

博士学位論文

2014 年度

医薬品情報の創出と発信に関する研究

Study on the creation and transmission of Drug information

金子 朋 博

Tomohiro Kaneko

目次

序論	1
第1章 医薬品情報の創出研究 ー抗がん剤による口腔粘膜炎に対するロペラミド含嗽液を用いた新規支持療法 の創出ー	
緒言	3
1 研究対象ならびに研究方法	6
1.1 対象症例と患者背景	
1.2 ロペラミド含嗽液およびリドカイン含嗽液の作製・使用方法	
1.3 調査項目	
1.3.1 食事摂取率	
1.3.2 口腔粘膜炎の疼痛評価	
1.3.3 体重測定	
1.3.4 含嗽液の使用実感（官能評価）	
1.3.5 その他	
1.4 統計処理	
1.5 倫理的配慮	
2 結果	8
2.1 食事摂取率	
2.2 VAS score を用いた口腔粘膜炎の疼痛評価	
2.3 体重変化率	
2.4 含嗽液の使用実感（官能評価）	
2.5 副作用の発現	
3 考察および小括	10
第2章 基礎研究での医薬品情報の創出 ー丹参製剤，冠元顆粒による脳保護作用と相互作用に関する薬理的 エビデンスの創出ー	
緒言	12

第1節 冠元顆粒を服用していた脳梗塞発症患者の身体情報と冠元顆粒の薬理作用から得られた疑問点・問題点の抽出	
1 患者基本情報	15
1.1 患者プロフィール	
1.2 入院前の経緯	
1.3 入院後の経緯	
2 冠元顆粒の薬理作用と本症例の（身体）情報を組み合わせた疑問点・問題点の抽出	15
3 結果	16
4 考察および小括	16

第2節 冠元顆粒の脳保護作用の検討

1 実験材料ならびに実験方法	17
1.1 実験動物ならびに飼育方法	
1.2 試薬	
1.2.1 冠元顆粒	
1.2.2 神経細胞死観察用試薬	
1.2.2.1 組織標本作成試薬	
1.2.2.1.1 ヘパリン加生理食塩水（ラット灌流用）	
1.2.2.1.2 Phosphate buffered Saline 10 倍濃度（10×PBS）	
1.2.2.1.3 4%Paraformaldehyde（PFA）液	
1.2.2.2 Hematoxylin-Eosin（H&E）染色液	
1.2.2.2.1 Mayer Hematoxylin 液	
1.2.2.2.2 Eosin 液（1%アルコール・エオシン保存液）	
1.2.2.3 TUNEL 染色液	
1.2.3 脳内グルタミン酸測定用試薬	
1.2.3.1 グルタミン酸標準液	
1.2.3.2 リンゲル液	
1.2.3.3 移動相	
1.3 実験方法	
1.3.1 神経細胞死に対する冠元顆粒の効果の測定方法	
1.3.1.1 冠元顆粒の投与量および投与タイミング	
1.3.1.2 組織標本作成手順	
1.3.1.3 染色方法	
1.3.1.3.1 H&E 染色の原理	
1.3.1.3.2 H&E 染色の手順	
1.3.1.3.3 TUNEL 染色の原理	

1.3.1.3.4	TUNEL 染色の手順	
1.3.1.4	細胞数の算出方法	
1.3.1.4.1	HE 染色後の生存細胞数	
1.3.1.4.2	TUNEL 陽性細胞数	
1.3.1.5	統計処理	
1.3.2	8 方向放射状迷路を用いた認知機能測定方法	
1.3.2.1	脳梗塞モデルラットの作製	
1.3.2.2	空間記憶の評価実験装置ならびに実験手続き	
1.3.2.3	冠元顆粒の投与スケジュールおよび投与量	
1.3.2.4	統計処理	
1.3.3	繰り返し脳虚血施行時における脳血流量の測定方法	
1.3.4	繰り返し脳虚血施行時における脳内グルタミン酸遊離量の測定方法	
1.3.4.1	グルタミン酸測定原理概要	
1.3.4.2	電気化学検出器 ECD-300 の概要	
1.3.4.3	Micordialysis probe の植え込み手術	
1.3.4.4	グルタミン酸の採集方法	
1.3.4.5	透析プローブ埋め込み部位確認方法	
1.3.4.6	冠元顆粒の投与量および投与スケジュール	
1.3.4.7	統計処理	
2	結果	29
2.1	繰り返し脳虚血による空間記憶障害に対する冠元顆粒の影響	
2.1.1	冠元顆粒 21 日間（虚血前 14 日間と虚血後 7 日間）連続投与	
2.1.2	冠元顆粒虚血後 7 日間連続投与	
2.2	繰り返し脳虚血による神経細胞死に対する冠元顆粒の影響	
2.2.1	冠元顆粒 21 日間（虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間）連続投与	
2.2.2	冠元顆粒虚血前 14 日間連続投与	
2.2.3	冠元顆粒虚血後 7 日間連続投与	
2.3	繰り返し脳虚血施行時における脳血流量に対する冠元顆粒の影響	
2.4	繰り返し脳虚血施行時におけるグルタミン酸放出に対する冠元顆粒の影響	
3	考察および小括	34
第 3 節 冠元顆粒の睡眠に与える影響に関する検討		
1	実験材料ならびに実験方法	35
1.1	実験動物ならびに飼育方法	
1.2	試薬	
1.2.1	冠元顆粒	

1.2.2	チオペンタールナトリウム	
1.3	投与量および投与スケジュール	
1.4	統計処理	
2	結果	35
3	考察および小括	36
	小括	37

第3章 医薬品情報の発信

—地域病院・薬局に向けた医薬品情報の新規発信・共有ネットワークシステム、 DINET システムの構築—

緒言		38
1	研究対象ならびに研究方法	40
1.1	医薬品情報提供システム（DINET）の概要	
1.2	DINET ホームページの詳細	
1.3	DINET の参加対象	
1.4	DINET に関するアンケート調査	
1.5	DINET の利用状況調査	
1.6	統計処理	
2	結果	43
2.1	DINET への参加状況	
2.2	アンケート結果	
2.2.1	医薬品情報の収集方法	
2.2.2	DINET に対する自由意見	
2.2.3	DINET への参加	
2.3	DINET の利用状況（問い合わせ件数・問い合わせ内容）	
3	考察および小括	46
	総括	48
	謝辞	50
	参考文献	51

序論

病院薬剤師を取り巻く業務環境は日々劇的に変化している。昭和40年代は、処方せんに基づき、外来・入院患者に対して内服薬・注射薬を計数調剤する調剤業務や、医療従事者への情報提供をおこなう医薬品情報管理業務など、薬局内での業務が主体であった(1)。平成時代に入り、薬剤師は様々な分野において、医療の高度化に伴う専門的な薬学的知識が求められ、新規業務として、注射薬の無菌調製(計量調剤)、新薬開発に関わる治験業務、薬物療法の個別化に対応するための入院患者への服薬指導などが加わった(2-5)。厚生労働省中央社会保険医療協議会の平成23年度指針では、医師、看護師と協働することが求められ、病院薬剤師の業務は病棟中心となり、各種専門チームによる回診参加(チーム医療)、服薬指導(薬剤管理指導業務)、地域連携など幅広い分野で活躍している(6-11)。

その一方で、多様化する病棟業務に伴い、いろいろな問題点が発生してきた。例えば、チーム医療では抗がん剤治療患者への副作用対策、服薬指導では健康食品や一般用医薬品の情報不足、地域連携では情報発信方法の不足などがある(表1)。これらの問題点を医薬品情報という観点からみると、チーム医療や服薬指導(薬剤管理指導業務)などをおこなうことで得た薬学的な問題点を解決するためには、医薬品を適正に使用するための根拠となる情報の創出が不可欠であり、地域との連携ではその創出した医薬品情報を過不足なく伝達する手段が必要である。また、医薬品の適応外使用や新規適応などの新しい情報を地域病院や調剤薬局等と常に共有する必要がある。以上のことから、病棟業務における問題点の発生原因は、医薬品情報の創出と発信が不足していることと考えた(図1)。

表1. 病棟における業務での問題点

- チーム医療 (NST: 栄養サポートチーム)
 - 抗がん剤治療患者への対策
 - 経腸栄養剤の使い分け基準
 - 疾患別の栄養に関するエビデンス蓄積
- 服薬指導 (薬剤管理指導)
 - 健康食品や一般用医薬品の情報不足
 - 患者の治療への参加意識を高める工夫
 - EBMに基づく治療ではないときの対応
- 地域連携
 - 地域への十分な情報発信方法構築
 - 研修会への参加率
 - お薬手帳への記載内容

