ、65 歳以上の高齢者では幻覚等の精神症状の発現率が非高齢者に比べて高い傾向が認められている。さらに、本剤は投与量の約 9 割が尿中に未変化体で排泄される腎排泄型薬物である。高齢者では腎機能が低下していることが多いので、少量 (1 日 0.125 mg) 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されている。これらのことから、患者の重症度は不明であるが、高齢であること、同薬剤の服用歴がなかったことを考慮すると、開始量を 0.5 mg、すなわち米国において承認されている維持量の最大量とすることについては、安全性の観点から疑問が残る。

<その他特記すべきこと>

RLS の有病率

欧米における最近の研究では、一般人口の 3~15%、プライマリーケアの患者においては 24% と報告されている[文献 6]。小児にも発症するが、年齢が高いほど、また男性より女性のほうが高い傾向がある[文献 5]。本邦における有病率は 2~12% と推測されている[文献 9]。

RLS の診断

1.2-(1) 診断基準

RLS の国際的な診断基準は、1995 年に International Restless Legs Syndrome Study Group によって作成され、さらに 2003 年に改訂された。

RLS は、問診で聴取した症状によって診断する。International Restless Legs Syndrome Study Group の診断基準のうち Essential criteria の 4 項目を満たす(表 4)。

表 4. RLS の診断基準: Essential criteria(注)[文献 4.5]

<p>1. 脚を動かしたくてたまらなくなる衝動があり、通常は脚の不快感、気持ちの悪い感じを伴っているか、あるいはこの感覚のために脚を動かしたくてたまらなくなる衝動が起こる。</p> <p>2. 脚を動かしたくてたまらなくなる衝動や脚の不快感は、休んでいたり、じっとしている時、つまり横になったり、座ったりした時に出現するか、あるいは悪化する。</p> <p>3. 脚を動かしたくてたまらなくなる衝動や脚の不快感は、歩いたり、脚を曲げ伸ばしたりという脚を動かすことによって、少なくとも動かしている間は、部分的に、不快感が部分的であってもおさまるか、あるいはまったく消失してしまう。</p> <p>4. 脚を動かしたくてたまらなくなる衝動や脚の不快感は、夕方や夜に悪化したり、夕方や夜にのみ起こってきたりする。</p> <p>(注)他に、Supportive criteria、Associated featuresがある(本稿では省略)。RLS は Essential criteria の4項目を満たす。</p>
--

患者が訴える症状

RLS 患者は、下肢の異常感覚について様々な表現で訴える(表 5)。異常感覚は、毎日起こったり、腕や体にも起こることがある。他に、筋肉や骨の深部の不快感、鋭く突き刺さるような痛み、灼熱感、睡眠障害などを訴えることがある[文献 5.6]。

表 5. RLS 患者による感覚症状のさまざまな表現[文献 3]

<ul style="list-style-type: none"> ● むずむずするような ● ざわざわするような ● 虫が這うような ● ぴっぴっと何か走るような ● (脚の)中をひっぱられるような 	<ul style="list-style-type: none"> ● 全体的に重だるいような ● 熱いような ● 何ともいえない嫌な感じ ● (脚の)内側から何か重くなるような感じ
--	--

PLMS

RLS 患者の約 80% は、周期性四肢運動(periodic limb movements during sleep、以下 PLMS (*))を合併する。PLMS は不随意運動で患者自身は気付かない[文献 6]。

一方、RLS 特有の運動は、下肢を動かすと異常感覚が消失することから随意に行われるもので、具体的には、下肢の伸展と屈曲を繰り返す、同じ場所を足踏みする、部屋の中を歩き回る、などである。

***PLMS:**

睡眠中に周期的に反復する上下肢の不随意運動が起こり、睡眠が妨げられる疾患。無症候であることが少なくないが、睡眠障害が強い場合は周期性四肢運動障害(periodic limb movement disorder、PLMD)ともいう。

