

2019 年度

病態治療統合講義Ⅲ

帝京平成大学

本テキストの二次利用について

本テキストに含まれる画像等の情報の二次利用は行わないでください。
できるだけ引用元、参考文献等を記載するようにしていますので、
そちらをご参照ください。

病態治療統合講義Ⅲ テキスト目次

はじめに.....	1
糖尿病.....	2
脂質異常症.....	21
生活習慣病とメタボリックシンドローム.....	30
生活習慣病と降圧薬.....	37
高尿酸血症.....	40
骨粗鬆症.....	44
慢性閉塞性肺疾患.....	50

はじめに

本テキストは、見ているだけでは内容不足になります。

授業では、冊子と同じスライドを映写しながら追加する内容を表示していきます。

各ページの余白にどんどん書き込んでください。

この冊子はモノクロで印刷してあります。

授業に際しては、**赤**や**明るい緑**など、あとから読み返したときに

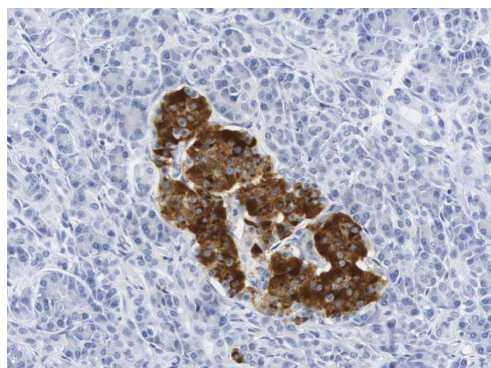
読みやすい色の筆記用具を使うことをお勧めします。

本テキストの二次利用について

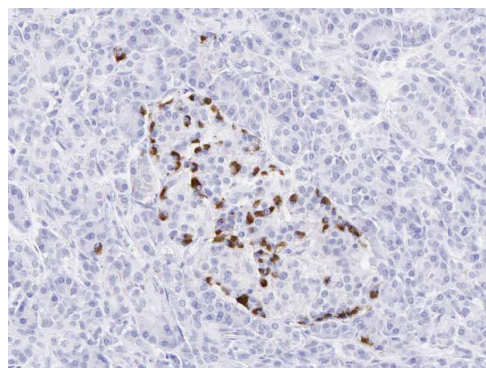
基本的に二次利用は行わないでください。

できるだけ引用元、参考文献等を記載するようにしていますので、そちらをご参照ください。

インスリン産生細胞



グルカゴン産生細胞



ヒト膵臓ランゲルハンス島におけるインスリンおよびグルカゴン産生細胞の分布

ヒト膵臓切片に対し免疫染色によりインスリンおよびグルカゴン産生細胞を染色したもの。
それぞれのホルモン産生細胞が濃い茶色に、細胞核は青く染まっている。

2枚の写真は連続した膵臓切片の同一箇所を撮影したものであり、内分泌細胞（インスリン産生細胞とグルカゴン産生細胞）がひと塊りになっていることが分かる。

このように、特定の細胞が集まって周囲の組織と仕切られている状態を「島」という。

Images from “HUMAN PROTEIN ATLAS (www.proteinatlas.org)”

本テキスト中の化学構造式は主に「KEGG DRUG Database」のものを転載しています。

KEGG DRUG Database : https://www.kegg.jp/kegg/drug/drug_ja.html

糖尿病

高血糖状態（血液中のブドウ糖濃度が高い状態）が続く疾病
血糖値が高いため、尿にブドウ糖が漏れ出してしまう...「糖尿病」の語源

ほぼ無症状のまま進行 → 悪化 → 典型的な症状（口渇・多飲・多尿など）、合併症

<参考> 厚生労働省 平成28年「国民健康・栄養調査」より
「糖尿病が強く疑われる者」の割合：12.1%（男性16.3%、女性9.3%）← 約1000万人！
「糖尿病の可能性を否定できない者」の割合：12.1%（男性 12.2%、女性12.1%）

①1型糖尿病： インスリンが絶対的に不足する

- ・インスリンを分泌する膵臓ランゲルハンス島β細胞が破壊され、インスリンが分泌できない。
- ・体外からのインスリン供給が必須である（インスリン依存型糖尿病）。

②2型糖尿病： 生活習慣病に該当

- ・日本人の糖尿病患者の9割以上が、2型糖尿病である。
- ・インスリン分泌能の低下もしくは末梢組織のインスリン感受性低下による。

③遺伝子異常やほかの病気が原因となる糖尿病 → インスリンが分泌されているにもかかわらず、
末梢組織で血糖降下作用が現れない。

- ・遺伝子異常や肝臓や膵臓の病気、感染症、免疫異常など。
- ・特定の薬剤が原因となる場合もある。

④妊娠糖尿病

- ・妊娠中に現れる耐糖能異常。新生児に合併症が出ることもある。

糖尿病とは、血糖値が継続して下がらない状態、
すなわちインスリンの血糖降下作用が不十分な状態ともいえる。

インスリン：末梢組織に直接作用して血糖値を降下させる唯一のホルモン

<生理作用>

- ・血液中のブドウ糖を減少させる。
末梢細胞でのブドウ糖利用促進、筋肉・肝臓でのグリコーゲン合成促進、肝臓での糖新生抑制
- ・肝臓・脂肪組織でのトリグリセリド(中性脂肪)合成を促進する。
- ・筋肉でのタンパク質合成を促進する。

※ 血糖値を上昇させるホルモンは複数ある！

グルカゴン、アドレナリン、糖質コルチコイド、成長ホルモン

血糖値を下げるホルモンがインスリンのみ → _____にならないようになっている
(血糖値が下がりすぎた状態)

体重減少

_____の作用が不足して_____が利用されず、代替のエネルギー源として
_____のタンパク質や_____の脂質が消費されて、体重が減少する。

★ 診断基準...血糖値・HbA1c・典型的な症状

(参考文献：日本糖尿病学会編「糖尿病治療ガイド」)

◆血糖値：以下の①～③のいずれかが_____

①空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$

②75g糖負荷試験 2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ (ブドウ糖75gを摂取してから2時間後の血糖値)

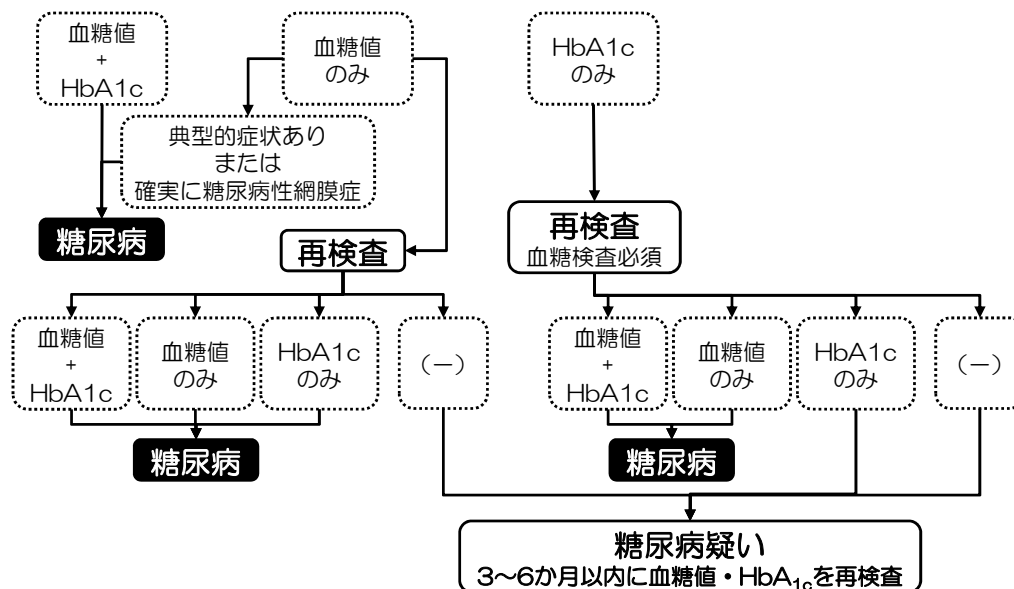
③随時血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$

◆糖化ヘモグロビン (HbA1c) $\geq 6.5\%$

ここでいう糖化とは、ブドウ糖のカルボニル基が蛋白質のアミノ基に結合して変性すること(後述)である。

糖化ヘモグロビン濃度は、過去1~2ヵ月間の平均的な血糖値を反映する。

(赤血球の平均的な寿命が約4ヵ月であり、血中では通常できてから2ヵ月程度の赤血球が最も多くなるため)



※ その他の臨床検査値

◆糖化アルブミン：血中のアルブミンが糖化されたもの。基準値は11~16%。

血中アルブミンは20日程度で分解され、1~2週間程度前の血糖値を反映する。

肝臓で生成される、分子量約66,000のタンパク質。血清タンパク質の約50~65%を占める。

血液の浸透圧の保持、pH緩衝作用、各組織へのアミノ酸供給、抗酸化作用などの機能がある。薬物のタンパク結合を担う主要な蛋白種であり、脂肪酸、ビリルビン、無機イオン、薬物などの外来物質、特に酸性物質を強く結合する機能がある。アルブミンに結合した低分子化合物は臓器に取り込まれないため、代謝・排泄されることなく血中を循環することができる。

(公益社団法人 日本薬学会HP 薬学用語解説 (<https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?血清アルブミン>)より)

血清アルブミン値が低下する原因

- ・栄養失調：アルブミンの材料となるアミノ酸が不足する。
- ・肝機能の低下：アルブミンは肝臓で合成されるため、肝機能の低下により合成量が減少する。
- ・腎機能の低下：血中タンパク質が尿中に排泄されてしまう。

◆ 1,5-AG：1,5-Anhydro-D-glucitol (1-deoxyglucose) ブドウ糖の還元体の一種。基準値は14 $\mu\text{g/mL}$ 以上。

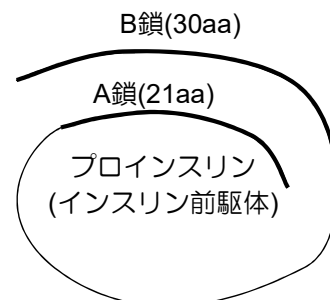
穀類などの食物から摂取され尿中排泄されるが、そのほとんどが再吸収されて体内に一定量存在する。

1,5-AGはブドウ糖と構造が似ているため、尿中にブドウ糖が多いと再吸収が競合阻害されて、体内濃度が低下する。

◆ C-ペプチド：インスリンが作られる際にできるペプチド断片。

血液だけでなく尿からも検出できる。

1型糖尿病患者では検出されない。



成熟インスリンの構造

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

(B) Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr

★糖尿病合併症： 糖尿病の主な合併症は血管と神経に現れる。

※ 三大合併症： 毛細血管を中心に生じる細小血管障害により引き起こされる。

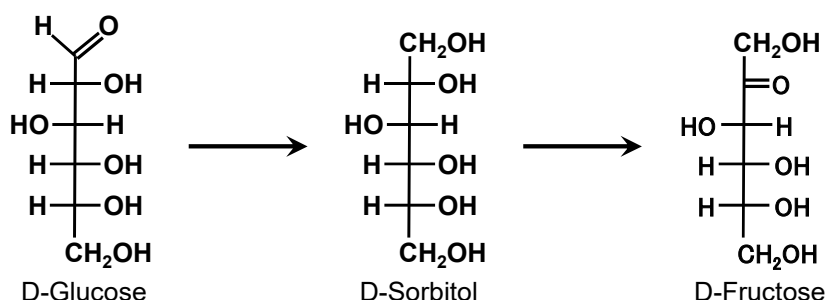
◆ 糖尿病性神経障害

- ・感覚障害が優位...末梢のしびれ、神経痛など
- ・下肢の障害が優位で、上肢の障害は軽い...下肢合併症
- ・自律神経障害をしばしば伴う...めまい、たちくらみ、胃腸障害、排尿障害、インポテンスなど

※発症機序

- ・血行障害により栄養供給が滞ることで、神経細胞の維持ができなくなる。
- ・神経鞘を構成するタンパク質が糖化され、有髄神経の機能障害がおこる。
- ・神経細胞内の過剰なブドウ糖が還元されてソルビトールとなり蓄積する。

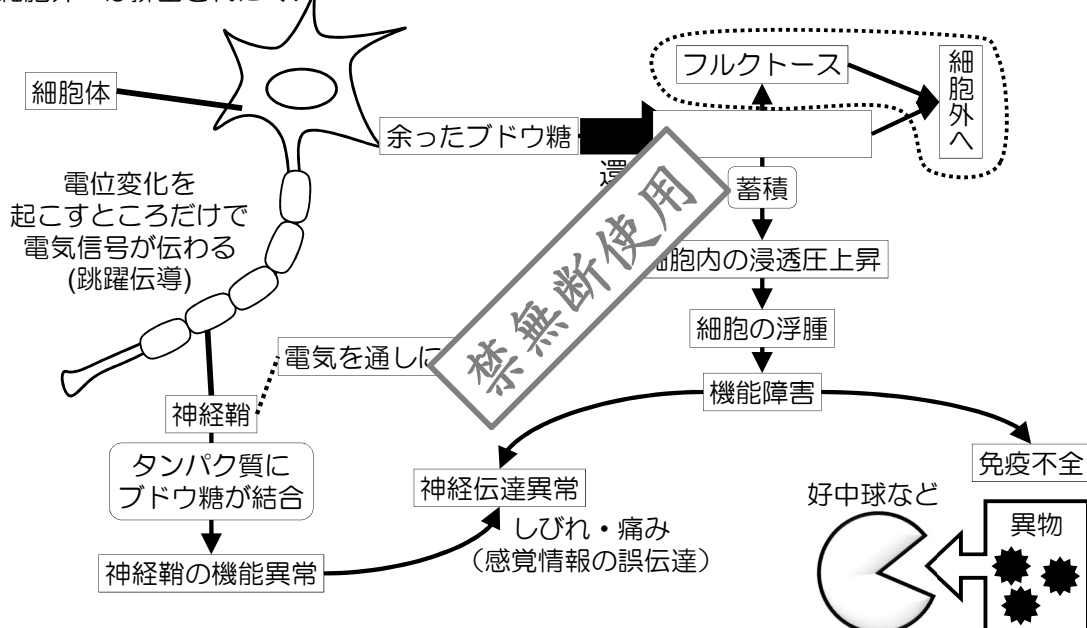
ブドウ糖は細胞内で解糖系に入り代謝される一方、一部がソルビトールを経てフルクトースとなる。
フルクトースは主に肝臓でリン酸化を受け、フルクトース-1,6-ビスリン酸となり解糖系に入る。



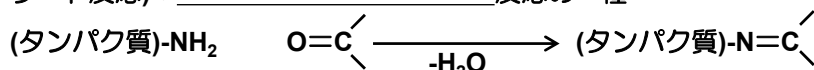
ソルビトールは_____（多価アルコール）なので、_____代謝経路とも呼ばれる

ブドウ糖は細胞膜を受動輸送により移動するため、ブドウ糖濃度の高い細胞外へは排出されにくい

細胞内のブドウ糖濃度が高まり、_____ができる速度が_____からフルクトースができる速度を上回ると、_____の蓄積が始まる。



タンパク質の糖化(メイラード反応)： _____ 反応の一種



◆ 糖尿病性網膜症： 後天性失明では最多

- ・ 網膜の毛細血管障害に伴って虚血や浮腫を生じ、網膜組織が障害される。
 - ・ 眼底出血、網膜剥離、硝子体出血（硝子体が濁る）など → 失明
 - ・ 白内障、緑内障などの眼疾患の原因
 - ・ 一度発症すれば視力回復は見込めない。
- 定期的な眼科受診、新生血管のレーザー光凝固などで症状の進行を抑え、失明を予防することは可能。

★ 眼疾患と発症部位

白内障： 水晶体タンパク質が変性 → 濁り → 視力障害
蛋白質変性防止剤などで病状の進行を遅らせる

緑内障

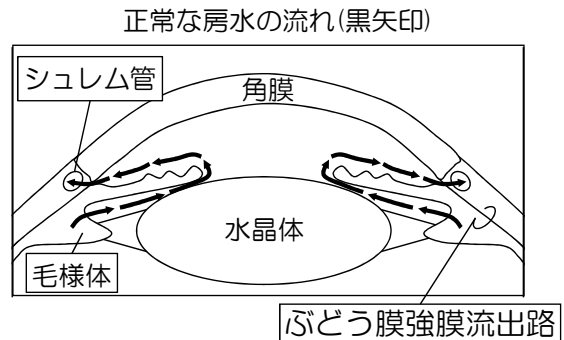
眼圧上昇 → 視神経障害

隅角（角膜と虹彩が接する部分）の状態で分類

- ・ 閉塞隅角緑内障：隅角がふさがる
- ・ 開放隅角緑内障：隅角は空いている
※他の排出路が目詰まり

眼圧を下げる → 進行を防止

正常眼圧21mmHg （※正常眼圧緑内障もある）



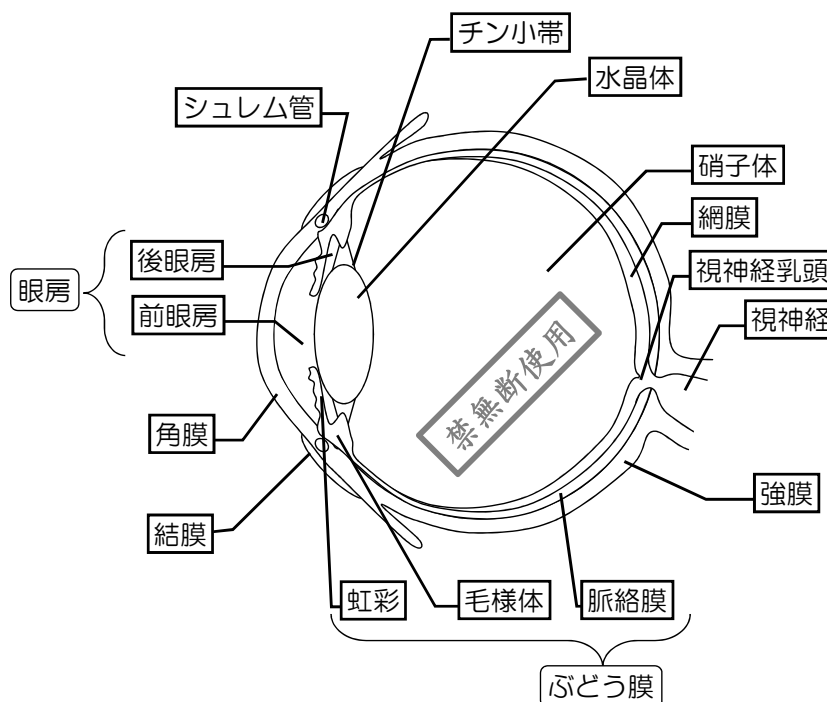
炎症...非感染性と感染性（細菌・ウイルス・カビ・アメーバなど）

結膜炎：クラミジア、アデノウイルス、アレルギー性など

※トラコーマ...*Chlamydia trachomatis*による感染性角結膜炎

ぶどう膜炎：緑内障や白内障を発症する可能性がある

眼球の構造と各部の名称



◆ **糖尿病性腎症**： 日本における透析導入の原疾患 第一位（1998～、日本透析医学会）

- 血管障害によって、血中のタンパク質（主に血清**アルブミン***）が尿中に流出する
→ 低蛋白血症や高コレステロール血症など（ネフローゼ症候群）をおこす。
→（治療をしなければ）→ 腎不全となり、やがて死にいたる。

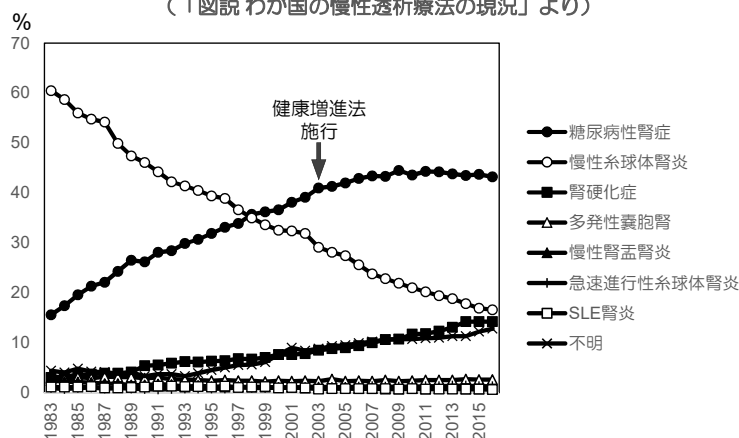
※ 有効な治療法

- 血糖コントロールによる進行の遅延
- 人工透析
- 腎移植

→ 糖尿病腎症を発症する前に
糖尿病の治療を開始する
ことが望ましい。

早期発見するには・・・

年別透析導入患者の主要原疾患の推移
（「図説 わが国の慢性透析療法の現況」より）

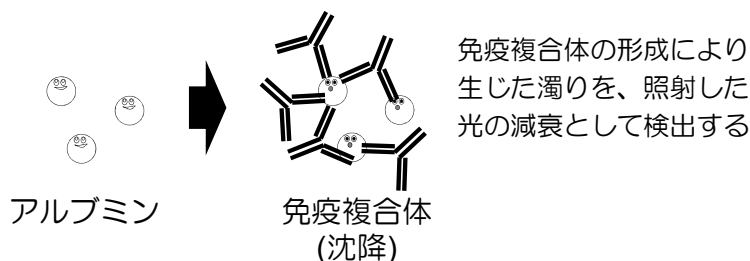


◆ よく使われる尿中微量アルブミンの測定法

_____ (p.3)

- 血中含有量が多い
- 低分子タンパク質である

↓
腎に異常がある場合、
尿中に漏出しやすい



◆ その他の合併症

- **大血管障害**（動脈硬化性血管障害）→ **虚血性心疾患**（狭心症・心筋梗塞）、**脳梗塞**、**閉塞性動脈硬化症**
高血糖により動脈硬化が発症・進行して起こる。 大血管障害の中では心筋梗塞が最も多い。

- **免疫不全** → 皮膚感染症、尿路感染症、カンジダ性食道炎、アスペルギルス症など。

ソルビトールの蓄積により好中球などの免疫担当細胞が浮腫を起こし、免疫機能が低下する。

→ 感染性の低い細菌や真菌による感染症にかかりやすい。（後天性免疫不全症候群（AIDS）ほどではない）

• **糖尿病足病変 (Diabetic foot、下肢合併症)**

→ 白癬菌症(水虫)、靴ずれ、皮膚潰瘍、シャルコー関節(神経病性関節症)、足趾壊疽(糖尿病性壊疽)など
神経障害によって末梢の痛覚が鈍化し、下肢を中心に過剰な負荷がかかったり創傷を負ったりする。
免疫不全による感染症や、血行障害による創傷治癒の遅延のため、創傷が悪化し組織が破壊される。

- HbA1c上昇と足切断のリスクは正の相関を示す (糖尿病診療ガイドライン2016 (Lehto S *et al.*, 1996))

- HbA1cが8%未満では発症率 0.24% → 8%以上では0.46%と有意に上昇

(福岡県糖尿病患者データベース研究」(FDR) のデータを用いた糖尿病足病変についての検討、2017)

症状の進行防止には、血糖コントロールが重要

糖の代謝と血糖値調節（摂食後）

デンプン：十分に摂食している場合のブドウ糖の主な供給源

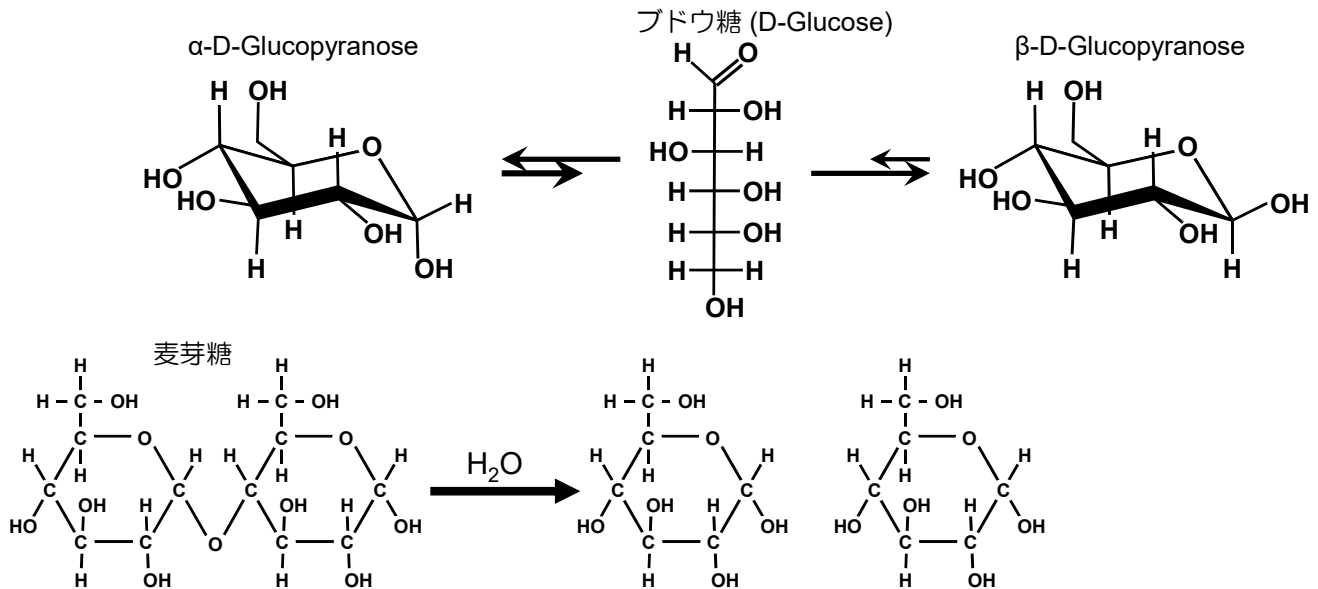
- ・アミロース：ブドウ糖が α 1-4結合で直鎖状に結合してできた多糖類。分岐が少ない。
- ・アミロペクチン：ブドウ糖が α 1-4結合で結合した鎖に対し、ところどころ α 1-6結合による分岐が生じている。