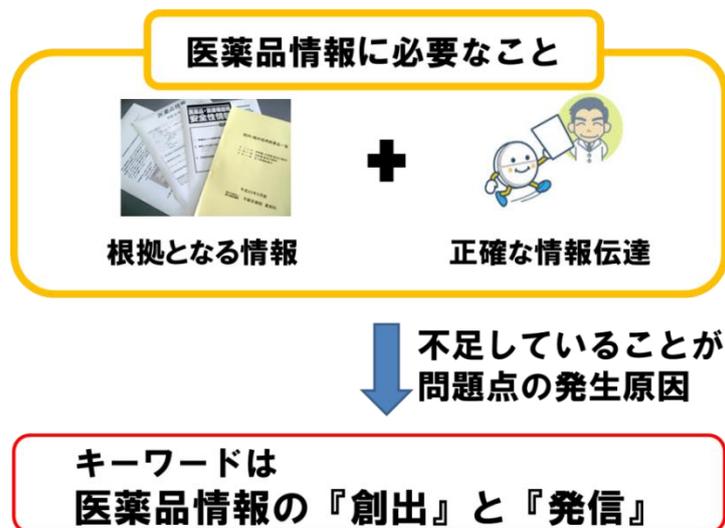


図 1. 病棟における業務での問題点の発生原因 ～医薬品情報の観点から～

そこで、本研究では、医薬品情報の創出と発信といった医療薬学的な見地から検討し、病棟における業務での問題点の解決に向けた取り組みをおこなった。第 1 章では、チーム医療における、抗がん剤治療患者の副作用の中でも特に問題が多い口腔粘膜炎について、新規支持療法を創出する目的で福岡大学筑紫病院（以下、当院）にて臨床研究をおこなった結果を論述した。第 2 章では、服薬指導における、一般用医薬品の冠元顆粒の薬理作用と、それを服用していた患者の身体情報から考えられた新規薬理学的エビデンスの創出を目的に、福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室にて基礎研究をおこなった結果を論述した。第 3 章では、地域連携における、医薬品情報の発信不足という問題点に対して、当院を事務局とした新規医薬品情報ネットワークシステム（DINET）を構築し、3 年間運用した時点での結果を論述した（図 2）。

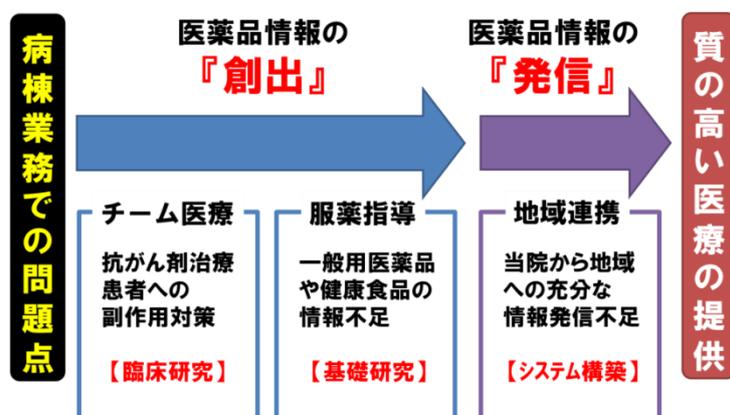


図 2. 医薬品情報の創出と発信による病棟業務での問題点の解決に向けた取り組み

第1章 臨床研究での医薬品情報の創出

—抗がん剤による口腔粘膜炎に対するロペラミド含嗽液を用いた 新規支持療法の創出—

緒言

がん化学療法に伴う副作用は多岐にわたっており（図3），その中の1つである口腔粘膜炎は，がん化学療法施行患者の約40%に発症する副作用である（12）．発症した口腔粘膜炎は，患者に口内痛をひき起こし，生活の質（QOL）を低下させるだけでなく，食事摂取量の低下による栄養不良を招く事例が報告されている（13）．そのため，当院栄養サポートチーム（以下，NST（Nutrition Support Team））では口腔粘膜炎を発症した患者に対して，患者の栄養状態あるいは全身状態の管理，分析，判定をおこない，最もふさわしい栄養管理法，全身管理法を指導・提言し，積極的に介入している（表2）．介入方法として，まず，がん化学療法に伴い発症した口腔粘膜炎を，米国 National Cancer Institute -Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）version 3.0（以下，NCI-CTCAE ガイドライン）に従い，分類する（図4）．その結果，グレード3以上となった口腔粘膜炎に対し，NCI-CTCAE ガイドラインに従い，疼痛緩和目的でリドカイン，口腔内の保湿・保清目的でアズレン，また必要に応じて，活性酸素除去目的でカモスタットやアロプリノールを含嗽液として使用している．これらの支持療法は口腔粘膜炎に対し，ある程度の治療効果を示すことが報告されている（14-16）．当院でも NCI-CTCAE ガイドラインに従い，口腔粘膜炎治療マニュアルを作製した（図5）．しかし，本マニュアルを用いた治療をおこなっても，なかなか食事摂取率の向上が認められない患者が散見された．この対処方法の問題点を追及した結果，リドカインが原因である結論にたどり着いた．リドカインは局所麻酔作用を有しており，味覚障害・嚥下機能の低下による誤嚥を引き起こす危険性が報告されている（17,18）．そこで，リドカインと同等の疼痛緩和作用を示し，かつ，より安全に使用できる支持療法を探索することが必要であると考えた．

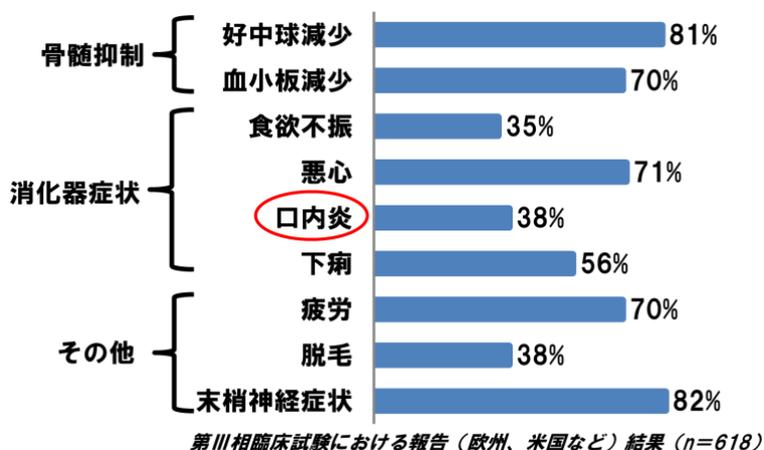


図3. FOLFOX4療法における主な有害事象の発生頻度

表 2. 当院 NST の概要と NST 薬剤師の主な活動

【活動目的】

患者の栄養状態あるいは全身状態の管理, 分析, 判定をおこない
最もふさわしい栄養管理法、全身管理法を指導・提言することで、
患者のより良い治療, 早期回復・退院・社会復帰を図る

【構成メンバー】

医師, 看護師, 栄養士, 薬剤師, 言語聴覚士, 検査技師

【回診介入対象者】

低栄養状態(当院ではアルブミン値3.0以下を基準としている)
食事摂取不良(食事摂取量が1日平均4割以下)
嚥下・咀嚼困難
褥瘡

【NSTの役割】

- ・栄養管理が必要かどうかの判定をする
- ・患者に適切な栄養管理がなされているかを調査して, 最もふさわしい栄養管理法の指導や提言をおこなう
- ・栄養強化食品や経腸栄養剤の選択をおこなう
- ・患者の食事嗜好を調査し, できるだけ希望に沿った食事を提供する

【NST薬剤師の活動】

- ・NST対象患者の内服・注射薬, 抗がん剤等の使用歴について調査し, 必要に応じてコメントする
- ・経腸栄養(EN)や中心静脈栄養輸液(TPN)管理をしている患者に対して, 適切な栄養管理をおこなうための指導や提言をする
- ・患者の食事摂取が増加するように, 必要な薬の提案をおこなう
(特に食欲不振の原因が口内炎や口内痛である場合に対する薬の提案)

有害事象	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
口腔 粘膜炎	なし	疼痛がない 潰瘍、紅斑 または病変 を特定でき ない程度の 疼痛	疼痛がある 紅斑・浮 腫・潰瘍は あるが、摂 食・嚥下は 十分可能	疼痛がある 紅斑・潰瘍 で静注補液 を要する	重症の潰瘍 で経管栄 養・経静脈 栄養または 予防的挿管 を要する
対処法	生理食塩水 含嗽 または アズレン 含嗽	グレード0に準じた含嗽 または市販の保湿剤を 用いてもよい		アズレン+リドカイン+ グリセリンによる含嗽 痛みが強い場合は局所麻 酔薬, NSAIDs, オピオイ ド、モルヒネ等を症状に 合わせて処方してもらう	

図 4. 口腔粘膜炎のグレード分類 (CTCAE ver3.0 準拠)

