

薬のチェック

No. 81

Vol. 19

Jan. 2019

2019年1月号 (No81) の記事要旨と参考文献

参考文献はアクセスが容易になるように、できる限りネットへのリンクをつけたものにしてあります (特にPubMed アブストラクトへリンクできるように)

高尿酸血症・痛風治療ガイドライン

無症状の高尿酸血症は薬物療法の対象にすべきでない、非薬物療法の徹底を

偽膜性腸炎用剤 フィダキソマイシン

安全・有効だが、軽々しく使わない

CONTENTS

Editorial

科学不正の放置を懸念する - デイオバン判決 3

New Products

偽膜性腸炎用剤 フィダキソマイシン 4
安全・有効だが、軽々しく使わない

慢性便秘症用緩下剤 エロピキシバット 6
判定保留、長期使用は避けるのが無難

害 反 応

血糖降下剤 SGLT-2 阻害剤による重篤な感染症 9

抗菌剤スルファジアジン銀クリーム 10

総 説

治療ガイドライン批判シリーズ (7)
高尿酸血症・痛風治療ガイドライン 12
無症状の高尿酸血症は薬物療法の対象にすべきでない、
非薬物療法の徹底を

連 載

薬剤師国家試験に挑戦しよう (問題) 8

コーヒー無礼区 11

医学研究の方法、基本の「き」 16
⑤バイアスと時間軸

医薬品危険性情報あれこれ 18

患者用くすりの説明書 緩下剤エロピキシバット 19

みんなのやさしい生命倫理 81 「生老病死」(51) 20

薬剤師国家試験に挑戦しよう (正解と解説) 23

Others

FORUM 医師は独自の治療をしてはいけないのか? 22

疑義照会を拒む医師への対応は? 23

次号予告/編集後記 24

表紙のことは: 冬空の下、白木蓮のつぼみが光を浴びて、春への期待いっぱい膨らんでいました。

編集部 から

2代目編集長の本元康介（きもとやすすけ）です。初代編集長浜さんのちょうど10歳年下で、専門は泌尿器科です。これまでも、本誌20号の特集「前立腺がん」や54号の特集「排尿のトラブルとくすり」等で中心的な役割を果たしてきました。また、日本では前立腺がんのPSA検診に反対している、数少ない泌尿器科医です。編集長となり、本誌全体に目を配らないといけなくなり、重い責任に身が引き締ります。

出版不況が叫ばれて、長くなります。浜さんの著書「ひとめでわかる 飲んではいけない薬大事典」などの出版社週刊金曜日も広告収入に頼らない雑誌作りをしていますが、部数低下で存亡の危機にあるようです。他人事ではありません。「薬のチェック」誌の購読者数も頭打ちです。80号のEditorialに記したように、製薬関連産業との利益相反が全くない執筆者と編集委員とで作成している本誌の情報は、利益相反を有し、しかもそれを開示していない専門家による情報が溢れるなか、貴重な情報です。読者のみなさま、同僚、友人に本誌の購読を勧めてください。

今号の総説「治療ガイドライン批判シリーズ」は痛風・高尿酸症です。浜さん自身が高尿酸症で痛風発作の経験もあり、それを生かした貴重な総説です。

なお、本年度からサブタイトル The Informed Prescriber をはずし、誌名を「薬のチェック」としました。本誌の購読を勧めたい友人や知人がおありの読者は事務局までご一報ください（E-mail:npojip@mbr.nifty.com または fax:06-6771-6347）。お試し版としてバックナンバーを贈呈いたします。

2019年がみなさまにとってよい年になることを祈念いたします。

P3 Free http://www.npojip.org/chk_tip/81-Editorial.pdf

薬のチェック Editorial

科学不正の放置を懸念するーディオバン判決

New Products

偽膜性腸炎用剤 **フィダキソマイシン** (商品名ダフクリア) 安全・有効だが、軽々しく使わない

中西剛明／浜 六郎

まとめ

- フィダキソマイシンは、クロストリジウム・ディフィシル菌（以下C. ディフィシル）に選択的抗菌活性を持つマクロライド系抗生物質で、偽膜性腸炎などC. ディフィシルによる感染性腸炎に使用されます。
- 従来の第一選択薬剤メトロニダゾールよりもC. ディフィシルにより選択的ですし、ほとんど全身吸収がないため、メトロニダゾールのような中枢神経毒性がありません。重症例への第一選択薬剤であるバンコマイシン内服剤と比較した国内外のランダム化比較試験（RCT）を総合解析して10人に1人多く治癒維持できていました。
- 欧米で2011年から使用されており、これまでに重篤な害反応の報告はほとんどなく安全性でも優れています。再発例や難治例には第一選択といえます。
- ただし、多用されると耐性の出現が懸念されるので、軽症例にはメトロニダゾールが第一選択、重症例にはバンコマイシンが第一選択であることに変わりありません。