↑消化

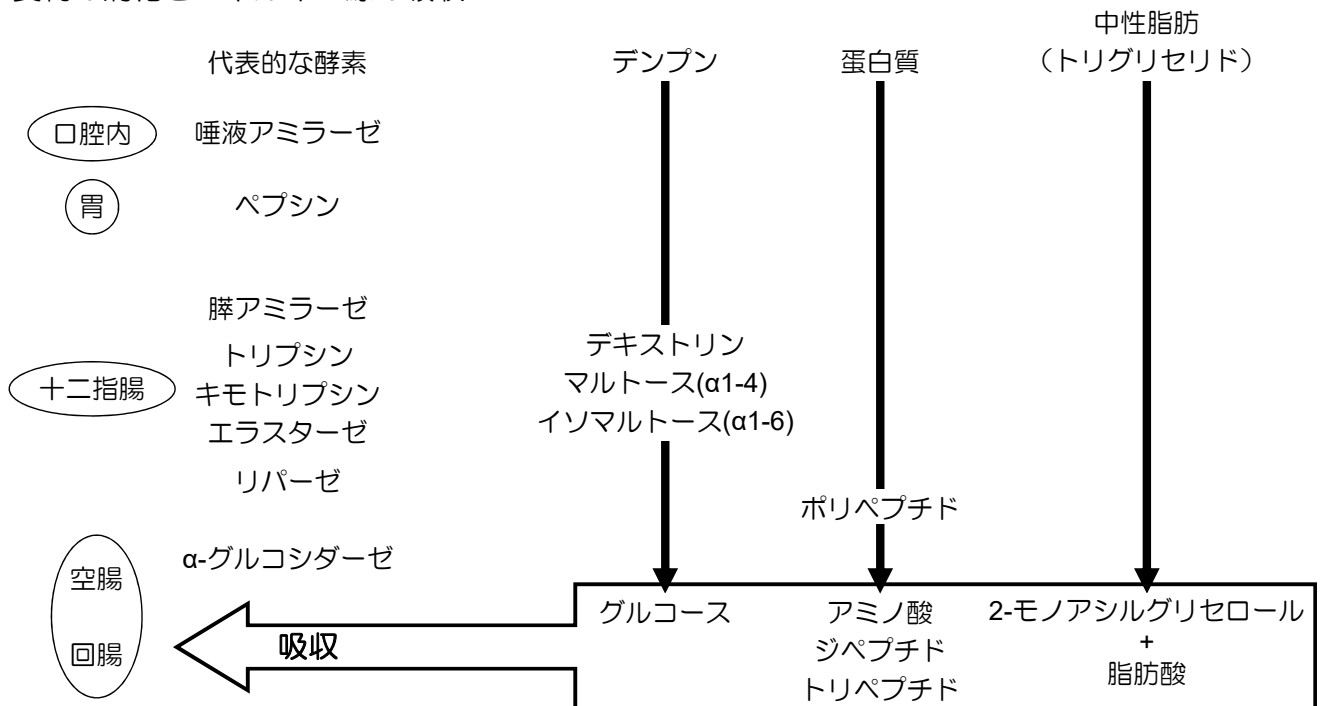
◆アミラーゼ：デンプンなどのグリコシド結合を加水分解する酵素の総称。

ヒトが持つのは α 1-4結合をランダムに切断する α アミラーゼであり、唾液や膵液に含まれる。

ランダムに切断するため、麦芽糖（マルトース）や様々な長さの糖鎖（デキストリン）が生じる。



★ 食物の消化とエネルギー源の吸収



※ α -グルコシダーゼ (α -glucosidase)： α -グリコシド結合を切断する酵素

α -アミラーゼ、マルターゼ、イソマルターゼ、スクラーゼなど

※リパーゼ (lipase)：脂質(lipid)を加水分解する酵素

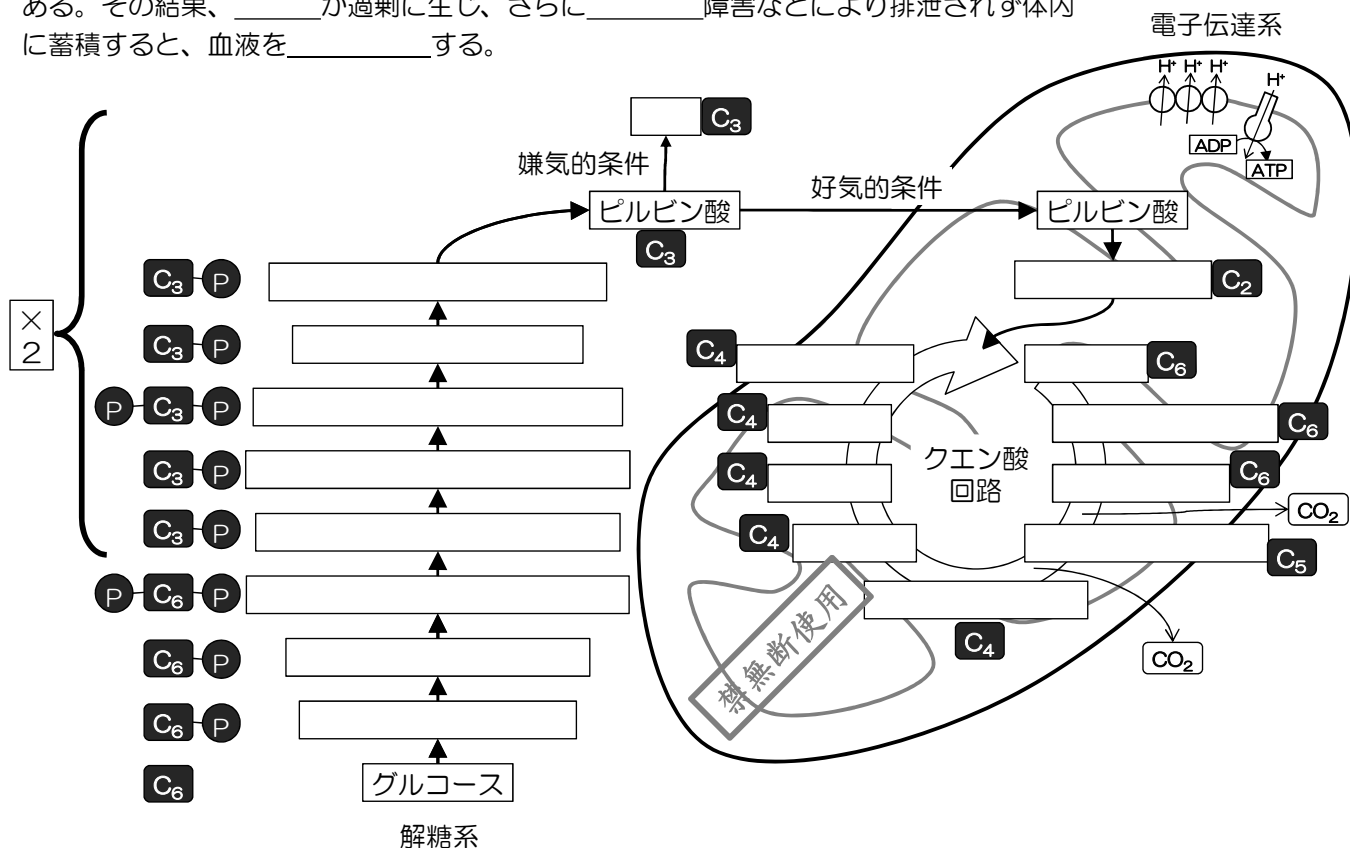
膵臓以外に唾液や胃液にも含まれるが、脂質がミセル化している腸内で最も効率よく働く。

リン脂質(phospholipid)を分解するものはホスホリパーゼ(phospholipase)という。

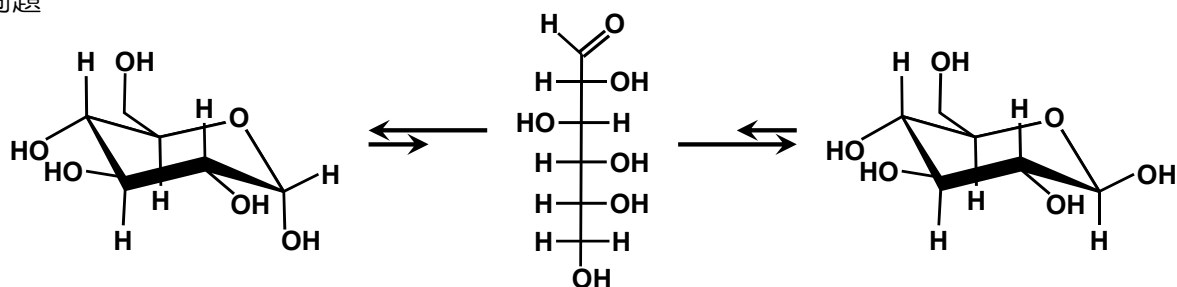
解糖系・クエン酸回路における反応物質とその炭素数

乳酸アシドーシス

糖尿病の_____によって末梢組織が酸欠状態となり、嫌氣的代謝が進行することがある。その結果、_____が過剰に生じ、さらに_____障害などにより排泄されず体内に蓄積すると、血液を_____する。



練習問題



- ブドウ糖分子について
 - (i) 鎖状構造をとるとき不斉炭素はいくつあるか。
 - (ii) (i)をふまえ、鎖状ブドウ糖の光学異性体の数を答えよ。
 - (iii) 鎖状構造から環状構造が生じるときの反応は何か。
 - (iv) (iii)の反応によって生じた2つの光学異性体の関係を一言で表せ。
 - (v) D-Glucoseのエナンチオマーは何か。
 - (vi) ヘキソキナーゼは、この分子に対するどのような反応を触媒する酵素か。

- ・デンプンおよびセルロースは、ともにブドウ糖を構成糖とする多糖である。
しかしヒトが栄養源として利用できるのはデンプンのみである。
その理由を簡潔に記せ。ただし、次の語句を必ず使用すること。
「 α 」「 β 」「酵素」

★内分泌系による糖代謝の制御

ランゲルハンス島は、血糖値の変動を感知して分泌するホルモンの種類を変える。
脳下垂体などの他の器官の支配をほとんど受けず、血糖値の変動に鋭敏に反応する。

※ランゲルハンス島で作られる血糖調節に関わるホルモン

◆インスリン： ランゲルハンス島B(β) 細胞から分泌されるポリペプチドホルモン。

ブドウ糖の利用、グリコーゲンや蛋白質の合成、中性脂肪の形成および貯蔵を促進させる。→血糖値低下

◆グルカゴン： ランゲルハンス島A(α) 細胞から分泌されるポリペプチドホルモン。

肝臓グリコーゲンからのブドウ糖の動員を促進し、血糖値を上昇させる。

胃の運動や胃液および膵液分泌を低下させる。

◆ソマトスタチン： ランゲルハンス島D(δ) 細胞などから分泌されるポリペプチドホルモン。

下垂体からの成長ホルモンの放出を抑制する。

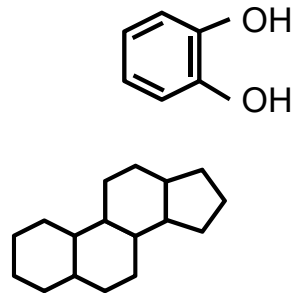
インスリン・グルカゴンやガストリンの分泌を抑制する。

その他の血糖値を調節するホルモン(全て血糖上昇作用)

アドレナリン：副腎髄質から分泌されるカテコールアミン。

糖質コルチコイド：副腎皮質から分泌されるステロイドホルモン。

成長ホルモン：脳下垂体前葉から分泌されるタンパク質。



十分に摂食した後の糖質代謝・・・ブドウ糖が体内にふんだんにある状態

→ ブドウ糖をエネルギー産生 (解糖系 - クエン酸回路 - 電子伝達系) 以外に利用できる

☆エネルギー貯蔵物質の合成： グリコーゲン（肝臓・筋肉） トリグリセリド（肝臓・脂肪組織）

☆アミノ酸の合成： 解糖系やクエン酸回路の反応中間体から合成される場合→ アミノ基転移反応

☆核酸合成： ペントースリン酸経路由来の五炭糖 + アミノ酸由来の核酸塩基

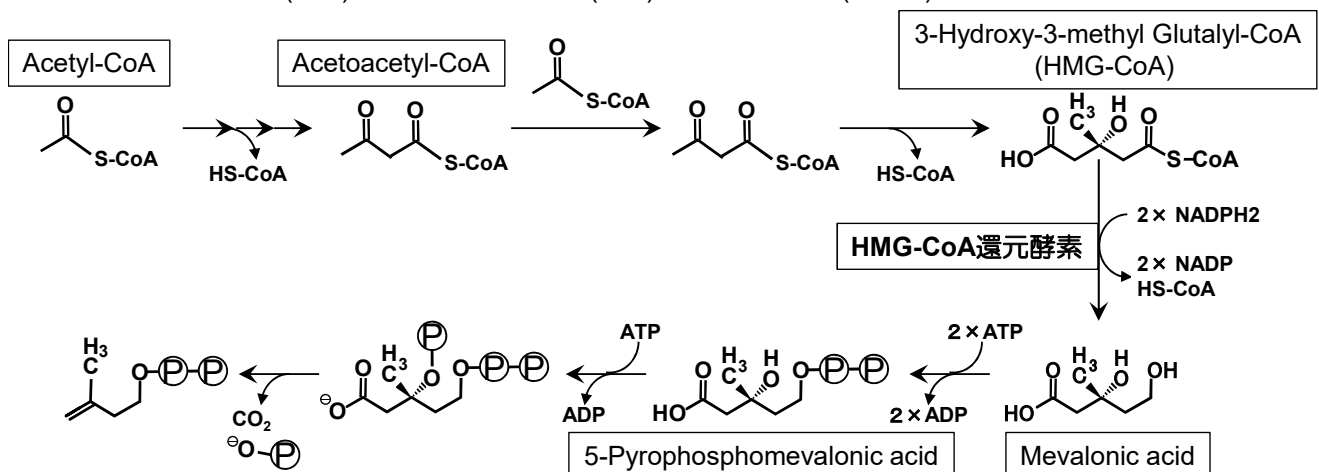
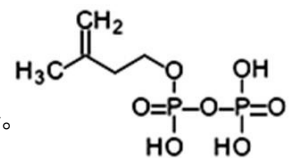
☆ホルモンなどの合成

◆ステロイドホルモン： メバロン酸経路で生合成

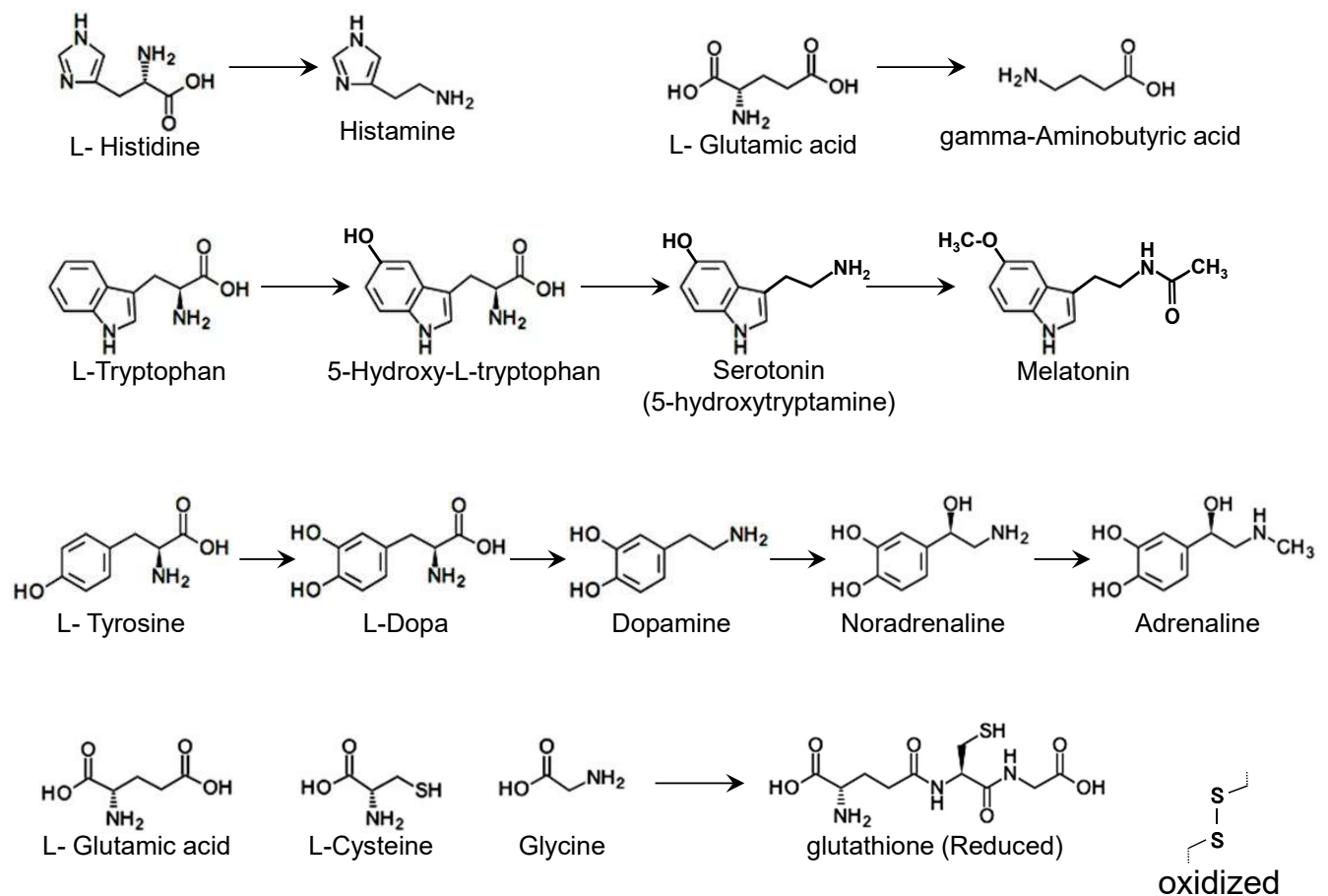
アセチルCoAからメバロン酸を経てイソペンテニルピロリン酸 (IPP, C5)を合成する経路。

・ HMG-CoA還元酵素による反応 (HMG-CoA → メバロン酸) が律速段階となっている。

・ IPP は、ステロイド(C30)のほかカロテノイド(C40)やテルペノイド(C10～)の原料となる。



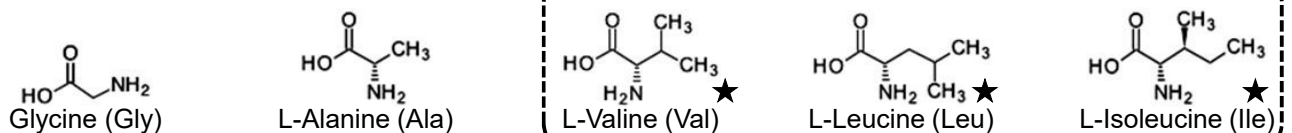
◆アミノ酸から合成される主な生理活性物質（ヒト）



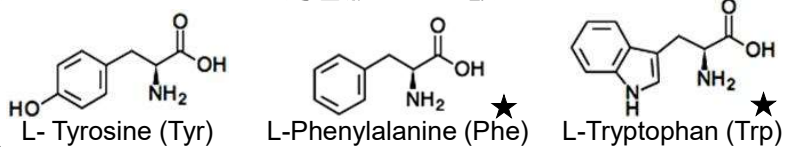
(参考) タンパク質を構成するアミノ酸20種の構造

★：必須アミノ酸

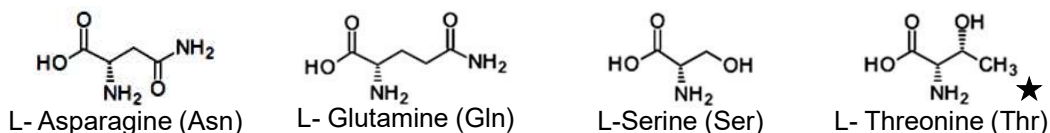
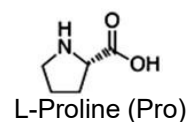
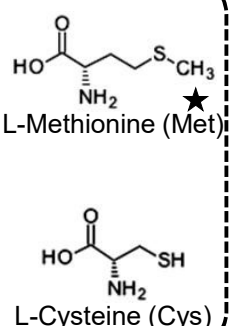
分枝鎖アミノ酸



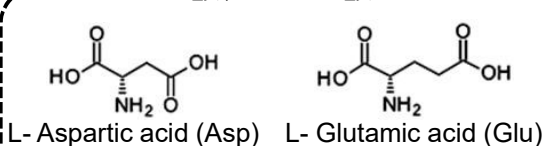
芳香族アミノ酸



含硫アミノ酸



酸性アミノ酸



塩基性アミノ酸



糖の代謝と血糖値調節（飢餓時）

※ エネルギー貯蔵物質をエネルギーに変換して生命を維持する

絶食時に分解される順序・・・ グリコーゲン → トリグリセリド → タンパク質

★ β酸化： 脂肪酸からアセチルCoAを生じる反応

炭素数12の飽和脂肪酸（ $C_{11}H_{23}COOH$ ）の場合

・ 反応の場

長鎖脂肪酸（特にC22以上）
→ ペルオキシソーム

C18以下の脂肪酸
→ ミトコンドリア

・ 炭素数2nの脂肪酸の場合

(n-1) 回のβ酸化反応

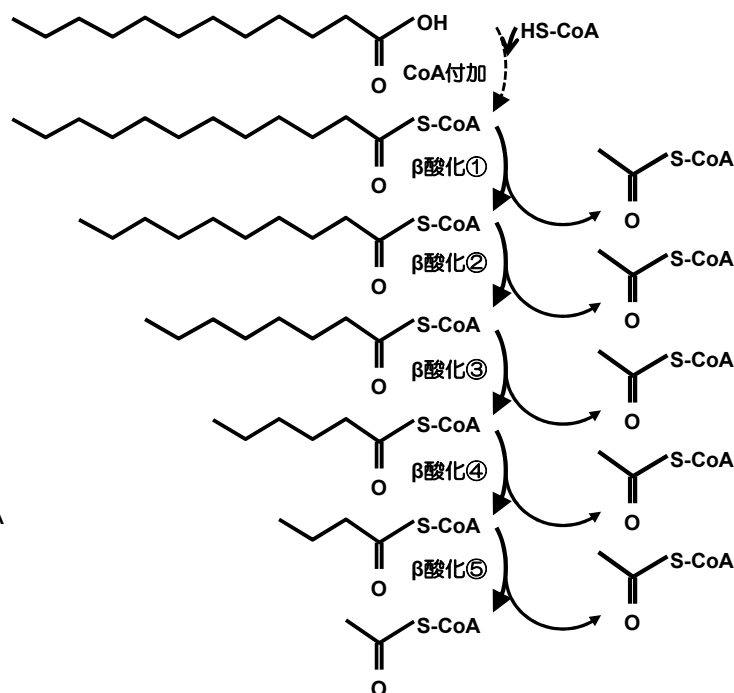
n個のアセチルCoA

・ 炭素数2n+1の脂肪酸の場合

(n-1) 回のβ酸化反応

(n-1) 個のアセチルCoAと1個のプロピオニルCoA

プロピオニルCoA → サクシニルCoA



※エネルギー源としてのタンパク質の利用

タンパク質分解 → アミノ酸生成 → 肝臓で代謝 → グルコースやケトン体に変換

・ 糖新生

アミノ酸の炭素骨格、ピルビン酸、乳酸、TCA回路の中間体、グリセロールなどから
オキサロ酢酸を経てグルコースを生成する反応経路。

糖原性アミノ酸：脱アミノ化されてα-ケト酸となる。 → 主として糖新生に利用される。	
オキサロ酢酸	Asp, Asn
ピルビン酸→オキサロ酢酸	Ala, Gly, Ser, Thr, Cys, Trp
α-ケトグルタル酸—(クエン酸回路)→オキサロ酢酸	Arg, Glu, Gln, His, Pro
サクシニル-CoA—(クエン酸回路)→オキサロ酢酸	Ile, Met, Val
フマル酸—(クエン酸回路)→オキサロ酢酸	Phe, Tyr, Phe
ケト原性アミノ酸：主としてアセトアセチル-CoAを経てアセチル-CoAになる。 → ケトン体や脂肪酸の合成に利用される。	
アセト酢酸やアセチル-CoAだけになる	Leu, Lys (糖新生には使われない)
糖新生にも使われるがアセチル-CoAもつくる	Phe, Tyr, Ile, Trp, Thr

脱アミノ化を行う酵素： アミノ基転移酵素【aminotransferase (transaminase)】

Aspartate aminotransferase (Glutamic Oxaloacetic Transaminase, AST/GOT)

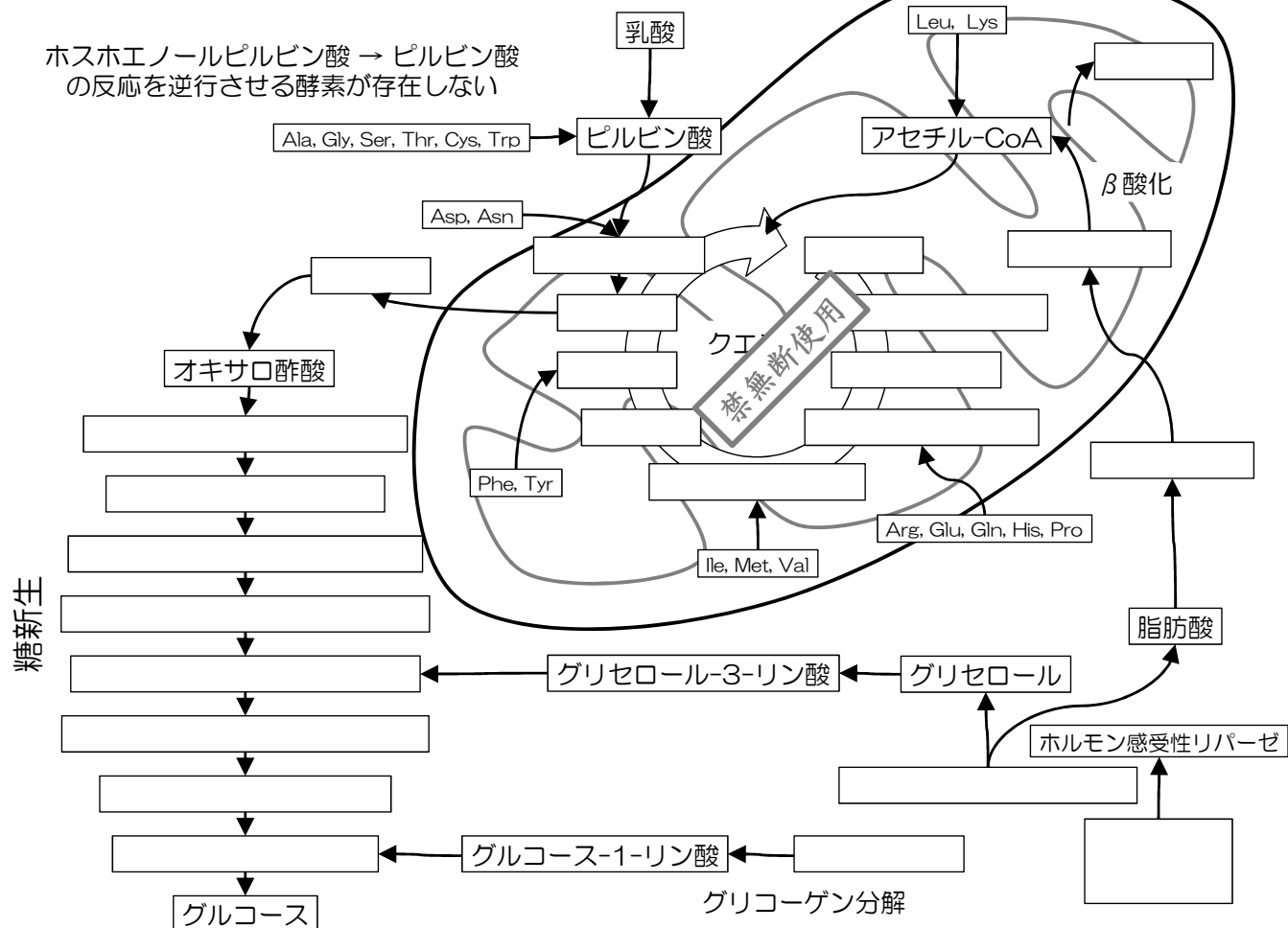
Asp + α-ケトグルタル酸 ↔ オキサロ酢酸 + Glu

Alanine aminotransferase (Glutamic Pyruvic Transaminase, ALT/GPT)

Ala + α-ケトグルタル酸 ↔ ピルビン酸 + Glu

肝臓や筋肉などの細胞内にある酵素であり、これらの組織が炎症等で破壊されると血液中に逸脱する。

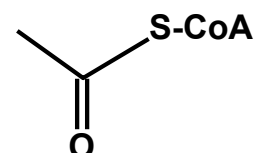
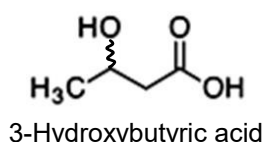
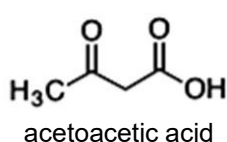
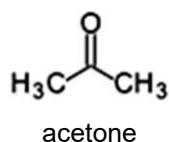
飢餓状態のとき肝臓で起こる反応系



◆ ケトン体

飢餓時などにβ酸化等により生じた過剰のアセチルCoAが縮合して生じる。

肝臓から血液中に放出され、脳などの肝臓外でエネルギー源として利用される。



・代謝性ケトアシドーシス

代謝によって酸性のケトン体（アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸）が生じて起こるアシドーシスであり、糖尿病の急性症状であるほか、飢餓、運動、高脂肪食、外傷、手術、発熱などで見られる現象である。軽度であれば無症状であるが、進行すると悪心・嘔吐、嗜眠、過呼吸などのアシドーシスの兆候が見られるようになる。

糖尿病においては、ケトアシドーシスは主に1型糖尿病患者で起こり、インスリン作用不足のためにブドウ糖が消費できなくなり、代替のエネルギー源としてトリグリセリドやアミノ酸が利用されて発生する。

