特定非営利活動法人　　VOL 1 NO 2　2021

国際生活習慣病フォーラムレビュー

特集

高血圧，薬剤性疾患

Ⅰ	高血圧について	----------	3
ⅠⅠ	薬剤性疾患		
１）	薬剤誘発性高血圧	----------	24
２）	薬剤性肝障害	----------	29
３）	薬剤性腎障害	----------	36
４）	薬剤性大腸炎	----------	43
５）	薬剤性肺障害	----------	46
ⅠⅠⅠ	ジェネリック医薬品の危機	----------	56

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム

特定非営利活動法人

国際生活習慣病フォーラムレビュー

特集

高血圧, 薬剤性疾患

執筆・編集　　林　滋

Ⅰ	高血圧について	――――――	3
ⅠⅠ	薬剤性疾患		
１）	薬剤誘発性高血圧	――――――	24
２）	薬剤性肝障害	――――――	29
３）	薬剤性腎障害	――――――	36
４）	薬剤性大腸炎	――――――	43
５）	薬剤性肺障害	――――――	46
ⅠⅠⅠ	ジェネリック医薬品の危機	――――――	56

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム

高血圧について

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

目次

１．　高血圧の実態
２．　高血圧の分類
３．　高血圧の合併症
４．　高血圧発症のメカニズム
５．　薬剤誘発性高血圧
６．　治療抵抗性高血圧
７．　高血圧最近の話題
８．　高血圧と減塩
９．　血圧の左右差
１０．高血圧の予防と改善
１１．高血圧治療ガイドライン
１２．高血圧と認知症

１．高血圧の実態

厚生労働省が３年ごとに実施している「患者調査」の平成 29 年(2017) 調査によると, 高血圧性疾患の総患者数(継続的な治療を受けていると推測される患者数)は 993 万 7,000 人となっている。ちなみに, 糖尿病は 329 万人, 脂質異常症は 220 万人, 高血圧性以外の心疾患は 173 万人, 脳血管障害は 112 万人である。これを医療費の面から分析すると, 平成 29 年度(2017)の国民医療費は 43 兆 710 億円で, 高血圧性疾患の医療費は 1 兆 7,907 億円, 4.2%である。

高血圧に関連する死亡数は ,厚生労働省発表の「人口動態統計の概況」によると, 平成 30 年(2018)1 年間の死因別死亡総数のうち, 高血圧性疾患(高血圧性心疾患および心腎疾患, その他の高血圧性疾患)による死亡数 9,581 人である。「高血圧性心疾患および心腎疾患」が 5,777 人,「その他の高血圧性疾患」が 3,804 人である。脳血管疾患は, くも膜下出血 11,996 人, 脳内出血 33,047 人, 脳梗塞 60,365 人, その他の脳血管疾患 2,778 人である。

２．高血圧の分類

大きく（１）本態性高血圧と（２）二次性高血圧に分けられる。（２）の二次性高血圧（表 1）はさらに①腎性高血圧,②内分泌性高血圧,③血管性高血圧,④脳・中枢神経系による高血圧,⑤遺伝性高血圧,⑥薬剤性高血圧,⑦その他に分けられる。

① 腎性高血圧
　　腎臓:腎実質性高血圧
　　腎動脈:腎血管性高血圧
② 内分泌性高血圧
　　副腎:原発性アルドステロン症、クッシング症候群
　　褐色細胞腫、17α－水酸化酵素欠損症、
　　11β－水酸化酵素欠損症
　　下垂体:クッシング病、先端巨大症
　　甲状腺:甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
　　副甲状腺:原発性副甲状腺機能亢進症
③ 血管性高血圧
　　大動脈:大動脈炎症候群(高安動脈炎)
　　大動脈縮窄症、動脈管開存症
　　血管:結節性多発動脈炎、全身性強皮症
④ 脳･中枢神経系による高血圧
　　脳血管、脳脊髄炎、脳外傷
⑤ 遺伝性高血圧
⑥ 薬剤性高血圧
⑦ その他 睡眠時無呼吸症候群

表１　二次性高血圧の分類

二次性高血圧はある特定の原因による高血圧で，従来考えられていたより高頻度に認められ,10%以上は二次性高血圧と考えられる。特徴的な症状や所見を呈する場合が多いいが特徴的な症状を示さない場合もあり，重症高血圧や急な発症，若年発症，治療抵抗性の高血圧は二次性高血圧の可能性が高いことから，特に注意を要する[1)]。

３．高血圧の合併症

高血圧の状態を放置していると，動脈硬化を促進し，脳卒中や心疾患，あるいは慢性腎臓病などの重大な病気が起きやすくなる。

（１）脳卒中

脳梗塞，脳出血，くも膜下出血などがある。高血圧によって最もリスクが高くなるのが，脳卒中で，収縮期血圧（最高血圧）が 10㎜Hg 上昇すると，脳卒中のリスクが男性で約 20%,女性で約 15%高くなる。

（２）心疾患

心筋梗塞，狭心症などがある。高血圧は，心疾患のリスクも高める。特に，男性の場合は影響が大きく，収縮期血圧が 10㎜Hg 高くなると,心筋梗塞や狭心症の危険度が約 15%増加する。

（３）慢性腎臓病

血圧が高いと腎臓にも大きな負担がかかり，さらに血圧が上昇する悪循環を起こしやすくなる。慢性腎臓病を起こすと，脳卒中や心筋梗塞による死亡率も上昇する。

（４）その他：大動脈瘤，閉塞性動脈硬化症，最近では認知症が高血圧と関連があると報告されている。

４．高血圧発症のメカニズム

（１）レニン，アンジオテンシン，アルドステロンの作用機序（図１）

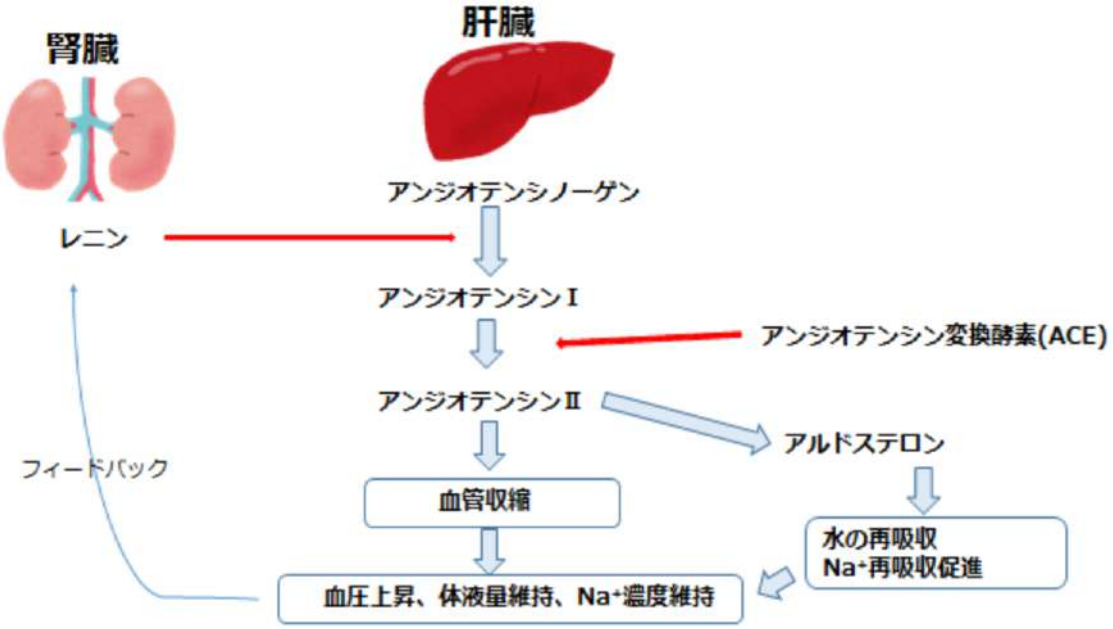

図１　レニン，アンジオテンシン，アルドステロンの作用機序

腎臓の輸入細動脈の壁にある傍糸球体細胞からレニンが分泌され，血液中のアンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンⅠという物質をつくる。アンジオテンシンⅠはアンジオテンシン変換酵素(ACE)によりアンジオテンシンⅡに変換される。アンジオテンシンⅡは全身の動脈を収縮させるとともに，副腎皮質からアルドステロンを分泌する。アルドステロンはNaを体内に溜める働きがあり，これにより循環血液量が増加して心拍出量と末梢血管抵抗が上昇する。

（２）レニン，アンジオテンシン，アルドステロンと降圧薬の関係（図２）

レニン阻害薬は，レニンがアンジオテンシノーゲンをアンジオテンシⅠに変換（酵素分解）するのを阻害し，ACEI(ACE阻害薬）はアンジオテンシノーゲンⅠをアンジオテンシノーゲンⅡに変換されるのを阻害する。ARB（アンジオテンシン受容体阻害剤）はアンジオテンシノーゲンⅡがアンジオテンシノーゲンⅡ受容体に結合するのを阻害する。アンジオテンシノーゲンⅡが受容体に結合するとアルドステロンが分泌される。スピロノラクトンは腎集合管にあるミネラルコルチコイド受容体に結合するのを阻害する。トリアムテレンはミネラルコルチコイド受容体に結合したアルドステロンがナトリウム再吸収の作用を発揮するのを阻害する。スピロノラクトンとトリアムテレンは主

に利尿薬として使用される。これらはすべて臨床で降圧剤，利尿剤として使用されている。

図２　レニン，アンジオテンシン，アルドステロンと降圧薬の関係

５．薬剤誘発性高血圧[2)]

薬が原因で高血圧が起こってくることがある。知らずに飲んでいた痛み止めとか漢方薬が原因となることがたまにみられる。表２に薬剤誘発性高血圧の一覧を示す。痛み止めはNSAISDs（エヌセイズ）といい，ナトリウムが体に貯留し，血管拡張が抑制され血圧が上がってくる。漢方による血圧上昇は甘草が原因となっている。甘草の主成分であるグリチルリチンが腸内細菌の産生するβ－グルクロニダーゼによりグリチルリチン酸に代謝され，体内に吸収される。これが体内のステロイド（鉱質コルチコイなど）を増強し，高血圧，低カリウム，浮腫などを引き起こす。このような状態を偽性アルドステロン症という。時には180-200mmHgぐらいまで上昇しかなりの高血圧を生じる。甘草は大方の漢方に含まれており（約７割），長期服用には十分注意が必要である。1-3か月ごとぐらいに血圧，浮腫，血清カリウム値をチェックすることが望ましいとされている。治療は原因薬剤の中止やアルドステン拮抗薬の投与をする。

グルココルチコイド（糖質コルチコイド）の血圧上昇の機序は判然としていない。レニン基質の濃度増加によるアンジオテンシンII増量，NOの産生抑制，スーパーオキシ

ドの過剰産生による内皮障害，腎鉱質コルチコイド受容体を介するNaの貯留（否定的な見解も多い）などが示唆されている。治療は糖質コルチコイドの減量あるいは中止が第一であるが，中止が困難である場合は，利尿薬，カルシウム拮抗薬あるいはACE阻害薬やARBなどを用いる。

免疫抑制剤，シクロスポリンやタクロリムスは臓器移植，骨髄移植などの拒絶反応の抑制に用いられる。免疫抑制薬惹起性高血圧の機序としては，腎毒性に加え，腎動脈収縮と腎でのナトリウム排泄低下，交感神経賦活化，カルシニューリン抑制，血管内皮細胞機能障害などのいくつかの機序が想定されている。治療はARB,ACE阻害剤,Ca拮抗薬などを投与する。

エリスロポエチンは，進行した腎不全や透析患者に伴う貧血の治療薬として使われ，高血圧の悪化はよくみられる副作用である。高血圧発症の機序は，血液粘稠度の上昇（赤血球が増加し血液がドロドロしてくる）や血管内皮障害などが考えられている。

エストロゲンは経口避妊薬や更年期障害の治療薬として用いられている。大量，長期服用では副作用として血圧上昇や血栓塞栓症（静脈血栓症など）の原因となる。低用量服用でも血圧の上昇があるので定期的に血圧測定が必要である。経口避妊薬としてエストロゲン（ピル）を使っている女性の血圧上昇は，全身のナトリウム量の増加を伴わない体液量増加が生じ，こうした例でのアンジオテンシンⅡに対する血管反応性増強が起きて，レニン・アンジオテンシン系が作動して血圧が上昇する。治療としては，ACE阻害薬あるいはARBを投与する。

モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬はパーキンソン病治療薬として使用されているが，稀に血圧上昇をきたす。また，抗うつ薬，β遮断薬，オピオイドなどでも褐色細胞腫の顕性化をきたし血圧が上昇する。原因薬剤の中止やα遮断剤を投与する。

抗VEGF産生抗体医薬品は最小血管床の減少やNO産生低下などにより，血圧上昇をきたす。

なお，薬剤誘発性高血圧については，別稿で詳述する。

表　薬剤誘発性高血圧の主な原因薬剤

原因薬剤	高血圧の原因	高血圧への対策
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	腎プロスタグランジン産生抑制による水，Na貯留と血管拡張の抑制	NSAIDsの中止，減量 Ca拮抗薬
カンゾウ(甘草) グリチルリチン	11β水酸化ステロイド脱水素酵素阻害によるコルチゾール半減期延長に伴う内因性ステロイド作用の増強	原因薬剤の中止，減量 アルドステロン拮抗薬
グルココルチコイド	NO産生低下，レニン基質の産生増加，エリスロポエチン産生増加など	ステロイドの中止，減量 ARB，ACE阻害薬，利尿薬など
シクロスポリン タクロリムス	カルシニューリン基質の脱リン酸化の阻害，AT1受容体の増加，交感神経系の賦活，内皮機能障害など	ARB，ACE阻害薬，Ca拮抗薬など
エリスロポエチン製剤	血液粘稠度の増加，内皮機能障害など	エリスロポエチン製剤の中止，減量 いずれかの降圧薬
エストロゲン	肝でのアンジオテンシノーゲンの産生の亢進	エストロゲン製剤の中止 挙児希望などを考慮した降圧薬
MAO阻害薬，抗うつ薬	内因性カテコラミンの作用増強	原因薬剤の中止 α遮断薬
抗VEGF産生抗体医薬品	細小血管床の減少，NO産生の低下など	原因薬剤の中止，減量 いずれかの降圧薬

表２　薬剤誘発性高血圧の主な原因薬剤

６．治療抵抗性高血圧

治療抵抗性高血圧とは，生活習慣の改善を行った上で，適切な用量の３種類の降圧薬を投与しても目標血圧まで下がらない状態をいう。適切な３種類とは，①カルシウム拮抗薬,②ACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB),③利尿薬のことが多い。糖尿病合併高血圧の降圧目標130/80㎜Hg 未満が達成されていた割合は11%に過ぎなかったことが報告されており，治療抵抗性高血圧の頻度は少なくないと考えられる。治療抵抗性高血圧の原因は表３に示すように多岐にわたる。

治療抵抗性高血圧の予後も血圧コントロールが良好な患者に比べると不良と考えられ，治療抵抗性高血圧患者は心血管イベントが多いとの報告がある[3)]。その原因としては，服薬アドヒアランスの不良（きちんと決められたとおりに服用できていない），食塩過剰や肥満，飲酒過剰などの生活習慣，睡眠時無呼吸症候群，体液量過多，降圧薬の組み合わせや用量，血圧を上げる薬剤，二次性高血圧などが挙げられる。

対策としては，血圧を上昇させ得る薬物や食品を摂取していないかをチェックする。例えば，非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイド，カンゾウ（甘草）を含む漢方薬，経口避妊薬，シクロスポリン，エリスロポエチン，抗うつ薬，分子標的薬などである。次に，

① 今までの降圧剤を増量（Ca 阻害薬,ARB または ACE 阻害薬,降圧利尿薬),または服薬法変更(1 日 2 回あるいは夜に）する。
② アルドステロン拮抗薬の追加(血清 K の上昇に注意)
③ 交感神経抑制薬(α β 遮断薬，β 遮断薬，α 遮断薬)の追加さらなる併用療法として

・中枢性交感神経抑制薬の追加
・血管拡張薬（ヒドララジンなど）の追加
・ジヒドロピリジン系と非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の併用
・サイアザイド系利尿薬（降圧利尿剤）とループ利尿薬の併用
・ARB, ACE 阻害薬，レニン阻害薬のうち，２種の併用（2 種併用すると特に血清 K が上昇しやすくなり注意が必要，また腎機能低下にも注意が必要）

④ 適切な時期に高血圧専門医に相談する。

高血圧治療における治療抵抗性およびコントロール不良高血圧の要因と対策

要因	対策
血圧測定上の問題 小さすぎるカフ（ゴム嚢）の使用 偽性高血圧	 カフ幅は上腕周囲の40%，かつ，長さは少なくとも上腕周囲を80%取り囲むものを使用する 高度な動脈硬化に注意する
白衣高血圧，白衣現象	家庭血圧，自由行動下血圧測定により確認する
アドヒアランス不良	十分な説明により服用薬に対する不安を取り除く，副作用がでていれば他剤に変更する 繰り返す薬物不適応には精神的要因も考慮する，経済的問題も考慮する 患者の生活に合わせた服薬スケジュールを考える，医師の熱意を高める
生活習慣の問題 食塩摂取の過剰 肥満（カロリー摂取過剰，運動不足） 過度の飲酒	 減塩の意義と必要性を説明する，栄養士と協力して繰り返し指導する カロリー制限や運動について繰り返し指導する エタノール20～30 ml/日以内にとどめるよう指導する
睡眠時無呼吸症候群	CPAP（持続性陽圧呼吸）など適切な治療を行う（別項参照）
体液量過多 利尿薬の使い方が適切でない 腎障害の進行	 3種以上の併用療法では，1薬を利尿薬にする，腎機能低下例（eGFR 30 ml/分未満）ではループ利尿薬を選択する，利尿薬の作用持続を図る 減塩を指導し，上に述べた方針に従い利尿薬を用いる
降圧薬の組み合わせ，用量が不適切 薬効持続が不十分	異なる作用機序をもつ降圧薬を組み合わせる，利尿薬を含める，十分な用量を用いる 早朝高血圧，夜間高血圧の場合は，降圧薬を夜または夕に用いる
血圧を上昇させうる薬物や食品	非ステロイド性抗炎症薬，副腎皮質ステロイド，甘草を含む漢方薬，経口避妊薬，シクロスポリン，エリスロポエチン，抗うつ薬，分子標的薬などを併用していれば，可能であれば中止あるいは減量する 各薬物による昇圧機序あるいは相互作用に応じた降圧薬を選択する
二次性高血圧	特徴的な症状・所見の有無に注意し，スクリーニング検査を行う，高血圧専門医に紹介する

表３　治療抵抗性高血圧を示す病態と対策[1)]

語句の説明：Ca阻害薬：血管の平滑筋にあるカルシウムチャネルの機能を拮抗（阻害）し，血管拡張作用を示す薬剤のこと。ARB：アンジオテンシンⅡが作用する受容体（特にAT_1受容体）を直接的に阻害して昇圧系を抑制する。ACE阻害薬：アンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの変換を阻害して昇圧系を抑制する。降圧利尿薬：腎臓の遠位尿細管においてＮａ再吸収を抑制することにより循環血液量を減少させて降圧する薬剤。α β遮断薬：β1受容体遮断作用による心機能の抑制とα1受容体の遮断作用による血管拡張作用などにより，血圧を下げる薬剤。β遮断薬：β受容体遮断作用により血圧，心拍数などを抑えることで高血圧，狭心症，頻脈性不整脈などを改善する薬剤，α遮断薬：α遮断薬はこのα1

受容体を遮断することにより,交感神経刺激が末梢血管に伝わるのを抑制して降圧する。ループ利尿薬：ヘンレループの太い上行脚にあるNa-K-2Cl輸送系(NKCC2)を阻害する利尿薬,血圧を下げるために使われることもある。

７．高血圧最近の話題

（１）最近話題となっている低カリウム性高血圧

①代表的な疾患として,腎血管性高血圧，レニン産生腫瘍，原発性アルドステロン症 17α 水酸化酵素欠損症,偽性アルドステロン症,Liddle 症候群，クッシング症候群がある。二次性高血圧と多くはだぶっている。