結論：再発例や難治例には、第一選択の薬剤といえる

キーワード：フィダキソマイシン、偽膜性腸炎、クロストリジウム・ディフィシル、バンコマイシン、メトロニダゾール、耐性菌

参考文献

- 1)薬のチェックTIP 2015 : 15(57) : 12-13
- 2)薬のチェックTIP 2015 : 15(58) : 37-39
- 3)Al-Jashaami LS et al. Management of Clostridium difficile Infection. Gastroenterol Hepatol. 2016;12(10):609-616. PMID:27917075
- 4)薬のチェックTIP 2015: 15 (58): 40-41
- 5)フィダキソマイシン審査報告書、申請資料概要、添付文書
- 6)米国食品医薬品庁FDA : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201699s0001b1.pdf
- 7)欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4125/smpc>
- 8) Cattoir Vet al Fidaxomicine, un nouveau traitement pour les infections à Clostridium difficile 2006.4.16
<http://www.em-consulte.com/article/800011/fidaxomicine-un-nouveau-traitement-pour-les-infect> 2018.7.23アクセス
- 9) Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis. 2014;59(3):345-354.
- 10) Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis. 2007;45(3):302-307. PMID:17599306
- 11)厚生労働省重要事例情報一分析集第5回報告分：事例396
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/i-anzen/1/syukei5/8.htm>

慢性便秘症用緩下剤 エロビキシバット (商品名グーフイス) 判定保留、長期使用は避けるのが無難

谷田憲俊／浜 六郎

まとめ

- 2018年、日本で慢性便秘症を適応に認可された緩下剤です。
- 回腸末端からの胆汁酸の再吸収を阻害して、大腸内の胆汁酸を増やします。胆汁酸は大腸粘膜に働いて、水・電解質を分泌させて硬い便を軟らかくし、大腸の動きを活発にして排便を促します。
- 服用開始から24時間以内に自発排便が2人中1人に、適度の硬さの排便は4人に1人得られます。従来の便秘用薬剤との直接比較はありませんが、従来の薬剤と効果にあまり差はありません。また、薬価は非常に高い。
- 長期使用により胆汁酸吸収不良症候群発症の懸念があり、胆汁酸の刺激による大腸がんも否定できません。

結論：判定保留

従来の薬剤よりも有用との証拠はない。長期服用は避けたほうが無難

キーワード：慢性便秘症、エロビキシバット、グーフイス、胆汁酸、胆汁酸腸肝循環、胆汁酸吸収不良症候群

参考文献

- 1) 厚生労働省、平成28年国民生活基礎調査の概況
- 2) オーストラリア治療ガイドライン委員会著、消化器疾患治療ガイドライン(翻訳)、医薬ビジランスセンター発行、1999年
- 3) 薬のチェックTIP編集委員会、ルビプロストン(商品名：アミティーザ)：使用不可 害が大きすぎる、薬のチェックTIP、2015(59)：55-57。
- 4) 浜六郎、中西剛明、便秘用薬剤リナクロチド(商品名リンゼス)：緩下作用はあるが大腸菌の細菌毒素由来のもの：無用、薬のチェックTIP、2017(71)：62-63。(Prescrire International 23(155)：285-7要約の翻訳に本誌解説)
- 5) グーフイス錠、インタビューフォーム。
- 6) グーフイス錠申請資料概要、グーフイス錠審査報告書
- 7) Acosta A et al. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. Therap Adv Gastroenterol 2014 Jul;7(4):167-75. PMID:25057297
- 8) Taniguchi S et al. Elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, induces giant migrating contractions during natural defecation in conscious dogs. Neurogastroenterol Motil 2018 Dec;30(12):e13448. PMID:30129138
- 9) Tong, J. et al. Association between fecal bile acids and colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. Yonsei Med J 49: 792-803. PMID: 18972600