鑑別を要する疾患等

RLS は、こむら返り、末梢神経障害、関節炎や筋肉痛による疼痛、向精神薬などの薬剤によるアカシジア等との鑑別を要する[文献 1.6]。

RLS の発症メカニズム

本文中で取り上げたドパミン作動性神経である A11 神経系の障害とドパミン D2 受容体の機能低下以外に考えられている発症メカニズムを以下に示す。

- 鉄

RLS 患者の CSF、血清、あるいは脳の黒質ではフェリチン(鉄を貯蔵する水溶性蛋白質、鉄欠乏状態で減少する)濃度の低下が観測されている。そして、フェリチン濃度と RLS の重症度に負の相関のあることが報告されている。中脳の黒質にはドパミン作動性神経が分布し、その機能は鉄欠乏によって変化する可能性がある。鉄欠乏ラットでは、線条体や側坐核のドパミントランスポータの減少、線条体の鉄欠乏と D2 受容体の脱落(D1 は関係ない)が起こる。RLS 患者脳においても、PET や SPECT による検討では、同じような変化を認めることがある。また、鉄はドパミン生成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の補酵素であり、鉄の欠乏はドパミン産生を低下させる可能性がある。RLS 患者脳の黒質にはチロシン水酸化酵素が高濃度に認められ、ドパミン生成におけるフィードバック機構の障害が示唆される。さらに、RLS 患者脳では、ドパミン作動性神経伝達に関与する分子、Thy-1 の減少が認められている。このように、鉄欠乏は RLS の発症や症状悪化の要因となる可能性がある。ドパミン作動性神経系においては、ドパミントランスポータや D2 受容体の減少・機能低下、神経伝達の変化を起こす可能性がある。一方、鉄の投与(静注または経口)による RLS の症状改善、緩解が認められている。
- 家族性 RLS [文献 6]

特発性 RLS において 50-92% の家族歴が報告されているが、疾患関連遺伝子は特定されていない。

[文献]

1. RLS Medical Bulletin 2005, Restless Legs Syndrome Foundation.
2. Boehringer Ingelheim, Mirapex(R) label information, Month DD, 2006.
3. 添付文書, ゼ・シフロール錠 0.125mg・0.5mg, 2007年10月改定(第4版), 日本ベーリンガーインゲルハイム
4. 立花直子. 日本医事新報 4241:33-36, 2005.
5. Trenkwalder C. et al., Lancet Neurol. 4:465-475, 2005.
6. Thorpy MJ, Neurology. 64(s3):s28-s33, 2005.

7. Walter P,et al.,Lancet Neurol.5:878-886.2006.
8. 本多真.日薬理誌.129:422-426.2007.
9. Silber MH,et al.,Mayo Clin Proc.79(7):916-922.2004.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

一般事例集

- ヒヤリ・ハット
投稿コーナー 閲覧室
- 処方チェック
投稿コーナー 閲覧室
- 薬物相互作用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室
- 育薬・医薬品適正使用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

- 包装・製剤変更によるトラブル
投稿フォーム 閲覧室
- インスリン製剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
- 吸入剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
- ジェネリック医薬品に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

- 投稿コーナー
閲覧室
- 会員の声
投稿コーナー
閲覧室/返信

アンケート

- 過去のアンケート結果

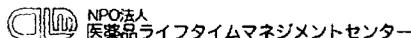
健康インフォコーナー

- 健康食品インデックス
- ヘルスフードクイズ
- 情報提供のお願い

トピックス

- アイフィスに関するトピックス
- 「澤田教授が語る」トピックス
- アイフィスの歴史

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
 すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。
 Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



ホーム「育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)」閲覧室の「のどが渇く患者にアシンノンが処方された」

育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)事例その59
のどが渇く患者にアシンノンが処方された

UPDATE:2008.03.12

質問編

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

2-2 処方チェックをした薬剤師の経験年数

5年以上 10年未満

3-1 処方箋の種類

手書き処方せん

3-2 患者の年齢、性別

65歳の女性

3-3 具体的な処方の内容、及び処方/患者に関する特記事項

<処方1> 病院の内科

ラソبرانカプセル (30 mg)	1 Cap	1日1回	朝食後	60日分
ローコール錠 (20 mg)	1錠	1日1回	夕食後	60日分
セディール錠 (10 mg)	3錠	1日3回	毎食後	60日分
セルシン錠 (2 mg)	2錠	1日2回	朝夕食後	60日分

※ラソبرانカプセル<ランソプラゾール>はタケロンカプセルの後発医薬品である。

<処方2> 病院の内科 手書き処方せん

アシンノンカプセル (150 mg)	1 Cap	1日1回	夕食後	60日分
ローコール錠 (20 mg)	1錠	1日1回	夕食後	60日分
セディール錠 (10 mg)	3錠	1日3回	毎食後	60日分
セルシン錠 (2 mg)	2錠	1日2回	朝夕食後	60日分

3-4 患者背景を含めてこの処方での問題点としてあげられることは何ですか？

- 患者は胃潰瘍治療のため、以前からラソبرانカプセル<ランソプラゾール>を服用していた。しかし、今回からアシンノンカプセル<ニザチジン>に変更になった。
- 担当薬剤師は処方意図が理解できなかった。