②主症状は低 K 血症に拠るものが多く，筋脱力，全身倦怠感，口渇，多飲，多尿，耐糖能異常（糖尿病），代謝性アルカローシスがある。

③多くは原因解明が困難で難治性の高血圧である。

低カリウム血症により発見されることが多く，学界でも注目されている。精密検査が必要である。

（２）ミネラルコルチコイド関連高血圧（表 4）

１．アルドステロン高値	原発性アルドステロン症
（治療は鉱質コルチコイド拮抗薬投与）	アルドステロン関連高血圧
	アルドステロンブレイクスルー現象
	睡眠時無呼吸症候群
２．アルドステロン低値	肥満
（治療は鉱質コルチコイド拮抗薬投与,	糖尿病
ARB,ACE 阻害薬）	慢性腎臓病
	多嚢胞性卵巣症候群

表 4　ミネラルコルチコイド関連高血圧

ミネラルコルチコイド関連高血圧（表 4）とその対策，治療については表３の通りである。高血圧の分類方法により同じ病名があちこちに出てくる場合がある。それは高血圧発症の病態により分類が変わってくるためである。

(3) アルドステロン・ブレイクスルー現象

RA 系抑制薬による治療を比較的長期間継続すると，効果の強い直接的レニン阻害薬による治療であっても,一度下がった血漿アルドステロン濃度がベースライン値以上に再上昇する現象（アルドステロン・ブレイクスルー現象）のこと。アルドステロン・ブレイクスルー現象を認めた例では尿中アルブミン排泄量と血漿アルドステロン濃度が増加することが明らかになっている。直接的レニン阻害薬ではアルドステロン・ブレイクスルー現象を起こさない可能性も指摘されている。

ACE 阻害薬や ARBを服用すると血中アルドステロン濃度は低下し血圧は下がるが,長期服用し続けると当初低下していたアルドステロンが再上昇してくる。これをアルドステロンブレイクスルー現象といい，30―50%の症例でみられる[4)]。副腎でのアル

ドステロン産生が　アンギオテンシンⅡ以外の因子によっても調節されることが関与しているのではないかと考えられている。

Satoら[5]は，糖尿病早期腎症患者において，ACE 阻害薬40週間投与後にアルドステロンブレイクスルーが40%の症例で認められ，ブレイクスルーなしの患者に比し蛋白尿改善効果が鈍いこと，ブレイクスルー患者にMR 拮抗薬を少量追加投与することで蛋白尿が改善することを報告した。この現象は,RA系抑制薬を投与すると，短期的にはアルドステロンが完全にアンジオテンシンIIの調整下に置かれるため，どのRA系阻害薬においてもアルドステロンの低下が認められる。特に，直接的レニン阻害薬の効果が強いということが分かった。ただし，6ヵ月を過ぎた比較的長期の治療では，アルドステロンはRA系以外の因子によっても調整され始める可能性がある。RA系の律速酵素であるレニンを直接ブロックしても，比較的長期の治療では血漿アルドステロン濃度が再上昇し，症例によってはアルドステロン・ブレイクスルー現象を認める。そこで,「選択的アルドステロンブロッカーを追加投与すると尿中アルブミン排泄量が有意に低下したことから，アンジオテンシンIIを標的とした治療と，アルドステロンを標的とした治療を早期に並行させると有効である可能性がある」と説明している。

８．高血圧と減塩　（国立循環器病センター循環器病情報サービスより）

（１）世界各地の食塩摂取量と血圧との関係（図３）

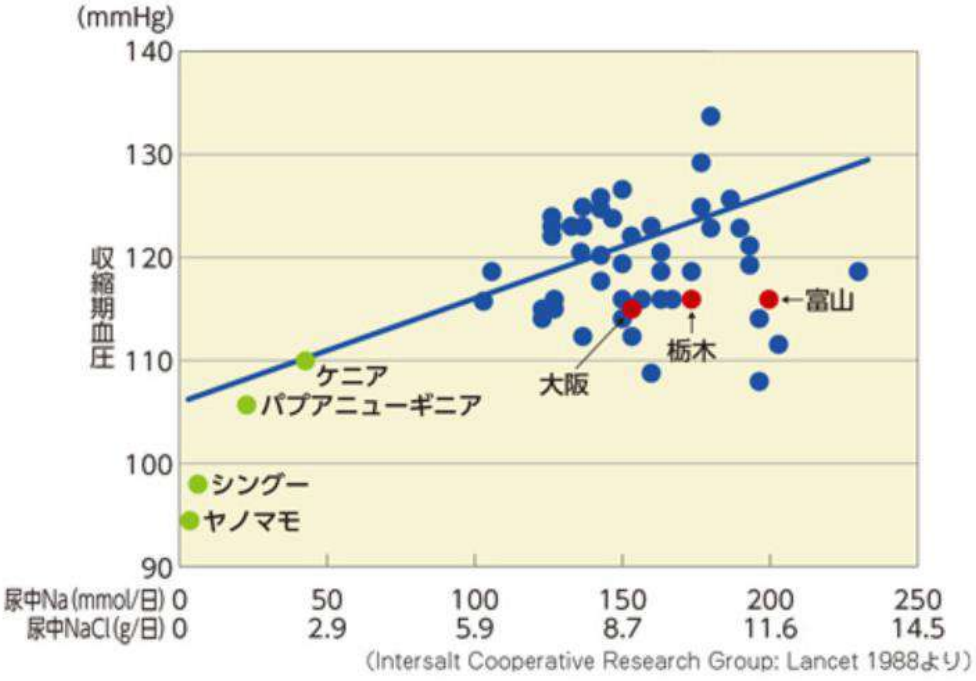

図３　世界各地の食塩摂取量と血圧との関係

世界各地での食塩摂取量と血圧との相関を示している。大阪，栃木，富山での尿中食塩（NaCl）量は８－１２ｇの範囲に点在している。南米のヤノマモ族は，食塩の摂取量は１日１ｇ未満とごくわずかで,収縮期血圧(上の血圧)の平均は 100㎜Hg 未満と低く，

高血圧の人はいなく，彼らは年をとっても血圧はほとんど上がらない。

（２）食塩制限の降圧効果（図４）

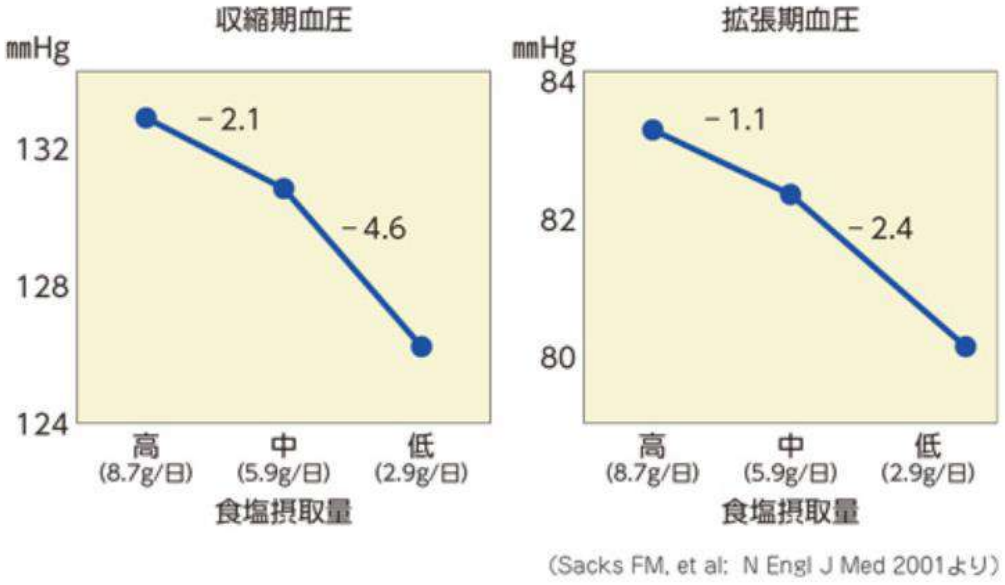

図４　食塩制限の降圧効果

食塩が１日約 9g の食事に比べ，約 6g の食事では血圧が低く，約 3g の食事ではさらに下がっていることが明らかに示されている。減塩による降圧効果には個人差があるが，平均すると食塩を１日 1g 減らすごとに，高血圧の人で収縮期血圧（上の血圧）は 1mmHg くらい，拡張期血圧（下の血圧）は 0.5mmHg くらい下がり，正常血圧の人はその半分くらい下ると言われている。

（３）食塩摂取量と死亡との関係（図５）

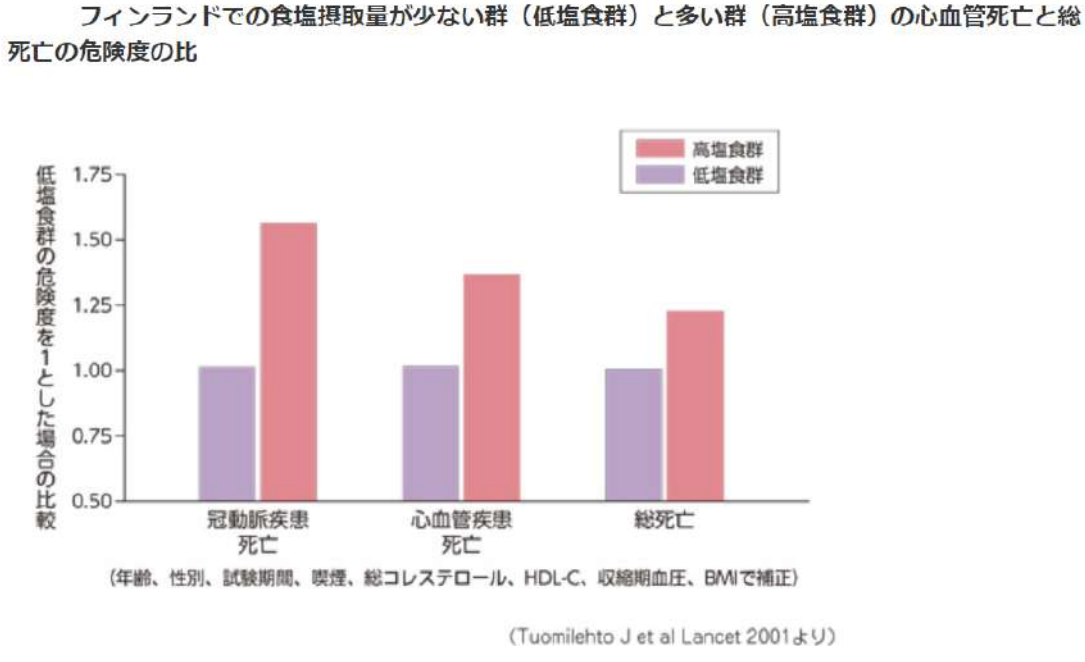

図５　食塩摂取量と死亡との関係

フィンランドでの食塩摂取量(尿中食塩排出量)と冠動脈疾患死亡,心血管疾患死亡,総死亡との関係を示す。左の棒グラフが低塩食群，右の棒グラフが高塩食群で，各疾患での死亡率（死亡率のハザード比）の差は高塩食群で明らかに 1.2 から 2 倍に高くなっている。1,173 名の男性と 1,263 名の女性,25-64 歳を対象として,24 時間の尿中ナトリウム排泄量を測定し，冠動脈死亡と心血管疾患死亡の発症を統計処理した結果である。

（４）最近の日本人の食塩摂取量（図６）

厚生労働省のデータによれば，日本人（20 歳以上)の平成 15-25 年の間の 1 日の食塩摂取量の平均値の年次推移が示されている。上段は男性，中段は総数，下段は女性のデータである。平成 15 年(2003 年)では 11.7g であったが,徐々に減少し,平成 20 年(2008 年)は 10.9g,平成 25 年(2013 年)には 10,2g まで減少した。

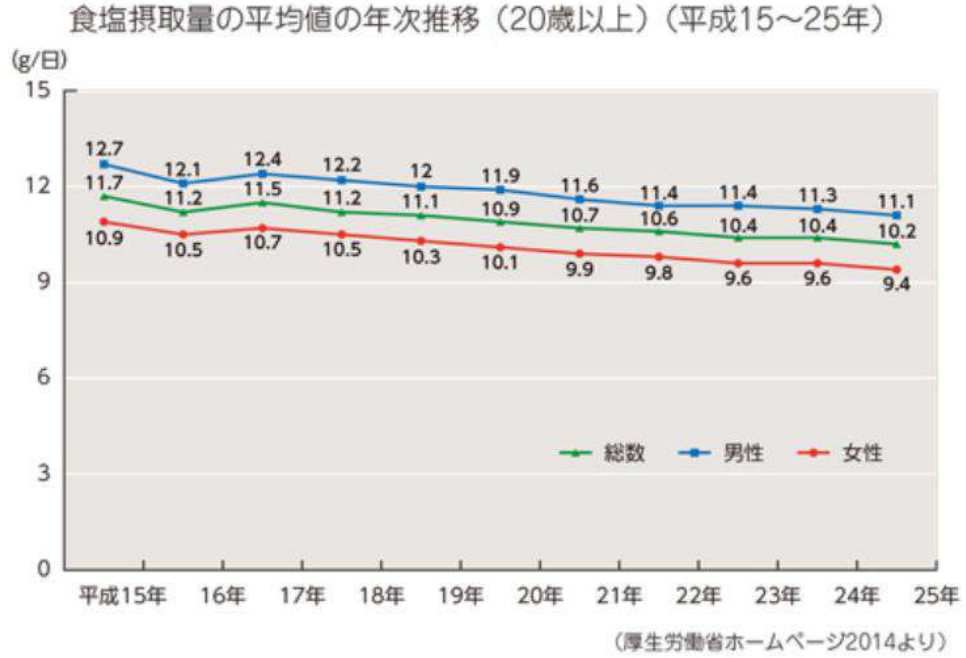

図６　最近の日本人の食塩摂取量

（５）適切な食塩摂取量（表 5）

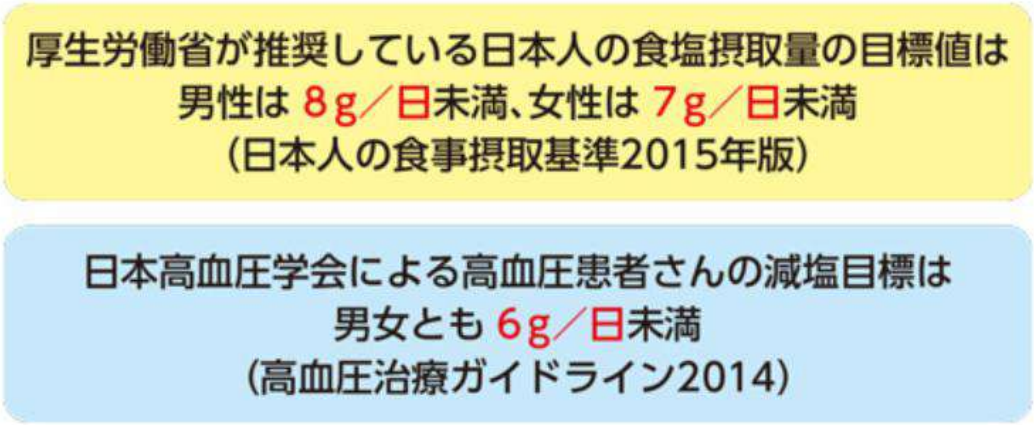

表５　適切な食塩摂取量

（６）食塩制限についての留意点

①外食や加工食品に注意し，麺類はスープを残す，②家での調理や食卓では，塩分が多い調味料を減らす，③酢や香辛料は塩分を含まず，血圧への悪影響はない，④調味料の塩分は，塩，醤油，味噌，ソース，ケチャップの順である，⑤食品の塩分が Na 表示の場合は，食塩の量は 2.5 倍になる，⑥減塩の醤油や塩の使用を考慮する。⑦食塩摂取量を評価することが望ましい，⑧食塩の摂取量は，塩分の濃度 x 食べる量で決まる。

（７）食塩摂取量の評価法

摂取した塩分の大部分（約 90%強）が尿に排泄することが，多くの研究で確認されている。今では尿中 Na 排泄量は食塩摂取量をほぼ表していると考えられている。1 日の塩分摂取量の推定のためには 24 時間尿の Na 量から食塩に換算するのが精度は高い方法であるが，24 時間の採尿が大変である。そのためスポット尿（一回の排泄で採取される尿）から Na 量とクレアチニン（Cr）量を分析し，身長，体重，年齢，除脂肪体重から１日のクレアチニン排泄量との比で，１日の塩分排泄量を推定する方法が簡便法として利用されている。スポット尿（随時尿）での Na を定量し，尿中の Cr（クレアチニン量）も定量し，年齢，体重，身長を入力すれば直ちに１日の食塩摂取量が計算される。（ヤフーで１日食塩摂取量計算式で検索する）

図７ １日食塩摂取量計算式

９．血圧の左右差[6)]

血圧の左右差は普段あまり気にしない場合が多いいが，中には重い病気が潜んでいることがある。胸部大動脈（上行動脈）から左右の上腕動脈にかけて狭窄があると，狭窄の先の動脈の血圧は低下する。この場合は左右で 20mmHg ぐらいの差が出て，造影 CT をとれば比較的簡単に診断でき，血管の手術となる。しかし，左右差が 10mmHg ぐらいではどのような心配があるのかははっきりしない。東北地方の地域で，平均 64 歳の住民 1,090 人を対象に血圧を測定し，生活習慣病の諸因子との関連を検討した。

収縮期血圧の絶対左右差が 10mmHg より大きい場合は，異常な血圧左右差が存在するものと定義した。まず，収縮期血圧の絶対左右差が 10mmHg を超える左右差異常を示す対象者は，全体の 9.1%を占めた（図 8）。つぎに，左右差異常を有すると判断された対象者の特性を，多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した（表 6）。その結果，オッズ比で有意に 1 を超えた項目は ABI（3.85），高血圧（2.19），HbA1C（2.00），肥満（1.90），高コレステロール血症（1.79）であった。血圧の左右差が 10mmHg 以上あるとこれらの病気，病態になる危険性が高まることを示唆している。

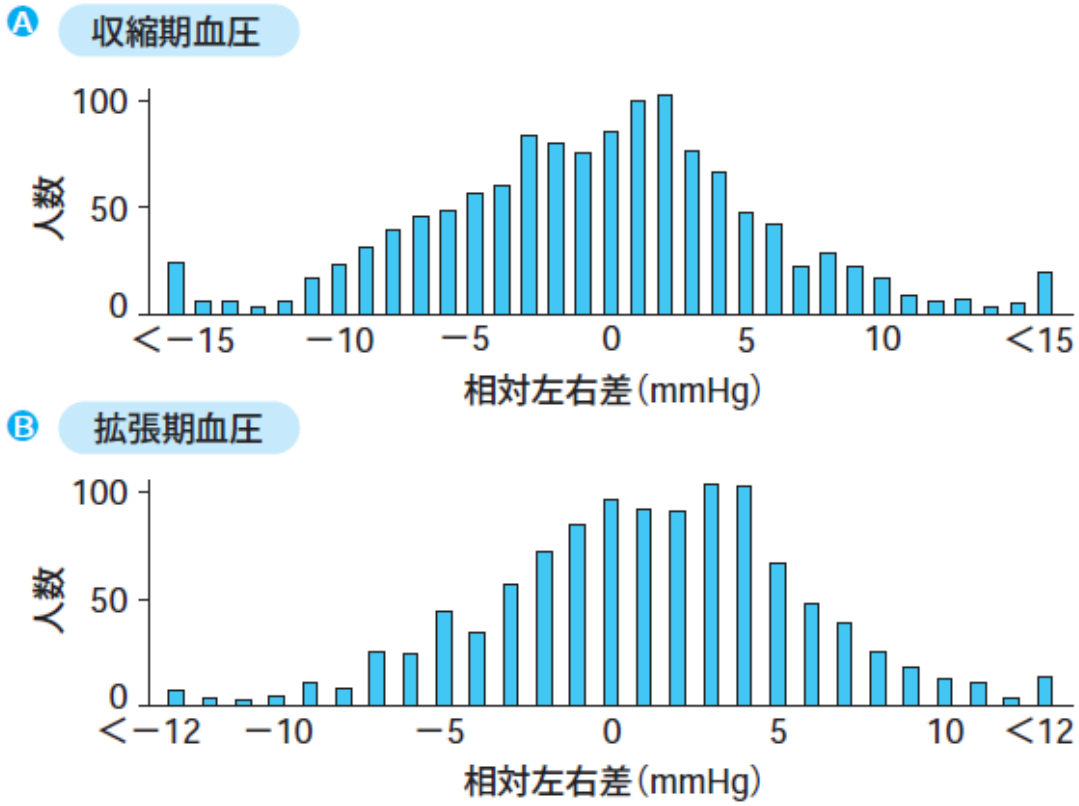

図８　上腕血圧の相対左右差の分布
相対左右差は右上腕血圧から左上腕血圧を差し引いた値として算出した。

	オッズ比（95%CI）	p値
高血圧	2.19（1.37〜3.48）	0.001
肥満（BMI≧25kg/m²）	1.90（1.22〜2.94）	0.004
ABI≦1.0	3.85（2.28〜6.49）	<0.001
HbA_{1c}≧5.8%	2.00（1.03〜3.87）	0.039
高コレステロール血症	1.79（1.10〜2.91）	0.019