P9

害反応

血糖降下剤 SGLT-2 阻害剤による重篤な感染症 致死率の高いフルニエ壊疽が女性にも

薬のチェック編集委員会

フルニエ壊疽は、1883年にフランス人医師フルニエが男性患者の急激に重篤な転帰をとる外陰部の感染性壊疽として報告したのが最初です。現在では、外陰部に発生する壊死性筋膜炎とされています。フルニエ壊疽(壊死性筋膜炎)に関しては・・・

参考文献

- 1) 野田昌宏ほか フルニエ壊疽の重症度評価法と治療法に関する検討 日本腹部救急医学会雑誌 2014;34:1107-1112
- 2) FDA, FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm>
- 3) 薬のチェックTIP編集委員会、SGLT-2阻害剤：薬剤に値しない欠陥物質 薬のチェックTIP：2015；Vol.15No.57：3-7
- 4) 小川理ほか SGLT-2 阻害剤服用に関連しバルトリン腺膿瘍からフルニエ壊疽へと重症な転機を辿った一例 日本産婦人科感染症学会学術講演会プログラム・抄録集 35回 p58 2018年

P10

害反応

抗菌剤スルファジアジン銀クリーム 害が益を上回り、有用性の根拠もない

Prescrire International 2018 Vol.27 No.196 p212 より翻訳、本誌補足

プレスクリル誌まとめ

- 抗菌剤スルファジアジン銀（日本での商品名ゲーベンクリーム1%）は、有効性が実証されておらず、害が益を上回るため、フランス医薬品・保健製品安全庁（French National Agency for Medicines and Health Products Safety, 仏語略称 ANSM）は同剤の適応をⅡ度以上の熱傷に限定すべきとした。しかし、この用法での有用性の裏付けもない。
- フランスでは、スルファジアジン銀は1970年からクリーム剤で販売されており（日本での販売開始は1982年）、感染した創部や熱傷部、「一次細菌感染症を起こした皮膚や二次感染に脆弱性のある皮膚」に対する消毒剤として使用されている [1]（本誌編集部註）。

本誌編集部註：日本での適応症は「外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染」である。

キーワード：創傷、熱傷、抗菌剤、スルファジアジン銀、ゲーベンクリーム、サルファ剤、ステープンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、血球減少（白血球減少、好中球減少、無顆粒球症）、腎不全

プレスクリル誌の参考文献

- 1) ANSM "RCP-Flammazine" 3 October 2016 + "RCP-Flammacerium" 3 October 2016 : 9 pages.
- 2) Prescrire Redaction "Brulures cutanees sans gravite d'origine thermique" Rev Prescrire 2011 ; 31(328): 116-123.
- 3) Prescrire Redaction "Antibiotiques locaux(suite): retraits et restrictions bienvenus dans les infections cutanees" Rev Prescrire 2009 ; 29(305): 181-182.
- 4) Prescrire Redaction "Troubles neurologiques apres applications de sulfadiazine argentine" Rev Prescrire 1000 ; 19(192): 125.
- 5) ANSM "Retour sur la séance du 19 decembre 2017 de la Commission de suivi du rapport entre les benefices et les risques des produits de sante" 9 January 2018: 5 pages.
- 6) "Cerous nitrate". In:"Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London.
www.medicinescomplete.com accessed 24 February 2018 : 45 pages.

本誌編集部補足の参考

- ・ 夏井睦医師（形成外科医）のウェブサイト：新しい創傷治療 <http://www.wound-treatment.jp/>
http://www.wound-treatment.jp/title_kiso.htm
<http://www.wound-treatment.jp/next/case/hikari/case/2925/index.htm>
<http://www.wound-treatment.jp/next/case/hikari/tiryu-0.htm> など



だれか、教えて！

ハウスダストアレルギーは30年以上前に判明した。状況によっては咳喘息を引き起こして吸入が必要になる。丁寧な拭き掃除と寝具のドライクリーニングでかなり対処できるようになった。

金属アレルギーは十数年前にわかった。歯の金属の被せ物をセラミックに変えて違和感と皮膚の異常は消失した。

静電気を半端なく溜めこみやすい体質でもある。ピリッという感覚は常日頃から経験していたが、数年前の飛行機内での出来事。各自の席で映画などを見ることができるが、私の席の画面が映らない。客室乗務員