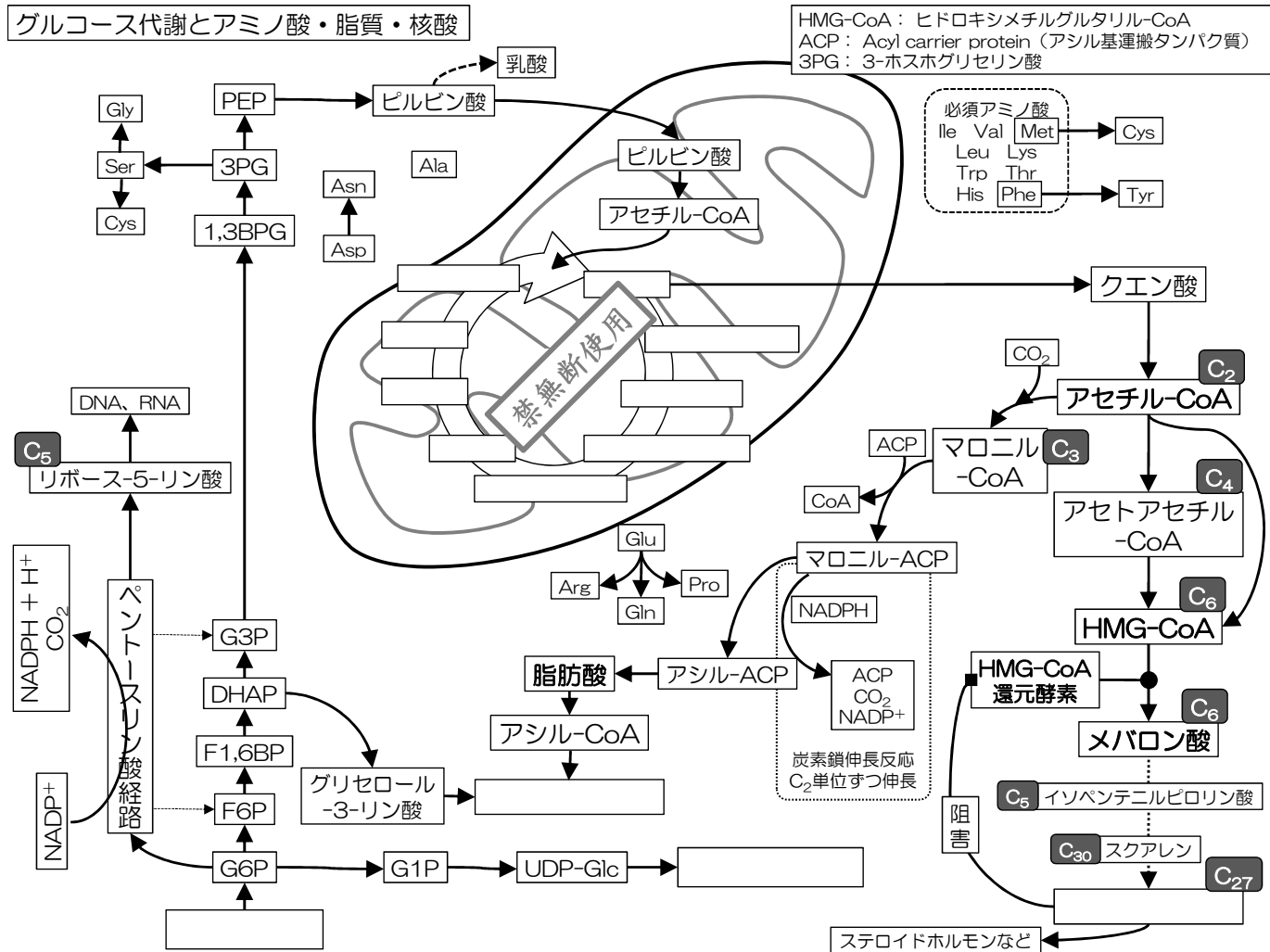
また1型糖尿病だけでなく予備軍を含めた2型糖尿病でも、高血糖に伴う口渇から糖質に富む清涼飲料水を日常的に多飲して代謝異常をきたし、インスリンの作用が不足してケトosisに陥ることがあり、清涼飲料水ケトosis（ペットボトル症候群）と呼ばれる。近年では自動販売機・小売店の普及により清涼飲料水を入手しやすくなっており、若年層（10～30代）を中心に注意が必要である。特に夏場は、熱中症予防として糖類を含むスポーツ飲料を多量に摂取して発症するケースがある。

参考) 日本薬学会HP 薬学用語解説「ケトアシドーシス」、MSDマニュアル「代謝性アシドーシス」

・ケトジェニックダイエット（ketogenic diet、ケトン体を増大させる食事）

糖質を制限し、糖質の代替エネルギー源として脂質を摂取する食事療法のことを一般的に指し、血中のケトン体（β-ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、アセトンの総称）が増加するのが特徴である。体重減少や糖尿病の治療食として期待されており、さらにてんかんやがんへの効果も報告されつつある。副作用として急性の無気力感やむかつきなど、またLDL-コレステロール値の増加、ミネラル欠乏、アシドーシスなど長期的なものが現れる。

参考) 「ケトジェニックダイエットがヒトの健康に及ぼす影響について」、化学と生物 Vol. 54, No. 9, 2016



糖尿病治療薬とその作用点

糖尿病治療・・・2型糖尿病では、まず食餌療法や運動療法により生活習慣の改善を図る

→ 治療効果が得られなければ薬物治療

血糖値を下げるには・・・

- ・インスリンを投与あるいは分泌促進させる
- ・インスリン抵抗性を改善する
- ・食物から吸収されるブドウ糖の量を減らす

インスリン抵抗性 おもに2型糖尿病で見られる。

インスリンの作用を受ける細胞でインスリン感受性が低下する。インスリンの作用を維持するためインスリンが分泌され続け、高インスリン血症をきたす。

インスリン製剤による糖尿病治療

- ・インスリンは低濃度で単量体になっているときに吸収されやすく、分解による消失も速い。
- ・高濃度のインスリンは、六量体形成や結晶化によって吸収と分解が遅くなる。

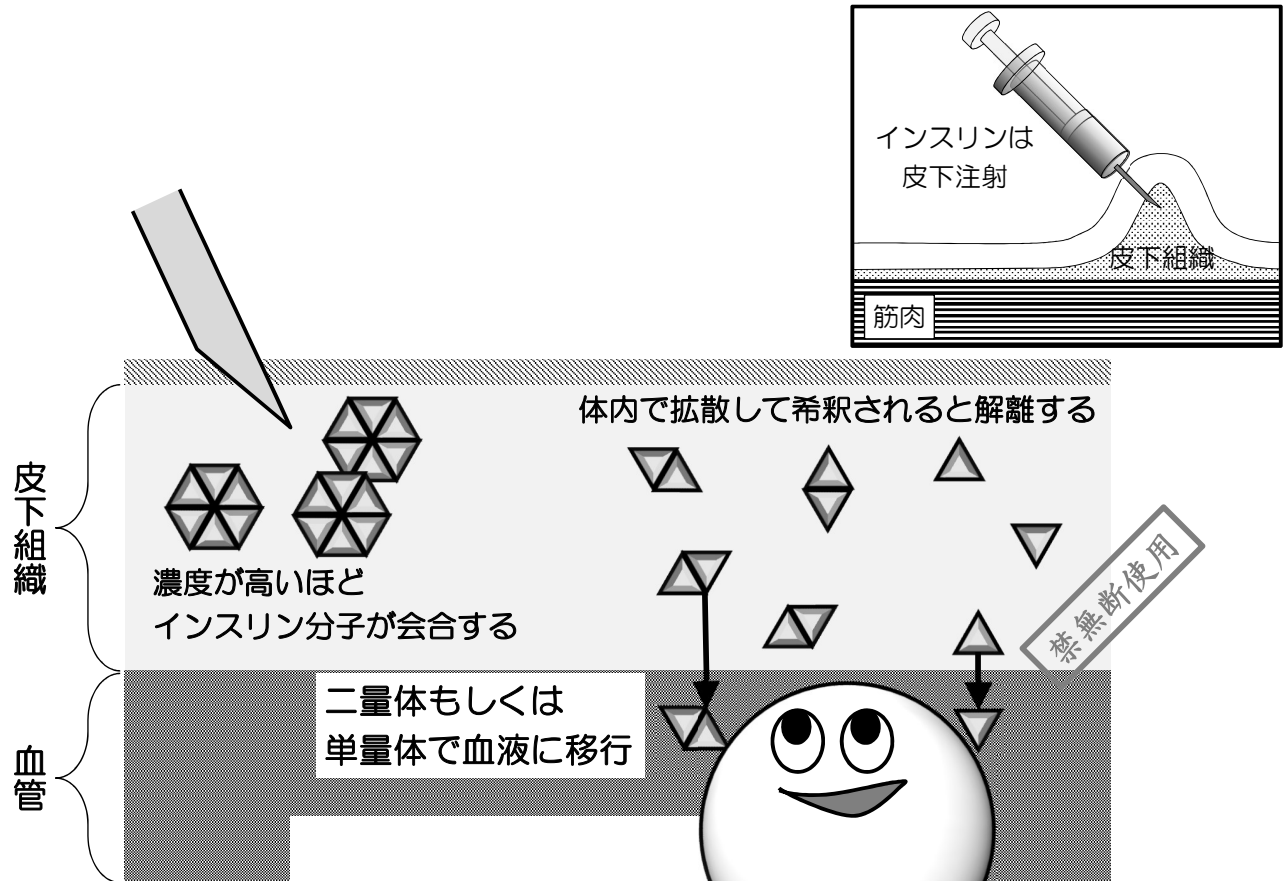
→ 普通のインスリンは高濃度の薬液中では六量体を形成しており、投与後に体内で希釈されるにしたがって二量体を経て単量体となって血液中に移行し、効果を発揮する。

インスリン製剤：インスリンの物性を変化させて、作用発現のタイミングを調節したもの

超速効型	六量体形成が抑制されるようにインスリンのアミノ酸を置換したもの。
速効型	亜鉛を添加することで六量体形成を促進し、体内における安定性を向上させたもの。
混合型	速効性のタイプと、遅効性のタイプを混合したもの。
中間型	インスリン(酸性)にプロタミン(塩基性)と亜鉛を添加して析出させ、吸収を遅らせたもの。
持続型	中間型と同様であるが、皮下にとどまる時間が長い。
持効型	インスリンのアミノ酸を置換することによって六量体や沈殿を形成しやすくしたもの。

持続型は、持効型が開発された後はあまり使われていない。 13

インスリン分子の会合と体内動態



ヒトインスリンとインスリンアナログの構造

ヒトインスリン

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

(B) Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr

超速効型インスリンアナログ

インスリンリスプロ (Insulin lispro)

Pro：主鎖と側鎖が環状構造を形成し、屈曲したペプチド主鎖を作る
→ Proを別のアミノ酸に置換するとペプチドの立体構造が変化

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

(B) Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Lys Pro Thr

インスリンアスパルト (Insulin aspart)

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

(B) Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Asn Lys Thr

インスリングルリジン (nsulin glulisine)

電荷のある長い側鎖のアミノ酸
→ ペプチドの立体構造に影響

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

(B) Phe Val Lys Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Glu Thr

持効型インスリンアナログ

インスリングルラルギン (Insulin glargine)

内在性ヒトインスリンより等電点が高く、ヒト生体内 (中性付近) で等電点沈殿

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Gly

(B) Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg

インスリンデテムル (Insulin detemir)

脂肪酸の脂肪酸側鎖→ 同じ分子同士やアルブミンへの結合

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

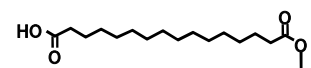
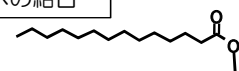
(B) Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys

インスリンデグルデク (nsulin degludec)

六量体同士がさらに重合して安定化

(A) Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

(B) Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys-(γ-Gln)



※インスリン製剤が適応となる例（参考文献：日本糖尿病学会編「糖尿病治療ガイド」）

1型糖尿病	インスリンが産生できない（インスリン依存性）	絶対的 適応
糖尿病性昏睡	特に重度のインスリン不足が原因の場合。	
重症感染症	重症感染症ではインスリン抵抗性が増強され、血糖値が上昇しやすい。	
手術（全身麻酔など）	全身管理（呼吸や循環など、患者の恒常性の維持）が必要な場合。 術後感染症を予防することにもつながる。	
重度の肝・腎障害	肝臓・腎臓の機能が低下すると、薬物の代謝や排泄が遅延する。	
妊娠中	ほとんどの経口血糖降下薬が利用できない。	
高カロリー輸液時	輸液に含まれる多量のブドウ糖のため、血糖コントロールが困難である。	
著明な高血糖	空腹時血糖250mg/dL以上、随時血糖350mg/dL以上、尿ケトン体陽性	相対的 適応
血糖管理不十分	経口薬だけで良好に血糖をコントロールできない場合。	

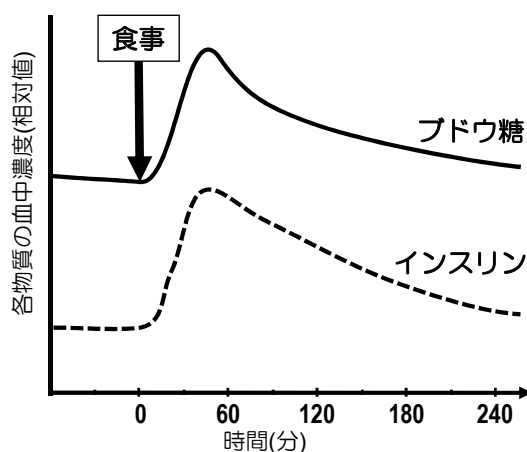
Point インスリン

- ・ヒトが体内に持つ生理活性物質である。
→ 安全性が高い。
- ・ _____ ホルモンであり、血液胎盤関門を通過しない。
→ 妊娠中でも胎児への影響が小さい。
- ・血糖コントロールのため、生体におけるインスリンの体内濃度の変化を再現する必要がある。
→ 毎日適切なインスリン製剤を _____ する必要がある。

製剤の選択によってインスリン体内濃度の調節が可能

「基礎分泌」 血糖値維持のために常に行われているインスリン分泌 --- 中間型・持効型

「追加分泌」 食後などの血糖値上昇に反応して行われるインスリン分泌 --- 超速効型・速効型



	超速効型	速効型	混合型	中間型	持効型
発現時間	15分以内	30分後	0.5～1時間後	1～3時間後	1時間後
ピーク	1時間	2時間	2時間	4時間	なし
持続時間	4時間	8時間	24時間	24時間	24時間
主な目的	追加分泌の補充		基礎 + 追加	基礎分泌の補充	

薬物治療

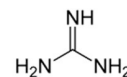
※インスリン抵抗性を改善する薬物...インスリン分泌促進作用を介さない

◆ビグアナイド（Biguanide, BG）薬：ブホルミン、メトホルミン

アディポネクチンと類似の作用機序により、インスリン感受性を改善する。

（肝臓での糖の産生の抑制、消化管からの糖の吸収の抑制、末梢組織におけるブドウ糖取り込み促進など）

注意すべき副作用： 乳酸アシドーシス（特に高齢 + 肝機能障害、腎機能障害、心機能障害など）。

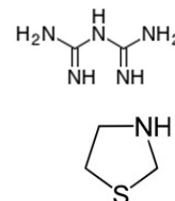


◆チアゾリジン（TZD）誘導体：ピオグリタゾン

アディポネクチン遺伝子の転写を行うPPAR γ 受容体を活性化させ、

アディポネクチンの産生量を増やすことでインスリン抵抗性を改善する。

注意すべき副作用： 浮腫、心不全、貧血、血液検査値の上昇、肝機能障害など。



参考：脂肪細胞が産生するサイトカイン（アディポサイトカイン）

アディポネクチン	GLUT4の細胞表面への移動促進、肝臓のPPAR γ 活性化 →インスリン感受性の亢進・動脈硬化抑制など
レプチン	満腹中枢刺激 → 食欲抑制 交感神経活性化 → 代謝促進・血圧上昇
TNF- α	インスリン受容体基質のチロシンリン酸化阻害 GLUT4発現を抑制（GLUT4減少）→ 細胞のブドウ糖取り込みを阻害 →インスリン抵抗性の上昇
PAI-1	線溶系阻害→ 血栓形成を促進
HB-EGF	血管平滑筋の遊走・増殖 → 血管内皮の肥厚促進
アンギオテンシノーゲン	アンギオテンシンの前駆体(→血圧上昇)

Adipo- / Lipo- 脂肪、油を表す接頭辞

GLUT Glucose transporter

PPAR Peroxisome proliferator-activated receptor

TNF- α Tumor Necrosis Factor- α

PAI-1 Plasminogen activator inhibitor-1

HB-EGF Heparin binding-EGF-like growth factor (EGF; epidermal growth factor)

※消化管からの糖の吸収を抑制する薬物・・・食物から吸収されるブドウ糖の量を減らす

◆ α -グルコシダーゼ阻害薬：ボグリボース、アカルボース、ミグリトール等

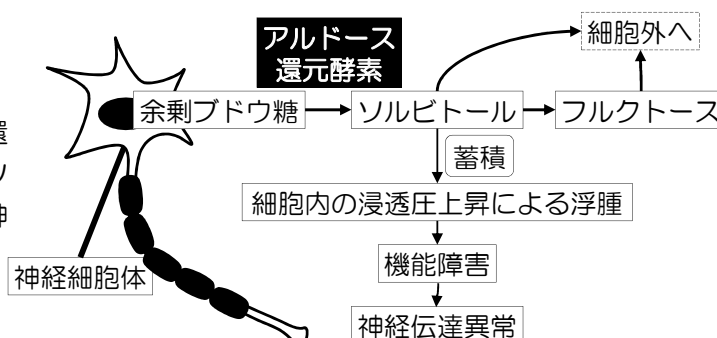
糖に類似した構造を持ち、小腸粘膜の糖類分解酵素（ α -グルコシダーゼ）の作用を競合的に阻害する。その結果、糖の消化吸収を緩徐にし、食後の高血糖を抑制する（**食後過血糖改善薬**）。食物由来の糖質が腸に到達する前に酵素を阻害しておく効果的なので、食直前に服用する。

未消化の糖類が腸内に増加するので、腸内細菌が発酵を行ってガスが発生し、消化器症状が現れることがある。

副作用の例：消化器症状（腹部膨満感、放屁の増加、腹痛、下痢、便秘）、肝機能障害、低血糖増強など

※糖尿病性神経障害改善薬：

アルドース還元酵素阻害薬〈エパルレスタット〉
グルコースをソルビトールに変換するアルドース還元酵素（右図参照）を阻害し、神経細胞におけるソルビトールの蓄積を抑制することで合併症である神経障害を緩和する。

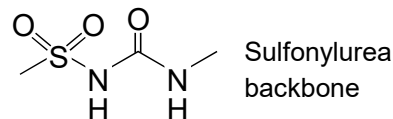


※膵β細胞からのインスリンの分泌を促進する薬物

◆スルホニル尿素薬：グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド、アセトヘキサミド等構造上の特徴として、 $-\text{SO}_2\text{NHCONH}-$ の構造（スルホニル尿素）を持つ。

膵β細胞のATP依存性 K^+ チャネル（SU受容体）に結合してチャネルを閉口させることで、膵臓からのインスリン分泌を促進する。作用時間が数時間～24時間と長いため、インスリン基礎分泌の促進を主な目的とする。

注意すべき副作用：低血糖（特に食前低血糖）。



◆フェニルアラニン誘導体：ナテグリニド、ミチグリニド等SU構造を持たないが、作用機序はSU薬と同一である。

吸収が早いので、短時間にインスリン分泌を促進させて食後血糖値を低下させる一方、代謝・排泄も早く効果の持続時間が短時間であるため、インスリン追加分泌の促進を目的として使用される。

食後血糖降下薬、速効型インスリン分泌促進薬などとも呼ばれる。

服用直後から作用が現れるため、必ず食直前に服用する。

注意すべき副作用：低血糖。

インスリンの作用発現調節機構

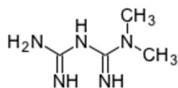
インスリンの成熟	インスリンが追加分泌されるまで	グルコース取込み促進作用の発現
インスリンmRNA ↓翻訳 プロインスリン ↓S-S結合形成 ↓切断 成熟インスリン （分泌小胞内に貯蔵）	膵β細胞でのグルコース代謝 ↓ATP産生 ↓ATP依存性 K^+ チャネル閉口 ↓細胞膜の脱分極 ↓電位依存性 Ca^{2+} チャネル開口 ↓ Ca^{2+} 流入 ↓分泌小胞と細胞膜の融合 インスリン分泌	インスリン+インスリン受容体 ↓インスリン受容体活性化 （チロシンキナーゼ内蔵型受容体） ↓基質タンパク質のチロシンリン酸化 ↓セカンドメッセンジャーによる伝達 ↓GLUT4の細胞表面への移動 グルコース取り込み促進

糖尿病治療薬の構造と作用

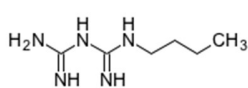
物質の化学構造上の特徴と生物学的活性との相関関係

活性発現に必須である共通の部分構造 → 医薬品のコア構造

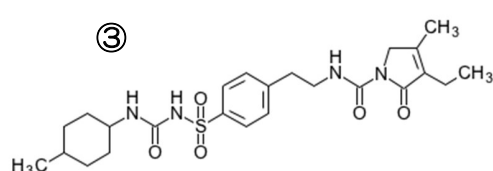
①



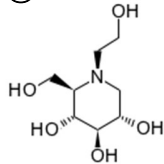
②



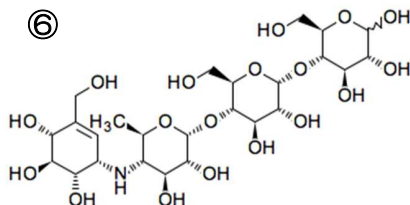
③



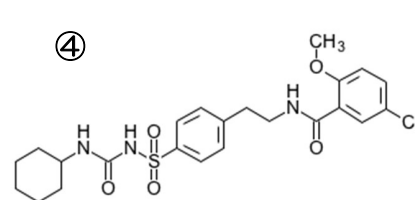
⑤



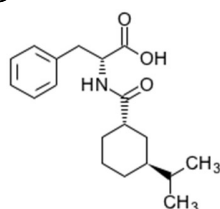
⑥



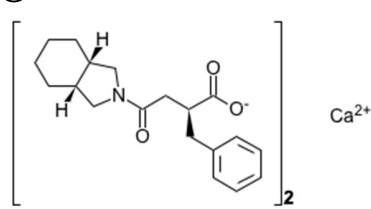
④



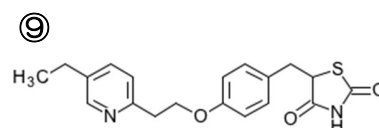
⑦



⑧



⑨



18

◆SGLT2阻害剤 SGLT2: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 ナトリウム-グルコース共輸送体2

尿中のブドウ糖濃度が高まって浸透圧が上昇し、脱水や尿路感染症といった特有の副作用を起こすことがある。

投与中は、血糖コントロールが良好であっても、 となることに注意が必要である。

血液中の成分

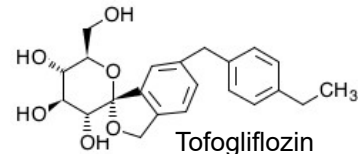
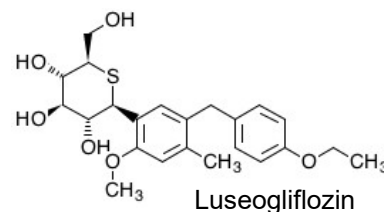
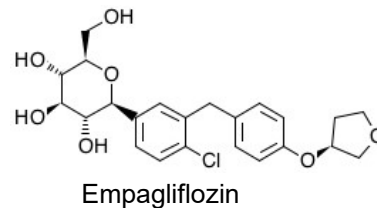
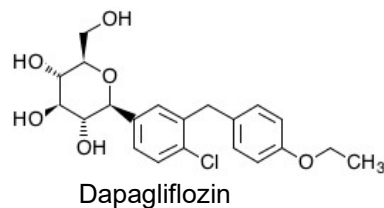
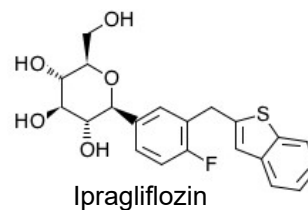
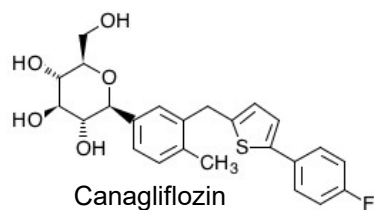
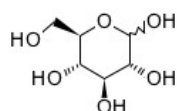
禁無断使用

近位尿細管

遠位尿細管

不要なものの排泄(尿)

必要なものの再吸収



☆糖尿病治療薬の注意すべき副作用

※**低血糖**：インスリンや血糖降下薬の作用過剰 + 血糖が低下する状況（空腹時や激しい運動の後など）

- ◆**症状**
- (1) 血糖値が正常範囲未満に急速に降下→[交感神経興奮]
→発汗、不安、動悸、手指振戦、顔面蒼白、頻脈など。
 - (2) 血糖値が50 mg/dL未満→[中枢神経のエネルギー不足]
→頭痛、眼のかすみ、空腹感、眠気、意識レベルの低下、酩酊様の異常行動など。
 - (3) 1、2の症状が、持続、進行（血糖値30mg/dL未満）
→生命に関わる重篤な神経症状（痙攣、**低血糖性昏睡**など）

◆**応急手当**で一時的に回復しても、低血糖の再発や遷延の可能性が高い →要経過観察（主治医）

◆**低血糖時の対応** —— 神経が損傷する前に血糖値を上げ、安静にする

意識がない場合：ブドウ糖もしくはグルカゴンを静注。

意識がある場合：ブドウ糖や砂糖を経口投与。砂糖10 - 20g程度（角砂糖3 - 4個、ジュース1本）

α-グルコシダーゼ阻害薬では砂糖は無効（ブドウ糖5 - 10gやジュースなどが有効）。

砂糖の主成分である_____は、
_____と_____からなる_____であり、
_____のおよそ2倍の量の_____が必要となる。

※その他の注意すべき副作用（まとめ）

種類	作用	低血糖以外に注意すべき副作用の例
α-グルコシダーゼ阻害薬	糖の消化吸收遅延	消化器症状（腹部膨満感、放屁の増加、腹痛、下痢、便秘）、肝機能障害、低血糖増強*
ビグアナイド薬	インスリン抵抗性改善	胃腸障害、乳酸アシドーシス、低血糖増強*
チアゾリジン薬		浮腫・心不全、肝機能障害、低血糖増強*
DPP IV阻害薬	インクレチン分解抑制	肝炎・肝機能障害、血管浮腫、腎不全、低血糖増強*
GLP-1受容体作動薬	インクレチン様作用	膵炎、肝機能障害、消化器障害、低血糖増強*
SGLT2阻害薬	糖の尿中排泄促進	脱水（体液量減少）、尿路・性器感染症、薬疹などの皮膚症状、低血糖増強*

* 単独では低血糖を起こしにくい薬剤であっても（低血糖を起こさないわけではない）、
_____に重篤な低血糖を起こすことがあり注意が必要である。

ビグアナイド系薬による_____（→ p.16）

→ 体内の_____が増加傾向（p.8、p.12）

→ 特に_____がある場合、_____排泄が低下して_____アシドーシスをおこしやすい

チアゾリジン誘導体による_____（p.16）

→ 近位尿細管における_____ → 浮腫 → 心臓への負担増 → 心不全

SGLT2阻害薬による_____（p.19）

・尿の_____ → 水分の排泄量が増加 → 脱水

・_____を栄養にして雑菌が繁殖しやすい → _____に感染症発症

脂質の体内動態

☆脂質の消化： 小腸（十二指腸で消化 空腸・回腸で吸収）

※乳化・・・水中で脂質を微細な油滴にして水との接触面を増やし、脂質が水中の酵素と接触しやすくする

← 両親媒性物質（界面活性剤）を含んだ胆汁が必要

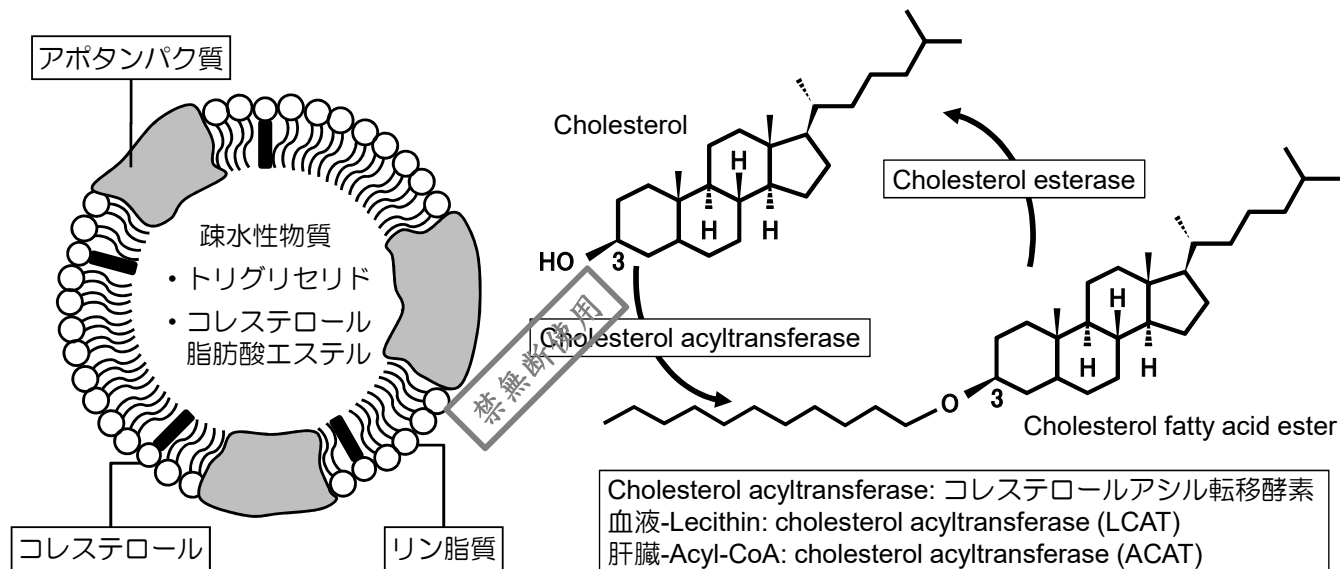
胆汁酸：肝臓でコレステロールからチトクロームP450によって作られる両親媒性物質