3-5 問題点を解決するために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？ また、次にどのような対応をとれば良いと思いますか？

- 患者に、アシンノンカプセルへの変更について説明を受けているかどうか確認した。医師に「夜になるとのどが渇く」と訴えた結果、ラソبرانからアシンノンに変更になったとのことであった。
- アシンノンの添付文書を確認したが、口腔乾燥に対する効能はうたわれていなかった。
- 同僚の薬剤師に相談したところ、口腔乾燥症状に対してアシンノンを適応外で使用すると聞いたことがあるとのことであった。

3-6 本事例において相談したい具体的なこと(疑問点)は何ですか？

1. アシンノンは口腔乾燥に対して効果があるのか？
2. 効果がある場合、そのメカニズムは？

この質問に対する回答を見る

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合がありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

このページのトップへ

一般事例集

ヒヤリ・ハット

投稿コーナー 閲覧室

処方チェック

投稿コーナー 閲覧室

薬物相互作用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

育薬・医薬品適正使用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル

投稿フォーム 閲覧室

インスリン製剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

吸入剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

ジェネリック医薬品に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

投稿コーナー

閲覧室

会員の声

投稿コーナー

閲覧室/返信

アンケート

過去のアンケート結果

健食インフォコーナー

健康食品インデックス

ヘルスフードクイズ

情報提供のお願い

トピックス

アイフィスに関するトピックス

「澤田教授が語る」トピックス

アイフィスの歴史

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
 すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。
 Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人
 医薬品ライフタイムマネジメントセンター

ホーム 育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)閲覧室 / 質問編 / (回答編)のどが渴く患者にアシンロンが処方された

育薬・医薬品適正使用コンサルティング(プレミア)事例その59(回答編)
のどが渴く患者にアシンロンが処方された

UPDATE:2008.03.12

1. 近年、アシンロンカプセルの有効成分であるニザチジンが口腔乾燥症に対して適応外で使用された例が報告されており、一定の効果が認められている。さらに、ニザチジンは逆流性食道炎や胃・十二指腸潰瘍に適応を有することから、本事例のようにこれらの疾患を合併する症例にとって、使用しやすい薬剤である可能性が考えられる

2. 作用メカニズムとしては、ニザチジンがアセチルコリンエステラーゼを阻害して唾液腺細胞のムスカリン受容体を刺激することで、唾液分泌を増加させると考えられている。

以上から、口腔乾燥の原因や合併症によっては有用な選択肢の1つになり得ると考えられている。

ここからはプレミア会員のみページです。
以下に詳細を述べる。

1. 口腔乾燥症に対するニザチジンの有効性に関するエビデンス

近年、アシンロンカプセルの有効成分であるニザチジンが口腔乾燥症に対して適応外で使用された例が報告されている。それによると、実際に口腔乾燥を訴える患者や健康人にニザチジン投与(試験によって75~300mg/日)した結果、有意な唾液量の増加や高率な自覚症状の改善が認められている(表1)。

No.	対象	投与方法	結果	文献
1	口腔乾燥症患者 1003名 (平均年齢 69.0 歳)	群間比較: 1. ニザチジン 1日2回 (300 mg/日) 2. 塩酸セビメリン(エポザック) 1日3回 (90 mg/日) 3. 麦門冬湯 1日3回 (9.0 g/日) 90日間投与	・ニザチジンまたは塩酸セビメリン投与で安静時唾液量、刺激唾液量とも有意に増加。麦門冬湯では有意差なし(図1,2) ・自覚症状は74%(ニザチジン群)、85.7%(セビメリン群)がやや改善以上 ・高度口腔内乾燥症例(安静時唾液量 1 mL/10分未満)においても、ニザチジンまたは塩酸セビメリン投与で安静時唾液量が有意に増加。麦門冬湯では有意差なし(図3)	1
2	口腔乾燥症患者 20名	ニザチジン 300 mg/日を4週間投与	・投与後の刺激唾液量は20名中14名で改善 ・自覚症状は20名中17名で改善	2
3	健康人 18名 (平均年齢 40.0 歳) 口腔乾燥症患者 38名 (平均年齢 66.4 歳)	ニザチジン 300 mg/日を1ヶ月投与	・健康人、口腔乾燥症患者いずれにおいても、安静時唾液量、刺激唾液量とも有意に増加。 ・患者の自覚症状は改善が52.6%、軽度改善が13.2%	3
4	口腔乾燥症患者 15名 (平均年齢 71.7 歳)	ニザチジン 300 mg/日を4週間投与	・投与後の刺激唾液量は投与前と比較して有意に増加 ・自覚症状は58%(8名)において改善	4
5	塩酸プロピベリン(バップフォー)で口渇を訴えた5名	ニザチジン 150 mg/日を1日2回投与	・5名中4名で口渇感が改善し、塩酸プロピベリンの継続投与が可能であった	5
6	口腔不定愁訴患者 8名	ニザチジン 75 mg/日を1日1~2回、2~14週間投与	・半数で口渇感の自覚的改善傾向(「著効(75%以上)」2例、「有効(50%以上)」2例)	6
7	健康人 30名 (平均年齢 32.4 歳)	群間比較: 1. ニザチジン 150 mg 2. ファモチジン 20 mg 3. シサブリド(現在は	・ニザチジン投与で安静時唾液量、刺激唾液量とも有意に増加。シサブリド投与で刺激唾液量のみ有意に増加。ファモチジンでは唾液量に有意差なし(図4)	7

