

【図8】 インターフェロン治療に同意しなかった理由
出典:リサーチペーパーシリーズ No.32.2008



調査結果が示す課題(1) — 求められる専門医と非専門医の連携

本調査から明らかになったIFN治療の受療率は医師アンケートでは40.6%、患者アンケートでは40.2%であり、冒頭でふれた厚生労働省調査の16%に比べればかなり高いとはいえ、60%近い患者がIFN治療を受けていないことになります。それに関して注目されるのは、患者の通院先によって受療率に大きな差があったことです。【図4】に示したように肝臓専門医が診療を担当する病院での受療率は約78%でしたが、専門医のいない診療所における受療率は約16%であり、大きな差が認められました。IFN治療に関する説明の実施率、推奨率も病院と診療所で異なり、説明の実施率は病院88.1%、診療所43.1%、推奨率は病院90.1%、診療所38.6%でした【図9】。医療機関によって大きな違いがみられた理由として、診療所の通院患者は病院の通院患者に比べ年齢層が高く、肝疾患の進行した症例が多かったことが考えられます。高齢者や合併症のある患者に対し、副作用が懸念される薬剤の投与について慎重になることは必ずしもまちがいはありません。しかし、高齢であったり、肝硬変、肝高治療後のC型肝炎患者においてもIFN治療の有用性は認められていますから、年齢や合併症の有無だけでIFN治療の可否を判断すると、同治療の利益を生かす可能性が狭められてしまうおそれがあります。

上記の結果は専門医と非専門医の間で、IFN治療の適否に関する判断に違いがあることを示唆しています。専門医は数多くのHCV感染患者を治療しており、その経験をふまえ、年齢や肝疾患の病態、合併症などを総合的に勘案して個別にIFN治療を実施すべきか否かを判断しています。治療経験の少ない非専門医にそこまでの判断を求めることは困難ですから、専門医と非専門医の緊密な連携が必要です。地域の専門医と非専門医が、IFN治療に関する最新の情報を共有する場を設けたり、個々の患者について相談できる環境を整備するとともに、診療所から専門医のいる病院に患者を紹介して診療を依頼するシステム作りが求められます。こうした仕組みがあれば、非専門医もIFN治療を積極的に推進できるのではないかと考えられます。

【図9】 通院通院先別にみたインターフェロン治療の推奨状況／
医師の回答 (n=254) 出典:リサーチペーパーシリーズ No.32.2008



調査結果が示す課題(2) — 患者の不安をどう解消するか

本調査ではIFN治療の説明の有無について、医師と患者の回答が一致した患者の比率も集計しましたが、一致率は71.3%でした。また、推奨の有無に関する一致率は69.1%でした。IFN治療の説明、推奨に関する認識はほぼ7割で一致しており、医師と患者のコミュニケーションは比較的良好であったといえます。しかし、患者アンケートのところで示したように、IFN治療を推奨された患者144例のうち32例(22.2%)は治療を断っています。通院先別にみると病院では88例中9例(10.2%)、診療所では56例中23例(41.1%)が医師からIFN治療を推奨されたにもかかわらず、治療を拒否しました。患者がIFN治療に同意しなかった第一の理由は副作用に対する懸念でした【図8】。患者が副作用を心配していることについては、医師も認識しているはずですが、このデータは医師の説明が患者の不安感をぬぐいきれていないことを示しています。副作用がおこる可能性を事前に十分に説明し、かりになんらかの症状や異常が発生しても適切な対処により安全を確保できることを理解してもらうことが重要です。また、前述した専門医と非専門医の連携は患者の不安を取り除くうえでも有益です。

IFN治療に同意しない理由を個々の患者でみきわめることも必要です。たとえば、IFN治療の必要性を十分に理解していない人と必要性を理解しても経済的負担を懸念する人では、対応のしかたも異なってくるはずですから。そうした患者の真意を探る努力が求められます。患者自身も積極的に医師にアプローチし、IFN治療に対する理解を深める必要がありますが、医療機関には、患者にとって質問や相談しやすい環境、雰囲気をつくることにも心がけていただきたいと考えます。

久留米大学医学部消化器疾患情報講座では、患者がIFN治療に関する理解を深め、相談できる場を提供するため、定期的に市民公開講座「消化器病教室」を実施しています。

発行:中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1 TEL.03-3273-0861 FAX.03-3281-6607

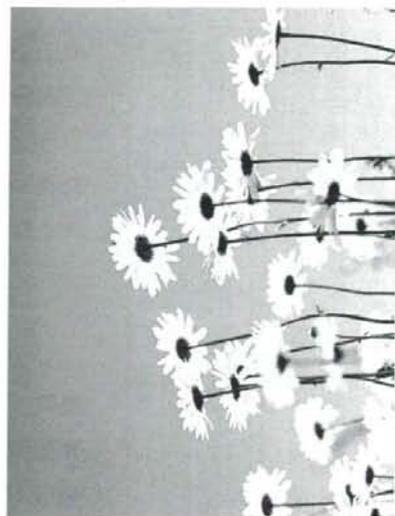
2008年1月発行 300部

肝外病変シリーズ

No.2

肝臓病の方の皮膚や粘膜には、さまざまな症状が現れます。
とくにインターフェロン治療中には注意が必要です。

－ 肝臓病と皮膚・粘膜の病気 －



編著：長尾由実子（久留米大学医学部消化器疾患情報講座）

今福 信一（福岡大学医学部皮膚科学講座）

佐田 通夫（久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門）

肝外病変シリーズ No.2

初版発行 2008年11月

編集・発行 久留米大学医学部消化器疾患情報講座

【目次】

はじめに..... 2

肝臓病を患っている方に現れる一般的な皮膚症状... 3

黄疸・皮膚のかゆみ・血管の変化・
手指の硬化・女性化乳房・
続発性黄色腫・紫斑・色素沈着・
ピアリオ・バルニフィカス感染症

B型肝炎ウイルス感染者の皮膚・粘膜症状..... 9

じん麻疹・シアノッティイ病・血管炎・
扁平苔癬

C型肝炎ウイルス感染者の皮膚・粘膜症状..... 10

扁平苔癬・じん麻疹・
脱発性皮膚ホルファイリン症・
クリオグロブリン血症・
シエーグレン症候群・
尋常性乾癬・尋常性白斑

悪性リンパ腫・サルコイドーシス

インターフェロン治療に伴う皮膚症状..... 13

注射部位周囲の腫瘍・
注射部位の壊死・脱毛・紅斑・
扁平苔癬の悪化・乾癬の悪化・脱発・
再発性ヘルペス・サルコイドーシス

皮膚科専門医、口腔外科専門医..... 21

【はじめに】

C型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルスは、肝臓の病変ばかりでなく肝臓病以外の病変も引き起こすことが知られており、これらを総称して肝外病変といえます（①）。詳しくお知りになりたい方は、「肝外病変シリーズNo.1」をご覧ください。肝外病変には、さまざまな皮膚や粘膜の病変があります。