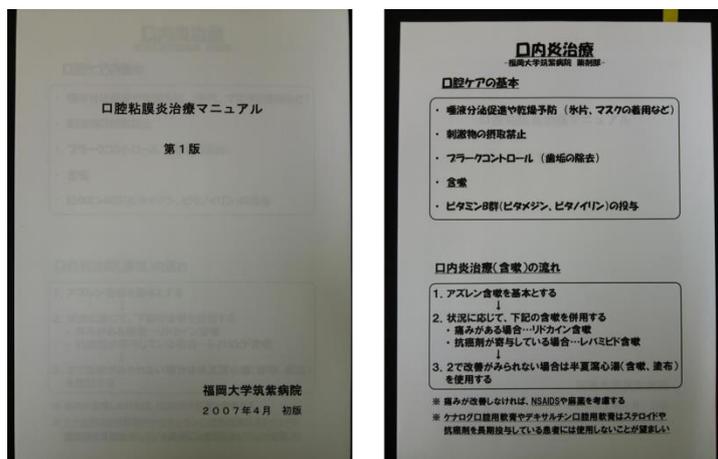


図 5. 福岡大学筑紫病院口腔粘膜炎症治療マニュアル（第 1 版）

止瀉薬として使用されるロペラミド塩酸塩（以下、ロペラミド）は、オピオイド μ 受容体の作動薬であり、末梢作用を有する（図 6）。また、鎮痛効果を示すオピオイド μ 受容体は、口腔粘膜に存在することが報告されている（19）。近年、放射線照射治療時に発症した慢性口腔粘膜疼痛患者に対し、ロペラミドを含嗽することで、鎮痛効果を示した症例が報告されている（20）。以上のことから、オピオイド μ 受容体作動薬ロペラミドは、がん化学療法に伴う口腔内疼痛に対して鎮痛作用を示すことが予想された。

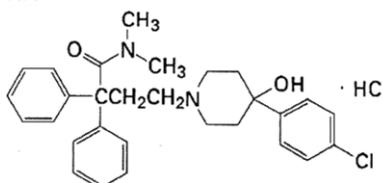
そこで、今回、がん化学療法に伴う口腔粘膜炎に対する低用量のロペラミド含嗽液の治療効果を評価した。本研究では、がん化学療法施行中に口腔粘膜炎を発症した患者に対して、ロペラミド含嗽液を使用し、含嗽液使用後の食事摂取率、VAS score を用いた口腔粘膜炎の疼痛評価、含嗽液の使用実感（官能評価）、体重の推移を測定した。このとき、リドカイン含嗽液についても同様の評価をおこない、ロペラミド含嗽液の治療効果と比較した。

【一般名】

Loperamide Hydrochloride

【薬効】

下痢症（止瀉作用）



【作用機序】

消化管の末梢 μ 受容体に結合し、止瀉作用を発現

図 6. ロペラミド塩酸塩の概要

1 研究対象ならびに研究方法

1.1 対象症例と症例背景

2009年4月～2012年3月の3年間に、福岡大学筑紫病院に入院中の患者で、がん化学療法により、口腔粘膜炎が発症した22名を対象症例とした。対象の22名の患者は、ロペラミド含嗽治療に同意した11名とリドカイン含嗽治療に同意した11名に分けた。

対象症例の背景を表3に示す。ロペラミド含嗽群とリドカイン含嗽群で、対象症例の背景に有意差はなかった。また、口腔粘膜炎のグレードは全症例で3であった。

表3. 各含嗽群の患者背景

	ロペラミド含嗽群	リドカイン含嗽群
Numbers	11	11
Sex (male/female)	8/3	6/5
Age (years)	73.5±7.6	75.5±6.0
Height (cm)	161.9±8.5	161.9±8.6
Weight (kg)	53.6±11.1	52.8±15.0
Body mass index (BMI)	20.4±3.9	20.8±3.9
口腔粘膜炎のグレード	3.0±0.0	3.0±0.0

The values are the means ± standard deviation

1.2 ロペラミド含嗽液およびリドカイン含嗽液の作製・使用方法

本試験に用いた0.005%ロペラミド含嗽液は、ロペラミド塩酸塩1mgを20mLの水に溶解して調製した。また、1%リドカイン含嗽液は4%リドカイン塩酸塩液5mLに水を加えて全量20mLに希釈し調製した(院内製剤)。対象の患者は、それぞれの含嗽液で1回2～3分、1日3回、食事の30分前に含嗽した。

1.3 調査項目

1.3.1 食事摂取率

当院が提供した1日食事量に対する、患者が摂取した1日食事量の割合を食事摂取率として算出した。食事摂取率は、各含嗽液開始日から10日間、毎日測定した。

1.3.2 口腔粘膜炎の疼痛評価

口腔粘膜炎による痛みは、客観的に疼痛を評価できる視覚的評価スケール (Visual Analog Scale; 以下 VAS) を用いた。VAS score の測定には、長さ 10cm の VAS 評価ものさし (痛みなし (左端) が 0 で、想像できる最大の痛み (右端) が 10) を用いた (図 7)。毎日同一時刻に VAS 評価ものさしを患者に提示し、現在の疼痛がどの程度かを指で示してもらうことで、痛みを数値化した。痛みの評価は、含嗽開始日、3 日目、10 日目の同一時刻におこなった。



図 7. VAS 評価ものさし

1.3.3 体重測定

対象患者の体重を各含嗽液の使用開始日と 10 日目の同一時刻に測定した。測定した体重を用いて、使用開始日の体重に対する 10 日目の体重の変化率を算出した。

1.3.4 各含嗽液の使用実感 (官能評価)

対象患者に対して、各含嗽液を使用してから 1 日目、3 日目、10 日目の同一時刻に、含嗽液の官能評価をおこなった。質問は、各含嗽液を使用したときに感じたしびれと苦味についておこない、3 段階 (強く感じる、多少感じる、ほとんど感じない) で評価した。

1.3.5 その他

各含嗽液を使用した対象患者について、ロペラミドの副作用である便秘、腹部膨満感、発疹等とリドカインの副作用である嚥下障害、悪心、ショック等の発現の有無を確認した。また、含嗽開始日と使用 10 日目の臨床検査値 (肝機能、腎機能) を測定した。

1.4 統計処理

結果は平均値±標準偏差で示した。独立した 2 群間の比較では Mann-Whitney U-test を用いた。統計学的解析は IBM SPSS Statistics ver.18 を用いた。危険率が 5% 未満である場合を統計学的に有意と判定した。

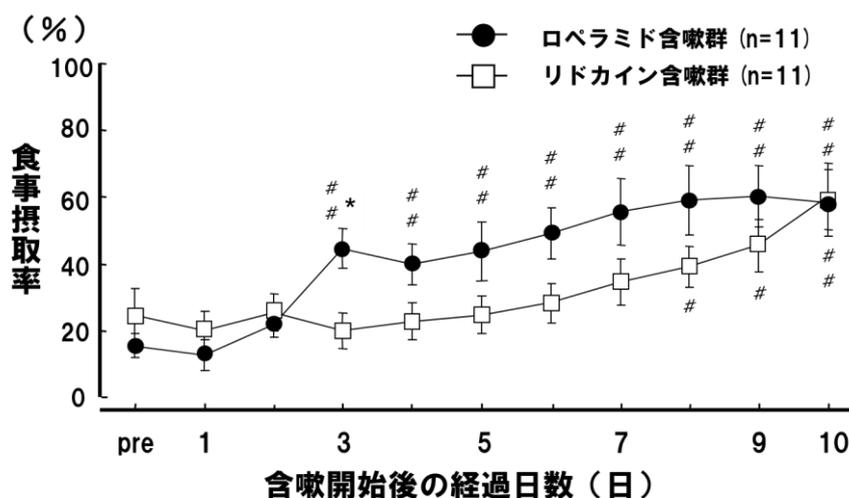
1.5 倫理的配慮

本研究は、福岡大学筑紫病院臨床研究審査委員会の承認を得て、臨床研究に関する倫理指針に従い実施した。対象患者には倫理的配慮に関する事項を書面および口頭で伝え、書面にて同意を得た。

2 結果

2.1 食事摂取率

算出した食事摂取率の経時的变化を図 8 に示す. 含嗽開始前の食事摂取率は各群ともに約 20%であった. 含嗽 3 日目からリドカイン含嗽群と比べてロペラミド含嗽群では食事摂取率が有意に上昇した. ロペラミド含嗽群の食事摂取率がリドカイン含嗽群より高い傾向は, 含嗽 9 日目まで継続した. 含嗽 10 日目の食事摂取率は, 両群ともに約 60%であった.



* $p < 0.05$ compared with リドカイン含嗽群

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ compared with the pre-dietary intake (Mann-Whitney U test)

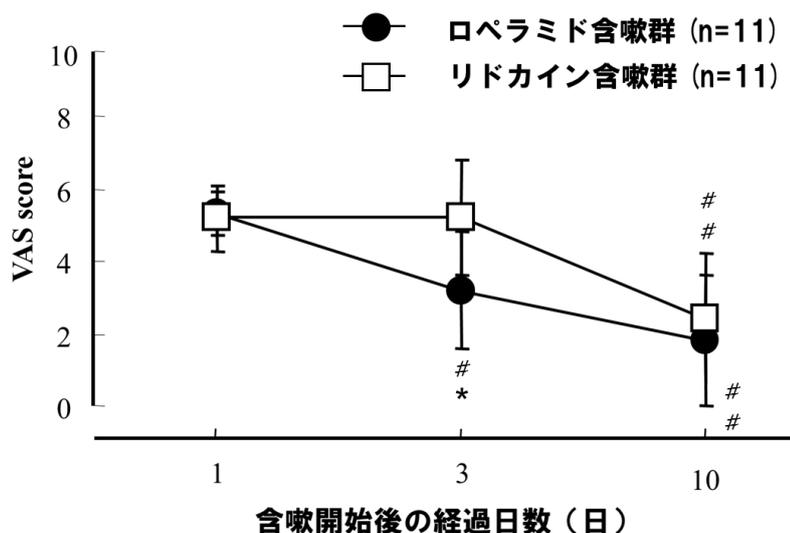
図 8. 各含嗽液使用に対する患者食事摂取率の推移

2.2 VAS score を用いた口腔粘膜炎の疼痛評価

VAS score の推移を図 9 に示す. 含嗽開始前の VAS score はロペラミド含嗽群が 5.3 ± 0.9 , リドカイン含嗽群が 5.2 ± 0.6 であった. 含嗽 3 日目のロペラミド含嗽群の VAS score は 3.2 ± 1.6 と, リドカイン含嗽群 (5.2 ± 1.6) より低下傾向であった. 含嗽 10 日目の VAS score はロペラミド含嗽群が 1.8 ± 1.8 , リドカイン含嗽群が 2.4 ± 1.8 であった.

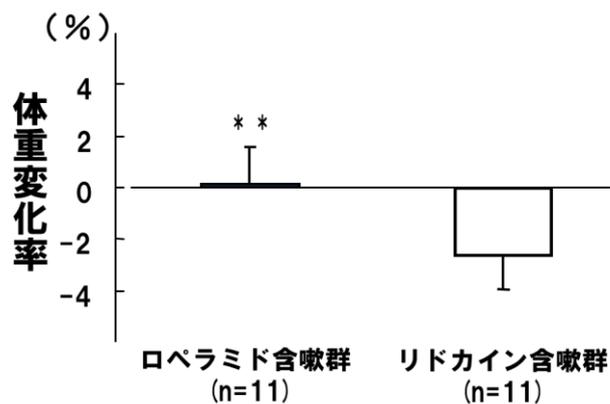
2.3 体重変化率

含嗽液使用開始日の体重に対する使用 10 日目の体重の変化率を図 10 に示す. 含嗽開始前の体重はロペラミド含嗽群が 53.6 ± 11.1 kg, リドカイン含嗽群は 52.8 ± 15.0 kg であった. 含嗽 10 日目の体重変化はロペラミド含嗽群が $0.1 \pm 1.4\%$, リドカイン含嗽群が $-2.6 \pm 1.4\%$ であり, ロペラミド含嗽群はリドカイン含嗽群と比べて含嗽 10 日目の体重減少率を有意に抑えた.



* $p < 0.05$ compared リドカイン含嗽群
 # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ compared with the day 1 VAS score (Mann-Whitney U test)

図 9. 各含嗽液使用に対する VAS score の推移



** $p < 0.01$ compared with the lidocaine liquid (Unpaired t-test).

図 10. 各含嗽液使用 10 日後の含嗽開始前に対する体重の変化率

2.4 各含嗽液の使用実感 (官能評価)

各含嗽液の官能評価を表 4 に示す. 感覚鈍麻 (しびれ) に関しては, 特に強く感じた方と答えた方がロペラミド含嗽群では 9.1%であったのに対し, リドカイン含嗽群では 72.8%であった. 苦み (にがみ) に関しては, 特に強く感じた方と答えた方が, ロペラミド含嗽群では 18.1%であったのに対し, リドカイン含嗽群では 63.6%であった. また, 苦みに関しては, ロペラミド含嗽液は多少感じると答えた方が 81.8%と, かなりの割合を占めた.

表 4. 含嗽開始 3 日後の官能評価

感覚鈍麻 (しびれ)	強く 感じる	多少 感じる	ほとんど 感じない
	ロペラミド含嗽群	9.1% (1/11)	18.1% (2/11)
リドカイン含嗽群	72.8% (8/11)	28.2% (3/11)	0.0% (0/11)
苦味	強く 感じる	多少 感じる	ほとんど 感じない
	ロペラミド含嗽群	18.1% (2/11)	81.8% (9/11)
リドカイン含嗽群	63.6% (7/11)	36.4% (4/11)	0.0% (0/11)

2.5 副作用の発現

ロペラミド含嗽群では、ロペラミドの止瀉作用による便秘、腹部膨満感、発疹等の副作用は認められなかった。リドカイン含嗽群では、リドカインの麻酔作用による嚥下障害、悪心、ショック等の副作用は認められなかった。

また両群とも、含嗽開始前と 10 日目で臨床検査値に有意な変化はなかった。

3 考察および小括

本研究の結果より、ロペラミド含嗽液はリドカイン含嗽液よりも、早期から食事摂取量が改善し、口内の痛みを抑え、体重減少を防ぐことが明らかとなった。体重が維持されているがん患者に比べて、体重減少を呈していた患者では合併症が多く、活動性と QOL の低下、生存期間の短縮がみられると報告されている (21)。このため、ロペラミド含嗽は抗がん剤治療患者の予後を改善する可能性があると考えられる。また、ロペラミド含嗽液には多少の苦味があるものの、しびれや味覚障害を誘発しないことも明らかとなった。さらに、ロペラミド本来の作用である止瀉作用については含嗽液として用いたため、局所作用（鎮痛作用）のみ発現し、止瀉作用の発現はみられなかった。以上のことから、ロペラミド含嗽は、リドカイン含嗽より効果がよく、かつ安全性が高いと考えられる。

今回、我々が使用した 0.005%ロペラミド含嗽液は、田口らの 1%ロペラミド含嗽液を用いた報告 (20) に比べてかなりの低濃度ではあったが、食事摂取量の上昇効果や口内疼痛の軽減効果がみられた。この理由としては、口腔粘膜炎の状態下では、血管透過性が亢進しており、口腔上皮細胞の末梢 μ 受容体感受性が高まるため、何らかの機序で（通常では作用しない）脊髄レベルの μ 受容体へ働きかけ、鎮痛作用があったのではないかと考えた。もしくは、 μ 受容体とは全く違う作用機序での鎮痛作用・抗炎症作用があることも考えられた。しかし、いずれにしても、まだ推測段階なので、今後の研究が期待される。

また、図8と表4の結果をあわせると、ロペラミド含嗽群の官能調査で、しびれはほとんど感じずに苦みは多少感じた方ほど、食事摂取量の早期に改善する傾向がみられた。多少の（ほどよい）苦みは唾液腺を刺激するため、口腔内の乾燥を防ぎ、食事摂取を上昇させるという報告があることから(22)、今回のロペラミド含嗽液でも同様の効果があったのではないかと示唆された。一方、リドカイン含嗽群は、官能調査でしびれを強く感じた患者ほど、食事摂取がほとんど上昇しなかったことから、リドカインの局所麻酔作用による嚥下機能の低下が食事摂取量を改善させなかった原因の1つであると考えられた。今回の0.005%ロペラミド含嗽液は、退院後も患者が簡便に使用できることを重視したため、1%リドカイン含嗽液に比べてかなりの低濃度になった。ロペラミド含嗽液の濃度を1%まで高くすると、あまりに苦すぎて含嗽が不可能であったとの報告(23, 24)もあるため、今後、ロペラミド含嗽液の適切な濃度や含嗽回数についてはさらなる検討が必要であろう。

以上のことから、リドカイン含嗽液に代わる口腔粘膜炎症の新規支持療法として、ロペラミド含嗽を臨床研究にて創出した。また、これらの結果より当院の口腔粘膜炎症治療マニュアルを改訂し、ロペラミド含嗽液を治療選択肢の1つに加えた(図11)。口腔粘膜炎症治療マニュアル改訂後はNSTからの提案がなくても、ロペラミド含嗽液を使用してもらえるようになった。