販売中止) 5 mg

このことから、口腔乾燥症に対するニザチジンの適応外使用は一定の効果を示していると言える。

口腔乾燥症の原因はさまざまで、根本的な治療が難しい場合も多い。対症療法としては人工唾液の噴霧や含嗽剤などが使用される。内服薬で効果が高いとされる塩酸セビメリン(エボザック、サリグレン)とアネトールトリチオン(フェルピテン)はシェーグレン症候群に、塩酸ピロカルピン(サラジェン)は放射線治療に伴う口腔乾燥症にしか適応がない。その他、去痰剤や唾液腺ホルモンなどが適応外で用いられることがあるが、いずれも即効性はなく、著しい効果が期待できるものではない。また、漢方製剤(白虎加人参湯、麦門冬湯(適応外)など)も用いられることがある[文献 8])
(口腔乾燥症の原因と処方例はくその他特記すべきこと>参照)。

ニザチジンとその他の治療薬との有効性の比較

ニザチジンとその他の治療薬との有効性の比較についてはエビデンスがほとんどなく議論することは困難であるが、表 1 に示した試験のうち、No.1 ではニザチジンが塩酸セビメリンと同等以上の効果を示している。この試験の被験者はシェーグレン症候群などを原因とする場合を除いているため、この結果をもって両薬剤の効果が同等以上であるとは言えないが、少なくとも一部の口腔乾燥症状に対しては、ニザチジンが高い効果を示すことが期待できる。

また、ニザチジンは逆流性食道炎や胃・十二指腸潰瘍に適応を有することから、本事例のようにこれらの疾患を合併する症例にとつて、使用しやすい薬剤であると考えられる。各医薬品添付文書によると、塩酸セビメリン、塩酸ピロカルピンは重篤な虚血性心疾患や気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患などを有する患者に禁忌であるが、ニザチジンは禁忌ではない。このように、患者の疾患を考慮した薬剤の選択が行われる可能性がある。ただし、適応外使用が想定された場合には、疑義照会が必要である。

2. ニザチジンの作用メカニズム

ニザチジンはヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤であるが、同時にアセチルコリンエステラーゼを抑制し、コリン作動性神経(副交感神経)終末において神経伝達物質であるアセチルコリンを増加させ、唾液腺のムスカリン受容体を刺激することで唾液分泌を増加させる(図 5)。唾液腺は交感神経・副交感神経の二重支配を受けており、副交感神経系が刺激されると水様で多量の唾液が分泌される[文献 9])。

一方、ニザチジンと同じヒスタミンH₂受容体拮抗剤であるファモチジン(ガスターなど)は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用がほとんどなく、ヒトでの唾液量を変化させなかったとの報告があり、ラニチジン(ザンタックなど)、シメチジン(タガメットなど)は、アセチルコリン濃度は上昇させたものの、ヒトや動物での有意な唾液量増加はもたらさなかったとの報告がある[文献 3])。

<その他特記すべきこと>

口腔乾燥症の原因と処方例 [文献 10])

口腔乾燥症とは、唾液分泌の減少によって生じる口腔乾燥状態を示す症状名であり、口腔乾燥感のみの場合と、実際に口腔乾燥症状を呈するものがある。主な原因(表 2)としては、外傷や腫瘍の術後や放射線治療の影響、加齢による唾液分泌量の低下、脱水、糖尿病やシェーグレン症候群などの全身性疾患、薬剤の副作用[文献 11])、ストレスなども挙げられる。