患者さんだけでなく医療従事者にとっても、肝臓病に伴う皮膚や粘膜の病変を理解しておくことは、肝臓病を早期発見し、病気の進み具合や全身状態などを把握して、治療方針を立てる上で重要なポイントとなります。

C型肝炎やB型肝炎を患っている方で、治りにくい皮膚や粘膜の病変を合併している方は、皮膚科専門医もしくは口腔外科専門医に相談しましょう。

【肝臓病を患っている方に現れる一般的な皮膚症状】

肝炎や肝硬変などの患者さんには、一般的に次のような皮膚症状がみられることが知られています。

1	<p>黄疸 <small>かんご</small> <small>※ p7写真参照</small></p> <p>眼珠の白目の部分などが黄色くなります。さらに症状が進行すると、全身の皮膚が黄色くなります。</p>
2	<p>皮膚のかゆみ</p> <p>肝硬変が進行すると出現することがあります。とくに原発性胆汁性肝硬変の方は、かゆみを訴えることが多いことで知られています。</p>
3	<p>血管の変化 <small>※ p7写真参照</small></p> <p>肝硬変の方は、頬、鼻、首、胸、腕などに小さな毛細血管の拡張がみられます。クモの足のように放射線状に広がる血管が肉眼で見える状態をクモ状血管腫といいます。また、手のひらの親指のつけ根や小指のつけ根の下など、ふくらんでいる部分が赤い斑点状になることがあります。これを手掌紅斑といいます。</p>
4	<p>手指の変化</p> <p>① ばち状指：肝硬変の方の約10%に認められます。指先が幅広くなり、爪のつけ根の角度に異常がある状態を、太鼓のばちに似ていることからばち状指といいます。</p>

② 白色爪甲 <small>はくしやくま</small>	<p>肝硬変や慢性肝炎の方の約25%に認められます。爪のつけ根から爪の半ば付近までが白色不透明で、爪半月が先端に向かって大きく伸びた状態をいいます。</p>
5	<p>女性化乳房</p> <p>肝硬変が進むと、男性患者の乳房が、女性型の乳房になることがあります。</p>
6	<p>続発性黄色腫</p> <p>黄色腫は、血液中の脂質が増え、皮膚の一部が黄色く隆起した良性腫瘍で、胆汁の流れが悪化し、高コレステロール血症の状態が続くと、まぶた、肘、足などにできます。</p>
7	<p>紫斑 <small>しはん</small> <small>※ p8写真参照</small></p> <p>紫斑とは、皮膚または皮下組織への内出血のことです。ひ臓が腫れて、血小板数が少なくなったり、血を止める能力が落ちたりすると、出血しやすくなり、足に点状の紫色の斑点がみられることがあります。</p>
8	<p>色素沈着 <small>しよくせんちやく</small></p> <p>一般に、肝硬変の方は、顔や手の甲などが茶褐色になることが多く、色素沈着をきたします。</p>
9	<p>ピアリオ・バルニフィカス感染症 <small>※ p8写真参照</small></p> <p>肝硬変や肝臓がんなどの肝臓病、糖尿病の方、免疫機能が低下している方、貧血などで鉄剤を飲んでいる方、ステロイド剤を飲んでいる方は、注意してください！</p> <p>肝臓病や糖尿病の方に、ピアリオ・バルニフィカスという細菌による重大な感染症が増えています。とくに九州北西部の有明海沿岸に多く発生しています。</p>

ビブリオ・バルニフィカスは、河口に近い海岸の海水中に存在し、生の魚介類を食べたり、傷口から菌が侵入することで感染します。この細菌は、食中毒の原因で有名な腸炎ビブリオ菌と親戚の関係にある細菌ですが、腸炎ビブリオ菌とは別の細菌です。水温が上昇する7～9月にかけて、ビブリオ・バルニフィカスは増殖しますので、肝臓病や糖尿病の方は、とくに夏場において生もの（刺身、寿司）を食べないこと、海水に入らないなどの注意が必要です。

健康な人が、この菌に感染しても下痢や腹痛がみられる程度ですが、肝臓病とくに肝硬変やアルコール性肝臓病、糖尿病の方が感染した場合には、死亡することもあります。致死率は、50～80%です。ビブリオ・バルニフィカス感染症の発生地域は、熊本県がもっとも多く、福岡県、佐賀県など九州北部での発生が過半数を占めています。

ビブリオ・バルニフィカス感染症の都道府県別発生状況

大石ら 感染症誌 (80: 2006)をもとに改変



(感染者185例/1975～2005年の30年間でにおける県上昇例)

- 九州地方 ● 中国・四国地方 ● 関東地方 ● 東海地方
- 関西地方 ● 北陸・信越地方 ● 東北地方

Q&A ビブリオ・バルニフィカス感染症の予防

ポイント1

どんな人が感染しやすいの？

ビブリオ・バルニフィカスに汚染された食品を食べたとしても、健康な方は下痢や腹痛程度。肝臓病の方、糖尿病の方、免疫機能が低下している方、ステロイド剤を飲んでいる方、貧血などで鉄剤を飲んでいる方は、重症化するため要注意！

ポイント2

予防のしかたは？

1. 海水温度が20℃を超えると、細菌が増殖します。夏に、生や加熱不足の魚介類を食べないようにしましょう。
2. ビブリオ・バルニフィカスという細菌は、加熱することで死滅します。魚介類は十分に加熱して食べましょう。中心温度が70℃で1分間(100℃であれば数秒間)で死滅します。
3. ただし、貝を煮る場合は、貝が開いてから5分間、煮る場合は9分以上の調理を行うこと。開かない貝は食べないこと。
4. カラを取ったカキ（むき身）の場合には、少なくとも3分間煮ること。フライにする場合は、油の中で191℃以上で10分間加熱すること。
5. 貝を調理するときは、手にケガをしないように、丈夫な防護手袋をしましょう。生ものを触ったら、よく手を洗いましょう。
6. 生ものを調理するときは、流水で魚の表面や調理器具を十分に洗浄することも大切です。
7. 手足に傷のある場合は、夏場に海水に入らないことも予防になります。
8. 祭りで海岸や岩場を歩く、ケガをしやすく、傷口から感染することがありますので、海辺を素足で歩くことは避けましょう。

ポイント3

感染してしまったら？

感染すると、数時間から2日間の潜伏期間のあと（多くは24時間以内）、発熱、悪寒、激しい痛み（足が多い）を押し発症します。その後、発疹、皮膚の炎症、血圧低下などが現れます。致死率が高い感染症ですので、急いで医療機関を受診してください。緊急連絡先を把握しておくことも大切です。