P12～15

総説

2019年の年間テーマ：治療ガイドライン批判シリーズ（7）

高尿酸血症・痛風治療ガイドライン

無症状の高尿酸血症は薬物療法の対象にすべきでない、非薬物療法の徹底を

薬のチェック編集委員会

まとめ

- 痛風は、尿酸が手足の関節に結晶を作ることで発作的に生じる激痛を伴う急性炎症です。
- 尿酸の原料プリン体が多くでき、尿酸の排泄量が増えなければ、高尿酸血症となります。
- 血中尿酸値を下げるには、①プリン体を減らし、②出る尿酸を増やす非薬物療法をまず行います。
- 非薬物療法で限界があれば、まず重曹などアルカリ剤を服用して尿のアルカリ化（PH上昇）を図ります。
- 尿酸を下げる薬剤には、2種類あります。尿酸の生成を抑制する薬剤（アロプリノール、フェブキソスタット）と、尿酸の排泄を促進する薬剤（ベンズプロマロン、プロベネシド）です。
- 米国内科学会（ACP）のガイドラインでは、痛風発作を起こしたことがない高尿酸血症（無症候性高尿酸血症）の場合だけでなく、痛風発作が頻繁に起こらない場合にも尿酸低下剤は使用しないよう強く推奨しています。尿酸降下剤で治療効果が期待できる症状は痛風関節炎と腎結石のみであり、腎機能悪化の防止など、他の病態に関しては根拠が乏しいからです。
- 尿酸値 9.0mg/dL 以上の無症候性高尿酸血症の治療に尿酸低下剤を薦める日本の「高尿酸血症・痛風ガイドライン」は再考を要します。本誌はまず、徹底的な非薬物療法を薦めます。

キーワード：高尿酸血症、高尿酸症、非薬物療法、プリン体、尿酸、尿アルカリ化、尿酸生成抑制剤、アロプリノール、フェブキソスタット、尿酸排泄剤、ベンズプロマロン、プロベネシド、アルコール、果糖

参考文献

- 1) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 2010（同追補版2012）
- 2) Li X et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ*. 2017; 7;357:j2376. PMID:28592419

- 3) Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Is there anything good in uric acid? QJM 2011;104:1015-24. PMID:21908382
- 4) 櫻井裕之、尿酸は善玉か悪玉か、Gout and Nucleic Acid Metabolism. 2017;41(2): 233.
- 5) 箱田雅之、富田眞佐子、高尿酸血症頻度の年齢差の原因—診療報酬明細書（レセプト）データベースを利用した解析、Gout and Nucleic Acid Metabolism 2013 : 37(2) : 111-116
- 6) Brunton LB et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed McGraw-Hill, 2011
- 7) Qaseem A et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017; 166 (1) :58-68. PMID:27802508
- 8) Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. J Adv Res. 2017 Sep;8 (5) :555-560. PMID:28748122
- 9) Zeng XX, Tang Y, Hu K, Zhou X, Wang J, Zhu L, Liu J, Xu J. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. Medicine (Baltimore). 2018 Mar;97(13):e0161. PMID:29595642
- 10) 薬のチェック TIP 編集委員会、フェブキシソスタット、薬のチェック TIP : 2015 : 15(61) : 109-113
- 11) 薬のチェック TIP 編集委員会、尿酸降下剤フェブキシソスタット：使ってはいけない、薬のチェック TIP : 2018 : 18(79) : 114-115

P15

高尿酸血症と高尿酸症について

浜六郎の「痛風性関節炎」体験記

P16～17

連載

バイアスと時間軸

医学研究の方法
基本の「き」5

薬のチェック編集委員会

前回は、仮説の設定から論文執筆・出版までを示しながら、結果を誤らせるバイアス（偏り）がどの段階で入るかを考えました。今回は、バイアスの種類と、そのバイアスが時間軸のどこで入るのか、選択バイアスと情報バイアスを中心に考えます。交絡バイアスの具体例については次回に述べます。