以下に、口腔乾燥症に対する処方例を示す。

- 外用薬など
 - a. サリベート<NaCl, KCl, CaCl₂等配合>
1回 1~2 秒間、1日 4~5 回 噴霧
 - b. アズノール<アズレンスルホン酸ナトリウム>
4~6 mgを水または微温湯100 mLに希釈、1日 3~6 回含嗽
 - c. イソジンガーグル<ポビドンヨード>
15~30 倍に希釈、1日数回含嗽
- 内服薬
 - a. ツムラ麦門冬湯
9 g(製剤量として) 分 2~3 [適応外]
 - b. ツムラ白虎加人参湯
9 g(製剤量として) 分 2~3
 - c. ビソルボン錠(4 mg)<プロムヘキシソリン塩酸塩>
3~6 錠 分 3 [適応外]
 - d. チスタニン錠(100 mg)<エチルシステイン塩酸塩>
3~6 錠 分 3 [適応外]

※シェーグレン症候群の場合

- a. サリグレンカプセル(30 mg)<塩酸セビメリン>
3カプセル 分 3
- b. フェルピテン錠(12.5 mg)<アネトールトリチオン>
3錠 分 3

[文献]

1. 梅本匡則ら. 耳鼻臨床. 100(2): 145-152. 2007
2. 小川隆ら(会議録). 日本口腔外科学会雑誌, 53 suppl: 91. 2007
3. Nin T et al. Auris Nasus Larynx. [Epub ahead of print]. 2007
4. 岡本雅之ら(会議録). 歯科薬物療法, 25(3): 105. 2006
5. 岡部格, 鈴木理仁(会議録). 泌尿器外科, 19巻臨増: 483. 2006
6. 中野良信. 新薬と臨床, 53(6): 749-752. 2004

7. Adachi K, Aliment Pharmacol Ther. 16: 297-301, 2002
8. 中村誠司, 臨床と研究, 84(7): 939-946, 2007
9. 梅本匡則ら, 耳鼻臨床, 98(7): 547-552, 2005
10. 今日の治療指針2007年版(Web版) 口腔乾燥症の項
11. 和田育男, 歯界展望, 103(1): 57-64, 2004

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

一般事例集

ヒヤリ・ハット

[投稿コーナー 閲覧室](#)

処方チェック

[投稿コーナー 閲覧室](#)

薬物相互作用コンサルティング

[相談コーナー 閲覧室](#)

育薬・医薬品適正使用コンサルティング

[相談コーナー 閲覧室](#)

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル

[投稿フォーム 閲覧室](#)

インスリン製剤に関するトラブル

[投稿フォーム 閲覧室](#)

吸入剤に関するトラブル

[投稿フォーム 閲覧室](#)

ジェネリック医薬品に関するトラブル

[投稿フォーム 閲覧室](#)

今日の処方から

[投稿コーナー](#)

[閲覧室](#)

会員の声

[投稿コーナー](#)

[閲覧室/返信](#)

アンケート

[過去のアンケート結果](#)

健食インフォコーナー

[健康食品インデックス](#)

[ヘルスフードクイズ](#)

[情報提供のお願い](#)

トピックス

[アイフィスに関するトピックス](#)

[「澤田教授が語る」トピックス](#)

[アイフィスの歴史](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。

すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

臨床事例を活用した実践的薬学教育研修インターネットシステムの 構築・運用・評価・改良に関する研究

分担研究者 大谷 壽一 東京大学 准教授

（主任研究者 澤田 康文 東京大学 教授）

研究要旨：実践的薬学教育研修インターネットシステムの運用により、多数の教育的臨床事例が作り出されてきた。そこで、これらの事例を中心とした教育研修コンテンツを、より多くの薬剤師に提供するために、インターネットを活用した遠隔会議システム及びビデオ・オン・デマンドシステムを用いた提供方法を開発、実装した。これを運用することで、それぞれ年間 24 回（1 回 2 時間）、コンテンツを提供することが可能となった。

A. 研究目的

薬物治療の質と安全性を確保するためには、医薬品の市販後における適正使用や安全対策が重要となる。このため、処方チェックや投薬ミスの防止、薬物治療の最適化などを担う薬剤師の資質向上に対する期待が高まっている。