肝外病変シリーズNo.2

- ① 黄疸おうだん (P# p3をご参照ください)



- ② 血管の変化 (P# p3をご参照ください)



肝臓病と皮膚・粘膜の病変

- ③ 紫斑しはん (P# p4をご参照ください)



- ④ ヒアリオ・バルニフィカス感染症
(P# p4-6をご参照ください)



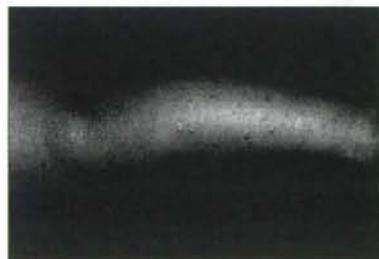
■ 肝外病変シリーズNo.2

【B型肝炎ウイルス感染者の皮膚・粘膜症状】

B型肝炎ウイルスに感染している方には、次のような皮膚・粘膜の病気が報告されています。

1	じん麻疹
2	シアノッテイ病 乳幼児の手足や顔にできる発疹です。
3	血管炎
4	扁平苔癬

① シアノッテイ病



■ 肝臓病と皮膚・粘膜の病気

【C型肝炎ウイルス感染者の皮膚・粘膜症状】

C型肝炎ウイルスに感染している方には、次のような皮膚・粘膜の病気が報告されています。

1	扁平苔癬 p11写真参照 扁平苔癬については、肝外病変シリーズNo.1で説明しました（詳しくお知りになりたい方は、「肝外病変シリーズNo.1」をご覧ください）。
2	じん麻疹
3	晩発性皮膚ポルフィリン症 p12写真参照 顔や手の甲などの日光の当たる部分に、水疱、びらん（ただれ）、痂皮、色素沈着などを生じ、何度も再発するのが特徴です。
4	クリオグロブリン血症 クリオグロブリンという異常な抗体（人の免疫細胞が自分の体内に作るタンパク質）が血液中に現れて、血管を詰まらせる病気です。
5	シェーグレン症候群 口や目の乾きが主な症状です。
6	尋常性乾癬 p12写真、p16説明参照
7	尋常性白斑 p12写真参照
8	悪性リンパ腫
9	サルコイドーシス p16説明参照

肝外病変シリーズNo.2

① 扁平苔癬 (※ p10をご参照ください)



肝臓病と皮膚・粘膜の病気

② 晩発性皮膚ポルフィリン症 (※ p10をご参照ください)



③ 尋常性乾癬 (※ p10をご参照ください)



④ 尋常性白斑 (※ p10をご参照ください)



【インターフェロン治療に伴う皮膚症状】

インターフェロン治療の副作用には、発熱、悪寒といったインフルエンザのような症状のほか、消化器症状（食欲不振、吐き気など）、精神症状（不眠、うつ状態など）、皮膚症状（発疹、かゆみ、脱毛、注射部位の赤みや腫れなど）、眼症状（ものが見えにくいなど）、粘膜症状（治りにくい口内炎、舌の痛み、味覚異常など）、甲状腺の機能異常（動悸がする、汗をかく、高質性肺炎（せきが続く）など、さまざまな症状があります。

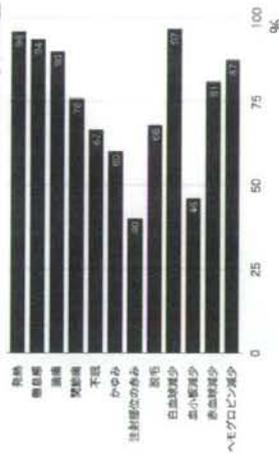
従来のインターフェロン治療と比べ、現在使用されているペグインターフェロン・リバビリン併用療法は、皮膚に発疹が出る頻度が高いと報告されています。

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で使用されている薬剤には、S社から発売されているベグイントロン®・レベトール®と、C社から発売されているペガシス®・コベガス®があります。国内臨床試験によると、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法中に現れるかゆみ、注射部位の赤み、脱毛の頻度は、2社の製品共に高いことがわかっています（※ p14の図をご参照ください）。

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法中に皮膚に発疹を認めた場合は、皮膚科専門医に相談し、口の中などの粘膜に治りにくい病気を認めた場合は、口腔外科専門医に相談しましょう。

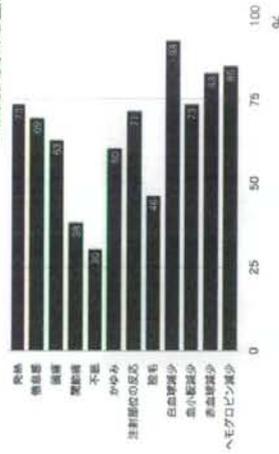
ベグイントロン®・レベトール®併用療法の副作用
(国内臨床試験のデータ48週投与 269名)

S社提供資料を基に作成



ペガシス®・コベガス®併用療法の副作用
(国内臨床試験のデータ48週投与 199名)

C社提供資料を基に作成



※ ベグイントロン®・レベトール®併用療法と、ペガシス®・コベガス®併用療法の副作用は、同じ比較試験ではないので、厳密に比較することはできません。

インターフェロン治療中に現れる皮膚症状として、次のような病気が報告されています。

1	注射部位周囲の湿疹 注射部位の感死 注射した箇所の皮膚の組織が死ぬことを指します。
2	脱毛 脱毛は、通常インターフェロン治療開始後2～3カ月経って起こります。ただ、髪の毛が全部抜けてしまうことはありません。治療が終われば、また髪の毛し元に戻ります。
3	紅斑 紅斑とは、小さな血管が拡張することで生じる皮膚の赤みを指します。インターフェロン治療中に、この紅斑がひろがる場合があります。
4	扁平苔癬の悪化 扁平苔癬については、肝外病変シリーズNo.1で説明しました（詳しくはお知りになりたい方は、「肝外病変シリーズNo.1」をご覧ください）。

6	乾癬の悪化、誘発 乾癬は、日本人1000人に1人くらゐの割合でみられる病気です。銀白色の鱗屑（ふけ）を伴う紅斑が出現し、それが徐々にひろがって大きくなることもあります。とくに肘や膝などの刺激を受けやすい場所に生じます。50%の方に、かゆみを伴います。
7	再発性ヘルペス
8	サルコイドーシス サルコイドーシスは、原因不明の肉芽腫性の病気で、全身の臓器に出現します（眼、皮膚、肺、心臓、肝臓、腎臓、リンパ節、神経・筋肉など）。原因が明らかになれていないため、根本的な治療は望めませんが、この病気に対して診断基準と治療指針が発表されています（日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会より）。

肝外病変シリーズNo.2

肝臓病と皮膚・粘膜の病変

① 注射部位周囲の湿疹しっしん (P15をご参照ください)