表６　収縮期血圧の絶対左右差異常（＞10㎜Hg）の関連要因（ステップワイズ多重ロジスティック回帰分析）除外された因子：年齢，性，喫煙，糖尿病，および心血管疾患既往歴。

この研究により，動脈硬化危険因子（生活習慣病危険因子）とされる高血圧，高脂血症，肥満，および糖代謝異常が血圧の左右差異常に関連することが明確に示された。このことは，上腕動脈や鎖骨下動脈に生じる非対称的な動脈硬化性病変によって血圧左右

差異常が生じる可能性を示唆し,左右差測定は潜在する動脈硬化に関する簡便な初期スクリーニング法となりうることが示された。

＊ABI 検査:足関節上腕血圧比 ,分かりやすく簡単に言うと,血管年齢を調べる検査で ABI 検査は両腕と両足首の 4 か所で同時に血 圧を測り,血圧の比を比べることで血管の狭窄 の状態を調べる。ABI 検査の測定値の標準値は 0.9-1.3 である。0.9 以下だと動脈が閉塞している可能性が高くなり,1.3 以上だと動脈が石灰化している可能性が高くなる。

１０．高血圧の予防と改善

（１）適度の運動

適度の運動には，高血圧を改善する効果がある。

運動の条件と目標

運動の種類＝ウオーキングやエクアサイズ（水中運動），サイクリングなどの有酸素運動が適している。

運動時間=1 日 30 分程度 または,1 回 10 分程度を数回

運動頻度=週に 3―4 日(理想は毎日)

運動の強さ=軽く汗ばむ程度,あるいは軽く息がはずむ程度

（２)アルコールを減らす

アルコールは一時的には血流をよくし,血圧を下げる効果もみられる。しかし,飲みすぎると,反対に血圧を上げ,飲みすぎの状態が続くと,心疾患のリスクが急速に高くなる。一般的に健康の目安となる適量は,男性で日本酒 1 合,ビールなら中ビン 1 本,焼酎なら半合弱とされている（女性は半分～3 分の 2 程度)。個人差はあるが,「飲酒中に話がくどくなる,眠くなる,足元がふらつく」といった状態がみられたら,飲みすぎだと考えられる。

（３）禁煙

喫煙の習慣が，高血圧の要因かどうかについては，まだ明確になっていない。

ただしタバコを喫うと，一時的に血圧が上昇する。また，動脈硬化を促進し，心筋梗塞や脳卒中の原因となることがわかっている。さらに，メタボリックシンドロームの重要な危険因子でもある。それだけに「血圧が高め」の人は，タバコの本数を控え，できれば禁煙をするほうがいい。

（４）冬の血圧変動・夏の水分不足に注意を

冬は寒さの影響で血圧の変動が大きく，血圧の管理が難しい季節である。特に，起床時や入浴時には，注意が必要である。

起床時に部屋が寒いと，急激に血圧が上昇しがちで，少し前からエアコンのタイマー設定などで，部屋を暖めるようにする。

入浴時には，脱衣所や浴室の寒さによる血圧上昇，入浴による血圧低下など，変動が大きくなりがちで，脱衣所は小型の暖房器具で，浴室は入るまえにシャワーを 1―2 分流

すなどの方法で暖めておくと，血管への負担が少なくなる。

夏は，血圧にはあまり影響がないと思われるかもしない。ところが脳梗塞が最も多いのは，実は夏なのであって，その原因は水分不足にある。　　二血圧が高めで，動脈硬化を起こしていると，水分不足から血管が詰まりやすい状態になりやすく，特に，注意が必要である。夏には意識的に早めに水分を補給し，また，家庭血圧の測定などで血圧の変動にも注意することは必要である。

１１．高血圧治療ガイドライン

A．成人における血圧値の分類

分類	診察室血圧（mmHg）			家庭血圧（mmHg）		
	収縮期血圧		拡張期血圧	収縮期血圧		拡張期血圧
正常血圧	＜120	かつ	＜80	＜115	かつ	＜75
正常高値血圧	120-129	かつ	＜80	115-124	かつ	＜75
高値血圧	130-139	かつ/または	80-89	125-134	かつ/または	75-84
Ⅰ度高血圧	140-159	かつ/または	90-99	135-144	かつ/または	85-89
Ⅱ度高血圧	160-179	かつ/または	100-109	145-159	かつ/または	90-99
Ⅲ度高血圧	≧180	かつ/または	≧110	≧160	かつ/または	≧100
(孤立性)収縮期高血圧	≧140	かつ	＜90	≧135	かつ	＜85

表７　成人における血圧値の分類

ガイドラインでは，高血圧をⅠ度･Ⅱ度･Ⅲ度の３段階に分け，疾病リスクとの兼ね合いで，いつどのように治療するかを医師が判断するようになっている。

正常高値血圧というのは，「高血圧の一歩手前で，注意が必要なレベル」という意味で，高血圧予備軍の段階である。疾病リスクが高い場合は治療の対象となる。また，（孤立性）収縮期高血圧とは，収縮期血圧だけが特に高いもので，動脈硬化の進んだ高齢者に多くみられる。

B．診察室血圧に基づいた脳心血管病リスクの層別化

血圧分類 / リスク層	高値血圧 130-139/ 80-89mmHg	Ⅰ度高血圧 140-159/ 90-99mmHg	Ⅱ度高血圧 160-179/ 100-109mmHg	Ⅲ度高血圧 ≧180/ ≧110mmHg
リスク第一層 予後影響因子がない	低リスク	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 年齢（65 歳以上）、男性、脂質異常症、喫煙のいずれかがある	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 脳心血管病既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のある CKD のいずれか、または、リスク第二層の危険因子が 3 つ以上ある	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

JALS スコアと久山スコアより得られる絶対リスクを参考に、予後影響因子の組み合わせによる脳心血管病リスク層別化を行った。層別化で用いられている予後影響因子は、血圧、年齢（65 歳以上）、男性、脂質異常症、喫煙、脳心血管病（脳出血、脳梗塞、心筋梗塞）の既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のある CKD である。

表８　診察室血圧に基づいた脳心血管病リスクの層別化

E．主要降圧薬の積極的適応

	Ca 拮抗薬	ARB/ACE 阻害薬	サイアザイド系利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
LVEF の低下した心不全		●*1	●	●*1
頻脈	●（非ジヒドロピリジン系）			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿 / 微量アルブミン尿を有する CKD		●		

*1　少量から開始し、注意深く漸増する
*2　冠攣縮には注意

表９　主要降圧剤の積極的適応

一般的に多く使用されている降圧薬として，Ca 拮抗薬，ARB，ACE 阻害薬，利尿薬，β 遮断薬がある。臨床試験の成績などから，積極的に使うべき薬剤や使ってはいけないもの

（禁忌）または慎重に投与されるべきものがあり，薬剤の特性や副作用や合併症の有無などによって判断される。このような降圧薬を主要降圧薬といい，積極的な適応がない場合の高血圧に対して，最初に投与すべき降圧薬を第一選択薬という。

Ca 拮抗薬は左室肥大,頻脈,狭心症がみられる患者に,ARB･ACE 阻害薬は左室肥大,LVEF(心臓超音波検査で，左室駆出率）の低下した心不全，心筋梗塞後，蛋白尿・微量アルブミンがみられる患者に，サイアザイド系利尿薬は LVEF の低下した心不全患者に,β 遮断薬は LVEF に低下した心不全,頻脈,狭心症,心筋梗塞後の患者に，投与することが推奨されている。

ガイドラインの要約として,

① 降圧目標は収縮期 130mmHg 未満かつ拡張期 80mmHg 未満である。
② 降圧薬は原則として RA 系抑制剤(ACE 阻害薬か ARB)を優先する。
③ 降圧目標達成には多くの場合，多剤併用が必要である。
④ 降圧と同時に尿たんぱくを減少させることをめざす。
⑤ RA 系抑制薬投与時には血清クレアチニンの上昇や高カリウム血症に注意する。
⑥ 生活習慣の改善のうち，降圧面では特に減塩が重要である。
⑦ CKD（慢性腎臓病）進行に関与するリスクを総合的に管理する。
⑧ CKD における降圧の意義は,CKD 進展抑制と CVD(心血管病)発症の予防にある。

１２．高血圧と認知症

１）高血圧と認知症の関係

血圧と認知症との関係に関する研究は,九州久山町男女 668 人,65-79 歳,(老年期)と 534 人,50-64 歳(中年期)の 2 群を対象として,高血圧の程度と認知症発症リスクとの関連について，認知症発症の相対危険度を検討した[7]その結果，アルツハイマー病では血圧の程度と相対危険度との関連はみられなかったが，脳血管性認知症では，中年期で血圧の程度と相対危険度とのはっきりした関係がみられ,老年期でも中年期ほどではないものの，関連がみられた（図 9)。

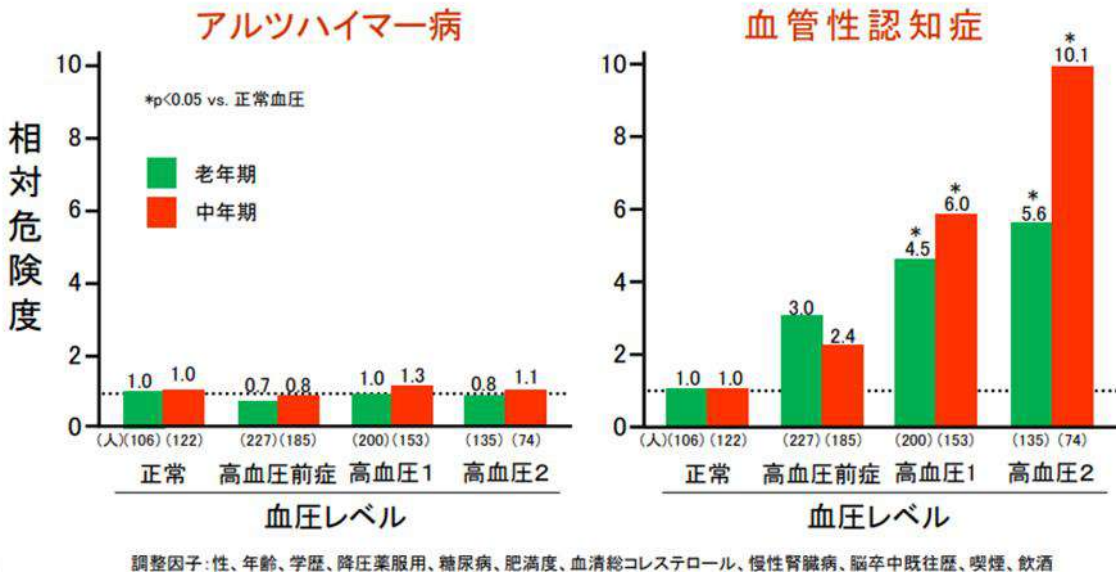

図 9 アルツハイマー病と血管性認知症における発症相対危険度と血圧レベルとの関係

2）アルツハイマー病と血圧日間変動との関係

日本人一般住民を対象とした前向きコホート研究による検討を行った（九州久山町研究）。5 年間の追跡の結果，家庭血圧でみた血圧日間変動が大きいほど，血圧値そのものやその他の危険因子とは独立して，全認知症，血管性認知症およびアルツハイマー病の発症リスクが有意に高くなることが示された（図 10）。

全認知症，血管性認知症，アルツハイマー病のいずれについても，血圧の変動が大きい群で発症のハザード比が有意に高い傾向がみられた。アルツハイマー病では血圧の差が 7.6%以上ある群では累積発症率が大きく上昇している。即ち，血圧の変動が大きいほどアルツハイマー病になりやすいということを示している。

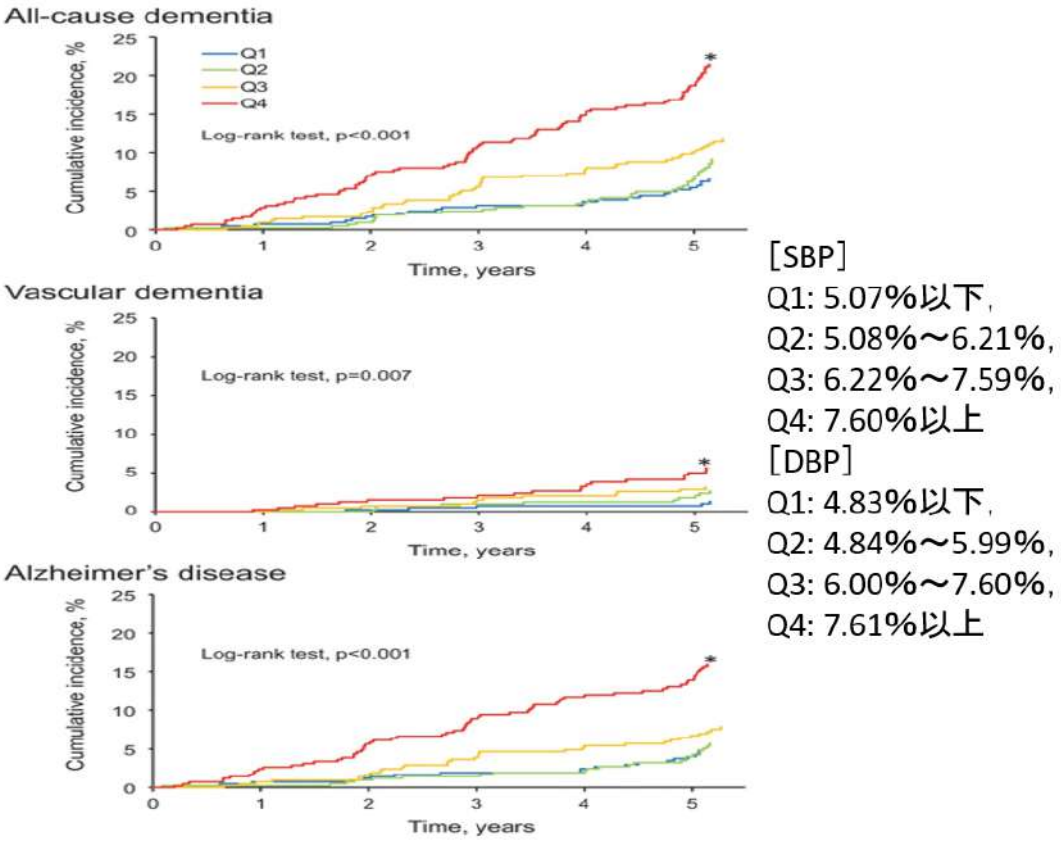

図１０　認知症発症と高血圧（血圧の変動幅）との関係[8)]

Q1,Q2,Q3,Q4 は収縮期圧と拡張期圧の差の程度を%で表示してある。Q4 では 7.6%以上の差が認められた。上(全認知症)，中（血管性認知症)，下（アルツハイマー病）の３図でも一番上の線が Q4 で，有意差（図の＊）が認められた。

参考文献

1. 河野 雄平 二次性高血圧,治療抵抗性高血圧の診断治療のポイント 日内会誌 104:260-267,2015.
2. 北村 和雄 薬剤誘発性高血圧 宮崎医学会誌 32:1-5,2009.
3. Daugherty SL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 125:1635-1642, 2012.
4. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough Nat Clin Pract Nephrol 3:486-492,2007.
5. Sato A et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy Hypertension 41:64-68,2003.
6. Kimura A et al. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan J Hypertens 22:2277-2283,2004.

7. Ninomiya T. et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study Hypertension 58:22-28,2011.
8. Oishi E, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study Circulation 136: 516-525,2017.

薬剤誘発性高血圧

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

はじめに

薬剤誘発性高血圧は,服用している薬剤が原因で血圧が上昇したり,降圧剤の効果を減弱させることで起こる高血圧である。

難治性の高血圧やコントロールできていた高血圧がコントロール不良になるときは薬が原因で起きてくる薬剤誘発性高血圧の可能性を考えなくてはいけない。高齢の高血圧患者は他の疾患を併存していることがあり,服用している薬の種類も多くなりがちであり,高血圧を引き起こす薬剤を服用している場合がある。

日常生活で服用する薬として鎮痛剤（非ステロイド性抗炎症薬）,漢方（甘草）,経口避妊薬（ピル）などが高血圧の原因となることが分かっているので,長期連用には十分注意が必要である。

薬剤誘発性高血圧に関しては,日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2009 に,原因薬剤,高血圧発症の機序,高血圧への対策が一覧となっている（表１）のでこれに従って説明する。

原因薬剤	高血圧の原因	高血圧への対策
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	腎プロスタグランジン産生抑制による水, Na貯留と血管拡張の抑制	NSAIDsの中止，減量 Ca拮抗薬
カンゾウ(甘草) グリチルリチン	11β水酸化ステロイド脱水素酵素阻害によるコルチゾール半減期延長に伴う内因性ステロイド作用の増強	原因薬剤の中止，減量 アルドステロン拮抗薬
グルココルチコイド	NO産生低下，レニン基質の産生増加，エリスロポエチン産生増加など	ステロイドの中止，減量 ARB，ACE阻害薬，利尿薬など
シクロスポリン タクロリムス	カルシニューリン基質の脱リン酸化の阻害，AT1受容体の増加，交感神経系の賦活，内皮機能障害など	ARB，ACE阻害薬，Ca拮抗薬など
エリスロポエチン製剤	血液粘稠度の増加，内皮機能障害など	エリスロポエチン製剤の中止，減量 いずれかの降圧薬
エストロゲン	肝でのアンジオテンシノーゲンの産生の亢進	エストロゲン製剤の中止 挙児希望などを考慮した降圧薬
MAO阻害薬，抗うつ薬	内因性カテコラミンの作用増強	原因薬剤の中止 α遮断薬
抗VEGF産生抗体医薬品	細小血管床の減少，NO産生の低下など	原因薬剤の中止，減量 いずれかの降圧薬

表１　薬剤誘発性高血圧の主な原因薬剤の一覧[1)]

１．非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

NSAIDｓが高血圧を引き起こすメカニズムは比較的よく解明されていて,高血圧発症を理解するのに役立つ。非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）はシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase；COX）を阻害し，アラキドン酸からプロスタグランジンが産生される経路を抑制し,そのためプロスグランジンE2とプロスタサイクリンの産生が低下する。それによって,腎血流量が低下,ヘンレループ（腎臓の近位尿細管の終端部分から遠位尿細管の始まりの部分までを指し，腎髄質でヘアピンカーブの構造になっており,尿から水とイオンを再吸収する機能がある）でのNa再吸収が低下,ADH(脳下垂体から分泌される抗利尿ホルモン)の分泌増加,腎でのエンドセリン１（エンドセリン１は強力な血管収縮作用がある）の低下が起こり,腎の近位尿細管での再吸収が亢進し,Naや水の貯留が起こり,結果として血圧が上昇する。
複雑なので図１に概略を提示する。