薬剤師の卒後教育において臨床薬学的スキルを効率的に向上させるためには、ヒヤリ・ハット事例を学んだり、投薬ミスの阻止や薬物治療の適正化に貢献するといった経験を積むことは、非常に有効である。しかし、そのような事例に巡り合う機会は少ない。また、そのような事例に巡り合っても、何を学ぶべきかわからず、資質向上に活かされないケースも多い。

このような問題点に対処するために、本研究の研究者らは、薬剤師の教育・研修のための「インターネットを用いた薬剤師間情報交換・研修システム」（アイフィス）を構築し、2000 年より運用してきた。このシステムは、登録薬剤師からインターネットを活用して「ヒヤリ・ハット」「処方チェック」など、実際の処方に根ざした教育的事例素材を収集し、これに解説や解析を付加することで教育用事例に加工して

全ての登録薬剤師にメールマガジンや WEB ページにより配信するというシステムである。

本研究の中で分担研究者らは、この薬剤師間情報交換・研修システム（アイフィス）に関して、主にその構成やデータフロー、サーバなどに改良を加えることで、医薬品情報や事例の収集、交換、提供を円滑化してきた。そして昨年度には、従来研究者らが開発し運用してきたサーバシステムを基盤として、教育的事例素材の収集、教育用事例の配信、登録会員管理などを効率的かつ安全に行うことのできるサーバシステムを設計し、商用サーバ上に発展的に再構築、実装した。さらに、薬剤師を対象とした教育研修素材や教育用事例をもとに、医師・歯科医師などの他の医療職種に対する情報提供サービスを展開するためのサーバシステムの構築を行ってきた。

一方で、本システム運用の成果として継続的につくられる教育的臨床事例については、上記システム内の会員向けのメールマガジンや WEB ページのみを媒体としていたのでは、有効な提供法とはいえない。そこで昨年度までの研究の中でも、分担研究者の堀らが、セミナーをはじめとする他

のメディアを介した提供法を模索してきた。そして、教育的臨床事例を育薬セミナー内のコーナーで紹介することとしたほか、昨年度からは、教育的臨床事例を集中的に学ぶ研修会である「ヒヤリハット事例に学ぶ薬剤業務リスクマネジメント研究会」（略称：ヒヤリハット研究会）を開催することとした。これにより、教育的臨床事例をセミナーにおいても提供することで、広く教育に活用する、という流れが確立した。しかしながら、セミナーは、参加者数や参加者の居住地域により、アクセシビリティに差が生じてしまう。このため、教育研修提供の方法論の一つとして、情報通信技術と情報通信インフラを活用した e-Learningなどを導入することで、教育研修機会、ひいては医療従事者の資質の地域格差を減少させることが必要と考えた。そしてこの点に関しては、昨年度の研究において、薬剤師を対象としたアンケートにより「新たなメディアを用いた教育システムの feasibility 調査」を行った結果、会場提供型のシステムに加えて、インターネットを介したビデオ・オン・デマンド（VOD）方式による個別研修のニーズも高いことが明らかとなった。

そこで本年度においては、教育用臨床事例を含む教育研修コンテンツ（育薬セミナー及びヒヤリハット研究会）を広く効率的に提供するために、新たなメディアを応用することを企図した。すなわち、インターネット遠隔会議システム、ならびにビデオ・オン・デマンド（VOD）システムを用いた教育研修コンテンツ提供法（e-Learning）を確立し、アイフィスに登録した薬剤師会員を対象にこれを運用、評価することとした。

B. 研究方法

B-1. インターネット遠隔会議システムを用いた教育研修コンテンツ提供法の確立

H. 323 ネットワークプロトコルに準拠したインターネット遠隔会議システムをセミナー会場である東京大学大学院薬学系研究科講堂（東京都）および福岡市薬剤師会館講堂（福岡県）にそれぞれ導入

し、インターネットを介して双方向に接続した。相手会場の演者の映像は、会場前方に設置したスクリーンに液晶プロジェクターを用いて投影し、音声は会場の音響システムに入力し、スピーカーを介して会場に流した。セミナー開催中はシステムにスタッフを配置し、カメラアングルおよび音声入力レベルの調整を適宜行なった。

B-2. インターネット遠隔会議システムを用いた教育研修コンテンツ提供法の評価

セミナー受講者を対象に、インターネット遠隔会議システムを用いたセミナーに関するアンケート調査を行なった。セミナー開催当日に多肢選択式（一部記述式）の無記名アンケート用紙を配布し、セミナー終了後に回収した。設問としては、遠隔会議システム自体に対する評価、遠隔会議システムを用いたセミナーのメリット、遠隔会議システムを用いない一般的な研修会やシステム導入前に研究者らが開催してきたセミナーとの違いなどについて尋ねた（資料 II-1）。