キーワード: 因果関係、バイアス、選択バイアス、情報バイアス、交絡バイアス、コホート研究、症例-対照研究、行為バイアス、検出バイアス、思い出しバイアス

参考文献

- 1) Rothman ら、Modern Epidemiology、2008

P18

薬

危険性情報

あれこれ

国立医薬品食品衛生研究所（日本）が発行する「医薬品安全性情報（海外規制機関）」から紹介（趣旨を損なわない程度に原文の表現を一部変更）。コメント・注釈は本誌。

【豪規制当局 TGA】SGLT-2 阻害剤:ケトアシドーシス

【WHO】抗がん剤ベムラフェニブ（ゼルボラフ）：心不全リスク

【米 FDA】フルオロキノロン剤:低血糖症と精神症状

【WHO】ロスバスタチン（クレストール）とチガグレロル（プリリント）：併用で横紋筋融解症リスク

患者用くすりの説明書

緩下剤

本誌の評価：判定保留 (有用性はあるとされるが長期服用に懸念)

効能効果：慢性便秘症用緩下剤

一般名 (商品名)：エロピキシバット (ゲーフィス)

服用：成人には10mg (5mg錠×2)を1日1回食前に服用。症状により適宜増減。最高用量は1日15mg

価格：1日常用量 (5mg錠2錠) 211.6円

製造販売元：EAファーマ株式会社 (製造販売)、持田製薬 (販売)、エーザイ株式会社 (プロモーション提携)

※本剤に関する詳しい評価は6頁参照。

P20-21

みんなのやさしい

生命倫理

81

生老病死 (51)

谷田憲俊

前回は今日的话题として、アメリカのトランプ大統領の不道徳性・非倫理性を生命倫理の諸原則から考えました。今回は、その後日談から始めます。

ホワイトハウス高官がトランプ大統領を忌避
 生殖補助医療から出生に至る過程の生命倫理
 着床前診断の技術的課題
 着床前診断の生命倫理的課題
 日本の着床前診断
 「救助弟妹」の生命倫理
 おわりに

P22-24

Q

医師は独自の治療をしてはいけないのか？

本誌は「治療ガイドライン批判シリーズ」をテーマに取り上げて、各種ガイドラインを解説、批判しています。そこで、ガイドラインについての質問です。

以前から疑問に思っていたのですが、各々の医師は「治療ガイドライン」や「診断基準」を守らなくてはならないのでしょうか？ 守らなくてはならない規則が

A

規則はない、しかし…

医師が、医学関係の論文や資料、本誌などを読み、自らの経験をもとに、患者の同意や希望にそった良い医療を提供するために、学会ガイドラインとは異なる治療を提供することは可能です。ガイドライン通りにしなければいけないという法律や規則はありません。

Q 疑義照会を拒む医師への対応は？
私は今、療養型病院のいわゆる門前薬局で薬剤師として働いています。そこでの悩み相談ですが、薬剤のことで処方医に疑義照会することがストレスになっています。例えば、腎機能

A 必ず、変化があります、踏ん張りどころです！
もったい無い！ここが薬剤師の踏ん張りどころです。私は薬剤師歴20年目です。病院13年、その後、在宅医療をやっている調剤薬局や市販薬販売も併設している調剤薬局を経験してきました。現在は、小規模病院の薬剤師として働いています。

P8

薬剤師国家試験に挑戦しよう(問題)

P23

薬剤師国家試験に挑戦しよう(8頁)の正解と解説

P24



編集後記

★編集長が交代して初めての今号、いかがでしょうか？ 痛風・高尿酸血症ガイドライン批判は目からうろこの内容でした。尿細管で再吸収されていることが、人体に必須の物質である証拠だと思います★さて、先日、私の勤めている病院に高齢のご夫婦が入院してきました。夫は治療が必要な入院、妻は家に一人であるのが不安なのでという理由で入院してこられました★ところが、妻が「きつい、身体に力が入らない」と訴えます。お薬手帳を見ると、芍薬甘草湯を服用しています。カリウムを測ると、1.5のパニック値(正常域3.6-4.9)、心電図でも危険な不整脈が頻発していました。すぐに同薬を中止し、カリウムを補充し、10日後にはカリウムは正常域に達し、心電図も正常化しました★漫然と漢方薬を処方することの恐ろしさを目の当たりにしました。高橋暁正氏の「漢方薬は効かない」という名著があります。1993年発刊ですから、すでに四半世紀前の情報です。本誌でもそのうち漢方薬の特集をすべきかな、と考えさせられた事例でした★なお、諸事情により、2018年版の索引は次号に添付いたします。申し訳ありませんが、ご諒承ください。(き)