③ 脱毛 (P15をご参照ください)



② 注射部位の壊死えし (P15をご参照ください)



④ 紅斑こうはん (P15をご参照ください)



⑤ 扁平苔癬の悪化 (※ p15をご参照ください)



⑦ 再発性ヘルペス (※ p16をご参照ください)



⑥ 乾癬の悪化 (※ p16をご参照ください)



⑧ サルコイドーシス (※ p16をご参照ください)



肝外病変シリーズNo.2

【専門医とは】

専門医の資格をとるためには、特定領域の病気に對して、一定の基準を満たす研修と教育を受けたのち、学会の厳正な審査を受け、専門医試験に合格する必要があります。試験に合格した専門医は、高度な知識や技量を持つ医師・歯科医師とみなされています。

【皮膚科専門医】

皮膚科専門医の名簿は、社団法人日本皮膚科学会のホームページ(<http://www.dermatol.or.jp>)→「市民みなさまへ」から「皮膚科専門医名簿一覧」をクリック)で公開されています。

社団法人日本皮膚科学会

検索



【口腔外科専門医】

口腔外科専門医の名簿は、社団法人日本口腔外科学会のホームページ(<http://www.jsoms.or.jp>)→「市民の皆様へ 口腔外科相談室」から「あなたの街の専門医」をクリック)で公開されています。

社団法人日本口腔外科学会

検索



肝臓病と皮膚・粘膜の病気

〈今までの肝外病変シリーズ〉

肝外病変シリーズ No.1.....

C型肝炎ウイルスは、肝臓以外の病気も起こします
— Dr. Shirogane 扁平苔癬とC型肝炎ウイルス —



シクロスポリン投与中の乾癬患者におけるテルミサルタンの腎機能及び 血圧に対する効果・安全性の検討

福岡大学医学部皮膚科学教室(主任:中山樹一郎教授)

今 福 信 一・中 山 樹 一 郎

シクロスポリン(CyA)は乾癬治療薬として広く使用されているが、高血圧、腎障害、歯肉肥厚などの副作用がある。そこでCyA服用中の乾癬患者で高血圧を合併しアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を未使用の患者に対し、(1)新規または(2)カルシウム拮抗薬からテルミサルタン(ミカルディス[®])への切り替えを行い、血圧、血清尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cr)値を最低3カ月間観察した。また歯肉肥厚の副作用についても観察した。対象患者10例の内3例は新規群、7例は切り替え群であった。切り替え群の内2例は血圧コントロール不良のため、テルミサルタン投与1カ月後から切り替え前のカルシウム拮抗薬を併用したところ、その後の血圧コントロールは良好であった。血圧は新規群では低下、切り替え群では大きな変化はなかった。BUN、Cr値ともに6カ月後に著明な変化は見られなかった。エントリーした10例の内9例に歯肉肥厚が見られ、一部の症例においてカルシウム拮抗薬からテルミサルタンへの切り替えにより肥厚の改善が見られた。テルミサルタンは高血圧を有するCyA投与乾癬患者において良好な血圧コントロールを示し、カルシウム拮抗薬からの切り替えも安全に行えた。効果不十分例については他の降圧剤の併用や用量の調節を要すると考えられた。

はじめに

シクロスポリン(CyA)は中等症から重症の乾癬治療薬として広く使用されているが、高血圧、腎障害、歯肉肥厚などの副作用がある¹⁾。尋常性乾癬は中高年の男性に好発するが、これはメタボリックシンドロームとして高血圧や高脂血症、糖尿病などが発症しやすい年齢でもあり、このような疾患を合併する乾癬患者のCyA治療には注意が必要である。カルシウム拮抗剤はその強い降圧効果からシクロスポリン服用患者にも使用されていた²⁾。しかし、一部のカルシウム拮抗薬では副作用として歯肉肥厚が知られ、これは2004年のガイドラインにも明示されている³⁾。歯肉肥厚はCyAにおいても知られている副作用で、両者の併用により発症頻度は高くなる³⁾。

テルミサルタン(商品名ミカルディス[®])はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)で、優れた降圧効果および腎保護作用を示す⁴⁾。テルミサルタンによる歯肉肥厚の副作用は報告されていない⁴⁾。更にテルミサルタンは肝のチトクロームP450による代謝を受けず、チトクロームP450

活性に影響しないので⁴⁾、同酵素を利用するCyAと相互作用を起こさないと考えられる。またテルミサルタンは全て胆汁中に排泄されるため、腎機能の影響を受けにくい⁵⁾、など様々な点でCyAとの併用に適していると考えられる。しかし本邦ではCyA内服中の乾癬患者の高血圧に対するARBの効果の報告はこれまでにない。CyA投与中で高血圧を有する乾癬患者にテルミサルタンを併用し、その降圧効果や副作用を長期観察したので報告する。

対象患者と方法

福岡大学病院皮膚科を受診しているCyAを内服中の乾癬患者で、高血圧(座位血圧 収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上)であり、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を未使用の患者に対し、(1)新規(新規群)または(2)カルシウム拮抗薬からテルミサルタンへの切り替え(切り替え群)を行った。ただし、(3)切り替え後4週間で血圧コントロール不良例においては、従来使用していたカルシウム拮抗剤を併用することとした(併用群)。4週間毎に血圧、血清尿素窒素(BUN)、クレ

表1 登録症例の背景

症例番号	年齢	性別	診断名	罹病期間(年)	テルミサルタン投与量(mg)	CyA投与量(mg)	CyA投与期間(カ月)	歯肉肥厚	群
1	55	男	尋常性乾癬	15	40	75	7	有	併用
2	69	女	膿疱性乾癬	11	40	200	52	有	併用
3	77	男	尋常性乾癬	7	40	100	52	有	切り替え
4	72	男	尋常性乾癬	27	40	150	121	有	切り替え
5	56	男	尋常性乾癬	14	40	100	144	有	切り替え
6	72	女	尋常性乾癬	不詳	20	150	6	有	切り替え
7	74	男	尋常性乾癬	20	20	200	96	有	切り替え
8	32	女	膿疱性乾癬	2	40	200	24	有	新規
9	50	男	関節症性乾癬	20	20	150	50	有	新規
10	57	男	尋常性乾癬	9	20	150	3	無	新規

CyA: シクロスポリン

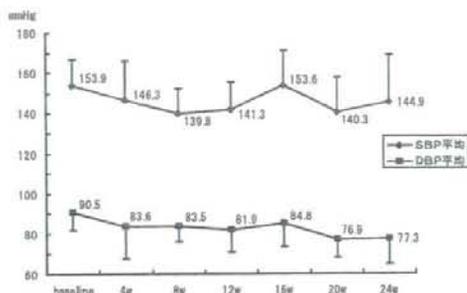


図1 登録患者10例の血圧の推移
SBP: 収縮期血圧, DBP 拡張期血圧

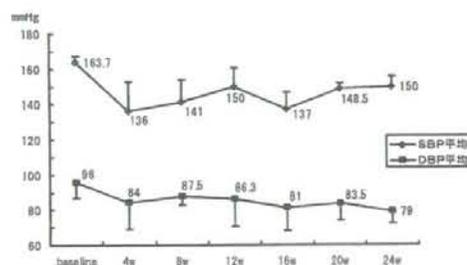


図2 新規群の血圧の推移
SBP: 収縮期血圧, DBP 拡張期血圧

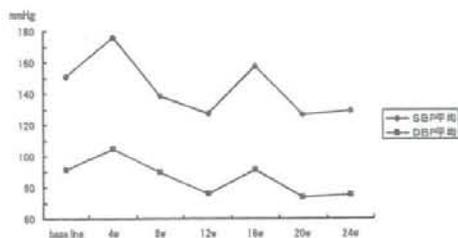


図3 併用群の血圧の推移
SBP: 収縮期血圧, DBP 拡張期血圧

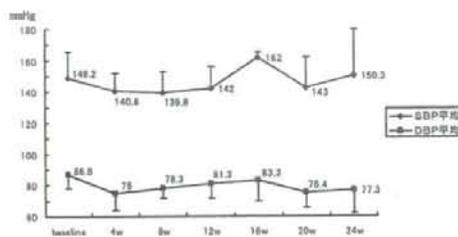


図4 切り替え群の血圧の推移
SBP: 収縮期血圧, DBP 拡張期血圧

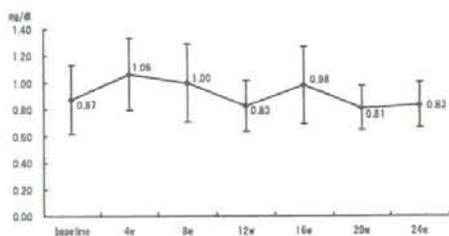


図5 全例の血清クレアチニンの推移

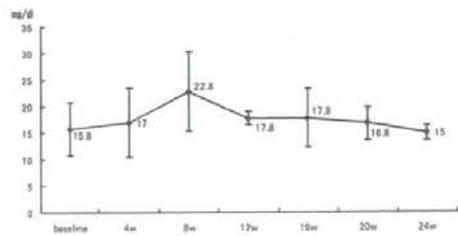


図6 全例の血清尿酸濃度の推移

アチニン(Cr)値を最低6カ月間観察した。また歯肉肥厚の有無についても観察した。

結 果

1) 患者背景

10例を登録した。患者一覧を表1に示す。男性7例, 女性3例, 年齢は32歳から77歳で, 平均61.4歳, 中央値63であった。

高血圧の既往は7例に見られ, いずれの例も既にニフェジピン徐放錠を処方されていた(切り替え群)。3例はニフェジピンの投与はなく, テルミサルタンが開始された(新規群)。罹病期間は最長で27年, CyAの投与量は75から200 mg/day, テルミサルタンの投与量は20から40 mg/dayであった。

2) 血圧の推移

全体の血圧は図1のように推移した。特に大きな変動は見られず, カルシウム拮抗剤からの変更はスムーズに行えた。新規群のみ抽出すると(図2), 全体に血圧は低下傾向を示した。

切り替え群のうち2例において4週間後の観察で有意な血圧上昇が見られ, 切り替え前のニフェジピンを減量して併用し, 良好なコントロールを得た(図3)。その他の切り替え群5例においてはスムーズに切り替えが行えた(図4)。

3) 腎機能

腎機能はCr, BUNで測定した。全体の平均値はクレ

アチニン, BUNとも切り替え後に若干の変動が見られたが, 有意な差はなく6カ月後には安定していた(図5, 6)。

4) 歯肉肥厚

歯肉肥厚は10例の内9例に見られた。そのうち7例にニフェジピンが投与されていた。ニフェジピンが投与されていない新規群患者(2例)の歯肉肥厚は軽度であった。

表2 歯肉肥厚の経過

症例	CyA 開始から 歯肉肥厚まで(月)	CR 開始から 歯肉肥厚まで(月)	歯肉肥厚の結果	群
1	4	3	やや改善	併用
2	50	12	歯科治療により改善	併用
3	40	39	不変	切り替え
4	116	0	切り替えのみで改善	切り替え
5	140	83	切り替えのみでやや改善	切り替え
6	不明	不明	歯科治療により改善	切り替え
7	69	21	歯科治療により改善	切り替え
8	23	-	軽度 不変	新規
9	38	-	軽度 不変	新規
10	-	-	-	新規

CyA: シクロスポリン CR: ニフェジピン徐放錠

切り替え群7例において歯肉の増殖が改善したものが5例見られた。そのうち3例は歯科治療を受けており、2例は薬剤の切り替えのみであった(表2)。

かんがえ

今回、我々はCyAを内服する高血圧患者に対し、ARBであるテルミサルタンを投与し、その血圧、腎機能および歯肉肥厚の副作用に対するテルミサルタンの作用を観察した。その結果、3例の新規群では血圧低下を示し、5例の切り替え群は血圧の変動少なく切り替えることが出来た。切り替え群の内2例は血圧の上昇が見られ、従前の高血圧薬を減量して併用したが、その後コントロールは良好となった。腎機能については、切り替え後一時上昇した症例もあったが、6か月後にはいずれの例も変化がみられなかった。

テルミサルタンは優れた降圧効果と腎保護作用を有するARBである。テルミサルタンは、ほぼ100%胆汁中に排泄されるため、腎障害を有する患者へも使用しやすく、またチトクロームP450による代謝を受けず、その酵素活性を阻害しないので、同酵素により代謝を受けるCyAと相互作用を起こさないうなど様々な点でCyAとの併用に適していると考えられる。CyA投与患者の約10%に高血圧がみられることが知られており¹⁾、その機序としてレニン-アンジオテンシン系の活性亢進が考えられている²⁾。この点からもARBであるテルミサルタンの併用は適していると考えられる。

ARBはクラスエフェクトとしてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用によるインスリン抵抗性改善作用を示すが、さらにテルミサルタンは他のARBでは見られないperoxisome proliferative activated receptor γ (PPAR γ)活性化作用を有し、この作用により他のARB以上にインスリン抵抗性や糖・脂質代謝に対して優れた効果を有することが多くの動物実験およびヒト臨床研究より報告されている¹⁰⁾⁻¹⁶⁾。乾癬が中年男性に好発し、肥満者も少なくないことを考えると、テルミサルタンの併用は、優れた降圧効果の面だけでなく、代謝の面からも推奨されるべきであろう。

しかし、強力な末梢血管の弛緩作用を持つカルシウム拮抗薬から効果発現がやや緩徐なARBへの変更については、一旦併用してから切り替える方法など作用機序を考え

た工夫が必要であると考えられた。

歯肉肥厚に関しては、我々の症例では、降圧剤の変更により2例に改善がみられた。歯肉肥厚を来す薬剤は抗てんかん薬(フェニトイン)、免疫抑制剤(CyA)、カルシウムチャンネル拮抗薬の3種類が知られている。肥厚の本態は膠原線維の増加と種々の程度の炎症である¹⁷⁾。森ら¹⁸⁾の報告によるとCyA投与開始から歯肉肥厚までの期間は0.5から9か月で、ニフェジピン服用歯肉増殖症に比較して短いとされている。歯科治療は歯肉の炎症は改善するものの、線維成分の増殖に関しては効果がなく、線維成分の増殖が中心のCyAによる歯肉肥厚は、初回処置以降の改善率が低く、最終的に歯肉切除という観血的処置にいたる患者が多いことが示されている¹⁹⁾。

CyAは高血圧患者に投与する際には注意が必要で、欧米ではその連続使用期間を2年と推奨している²⁰⁾。しかし、光線治療施設が少なく、生物学的製剤も導入されていない我が国では中等症以上の乾癬患者の外來での管理においてCyAは欠かせない存在である。中止した場合にはPUVA-bath、あるいはナローバンドUVBで維持できるかもしれないが、その施設は限られており、また通院のため患者は多大な時間的コストを投入することを余儀なくされる。代替治療の開発は重要であるが、現実的にはCyAの副作用を最少化して安全にできるだけ長期間投与する方法を模索する必要がある。今後、腎機能低下発症について、長期的に追跡が必要と思われる。

本研究の要旨は第22回日本乾癬学会(2007年9月7~8日、志摩市)において発表した。

文 献

- シクロスポリンMEPCによる乾癬治療のガイドライン 2004年度版コンセンサス会議報告。日皮会誌 114: 1093-1105, 2004.
- 中山樹一郎, 堀 嘉昭: 尋常性乾癬患者の cyclosporin A 誘発性高血圧に対する nifedipine 持続錠の降圧効果。西日皮膚 57: 580-585, 1995.
- O'Valle F et al: Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A: clinical and morphometric study with image analysis. J Clin Periodontol 22: 591-597, 1995.
- Battershill AJ, Scott LJ: Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 66: 51-83, 2006.
- 秋元孝文ほか: テルミサルタン(ミカルディス)の製造販売後調査: 中間報告。Pharma Medica 24: 213-221, 2006.

- 6) Unger T, Kaschina E: Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf* 26: 707-20, 2003.
- 7) Stangier J et al: Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered [14C] telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 40: 1312-22, 2000.
- 8) 萩原俊男ほか: 腎障害を伴う高血圧患者に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 B1R 277 (テルミサルタン) の薬物動態の検討. *薬理と治療* 30: 183-199, 2002.
- 9) Nishiyama A et al: Role of angiotensin I and reactive oxygen species in cyclosporine A-dependent hypertension. *Hypertension* 42: 754-760, 2003.
- 10) Benson SC et al: Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 43: 993-1002, 2004.
- 11) Schupp M et al: Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 109: 2054-2057, 2004.
- 12) Sugimoto K et al: Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension* 47: 1003-1009, 2006.
- 13) Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T: Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 25: 841-848, 2007.
- 14) Mori Y, Itoh Y, Tajima N: Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 24: 146-153, 2007.
- 15) Inoue T et al: Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension: Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR). *Horm Metab Res* 39: 372-376, 2007.
- 16) Miura Y et al: Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 757-758, 2005.
- 17) Kataoka M et al: Drug-induced gingival overgrowth—a review. *Biol Pharm Bull* 28: 1817-21, 2005.
- 18) 森 良之ほか: ニフェジピンおよびニフェジピンとシクロスポリンの併用により発症したと思われる歯肉増殖症の2例. *日口腔外会誌* 37: 262-272, 1991.
- 19) 今井久夫ほか: サイクロスポリンによると考えられる歯肉増殖症の臨床的及び病理組織学的研究. *歯科医学* 59: 252-258, 1996.
- 20) Griffiths CE et al: Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 150 (Suppl 67): 11-23, 2004.

(2007年11月15日 受付・2008年1月28日 採用決定・特掲)

別刷請求先: 〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1
福岡大学医学部皮膚科学教室
今福 信一

Effect of Telmisartan on Blood Pressure and Renal Function of Psoriasis Patients on Cyclosporine MEPC

Shinichi IMAFUKU and Juichiro NAKAYAMA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Fukuoka University
Fukuoka 814-0180, Japan (Director: Prof. J. Nakayama)

Cyclosporine A (CyA) is widely used for psoriasis, but it has adverse effect of hypertension, renal damage, and gingival overgrowth. We have tried telmisartan, an angiotensin I receptor blocker, to treat hypertension complicating CyA treated psoriasis. Ten patients were enrolled and 3 had no history of hypertension medication, and 7 had had preceding treatment with nifedipine and switched to telmisartan. Telmisartan was prescribed 20 to 40mg per day. In two out of 7 switched patients, blood pressure were upregulated after 4 weeks requiring addition of nifedipine, but controlled after 8 weeks. Average of serum creatinine levels were elevated after 4 weeks, but returned to the original level after 8 weeks. Nine patients had shown gingival overgrowth, and switching to telmisartan brought improvement in two patients. Improvement of gingival overgrowth was also obtained by dental treatment. Telmisartan is an effective antihypertension depressant and may help improving the gingival overgrowth caused by combination of CyA and nifedipine.

乾癬のシクロスポリン1.2 mg/kg 内服療法

国家公務員共済組合連合会浜の町病院皮膚科(主任:利谷昭人部長)

今 福 信 一・中 山 樹 一郎

福岡・沖繩地区 CyA-MEPC 乾癬研究会

近年、乾癬の治療で QOL 向上を目的とした低用量のシクロスポリン(ネオール®)を用いるケースが少なくない。今回、ステロイド外用剤あるいはビタミン D₃ 外用剤では効果不十分な尋常性乾癬患者 25 人を対象に、シクロスポリン 2.0~2.5 mg/kg/day 外用療法併用群(2.0 mg/kg 群)とシクロスポリン 1.0~1.5 mg/kg/day 外用療法併用群(1.2 mg/kg 群)における有効性と安全性を比較した。その結果、寛解導入での PASI は最終的に 2.0 mg/kg 群で 32.7±10.8 から 15.1±10.2(低下率 54%)、1.2 mg/kg 群で 14.2±12.1 から 6.8±7.9(低下率 52%)と有意な改善が両群ともにみられた。痒痒スコアは 2.0 mg/kg 群で 2.1±0.8 から 1.1±0.8(低下率 50%)、1.2 mg/kg 群でも 1.5±0.8 から 0.5±0.7(低下率 64%)に改善がみられた。血圧、総コレステロール、血清クレアチニン値の平均にはいずれの群もいずれの時点でも有意な変化はみられなかった。投与前と投与 12 週後に行った患者アンケートの結果では、シクロスポリン併用により両群ともに落屑の量、ふけの量、かゆみ、治療の煩わしきは減少し、治療に対する満足度は上昇した。費用負担については両群共に約半数がそれほど気にならないと回答した。シクロスポリン併用療法は 1.2 mg/kg の低用量でも皮疹、痒みを改善し、患者の治療に対する満足度を上昇させる可能性がある治療と考えられた。

はじめに

現在、本邦ではシクロスポリン A(CyA)は中等症以上の乾癬における治療の中心として位置づけられているが、軽症から中等症においては、ステロイド外用剤や活性型ビタミン D₃ の外用療法が主体となっている。CyA は一般に中等症以上の乾癬に投与するにあたり 3~5 mg/kg/day と投与量が設定されているが、この投与量で長期連用した際の副作用等まだ克服されていない問題点も多い¹⁾。最近のガイドライン²⁾では外用治療のみで効果が不十分な中等症以下の乾癬患者に対して従来より低用量の 2.5 mg/kg の CyA でも可としている。さらに最近では CyA のより低用量(2.0 mg/kg 以下)での治療でどの程度の患者満足度が得られるのかが課題となっている。

今回、CyA-MEPC を用いてステロイド外用剤あるいはビタミン D₃ 外用剤では効果不十分な尋常性乾癬患者を対象に CyA-MEPC 2.0~2.5 mg/kg/day 外用療法併用群(2.5 mg/kg 群)と CyA-MEPC 1.0~1.5 mg/kg/day 外用療法併用群(1.2 mg/kg 群)における安全性と有効性を比較検討したので報告する。

対象と方法

本試験に参加した施設を一覧に示す(表 1)。

1) 対象症例と方法、効果

尋常性乾癬患者でステロイド外用療法、ビタミン D₃ 外用療法にて効果不十分な患者を対象とした。重症型乾癬(剥脱性紅皮症型、膿疱形成を伴う紅皮症型、高度の関節痛を伴う関節症性乾癬、全身紅斑型、膿疱性乾癬)は除く。試験はオープン試験で、連続登録方式とした。A 群(1.2 mg/kg 群): CyA-MEPC 1.0~1.5 mg/kg/day または B

群(2.0 mg/kg 群): CyA-MEPC 2.0~2.5 mg/kg/day に振り分けた。服用は 1 日 2 回(朝、夕食後)に分けて内服とした従来の外用治療は変更せず継続した。患者の振り分けは、原則として A 群、B 群の順番にて選択し、投与期間は 12 週とした。主要評価項目を PASI スコアの改善度、副次的評価項目としてその他の症状(痒痒)の改善度を設定した。痒痒は下記のスコア(表 2)で他覚的に評価した。

2) 除外規定

原則として以下の患者は除外症例とした。

ネオール®の成分に対して過敏症の既往歴のある患者、タクロリムス投与中の患者、ピタバスタチン(リパロ®)投与中の患者、妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳婦、腎障害または腎機能低下がある患者、急性または慢性的肝機能障害がある患者、腎機能障害がある患者、高血圧がある患者(降圧剤にて血圧コントロールが可能な患者は慎重に投与可とする)。急性または慢性的活動性感染症があり、それが本剤で悪化する恐れがある患

表 1 参加施設一覧

琉球大学	主任:上里 博教授
美里皮膚科	院長:廖 明清
高宮城皮膚科	院長:高宮城 敦
石垣皮膚科	院長:山口 寛久
としたに皮膚科	院長:利谷 昭人
Dr. リン皮膚科	院長:林 士弘
清水皮膚科	院長:清水 昭彦
はたもと皮膚科	院長:楠本 明利
ついで皮膚科	院長:筒井 賢一
桐生皮膚科	院長:桐生 美廣
柳原皮膚科	院長:柳原 憲一
ながせ皮膚科	院長:水瀬 浩一
福岡大学	主任:中山樹一郎教授

表2 痒痒スコア

日中の症状	夜間の症状	スコア(点数)
いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない	4点
かなりかゆくて、人前でもかく	かゆくて目がさめる	3点
時には手がゆき、軽くかく	かけば眠れる	2点
時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても眠れる	1点
ほとんどかゆみを感じない	ほとんどかゆみを感じない	0点

者、悪性腫瘍またはその既往がある患者、CyA内服中に腎毒性を有する薬剤¹⁾または血清カリウム値を上昇させる薬剤²⁾の併用が避けられない患者。光線療法を施行中の患者、BおよびC型肝炎の患者、その他、担当医が本試験への組み入れを不相当と判断した患者。

※1:アミノグリコシド系抗生物質(ゲンタマイシン、トブラマイシン等)、アムホテリシンB、シプロフロキサシ、バンコマイシン、スルファメトキゾール・トリメトプリル、非ステロイド系抗炎症薬(ジクロフェナク、ナプロキセン、スリダグ、インドメタシン)、抗ウイルス薬(ガンシクロビル、ホスカルネットナトリウム)

※2:カリウム保持性利尿薬(スピロラクトン等)

3) 観察、調査、および評価判定項目

試験開始時およびCyA-MEPC投与開始2週間後、4週間以降4週毎に12週までPASIスコアと痒痒スコアを測定した。

4) 投与期間中の有害事象

試験期間中に有害事象が発現した場合は主治医の判断で治療薬を減量または中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこととした。投与期間中は原則として乾癬治療を目的とした他の内服療法は行わない。また、合併症等に対する薬物療法については、原則として併用療法の評価に影響を与える可能性のある薬剤は避ける。

5) インフォームドコンセント

担当医は被験予定者本人に試験の実施に際し、説明文書を用いて、口頭で説明する。

被験予定者本人が試験参加に同意した場合は、その旨カルテに記載する。

6) 患者アンケート

終了時(効果判定時)にこの治療法について患者にアンケートを実施した。一部の設問は治療開始前にもアンケートを行い、前後での変化を統計的に検討した。検定にはWilcoxon符号付検定を用いて解析を行い、両側5%を有意とした。アンケートの設問を図1に記載する。

結 果

1) 患者背景(表3)

2004年3月1日より2005年2月28日までに両群合わせて25例を登録した。2mg/kg群が15例、男:女=9:6、年齢25~79歳(平均55.0歳、中央値55歳)、1.2mg/kg群が10例、男:女=9:1、年齢24~76歳(平均50.6歳、中央値54歳)であった。

2) 平均投与量(図2)

A群の平均投与量は2.0mg/kg、B群の平均投与量は1.2mg/kgであった。これらの平均投与量は調査期間中

問1:現在の治療に対する満足度

1. 満足している
2. 多少満足している
3. どちらともいえない
4. 多少不満である
5. 不満である

問2:ネオール内服併用療法の費用負担について

1. 全く気にならない
2. たまにあるが殆ど気にならない
3. どちらでもない
4. 時々気になる事がある
5. とても気になる

問3:現在のあなたの症状はいかがですか?