なお、セミナーの運営実務については、平成 18 年に主任研究者らが設立した特定非営利活動法人 医薬品ライフタイムマネジメントセンターに委託したため、アンケートの実施についても同センターに委託した。（同センターは、主任研究者の澤田が理事・センター長を、分担研究者の大谷が理事をそれぞれ兼任している。）

B-3. ビデオ・オン・デマンド（VOD）システムを用いた教育研修コンテンツ提供法の確立

提供するコンテンツは、研究者らが年間 24 回（1 回=2 時間相当）開催するセミナー（うち、22 回は育薬セミナー、2 回分はヒヤリハット研究会）における教材テキストを用い、映像及び音声については、セミナー開催とは別に収録した。映像及び音声は、DV テープまたはハードディスクにデジタル収録し、映像編集ソフト（Adobe Premier Ver. 2.0）を用いて編集し、テロップなどを挿入した後に、インターネットでのストリーミングに適した

Windows Media Player (WMP) 形式 (帯域: 512 kB) に変換した。映像の提供は、パナソニックラーニングシステムズ株式会社 (東京) のストリーミングサーバを用い、受講者の管理は研究者らが提示した使用に基づきパナソニックラーニングシステムズ株式会社が設計したものを利用した。全 24 コンテンツについて、各コンテンツ (2 時間) のセミナーを 5 つのパートに分割し、それぞれの動画中に複数箇所設けたチェックポイントがストリーミングされたことを以て視聴完了を確認するシステムとした。また、全 5 パートを視聴し、確認テストを受験することで、当該コンテンツの学習を完了したものとした。

上記のシステム設計、構築完了後、コンテンツの配信や会員募集、会員管理などの運営実務については、前述の特定非営利活動法人 医薬品ライフタイムマネジメントセンターに委託した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、登録利用者の個人情報を取り扱うため、関係法規に基づき個人情報の取り扱いに関するプライバシーポリシーをサイト上に掲載するとともに、個人情報の保護につとめた。

C. 研究結果

C-1. インターネット遠隔会議システムを用いた教育研修コンテンツ提供法の確立

今回構築したシステムを用いて、東京都文京区と福岡県福岡市のセミナー会場を、インターネットを介してリアルタイムに双方向に結び、育薬セミナーおよびヒヤリハット研究会を両会場で同時開催することが可能となった。そして実際に、平成 19 年 4 月から平成 20 年 3 月に全 22 回 (19:00 - 21:00) の育薬セミナーを、また平成 19 年 7 月 1 日 (9:30 - 16:20) には第 2 回ヒヤリハット研究会を、当該システムを有効に活用して開催することができた。

C-2. インターネット遠隔会議システムを

用いた教育研修コンテンツ提供法の評価

インターネット遠隔会議システムを導入して 8 回目の育薬セミナー (平成 19 年 4 月 26 日開催) に参加した 144 名にアンケート用紙を配布し、123 名から回答を得た (回収率 85.4%)。回答者の年齢層は 20 代 (21.1%)、30 代 (21.1%)、40 代 (17.9%)、50 代 (26.0%)、60 歳以上 (7.3%)、未回答 (6.5%)、性別は男性 (21.1%)、女性 (78.9%)、勤務先は薬局 (78.9%)、病院 (14.6%)、その他 (4.1%)、未回答 (2.4%) であった。また、システム導入以前に研究者らが開催したセミナーへの参加経験者は 69.9%、システム導入後にはじめて参加した者は 16.3% であった。

遠隔会議システム自体に対しての満足度を尋ねたところ、相手会場の映像に関しては「満足している」または「やや満足している」との回答が 83.8%、相手会場の音声に関しては「満足している」または「やや満足している」との回答が 79.7%、総合的には「満足している」または「やや満足している」との回答が 87.8% であった。

遠隔会議システムの導入により、他地域の薬剤師と同一内容の研修を受けることができることをメリットと「思う」または「どちらかといえば思う」との回答は 88.6% であった。また、他地域の薬剤師の意見を聞くことができることをメリットと「思う」または「どちらかといえば思う」との回答は 88.1% であった。

遠隔会議システムを用いない一般的な研修会やシステム導入以前に研究者らが開催してきたセミナーと比較して、遠隔会議システムを用いたセミナーにおけるセミナー内容の理解のしやすさ、質問やディスカッションのしやすさ、セミナーに対する興味や意欲、臨場感について尋ねたところ、それぞれ 85.4%、64.2%、88.6%、80.5% が同等もしくはそれ以上であると回答した。