※加水分解 ←主に膵液（脂質・タンパク質・炭水化物 全て分解できる万能消化液）

・ 膵リパーゼ：トリグリセリド → 脂肪酸 + 2-モノアシルグリセロール

・ コレステロールエステラーゼ：コレステロール脂肪酸エステル → 脂肪酸 + コレステロール

☆脂質の吸収と体内循環・・・リポタンパク質の構成と輸送



※小腸内の脂質消化物など：2-モノアシルグリセロール、コレステロール、長鎖脂肪酸（炭素数12以上）、

→混合ミセルを形成し、小腸細胞に吸収（その他脂溶性物質も含む）

→小腸細胞内で脂質の再合成

2-モノアシルグリセロール + 長鎖脂肪酸 → トリグリセリド

コレステロール + 長鎖脂肪酸 → コレステロール脂肪酸エステル

→カイロミクロンに構成されてリンパ管へ

→左鎖骨下静脈から血液に合流

→全身へ

※グリセロール、中鎖脂肪酸（炭素数10以下）

→比較的水に溶けやすく、小腸上皮からそのまま取り込まれる

→小腸から門脈を通して直接肝臓へ（末梢組織を通らない）

→末梢の脂肪組織でトリグリセリドの材料になりにくい。

☆肝臓で合成された脂質の輸送

・ トリグリセリド

→VLDLに構成されて、末梢組織に輸送される

→末梢組織表面のリポ蛋白リパーゼ (LPL)によってグリセロールと脂肪酸に分解

→末梢組織細胞に吸収されて、エネルギー源などとして利用

・ コレステロール

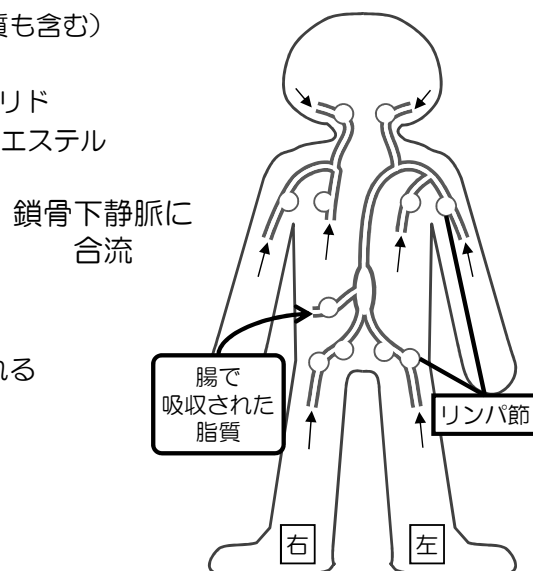
→リポタンパク質に構成されて全身を循環

→LDLが末梢組織のLDL受容体と結合

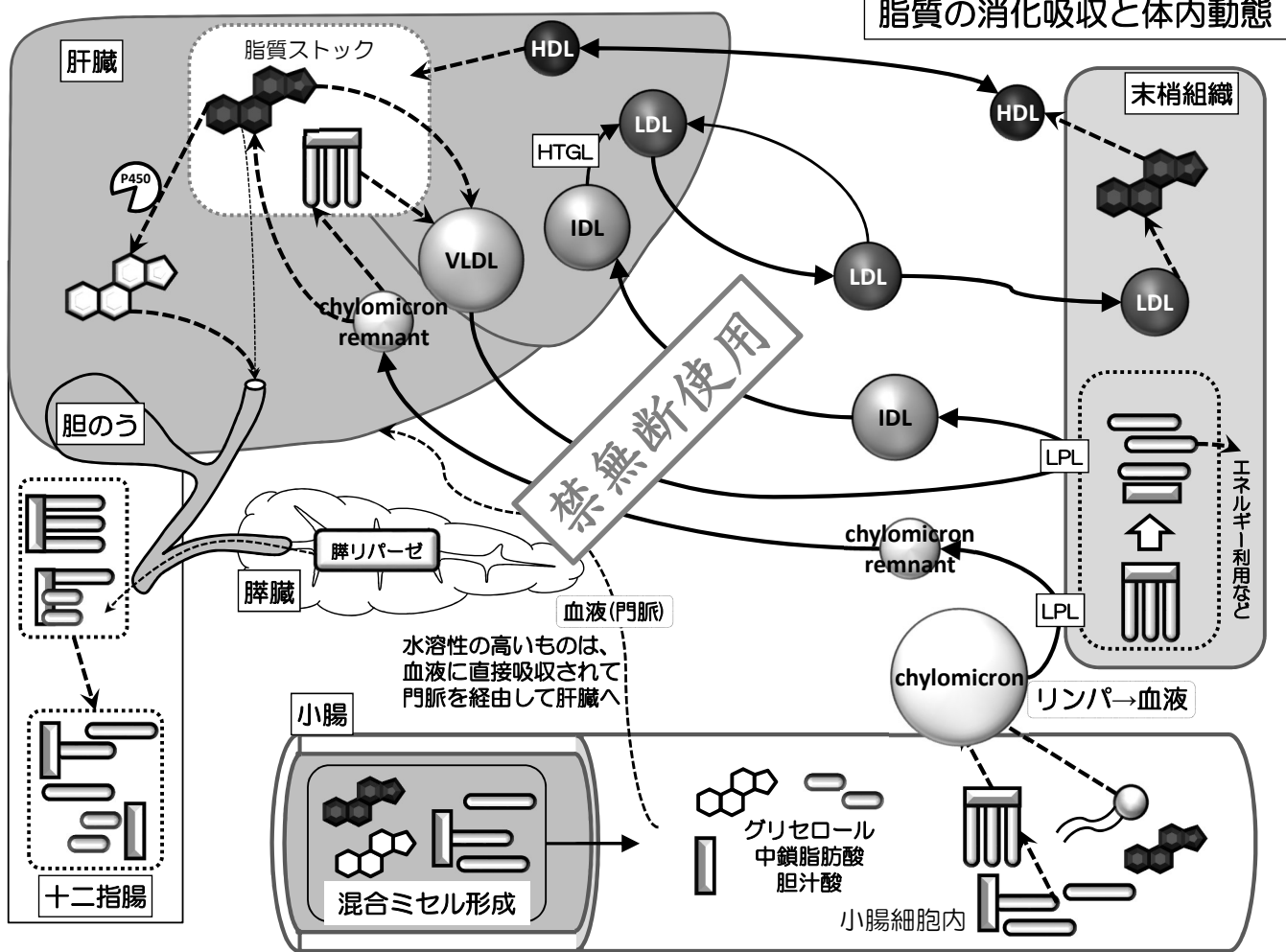
→エンドサイトーシスによってリポタンパク質ごと細胞内に取り込まれる

→LDLが解体されて、コレステロールなどの成分が細胞内で利用される

→余剰のコレステロールはHDLが回収して肝臓へ輸送する。



脂質の消化吸収と体内動態

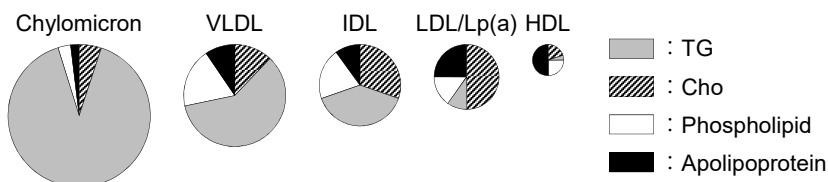


名称	含有量		比重		特徴	
	TG	Cho				
カイロミクロン (キロミクロン) chylomicron	<u>多い</u>	とても 少ない	< 0.95		<u>外因性脂質 (9割がTG)</u> (腸管→肝臓)	TG量 調節
超低比重リポ蛋白質 Very Low Density Lipoprotein (VLDL)	やや 多い	少ない	0.95 1.005		内因性脂質 (肝臓で合成) (肝臓→末梢組織)	
中間比重リポ蛋白質 Intermediate Density Lipoprotein (IDL)	少ない	とても 多い	1.006 1.018		VLDLとLDLの中間体	
低比重リポ蛋白質 Low Density Lipoprotein (LDL)	とても 少ない	<u>とても 多い</u>	1.019 1.063		<u>Cho含有量が特に多い(4割)</u> (肝臓→末梢組織)	Cho量 調節
高比重リポ蛋白質 High Density Lipoprotein (HDL)	とても 少ない	やや 多い	1.063 <		<u>蛋白質とリン脂質</u> が主成分 (末梢組織→肝臓)	

TG; トリグリセリド(triglycerideまたはtriacylglycerol)、Cho; コレステロール(cholesterol)

LPL; リポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase)、HTGL; 肝性トリグリセリドリパーゼ(hepatic triglyceride lipase)

Lipid content of each lipoprotein



H. Tada *et al.*
Nutrients. 2018 Nov; 10(11): 1789.
より改変して転載

☆**脂質異常症**：血中の脂質、特にコレステロールとトリグリセリドの量が異常をきたす。

※タイプとしては3種類・・・どれも生活習慣の乱れから発症しうる。

(1) トリグリセリド（中性脂肪）が多いタイプ（高トリグリセリド血症、トリグリセリド 150mg/dL以上）

(2) LDLコレステロールが多いタイプ（高LDLコレステロール血症、LDL-Cho 140mg/dL以上）

(3) HDLコレステロールが少ないタイプ（低HDLコレステロール血症、HDL-Cho 40mg/dL未満）

(1)および(2)の脂質が増加するタイプはIからVまでの6型に分類される。

型	増加リポタンパク質	原発性疾患例	原因疾患（続発性の場合）
I	カイロミクロン	家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症 アポC-II欠損症	全身性エリテマトーデス、糖尿病性ケトアシドーシス
IIa	LDL	家族性高コレステロール血症 (LDL受容体欠損) 家族性複合型高脂血症	甲状腺機能低下症、動物性脂肪過剰摂取、更年期
IIb	LDL+VLDL		甲状腺機能低下症、肝障害、ネフローゼ
III	IDL	家族性III型高脂血症	甲状腺機能低下症、全身性エリテマトーデス
IV	VLDL	突発性高トリグリセリド血症 家族性IV型高脂血症	アルコール過剰摂取
V	カイロミクロン +VLDL	原発性V型高脂血症	甲状腺機能低下症、アルコール過剰

カイロミクロン、VLDL：トリグリセリド含有量大

LDL、IDL：コレステロール含有量大（特にLDL）

家族性：特定の疾患がある家系に集中して発生すること（≡ ）

遺伝子欠損：タンパク質を発現するための遺伝子がない。→ そのタンパク質を標的とする薬物が効かない。

※ 家族性高コレステロール血症：常染色体優性（1対の遺伝子の片方だけ（ヘテロ型）でも欠損すると発症）

←→ 「最初の、一次の」

ある疾病を発症した時に、それに関連して発生する疾病あるいは症状を続発性（二次性）という。

日本人に多いのは高コレステロール血症（IIa）、複合型脂質異常症（IIb）、高トリグリセリド血症（IV）。

利尿薬（サイアザイド系、ループ系）、β遮断薬、ステロイド、経口避妊薬などの薬剤が原因となることもある。

→ 高血圧患者は他の生活習慣病を併発していることが多く、患者背景に注意。

(3) のHDLコレステロールが減少するタイプ：

LCAT (Lecithin: cholesterol acyltransferase) 欠損症

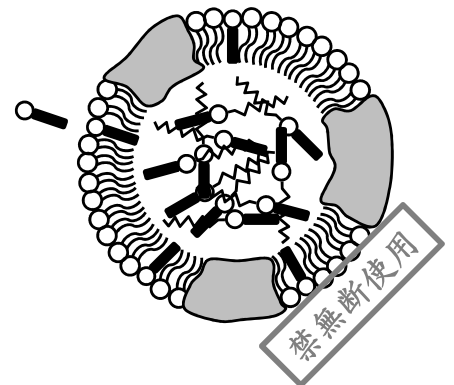
LCATの遺伝子が欠損しており、生まれつきLCATが生産できない。

LCAT欠損症の患者では、HDLによるコレステロールの回収量が減少する。→ 低HDL-コレステロール血症

HDL表層のコレステロールがLCATにより_____される

→ コレステロールエステル：_____ → HDLの内部へ

→ HDLに含まれるコレステロール量が_____する



☆続発性脂質異常症を引き起こしやすい疾病

◆甲状腺機能低下：

甲状腺ホルモンの分泌低下 → 新陳代謝の低下により脂質の消費が低下。

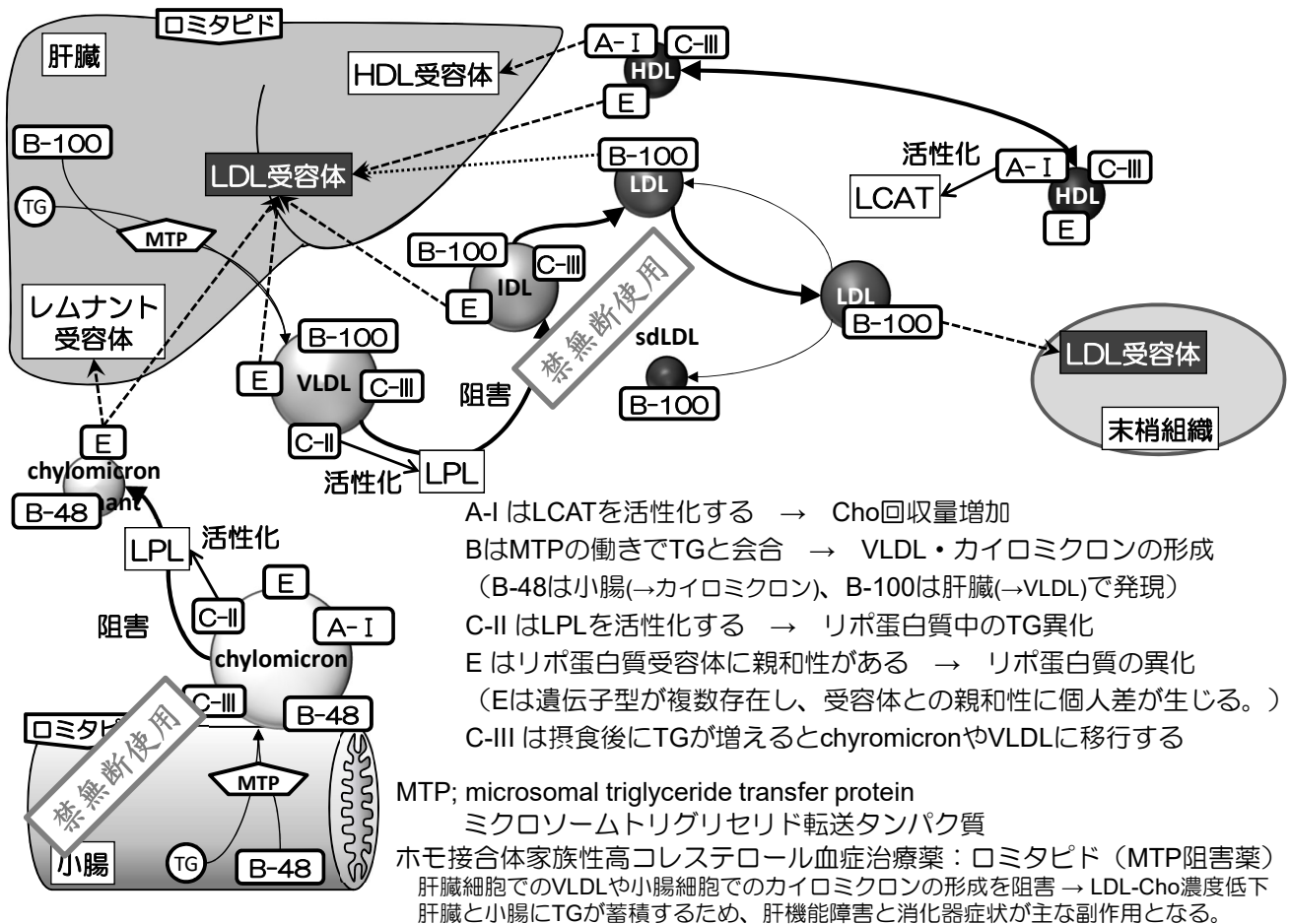
◆タンパク尿を伴う腎疾患

尿からタンパク質が流出するため、不足したタンパク質を補うため肝臓でタンパク質合成が亢進する。

その結果、LDLが増加し、高コレステロール血症となりやすい。

- ・ネフローゼ：高度のタンパク尿を呈する。
- ・糖尿病：もともと併発しているケースが多い。糖尿病性腎症。
- ・全身性エリテマトーデス：タンパク尿（ループス腎炎）、膵炎・肝炎の併発、ステロイド剤による治療。

アポタンパク質は、リポタンパク質の配送先と処理を指定する



家族性脂質異常症の原因遺伝子と症状

- 家族性_____欠損症では、_____が存在しないため、_____および_____に含まれる_____が加水分解されず、高_____血症が現れる。
- _____欠損症は、リポ蛋白質に_____が存在しないため、_____が活性化されず、_____および_____に含まれる_____が加水分解されず高_____血症を引き起こす。
- 家族性高_____血症（_____欠損）は、_____が存在しないため、_____を含むリポ蛋白質、特に_____含有量の多い_____が血液中から肝臓に取り込まれず、高_____血症の原因となる。

☆脂質異常に続発する疾患例

○急性膵炎 ←高トリグリセリド血症（Ⅰ型、Ⅴ型）

膵臓に膵液が分泌されないまま貯留し、組織の自己消化を起こして炎症を生じる。

- ・アルコールや高脂質食などによる膵液の過剰生産・分泌
- ・胆石形成などによる総胆管の閉塞
- ・大量のトリグリセリドが分解されて生じた脂肪酸による細胞障害

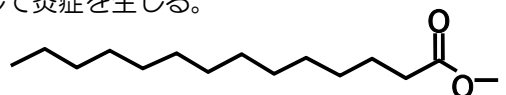
大量の脂肪酸：界面活性剤として細胞を損傷する、Ca塩あるいはカイロミクロンの形で脾臓の毛細血管を閉塞させる など

○動脈硬化 ←高コレステロール血症（IIa型、IIb型、III型）

動脈壁の弾力性が失われて硬化した状態。

- ・細動脈硬化：高血圧により動脈壁全体がもろくなった状態
- ・中膜硬化（メンケルベルグ型硬化：中膜へのカルシウム沈着による硬化）
- ・アテローム性動脈硬化 ← アテロームが血管の壁に生じ、血管が狭窄もしくは閉塞する。

高コレステロール血症が主な原因となる。



脂質異常症治療薬とその作用点

- (1) トリグリセリド（中性脂肪）が多いタイプ（高トリグリセリド血症、トリグリセリド150mg/dL以上）
- (2) LDLコレステロールが多いタイプ（高LDLコレステロール血症、LDL-Cho 140mg/dL以上）
- (3) HDLコレステロールが少ないタイプ（低HDLコレステロール血症、HDL-Cho 40mg/dL未満）

→ タイプに合わせて治療薬を使い分ける必要がある

(1) 主に高トリグリセリド血症に対し治療効果が期待できる薬物

☆ PPAR α 活性化薬：フィブラート系薬 ...肝臓のPPAR α に結合して活性化

- ・アポC-IIIタンパク質産生抑制 → カイロミクロンおよびVLDLの減少
- ・ β 酸化の亢進 → 脂肪酸消費
- ・リポタンパク質リパーゼ（LPL）の産生亢進 → トリグリセリド加水分解促進
- ・肝臓におけるトリグリセリドの産生抑制
- ・アポAタンパク質産生促進 → HDLの増加

血中
トリグリセリド
減少

☆ LPL活性化薬：デキストラン硫酸ナトリウム

LPLを活性化し、トリグリセリドの加水分解を促進する。

→ 血中トリグリセリド濃度を減少

<インスリン抵抗性で引き起こされる脂質代謝異常>

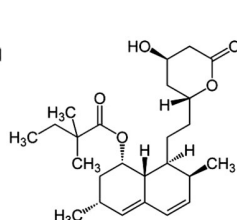
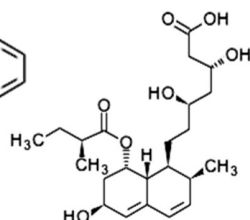
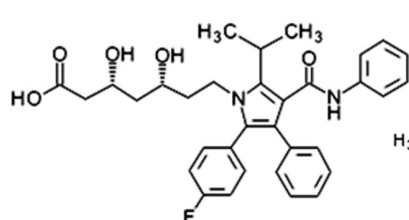
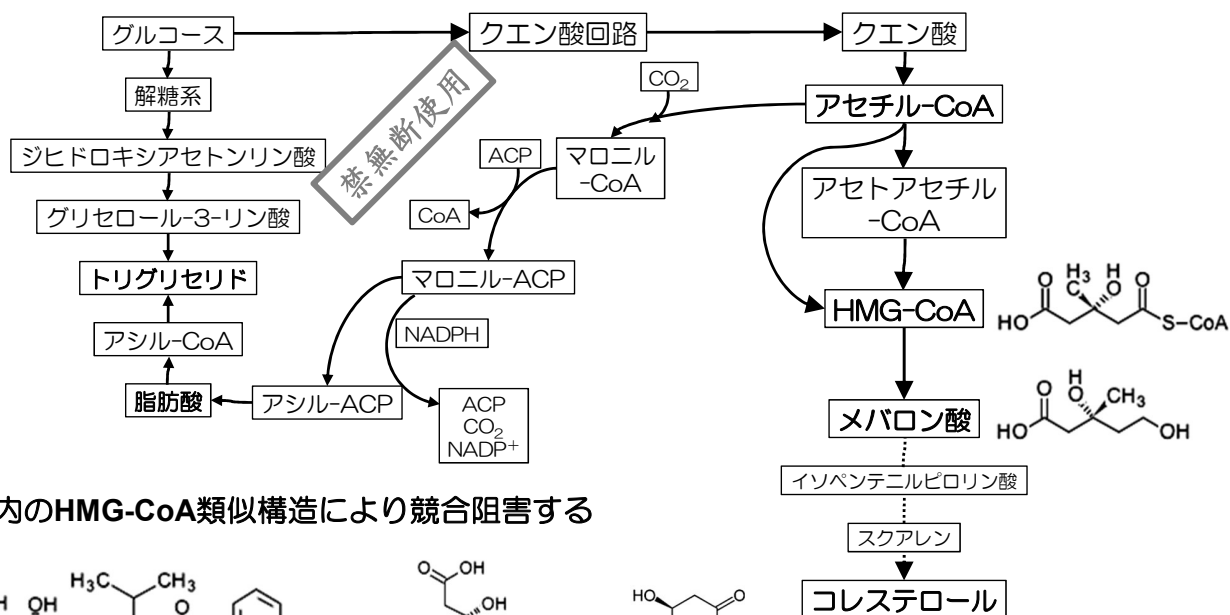
- ・ホルモン感受性リパーゼの活性化（脂肪組織でのTG分解 → 血中遊離脂肪酸の増大）
- ・アポB-100（VLDL, IDL, LDLのパーツ、p.24）の増加 + MTP（p.24）の発現増大 → VLDL増加
- ・LPL活性低下 → VLDL減少阻害（血清トリグリセリドが減らない）
- ・HTGL活性化 → LDLからsdLDLへの変換、HDLの分解

臨床病理 64(5), 508-512
脈管学 46, 2006, 441-448 より

(2) 主に高LDLコレステロール血症に対し治療効果が期待できる薬物

☆ HMG-CoA還元酵素阻害薬（コレステロール合成阻害薬）

肝臓において、メバロン酸経路を阻害しコレステロール生合成を抑制する。



体内で代謝されて
環状ラクトンが開環し、
HMG-CoA類似構造が出現する。

☆ コレステロール吸収阻害薬

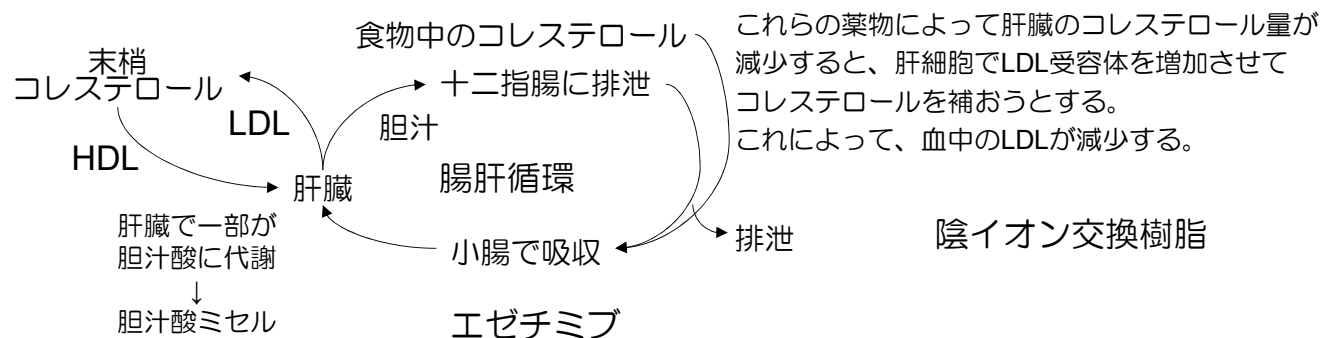
◆ 胆汁酸の吸収阻害： 陰イオン交換樹脂（コレスチミド、コレスチラミン）

陰イオンである胆汁酸を吸着する。体内に吸収されず、吸着した胆汁酸とともに糞便中に排泄される。

胆汁酸の減少に伴いミセル形成が抑制され、
食餌中のコレステロール吸収も抑制される

◆ 食物中のコレステロール吸収阻害： エゼチミブ

小腸上皮にあるコレステロールトランスポーター（NPC1L1(Niemann-Pick C1 Like 1)）を阻害する。



☆ コレステロール異化促進薬： プロブコール

コレステロールから胆汁酸を生成する過程

血中のHDLを肝臓に回収する段階を促進することで
胆汁酸に代謝されるコレステロールを増やす

- HDLの肝臓への取り込みと異化を促進するとされ、HDLコレステロールが減少する。
- 抗酸化作用がある → LDLの酸化変性を防ぎ、動脈硬化を予防する作用をもつ。

○その他の脂質異常症治療薬

☆ 不飽和脂肪酸： イコサペント酸エチル（エイコサペンタエン酸(EPA)のエチルエステル）など

※脂肪酸合成抑制作用 → 血中トリグリセリド減少

- SREBP-1 (Sterol Regulatory Element-binding Protein -1) の抑制による。

肝臓において脂質代謝酵素の転写を調節する因子。

主に脂肪酸合成経路の複数の酵素遺伝子を転写して

の合成を促進する。

※動脈硬化抑制作用

- LDLコレステロール減少
- EPA → プロスタグランジン₃に変換 → 血管拡張・血小板凝集抑制作用
→ トロンボキサン₂（血小板凝集作用）の合成抑制

☆ ニコチン酸誘導体： ニコモール、ニセリトロール

- トリグリセリド減少・LDLコレステロール減少・HDLコレステロール増加
- Lp(a) を減少させる、現在唯一の脂質異常症治療薬。

Lp(a) (リポタンパクa) :