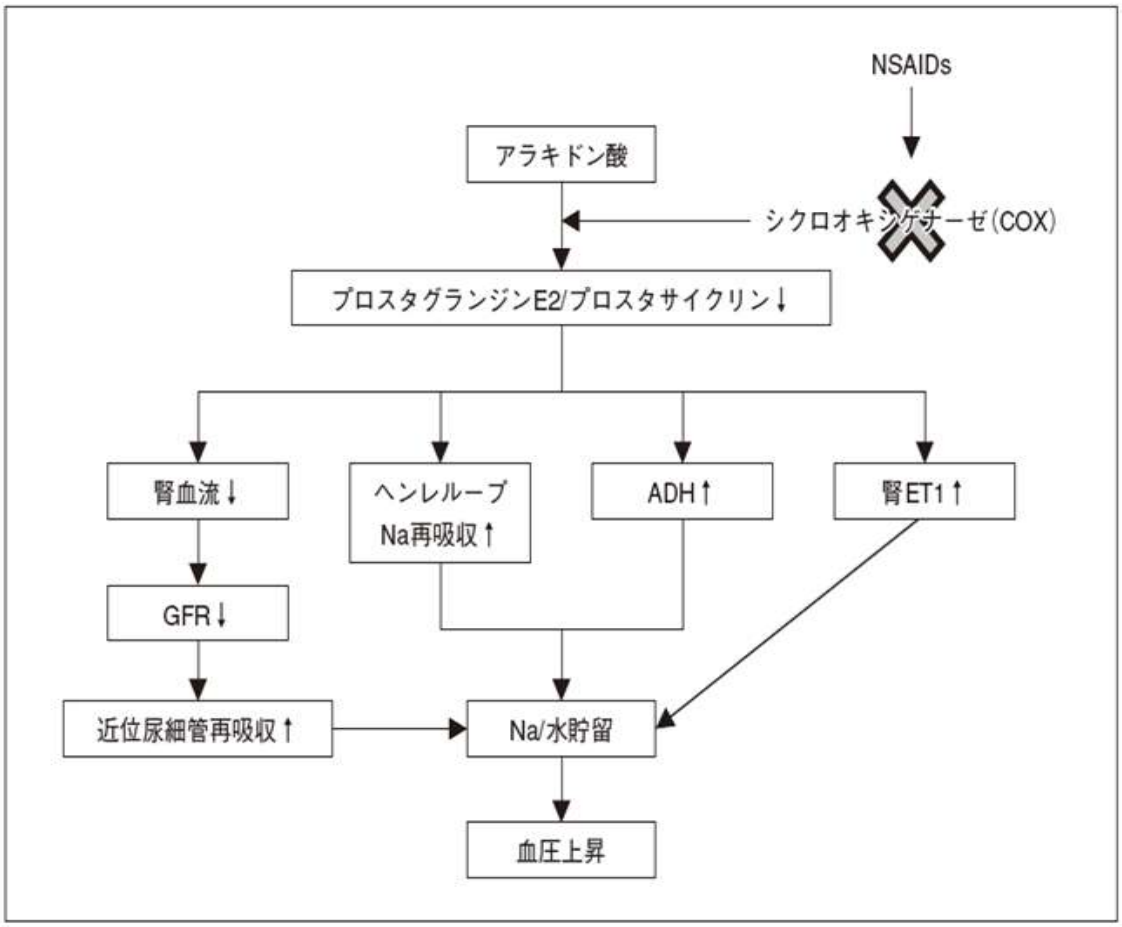

図１　NSAIDｓによる血圧上昇の機序[1)]

NSAIDｓによる高血圧の治療として，まずNSAIDsを中止または減量をすること。治療薬としてはカルシウム拮抗薬が第１選択となる。理由は,Ca拮抗薬はプロスタグランジ

ン系を介さず,RAS 系（レニンーアンジオテンシンーアルドステロン系）も介さないため, NSAIDs による降圧効果の減弱が認められないことから,治療の第 1 選択薬となる。

2.カンゾウ（甘草）,グリチルリチン

甘草は肝疾患治療薬,消化器疾患治療薬,風邪薬,胃腸薬,漢方薬,サプリメント,化粧品などに含まれており,知らず知らずのうちに服用している機会が多いい。甘草の主要有効成分であるグリチルリチンは 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素を阻害する。この酵素はコルチゾールをコルチゾンに変換するため,グリチルリチンにより阻害されるとコルチゾール過剰となる。コルチゾールは腎のミネラルコルチコイド受容体と高い親和性を持ち, その作用増強により偽性アルドステロン症*をきたす。高血圧と同時に低 K 血症を認め, 低レニン活性, 血漿アルドステロン低値であれば本症を疑う。

治療は甘草の中断, あるいはアルドステロン拮抗薬（セララなど）で改善する。

＊偽性アルドステロン症：血中のアルドステロンが増えていないのに,アルドステロン症**の症状を示す病態で,低 K 血症や高血圧を示す。主な症状として,手足の力が抜けたり弱くなったり,血圧が上がる,筋肉痛,体のだるさ,手足のしびれ,こむら返り,麻痺,顔や手足のむくみなどの症状が現れる。

＊＊アルドステロン症:アルドステロンというホルモンが過剰に分泌されることで高血圧が引き起こされる病気。アルドステロンは,副腎（腎臓の上にある小さな臓器）にできた腫瘍などにより分泌されるホルモンで,水分や塩分の調整を行う働きがあり,過剰になると高血圧を引き起こす。

３．グルココルチコイド（糖質コルチコイド）

グルココルチコイドの血圧上昇の機序は血管平滑筋における内皮型一酸化窒素合成酵素（endothelial nitric oxide synthase；eNOS）の低下や, レニン基質の産生増加によるアンジオテンシンⅡ増加, エリスロポエチン*産生増加による血管収縮などが考えられているものの, 十分な解明はなされていない。

一酸化窒素の作用：NO の血管拡張作用は,動脈血管の中膜の血管平滑筋を弛緩させ血圧を下げ,血管が拡張することにより血流を増加させる。

＊エリスロポエチンは腎臓で作られ,骨髄に作用して主に赤血球を増加させる作用がある。エリスロポエチンによる血圧上昇反応は,赤血球が増加しヘマトクリット値の上昇とともに循環血液量が増加し,血液粘稠度を高め血圧上昇をきたす。治療としては減量,中止で必要なら利尿薬や ARB, ACE 阻害薬が有効である。

４．免疫抑制薬[2)c]

臓器移植,骨髄移植などの拒絶反応の抑制などの治療に用いられるカルシニューリン*阻害薬であるシクロスポリン A やタクロリムスは,高頻度に高血圧を誘発する。

血圧上昇のメカニズムはカルシニューリン基質の脱リン酸化の阻害,AT(angiotensin)受容体の発現増加による血管収縮, 交感神経系の賦活, 内皮機能障害などが考えられている。また,免疫抑制剤の腎毒性,腎動脈収縮,腎での Na 排泄低下,交感神経賦活化など

も血圧上昇の原因と考えられている。治療は,免疫抑制薬による高血圧の治療は，免疫抑制薬の中止が難しいため降圧薬が併用となることが多い.カルシウム拮抗薬やRAS阻害薬が有効であり,蛋白尿がある場合はRAS阻害薬が有効である。カルシウム拮抗薬併用もよいが,カルシウム拮抗薬は免疫抑制薬の血中濃度が上昇する危険があり，注意を要する。

＊カルシニューリンは,神経伝達を調整する作用を持ち,脳神経疾患や中枢神経系疾患の発症に影響を及ぼす酵素のこと。体内のカルシウム濃度が上昇することによって活性化し,遺伝子の発現を調節するほかシナプスを使った神経伝達に影響を及ぼす。この作用を逆手にとり,カルシニューリンの作用を阻害し,細胞内情報伝達作用を操作することにより,免疫担当細胞の活動を抑制することができる。そのため,一部の免疫抑制剤（タクロリムスやシクロスポリン）は,このカルシニューリンの阻害を目的として作られている。

５．エリスロポエチン製剤[2)]

エリスロポエチンは,腎不全に伴う貧血の治療に使われる。血圧上昇の機序としては,ヘマトクリットの上昇による血液粘稠度の増加や，血漿量の増加が考えられている。そのほかの機序としてET-1（エンドセリン*）産生の増加，eNOS（内皮型一酸化窒素合成酵）阻害によるNO産生の低下，カテコラミン**反応性の増加による血管収縮の増強などが考えられている。治療は,エリスロポエチン製剤の中止，減量いずれかの降圧薬を投与する。

＊エンドセリン（endothelin）：血管内皮由来の強力な血管平滑筋収縮活性を有するペプチドで,血管収縮作用を有している。心不全,肺高血圧では血中ET-1が上昇する。ET-1，ET-2，ET-3 という3種のペプチド異性体が存在する。

＊＊カテコラミン：チロシンから誘導された,カテコールとアミンを有する化学種である。 レボドパや多くの神経伝達物質等（ドーパミン,ノルアドレナリン,アドレナリン）及び関連薬物の基本骨格になっている。 交感神経に働いて,血管を収縮させたり（血圧上昇）,心臓の収縮能を増加させることで,脳や腎臓などの臓器への血流調整に重要な役割を果たす。

６．エストロゲン[2)]

エストロゲンは,経口避妊薬や更年期障害の治療薬として使用されている。5 年以上ピルを服用している女性の約5%で高血圧（140/90）がみられるという。血圧上昇の機序は肝でのアンジオテンシノーゲンの産生が亢進され，アンジオテンシンⅡ，アルドステロンが亢進し，血漿量が増えると考えられている。多くは軽症であるが時に重症の高血圧となる可能性もある．喫煙者や，腎疾患・糖尿病・妊娠高血圧の既往，35 歳以上，肥満の患者が血圧上昇のリスクファクターとなる。経口避妊薬使用時に血圧が上昇した場合は投与を中止する。性成熟期の女性には長時間作用型Ca拮抗薬，α1遮断薬(体内に交感神経が作用する α1 受容体があり,α1 受容体が刺激されると血管が収縮し血圧が上昇す

る。α1 受容体を阻害すれば血管収縮が抑えられ,血管が拡張し血圧が下がる。エブランチル,デタントールなど)やメチルドーパが有用であるが,避妊をしている女性であれば RAS 系阻害薬を利尿薬と組み合わせて処方するのも効果的である。

７．モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬，抗うつ薬[1)]

モノアミン酸化酵素（monoamine oxidase；MAO）阻害薬は，モノアミン神経伝達物質の分解を阻害し，パーキンソン病の治療などに用いられる。モノアミンの上昇により中枢でのエピネフリン作用が増強することで血圧の上昇をきたす。抗うつ薬（三環系,四環系）は交感神経末端でカテコルアミン再取り込み抑制により血圧を上昇させる。モノアミン酸化酵素阻害薬と三環系抗うつ薬の併用は禁忌である。治療としては原因薬剤の中止，減量が望ましいが，中止が難しいときは α 遮断薬，中枢性交感神経抑制薬（アルドメットなど）を投与する。

８．抗 VEGF 産生抗体医薬品[1)]

ベバシズマブ，ソラフェニブ，スニチニブなどの抗 VEGF 抗体医薬品*は悪性腫瘍の分子標的治療などに使用され，血管新生阻害作用を有する。高血圧発症機序については,VEGF 阻害による細小血管床減少や NO 産生低下などが考えられている。治療は，薬剤の減量や休薬を考慮するとともに，通常の降圧薬を用いる。抗 VEGF 抗体医薬品による治療開始前に高血圧がある場合には厳格な降圧を図る。

＊抗 VEGF 抗体医薬品：がん細胞の増殖には,がん細胞に栄養を送る血管の新生が必要となり血管内皮増殖因子(VEGF)という物質が血管内皮の増殖や血管新生に関与している。本剤は VEGF に結合し VEGF の働きを阻害することで腫瘍組織の血管新生を抑制する作用をあらわす。

９．その他

機序不明のもので血圧上昇きたすものとして,重金属(鉛,水銀,タリウム),薬品(二硫化炭素,ヒ素,塩化メチル,ポリ塩化ビニール（PCB)),殺虫剤（パラチオン),虫刺症（クモ,サソリ),診断薬,治療薬などがある[2)]。

１０．最後に

多くの薬剤の昇圧機序はいまだ十分に解明されていないものの,治療にはおのおのの昇圧機序にあった適切な降圧薬を選択することが望ましい。血圧がコントロール困難な高血圧では,原因が種々存在する二次性高血圧の可能性とともに,薬剤性高血圧の可能性も考慮する必要がある。

参考文献

１．奥山紀,梅村　敏　薬剤誘発性高血圧　心臓 46:312-317,2014.
２．北村和雄　薬剤誘発性高血圧　宮崎医学会誌　32:1-5,2008.

薬剤誘発性肝障害

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

はじめに

薬物が原因で起こる肝臓の炎症を薬物性肝障害（Drug-induced liver injury：DILI）と呼ぶ。薬剤の多くは肝で代謝されるため,副作用が出やすい。すべての薬物で起こる可能性があり,時には劇症化し死亡する例もある。病院で処方された薬だけでなく,解熱消炎鎮痛薬,抗真菌薬（水虫や真菌症の飲み薬）,漢方薬や健康食品,サプリメントなどでも起こり得る。

１．薬剤性肝障害の分類（表 1）

薬剤性肝障害の分類はいくつかあるが,代表的のものを 2 つ提示する。

1．薬剤性肝障害の発生機序による分類
1）中毒性肝障害：　予測可能、用量依存性、宿主非依存的
2）特異体質性肝障害：
①アルルギー性特異体質　：予測不可能、用量非依存性、宿主依存的
②代謝性特異体質　：　予測不可能、宿主依存的
3）特殊型：非アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、腫瘍、硬化性胆管炎など

2．薬剤性肝障害の肝酵素による分類
1）肝細胞障害型：ALTが上昇する
2）胆汁うっ滞型：Alpと総ビリルビンが上昇する
3）混合型：AlpとALTが上昇する

表 1　薬剤性肝障害の分類

１）薬剤性肝障害の発生機序による分類[1, 2)]

（１）中毒性：薬物自体又はその代謝物が肝毒性を持つ。用量依存的に肝障害が発生する。代表的な薬剤 アセトアミノフェンの大量内服の場合がある。

（２）特異体質性：

①アレルギー性特異体質：アレルギー反応により発生する。薬物性肝障害の多くがこのタイプである。開始 1～8 週間で発症するが,以前に投与された事がある場合は再投与直後に生じる場合がある。元々アレルギー体質のひとには出やすい傾向にある。

②代謝性特異体質：薬物代謝関連酵素やトランスポーター*の個人差（遺伝的素因）に起因して発生する。多くは開始 8 週以降に発症,1 年ないしそれ以上の長期服用後に発

生する場合もある。長期投与の間に肝障害を誘発する中間代謝産物の蓄積,軽度の肝障害に対する適切な修復・再生反応が起こらなくなることなどが原因とされる。
代表的な薬剤はイソニアジド,アミオダロン,ジクロフェナクナトリウム,イトラコナゾール,バルプロ酸ナトリウム,等。
（３）特殊型：薬が直接的な原因ではなく,脂肪化・腫瘍形成・血管病変などがおこる。
エストロゲン受容体拮抗薬により,脂肪肝・非アルコール性脂肪肝炎が起きる。
経口避妊薬,蛋白同化ホルモン薬等の長期服用により肝腫瘍（限局性結節性過形成,肝細胞腺腫）が発生することが知られている。免疫チェックポイント阻害剤では自己免疫機序を介した肝障害が起きたり,抗ガン剤,免疫抑制薬では（B 型肝炎ウイルス）の再活性化による肝炎が発生したりする。抗ガン剤（シクロホスファミド，アザチオプリン，エトポシド，ブズルファン等）では抗がん剤による肝障害の原因を肝臓の細胞・組織レベルで みると,肝細胞障害・壊死,VOD（veno-occlusive disease：肝静脈閉塞症）,慢性線維化,胆汁うっ滞,脂肪変性が起こるとされている。
＊トランスポーター：経口薬が送達されるためには,小腸での溶解,腸細胞のバリアを超えた門脈への吸収,それに続く肝臓を介した体循環への送達が行われる。多数の肝毒性および有害な薬物間相互作用に,肝臓の取り込み／排出トランスポーターが作用している。そのため肝臓は,吸収,代謝,分布,排泄といった薬物動態のあらゆる面に重要な役割を果たしていて,薬物間相互作用は,トランスポーター機能との相互作用によっても生じる可能性が徐々に明らかになっている。
２）薬剤性肝障害の肝酵素による分類[3, 4)]
現在わが国では薬剤性肝障害の診断にはDDW-J2004 ワークショップのスコアリング[3)]が主に用いられ,肝細胞障害型,胆汁うっ滞型,混合型に分類されている。
（１）肝細胞障害型
肝細胞障害型肝毒性は，一般に倦怠感と右上腹部痛として発現し，アミノトランスフェラーゼ値（ALT，AST，または両方）の著明な上昇を伴い，重症例では高ビリルビン血症を続発することがある。この場合の高ビリルビン血症は，肝細胞性黄疸として知られており，死亡率は 50%にも及ぶ。肝細胞性肝障害に黄疸，肝合成障害，および脳症が併発した場合，自然回復の可能性は低くなるため，肝移植を考慮すべきである。この種類の肝障害は，アセトアミノフェンやイソニアジドなどの薬物によって発生しうる。
（２）胆汁うっ滞型
胆汁うっ滞型肝毒性は，血清アルカリホスファターゼ値の著明な上昇を伴うそう痒および黄疸を特徴とする。通常，この種類の肝障害は肝細胞障害性の重度の症候群より軽度であるが，回復に時間を要する場合がある。この種類の肝障害を引き起こすことが知られている物質には，アモキシシリン/クラブラン酸，クロルプロマジンなどがある。まれに,胆汁うっ滞型肝毒性から慢性肝疾患や胆管消失症候群（肝内胆管の進行性崩壊）に至ることがある。
（３）混合型

これらの臨床症候群では，アミノトランスフェラーゼ値とアルカリホスファターゼ値のどちらにも明らかな優位性が認められない。症状も混在することがある。この種類の肝障害はフェニトインなどの薬物によって発生しうる。

２．薬剤性肝障害の症状

ほとんどの場合症状がなく,軽度の肝障害が多い。肝機能障害が強かったり,長引いたりすると,倦怠感,発熱,発疹,吐き気・嘔吐,かゆみなどの症状が出ることがある。放置すると重症化し,黄疸や脳症,命に関わる重症の肝炎（劇症肝炎）を起こすおそれもあるので,早めの対処が重要である。

１）薬剤性肝障害の増悪因子

以下の因子は薬剤性肝障害のリスクを増大させると考えられている。

① 年齢 18 歳以上,②肥満,③妊娠,④薬剤使用と同時の飲酒,遺伝子多型（認識が高まりつつある）が挙げられている。

２）起こりやすい症状

①全身倦怠感,食欲不振,②黄疸,かゆみ,③発熱，皮疹,白血球,好酸球,④プロトロンビン時間*の延長,⑤意識レベルの低下がある。

＊プロトロンビン時間：プロトロンビンは外因系の凝固因子で,肝臓で合成されるため肝細胞障害,肝硬変,肝臓がんなどで肝臓の蛋白合成能力が低下すると,プロトロンビン時間は延長し,肝機能障害の進行の程度が分かる。

３．薬剤性肝障害の診断[3)]

１）薬剤性肝障害の除外項目

具体的には，海外渡航歴，生ものの摂取，性交渉（以上，急性ウイルス性肝炎），飲酒歴(アルコール性肝障害),体重の急激な変化(脂肪肝や悪性腫瘍による閉塞性黄疸),右季肋部痛（胆石症），黄疸が著明な場合の尿と便の色（閉塞性黄疸，急性肝炎，他）を聴取する。以下の病名のときは薬剤性肝障害が否定できる。すなわち,急性ウイルス性肝炎,アルコール性肝障害,過栄養性脂肪肝,自己免疫性肝炎,原発性胆汁性肝硬変,胆石症,閉塞性黄疸,ショック肝。これらがある場合は薬剤性肝障害が否定的となる。

２）診断で考慮すべき検査項目

IgM HA（immunoglobulin M hepatitis A）抗体，HBs（hepatitis B surface）抗原，HCV（hepatitis C virus）抗体，IgM CMV（cytomegalovirus）抗体，IgM EB VCA（Epstein-Barr viral capsid antigen*）抗体，IgG，IgM，抗核抗体，抗ミトコンドリア抗体の測定と腹部超音波検査を行う。IgM HBc（hepatitis B core）と HCV-RNA を測定すればなおよい。IgA HEV（hepatitis E virus）抗体測定も可能なら，行ったほうよい。重症例ではプロトロンビン時間の経時的変化と意識レベル変化に注意する。

B 型肝炎,C 型肝炎,E 型肝炎,EB ウイルスによる肝障害,サイトメガロウイルスによる肝障害があれば薬剤性肝障害は否定的となる。

＊capsid：ウイルスゲノムを取り囲むタンパク質の殻のこと。

３）薬剤性肝障害の診断基準

2004 年の日本消化器関連学会での診断基準

① 発病までの期間,

②薬物中止後の経過,

③危険因子,

④薬物以外の原因の有無,

⑤その薬物による肝障害の報告,

⑥好酸球増多,

⑦DLST (drug-induced lymphocyte stimulation test),

⑧偶然の再投与が行われたときの反応,の 8 項目でスコアリングを行い, 総スコアが 5 点以上で薬剤性肝障害の可能性が高い, 3, 4 点で可能性あり, 2 点以下で可能性が低いと判定する。