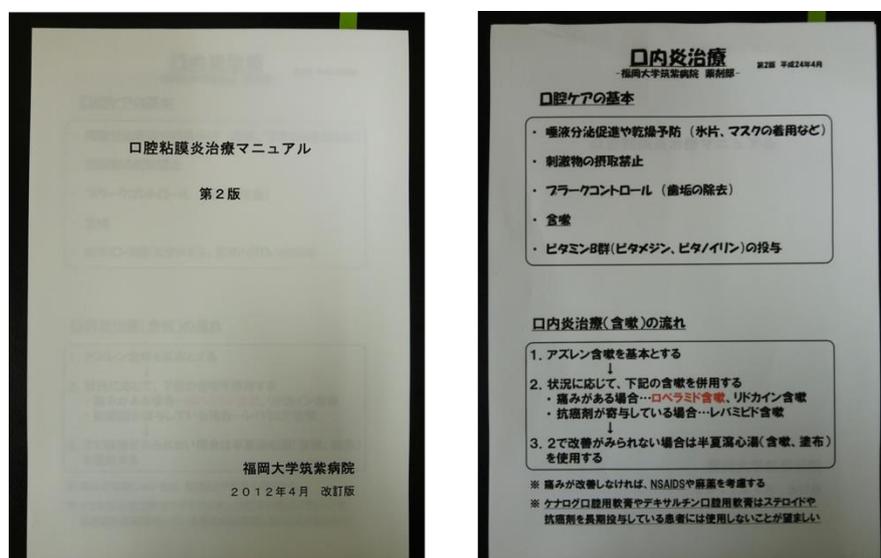


図 11. 福岡大学筑紫病院口腔粘膜炎症治療マニュアル（第2版）

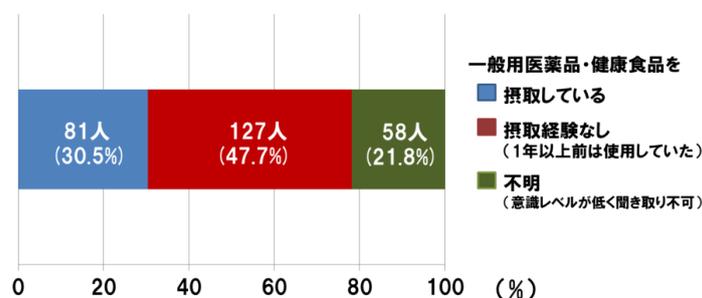
第2章 基礎研究での医薬品情報の創出

一丹参製剤，冠元顆粒による脳保護作用と相互作用に関する薬理的エビデンスの創出ー

緒言

医薬品に関する情報は医療用医薬品のみならず，一般用医薬品や健康食品についても必要であり，情報収集は薬剤師の果たすべき使命の1つである．一般用医薬品とは，薬事法上，「医薬品のうち，その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであって，薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているもの」と定義されている．健康食品は，健康の保持増進に役立つものであると機能が宣伝され販売・利用されることで，学術的な認識とは独立して社会的な認識においては他の食品と区別される一群の食品のことをいう．近年，セルフメディケーションの機運が高まっており，一般用医薬品や健康食品の使用率が年々高まっている(25, 26)．

ここで，平成22年度当院脳神経外科入院患者を対象とした，一般用医薬品や健康食品の摂取割合を調査したところ，いろいろな種類の一般用医薬品や健康食品を摂っており，ほぼ同時期に調査された内閣府消費者委員会のデータ(27)と比較しても当院脳神経外科患者の摂取率が高かったことが明らかとなった(図12)．また，一般用医薬品・健康食品を何種類摂取しているか調査したところ，約3割の患者が2種類以上摂っていた(図13)．次に，摂取内容を調査したところ，大半の患者が(いわゆる)健康食品を摂っており，約3割程度の患者が一般用医薬品を常時服用していた(図14)．このように，病棟における服薬指導(薬剤管理指導業務)では，一般用医薬品や健康食品の摂取有無のみならず，退院後の服用継続希望の有無も確認している．そして，一般用医薬品や健康食品の中には報告されていない薬理作用や副作用も数多く存在するため，薬剤師として注意が必要な分野の1つである(28-30)．



(*参考資料)
内閣府 消費者委員会 健康食品に関する摂取頻度調査 (n=10000)
平成24年5月 健康食品をほとんど毎日摂取している: 26.2%

図12. 当院脳神経外科入院患者における一般用医薬品・健康食品の摂取状況
(2010年4月～2011年3月, n = 266)

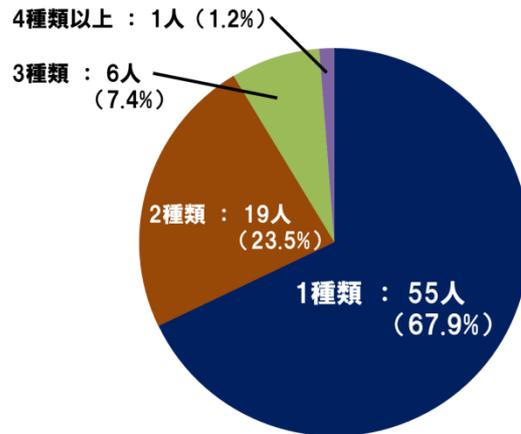


図 13. 当院脳神経外科入院患者における一般用医薬品・健康食品を摂取している方における摂取量調査 (2010年4月～2011年3月, n=81)

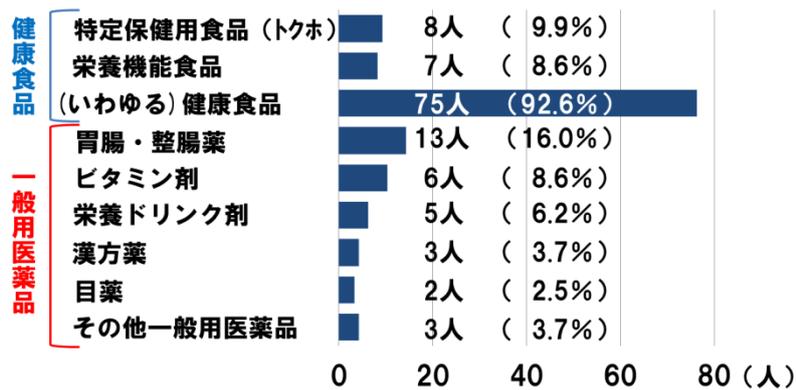


図 14. 当院脳神経外科入院患者における一般用医薬品・健康食品の摂取内容調査 (2010年4月～2011年3月, n=81, 複数回答可)

今回は服薬指導の際に患者が服用していた一般用医薬品に分類される丹参製剤，冠元顆粒に注目した。丹参製剤，冠元顆粒は，中国で12年もの歳月をかけて「冠心病治療薬」として開発され，実際に心筋梗塞の治療薬として臨床で使用されている「冠心Ⅱ号方」を改良した漢方製剤である。冠元顆粒は日本でさらなる開発研究を行い，多くのEBMを作成している(31-33)。これらの歴史から冠元顆粒は，日本で唯一中国からの漢方薬として厚生労働省の許可を受け，薬事法で認められた医薬品である。このように，冠元顆粒は，本来中国で冠心病治療薬として開発されており，強い血流障害改善作用を持つこと，また医薬品として認められていることから，近年では更なる開発研究により，他の疾患に対する冠元顆粒の改善効果が期待されている(34)。冠元顆粒の添付文書を図15，構成生薬と薬

効薬理を表6に示す。冠元顆粒は、添付文書上での効能は頭痛や肩こりである。構成生薬は血の流れが滞る瘀血の症状を改善する丹参を主薬とし、芍薬、紅花、川芎、香附子、木香の6種類からなる。

本研究では、冠元顆粒を服用していた脳梗塞発症患者の身体情報と冠元顆粒の薬理作用から得られた疑問点・問題点の抽出をおこなった。また、抽出された疑問点・問題点を解決するために臨床モデル動物を作製し、基礎研究をおこなった。

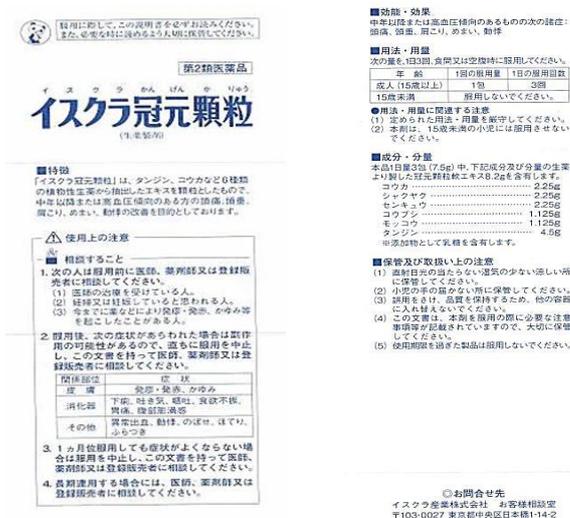


図 15. 冠元顆粒の添付文書

表 5. 冠元顆粒の主な構成成分

	生薬名	画像	構成成分	薬理作用
君薬	丹参 (Salvia miltiorrhiza)		Diterpene quinones (Tanshinone I, IIA, IIB), phenolic acid derivatives (salvianolic acid A, B, and lithospermic acid B)	冠状動脈拡張作用 コレステロール低下作用 催眠作用 抗菌作用
	川芎 (Cnidii Rhizoma)		Ligustilide, cnidilide, neocnidilide, butylphthalide, butylidenephthalide, senlyunolide	中枢抑制作用 筋弛緩作用 末梢血管拡張作用
臣薬	紅花 (Carthamus tinctorius L.)		Carthamin, carthamone, safflower yellow, hydroxysafflower yellow A, rutin, quercetin, and kaempferol	血小板凝集抑制, 血管拡張作用 マクロファージ活性化 動脈血流量増加
	芍薬 (Paeoniae Radix)		Paeoniflorin, oxypaeoniflorin, benzoyl paeoniflorin, albiflorin, paeonol, paeonoside	鎮静・鎮痙・鎮痛作用 胃腸運動促進作用, ホルモン作用 血液凝固抑制作用 筋弛緩作用
佐薬	木香 (Saussurea lappa Clarke)		Sesquiterpene lactones (costunolide and dehydrocostus lactone) and two amino acid-sesquiterpene conjugates (saussureamines A, B, C, D, and E)	中枢抑制作用, 末梢抗コリン作用 血管平滑筋弛緩作用 整腸作用
	香附子 (Cyperus rotundus, L.)		Beta-selinene, isocurcumenol, nootkatone and aristolone and one triterpene, oleanolic acid	PG生合成阻害作用 筋弛緩作用 皮膚障害抑制作用