LDLのアポB-100にアポ(a)が結合している。
LDLより酸化されやすい性質があり、
動脈硬化の危険因子のひとつとされる。

※動物実験等からわかっている主な薬理作用

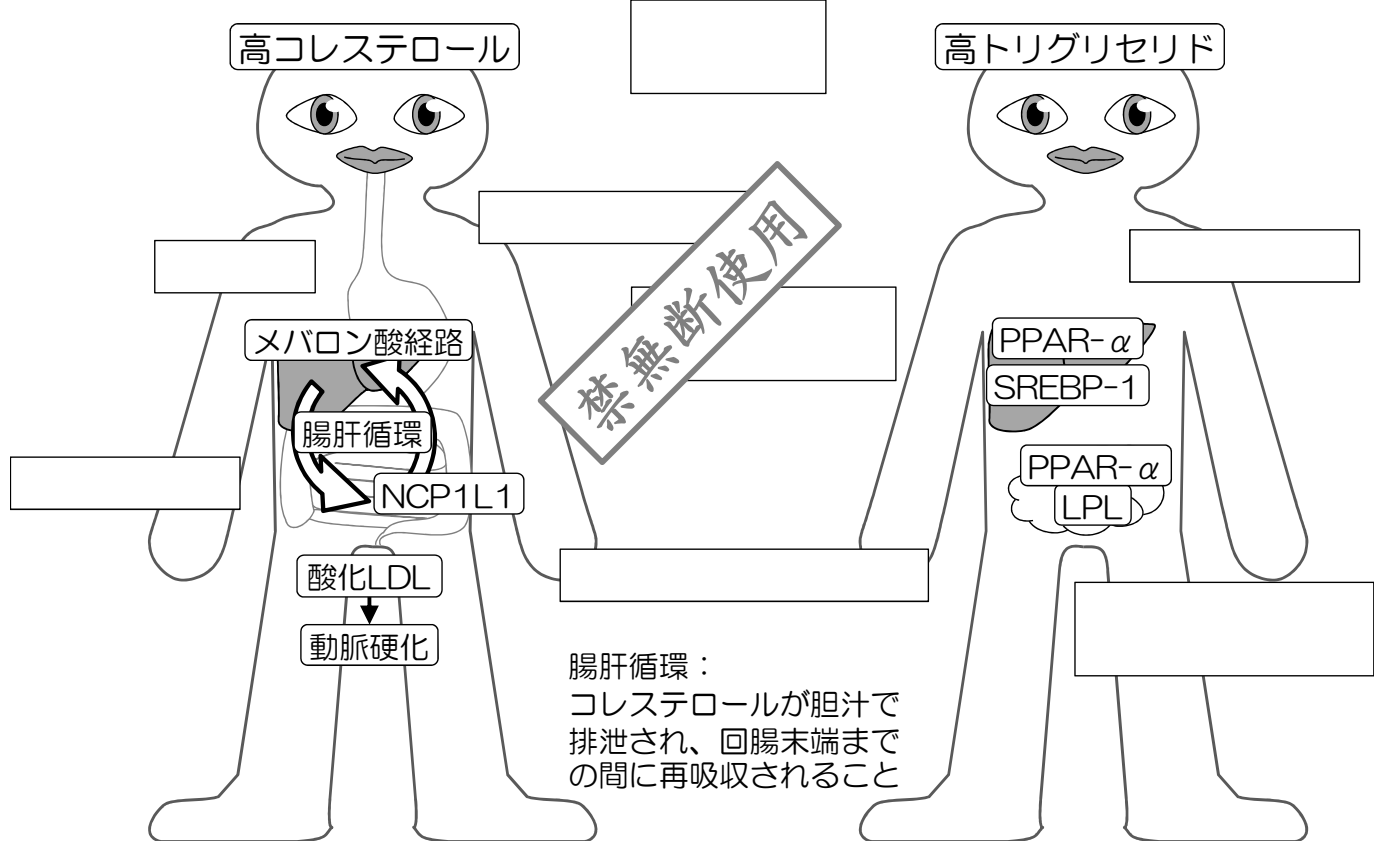
- 腸管からのコレステロール吸収の抑制
- 胆汁中へのコレステロール排泄の増加作用
- カテコールアミンによる脂肪動員抑制作用
- 血漿LPL活性の上昇作用
- 血管平滑筋への直接作用およびプロスタグランジンの生成促進に基づく血管拡張作用
- トロンボキサン合成阻害作用に基づく血小板凝集抑制作用

(3) 主に低HDLコレステロール血症に対し治療効果が期待できる薬物

★ (1)・(2)に効果のある薬物の多くはHDL増加作用がある。

→ (3)と(1)・(2)を併発している場合は、薬物治療の過程で改善がみられることが多い。

脂質異常症治療薬の作用点



NPC1L1：Niemann-Pick C1 Like 1, 小腸コレステロール輸送担体

SREBP-1：Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1, ステロール制御因子結合蛋白質(転写因子)

PPAR α ：Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α , ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 α (核内受容体)

新しい作用機序の高コレステロール血症治療薬

PCSK9阻害薬

(Proprotein convertase subtilisin / kexin type 9)

家族性高コレステロール血症ではない患者に対しては、
エゼチミブ併用かつスタチン最大耐用量で、LDL-C が管理目標値に達しない場合に
PCSK9 阻害薬投与を考慮する。

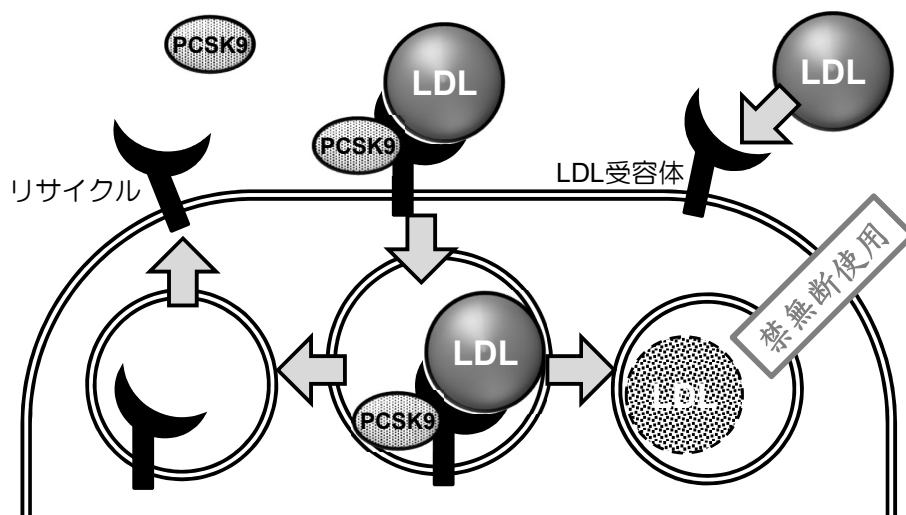
※ LDL-C管理目標値 100 mg/dL未満、「急性冠症候群かつ/または糖尿病+他の高リスク病態合併の場合」 70 mg/dL未満

PCSK9 阻害薬を検討する症例では、高血圧・糖尿病・喫煙など古典的危険因子も十分にコントロールし、
PCSK9 阻害薬を開始するときには専門医に相談することが望ましい。

(日本動脈硬化学会「ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体薬の適正使用について」の声明文より、2018年)

適応症

家族性高コレステロール血症、
高コレステロール血症
(心血管イベントの発現リスクが高く、
HMG-CoA還元酵素阻害剤で
効果不十分な場合に限る。)



脂質異常症治療薬 使用上の注意

脂質異常症治療薬の特徴と副作用

分類	特徴	主な適用	主な副作用、禁忌※
フィブラート系薬	糖尿病患者の高TG血症に適する	IIb, III, IV	副作用：横紋筋融解症、重篤な腎障害、肝機能障害など 禁忌：妊婦・授乳婦・腎機能障害患者
デキストラン硫酸	TG値降下作用が強い	IIb, IV, V	副作用：ショック、出血傾向、 消化器症状（経口投与の場合）など
スタチン系薬	LDL-Cho低下に非常に有効	IIa, IIb	副作用：横紋筋融解症、肝機能障害など 禁忌：妊婦・授乳婦・重篤な肝障害患者
陰イオン交換樹脂	体内に吸収されない → 比較的安全 服用量が多い（1回数g）	IIa, IIb	副作用：消化器症状（腸閉塞、便秘、腹部膨満感など） 禁忌：胆道閉塞・腸閉塞
コレステロール輸送体阻害薬	グルクロン酸抱合で主に代謝 → CYPを介する薬物相互作用が比較的少ない	IIa, IIb	副作用：アナフィラキシー、過敏症状、横紋筋融解症、 肝機能障害など 禁忌：重篤な肝障害患者
プロブコール	LDL-Cho、HDL-Choとも低下	IIa, IIb	副作用：心室性不整脈、横紋筋融解症など 禁忌：心室性不整脈のある患者・妊婦
不飽和脂肪酸とその誘導体	胆汁酸による乳化により 吸収促進	III, IV, V	副作用：出血傾向（皮下・歯茎出血、血尿） 禁忌：出血、血友病、消化器潰瘍、喀血など
ニコチン酸誘導体	血糖降下剤と併用注意 （耐糖能悪化）	IIb, III, IV, V	副作用：血管拡張（顔面紅潮、熱感、頭痛など）、 消化器症状、肝機能異常など 禁忌：重症低血圧、出血が持続する場合

※各薬剤に対し過敏症の既往のある場合は禁忌となる

☆ 横紋筋融解症：骨格筋の融解や壊死により、気付かず無処置の場合で致死率70%を示す

◆ 原因

- ・外傷性 筋肉の虚血、機械的障害
過度の運動、重量物などによる圧迫、激しい全身性痙攣、熱射病、動脈閉塞など
- ・非外傷性
薬剤のほか、先天性代謝性筋疾患、感染症、低カリウムや低リン血症、麻薬などによっても発症する、
、ニューキノロン系合成抗菌薬、キサンチン系薬、一部の漢方薬など

◆ 症状

スタチン系薬での報告が最も多く、使用者の数%が筋肉痛を訴えるといわれる。

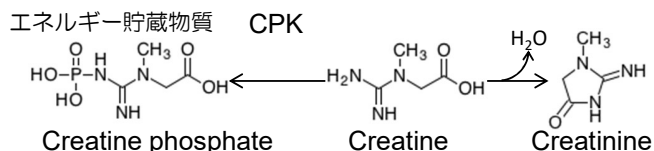
- ・筋肉の障害による自覚症状
- ・漏出した細胞内成分による症状・・・赤褐色尿、重篤な場合は腎不全

腎排泄

原因

融解した筋肉細胞から酵素などが流出する。

ミオグロビン、クレアチン(ホスホ)キナーゼ(C(P)K)、乳酸脱水素酵素(LDH)、AST、ALT、アルドラーゼなど
低分子量のタンパク質 → 糸球体を通り抜けて尿排泄される
重篤な（漏出するミオグロビン量が多い）場合は尿細管を詰まらせる



その他

発症の継続もしくは繰り返し → 筋萎縮や筋力低下
呼吸筋障害による呼吸困難（まれ）。

☆ 処方時の注意

※服用方法の注意

◆ スタチン系薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬）

コレステロールの生合成が夜間に活発になるので、夕食後に投与すると効果的である。

1日1回夕食後の投与のみで十分効果の得られるものが多い。

◆ 陰イオン交換樹脂

陰イオン交換樹脂は乾燥状態のものを服用するが、水を吸うと膨らむ（膨潤）。

温度が高いと吸水が早く、飲みにくくなる。

◆ コレステロール輸送担体阻害薬

この薬物自体が、肝臓でグルクロン酸抱合を受けて腸に排泄されたのち腸肝循環するため、単回投与でも作用部位である小腸への暴露が持続する。

◆ イコサペント酸エチル

脂溶性物質は、胆汁酸によって乳化されることで小腸での吸収が促進される。

食事をとることによって胆汁の分泌が促進されるため、食直後の服用により吸収効率が良くなる。

◆ ニコチン酸およびその誘導体

水溶性物質は、一般に空腹時に水とともに服用することにより吸収効率が高くなる。

水溶性の薬物は食直後に服用すると、急性の副作用が出にくい。

食直後服用により、

ニコチン酸誘導体の_____に伴う急性の副作用（顔面紅潮、熱感、頭痛など）を予防できる

※ 薬物相互作用への注意

◆ フィブラート系薬とスタチン系薬：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則併用禁忌

◆ 陰イオン交換樹脂による他の薬剤の吸着

水溶液中で陰イオンを吸着し体外へ排泄させるため、陰イオンの体内への吸収が阻害される。

→ 酸性物質、金属イオン塩などの吸収を阻害

◆ スタチン系薬と薬物代謝

肝臓で酵素代謝を受けるスタチン系薬は、同じ酵素で代謝される薬物や、スタチン系薬の肝臓への取り込みを阻害する薬物との併用により、作用が増強されて有害副作用が発生しやすくなる。

以下の組み合わせは禁忌

- | | |
|---|-------------------------------------|
| { | シンバスタチン |
| | イトラコナゾール、ミコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩 等 |
| { | ピタバスタチンカルシウムおよびロスバスタチンカルシウム |
| | シクロスポリン |

練習問題：腸肝循環を説明する次の文章の空欄を埋め、下線部にあてはまる物質を答えよ。

「生体物質や薬物などが（ ）とともに胆管を経て（ ）に分泌され、
腸管から再び吸収されて（ ）を経て（ ）に戻るサイクルである。

生活習慣病とメタボリックシンドローム

生活習慣病 (Life-style (related) diseases)

食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣(Life-style)が、その発症・進行に関する疾患群

糖尿病・脂質異常症・肥満・動脈硬化・高尿酸血症・痛風・がん・脳卒中・心臓病・高血圧・肝障害・関節痛・骨粗鬆症・歯周病・・・など

無症状で発症し、自覚症状もなく病状が進行することが多い。

→「Silent disease (沈黙の疾病)」「Silent killer (沈黙の殺人者)」

※ メタボリックシンドローム (Metabolic syndrome、代謝症候群 “生活習慣病”と混同しやすいので注意)

いわゆる「メタボ」：生活習慣改善開始の目安であり、肥満の中でも特に動脈硬化が進行しやすい状態

内臓脂肪型肥満に加え、**高血糖、高血圧、脂質異常**のうちいずれか2つ以上を併せ持った状態。

→ これらを併発することで、動脈硬化が急速に進行する。

(高血糖：糖化による血管弾力性の低下、高血圧：血管壁に対する物理的負荷、脂質異常：粥腫形成など)

さらに...脂質を過剰に蓄積した脂肪細胞は、動脈硬化を悪化させる方向にサイトカインの分泌が変化する。

→ 糖尿病・高血圧・脂質異常症が増悪、あるいは併発しやすくなる。

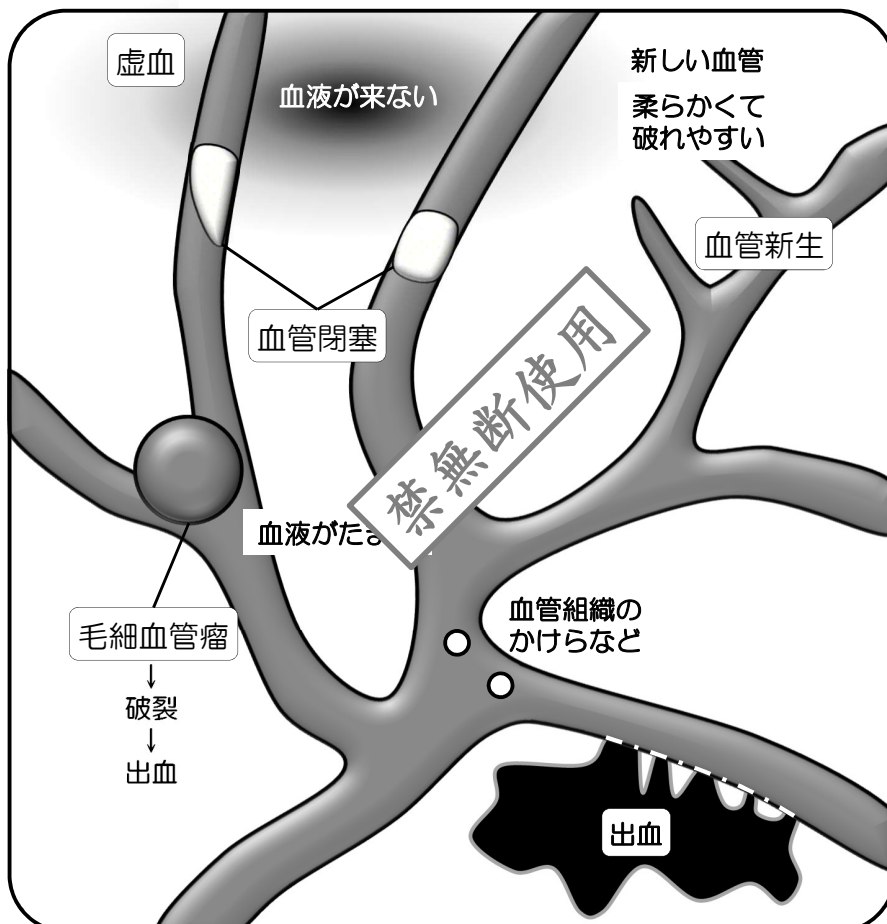


動脈硬化性疾患の発症

血管壁が硬く脆くなることで起こる疾患：

動脈瘤、動脈解離、脳出血、脳梗塞、虚血性心疾患、腎不全など

糖尿病 → タンパク質の糖化にともなう臓器や組織の機能不全



アルツハイマー型認知症の老人斑に、糖化生成物が大量に検出された。

→ 長期にわたる糖化が原因の可能性

◆ タンパク質の糖化と影響

ケラチン (毛、皮膚)

→ 切れ毛、抜け毛、白髪

クリスタリン (水晶体、p.5)

→ 白内障

コラーゲン

→ 組織の弾力が失われる

皮膚 → しわ、たるみ、肌荒れ

骨 → 骨折

血管 → 動脈硬化

虚血部分の組織障害

酸素と栄養の不足により
組織を構成する細胞が死滅

網膜

→ 虚血による細胞死

→ 出血による視覚異常

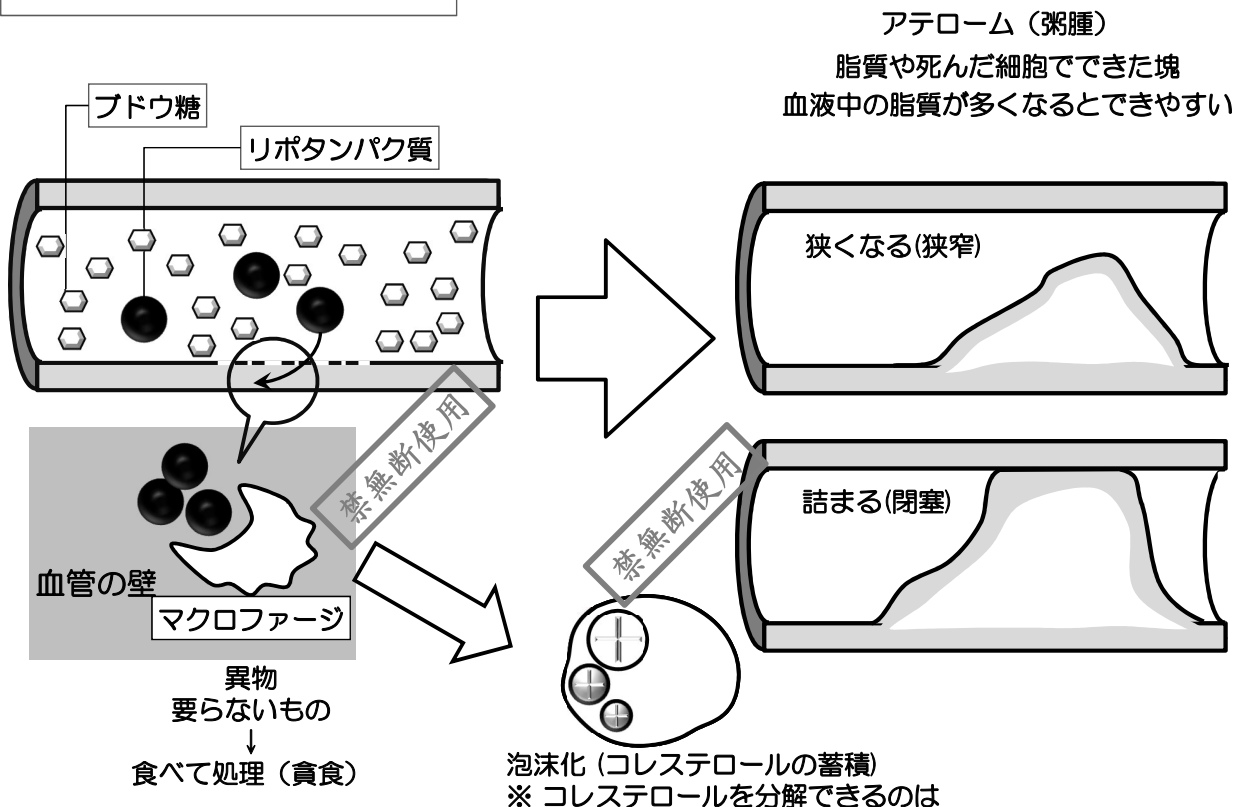
腎臓

→ 腎小体の毛細血管の障害

→ 正常に濾過ができない

体の末端

→ 神経障害、足病変



大血管合併症 → 梗塞や 梗塞の原因

疾病予備群（血糖値や血圧がちょっと高めなど）であっても併発すると動脈硬化を急速に進行させる。

→ まだ病気とは診断されない段階でも代謝症候群と診断し、生活習慣の改善を促す。

_____の蓄積は、_____で
_____の位置を撮影し、脂肪組織の占める面積で判断するが、簡便に判断する指標として
_____が採用されている。

※メタボリックシンドロームの診断基準：

- ・腹囲が男性85cm、女性90cm以上であること。
- ・次の①～③のうち2つ以上に当てはまること。

①高血糖（空腹時血糖値110mg/dL以上）

②高血圧（収縮期血圧130mmHg以上、拡張期血圧85mmHg以上のいずれか、又は両方）

③脂質異常（血清Triglyceride値150mg/dL以上、血清HDL-Cholesterol値40mg/dL未満のいずれか、又は両方）。

※ メタボリックシンドロームの診断基準と混同しやすいもの

・BMI（Body mass index）体重(体格)指数

$$\text{BMI} = \frac{\text{体重 (kg)}}{(\text{身長 (m)})^2}$$

体重(kg)と身長(m)の数値から右の計算式で求められる。単位に注意。

18.5～25が正常値とされ、18.5以下は低体重、25以上が肥満とされる。

内臓脂肪の蓄積度合いとBMIとの間に相関がないため、メタボリックシンドロームの診断基準には含まれない。

・血中LDL-Cholesterol値

動脈硬化性疾患の発症に、血中LDL-Cholesterol値が影響を与えるというエビデンスが得られていないため、メタボリックシンドロームの診断基準には含まれない。

生活習慣病の原因と予防

(1) 食習慣

- ・過食： エネルギーの過剰摂取 → メタボリックシンドローム
核酸(プリン体)の過剰摂取 → 高尿酸血症、痛風
- ・ナトリウム（食塩など）摂取量の増加： 体内のナトリウム量増加 → 体液量増加 → 血圧上昇傾向
- ・高脂質食：大腸がんや乳がんなどの危険因子となりうる。
- ・摂取エネルギーに占める脂質の割合の増加
日本人は、もともと食生活が穀類糖質中心で低脂肪であったため、脂肪を蓄積しやすい傾向にある。
高脂質・低糖質の食事では、余剰エネルギーが脂肪として蓄積されやすい。

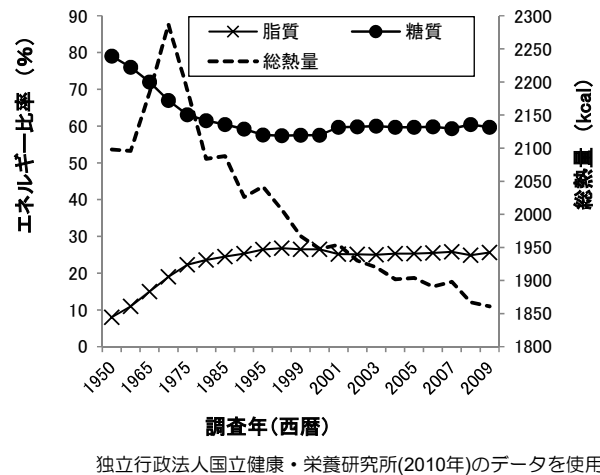
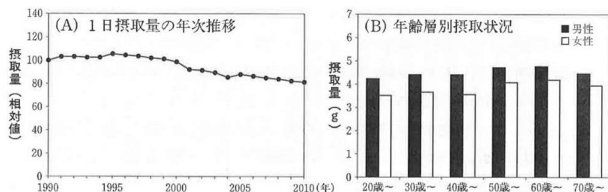
◆ 食生活改善の目標

推定エネルギー必要量

20歳代男性2,300kcal、20歳代女性1,750kcal
食塩（1日10g未満）
エネルギー比（糖質50%以上、脂質25%以下）

理想的なエネルギー比(成人)

糖質：脂質：蛋白質
＝55～60 %：20～30 %：13～20 %



← Q. これは何の食品成分についてのグラフでしょう？

(2) 運動不足

- ・消費エネルギーの低下 → 肥満、脂質異常症、糖尿病
- ・筋肉の衰え → 基礎代謝量の低下
- ・循環器機能の衰え → 代謝量低下、血管内壁への脂質などの蓄積

(3) ストレス → 摂食異常・飲酒および喫煙量の増大・循環器などへの負担

(4) 喫煙

ニコチン ・血管収縮作用 → 血行不良（唾液、粘液の分泌低下 → 感染症・炎症）、血圧上昇（→ 高血圧）
・ニコチンに対する依存性 → 長期にわたって喫煙 → 慢性閉塞性肺疾患などの慢性疾患

◆ その他の有害物質 → 呼吸器や口腔の粘膜への刺激 → 炎症・腫瘍の誘発

※慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease、COPD）＝肺気腫＋慢性気管支炎

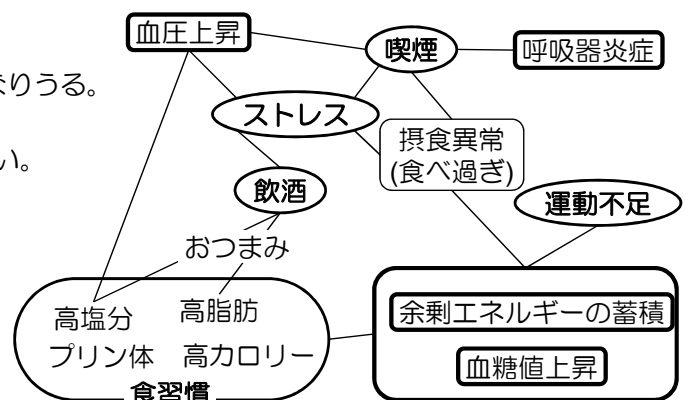
- ・呼吸不全により死亡することもある。
- ・現在、最大の原因は喫煙である。
長期間の喫煙により、気道の炎症が慢性化する。
その他、大気汚染・有毒ガス・加齢などが原因となりうる。

(5) 飲酒 ... 過度の飲酒はエネルギー過多になりやすい。

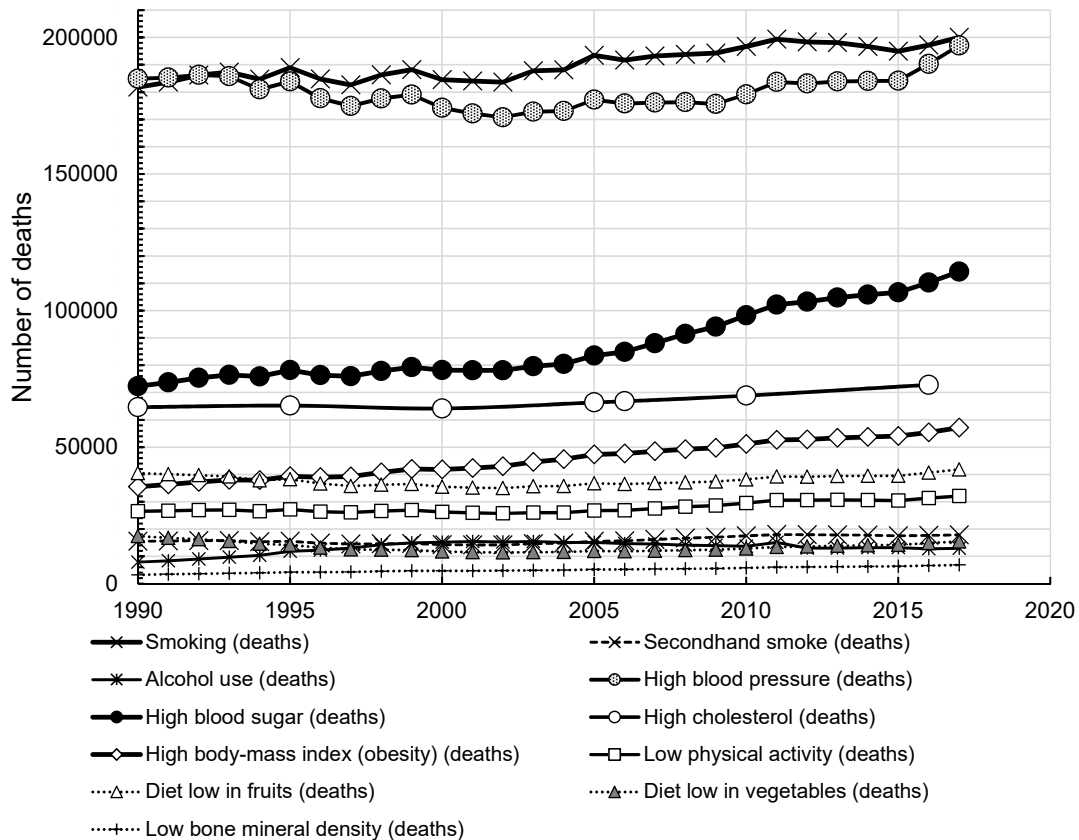
- ・酒の肴は、高塩分・高脂肪分のメニューが多い。
- ・アルコールは、高エネルギー食品である。
- ・アルコールの代謝によりプリン体が生じる。

喫煙も飲酒も、刺激物を体内に取り込む行為である。

- ・接触する細胞で、発がんのリスクが上昇する。
- ・薬物代謝への影響が考えられる。



Number of deaths by risk factor in Japan



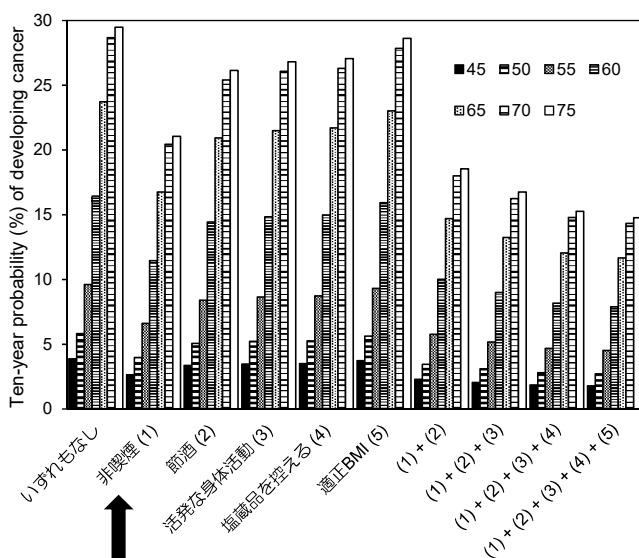
データ出典: Number of deaths by risk factor (Our World in Data)

<https://ourworldindata.org/grapher/number-of-deaths-by-risk-factor>

Source: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Global Burden of Disease (GBD), <http://www.healthdata.org/gbd>

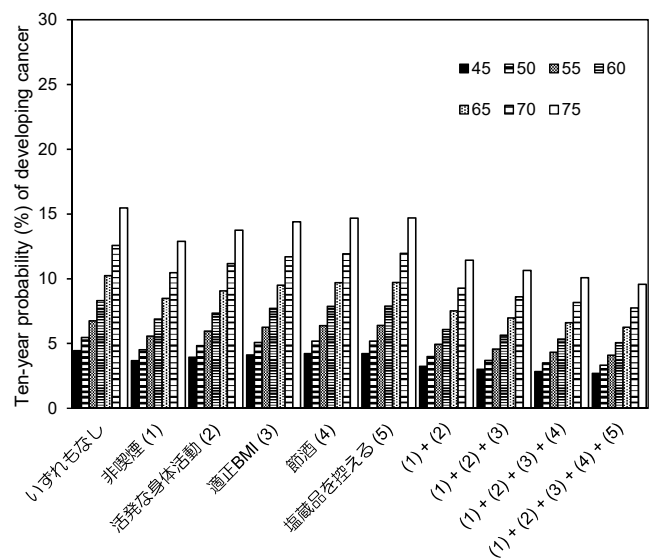
- 喫煙は男女ともにがん発症リスクを最も高める生活習慣である。
- どの年代でも、5つの健康習慣のうち複数（特に非喫煙）を組み合わせ実践することでがん発症リスクを大きく低減させられる。

10年間でがんを発症する確率と5つの健康習慣（男性）



たばこを吸わないだけで
がん発症の確率が大きく低下する

10年間でがんを発症する確率と5つの健康習慣（女性）



Charvat H et al. Prev Med. 2013 Nov;57(5):685-9.のデータより作成

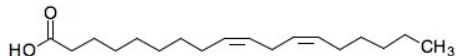
• n-6系不飽和脂肪酸：リノール酸[LA]、アラキドン酸[ARA] など

→ 過剰摂取により炎症や血栓形成などの反応が亢進する。

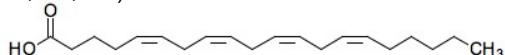
* n-3系不飽和脂肪酸：α-リノレン酸[ALA]、エイコサペンタエン酸[EPA]、ドコサヘキサエン酸[DHA] など

n-6 (ω-6) Fatty acid

LA (linoleic acid)
(9Z,12Z)-Octadecadienoic acid

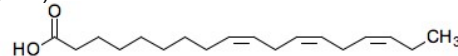


ARA (arachidonic acid)
(5Z,8Z,11Z,14Z)-Icosatetraenoic acid

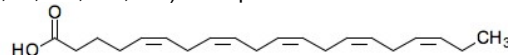


n-3 (ω-3) Fatty acid

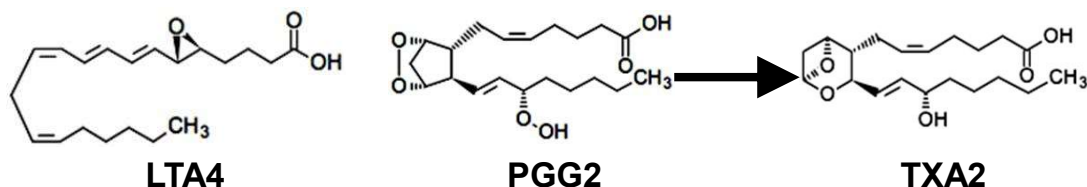
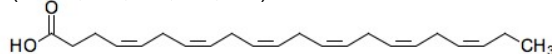
ALA (alpha - linolenic acid)
(9Z,12Z,15Z)-Octadecatrienoic acid



EPA (eicosapentaenoic acid)
(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Icosapentaenoic acid



DHA (docosahexaenoic acid)
(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-Docosahexaenoic acid



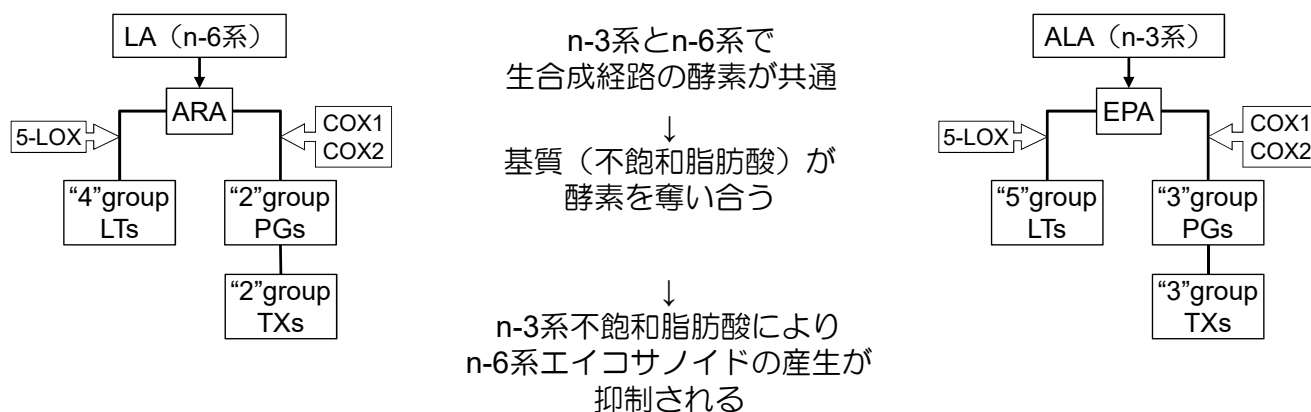
PG : Prostaglandin (prostagland - in)

TX : Thromboxane (thrombo - ox - ane)

LT : Leukotriene (leuko - tri - ene)

5-LOX : 5-Lipoxygenase (lipo - oxygen - ase)

COX : Cyclooxygenase (cyclo - oxygen - ase)



食物繊維で食生活改善

水溶性食物繊維（SDF：soluble dietary fiber）

ペクチン（果物）・アガロース（寒天）・グルコマンナン（こんにゃく）・アルギン酸（昆布など）

不溶性食物繊維（IDF：insoluble dietary fiber）

セルロース、ヘミセルロース、リグニン（植物全般）・キチン、キトサン（甲殻類の殻や菌類の細胞壁）

食物繊維は消化されず結腸や直腸で便容積を増大させ、排便を促進する。

食物繊維は、糖・コレステロール・ナトリウムなど様々な物質を吸着する。

→ これらの物質を体外に排出させ、吸収を抑制することが期待される。

SDFの水溶液は粘性が高く、消化管内での消化物の拡散と移動を遅くする。

→ 栄養素の吸収を緩やかにする。

SDFは胃で膨潤し、また粘性が高いため、胃内の滞留時間が長くなる。

IDFは食物の咀嚼回数を増やし、唾液の分泌が促され食塊が大きくなる。

（食塊：食物が口内で咀嚼されてできる飲み込む前のかたまりのこと）

腸内フローラ（お花畑）と生活習慣

ヒトの腸管（主に大腸）に生息する腸内細菌叢

- ・個人差はあるが、100以上の菌種で構成される。
- ・いわゆる善玉菌、悪玉菌のほか、どちらともいえないものもある。
- ・ほとんどが嫌気性菌である。

◆ 善玉菌のしごと

- ・乳酸や酢酸などの有機酸を産生→ 腸内を酸性化→ 悪玉菌の増殖抑制、腸の蠕動運動を促進
→ 食中毒菌や病原菌による感染の予防、発癌性をもつ腐敗産物の産生の抑制
- ・腸内でビタミン（B₁・B₂・B₆・B₁₂・K・ニコチン酸・葉酸）を産生
- ・消化管の粘膜免疫

◆ 腸内の善玉菌を育てよう

(1) ビフィズス菌や乳酸菌を含む食品を直接摂取する（probiotics）

- ・ヨーグルト・乳酸菌飲料・納豆・漬物など
- ・毎日続けて摂取する（善玉菌を継続して腸内に補充すると効果的）
- ・生死を問わず善玉菌の菌体を摂取する（死菌でも善玉菌体の成分にも有効な生理機能が期待できる）

(2) 善玉菌の栄養源となるオリゴ糖※や食物繊維を摂取する（prebiotics）

- ・野菜類・果物類・豆類など。市販の特定保健用食品を利用するのもよい。
- ・適量を摂取する（過剰な摂取は下痢などの消化器症状の原因）

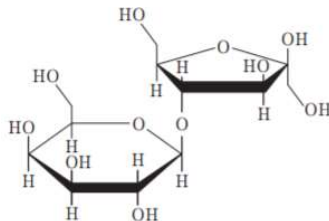
有効摂取量を目安に、分割して摂取するなどして徐々に慣らしていくとよい。

※ オリゴ糖：単糖が2～10個程度結合した糖類で、少糖ともいう。

接頭辞 pro-とpre-「前に」

- ・pro-: [前へ・先へ進む] の意味が強い
→ 善玉菌の積極的な摂取
- ・pre-: [予め、先だって] の意味が強い
→ 善玉菌増殖のもとになる物質

ラクトロース (添付文書より)



【効能・効果】・ 高アンモニア血症に伴う下記症候の改善

精神神経障害、手指振戦、脳波異常

- ・産婦人科術後の排ガス・排便の促進
- ・小児における便秘の改善

【作用機序】下部消化管で細菌により分解

- 有機酸（乳酸、酢酸等）を生成し、腸内腔pHを低下
- 乳酸菌産生の促進、緩下作用、
- アンモニア産生の減少、腸管吸収の抑制など

善玉菌の代表～乳酸菌とビフィズス菌～

乳酸菌

発酵により糖から乳酸をつくる嫌気性の微生物の総称。

ヒトにとって有用なものが多い。

- ・発酵食品の製造への利用：
ヨーグルト・チーズ・漬け物・日本酒など
- ・人体への健康効果：ピロリ菌を減らすなどの特殊な菌種も

- 1) 細胞形態が桿菌もしくは球菌である
- 2) グラム陽性である
- 3) カタラーゼ陰性（嫌気性菌）である
- 4) 内生孢子をつくらない
- 5) 運動性がない（鞭毛を持たない）
- 6) 消費したブドウ糖から
50%以上の乳酸を生成する

ビフィズス菌

- ・主に人間や動物の腸内に存在する乳酸菌の一種
- ・特に乳児の腸内に多く存在する。
- ・他の乳酸菌と違い酸素を嫌う（偏性嫌気性）。
- ・発酵すると乳酸だけでなく酢酸も発生させる。
→ 乳酸菌とは別の種類とされることもある。

乳酸菌および乳製品の健康効果

- ①腸内環境改善効果、②感染防御効果、
- ③炎症性腸疾患改善効果、④免疫調節作用、
- ⑤発がん抑制効果、⑥抗菌効果、
- ⑦血清コレステロール低減効果

（化学と生物 Vol. 50, No. 3, 2012より）

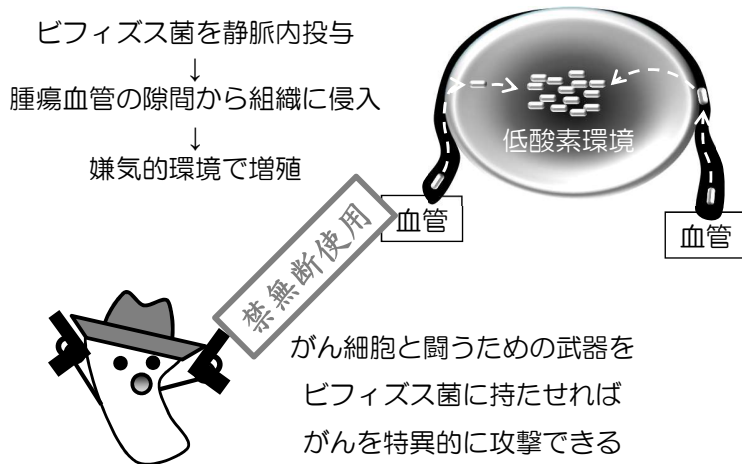
ビフィズス菌を利用した固形がんへの薬物送達 (Drug Delivery System; DDS) ～ビフィズス菌を使う理由～

偏性嫌気性菌であるビフィズス菌が、固形がん組織に集積する性質を利用

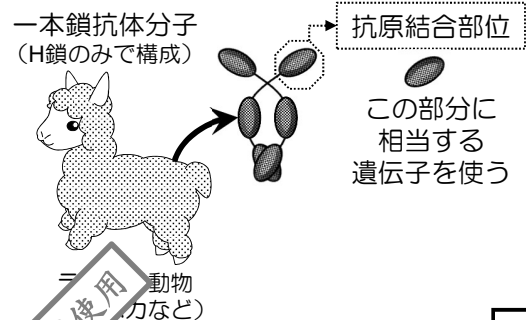
正常組織と比較した固形がんの性質として・・・

- ・組織が急速に増大する。
- 血管から離れた場所に嫌気的環境が出現する。
- ・血管壁が未熟な新生血管が多い。
- ・血管内皮細胞の接着が緩く、血管透過性が亢進している。
- ・物質の排出路となるリンパ系が未発達である。

→ 静脈内投与された薬物や粒子が組織内に貯留しやすい。



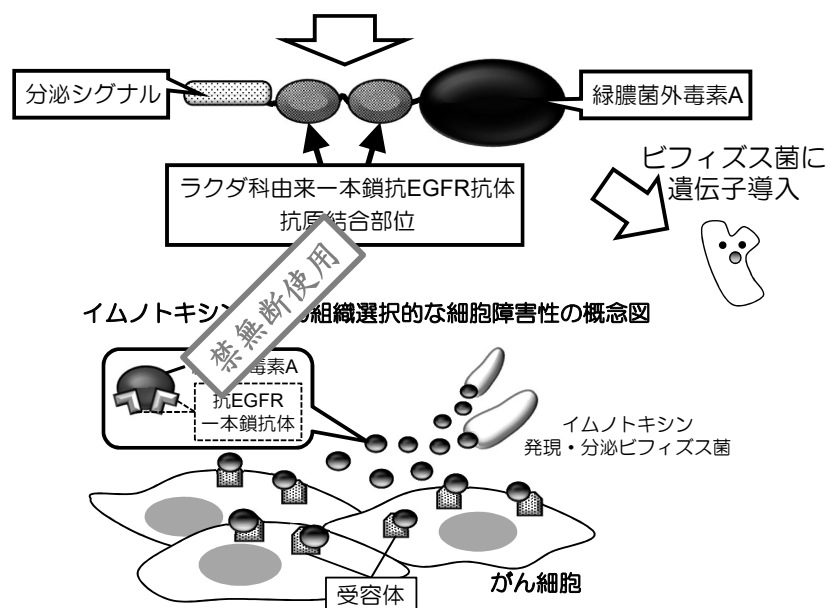
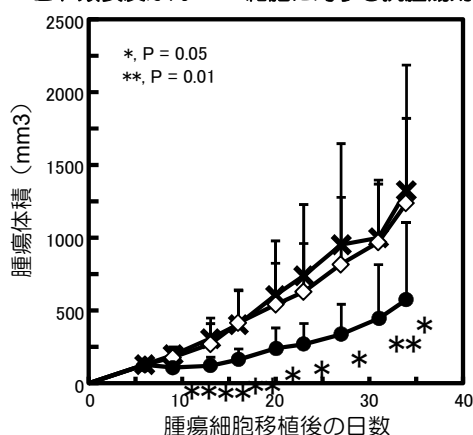
ビフィズス菌を利用した固形がんへの薬物送達 (Drug Delivery System; DDS) ～がんを攻撃する武器～



ヒトなどの一般的な抗体と比較した一本鎖抗体の特徴

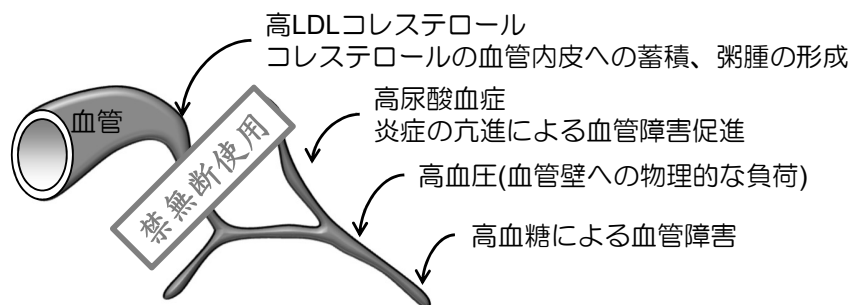
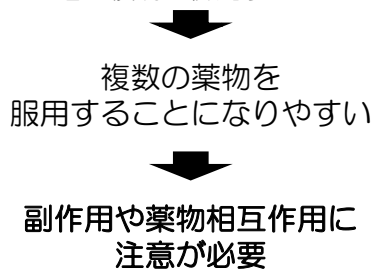
- ・分子サイズがはるかに小さい：
14kDa程度（ヒト抗体の1/10）
- ・H鎖だけで抗原を認識できる：
抗原結合部位の遺伝子ひとつあれば細菌で合成可能
- ・熱、酸、塩基に対して安定である

ムノトキシン発現・分泌ビフィズス菌の
ト類表皮がんA431細胞に対する抗腫瘍効果



生活習慣病と降圧薬

※生活習慣病は併発することが多い



▼ サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬

- 耐糖能異常が生じることがある。
- 特に高用量でTGおよびLDL-Cho上昇作用がある。
- 痛風患者に禁忌である。

▼ β 遮断薬

- 耐糖能異常が生じることがある。
- 手指の震えや動悸などの低血糖症状が現れにくくなる。
- 血清TG上昇作用やHDL-Cho低下作用がみられる。

◎ ACEI、ARB、Ca拮抗薬

- 投薬中に新規に糖尿病を発症しにくい。
- 血清脂質に影響しない。

△ α 遮断薬

降圧作用が強くないため、高血圧治療ガイドラインの第一選択に含まれず、他の降圧薬と併用することが多い

- LDL-Choを減少させ、HDL-Choを上昇させる（脂質代謝改善）。
- グリコーゲン分解抑制を介してインスリン分泌を促進する。

※降圧薬：Ca拮抗、ARB、β遮断、利尿薬など

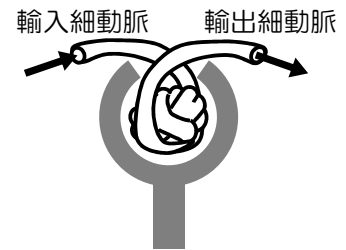
○ レニン-アンギオテンシン系阻害薬：妊婦に禁忌

- (1) アンギオテンシン変換酵素阻害薬 ~プリル (pril)
(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI)
ACE (= キニナーゼ II)：ブラジキニン不活性化酵素でもある
→ ACEI服用によりブラジキニンが蓄積 → 空咳(副作用)
- (2) アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 ~サルタン (sartan)
(Angiotensin II Receptor Blocker, ARB)
- (3) アリスキレン (直接的レニン阻害薬)
レニンを強力かつ選択的に阻害

アンギオテンシノーゲン(肝)
レニン(腎)↓
アンギオテンシン I
ACE(肺)↓
アンギオテンシン II
↓
アンギオテンシン II 受容体

○ Ca拮抗薬---電位依存性L (long-lasting) 型Caチャネル拮抗作用、妊婦禁忌

- ・ベンゾチアゼピン系：ジルチアゼム
- ・フェニルアルキルアミン系：ベラパミル
- ・ジヒドロピリジン系：(～ジピン (dipine))
ニフェジピン、アムロジピン
N型も遮断：シルニジピン
T型も遮断：ニルバジピン、アゼルニジピン
N型・T型も遮断：ベニジピン



L型に加えてN・T型を遮断するものは以下の利点がある

- ・降圧に対する反射的な心拍数の増大
() を起こしにくい
- ・糸球体内圧が上昇しにくい ()

※その他の電位依存性Caチャネル

- N (neutral) 型チャネル：交感神経終末に存在
遮断するとノルアドレナリン放出抑制→降圧
- T (Transient) 型チャネル：主に血管平滑筋、一部の心筋や副腎などに存在
遮断により抗てんかん(欠神発作)

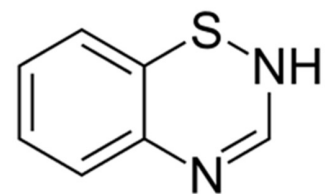
○ 利尿薬・・・Na⁺もしくは水分の再吸収を抑制して尿量を増やす

ループ利尿薬：フロセミド、フメタニド

- ・・・ヘンレ係蹄上行脚のNa⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送系を抑制する

サイアザイド系：トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド

- ・・・遠位尿細管腔側のNa⁺-Cl⁻共輸送系を抑制する



炭酸脱水酵素阻害：アセタゾラミド (Carbonic anhydrase, CA阻害)

- ・・・近位尿細管で炭酸脱水酵素阻害によるNa⁺-H⁺交換系を抑制する

抗アルドステロン：スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム

- ・・・アルドステロンに拮抗しNa⁺-K⁺交換系を阻害する→ 高K⁺血症、女性化乳房

トリウムテレン：遠位尿細管のNa⁺-K⁺交換系を抑制する

- ・・・K⁺が減らない(カリウム保持性利尿薬) → 高K⁺血症

浸透圧利尿薬：D-マンニトール、イソソルビド

- ・・・尿細管の管腔内の浸透圧を高め、水分の再吸収を抑制する

※参考資料 ――― 交感神経系に作用する薬物

★交感神経遮断薬

非選択 α 遮断：フェントラミン

α_1 遮断：タムスロシン(α_{1A} 、前立腺肥大)、シロドシン(α_{1A} 、前立腺肥大)、ナフトピジル(α_{1D} 、前立腺肥大)、
ブナゾシン(緑内障)、ウラピジル、ドキサゾシン、ブラゾシン

非選択 β 遮断：プロプラノロール(不整脈など)、チモロール(緑内障)、ピンドロール、ニブラジロール

β_1 遮断：メトプロロール(降圧)、アテノロール(不整脈、降圧)、アセブトロール(降圧)、ビソプロロール

$\alpha\beta$ 非選択遮断(α_1 遮断+ β 遮断)：カルベジロール(心不全)、ラベタロール、アロチノロール、アモスラロール

★交感神経作動薬

α_1 刺激：フェニレフリン、メトキサミン、ナファゾリン、ミトドリン

α_2 刺激：クロニジン、メチルドパ(代謝物による)、グアナベンズ(降圧)

非選択 β 刺激：イソプレナリン(房室ブロック)

β_1 刺激：デノパミン、ドブタミン

β_2 刺激：サルメテロール(喘息)、プロカテロール(喘息)、ツロブテロール(喘息)、
サルブタモール(喘息発作)、リトドリン(早産)、クレンブテロール

サルブタモールは_____なので、
_____が起こった時の治療に使う

※間接型交感神経興奮様薬：シナプス間のノルアドレナリンが増加する薬物

→ ノルアドレナリンの放出促進、再取り込み抑制、分解抑制など

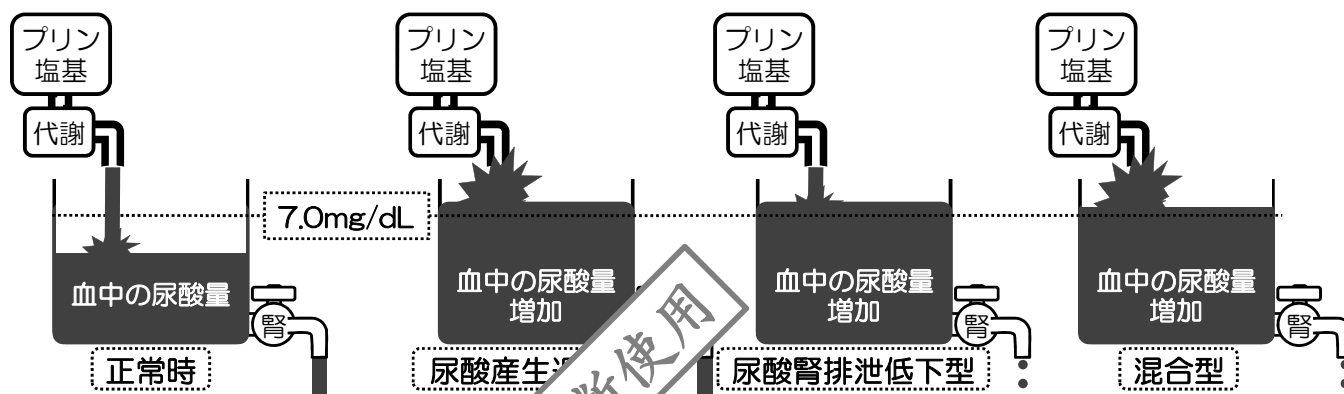
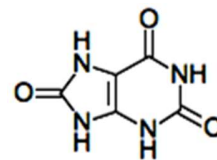
- 交感神経節後繊維終末部からのノルアドレナリン遊離促進
アンフェタミン、メタンフェタミン、チラミン(反復投与でタキフィラキシー(薬物の作用が減弱する))
- エフェドリンは混合型交感神経興奮薬： $\alpha\beta$ 受容体刺激とノルアドレナリン遊離促進
 α_1 作用に基づく血圧上昇作用でタキフィラキシーを起こしやすい
- モノアミンオキシダーゼ阻害薬
(monoamine oxidase、MAO：アミノ基を1つだけ有する(モノアミン)神経伝達物質を酸化して分解)

レセルピン：交換神経終末における、アミン顆粒内へのノルアドレナリン等の取り込みを阻害する。
これにより、交感神経終末のノルアドレナリンが_____し、最終的に_____される。

アジマリン(抗不整脈薬)と同じく、_____から得られるアルカロイド

高尿酸血症と痛風

☆ 高尿酸血症（≠痛風） 血液中の尿酸値が高い状態（血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以上）
尿酸は抗酸化作用を有し、健常人でも一定量保持している（体内の総量として 1200mg 程度）



尿酸の供給源：プリン塩基（アデニン・グアニン・イノシン）

- ・食物中の DNA・RNA
- ・筋肉や血球細胞などの損傷により死んだ細胞から漏出した核酸
- ・大量の ATP が一度に消費された結果生じる AMP など

単位重量当たりの プリン体含有量	
多細胞	単細胞
醸造酒	蒸留酒
乾物	生物

ADH: Alcohol dehydrogenase

ALDH: Acetaldehyde dehydrogenase

◆ エタノールの代謝で生じるもの

エタノール (C_2H_5OH) は、主に肝臓で ADH と ALDH によって酸化的に代謝され、酢酸となる。

酢酸は主に肝臓外組織のミトコンドリアで代謝され、アセチル CoA となり、クエン酸回路に入る。

エタノール → アセトアルデヒド → 酢酸 → アセチル CoA

酢酸 + CoA + ATP

→ アセチル CoA + ピロリン酸 + AMP

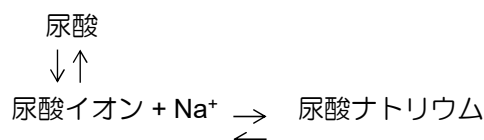
- ・大量の飲酒により ATP が急激に消費される。
→ AMP から ATP へのリサイクルが追いつかず、AMP が代謝されて尿酸を生じる。
- ・エタノールからアセチル CoA が生じる = エタノール自体が高カロリー食品
- ・過剰な飲酒を続けると、脳が酢酸をエネルギー源として積極的に利用するようになる。
→ 脳が酢酸を得ようとして飲酒を繰り返す、アルコール依存症に陥る可能性がある。