診断基準スコアの計算ソフトは日本肝臓学会の HP (homepage) からダウンロード可能である (http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/medicalinfo/mtphama)。

４．健康食品・サプリメント・漢方・一般医薬品による薬剤性肝障害[4, 5)]

国内での健康食品による薬物性肝障害の原因として報告されているものとしてウコン,アガリクス,プロポリス,クロレラ,ノニ,スクワレンなどがある。海外ではグルコサミン,ハーブ系健康食品で肝障害の報告あり。その他のハーブ型健康食品として,ノニ（ノニは経口摂取あるいは皮膚への塗布の場合は,安全である可能性がある。ノニの副作用は,研究結果からほとんど報告されてない。しかしながら,ノニを摂取した人に肝毒性が見られた症例が複数報告されている。ノニには相当量のカリウムが含まれているため。カリウム摂取制限を有する場合,ノニを摂取する前に医師に相談すること。また,授乳中のノニ摂取の安全性についてはほとんどわかっていないのでノニを妊娠中に飲用しないこと：厚生労働省より)。ノニは日本ではジュースとして飲まれることが多い。グルコサミンは,海外ではグルコサミンとコンドロイチンを摂取し自己免疫性肝炎を発症した例がある。

漢方薬による副作用も無視できないものがある。肝障害の程度は,ごく軽症のものからまれに劇症肝炎を来すこともある。肝障害を発症するまでの期間は,飲み始めて 1 週間以内から,4 ヵ月以上経過してから確認されることもある。特に肝障害を起こす生薬としてはオウゴンが知られており,定期的に肝機能をチェックする必要がある。その他には「柴胡・半夏・人参・沢瀉（オモダカ)・生姜・甘草」や,小柴胡湯,柴苓湯,大柴胡湯,半夏瀉心湯,柴胡桂枝湯,温清飲,補中益気湯,乙字湯,葛根湯,防風通聖散,女神散,黄連解毒湯なども注意が必要である。

また,総合感冒薬・解熱鎮痛薬・漢方薬・胃腸薬・ビタミンも肝障害をおこすことがあり,多くは薬物中止により改善するが,重篤な合併症を起こすこともあるため注意が必要である。健康食品・サプリメントによる肝障害は図１のように報告されている。

肝障害型では,肝細胞障害型が 90.4%,胆汁うっ滞型が 3.2%,両者の混合型が 6.4%となっている。臨床病型の分類では,急性肝炎 74.1%,重症肝炎 12.9%,劇症肝炎急性型 3.2%,劇症肝炎亜急性型 3.2%,LOHF（劇症肝炎・遅発性肝不全）6.4%となっている。

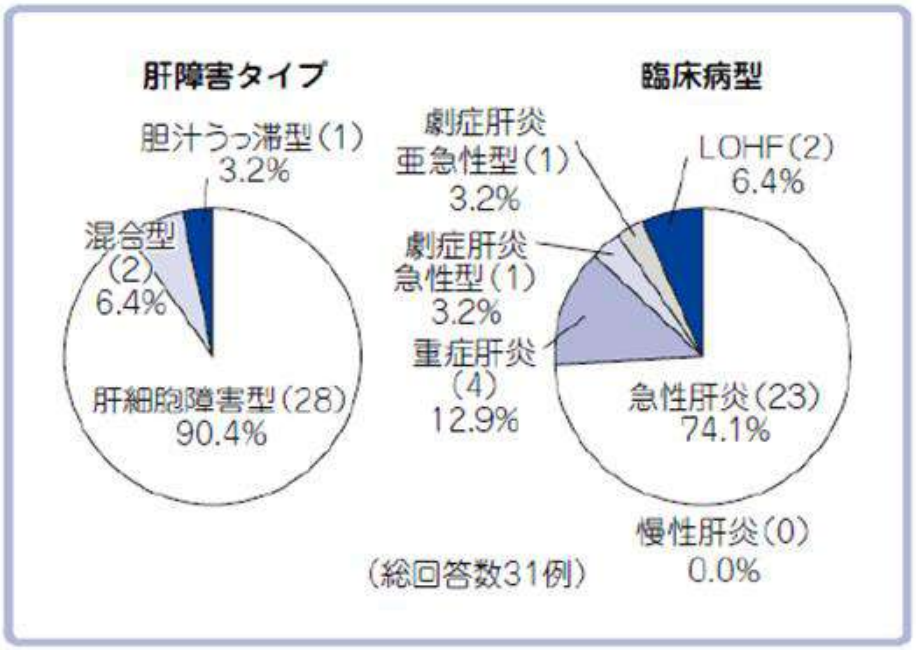

図１　健康食品・サプリメントによる薬剤性肝障害の割合[6)]

５．薬剤性肝障害起因薬の年代変化

滝川一[3)]によると 1989-1998 年では,抗生物質(22.0%),解熱･鎮痛･抗炎症薬(11.9%)が多かったが,1997-2006 年では抗生物質(14.3%),解熱･鎮痛･抗炎症薬(9.9%),消化器用薬(6.1%)は減少し,精神科･神経科用薬(10.1%),健康食品(10.0%),漢方薬(7.1%)が上昇した。

1997年～2006年の薬物性肝障害例の起因薬と10年前との比較[6]（起因薬を1剤に特定できた879例での検討）

起因薬	1997～2006年	1989～1998年[8]
抗生物質	14.3%（126例）	22.0%
精神科・神経科用薬	10.1%（89例）	7.8%
健康食品	10.0%（88例）	0.7%
解熱・鎮痛・抗炎症薬	9.9%（87例）	11.9%
循環器薬	7.5%（66例）	6.5%
漢方薬	7.1%（62例）	4.7%
消化器用薬	6.1%（54例）	7.4%
一般市販薬	5.5%（48例）	5.8%
ホルモン製剤	3.6%（32例）	4.6%
抗アレルギー薬	3.2%（28例）	3.7%
造血と血液凝固関係製剤	2.8%（25例）	3.6%
高脂血症薬	2.7%（24例）	0.7%
抗がん薬	2.6%（23例）	2.9%

表２　薬剤性肝障害起因薬の年代変化[3]

６．薬剤性肝障害の治療[4]

１）一般的な注意

原因薬物を現在も服用中であれば直ちに中止する。全身倦怠感，食欲不振などの症状が強い場合，黄疸例（例えば総ビリルビンで 4 mg/dl 以上），ALT 高値（例えば 400 IU/l 以上），プロトロンビン時間延長例では，入院治療が必要である。

急性肝炎の治療に準じ安静臥床とし，消化のよい食事を与え，摂食できない場合は輸液を行う。黄疸遷延化例と劇症肝炎移行が疑われる例では速やかに検査をして，増悪に対応する治療を行うこと。

２）肝細胞障害型の治療

肝細胞障害型の肝障害でグリチルリチンの静注が行われる場合がある。きちんとしたエビデンスは得られていないが，ALT 値が高値の場合には現実的に用いられることも多い。また，ウルソデオキシコール酸を投与することもあるが，これもエビデンスは得られていない。

３）胆汁うっ滞型肝障害の治療

胆汁うっ滞型で黄疸が長期に遷延する場合には，ウルソデオキシコール酸，副腎皮質ステロイド薬，フェノバルビタールが有効なことがある。副作用の点からこの順に使用

するのがよいと考える。併用も可能である。その他，茵陳蒿湯（いんちんこうとう）やタウリンが有用との報告もある．瘙痒感が強い場合は，コレスチミドの投与が有用である。黄疸が遷延した場合は，脂溶性ビタミンの補給も必要になる。

４）重症例の治療

プロトロンビン時間の著明な延長や意識障害など劇症化が認められた場合には，直ちに人工肝補助療法を行うか，可能な施設に転送する。血漿交換＋血液濾過透析により改善がみられない場合は，家族と相談のうえ，早めに肝移植の行える施設とコンタクトを取る必要がある。

なお，今後，同じ薬物服用により，もっと重篤な肝障害を起こす可能性があるので，被疑薬の名前を伝えて，注意を喚起する必要がある。

７．医薬品の副作用情報

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（医薬品医療機器情報提供ホームページ）

http://www.info.pmda.go.jp/ippan.html

独立行政法人医薬品医療機器総合機構は，医薬品・医療機器・再生医療等製品の承認審査・安全対策・健康被害救済の 3 つの業務を行う組織で，ホームページには患者向医薬品ガイドがあり，患者や家族などに， 医療用医薬品の正しい理解と，重大な副作用の早期発見などに役立つ情報が提供されている。

８．まとめ

薬剤による異常としては，臨床的に明らかな肝傷害や肝機能不全よりも，症状を伴わない肝機能検査値の異常の方がはるかに多くみられる。薬剤性肝障害（DILI）の危険因子としては，年齢 18 歳以上，肥満，妊娠，現在の飲酒，特定の遺伝子多型などがある。DILI は，予測可能で用量依存性がある場合と，予測不能で用量依存性のない場合がある。DILI には，肝細胞障害型，胆汁うっ滞型（通常は肝細胞障害型より重篤でない），および混合型がある。診断を確定するためには，肝疾患の他の原因，特にウイルス性，胆汁性，アルコール性，自己免疫性，代謝性の原因を除外する。肝障害の原因と疑われる薬剤を患者に再投与（再服用）しないこと。

参考文献

１． 五十嵐孝之：ICU における薬剤性肝障害 1－基礎編－東京慈恵会大学医学部付属病院，薬剤部　2014 年 9 月

２． 高の原中央病院 DI ニュース　2020 年 9 月

３．滝川一：日本内科学会雑誌　104:991-997,2015.

４．厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル薬物性肝障害　平成２０年４月

５．坂本理 他：薬剤性肝障害　昭和学士会誌　75:399-406,2015.

６．佐田道夫：日本肝臓学会二次全国調査　肝臓　45:96-108,2004.

薬剤性腎障害

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

1. 薬剤性腎障害とは

薬剤の投与により，新たに発症した腎障害，あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合と定義される。薬剤性腎障害（DKI）は定義,予防,治療に関して十分確立したものがなく,2016 年になって初めて「薬剤性腎障害ガイドライン」が刊行された。人口の高齢化とともに慢性腎臓病（CKD）が増加傾向にあり,同時に薬剤性腎障害も増えてきている。また,診断基準として,１）該当する薬剤投与後に新たに発生した腎障害であること,２）該当薬剤の中止により腎障害の消失,進行の停止を認めることとされた。急激に腎機能が悪化する急性腎障害（AKI）,慢性に緩徐に腎機能が悪化する慢性腎障害（CKI）があり,症状・経過は多彩である。原因も種々の薬剤が報告されており,薬剤性腎障害を疑った場合は速やかに原因薬剤を中止することが重要であり,原因薬剤によりその後の治療法も変わってくる。

2. 語句説明

薬剤性腎障害：drug-induced kidney injury(DKI)
薬剤性腎臓病：drug-induce kidney disease(DKD)
急性腎障害：acute kidney injury(AKI)
慢性腎障害：chronic kidney injury(CKI)
慢性腎臓病：chronic kidney disease (CKD)
急性尿細管壊死：acute tubular necrosis(ATN)
血栓性微小血管症：thrombotic microangiopathy(TMA)
微小変化型ネフローゼ症候群：minimal change nephrotic syndrome(MCNS)
膜性腎症：membranous nephropathy (MN)
造影剤誘発性急性腎障害:contrast induced nephropathy(CIN)
急性尿細管間質性腎炎：acute tubulo-interstitial nephritis(AIN)
ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎： antineutrophil cytoplasmic antibody
非ステロイド性の消炎鎮痛薬:Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

3. 薬剤性腎障害の分類

１）発生機序による分類

薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016 では，主に発症機序に基づいて，臨床病型も考

慮された分類となっている（表 1)。発生機序が①中毒性,②アレルギー性・免疫学的機序,③間接毒性,④尿路閉塞の 4 つに分類され,それぞれについて主な臨床病型,病態,主な薬剤について説明されている。

発症機序	主な臨床病型	病態	主な薬剤
中毒性	AKI，CKD	ATN	アミノグリコシド系抗菌薬，白金製剤，ヨード造影剤，バンコマイシン，コリスチン，浸透圧製剤
		TMA	カルシニューリン阻害薬，マイトマイシン C
	CKD	CIN	NSAIDs，重金属，アリトロキア酸
	近位尿細管障害（Fanconi 症候群，RTA）		アミノグリコシド系抗菌薬
	遠位尿細管障害（尿濃縮障害，RTA，高カリウム血症）		リチウム製剤，アムホテリシン B，ST 合剤，カルシニューリン阻害薬
アレルギー性・免疫学的機序	AKI	AIN	抗菌薬，H_2 ブロッカー，NSAIDs 等多数
		半月体形成性腎炎	D-ペニシラミン，ブシラミン
		ANCA 関連血管炎	PTU，アロプリノール，D-ペニシラミン
	蛋白尿，ネフローゼ	MCNS	金製剤，D-ペニシラミン，NSAIDs，リチウム製剤，インターフェロンα，トリメタジオン
		MN	金製剤，D-ペニシラミン，ブシラミン，NSAIDs，インフリキシマブ
間接毒性	AKI	腎血流量低下（脱水・血圧低下に伴う糸球体ろ過量の低下，尿細管障害）	NSAIDs，RAS 阻害薬（ACEI，ARB，抗アルドステロン薬）
		横紋筋融解症による尿細管障害	各種向精神薬，スタチン，フィブラート系薬
	多尿，AKI	高カルシウム血症による浸透圧利尿，脱水による尿細管障害	ビタミン D 製剤，カルシウム製剤
	電解質異常，CKD	主に遠位尿細管障害による低ナトリウム血症，低カリウム血症	NSAIDs
		慢性低カリウム血症による尿細管障害	利尿薬，下剤
尿路閉塞	AKI，尿路結石，水腎症	腫瘍崩壊症候群による尿細管閉塞	抗癌薬
		結晶形成による尿細管閉塞	抗ウイルス薬，抗菌薬の一部，トピラマート

表 1　薬剤性腎障害の発症機序による分類[1)]

2）障害部位による分類

各障害部位に違いによって,①輸出入細動脈,②糸球体,③尿細管・間質の 3 つに分類し,それぞれについて,病態,臨床症状,障害を来たしやすい薬剤について説明されている（表 2)。

障害部位	病態	臨床症状	障害を来しやすい薬剤
輸出入細動脈	腎血行動態の変化	腎前性腎不全	利尿剤,RAS 抑制,非ステロイド系抗炎症薬,カルシニューリン阻害薬
	溶血性尿毒症症候群	急性腎不全 溶血性貧血 血小板減少	カルシニューリン阻害薬,マイトマイシン
糸球体	微笑変化群	蛋白尿 ネフローゼ症候群	非ステロイド系抗炎症薬,ペニシリンなどの抗菌薬
	膜性腎症	蛋白尿 ネフローゼ症候群	非ステロイド系抗炎症薬,DMARD(ブシラミン,ペニシラミン,金製剤)
尿細管・間質	尿細管間質性腎炎	腎性腎不全	ペニシリンなどの抗菌薬,非ステロイド系抗炎症薬,シスプラチン
	急性尿細管壊死	腎性腎不全	シスプラチン,造影剤, アミノグリコシド系抗菌薬

表２　薬剤による腎臓の障害部位と臨床症状・原因となる薬剤の一覧[2)]

４．薬剤性腎障害の疫学

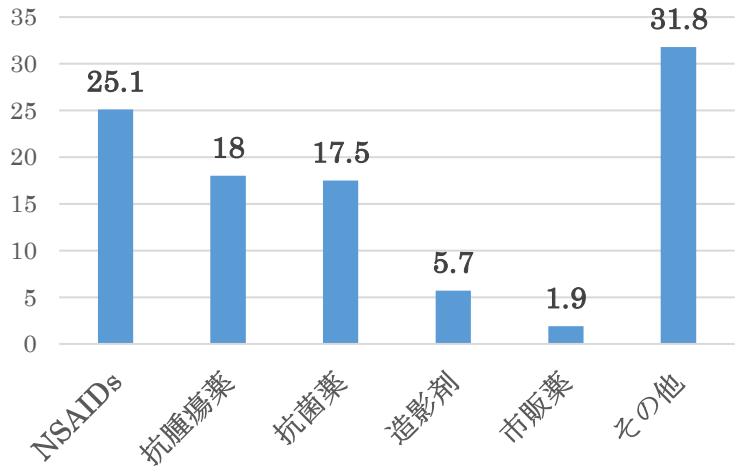

図１薬剤性腎障害薬剤の割合（%）

厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に

関する調査研究」による調査では,2007 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日の 3 年間で腎専門医施設アンケート調査を行ない（回収率 61.7%）,全入院患者のうち，薬剤性腎障害による入院は 0.935% で，183 例の解析において原因薬剤の内訳は，非ステロイド性抗炎症薬 25.1%，抗腫瘍薬 18.0%，抗菌薬 17.5%，造影剤 5.7% の順であった（図 1)。薬剤性腎障害の機序として,直接型（中毒型）は 54.6%,過敏型は 19.0%,混合型は 5.7% であった[3)]。

５．薬剤性腎障害の年齢別頻度,組織型別による発生割合

年齢別の発生頻度は図 2 に示すが,年齢が上昇するにつけて腎障害の発症数は増えている。ピークは 60 代で 1.86%,これは若年者（10 歳）0.62%の約 3 倍となっている。日本腎生検レジストリーの登録症例（2007-2015 年）26,535 例中 328 例（1.24%）に薬剤性腎障害が認められ,また 328 例中の病理組織型分類による頻度では,急性間質性腎疾患 87 例（26.5%）,慢性間質性腎疾患 72 例（22.0%）,糸球体疾患 105 例（32%）,硬化性変化 18 例（5.5%）,その他 45 例（13.7%)となっている[1)]。

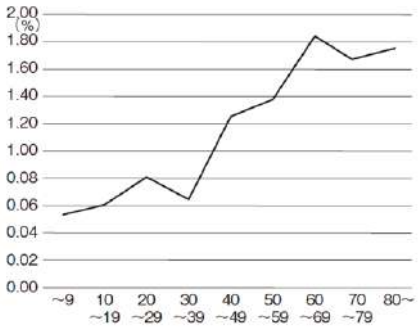

図２　薬剤性腎障害の年齢別頻度

６．NSAIDｓ腎障害

１）NSAIDｓの腎臓に対する作用は,①NSAIDｓ投与により PG*(PGE2,PGI2)産生が阻害され腎血流量と糸球体濾過量が減少し腎機能が低下する。② NSAIDｓ投与により PG 抑制及び Na および水が貯留し,浮腫や低 Na 血症が起こる。③遠位尿細管でのアルドステロン作用を抑制し,高 K 血症をきたす。④慢性腎疾患,うっ血性心不全,腹水を伴う肝硬変症,循環血液量が減少している患者では,NSAIDsを投与すると腎前性急性腎障害,Na 貯留・浮腫・高 K 血症をきたす恐れがある。これらの理由により NSAIDｓ服用により腎障害を起こすことになる。

*PG:prostaglandin の略。NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ活性を阻害し,アラキドン酸からの PGH_2 合成を阻害し,プロスタグランジンとトロンボキサン合成を抑制する。アスピリンの抗炎症作用はプロスタグランジンの生合成抑制機能による。PGE_2 は平滑筋収縮作用,末梢血管拡張作用,発熱・痛覚伝達作用,骨新生・骨吸収作用がある。PGI_2 は血管拡張作用・血小板合成阻害作用がある。

２）NSAIDｓ投与時の注意事項

①CKD 患者への NSAIDｓの長期投与はできるだけ避ける,②高齢者や CKD 患者では NSAIDs や腎機能低下のリスクである,③中等度以上の腎機能低下（eGFR<30ml/min)では NSAIDs や禁忌である。④市販薬を含めた併用薬に中止をする,⑤投与前に腎機能と尿所見を確認すること。

３）NSAIDｓ腎障害の診断と治療

NSAIDｓ腎障害の診断に必要な検査は,検尿,尿沈渣,腎機能,血中及び尿中電解質,血清アルブミン,BNP,血液ガス,心・腹部エコー検査,単純 CT である。

治療としは,原因薬剤の中止,十分な補液,高度腎不全では血液浄化法を行う。

早期に被疑薬を中止すれば NSAIDｓにより腎障害は通常 1 週間程度で回復する。診断後約 65%が元の腎機能に回復し,末期腎不全に進行するのは 12.5%である。NSAIDｓによってアレルギー機序が起こり尿細管間質性腎炎になった場合はプレドニンが有効な事もあるが,効果については議論の余地がある[2)]。

高齢者では高血圧が併存し,降圧剤として RAS 系降圧剤（アンギノテンシン変換酵素阻害薬,アンギオテンシン受容体阻害薬）や利尿剤が併用されており,RAS 系降圧剤は糸球体輸出細動脈を拡張し,利尿剤が循環血液量を減少させるため,NSAIDｓが上乗せされると NSAIDｓが輸入細動脈を収縮するために糸球体の血液量が減少し,腎機能が低下する。

４）薬剤性腎障害を起こす NSAIDｓ

殆どの NSAIDs は 腎症害があると考えてよい。ここに病院で処方される主な NSAIDs を示す（表３）

	一般名	商品名
サリチル酸系	アスピリン アスピリン配合薬	アスピリン バファリン
フェナム酸系	メフェナム酸	ポンタール
アリール酢酸系	ジクロフェナクNa エトドラク	ボルタレン ハイペン
プロピオン酸系	フルルビプロフェン フルルビプロフェンアキセチル イブプロフェン ロキソプロフェンNa アルミノプロフェン ザルトプロフェン ケトプロフェン	フロベン ロピオン ブルフェン ロキソニン ミナルフェン ペオン カピステン
オキシカム系	メロキシカム ロルノキシカム	モービック ロルカム
コキシブ系	セレコキシブ	セレコックス
塩基性抗炎症薬	塩酸チアラミド	ソランタール

表３　主な NSAIDｓの一覧

７．間質性腎障害

１）間質性腎障害

薬剤性間質性腎障害は症状が乏しく診断が難しく発見が遅れることが多く,時には透析になることもある。高齢者は多剤併用が多く,薬剤起因性の疾患が併発することが多くなってきている。間質性腎障害もそのひとつである。

薬剤性間質性腎障害は,腎臓の間質と尿細管に炎症細胞が浸潤し,腎機能低下を引き起こす疾患である。間質性腎障害（正確には尿細管間質性腎炎）は,急性間質性腎炎と慢性間質性腎炎からなる。薬剤により急性型になり治療により回復するが,回復しないで時間の経過とともに,間質の繊維化や糸球体の硬化を伴い腎機能が低下し,慢性型となる。

慢性血液透析症例の全国調査では2018年で,38,147例の透析患者のうち120例(0.3%)が間質性腎炎であった。また原因不明で間質性腎炎と考えられる症例を含めると5,136例（13.5%)になるという[4)]。

２）間質性腎炎を引き起こす薬剤

間質性腎炎の原因となる薬剤は表４に示すとおりである。

種類	薬剤名
抗菌薬	βラクタム系(ペニシリン，セファロスポリン)キノロン，エタンブトール，イソニアジド，マクロライド，リファンピシン，スルホンアミド，テトラサイクリン，バンコマイシン
NSAIDs	ほとんどすべての薬剤
胃腸薬	PPI，H_2受容体拮抗薬，メサラジン
利尿薬	フロセミド，サイアザイド，トリアムテレン
抗悪性腫瘍薬	イホスファミド，チロシンキナーゼ阻害薬，ペメトレキセド，免疫チェックポイント阻害薬
その他	アロプリノール，アムロジピン，ジルチアゼム，カプトプリル，カルバマゼピン，アザチオプリン，クロフィブラート，フェニトイン，プロピルチオウラシル，合成麻薬，抗ウイルス薬(アシクロビル，他)

表４　間質性腎炎を引き起こす薬剤一覧

３）間質性腎炎の診断と治療

急性薬剤性腎炎の３大徴候は発熱,発疹,好酸球増多とされている。しかしこれはペニシリンやセファロスポリンによる薬剤性腎炎の症状であり,最近問題となっているPPI(プロトンポンプ阻害剤)では微熱（35-70%）,発疹（25-40%）,好酸球増多(25-40%),背部痛,腰部の張り,肉眼的血尿,関節痛があり,その後徐々に腎機能が低下し,血中のクレアチニンが上昇し,尿量減少,浮腫,血圧上昇,蛋白尿などが表れてくる。

治療は,間質性腎炎は腎硬化症と比べると治癒しやすい疾患で,薬剤中止により65%は回復し,その後は徐々に慢性間質性腎炎へと移行し,最後には末期腎不全に移行する（12.5%)。まずは原因を探り原因と考えられる薬剤を中止し,ステロイド剤を投与する。

ステロイドを投与する基準は,①薬剤の中止によっても腎機能が回復しない,急速に腎機能が低下する,②腎生検組織所見で瀰漫性（びまんせい）の細胞浸潤が見られ,③繊維化の割合が少ない場合である。

参考文献

１．　三井亜希子 他　薬剤性腎障害:最近の話題　日内会誌　107:103-109,2018.
２．　中山謙二　非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）と薬剤性腎障害　仙台医療センター医学雑誌　9:16-22,2019.
３．金子修三　他　薬剤性腎障害の疫学・予防・治療　日腎会誌　58:1055-1058,2016.
４．西尾康英　薬剤性間質性腎障害の最新の知見について　Systemic Journal Web 21,Vol2,2020.

薬剤性大腸炎

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

はじめに

薬剤性腸炎（drug-induced enterocolitis）は，薬剤の投与により下痢，下血，腹痛などの臨床症状が惹起され，腸管にびらんや潰瘍などの炎症性変化を生じる疾患である。代表的な薬剤は抗生物質であるが，非ステロイド性抗炎症剤（non-steroidal anti-inflammatory drugs;NSAIDs）も多くなっており，さらには抗がん剤，重金属，経口避妊薬，漢方薬などが原因となることが知られている。

１．分類

薬剤性大腸炎は，１）抗生物質起因性大腸炎と２）非ステロイド性抗炎症剤腸炎，に分けられ，１）には急性出血性大腸炎，偽膜性大腸炎，MRSA 腸炎がある[1)]（表１）。

１．抗生物質起因性大腸炎
①急性出血性大腸炎
②偽膜性大腸炎
③MRSA腸炎
２．非ステロイド性抗炎症剤腸炎

表１　薬剤性大腸炎の分類

２．抗生物質起因性大腸炎[1，2)]

１）急性出血性大腸炎

合成ペニシリン製剤の内服による発症が圧倒的におおく，セフェム系やその他の抗生剤でも発症する。若年や中年に多く服用後７日以内に発症することが多いいとされている。出血性大腸炎のメカニズムはいまだに解明されていないが，ペニシリン系抗生物質がアレルギー反応を引き起こし，そのため大腸の血流を障害してびらん（皮膚や粘膜の表皮が欠損し，下部組織が露出した状態のこと）を引き起こし，出血を起こすとされている。出血性大腸炎では主に深部大腸（横行結腸が好発部位）にびらん性の粘膜の発赤と出血がみられ，潰瘍がみられることもある。出血性大腸炎の場合，抗生物質の中止と対症療法だけで急速に症状が改善する。

２）偽膜性大腸炎[1，3，4)]

偽膜性大腸炎は，抗生物質（とくにセフェム系やリンコマイシン系）の服用により腸内細菌叢の菌交代現象が起こり正常な腸内細菌のバランスがくずれて，細菌であるクロストリジウム・ディフィシルや黄色ブドウ球菌などが異常増殖し，それらがつくる毒素

が大腸粘膜の循環障害を引き起こすとされている。偽膜性大腸炎は,基礎疾患のある高齢者に多くみられしばしば重症化することがある。この菌の芽胞は胃酸にも強く,口から容易に腸まで到達することがあり,院内感染のうち最も頻度が高い疾患といわれている。病変は直腸下端からS状結腸にかけての大腸粘膜に特徴的な黄白色調の半球状に隆起した偽膜がみられ,重症例では大腸全体に及ぶこともある。

クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎の治療にはバンコマイシンやメトロニダゾールなどが使われる。

偽膜性大腸炎の予防は,不必要な抗生物質の使用を避ける,手洗いの励行,隔離,手袋の着用,汚物の消毒,職員への教育が挙げられる。

３）MRSA腸炎[1, 5)]

MRSA（メチシリン耐性ブドウ球菌；Methicillin resistant staphylococcus aureus）による腸炎は消化管手術後の発症が多く，激しい水様下痢や小腸の麻痺性イレウスを来たし，敗血症や多臓器不全を呈すると重症化，致死的な転帰をたどることが知られている。近年，第３世代セフェム系抗菌剤が多く使われ腸内細菌の菌交代現象（生体において抗生物質投与により正常細菌叢が減少し,通常では存在しないあるいは少数しか存在しない菌が異常に増殖を起こし,正常細菌叢が乱れる現象）を契機として発症し，重症化すると救命困難となる場合もあり，一般内科においても注意を要する疾患である。

治療は，投与されている抗菌薬の中止とVCM（バンコマイシン）の経口投与が第一選択とされる。早期に適切な診断，治療が行われれば予後は良好とされるが，時には急激な転帰をたどる症例もあり，輸液などの全身管理を行いながら厳重な管理が必要な場合があるので注意が必要である。

3.非ステロイド性抗炎症剤腸炎[1)]

上部消化管の粘膜傷害と同様に大腸でもNSAIDsによるプロスタグランディン(PG)産生低下に伴う粘膜防御の低下より粘膜障害が起きてくると考えられている。

非ステロイド性抗炎症剤腸炎は潰瘍型,腸炎型に分類される。潰瘍型は,回盲弁上やハウストラ（結腸膨起という。結腸を外側からみたときに,繰り返し並んでいる,たくさんの大きなふくらみのことで,小腸にはなく,大腸のうち特に結腸ではっきりしているのでこう呼ばれる。)の頂部に好発する浅い潰瘍底を有する境界明瞭なdiscrete ulcer(ほぼ正常にみえる粘膜に周囲を取り囲まれた開放性潰瘍の事）の形態を呈する。

治癒と再発を繰り返すことによるハウストラに一致した求心性の狭窄を生じ,本症にきわめて特徴的な膜様狭窄を認める。好発部位は,回盲部に多く,ついで上行結腸,横行結腸にみられる。腸炎型は全大腸にみられ,発赤や出血を伴う浮腫状粘膜を特徴とする出血性大腸炎,その他アフタ性大腸炎などを呈する。内視鏡所見,病理学的所見は抗菌薬関連大腸炎と類似する点が多く,両者は薬剤の使用歴の違いにより鑑別する。

診断基準は,①発症前のNSAIDｓ使用歴が明らかである,②発症前の抗生物質の使用

歴がない,③糞便あるいは生検組織の培養検査で病原細菌が陰性である,④病理組織学的に血管炎,肉芽腫などの特異的所見がない,⑤NSAIDｓの中止のみで臨床症状及び画像（内視鏡あるいはＸ線）所見の改善を認める,となっている。慢性の貧血や腹痛,下血などの症状がある。

治療としては,原因となったNSAIDsを中止することが必須であり,薬剤中止により粘膜病変は急速に改善する。

参考文献

1. 本田啓介 他 薬剤性大腸炎　日本大腸肛門病会誌 54:932-938,2001.
2. 多田正大 他 抗生物質起因性大腸炎.医学のあゆみ 147:430-433,1988.
3. 重篤副作用疾患別対応マニュアル偽膜性大腸炎 厚生労働省 平成20年3月
4. Fekety R Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium diffiicile-associated diarrhea and colitis Am J Gastroenterol 92:739-750, 1997.
5. 藤田和恵 他 MRSA による偽膜性腸炎の1 例 感染症誌78:905-909,2004.

薬剤性肺障害

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

はじめに

薬剤性肺障害は服用している薬剤やサプリメント等により肺に機能的・器質的障害をきたす病態である。軽症から重症まであり,重症例では迅速に診断を下し,適切に対応（ステロイド投与）する必要がある。被疑薬・物質の中止,副腎ステロイド投与,呼吸不全の治療,全身管理が基本である。被疑薬・物質は多種類,多数が報告されており,現在では医薬品副作用被害救済制度があり,独立行政法人医薬品医療機器総合機構が担当している。この組織は肺以外の薬剤性臓器障害もカバーしているが,ここまで来たのはイレッサによる肺がん患者多数死亡例の裁判も貢献している。ここでは,薬剤性肺障害の統計,臨床病型,被疑薬剤,診断,治療について概説する。

１．薬剤性肺障害とは

薬剤性肺障害とは，薬剤を投与中に起き,薬剤と関連がある呼吸器系の障害のことを言う。薬剤性肺障害は，呼吸器（肺，気管支，肺血管，胸膜など）を場として起こる ADR（副反応，adverse drug reaction） である。

２．疫学

薬剤による肺障害の報告を,独立行政法人医薬品医療機器総合機構にするようになったきっかけは,肺がんの分子標的薬であるゲフィチニブ（イレッサ）が日本人の非小細胞肺癌で副作用による死亡例が多くみられ,外国では副作用はひどくなかったという事件である。これにより薬害イレッサ訴訟が起きて,その後紆余曲折を経て抗がん剤副作用被害救済制度が創設された（2004 年 4 月）。

薬剤性肺障害をきたす薬剤の数は統計がなく定かではないが,2001 年から増加している（図１）。また,薬剤別の間質性肺疾患報告件数は 2004 年から 2009 年にかけて 1,244 件から 1,459 件と増加している。抗悪性腫瘍薬（分子標的治療薬以外）393 件,抗悪性腫瘍薬（分子標的治療薬）341 件と多数（53.1%）を占めている（表１）。

また,薬剤性（間質性）肺炎をきたす薬剤数の報告も 1990 年から上がってきているが,2001 年から急上昇している。2006 年にはやや低下してきたが,2006 年から 2011 年にかけて 4−9 件となっている（図１）。これは薬剤性肺障害の頻度といえる。

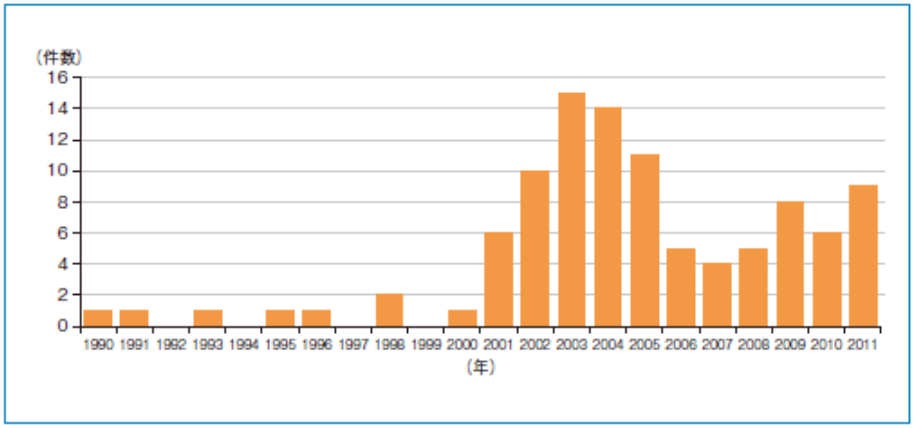

図１．薬剤性（間質性）肺炎をきたす薬剤数の推移[1)]

(件数)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
抗悪性腫瘍薬（分子標的治療薬以外）	322	339	355	388	399	393
抗悪性腫瘍薬（分子標的治療薬）	348	236	174	197	417	341
全製剤	1	3	3	3	1	2
抗菌薬／抗真菌薬	68	70	69	56	64	61
漢方薬	36	47	36	32	33	49
interferon	34	63	80	50	45	49
抗リウマチ薬（生物学的製剤以外）	175	150	136	122	107	91
抗リウマチ薬（生物学的製剤）	16	48	59	49	64	94
消炎鎮痛薬	28	36	19	33	29	25
向精神薬	21	14	31	15	18	13
降圧薬	28	32	38	43	50	46
その他	167	154	161	172	232	218
合計	1,244	1,192	1,161	1,160	1,459	1,382

記載した以外の薬剤は「その他」に含めた．「その他」に含まれる薬剤で報告数が比較的多かったものとして，抗ウイルス薬，抗血栓薬，抗不整脈薬などがある．

表１．薬剤別の間質性肺疾患報告件数の推移[1)]

次に薬剤性肺障害を引き起こす薬剤の種類を検討してみると，独立行政法人医薬品医療機器総合機構 2004－2017 年の報告があり（図 2），抗悪性腫瘍薬（抗がん剤）が 734 例（50.8%）で最多であり，その中で分子標的薬が 382 例で 52.0%を占めている。抗がん剤を使用する時（服用する時）はこのことを十分に念頭に置く必要がある。次いで，抗リウマチ薬 123 例（8.4%），漢方薬 106 例（7.2%），消炎鎮痛薬 68 例（4.6%），抗菌薬 68 例（4.6%），抗不整脈薬 56 例（3.8%）となっている。

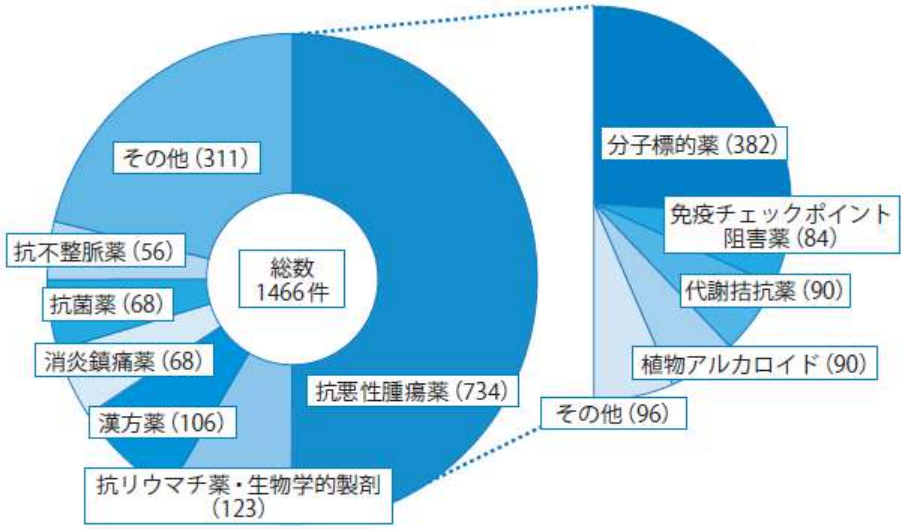

図２　薬剤性肺障害の被疑薬の種別[2, 4)]

３．イレッサによる薬害事件

イレッサによる薬害事件とは,肺がん治療薬イレッサ*の副作用によって多くの患者が間質性肺炎を発症し死亡した事件のこと。イレッサは,2002 年 7 月,申請から 5 ヶ月という異例のスピードで世界で初めて日本で承認された。その後イレッサによる間質性肺炎による死亡者が 2002 年 180 人,2003 年 202 人,2004 年 175 人と増加し,その後は表 1 の様に漸減した。2012 年までに公式発表だけでも 847 人が死亡し,特に初期の頃に死亡者が集中し,この死亡者数は,他の抗がん剤より著しく多く,イレッサの間質性肺炎による最近の副作用死数と比較しても 10 倍近い死亡者数となった。このように被害が発生・拡大したのは,承認前の動物実験,国内外の臨床試験,EAP（拡大治験プログラム）による国内外の使用患者において,致死的な間質性肺炎の発症を示す情報が蓄積され,死亡者が出ていたにもかかわらず安全性を軽視して,承認前から,「副作用の少ない抗がん剤」という宣伝広告を行ったうえ,添付文書等における十分な警告などの安全性確保措置を怠ったからとされている。（薬害イレッサ弁護団ホームページより一部引用）

2004 年,患者遺族らは,製薬会社に対して製造物責任法上の責任と不法行為(民法 709 条)に基づく責任を,国に対しては国家賠償法上の責任を問うて大阪地方裁判所と東京地方裁判所に訴訟を起こした。大阪の訴訟は,一審,二審判決を経て結局 2013 年 4 月 12 日,最高裁は原告の上告を退け,国と製薬会社の責任を否定した大阪高裁判決が確定し,原告は敗訴した。一方東京の訴訟でも,2013 年 4 月 12 日,最高裁は裁判官全員一致の意見として上告を棄却し,原告（被害者）敗訴が確定した。（ウィキペディアより引用）

＊イレッサ（一般名：ゲフィチニブ（Gefitinib)）は,上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼを選択的に阻害する内服抗がん剤。癌の増殖などに関係する特定の分子を狙い撃ちする分子標的治療薬の一種である。