C-3. ビデオ・オン・デマンド (VOD) システムを用いた教育研修コンテンツ提供法の確立

今回構築したシステムを用いて、会場型の育薬セミナーならびにヒヤリハット研究会と同等のコンテンツを、インターネットを介して配信することが可能となった(資料 II-2)。そして実際に、平成 19 年 4 月から平成 20 年 3 月に開催された育薬セミナーに相当する内容を、それぞれセミナー開催の約 1 ヶ月後にストリーミングサーバを用いて配信することができた(平成 20 年 3 月分については、平成 20 年 4 月 1 日現在未配信)。また、平成 20 年 3 月 31 日現在の登録受講者数は 292 名となった。

<参考>

運営委託先である特定非営利活動法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターは、薬剤師認定制度認証機構よりプロバイダーの認証を受けており、本 VOD セミナー及び会場型セミナーが、DLM 認定薬剤師研修制度(全国で唯一認められた「特定領域認定制度」である)の認定単位となっている。

D. 考察

今回の研究により、インターネットを活用した教育研修コンテンツ提供法として二種の提供法を確立することができた。従来、本システム(アイフィス)により収集し加工した教育的臨床事例は、主に 1) 会員向けメールマガジン及び WEB サイト、2) 出版物(書籍・雑誌)、3) 会場型セミナーの 3 種のチャンネルにより提供してきたが、今回、これに新たに二つのチャンネルが加わったことになる。

まず、インターネット遠隔会議システムを用いた教育研修コンテンツ提供法は、セミナー参加者の 8 割以上がシステム自体に満足していることから、セミナー開催目的の使用に十分耐えうるものであると考えられ、複数会場で同一内容のセミナーを同時開催することが可能となった。このシステムは最大 10 地点を双方向に結ぶことができることから、より多くの地域でより多くの薬剤師に対して同一レベル・内容のセミナーを提供することが可能となる。

遠隔会議システムの導入により、セミナーの理解度、興味や意欲、臨場感の低下が懸念されたが、参加者の 8 割以上が遠隔会議システムを用いたセミナーと比較して同等もしくはそれ以上であると回答したことから、システム導入によりセミナーの質が低下することはないと考えられる。一方で、質問やディスカッションがしにくいと感じる受講者が 3 割程度いたことから、セミナーを運営の上で、さらなる工夫が必要であると考えられる。また、遠隔会議システムの導入により、他地域の薬剤師と同一内容の研修を受けることができる、他地域の薬剤師の意見を聞くことができることを 9 割程度受講者がメリットであると考えており、遠隔地を結んだセミナーに新たな有用性が存在することが示された。本システムを用いたセミナーは、他地域の薬剤師間の情報交換の場として活用も期待されるものと考えられる。

一方、VOD システムを用いた教育研修コンテンツ提供法は、自宅で好きなときに閲覧できる、というインターネットの長所と、動画を伴った臨場感あふれるコンテンツが提供できるというセミナーの長所を兼ね備えており、薬剤師の研修ニーズに合致していると考えられた。また、サーバで視聴状況をチェックすることや確認テストの実施による単位の管理を可能にしたことで、薬剤師認定制度として認証を受けることができた。このことは、受講者のモチベーション維持に重要な役割を果たすものと思料される。

今回のシステム開発により、教育的臨床事例提供のチャンネルは広がったが、インターネットにアクセスできず、また会場型セミナーの開催地以外に居住する薬剤師にとっては、出版物以外のアクセスチャンネルがいまだに存在しない。今後は、たとえば各地の職能団体などが主催する研修会に対して、VOD システムで提供されるものと同様のコンテンツを DVD などのメディアにより提供し、単位を認定する制度などを整備していかなければならないと考えられる。

E. 結論

情報通信技術とインターネットインフラを活用することにより、教育的臨床事例を全国各地に広く提供、配信するためのシステムを開発し、実装することができた。今回開発したシステムは、薬剤師の教育研修機会や、ひいてはその資質の地域格差を縮小し、地域医療の質を向上させることにつながると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 佐藤宏樹, 大谷壽一, 三木晶子, 堀里子, 澤田康文. 薬剤師を対象とした集合研修へのインターネット TV 会議システムの導入と評価. 第 10 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 (札幌, 2007 年 7 月), 講演要旨集 p.106

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし