

[8] コレステロールの正常値は
 220~280 mg/d(リスクのない人)
 200~240 mg/d(虚血性心疾患既往者)

コレステロール値と総死亡率, 痛死亡率, 感染症罹患および死亡率などとの逆相関について, 低コレステロールが原因的要因に關与している可能性はかなり強いのではないかと考えられる。

しかも, スタチン剤を使用した方が, 介入を特別にしない疫学的追跡調査結果よりも影響が強いと考えられるので, コレステロール値の正常値を十分に再検討し, 感染症や癌, それによる死亡を増加することのないように, 真剣に検討を行うべきである。

また, そのような国レベルのきちんとしたガイドラインが出来あがるまでの間は, コレステロール値の正常値として, リスクのない人では 220~280 mg/dL とし, 220 以下には下げないように, 特別なリスクのない人では 280mg/dL 以下は低下の必要はない。

すでに虚血性心疾患の既往のある人でも, 200~240 までを正常値とし, 240 以下は積極的な低下の対象とはしないこと, 低下剤を使用するとしても, 200mg/dL

以下にはさげないようにすべきである。

参考文献

- 1) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」3: 27, 1988
- 2) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」6: 33, 1991
- 3) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」6: 86, 1991
- 4) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」10: 11, 1995
- 5) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」11: 28, 1996
- 6) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」14: 61, 1999
- 7) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」16: 23, 2001
- 8) NPOJIPP 薬のチェックは命のチェックNo2, 4-35, 42-43, 2001
- 9) NPOJIPP 薬のチェックは命のチェックNo3, 64-65, 2001
- 10) 浜 六郎, 薬の診察室, 朝日新聞, 6月30日, 7月14日, 7月21日, 7月38日, 8月4日
- 11) 報道,
- 12) Weberling-Rijnsburger AW et al *Lancet* 351: 1119-1123, 1997 (訂正記事 *Lancet* 351: 70, 1998)
- 13) Iribarren et al. *Epidemiol Infect* 121: 335-347, 1998
- 14) 日経メディカル2001年2月号, p22
- 15) Iribarren et al. *International J Epidemiol* 26: 1191-1213, 1997
- 16) Claxon AJ, Iribarren C et al. Association between serum total cholesterol and HIV infection in a high-risk cohort of young men. *J Acquired Immune Deficiency Syndrome and human Retrovirology* 17: 51-57, 1998
- 17) Song Y et al. Which cholesterol level is

related to the lowest mortality in a population with low mean cholesterol level: a 624 year follow-up study of 482, 472 Korean men. *Am J Epidemiol* 151: 739-747, 1998

- 18) 白崎昭一郎, 老健法検診と死亡との関係・高コレステロールと肥満はよくないか・日本医事新報, No 3831, p41-48, 1997
- 19) 入江ふじこ他, 日本公衛誌 48, 95-108, 2001
- 20) Trinchieri G, *Biology of Natural Killer Cells. Advances in Immunology Vol 47*. Dixon FJ ed Academic Press Inc 1989
- 21) 多田富雄監訳, 免疫学イラストレイテッド(原書第5版) 南江堂, 2000年
- 22) 谷口克, 宮坂昌之編集, 標準免疫学, 医学書院, 1997年
- 23) Katznelson S et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation-a pilot study. *Transplantation* 61: 1469-74, 1996
- 24) Katznelson S et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vivo. *J Heart Lung Transplant* 17: 335-40, 1998
- 25) Cutts JL et al. Role of Mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity. *J Cellular Physiology* 139: 550-557, 1989
- 26) Kurakata S et al. Effects of different inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological function in human lymphocytes in vitro. *Immunopharmacology* 34: 51-61, 1996
- 27) 万有製薬株式会社提供, 日経メディカル2001年2月号, p136

神経遮断剤による致死的不整脈と突然死

1. 薬剤による致死的不整脈と突然死

神経遮断剤, 抗不整脈剤, 制吐剤(腸管蠕動促進剤)¹⁻³⁾, 局所麻酔剤, 三環系抗うつ剤, 抗ヒスタミン剤⁴⁻⁸⁾, プロブコール, 生物物質(リンコサミン剤, マクロライド剤)などは, 心電図上, QT延長を起し, もともとQT延長傾向のある人に対してはその傾向を増大して, 致死的不整脈, すなわち, Torsades de pointes 型心室頻拍を起し, 突然死の原因となりうる¹⁾. その頻度に関しては, この病態が突然死である点も関係して正確な実態が把握されていないために, 報告例はそれほど多くはなく, 見過ごされ勝ちであるが, 十分に注意しておく必要のある害作用である。

2. 比較的軽度の害作用の少ない薬剤は致死的不整脈を起しやす

特に, 眠気の少ない抗ヒスタミン剤(テルフェナジン⁴⁻⁶⁾やアステミゾール⁷⁾等)や錐体外路症状が少ない制吐剤(ドンペリドン)¹⁾, 腸管蠕動促進剤(シサプリド)などでは, 軽度の害作用が少ないため, 用量が増量される傾向がある。このため, 血中濃度が上昇しやすく, そのために致死的な

不整脈が出現しやす。

テルフェナジンの代替薬剤として発売されたフェキソフェナジンや, シサプリドの代替薬剤とされているモサプリド等など, 比較的安全とされる代替薬剤でも, 催不整脈作用の可能性は否定できない。実際にQT延長や不整脈も報告されている⁷⁾。

最近導入されている新しい抗精神病剤(リスペリドンなど)では錐体外路症状が少ないことが特徴とされ, 近日中に発刊予定の向精神病薬ガイドライン⁸⁾でも従来型抗精神病剤に代わって第一選択薬剤とすべきとされている。しかし, この系統の薬剤の中には, 突然死が多く報告されたために中止となったもの⁹⁾もある。

リスペリドンやクエチアピンについては自殺目的等で過量服用した場合にQT延長を認めた^{10,11)}他, リスペリドンを常用量使用時でもQT延長(QTc間隔 0.480秒)を認め, 心停止して死亡した例¹²⁾も報告されるようになってきた。QT延長はin vitroでも認められている¹³⁾。

したがって, たとえば, 相互作用を起さず併用薬剤がある場合や, 敗血症等で心筋傷害を起している例, 心不全例, もとも

とのQT延長症候群の例などQT延長がや心不全など, 致死的不整脈の極めてハイリスクの患者では, その条件について細心の検討をする必要がある。

ハイリスク患者では, いくつか致死的不整脈が生じるか予測不可能であるため, できるかぎり不整脈を起し難い薬剤を使用しなければならない。また, 使用するときでも, 最小用量を慎重に使用し, 使用後はQTc 時間や不整脈についてきめ細かくモニターし, QTc 延長傾向や軽度の不整脈の出現を捕らえた段階で, 素早く対処するようにしなければならない。

3. QTc 時間の確実な正常上限値は 0.390秒; 抗精神病剤使用中では0.39~0.44秒は要注意, 0.44秒以上は危険

QTc 時間の正常値の範囲については多数の報告がなされ, 教科書にも種々に記載され, 極めて大きなばらつきがある。教科書的にも0.48秒以上のみを異常とする極端な教科書もあったが, おおむね, 0.39秒, 0.40秒, 0.41秒, 0.42秒, 0.43秒, 0.44秒をQTc 時間の正常上限値としている。これらは, 症例対照研究, コホート研究, 横断調査など種々の手法を用いて推定した結果からである。

QTc 時間の正常上限は何を目的とするかによって異なる。

(1)心疾患が現にあるか可能性のある患者に対して、不整脈を誘発する薬剤を処方する場合、少しでも異常(を起こす可能性)のある人を前もって知ることは重要である。

これが目的なら QTc時間の正常値は短めに設定して、注意深い観察をする。

(2)異常に対する治療法として、危険を伴う治療法を選択するかどうかを決定するには、確実な異常者だけを選ぶ必要がある。異常がない人に危険な治療を実施できないからである。この目的なら、0.480秒以上の確実な異常者だけを選ぶようにすれば目的を達することができる。要は目的によって異なるのである。

4. 心不全、心筋虚血所見、QTc 延長、感染症、敗血症、絶食など要注意

一ボーダーラインの所見も要注意：経過観察し、使用薬剤も細心の注意を—

その他、感染症などで心筋傷害の新たな所見、たとえばST-T異常(冠性T,ST低下, T 平低下など)のボーダーラインの所見があったりした場合には、時間を追って観察しなければならないし、そのような例に、上記のようなQTc 時間の延長ないし

は要注意所見があれば、抗精神病剤等はきわめて慎重に使用する必要がある。

5. 手術時や絶食状態は要注意

抗精神病剤を長期大量使用者が、外科手術を受けたあとと突然死する例が比較的多く報告されている。まだ十分にその発症機序が解明されたわけではないが、最も可能性の高い機序として、次の点を考慮しておく必要があると考えている。

抗精神病剤はほとんどすべてが脂溶性物質である。抗精神病剤の大量長期使用者は、しばしば肥満し、脂肪組織に大量に抗精神病剤を蓄積している。外科手術で、高カロリー輸液が実施されておらず、数日間輸液のみで糖液の補給がなければ、エネルギー源にするため、体脂肪が大量に分解これ、同時に脂肪中に蓄積していた抗精神病剤が血中に放出され、血中濃度が一気に高まるのが十分に考えられる。

手術後の感染症で心筋の傷害を来したり、心不全傾向が出現したような場合、また、さらに手術後の不穏状態に対して、抗精神病剤が注射されたような場合、さらに他薬剤併用による相互作用など、注意すべき事項は多いので、綿密な検討が必要である。

6. 安全な薬剤の使用のために

臨床医は、患者に現れた初期の異常をとらえて、それ以上悪化しないように常に十分な注意をしながら診療にあたらなければならない。

参考文献

- 1) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」1: 4-5, 1986
- 2) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」15: 59-62, 2000
- 3) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」15: 76-79, 2000
- 4) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」6: 49, 1991
- 5) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」10: 24, 1995
- 6) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」12: 23, 1997
- 7) Prescrire International. TIP「正しい治療と薬の情報」16: 19, 2001
- 8) 向精神薬ガイドライン, NPOJIP発行, 原著: Therapeutic Guideline"Psychotropic" Therapeutic Guideline Ltd (Australia) 2000
- 9) Pezawas L et al *Int Clin Psychopharmacol* 15: 207, 2000
- 10) Brown K et al *Ann Emerg Med* 22: 1908, 1993
- 11) Gajwani P et al *Psychosomatics* 41: 63, 2000
- 12) Ravin DS *Ann. Pharmacother* 31: 867, 1997
- 13) Drici MD, et al. *J Clin Psychopharmacol* 18: 477, 1998

ニコチン代替療法と妊娠

* Nicotine substitutes and pregnancy

** Prescrire Intern 10(54): 116-17, 2001.

禁煙補助剤ニコチンガム(ニコレット)については、以前本誌でも解説したことがあるが、新聞等の報道によれば、これまで医師の処方でも使えなかった本剤がOTC薬としての承認を取得し、まもなく町の薬局でも自由に買えることになったとのことである。新聞・雑誌などへの触れ込みでは、成功率40%という数字もあげられているが、実際の成否は本稿にも記されているように喫煙の程度や、アドバイスの有無でも大きく左右される。

店頭で販売する際にも正確な情報を提供してほしいものである。

妊娠中の喫煙の危険

妊娠中の喫煙は、子宮内胎児死亡、周産期死亡、重大な未熟産(<32週)、低体重児出生(<2500g)の危険を増加する¹⁻⁴⁾。口蓋裂などの先天奇形や知的発達遅延も症例対照研究から示唆されるが、交絡因子(たとえばアルコールなど他の毒物摂取)の可能性についても否定できてはいない⁵⁻⁹⁾。タバコに含まれる種々の物質(ニコチン、チオシアネート、一酸化炭素など)、それぞれの独立した影響についても知られていない^{2,3)}。

各国のニコチン代替療法の妊娠時の注意

フランスでは(1999年以來)、ニコチン

を主剤とした代替療法剤は、妊娠中は基本的には禁忌でなくなった^{10,11)}【註a】。

PDR(Physicians' Desk Reference)では、どうしても非薬剤療法ができず、母親に胎児に対して危険があると警告を与えたうえで、はじめて妊娠中のニコチン代替療法を実施できるとしている¹²⁾。イギリスのBNF(British National Formulary)¹³⁾では、禁忌とされている。

そこで、母親が、ニコチン代替剤を使用した場合の危険性について検討した。

臨床試験データは乏しい

ニコチンは胎盤関門を通過する^{14,15)}。動物では0.25-10mg/kg/日のニコチンは妊娠と胎児の成長を用量および期間依存性

に増加し、出生仔の大きさや体重を減少し、さらには出生後の中枢神経系の発達を遅延する¹⁴⁻¹⁶⁾。

マウスで、骨格奇形(主に指や関節だが、脊椎湾曲もある)が、口蓋裂とともに観察されている¹⁴⁾。

われわれが検索したところでは、妊娠中にニコチン代替療法を行った後の経過を体系的に追跡した調査はこれまでにはなかった。

ニコチンガム

ランダム化比較試験で、妊娠後期にそれまで1日10本以上(平均20本/日)喫煙していた29人の女性を、試験期間中の5日間、喫煙を続けるか、ニコチンガム(1個2mgで8個)を使用するか、どちらかとした¹⁷⁾。血漿中のニコチンとコチニン濃度は、ガムを使用した群の方が、喫煙を続けた場合よりも有意に低下した【註b,c】。母親にも胎児にも、血液循環系の変化は認められなかった。

クロスオーバー試験では、妊娠35.6週で平均喫煙本数が12本の20人の女性を対象として、4mgのニコチンガムをかむか、プラシーボを使用した¹⁸⁾。使用後45分間観察したが、胎児の血液循環系に対しては