第1節 冠元顆粒を服用していた脳梗塞発症患者の身体情報と冠元顆粒の薬理作用から得られた疑問点・問題点の抽出

1 患者基本情報

1.1 患者プロフィール

患者基本情報	73歳 女性 身長：155cm 体重：60kg
診断名	心原性脳塞栓症
入院目的	症状の改善 運動機能の回復
既往歴	若い頃から 偏頭痛 50歳代 高血圧
持参薬	オルメサルタン 20mg 1× 朝食後
アレルギー歴	なし
副作用歴	なし
飲酒歴	機会飲酒（ビール1杯程度）
喫煙歴	なし
健康食品・OTC薬	冠元顆粒（偏頭痛の改善目的に数年前から）

1.2 入院前の経緯

元来、健康に気をつける方。発症日は昼に習い事をされ帰宅後、トイレに行かれるが、30分しても出てこないため、夫が見にいったところ、トイレのドアにしがみつくような格好で倒れていた。呼びかけても反応がなかったため、救急車にて来院。CT、MRIにて脳梗塞と診断され、緊急入院となった。

1.3 入院後の経緯

診断後、脳梗塞の標準療法（オザグレル、エダラボンなど）にて治療開始した。患者は、入院直後に一過性の意識低下がみられたが、今まで経験した症例の中でも、最も早い意識状態の改善がみられた。入院1週間後に心原性脳塞栓症と確定診断され、抗凝固薬としてワルファリン、若干の不眠状態になり睡眠薬としてプロチゾラムが開始になった。

この頃、患者の意識状態が改善したため服薬指導したところ、冠元顆粒は偏頭痛に対して数年前より常用していたことが発覚した。また、その時に、退院後に冠元顆粒の服用再開を強く希望された。

2 冠元顆粒の薬理作用と本症例の（身体）情報を組み合わせた疑問点・問題点の抽出

冠元顆粒の薬理作用と本症例の（身体）情報を組み合わせて考えた疑問点・問題点について表6に示す。

患者はワルファリンとともに冠元顆粒の摂取を希望されたが、冠元顆粒は表5の薬理作用（赤文字）で示すような循環動態改善作用があると報告されており（35,36）、併用について主治医に確認するため相互作用について調査した。また、本症例において、冠元顆粒の循環動態改善作用は、意識状態の早期改善に何らかの影響を与えたのではないかと推測したため、脳保護作用について調査した。さらに、患者は入院後、不眠状態になったため、睡眠薬のプロチゾラムが開始となったが、冠元顆粒の表5の薬理作用（紫文字）で示すような中枢抑制作用があると報告されており（37）、睡眠薬の作用との相互作用について調査した。

表6. 冠元顆粒の薬理作用と本症例の身体情報を組み合わせて考えた疑問点・問題点

-
- **冠元顆粒の循環動態改善作用とワルファリンの血栓形成抑制作用との相互作用**
 - **冠元顆粒の循環動態改善作用と冠元顆粒を服用した脳梗塞発症患者における意識の早期改善との関連性**
 - **冠元顆粒の中枢抑制作用と睡眠薬の睡眠作用との相互作用**
-

3 結果

冠元顆粒とワルファリンとの相互作用について、文献検索をおこなった結果、ワルファリンによるPT-INRに対して、冠元顆粒は影響を与えないという論文報告が複数あった（38,39）。しかし、冠元顆粒の脳保護作用や睡眠薬との相互作用については、論文報告はなかった。

4 考察および小括

本節では一般用医薬品の冠元顆粒について、その薬理作用と実際に服用していた患者の身体情報を組み合わせて考えた疑問点・問題点とその解決に向けた調査をおこなった。

まず、冠元顆粒とワルファリンとの相互作用について調査し、抗凝固作用については影響を与えないとの論文報告が複数あったため、エビデンスは得られたものとして考えた。しかし、冠元顆粒の脳保護作用や睡眠薬との相互作用については文献報告がなかった。そこで、第2節では、冠元顆粒の脳保護作用を調査するため、脳梗塞の病態モデル動物を作製し、検討した。さらに、患者は退院後に冠元顆粒の服用を再開したいと訴えられた。そこで、第3節では、入院中に開始になった睡眠薬と冠元顆粒との相互作用について、モデル動物を作製し、検討した。

第2節 冠元顆粒の脳保護作用の検討

前節では冠元顆粒を服用した脳梗塞発症患者に生じた薬学的課題を抽出した。その中でも冠元顆粒は循環動態改善作用があると報告されていることから (35, 36), 脳梗塞からの早期意識状態の回復がみられたことは, 冠元顆粒の影響があるのではないかと推測した。そこで, 本節では, 脳梗塞の病態に近いモデル動物として, 当教室で考案した, 海馬 CA1 領域での遅発性神経細胞死と学習記憶障害が相関して現れる, 繰り返し脳虚血ラット (40-43) を用いて, 以下の3点について冠元顆粒の効果を検討した。

1点目は, 繰り返し脳虚血による空間記憶障害に対して, 冠元顆粒がどのような影響を与えるのかみるため, 8方向放射状迷路課題をおこなった。2点目は, 繰り返し脳虚血による海馬 CA1 領域の神経細胞死に対して, 冠元顆粒がどのような影響を与えるのか細胞を染色し, 観察した。3点目は, 繰り返し脳虚血は, 脳血流量の低下やグルタミン酸依存的な神経細胞死を誘発することが明らかになっていることから (44-46), 冠元顆粒の作用機序を調査するため, 海馬 CA1 領域における脳血流量とグルタミン酸の遊離量に対する冠元顆粒の影響を検討した。

1 実験材料ならびに実験方法

1.1 実験動物ならびに飼育方法

実験動物は, 7週齢の Wistar 系雄性ラット (体重 200-250g : 九動) を用いた。動物はプラスチックケージ (30×35×17cm) の中に 4-5 匹ずつ飼育した。飼育環境は, 室温 23±2℃, 絶対湿度 60±2%, および 12 時間の明暗サイクル (AM7:00 点灯) の条件とした。また, 餌 (CE-2 ; 日本クレア製) は 1 日約 10g 給餌し, 水は自由に摂取できるようにした。実験動物の取り扱いについては, 福岡大学動物実験委員会 (Experimental animal care and use committee) による動物実験倫理規定に準じた。

1.2 試薬

1.2.1 冠元顆粒

冠元顆粒は, イスクラ産業株式会社 (東京) から供給された。冠元顆粒は, 構成生薬として丹参を 33.3mg/kg, 芍薬, 川芎, 紅花をそれぞれ 16.7 mg/kg, 木香, 香附子をそれぞれ 8.3 mg/kg 混合している (配合比, 丹参 : 芍薬 : 川芎 : 紅花 : 木香 : 香附子 = 4 : 2 : 2 : 2 : 1 : 1)。今回の実験では, これらの生薬を 100℃で 1 時間抽出した後に濾過し, 低圧で蒸発, 乾燥させて粉末状にしたものを用いた。

冠元顆粒を生理食塩水にて溶解し, 3, 10, 30, 100, 300 mg/mL の濃度になるよう調製した。

1.2.2 神経細胞死観察用試薬

1.2.2.1 脳組織標本作成用試薬

1.2.2.1.1 ヘパリン加生理食塩水 (ラット灌流用)

生理食塩水 (0.9%w/v)	500 mL
ヘパリン (1000 単位/mL)	5 mL

生理食塩水にヘパリンを加え、ヘパリンの希釈濃度が 10 単位/mL となるように製した。

1.2.2.1.2 Phosphate buffered Saline 10 倍濃度 (10×PBS)

塩化ナトリウム	160 g
リン酸二水素カリウム	4.8g
塩化カリウム	4g
リン酸水素二ナトリウム十二水和物	72.6g
6N 塩酸	適量
蒸留水	適量

約 1800 mL の蒸留水に上から順に溶解, 4 種類すべて溶解した後, 塩酸にて pH を 7.4 に調節し, 最終的に蒸留水にて 2000 mL にメスアップし製した。

1.2.2.1.3 4%Paraformaldehyde (PFA) 液

Paraformaldehyde (Wako)	80g
10× PBS	20 mL (作製方法: 第 2 章第 2 節 1.2.2.1.2 参照)
蒸留水	1980 mL

以上, 温浴中でスターラーを用いて, 攪拌しながら溶解し製した。

1.2.2.2 Hematoxylin-Eosin (H&E) 染色液

1.2.2.2.1 Mayer Hematoxylin 液

Hematoxylin	1g
クエン酸	1g
ヨウ素酸ナトリウム	0.2g
硫酸アルミニウムカリウム	50g
抱水クロラール	50g
蒸留水	900 mL

以上, 温浴中でスターラーを用いて, 攪拌しながら溶解し製した。

1.2.2.2.2 Eosin 液 (1%アルコール・エオシン保存液)

Eosin Y	1 g
蒸留水	20 mL
95%エタノール	80 mL

以上, Eosin Y を蒸留水に溶解し, 溶解後に 95%エタノールで希釈し製した.
使用する際は, 80%エタノールで 10 倍希釈して 0.1%液とし, さらに, 0.1% Eosin 液 100mL あたり, 酢酸を 0.5mL (1-2 滴) 加えたものを用いた.