(A, B, C各々ついて○は1つ)

A:かゆみ

- a. なし
- b. 少しかゆい
- c. ややかゆい
- d. かなりかゆい
- e. がまんできないぐらいかゆい

B:フケの量

- a. なし
- b. 少しでる
- c. ややでる
- d. たくさんでる
- e. きりが無いぐらいでる

C:はがれ落ちる皮膚の量

- a. なし
- b. 少しでる
- c. ややでる
- d. たくさんでる
- e. きりが無いぐらいでる

問4:治療の煩わしさについて

- A. とてもよくなった
- B. 少しよくなった
- C.かわらない
- D. それほど変わらない
- E. まったく変わらない

図1 患者アンケート

ほぼ変化がなかった。

3) PASIスコアの推移(図3)

PASIスコアはエントリーの時点で2mg/kg群と1.2mg/kg群で有意に差がある結果となった。群内の変化で見ると2.0mg/kg群、1.2mg/kg群ともに2カ月目以降に有意に低下し(対応のあるt検定)、3カ月目以降もそれが維持される結果となった。最終的には2.0mg/kg群で32.7±10.8から15.1±10.2(低下率54%)、1.2mg/kg群で14.2±12.1から6.8±7.9(低下率52%)であった。

4) 痒痒スコア(図4)

痒痒スコアも最初のエントリーの時点で2mg/kg群と1.2mg/kg群で群間に有意に差がある結果となった。群内の変化で見ると2.0mg/kg群では1カ月以降、1.2mg/kg群では2カ月目以降に統計上有意に低下し(対応のあるt検定)、3カ月目以降もそれが維持される結果となった。最終的には痒痒スコアは2.0mg/kg群で2.1±0.8から1.1±0.8(低下率50%)、1.2mg/kg群でも1.5±0.8から0.5±0.7(低下率64%)であった。

表3 患者背景

1.2 mg/kg 群			
性別	年齢	診断名	合併症
女	42	尋常性乾癬	なし
男	33	尋常性乾癬	高脂血症
男	77	尋常性乾癬	高血圧・気管支喘息
女	75	尋常性乾癬	なし
男	55	尋常性乾癬	なし
女	34	尋常性乾癬	なし
女	25	尋常性乾癬	なし
男	57	尋常性乾癬	なし
男	54	尋常性乾癬	なし
男	70	尋常性乾癬	なし
男	66	尋常性乾癬	なし
男	31	尋常性乾癬	なし
女	74	尋常性乾癬	高血圧
女	79	尋常性乾癬	耐糖能異常
男	53	尋常性乾癬	なし
2.0 mg/kg 群			
性別	年齢	診断名	合併症
男	59	尋常性乾癬	なし
男	24	尋常性乾癬	なし
男	31	尋常性乾癬	なし
男	76	尋常性乾癬	なし
男	56	尋常性乾癬	脳梗塞・高脂血症・高血圧
男	30	尋常性乾癬	なし
男	39	関節症性乾癬	なし
男	69	尋常性乾癬	高血圧
女	70	尋常性乾癬	DM 境界域・高脂血症
男	52	尋常性乾癬	DM

5) 血圧, 血清総コレステロール, 血清クレアチニン値の推移

副作用としてモニターした血圧(図5), 血清総コレステロール(図6), 血清クレアチニン値(図7)は両群間, また群内のいずれの時点でも有意な変化はみられなかった。

6) アンケート結果

患者満足度(図8)

治療開始前後で行った患者満足度は1.2 mg/kg 群, 2.0 mg/kg 群共に満足度は向上した。1.2 mg/kg 群では有意に満足度が上昇した。

痒み(図9)

痒みに対するアンケートでは, 両群共に痒みの軽減がみられた。1.2 mg/kg 群では統計学的に有意に減少がみられた。

フケの量(図10)

フケの量は両群共に減少している結果となった。両群共に統計上有意な減少となった。

はがれ落ちる皮膚の量(図11)

はがれ落ちる皮膚の量は両群で共に有意に減少した。

費用負担(図12)

CyAを導入した費用負担感については, 1.2 mg/kg 群,

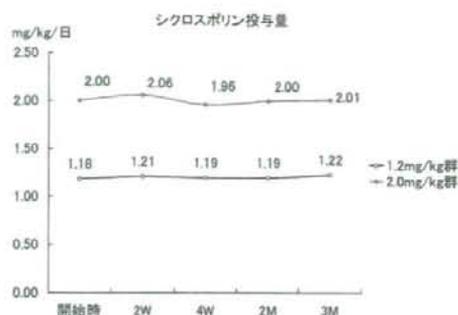


図2 投与量の平均値の推移

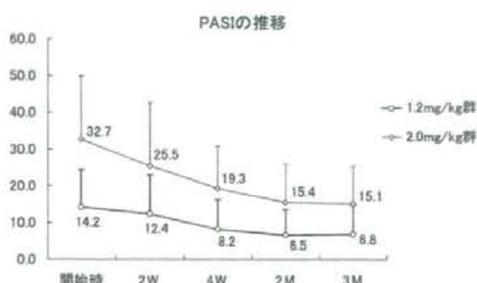


図3 PASIスコアの推移

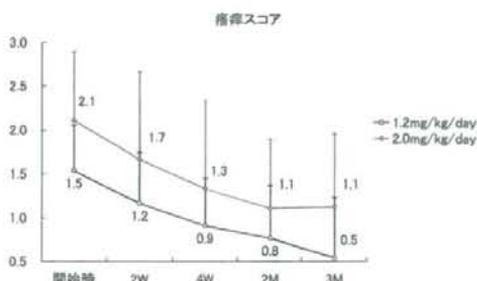


図4 痒痒スコアの推移

2.0 mg/kg 群でそれぞれ50%, 57%が「たまにあるが気にならない」という結果であった。両群間で費用についての感想に差は見られなかった (Fisher's exact test)。

治療の煩わしさについて(図13)

治療の煩わしさについては治療終了時にアンケートを採った。いずれの群でも7割以上がとてもよくなった, または少しよくなった, と回答した。

かんがえ

CyAは中等症以上の乾癬治療に欠かせない治療であることは論を待たない²⁾。しかし, 安元らのアンケート調査の結果では副作用や費用の点からあまり使用されていないのが現状である³⁾。中等症以下の乾癬患者は大多数が第一