血液中の尿酸値が高くなりすぎると・・・

- ・析出した尿酸が尿路などに沈着する → 尿路結石、腎障害
- ・尿酸塩の結晶を生じる

尿酸は、血中に最も多い陽イオンである Na^+ と結びついて尿酸ナトリウムとなる。

尿酸値が高いと尿酸ナトリウムが多量に生じて結晶化し、この結晶が炎症を惹起する。



☆ 痛風

高尿酸血症に伴って発症するが、尿酸値と相関するわけではない。← 発症のきっかけ

◆ 痛風の主な症状

- 急性痛風性関節炎・・・体の末梢部位、特に足の親指の中足趾関節に好発する。
関節の滑液膜に生じた尿酸Naの結晶が関節腔内に遊離し、これが異物と認識されておこる。
初期：単関節炎に起因する痛風発作（作数か月～数年間隔）
中期：多発性関節炎（複数の関節での炎症、頻度と激しさも増す）
末期：関節以外の場所に尿酸の蓄積（痛風結節）



_____や_____では_____より体温が_____
尿酸や尿酸ナトリウムの_____が_____して結晶を生じやすいため、
ひざより_____の関節や耳たぶなど、_____から離れた部位で
痛風の主な症状が発生することが多い。

・ その他（高尿酸血症に起因する症状）

- 腎障害(痛風腎)：尿酸結石が原因で、背中に激しい痛みを感じる。
- 尿酸結石：尿細管に尿酸が沈着する。間質性腎炎から腎不全に進行することがある。
- 動脈硬化：炎症により活性化された免疫細胞が生理活性物質を放出→血管内皮障害の可能性

◆ 高尿酸血症の治療法

- 急激な尿酸値の変動は、痛風発症のきっかけになる可能性がある。
 - 尿酸自体には抗酸化作用があり、ヒトの体にとって有益である。
- 極端に尿酸値を下げない
(治療中の目標値：6.0 mg/dL)

- 尿酸の血漿中における溶解度
↓
治療開始
血清尿酸値8.0mg/dL以上、薬物治療の積極的な適応は9.0mg/dL以上が目安
血清尿酸値が7.0～8.0 mg/dL未満でも、痛風発作または痛風結節が認められれば薬物治療の対象となる。

・ 生活習慣の改善...『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』

- 食生活：「飲酒の節制（特にビール）」、「プリン体の摂取は控えめに（目安は1日400mg）」
- 尿酸排泄の促進：「十分な水分摂取」、「尿をアルカリ性に保つ」

→ 尿における尿酸の_____を上げ、積極的に排泄させる

その他：「ストレスの解消」、「適度な運動」 ←過度な負荷のかかる運動は適さない

負荷により損傷した筋細胞からプリン体（核酸）が供給される。
特に無酸素運動を避ける（酸欠状態になると細胞が死にやすい）。
マラソンなどの有酸素運動は推奨されている。

◆ 薬物療法

◎キサンチンオキシダーゼ（キサンチン酸化酵素）阻害薬：

アロプリノール、フェブキソスタット（2011年承認）、トピロキソスタット（2013年承認）

アロプリノール

（慎重投与）肝疾患、腎機能障害、メルカプトプリン投与中、アザチオプリン投与中、ペントスタチン投与中

フェブキソスタット、トピロキソスタット

（禁忌）メルカプトプリン投与中、アザチオプリン投与中

（慎重投与）肝機能障害、重度の腎機能障害

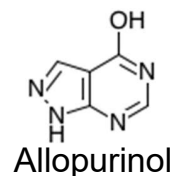
◎ラスブリカーゼ（遺伝子組み換え酵素）

適応：がん化学療法に伴う高尿酸血症

尿酸オキシダーゼ：尿酸を

→アラントインと過酸化水素に分解

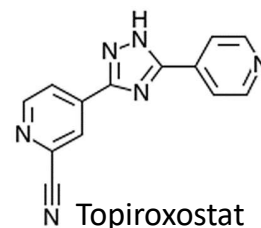
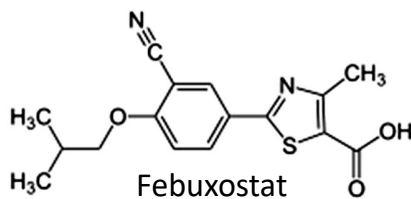
→血中尿酸値を低下



語根 -sta-

何かを止めること、もの

例) homeostasis「恒常性」



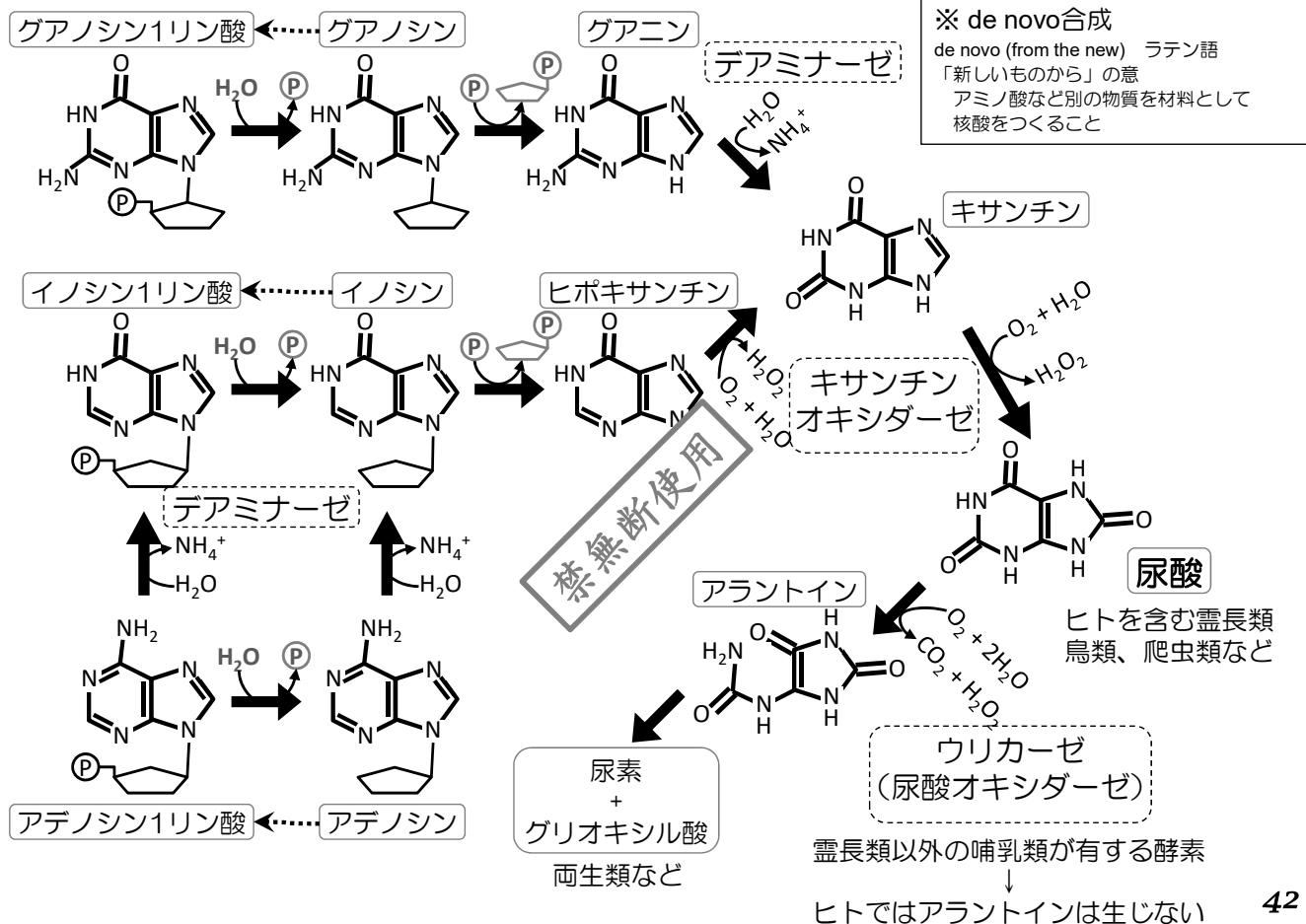
Adenosine deaminase, ADA

遺伝子欠損により先天性免疫不全症を発症する。

1990年に世界で初めて_____が行われたことでも有名な遺伝子である。

プリン代謝による尿酸の生成

←………… サルベージ回路：核酸塩基の



◎尿酸排泄促進剤：原尿からの尿酸再吸収を抑制
ベンズブロマロン、プロベネシド

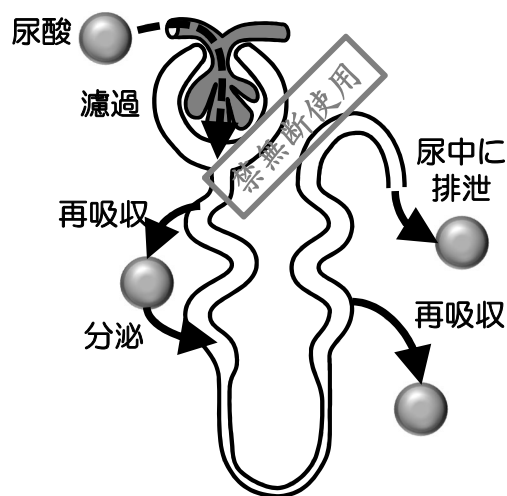
ブコローム（尿酸排泄促進作用のあるNSAIDs）

※腎臓結石症または高度の腎障害の患者に禁忌

※プロベネシド：腎排泄型薬物との併用注意

尿酸と有機アニオンを交換して尿酸を再吸収する
有機アニオン輸送体を阻害するため、
有機アニオン性薬物の尿中排泄が抑制される。

尿酸排泄を促進すると、尿中の尿酸量が多くなるので、
_____や尿_____により、尿中で
尿酸を_____しやすくして_____を予防する

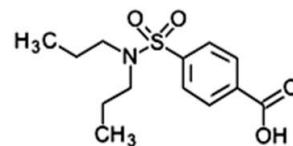
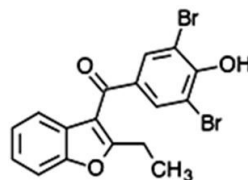
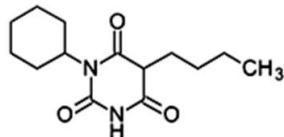
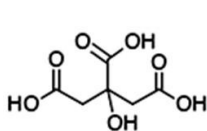


◎尿アルカリ化薬：クエン酸塩

酸性尿(pH5以下)の場合に使用する。

尿を塩基性に近づけ、尿酸の溶解度を上げる。

・尿酸排泄促進に関連する薬物の構造



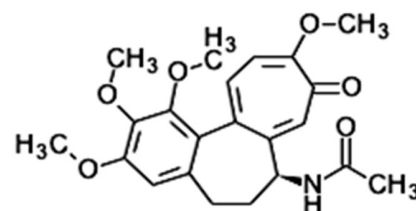
◆ 痛風の治療

※痛風発作時に尿酸値降下薬は避ける

尿酸値の急激な変化が痛風発作を引き起こす、あるいは増強する可能性がある。

・好中球の活動抑制：コルヒチン (Colchicine)

イヌサフラン (*Colchicum autumnale*、生薬名コルヒクム) の成分
微小管の重合を阻害し、炎症患部への好中球の遊走を抑制する。



・消炎鎮痛：痛風発作時の炎症緩和に酸性抗炎症薬を使用することが多い

インドメタシン、ナプロキセン、プラノプロフェン、オキサプロジンなど

疼痛が強い患者にはステロイドの全身投与が行われることもある。

単関節炎患者の場合は関節内投与が有効である（感染症に注意）。

・生活習慣改善指導は高尿酸血症と同様。禁酒を指示する。

・痛風発作中は患部の安静を保つ。一般的に冷却が有効である。

・発作中の血清尿酸値を変動させないことが望ましい。

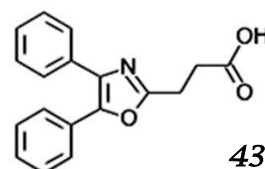
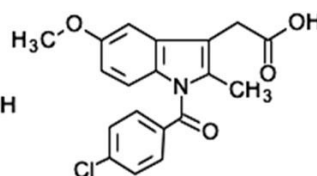
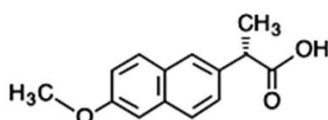
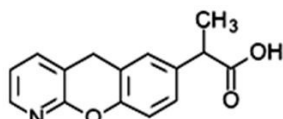
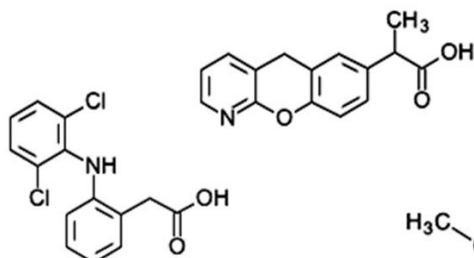
→ 尿酸降下薬を服用していない患者では投与を開始しない。

※ 尿酸降下薬の服用中に生じた場合は、原則として投与を中止せずに
コルヒチン、NSAIDs、副腎皮質ステロイドなどを追加。

痛風に適応のある薬物

アスピリン	アロプリノール
インドメタシン	フェブキシostat
ナプロキセン	トピロキシostat
ケトプロフェン	ブコローム
オキサプロジン	プロベネシド
プラノプロフェン	ベンズブロマロン
大防風湯	

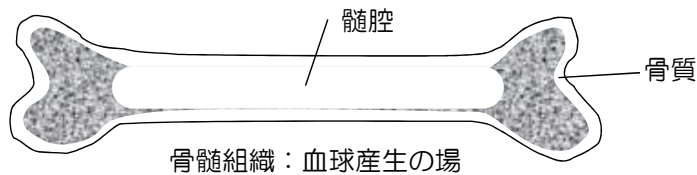
クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム
コルヒチン



骨粗鬆症

粗「粗（あら）い」
鬆「隙間のある状態（松の葉を重ねて隙間ができる様）」

骨の構造と代謝



緻密骨（皮質骨）・・・骨格の支持
海綿骨・・・血中カルシウム濃度の調節
骨髓細胞の保持

骨質の成分

- ・無機性基質： 有機性基質に骨ミネラル（主にハイドロキシアパタイト）が沈着
- ・有機性基質： タンパク質（主にコラーゲン） + コンドロイチン硫酸

★ 骨代謝 骨基質の合成（骨形成）と分解（骨吸収）による骨の新陳代謝

バランスが取れていないと病的状態になる

骨形成

骨基質の再生
カルシウムの貯蔵

例

大理石骨病

骨形成

骨吸収

骨吸収

古い骨基質の除去
カルシウムの放出

例

骨粗鬆症

※骨代謝異常に伴う疾患例

骨粗鬆症：骨吸収が骨形成を上回った状態

大理石骨病：過剰な骨形成（遺伝性的の場合が多い）

くる病・骨軟化症：無機性基質の沈着が障害され、骨質からカルシウムが漏出する

※年齢に伴う骨吸収の変化

成長期：骨形成による骨量の増大

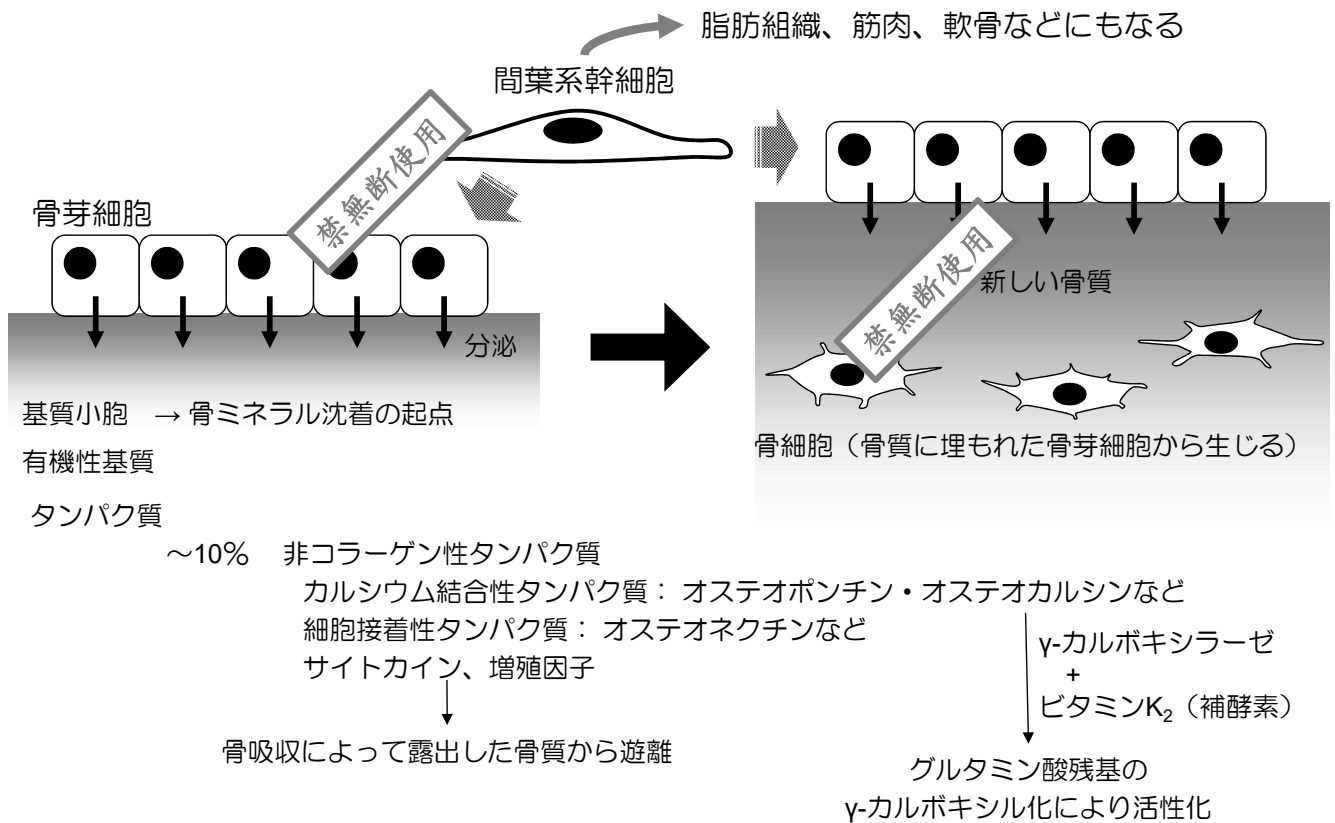
成熟期：骨代謝による血中カルシウム濃度と骨量の調節

高齢期：加齢に伴う骨量の減少

注意すべき生活習慣

- ・カルシウム不足（骨の材料が足りない）
- ・運動不足（骨をつくる刺激が足りない）
- ・飲酒、喫煙（カルシウム吸収を抑制する）
- ・日光不足（ビタミンDの活性化が抑制される）

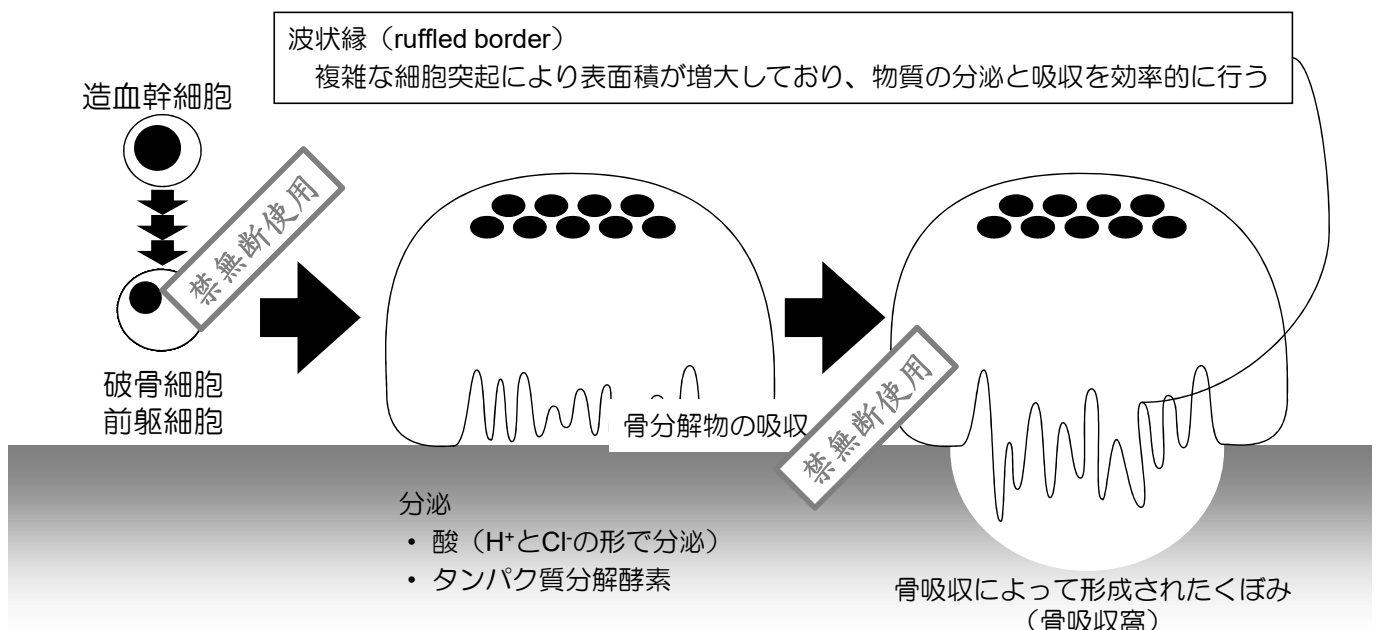
骨形成・・・骨芽細胞（osteoblast）が骨基質を分泌し、骨質を増大させる

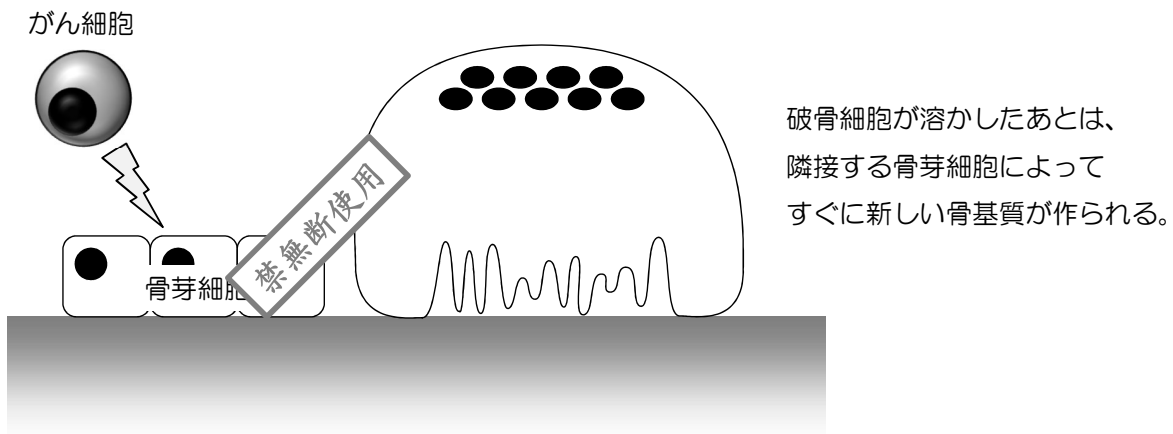


骨吸収・・・破骨細胞（osteoclast）が骨質を消化吸収し、減少させる

酸（ H^+ と Cl^- ）を分泌して無機性基質を溶解する

タンパク質分解酵素を分泌して有機性基質を分解する





骨芽細胞は、破骨細胞を刺激するサイトカインRANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)を産生する。RANKLは、破骨細胞の分化と活性化を促進し、骨吸収を増大させる。がん細胞は、骨転移をする際に骨芽細胞を刺激してRANKLを産生させることで、骨質を溶かしてしまう。

デノスマブ：RANKLに結合し、その作用を阻害する抗RANKLモノクローナル抗体
(適応症)多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変(2012)、骨粗鬆症(2013)

※がんによる骨病変と骨粗鬆症で使用方法が異なる

骨粗鬆症→ 60mgを6カ月に1回

癌細胞の骨転移による骨病変→ 120mgを4週間に1回

※ 破骨細胞に働いて骨吸収を抑制する物質

◆ビスホスホネート製剤：破骨細胞特異的に作用し、骨吸収活性を抑制する

想定されている現象

破骨細胞の骨質への接着阻害、アポトーシス、分化抑制 など

★なぜ破骨細胞特異的なのか

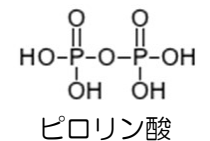
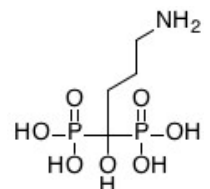
_____に類似した構造を持ち、骨質に沈着する。

破骨細胞と骨組織の間の空間(_____)は、破骨細胞が分泌する H^+ によって

_____しており、ビスホスホネート製剤が_____となって

細胞膜を単純拡散で透過しやすくなる。

アレンドロン酸



★服用時の注意

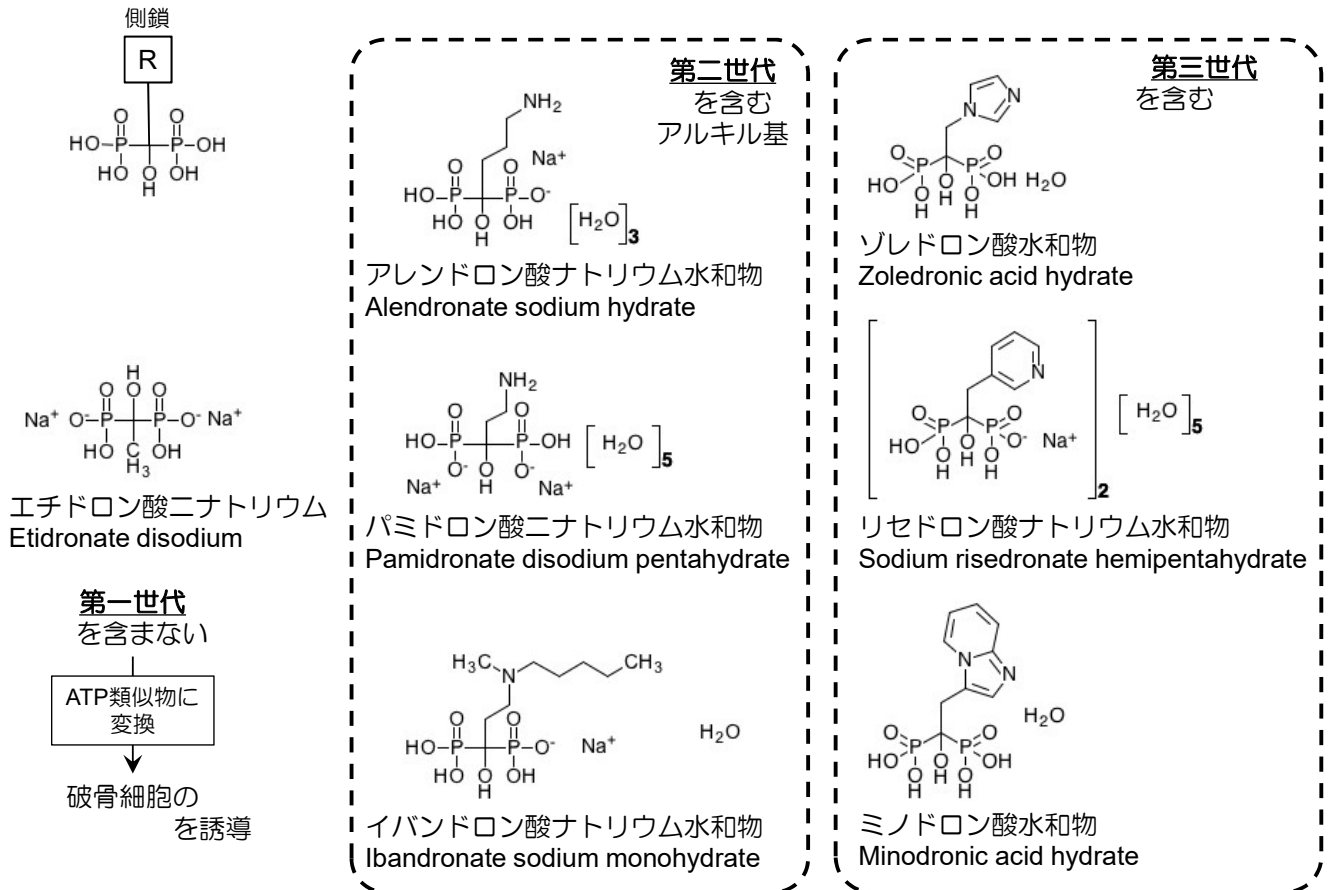
- 投与間隔が薬剤により異なる：
- 胃での吸収を促進するために
起床時起床時に水または白湯で服用する。
食道への逆流を防ぐため服用後は体を起こしておく必要がある。