1.2.2.3 TUNEL染色液

4種類の試薬, A~D を用いて染色した.

(A) 1×PBS

第 2 章第 2 節 1.2.2.1.2 で調製した 10×PBS を, 蒸留水で 10 倍希釈して用いた.

(B) Apoptosis Detection System, Fluorescein (Promega製)

(C) Propidium Iodide (Sigma製)

Aで作製した1×PBSを用いて, 1 mg/mLに調製して用いた.

(D) GEL/MOUNT (封入剤: biomedica製)

1.2.3 脳内グルタミン酸測定用試薬

1.2.3.1 グルタミン酸標準液

L-グルタミン酸 (和光)	14.7 mg
0.1N 塩酸 (超純水にて調製)	適量

L-グルタミン酸を 0.1 N 塩酸で溶解し, 全量を 10 mL となるように製した (10 mM の標準液として冷蔵保存). 使用する際はこれをリンゲル液で各濃度に希釈して用いた.

1.2.3.2 リンゲル液

塩化ナトリウム	8.6g
塩化カリウム	0.3g
塩化カルシウム	0.33g
超純水	適量

以上, 超純水に溶解して全量を 1000 mL とし, 十分に脱気して用いた.

1.2.3.3 移動相

Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O (キシダ化学)	5.37 g
Hexadecyltrimethylammonium bromide	250 mg
超純水	適量
特級リン酸 (キシダ化学)	適量 (pH 調節剤)

以上、最初に上 2 つを超純水に溶解して全量を 1000 mL とし、次に、超純水で 10 倍希釈した特級リン酸で pH7.5 (7.48-7.53) に調節したものをを用いた。

1.3 実験方法

1.3.1 神経細胞死に対する冠元顆粒の効果の測定方法

1.3.1.1 冠元顆粒の投与量および投与タイミング

- i) 冠元顆粒 3, 10, 30, 100, 300 mg/kg を繰り返し脳虚血の処置前 14 日間と処置後 7 日間の計 21 日間投与した。
 - ii) 冠元顆粒 300 mg/kg を繰り返し脳虚血の処置前 1 日間または 14 日間投与した。
 - iii) 冠元顆粒 100, 300 mg/kg を繰り返し脳虚血の処置後 7 日間投与した。
- なお、すべてラットに対する投与量は 1mL/kg とした。

1.3.1.2 組織標本作成手順

試薬は第 2 章第 2 節 1.2.2 に記載したものをを使用した。ラットに Pentobarbital sodium (東京化成) 50 mg/kg を腹腔内投与し、麻酔をかけた。麻酔下でラットを仰向けにし、メスにて開腹し、腹腔側より横隔膜を開いたのちに肺を摘出し、前胸壁を正中切開し、心嚢を開いて心室を露出させた。ヘパリン加生理食塩水を滴下させた状態の灌流針を心尖部より挿入し、挿入部を鉗子にて固定した。次に腹部大動脈を脊椎・門脈と一緒に大鉗子にて挟み、この部位よりも遠位で灌流が行われないようにした。さらに、左心室を切断し、灌流液の流出路を確保した。ヘパリン加生理食塩水を約 300 mL 程度流し、左心室からの出血が淡色化してきたのを確認した後、PFA 液に切り換え約 100 mL 流した。この間、流水を左心室切断部に随時かけ続け、血液凝固を防いだ。灌流固定終了後に灌流針を抜き、脳を摘出した。摘出した脳はテフロンパックに入れ、4%PFA 液中で保存した。

灌流固定済みの標本をユニ・カセット (M490 : Simport) に入るように、必要な部分をスライスしカセットに入れた。その後、自動固定包埋装置 (サクラ精機) を用いて脱水し、有機溶媒によく馴染ませたあと脱脂し、パラフィン (パラフィンワックス II 60 : サクラファインテック) を浸透させ、Tissue Tech 包埋システムを用いパラフィンプロックを作製した。氷で冷やしたパラフィンプロックからマイクロトーム (1512 : Leitz) を用いて、厚さ 5 μ m の切片を作製しスライドガラス (MAS コート付水縁磨フロスト, S9443 : MATUNAMI) にのせ、パラフィン伸展器 (HISTOPLATE : Leica) 上でしわを伸ばし、一晩静置した。

1.3.1.3 染色方法

1.3.1.3.1 H&E 染色の原理

ヘマトキシリン自体は負に荷電した色素で染色性はない。ヘマトキシリンが酸化され生じたヘマテインが媒染剤の金属部分と錯体を形成し正に荷電する結果、これが負に荷電している細胞核やリボソーム（腭細胞や形質細胞によく発達している）のリン酸基と結合して染色する。

エオジンは酸性色素であり、色素自体は負に荷電しているため正に荷電している細胞質・細胞間質・線維類と結合し、これらを染める。この際、pHの違いにより染色性は変わり、より酸性下で組織側の荷電の変化により正荷電が増加し、負荷電色素と結合しやすくなる。エオジン溶液に酢酸を少量加えることで染色性が増すのはこのためである。しかし、酢酸を加えすぎると沈殿を生じ、染色性は低下する。

H&E 染色はこれらの性質を利用して、細胞核を青紫色に、組織を赤色に染める方法である。

1.3.1.3.2 H&E 染色の手順

表7に示す手順のとおり、H&E 染色をおこなった。

1.3.1.3.3 TUNEL 染色の原理

海馬を含む切片を Apoptosis Detection System, Fluorescein (Promega 製) を用いて、蛍光免疫染色をおこなった。この染色法は、リコンビナントの Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (rTdT) を使って DNA の 3'-OH 末端に fluorescein-12-dUTP を取り込ませることによってアポトーシス細胞における DNA の断片化を評価する方法である。rTdT で直接 DNA を標識するため、二次抗体が不要で簡便である。アポトーシスを起こした細胞は、蛍光顕微鏡 488 nm の光で励起すると、最大蛍光波長約 520 nm 前後で緑色発光する。

1.3.1.3.4 TUNEL 染色の手順

表8に示す手順の通り、TUNEL 染色をおこなった。

1.3.1.4 細胞数の算出方法

1.3.1.4.1 HE 染色後の生存細胞数

組織標本は光学顕微鏡 (10×20 倍, DMRBE, Leica) を用いて観察し、写真撮影 (MPS60, Leica) 後、海馬の錐体細胞を数え、1mm² 当たりの数に換算した。

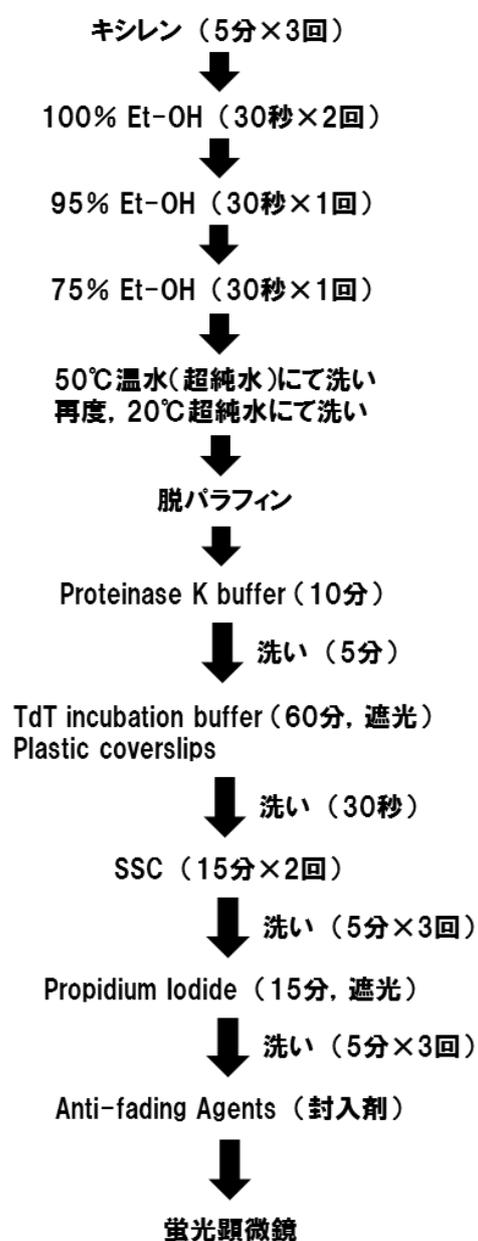
1.3.1.4.2 TUNEL 陽性細胞数

組織標本は光学顕微鏡 (10×20 倍, DMRBE, Leica) を用いて観察し、写真撮影 (MPS60, Leica) 後、海馬の TUNEL 陽性細胞を数え、1mm² 当たりの数に換算した。