	年間死亡者数	累計
2002年	180人	180人
2003年	202人	382人
2004年	175人	557人
2005年	80人	637人
2006年	52人	689人
2007年	38人	727人
2008年	44人	771人
2009年	34人	805人
2010年	16人	821人
2011年	23人	844人
2012年	3人	847人

表２　イレッサによる年間死亡数の推移

４．薬剤性肺障害の臨床病型[3)]

臨床病型は ①急性肺損傷（Acute lung injury ： ALI)，②間質性肺炎，③気道系疾患，④肺血管疾患,⑤胸膜疾患よりなり,これは各薬剤に特有なものでなく，１種類の薬剤で多種の病型を示し得るし，逆に１つの臨床病型を引き起こす薬剤も複数ある。それぞれの臨床病型の治療は,薬剤以外の原因による疾患の治療と基本的に同様であるため,臨床病型の決定は治療方針を立てる上で必須である。薬剤性肺障害の主な臨床病型と原因薬剤は表 3 に示すとおりである。

語句の説明：①急性肺損傷：敗血症,肺炎などの経過中や誤嚥,多発外傷などの後に,急速に息切れ・ 呼吸困難が出現し,胸部Ｘ線写真で左右の肺に影（浸潤影）がみられる病態で薬剤でも起こりうる。急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）（ARDS）を呈する状態。

②間質性肺炎：肺は肺胞という空気が入る部屋と部屋を構築している壁（間質という）で区切られており,肺の組織は全体として蜂の巣のような構造をしている。主に間質に炎症が生じることを,間質性肺炎という。　③気道系疾患：空気が通過する器官が気道で,鼻腔,口腔から咽頭,喉頭を経て気管,気管支,細気管支までをいう。ここに起きる疾患のこと。④肺血管疾患：肺動脈血栓塞栓症,原発性肺高血圧症などをいう。肺動脈血栓塞栓症は,静脈の流れにのった血の固まり（血栓）が肺動脈を閉塞し,肺循環に障害をきたした疾患をいう。また,肺胞出血,肺高血圧症もこれに含まれる。⑤胸膜疾患：胸膜は薄くて透明な 2 層の膜で,肺と胸壁の内側も覆っている。肺を覆う膜の層は,胸壁を覆う膜の層と密着していて 2 層の膜の間には少量の液体（胸水）が胸膜腔にあり,これが潤滑油となって,呼吸のたびに 2 層の膜はくっつくことなく滑らかに動くことがでる。ここに炎症が起きると胸膜炎となり胸水がたまる。ここに起きる疾患のことをいう。

1．急性肺損傷（ALI）の病態を呈する臨床病型

1）急性呼吸促迫症候群（ARDS）/ 急性肺損傷，急性間質性肺炎

メトトレキセート，ゲムシタビン，ゲフィチニブ，ブレオマイシン，シクロフォスファミド，シトシンアラビノシド，インフリキシマブ，レフルノミド，アミオダロン，ニトロフラントイン，金製剤，アスピリン，ヒドロクロロチアジド，β 刺激薬，モルヒネ，ヘロイン，小柴胡湯，BCG，GM-CSF，血液製剤（TRALI：輸血関連急性肺損傷）

2）肺水腫

シトシンアラビノシド，ゲムシタビン，メトトレキセート，シクロフォスファミド，コデイン，ヘロイン，アスピリン，ヒドロクロロチアジド，三環系抗うつ薬

3）Capillary leak syndrome

インターロイキン（IL）-2

4）肺胞出血

ブレオマイシン，BCNU，シクロフォスファミド，アミオダロン，コカイン，ニトロフラントイン，抗凝固薬，血栓溶解薬

2．間質性肺炎と好酸球性肺炎などの臨床病型

1）非特異性間質性肺炎（NSIP）

メトトレキセート，ニトロフラントイン，ブスルファン，アミオダロン，D- ペニシラミン，ニトロフラントイン，金製剤，サラゾスルファピリジン，小柴胡湯，インターフェロン

2）器質化肺炎（OP）

ブレオマイシン，シクロフォスファミド，メトトレキセート，金製剤，ミノサイクリン，セファロスポリン，ニトロフラントイン，カルバマゼピン，アミオダロン，D- ペニシラミン，インターフェロン，L- トリプトファン，サラゾスルファピリジン，コカイン

3）過敏性肺炎（HP），肉芽腫性間質性肺疾患

メトトレキセート，金製剤，小柴胡湯，アセチルサリチル酸，サラゾスルファピリジン，抗生剤（セフェム系，ペニシリン系，ミノサイクリン），ニトロフラントイン，D- ペニシラミン，BCG

4）肺線維症，慢性間質性肺炎

ニトロフラントイン，アミオダロン

5）好酸球性肺炎（EP）

ブレオマイシン，メトトレキセート，金製剤，ニトロフラントイン，アミオダロン，カプトプリル，L- トリプトファン，ヨード系造影剤，抗生剤（セフェム系，ペニシリン系，ミノサイクリン），アセチルサリチル酸，パラアミノサリチル酸，抗ロイコトリエン薬，カルバマゼピン，クロルプロパミド，プロピルチオウラシル，D- ペニシラミン，スルファサラジン

6）薬剤性ループス

クロルプロマジン，ヒドララジン，プロカインアミド，イソニアジッド，メチルドーパ，ペニシラミン，キニジン

3．気道系疾患

1）気管支喘息

β 遮断薬，ACE 阻害薬，アスピリン，非ステロイド系鎮痛解熱薬（NSAID），コハク酸エステル型の水溶性ステロイド薬，吸入薬（気管支拡張薬，抗菌薬，リレンザなど），抗菌薬（ペニシリン系，セフェム系），筋弛緩薬（スキサメトニウム），ヨード系造影剤，クロルプロマジン

2）閉塞性細気管支炎

ペニシラミン，スルファサラジン，金製剤，骨髄移植後，健康食品（アマメシバ）

4．肺血管系疾患

1）肺高血圧症

食欲抑制薬（アミノレックス，フェンフラミン），L- トリプトファン，コカイン，メタアンフェタミン

2）肺静脈閉塞症

ブレオマイシン，シクロフォスファミド，エトポシド，マイトマイシン C

3）ANCA 関連血管炎，肺胞出血

プロピルチオウラシル，カルビマゾール，ヒドララジン，マイトマイシン，ペニシリン系抗菌薬，スルファサラジン

5．胸膜疾患

1）胸膜炎

β- 遮断薬，アミオダロン，ブレオマイシン，ブロカルバジン，メトトレキセート，シクロフォスファミド，ドセタキセル，ミノマイシン

2）好酸球を伴う胸水貯留

バルプロ酸，プロピルチオウラシル，ニトロフラントイン，ダントロレン，メサラミン

表 3　薬剤性肺障害の主な臨床病型と原因薬剤[3)]

５．薬剤性肺障害を疑うポイント（図３）

薬剤性肺障害を疑うポイントは，１）すべての薬剤は肺障害を引き起こす可能性がある，２)栄養食品，サプリメント，基礎疾患の特殊治療が原因となる可能性がある（抗悪性腫瘍薬，interferon，抗リウマチ薬，生物学的製剤，分子標的治療薬など），３)肺障害の発症リスク因子の存在がある（既存の肺線維症・間質性肺炎，放射線療法，腎障害，高齢，喫煙歴，糖尿病，低アルブミン血症など）である。

主要な症状として，息切れ，呼吸困難，乾性咳嗽（空咳），胸痛（胸膜炎，胸水貯留），喘鳴（気道病変），血痰（肺胞出血による）がある。このような症状が出てきて，最近，あらたな薬，サプリメント，漢方を飲み始めていたら，十分注意が必要である。

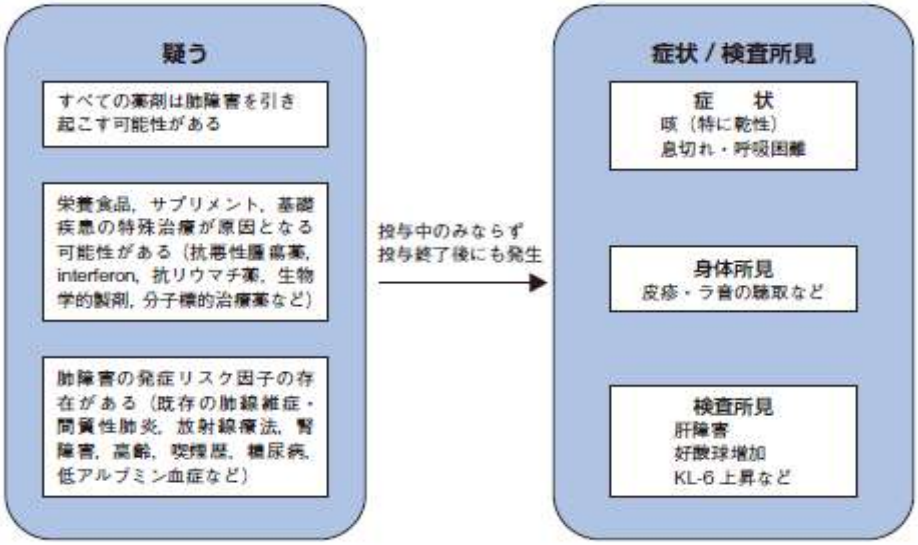

図３　薬剤性肺障害を疑うポイント[1)]

６．薬剤性肺障害の診断[2)]

診断の条件は表４に示されているとおりである。すなわち，①原因となる薬剤の摂取歴がある，②薬剤に起因する臨床病型の報告がある，③他の原因疾患が否定される，④薬剤の中止により病態が改善する，⑤再投与により増悪する，の5項目である。ただし，被疑薬の再投与は診断確認のためとはいえなかなか実施できない。

1. 原因となる薬剤の摂取歴がある	市販薬，健康食品，非合法の麻薬・覚せい剤にも注意
2. 薬剤に起因する臨床病型の報告がある	臨床所見，画像所見，病理パターンの報告
3. 他の原因疾患が否定される	感染症，心原性肺水腫，原疾患増悪などの鑑別
4. 薬剤の中止により病態が改善する	自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快
5. 再投与により増悪する	一般的には誘発試験は勧められないが，その薬剤が患者にとって必要で誘発試験の安全性が確保される場合

表４　薬剤性肺障害の診断基準[2)]

７．薬剤性肺障害の診断手順[1)]

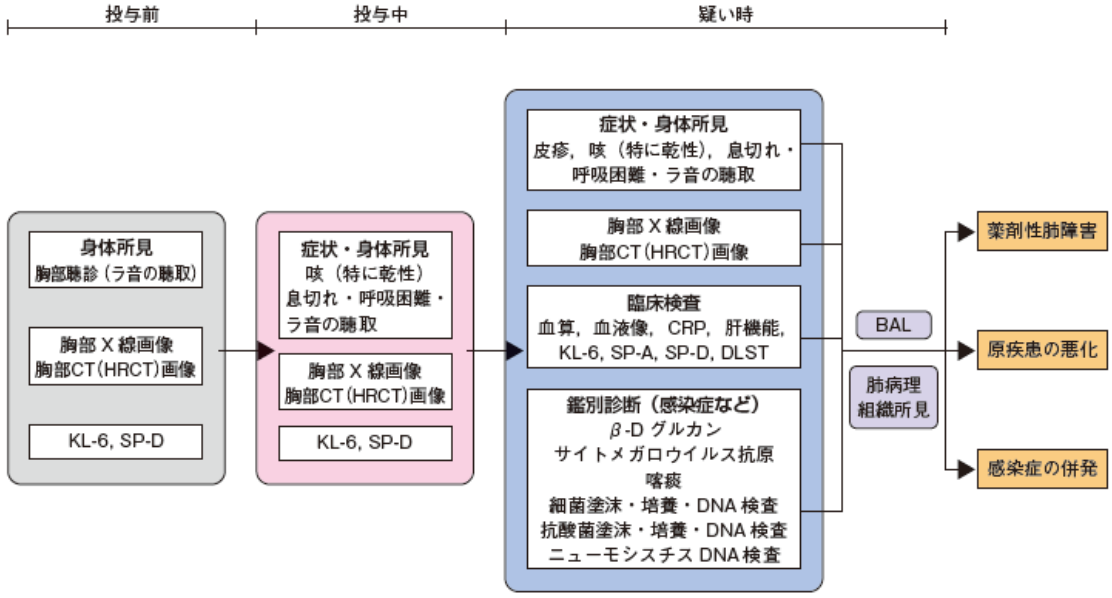

図４　薬剤性肺障害診断のフローチャート[1)]

薬剤投与前には，身体所見として胸部聴診（ラ音の聴取）し，胸部X線または胸部CT（HRCT：胸部高分解能CTのことで，胸部X線写真ではみえない肺の微細構造が，病理組織像（マクロ像）との対比が可能なぐらいに描出可能である）をとり，血液のKL-6，SP-Dを測定し，肺に異常がないことを確認する。

語句説明：KL-6，SP-D：間質性肺炎の血清マーカーとしては，KL-6や SP-Dが知られているが，KL-6が間質性肺炎において最も感度が高いことが報告されている。ラ音（らおん，rale）とは，気管や気管支に異常があると，胸部聴診の際に聴こえる異常な肺音のことである。ラッセル音の略である。

薬剤投与中では，症状・身体所見として咳（特に乾性：痰のからまない，こんこんというような高い音調の咳），息切れ・呼吸困難・ラ音の聴取に注意を払う，少しでも異常があれば胸部 X 線や胸部 CT（HRCT）を検査し，血液検査として KL-6，SP-D を調べる。

薬剤投与中に薬剤性肺障害を疑ったときは，症状・身体所見として皮疹の有無を確認し，咳（特に乾性），息切れ・呼吸困難・ラ音を聴取し，胸部 X 線，胸部 CT（HRCT）を調べ，臨床検査として血算，血液像，CRP（炎症の程度をみる），肝機能，KL-6，SP-A，SP-D*，DLS**を行う。薬剤が原因でこのような症状が出るのかを鑑別するために，鑑別診断（感染症など）が必要である。そのためにβ-D グルカン，サイトメガロウイルス抗原，喀痰の細菌塗沫・培養・DNA 検査，抗酸菌塗沫・培養・DNA 検査，ニューモシスチス DNA 検査を行う。これらの検査結果が判明したところで BAL***（気管支肺胞洗浄：bronchoalveolar lavage）検査を行う。BAL のみで薬剤性肺障害の確定診断を行うことはできないが，呼吸器感染症などの他疾患の除外に有用であり，さらに病態・病理組織

所見を推測できる情報が得られる。これらの検査を総合して,薬剤性肺障害か,原疾患の悪化か,感染症の併発かを鑑別し,治療を開始する。もちろんこの途中で急を要するときは最後まで結果がでていなくても薬剤の中止や治療を行うこととなる。

＊KL-6, SP-A, SP-D:シアル化糖鎖抗原である Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ,肺サーファクタントの主成分であるサーファクタントプロテイン-A, -D (SP-A, SP-D), は現在,間質性肺疾患の予後予測や病勢評価に有用性が証明されている血液バイオマーカーである。

＊＊薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test：DLST)：薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は, 薬剤性アレルギーが疑われる患者の感作されたリンパ球と被疑薬 (抗原) を混合し, リンパ球から分裂・増殖する率を ^{3}H-thymidine の取り込み量として測定しようとする検査法である。

＊＊＊BAL 気管支肺胞洗浄法：気管支鏡を末梢気管支に軽く固定させて注入した生理食塩水を回収し,炎症性細胞や液体成分を分析する検査法である。間質性肺炎の診断,病態の解明に大きな進歩をもたらした。

８．薬剤性肺障害の治療

１) 治療反応性を規定する因子 [3)]

①発生機序としてアレルギー性反応による病変であること,

②臨床像：細胞性非特異性間質性肺炎 (cellular NSIP), 器質化肺炎 (organizing pneumonia : OP), 好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia : EP) であること,

③病理組織像：間質性のリンパ球浸潤や肉芽腫などの炎症像であること,

④胸部画像：EP, OP, 過敏性肺炎であること,

⑤薬剤リンパ球刺激試験陽性,

⑥血清 KL-6 正常,の時は治療の反応が良いとされている。

２) 治療反応性低下等を規定する因子

①細胞障害性機序, びまん性肺胞傷害(DAD :diffuse alveolar damage)パター ンや線維化が高度なものは治療反応性が乏しいことが指摘されている。

②発症からの期間 (急性のものは反応が良く, 慢性は悪い), 原因薬剤の種類や投与量, 放射線治療の併用や高濃度酸素投与の有無なども, 薬剤性肺障害の発症, 治療反応性もしくは予後と関係する。要するに放射線治療例,高濃度酸素投与例は治療抵抗性がある。

③個体の因子としては, 患者の年齢, 性別, 基礎疾患や合併症の有無, 呼吸機能, 活動度や全身状態, 治療歴がある。これらが反応性を左右する。

３) 薬剤性肺障害 (薬剤性間質性肺炎・急性肺損傷を含む) の重症度分類

薬剤性肺障害の重症度は動脈血酸素分圧* (PaO2) の程度によって決まる (表 5－1)。軽症はPaO2が80Torr以上で,中等症は60-80Torrで,重症は60Torr未満となっている。いちいち動脈血を採血できない場合は,パルスオキシメーター**(動脈血酸素飽和度:SpO2)で代用する。表 5－2 より PaO2：80Torr は SPO2：95%に相当する。

＊動脈血酸素飽和度（Sp02）動脈血酸素分圧（Pa02）は,肺における血液酸素化能力の指標で,Pa02 の低下は呼吸器系の異常すなわち呼吸不全を示す。

＊＊パルスオキシメーターは,皮膚の表面から動脈血液の酸素飽和度（Sp02）を測定するためのモニター機器として,1974 年に日本で開発された。それまでは,動脈血を採血して酸素分圧を測定しなければならなかったので,これにより患者の負担は少なくなり,医療者も簡単に測定できるので,急速に普及した。

	PaO_2	治療*
軽症	≧80Torr	被疑薬の中止
中等症	60Torr≦,＜80Torr	ステロイド継続治療
重症	＜60Torr (PaO_2/FIO_2＜300Torr)	パルス療法＋ステロイド継続治療

*注　治療の対応は概略を示したもので，被疑薬の中止やステロイドに速やかに反応するときは，治療も軽減する．

表 5―1　薬剤性間質性肺炎・急性肺損傷の重症度分類

SpO_2（%）	75	85	88	90	93	95	98
PaO_2(Torr)	40	50	55	60	70	80	104

（体温37℃、Pco2　40 Torr, pH7.40およびHb15 g/dL）

表 5―2　SP02 と Pa02 の関係

４）薬剤性肺障害中等症・重症の治療指針

まずは疑わしき薬剤を中止する。酸素飽和度（SP02）95%以上の軽症例では,しばらく経過を観察する。症状改善が得られないか,悪化するようなら,中等症では prednisolone（PSL）換算で 0.5－1.0 mg/kg/ 日を原因薬剤，重症度を考慮して投与する。開始量を 2－4 週間投与した後漸減する。重症例では methylprednisolone 500－1,000 mg/ 日を 3 日間投与するパルス療法を行い，PSL 換算で 0.5－1.0 mg/kg/ 日で継続し，漸減する。肺障害と低酸素血症の改善がすみやかに得られれば 1－2 ヶ月間で終了する。

９．医薬品副作用被害救済制度[4)]

1979 年 10 月，サリドマイド事件やスモン事件をきっかけとして「医薬品副作用被害救済基金法」が制定され，「医薬品副作用被害救済基金」が設立され，翌 1980 年 5 月から実際の業務が開始された。2004 年 4 月には,新たに生物に由来する原料や材料を使って作られた医薬品と医療機器などの生物由来製品による感染等の健康被害について救済する「生物由来製品感染等被害救済制度」が創設された。現在は救済制度の実務

は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）が行っている。ホームページはhttps://www.pmda.go.jp/index.htmlでアクセスできる。

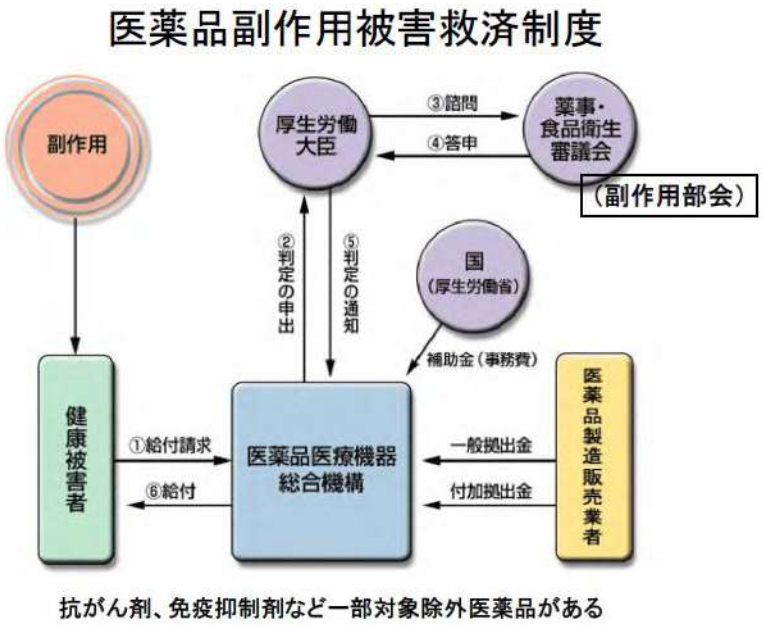

図５　医薬品副作用被害救済制度のフローチャート[4)]

参考文献

１．日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き　日本呼吸学会　2013年６月
２．服部登　薬剤性肺障害をどう診るべきか　日内会誌107:1961-1966,2018.
３．金澤 實　日内会誌 96：1156-1162,2007.
４．独立行政法人　医薬品医療機器総合機構　ホームページ

ジェネリック医薬品の危機

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

１．ジェネリック医薬品とは

先発医薬品（新薬）の特許が切れて独占的販売期間の終了後に発売される,先発医薬品と同じ有効成分で効能・効果,用法・用量が原則として同一とされる医薬品の事。先発医薬品に比べて低価格な医薬品である。

２．ジェネリック医薬品の歴史

昭和 36 年国民皆保険制度が開始し,同一成分の医薬品には同一薬価基準が設定された。昭和 53 年には薬価収載方式が改正され,従来同一成分,同一規格であれば,銘柄が異なっても同じ薬価が設定された。平成 3 年薬価の改定に加重平均値一定価格幅方式（リーズナブル方式)が採用された。これは薬価調査から全包装取引価格の加重平均に,現行薬価の一定価格幅（R 幅）を加えた価格を薬価基準とする方法である。したがってR 幅を下げることにより薬価は下がり続けることになる。

平成 10 年にはR 幅は 15%から 5%へ下げられた。平成 12 年からはR 幅に変わって薬価流通の為の調整幅を設定し,2%とした。実質 R 幅が 2%となったのである。平成 14 年には,GE ルール（先発医薬品の最低薬価ランクに対して,2.5 分の 1 以下の低薬価医薬品に対して 2.5 分の 1 薬価を下げとめる価格設定の事）が廃止され,先発医薬品の最高薬価ランクに対して 20/100 以下のグループの医薬品は取引価格の加重平均値で薬価設定し,一般名（ジェネリック）収載する新しいルールが導入された。このため平成 14 年に薬価が大幅に引き下げられた。しかし,ジェネリック医薬品普及の観点からジェネリック医薬品を処方した場合に,処方箋料に 2 点の加算が認められた。

３．ジェネリック医薬品の実績

まず医療費,薬剤費の変遷を見てみると,図 1 の様である。平成 5 年から平成 27 年までの間に医療費は 24 兆円から 42.4 兆円に右肩上がりに上昇している。薬剤費は 6.9 兆円から 9.0 兆円へ微増である。薬剤費比率は平成 5 年約 36％であったが平成 7 年から急激に低下し,平成 11 年には約 20%となり,その後ほぼ 20％から 22%を維持している。これはジェネリックへの移行強化や R 幅を下げることによる薬価の引き下げが寄与している。

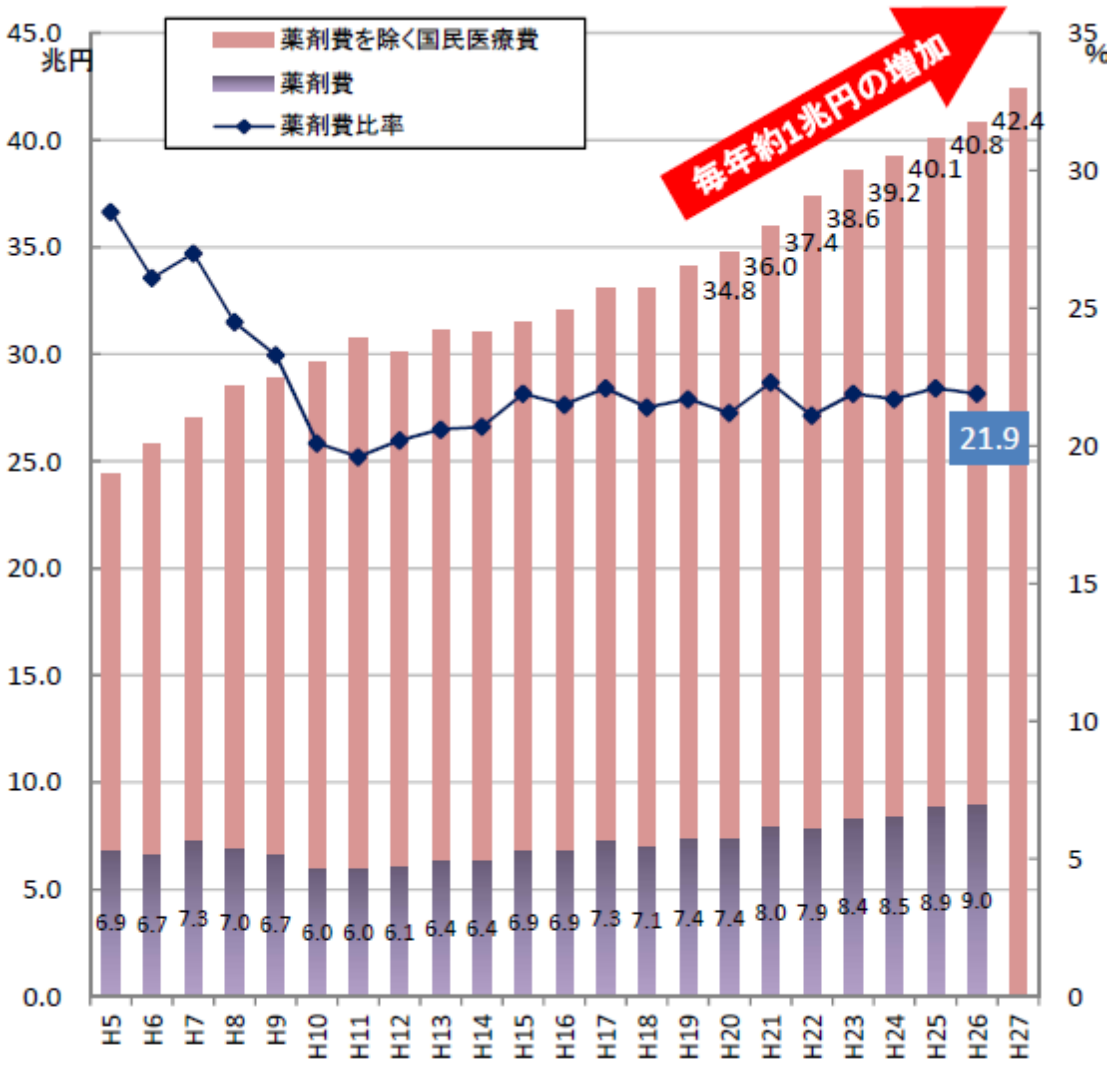

図 1　医療費, 薬剤費の変遷

平成 27 年現在では, 特許期間中の先発医薬品 2.7 兆円(29%), 後発品のない先発品 1.7 兆円(19%), 後発品のある先発品 2.8 兆円(30%), 後発品 1.3 兆円(14%), 昭和 42 年以前の収載品 0.7 兆円(7.6%)となっている。後発医薬品の使用状況は図 2 のようになっている。平成 17 年 32.5%, 平成 23 年 39.9%, 平成 29 年 65.8%となっている。

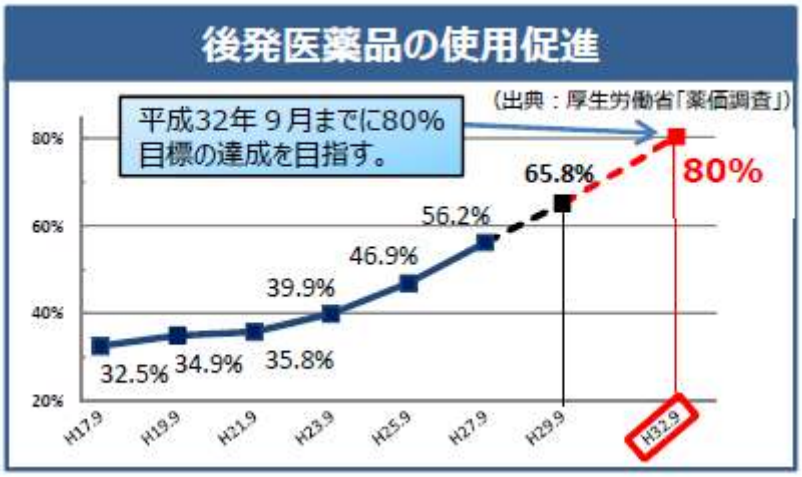

図２　後発医薬品の使用割合の変遷

欧米先進国のジェネリック医薬品のシェアはどうなっているのであろうか。2009 年（平成 12 年）では，アメリカ 72.0%，カナダ 66.0%，イギリス 65.0%，ドイツ 63.0%，フランス 44.0%，スペイン 37.0%，イタリア 36.0%で，日本は 20.3%となっていた。その後は日本も図 2 のようにシェアは上昇し欧米先進国に追いついた。

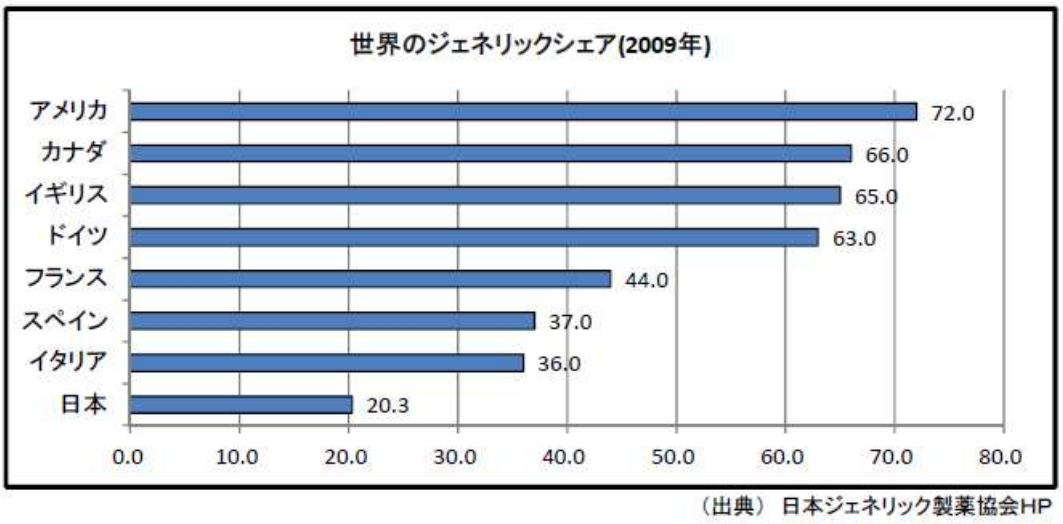

図３　世界のジェネリック医薬品のシェア（2009 年）

ジェネリック医薬品のシェアを上昇させるためにはどのような施策を実施したのであろうか。平成 25 年に厚労省が作成した後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップというのがある。これによると，１）安定供給，２）品質に対する信頼性の確保，３）情報提供の方策，４）使用促進に関わる環境整備，５）医療保険制度上の事項が挙げられている。

具体策として，１）安定供給・品質の信頼性確保については，安定供給に支障を生じた

事例について,メーカーに対して,原因究明と再発防止の改善を指導· 業界団体・メーカーにおいて安定供給のためマニュアル等の推進をするよう通知において指導,

２）品質の信頼性確保については,国立医薬品食品衛生研究所に設置した「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を司令塔として品質検査の実施や情報発信· 医療関係者を対象としてセミナー開催・工場見学・情報発信を積極的に実施,

３）医療関係者への情報提供として,厚生労働省において後発医薬品の品質に関する情報を掲載した「後発医薬品品質情報」を年２回発行· 各都道府県において,後発医薬品使用促進協議会と保険者協議会が,連携をしながら,情報共有や医療機関等への働きかけ等を実施· 地域の中核的な病院等において汎用後発医薬品リストを作成して,地域の医療機関に情報提供を実施,

４）環境整備として,政府広報の活用やポスター・リーフレット等による普及啓発の推進· 医療保険の保険者において後発医薬品を利用した場合の負担額の違いについて被保険者へ知らせるための通知を発出· 保険者毎の後発医薬品の使用割合を公表（2018年度実績より）· 後発医薬品の使用促進が進んでいない都道府県から重点地域を指定し,問題点の調査・分析,モデル事業を実施· 第３期医療費適正化計画（2018～2023 年度）に基づき,各都道府県において使用促進の取組を実施,

５）診療報酬上の評価として,医療機関に対しては, 医療機関における後発医薬品使用体制加算,外来後発医薬品使用体制加算の要件の厳格化（後発医薬品の使用割合の引上げ）,一般名処方加算の評価の引上げ,薬局に対しては,薬局における後発医薬品調剤体制加算の要件を厳格化（後発医薬品の調剤割合の引上げ）, 後発医薬品の使用割合が著しく低い薬局の減算規定を創設,

６）薬価改定・算定に対しては,新規収載される後発医薬品の薬価について,先発品の５割を原則（10 品目を超える内用薬は４割）とする,上市から 12 年が経過した後発医薬品について原則として１価格帯とする。

さらに踏み込んだ具体策として,①後発医薬品安心使用促進事業· 各都道府県において,医療関係者等を構成員とする後発医薬品の使用促進のための協議会を設置· 国民・医療関係者が安心して後発医薬品を使用できるよう,地域の実情に応じた使用促進を実施,②重点地域使用促進強化事業（H30～）· 後発医薬品の使用が進んでいない都道府県を重点地域として選定し,各地域で対応すべき課題を調査分析· その結果を踏まえ,各地域の課題解決に向けた事業を実施,③後発医薬品啓発事業· 後発医薬品の推の意義や品質についての効果的な情報提供を行うため,啓発資材の作成などを実施することとなっている。

このようにして厚労省主導によるジェネリック医薬品使用推進事業がなされ,当初の目標であるジェネリック医薬品の数量シェアが目標の 80%に近づきつつあるのである。めでたし,めでたしである。しかしそこに油断があったのである。

４．小林化工,日医工の問題

１）小林化工の問題

福井県あわら市の製薬会社「小林化工」が製造した爪白癬の治療薬イトリコナゾールに睡眠導入剤リルマザホンが混入していたことが発覚した。意識障害などの健康被害は150件を超え,飲んだ70代女性と80代男性が死亡し,さらに服用者が車を運転中に意識を失う交通事故も20件以上起きたため,厚生労働省と福井県,それに医薬品を承認審査する医薬品医療機器総合機構（PMDA）が令和2年12月21日,医薬品医療機器法に基づいて小林化工を立ち入り調査した。

目減りした原料を追加する作業で,担当者が成分の入った容器を取り違えたというが,厚労省が認めた製造の手順やダブルチェック,品質検査がことごとく無視されていた。小林化工は毎年のように自主回収を繰り返している。読売新聞によれば,小林化工による薬の自主回収は,この4年間で5件あり,昨年（令和2年）10月には,胃潰瘍などの治療薬に発がん性物質が含まれていたことが判明した。今回と同様,厚労省の定めた3段階の危険度で,最も重大なケースに該当しているという。同社説では,「医薬品の自主回収は近年,増加傾向にある。薬への信頼が損なわれることがないよう,新薬を扱う製薬会社も含めて,製造工程や検査体制を改めて点検し,安全の確保に努めることが大切だ」と言っている。改善命令にもきちんと従わずミスを繰り返しているのであり,死者も出ており,厳しく刑事事件として扱う事例である。

2）日医工の問題

ジェネリック医薬品大手で近年急成長している日医工（富山市）が,富山県の無通告調査により国が承認しない手順で医薬品を製造,出荷するなど品質管理体制に問題が発覚し,県は令和3年3月3日,医薬品医療機器法に基づき富山第一工場（同県滑川市）の製造業務について32日間,本社の製造販売業務について24日間の業務停止を出した。2011年ごろから,出荷試験で不合格となった際,錠剤を取り換えて試験をやり直したり,錠剤を砕いて再加工したりして出荷するなど,工場長の指示により国から承認を受けていない手順で作業したという。昨年2月,県などが無通告立ち入り調査をして発覚。同社は高血圧や糖尿病の治療薬など75品目を自主回収した。健康被害は確認されていないという。

５．厚労省の対応

令和3年3月の時点で,日医工の問題が発覚してからの厚労省のホームページを見てもジェネリック医薬品に対する対応については出ていない。処分は県レベルで行うようである。さんざんジェネリック医薬品の普及の推進をしておきながら,品質管理という致命的な制度上の欠陥が発覚しても厚労省として具体的な対応策が示されていないのは納得がいかない。厚労省の施策として前述のように,「質の信頼性確保については,国立医薬品食品衛生研究所に設置した「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を司令塔として品質検査の実施や情報発信・医療関係者を対象としてセミナー開催・工場見学・情

報発信を積極的にする」としてきたが,この程度では小林化工の誤って睡眠薬を混ぜてしまったというミスを防ぐことは難しい。繰り返し不正を行っている製薬会社に対して短期間の業務停止では甘すぎるように思える。昨今の医療機関の不正請求に対する処分は最近非常に厳しくなってきて,数十万円程度の不正請求でも医療機関の取り消し処分となっている。不正請求は許されないが,死亡者が発生している様な重大違反でも短期間の業務停止では処分が甘すぎる。

今回の小林化工の違反は,ジェネリック医薬品に対する信頼性を根底から壊した点で極めて悪質である。医師が処方する医薬品に対してまさか劇薬が含まれていたなんて全く予想もしてない事態である。ジェネリック医薬品をかなり強引に推進してきた厚労省の責任者は責任を取るべきと思う。もし責任を取れないならば,ジェネリック医薬品製薬会社に対して,県レベルで無通告立ち入り検査を早急に実施するよう指導し,その結果を国民に対して公表すべきである。

６．今後の課題

さて,かなり厳しい指摘を行ったが今後の問題点を考えてみたい。確かに医療費は増加の一途だし,薬剤費もこれだけ抑えて込んでも微増をしている。高齢化社会になって,高齢者が増加して医療費,薬剤費が増加するのは当然である。本来なら日本の GDP を増やせば解決できるかもしれないが,平成に入ってデフレが続き GDP の成長もなく,国民一人当たりの所得も増えていない状況では,医療費,薬剤費を抑え込まざるを得ないのは理解できる。高齢者が急増しているから,介護費用の増加も止めようがない。

お知らせ

令和３年４月１日

令和２年度も終わり令和３年度となりました。桜の開花もあっという間に過ぎてしまいました。新型コロナウイルスは新型株が流行の兆しを示しており，第４波の流行も大変心配なところです。なかなか外出ができず困っている方も多いいかと思います。

さて，今回「国際生活習慣病フォーラムレビユー」の第２号が出来上がりました。年間３−４回の発行を考えております。

国際生活習慣病フォーラムのホームページの充実の一環として，日常診療で発信したい内容のコンテンツを作成し，動画としてアップしてあります。また，ユーチューブにもアップしましたので，トライしてみてください。

今後もなるべくホットな医学・医療・介護等の話題をわかりやすくかつやや高度な内容でコンテンツを増やしていきます。

尚，人事は令和３−４年度もいままでとおり継続します。

理事長：林滋，理事：長谷川慶華，前場良太，監事：渡邊範史

参与：吉田泰行，友安浩，永田篤史，笠巻祐二，佐藤隆夫，高岩伸好

会員の皆様におかれましてはどうか宜しくお願いします。

理事長　　林　滋

特定非営利活動法人　国際生活習慣病フォーラム
法人番号：０１３３－０５－００１１９０
事務所：東京都板橋区小茂根４－２８－１４
（事務局：林クリニック：ＴＥＬ０３－３９５６－２０９０）
理事長：林滋
理事：前場良太、長谷川慶華
監事：渡邊範史
（令和３年４月１日現在）