ビスホスホネート製剤とデノスマブに共通する副作用

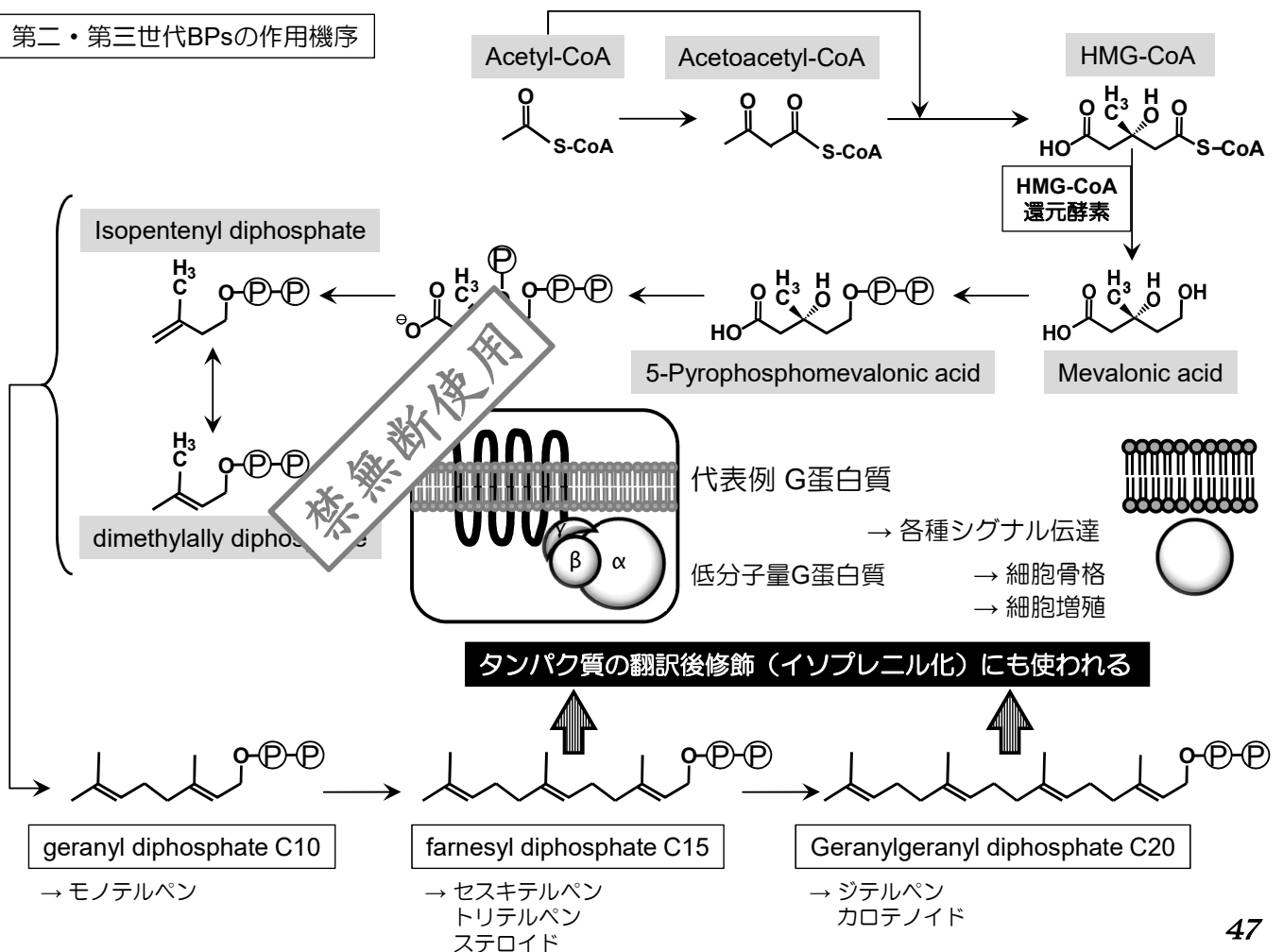
：口腔細菌の感染を契機に、経口薬より注射薬で起こりやすい

：腎機能障害の患者で起こりやすい

いずれも骨粗鬆症より高用量を用いる癌関連骨病変の治療の方が起こりやすい。



第二・第三世代BPsの作用機序



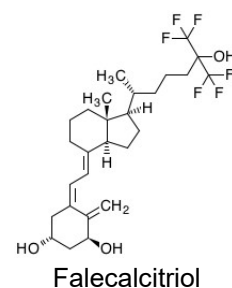
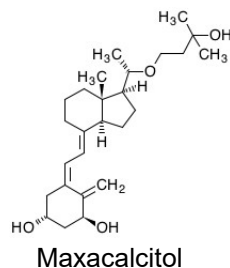
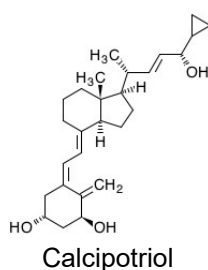
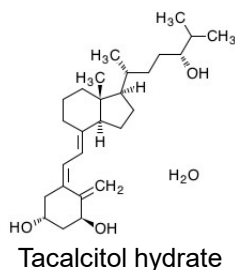
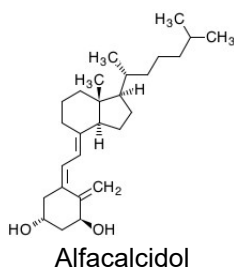
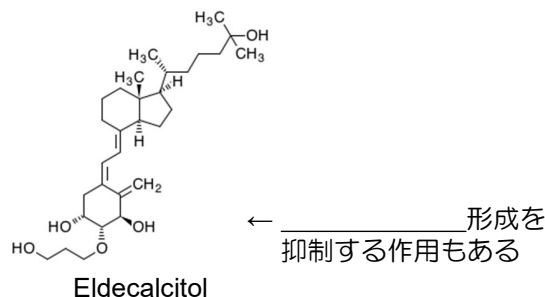
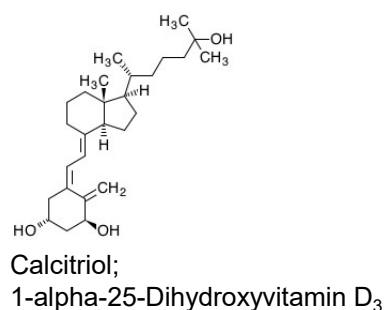
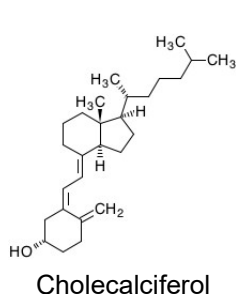
- ・イブリフラボン：破骨細胞の骨吸収を直接抑制し、またカルシトニン分泌を促進する
- ・カルシトニン：破骨細胞の骨吸収作用を抑制するホルモン

※ 骨芽細胞に作用する物質

ビタミンによる骨芽細胞の調節

ビタミンD：小腸における Ca^{2+} 吸収を促進すると同時に骨芽細胞を刺激し、破骨細胞の分化を促進する

ビタミンK₂：活性型ビタミンD₃の存在下で石灰化（無機性基質の沈着）を促進する



ホルモンによる骨芽細胞の調節

パルモロン：骨芽細胞の分化を促進し、またその細胞死を抑制する → 骨形成の促進だけでなく破骨細胞の分化も間接的に促進する

アンドロゲン：骨芽細胞の活動を低下させる

エストロゲン：骨芽細胞を刺激し骨形成を促進する

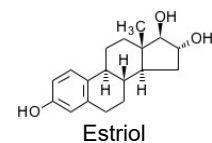
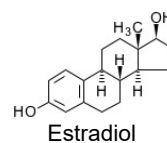
↓
間歇的に投与することで
骨芽細胞への働きを優位にする

女性の骨代謝にはエストロゲンが大きく影響する！

成長期：エストロゲン分泌増加 → 骨にカルシウムが蓄えられ、妊娠に備える

閉経後：急激なエストロゲン分泌減少

→ 閉経後骨粗鬆症であれば、エストロゲン製剤が有効



選択的エストロゲン受容体調節薬

(SERM, Selective estrogen receptor modulator)

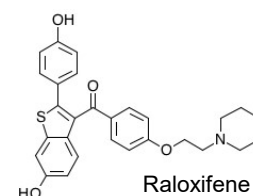
エストロゲンと同程度の親和性で

エストロゲン受容体に結合し、その構造を調節する。

ラロキシフェン

_____に対して_____にエストロゲン受容体_____として働く。

→ エストロゲンと同様に_____による_____を_____する。

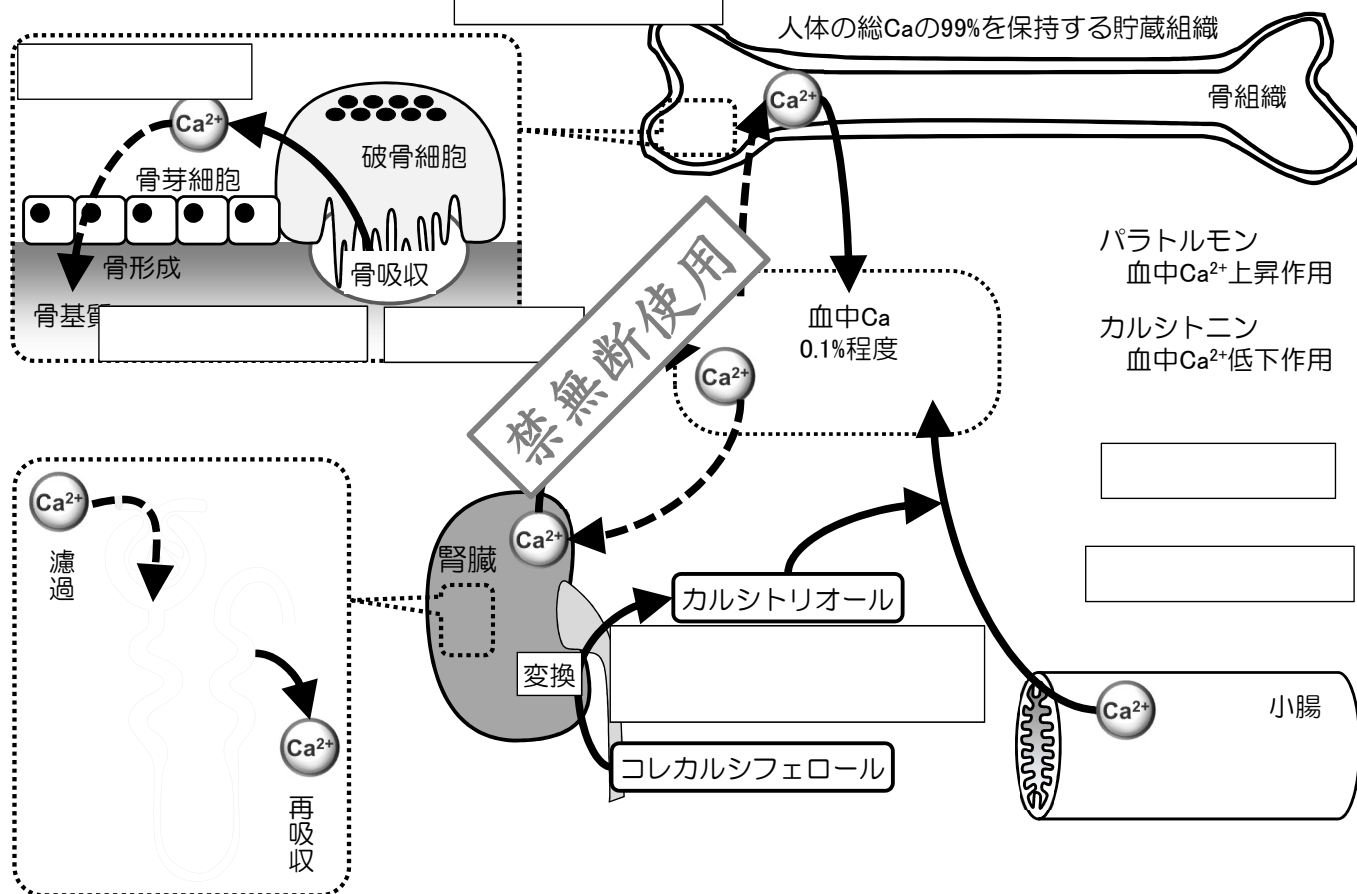


タモキシフェン（紛らわしいので注意）

_____のエストロゲン受容体に対して_____として働く。

→ _____を増殖させるエストロゲンの作用を_____する。

各細胞の小胞体に総Ca量の1%程度



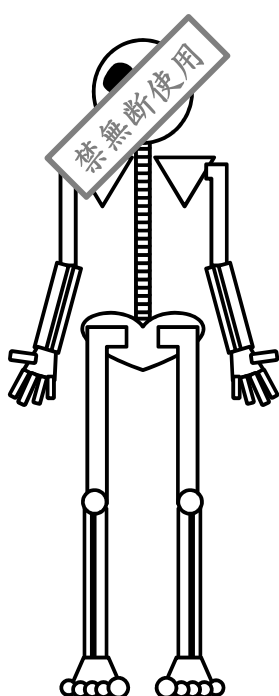
高齢者の骨折好発部位

骨粗鬆症で一番多いのは

上腕骨 _____ 骨折

橈骨 _____ 骨折

- ・転んだ時に
手をついて折る



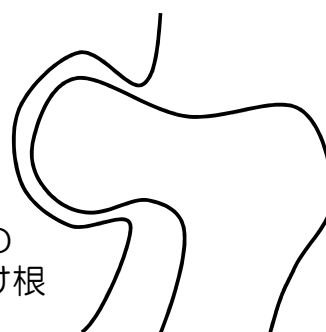
_____ 圧迫骨折

- ・海綿骨の割合が多い
 - ・上半身の体重がかかる
- 押しつぶされるように変形する

大腿骨 _____ 骨折

- ・立ったり歩いたりできなくなる

腕や足の
骨の付け根



慢性閉塞性肺疾患（COPD）（COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease）

背景

- 長期にわたる喫煙など有毒な粒子やガスの吸入によって生じる。
※喫煙者の1〜2割が発症し、40歳以上の人口の8.6%（約530万人）が患者と推定 (NICE study, 2001年)
- 1960年代にたばこの消費が増加し、それに続く形で1980年頃から「慢性気管支炎および肺気腫」による死者数が増加を始めた。その後2000年に初めて慢性閉塞性肺疾患として死因の第10位となった。

病態：慢性の咳嗽や喀痰、労作性呼吸困難（動くと息苦しい）

- 肺の炎症性疾患であり、進行性の気流制限を呈する。
※常に気流制限がある：発作時に気流制限が生じる喘息との違いに注意。
- 炎症で弾力を失った肺胞が過剰に拡張して破壊され(肺気腫)、ガス交換機能が低下する。
- 発症と経過は緩やかだが、急激に症状が悪化することがある。

息切れ、咳や喀痰の増加、胸部不快感の出現などを認め、
安定期の治療の変更あるいは追加が必要となる状態

閉塞性呼吸器疾患：気道の狭窄、肺の過膨張など			
気管支喘息			
気管支炎	急性気管支炎		
	慢性気管支炎	慢性閉塞性肺疾患(COPD)	
肺気腫			
拘束性肺疾患：肺の容積が減少			
間質性肺炎（肺線維症）、塵肺、サルコイドーシスなど			

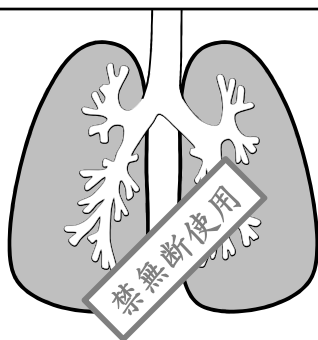
間質性肺炎の原因
マイコプラズマ
サイトメガロウイルス
薬物 など

副作用に間質性肺炎
ゲフィニチブ
ブレオマイシン
インターフェロン
小柴胡湯など

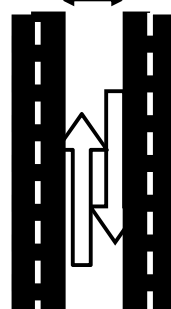
◆ 閉塞性肺疾患と拘束性肺疾患

閉塞性肺疾患

空気の通り道が狭くなる
→流速が低下する
→ピークフロー・1秒率の低下



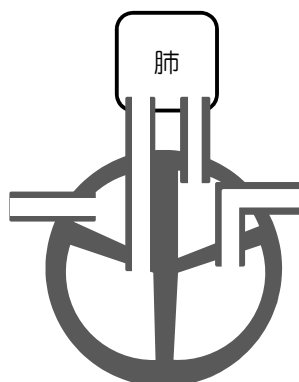
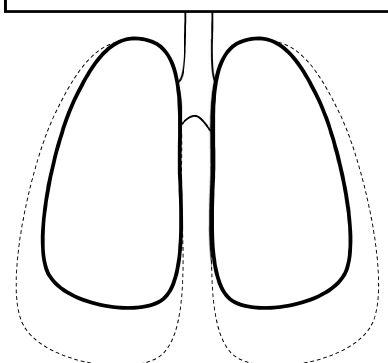
炎症で
狭窄



本来の
内径

拘束性肺疾患

肺が固くなって膨らまない
→肺の容量が低下する
→FVC・%肺活量の低下



◆ 慢性閉塞性肺疾患による心臓への負担について

- 気道狭窄（慢性気管支炎）
- 正常な肺胞の減少（肺気腫）
- 肺のガス交換機能が低下する
- 動脈血中の酸素濃度が低下する
- 肺循環血が増大する
- 心臓から肺に血液を送り出す力が必要になる

診断

長期の喫煙歴があり、慢性の咳嗽や喀痰、労作性呼吸困難が認められるとCOPDが疑われる。

基準：気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで1秒率が70%未満であること

ただし、他の気流制限をきたしうる疾患を除外する。

→ 気管支喘息・びまん性汎細気管支炎・肺結核・閉塞性細気管支炎・塵肺症・うっ血性心不全 など

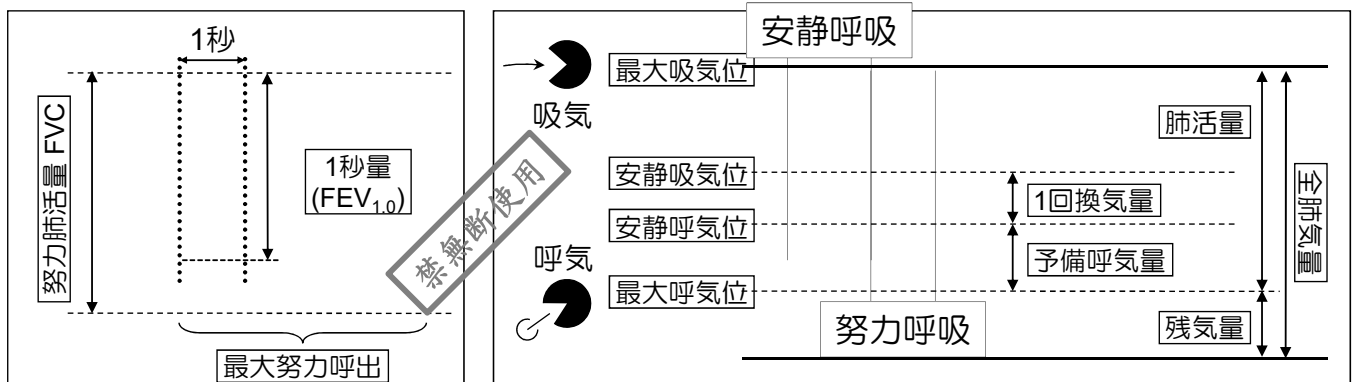
◆ 気流と肺活量の状態の数値化：スパイロメトリーによる測定

最大努力で呼出して、以下の2点を測定

吐き出せる全体量（努力性肺活量）

最初の1秒間ではける量（1秒量）

$$\text{1秒率} = \frac{\text{1秒量}}{\text{努力肺活量}} \times 100$$

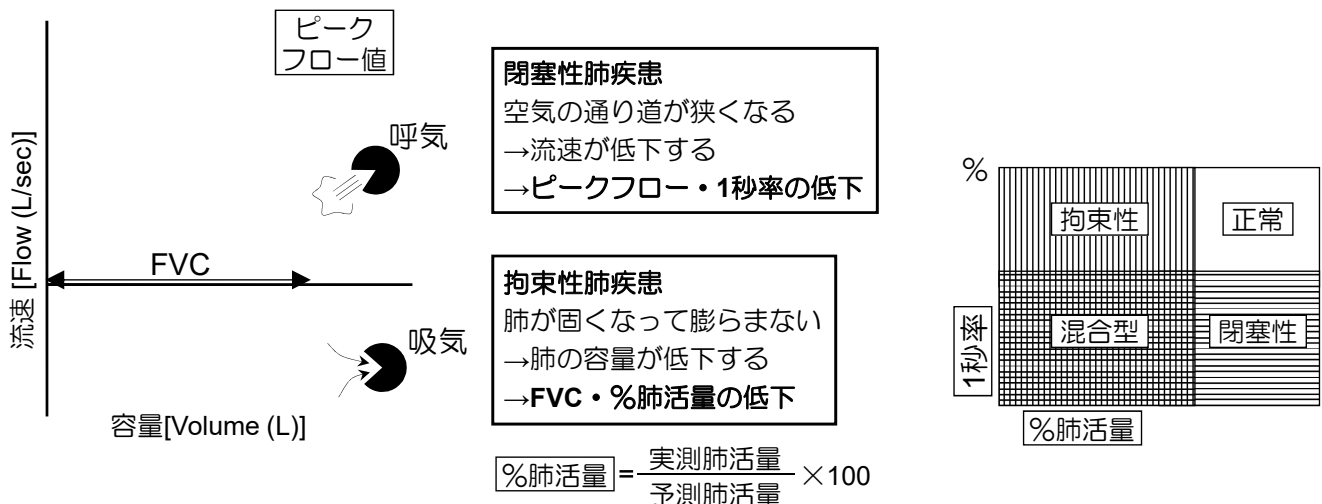


1秒量の標準的な値（予測1秒量）

男性：FEV1(L)=0.036×身長(cm)-0.028×年齢-1.178

女性：FEV1(L)=0.022×身長(cm)-0.022×年齢-0.005

◆ 判定：測定結果からフローボリューム曲線を作成



※肺気腫の場合は、肺胞が破壊されて肺組織に空洞ができているため、肺の空気容量（肺気量）は大きくなる。

治療：症状の維持管理

- 重症度を総合的に判断して治療法を決定
 - （1秒率から判定される気流閉塞の重症度
 - 症状の程度や増悪の頻度を加味した重症度
- 肺感染症に対するワクチンの接種
 - ・気流制限や喀痰などから感染症を発症・悪化しやすい
 - ・感染症による炎症が増悪の引き金になる
- その他
 - ・酸素療法：低酸素症状を緩和する
 - ・外科的治療：極度に破壊された肺胞を除去する

管理の目標

- (1)症状および生活の質の改善
- (2)運動能と身体活動性の向上および維持
- (3)増悪の予防
- (4)疾患の進行抑制
- (5)全身併存症および肺合併症の予防と治療
- (6)生命予後の改善

◆ 薬物治療

- ・抗コリン薬
 - ・ β_2 作動薬
- COPDの可逆性気道収縮は、主に迷走神経由来のアセチルコリンに依存する。

参考資料：喘息治療薬

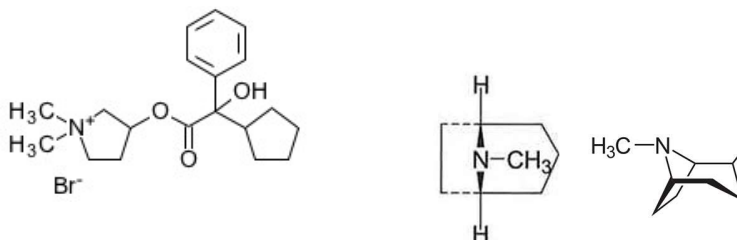
◆発作予防（長期管理薬）

- ・アレルギー反応の抑制...ロイコトリエン受容体拮抗薬（プラナルカスト、モンテルカスト）など
- ・炎症症状の緩和...ステロイド吸入（ベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン）
- ・気管支の拡張... β_2 作動薬、キサンチン誘導体
 - ↳ 作用が持続するもの

◆発作治療

β_2 作動薬（短時間作用性 [サルブタモールなど]）、抗コリン薬（心臓への負担が少ない）
キサンチン誘導体（アミノフィリン、テオフィリン）、ステロイド薬（静注・筋注・経口） など

COPDの治療に使われている薬物



抗コリン薬： グリコピロニウム臭化物、チオトロピウム臭化物、
イプラトロピウム臭化物、オキシトロピウム臭化物、臭化メチルアトロピン

β_2 刺激薬： インダカテロールマレイン酸塩、ホルモテロールフマル酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩、
サルブタモール硫酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩、
プロカテロール塩酸塩、硫酸イソプロテレノール

ステロイド： ブデソニド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、デキサメタゾン

キサンチン： テオフィリン
安全域と治療域の差が小さく、副作用が出現しやすい→ 高齢者には不向き

酸素： 在宅酸素療法：鼻に挿管して酸素補給
換気補助療法：人工呼吸器と酸素マスクによる呼吸の補助

◆ COPDの重症度と安定期の疾病管理

ステージ	病態	重症度に合わせて治療法を選択、追加	
ステージ1 (軽症COPD)	慢性の咳と痰を伴うこともある 早歩きで歩くと、軽い息切れを起こす FEV ₁ は80%以上	禁煙、 感染症予防、 呼吸リハビリテーション	抗コリン薬 または β ₂ 刺激薬
ステージ2 (中等症COPD)	咳や痰が多くなる 体を動かしたときに息切れを伴う 風邪が治りにくくなる FEV ₁ は50%以上80%未満		抗コリン薬 β ₂ 刺激薬併用 吸入 ステロイド
ステージ3 (重症COPD)	咳や痰が多くなる ひどい息切れ 運動能力の低下 FEV ₁ は30%以上～50%未満		酸素療法
ステージ4 (最重症COPD)	咳や痰が多くなる 日常生活に大きな支障をきたす息切れ FEV ₁ は30%未満、または FEV ₁ は50%未満かつ慢性の呼吸不全		重症になるほど 複数の治療法を併用 外科的治療 換気補助療法

※ FEV₁：予測1秒量に対する1秒量の割合

◆ 増悪時の薬物療法 ... ABCアプローチ

Antibiotics (抗菌薬; anti「抗」+ bio「生命」→抗生物質のこと)

Bronchodilators (気管支拡張薬; bronch(o)「気管支」+ dilate「拡張させる」)

Corticosteroids (ステロイド; cortex「(副腎)皮質」→副腎皮質ホルモン)

参考 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ガイドライン2013
COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第4版 (日本呼吸器学会)

参考資料 ～ 呼吸器・胸部の感染症

			原因	治療法など
かぜ症候群 (上気道炎)			アデノウイルス、ライノウイルス、 コロナウイルス、RSウイルスなど	対症療法 (解熱・鎮咳など)
インフルエンザ			インフルエンザウイルス	抗インフルエンザウイルス薬
肺結核			結核菌	下記参照
肺炎	細菌性	Gram+	肺炎球菌、黄色ブドウ球菌など	抗菌薬 菌種により抗菌薬を選択
		Gram-	緑膿菌、レジオネラ菌、インフルエンザ菌など	
		非定型	マイコプラズマ、クラミジアなど	
	ウイルス性		インフルエンザウイルスなど	対症療法、抗ウイルス薬
	肺真菌症		アスペルギルス、カンジダ、クリプトコッカス、 ニューモシスチスなど	抗真菌薬 ST合剤 (ニューモシスチス)

インフルエンザウイルス	オセルタミビル(A型・B型)、ザナミビル(A型・B型)、アマンタジン(A型)など	
マイコプラズマ クラミジア	マクロライド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系など ※β-ラクタム系のような細胞壁が標的の抗菌薬は無効	
結核菌	主軸：リファンピシン、イソニアジド ピラジナミド、エタンブトール、ストレプトマイシンなど	耐性菌 注意
緑膿菌	ゲンタマイシン(アミノグリコシド)、シプロフロキサシン(ニューキノロン)、 チカルシリン、イミペネム・シラスタチン、メロペネム(β-ラクタム)	
MRSA	バンコマイシン、テコブラニン、アルベカシン、リネゾリド (、ムピロシン)	

抗結核薬	主な副作用
イソニアジド	末梢神経炎、視力障害
エタンブトール	視力障害
リファンピシン	肝・腎障害、血液障害、間質性肺炎
ストレプトマイシン	難聴(第Ⅷ脳神経障害)、腎障害

↑
覚えておきたい薬物
← 抗結核薬は副作用にも注意