表 7. H&E 染色手順



表 8. TUNEL 染色手順



1.3.1.5 統計処理

統計処理は独立した2群間比較検定の Mann-Whitney U-test を使用した。なお、危険率が5%未満である場合を統計学的に有意と判定した。

1.3.2 8方向放射状迷路を用いた空間記憶の測定方法

全脳虚血モデル動物である繰り返し脳虚血モデルラット作製し、冠元顆粒がどのような効果をもたらすか検討した。

1.3.2.1 脳梗塞モデルラットの作製

ラットに sodium pentobarbital 50 mg/kg を腹腔内投与し、麻酔をかけた。Pulsinelli and Bireley らの方法 (47) に従い、麻酔下でラットを脳定位固定装置 (Narisige Scientific Instrument Lab : SR-5R) に腹位に固定し、背側頸部の皮膚および筋肉層を切開して、第一頸椎を露出した。双極性凝固器 (MICRO-CD : 瑞穂医科工業製) を用い、第一頸椎の両側にある alar foramina から脳底部へ上行している頸骨動脈を両側性に電気焼灼切断し、その後皮膚を縫合した (図 16 (A))。

続いて、ラットを背位に固定し、腹側頸部の皮膚を切開して、両側総頸動脈を露出した。周囲の組織から血管を剥離し、結紮糸を輪状に装着後、皮膚を縫合した。続いて、偽手術群は両側椎骨動脈を電気焼灼し、総頸動脈を露出するだけの操作をおこなった (図 16 (B))。

椎骨動脈焼灼手術の翌々日に、麻酔から完全に覚醒し行動に異常がないことを確認した後、無麻酔下で頸部の縫合を再び開き、両側総頸動脈を露出し直ちに両側総頸動脈に結紮用クリップを用いて10分間の結紮、その1時間後に再び10分間の結紮をおこなった。結紮後に正向反射の消失が発現しなかったラットについては以後の実験から除外した。



(A)



(B)

図 16. 脳梗塞モデルラット (繰り返し脳虚血ラット) の作製方法

1.3.2.2 空間記憶の評価実験装置ならびに実験手続き

実験装置は Olton and Samuelson の装置 (48) の改良型である閉鎖型の 8 方向放射状迷路 (図 17) を用いた。この装置の中央には床から 50cm の高さに直径 24cm の正 8 角形のプラットホームがあり、長さ 50cm、幅 10cm、側壁高 50cm からなる 8 本の透明なアクリル樹脂で作られているアーム (選択肢) が放射状に伸びている。なお、プラットホームおよびアームの底面は黒色に着色している。それぞれのアームの先端にはフードカップを設置し、報酬としての餌 (CE-2, 丸動) が 1 個ずつ置いてある。ラットをあらかじめ中央のプラットホームに置かれたギロチンドアの中に入れ、続いて 1 分後にギロチンドアを解放した時を試行開始とした。なお、ラットが 8 個の餌を全て取り終えるか、または 10 分間経過した時点で試行終了とした。

評価については、以下の 2 つの測定項目を用いた。正選択数はその試行中に未選択のアームに進入し、餌を摂取したアーム数を示す。また、誤選択数は既に選択したアームに再び進入した回数を示す。1 日 1~2 試行の訓練で、正選択数が 7 以上および誤選択数が 1 以下を 3 試行連続して示すか、または実験に供する前の 5 試行内において正選択数が 7 以上および誤選択数が 1 以下を 4 試行示し、かつ最後の試行で正選択が 7 以上および誤選択数が 1 以下を示した場合を、空間認知記憶獲得ラットとして実験に使用した。これらのラットに繰り返し脳虚血モデル作製の手順を用いた結紮糸留置手術を施した。手術の翌日に行動の異常と空間認知に影響が無いことを確認したラットを以後の実験に用い、認知機能の評価は、繰り返し脳虚血処置日から 7 日後におこなった。

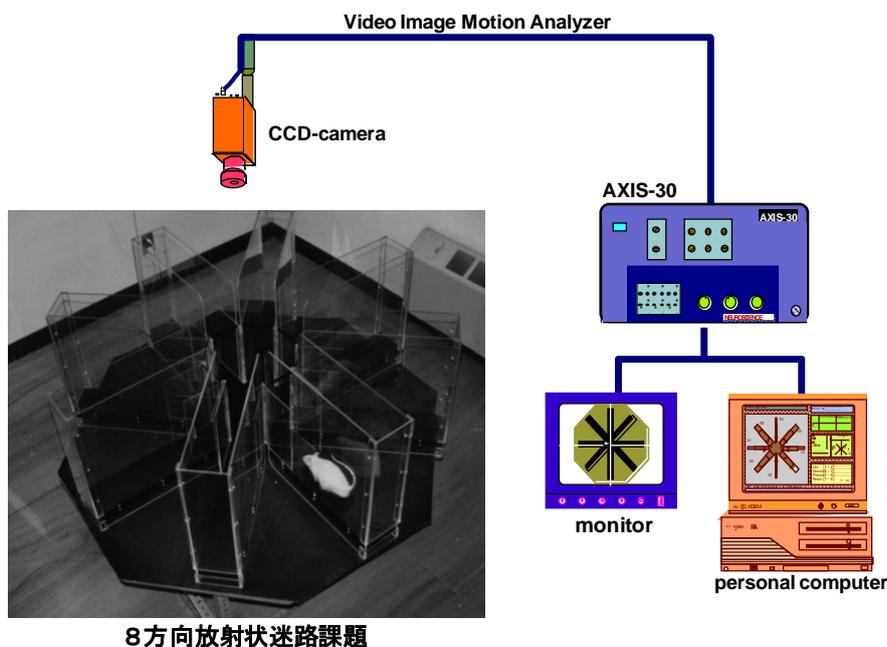


図 17. 8 方向放射状課題迷路装置の概要

1.3.2.3 冠元顆粒の投与スケジュールおよび投与量

冠元顆粒の効果をみるため、以下の3つのスケジュールに従い、実験した。

- (A) 冠元顆粒 3, 10, 30, 100, 300 mg/kg を、繰り返し脳虚血の処置前 14 日間と処置後 7 日間の計 21 日間投与した。
- (B) 冠元顆粒 300 mg/kg を、繰り返し脳虚血の処置前 1 日間、または 14 日間投与した。
- (C) 冠元顆粒 100, 300 mg/kg を、繰り返し脳虚血の処置後 7 日間投与した。

なお、冠元顆粒は水で希釈し、3, 10, 30, 100, 300 mg/kg/mL の濃度に調製した。

1.3.2.4 統計処理

8 方向放射状迷路課題の正選択数および誤選択数の結果を平均値±標準誤差で示した。統計は、独立した2群間の比較として student t-test を使用した。また、独立した2群間比較検定の Mann-Whitney U-test を使用した。なお、危険率が5%以下である場合を統計学的に有意とした。

1.3.3 繰り返し脳虚血施行時における脳血流量の測定方法

ラットに sodium pentobarbital 50 mg/kg を腹腔内投与による麻酔下で脳固定装置に頭部を固定した。Paxions & Watson の脳図譜に従い、海馬背側部 (A : -4.0, L : -3.3, H : 3.8) にプラスチックファイバー (Needle Type ON97-066, tip diameter 500 μ m, Unique Medical Tokyo) を慢性的に埋め込んだ。矢状縫合に対して対角線上に固定用のネジ釘 (2.0×1.5 mm) を埋め込み、これらを歯科用セメント (クイックレジン, 松風) で固定した。歯科用セメントが完全に乾いた後, dummy cannula をファイバー cannula 内に挿入し, キャップナットで固定し, 頭皮を縫合した。手術後, 透析実験開始まで1匹ずつ飼育用ケージ内で飼育し, 2日経過した後実験に供した。実験日には, dummy cannula をはずし, アドバンスレーザー血流計 (ALF21) を使用し, 測定用プローブとして NSC プローブ (アドバンス) を使用した。血流は測定した値をコンピューターに取り込んだ (図 18)。

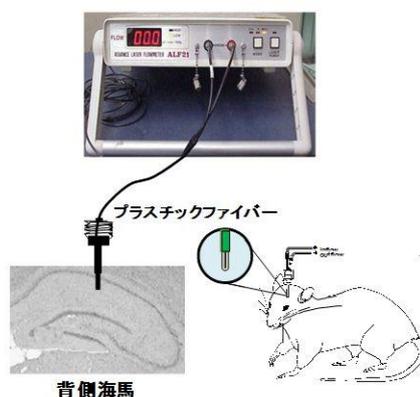


図 18. 脳血流測定装置の概要

1.3.4 繰り返し脳虚血施行時における脳内グルタミン酸遊離量の測定方法

脳内の遊離物質を経時的に測定する方法の1つに脳内透析法 (Microdialysis 法) がある。この脳内透析法を利用したグルタミン酸測定装置を用いて、ラット海馬 CA1 領域における繰り返し脳虚血後のグルタミン酸遊離量を測定した。

1.3.4.1 グルタミン酸測定原理概要

グルタミン酸の濃度は、電気化学検出器 (ECD-300 型, Eicom) により測定した。これは、酵素反応と高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) を組み合わせた方法を用いた装置である。電気化学検出器は極めて高い感度で測定できるが、高感度で測定できる物質として比較的低い加電圧で酸化でき電子を放出する (電流が流れる) ものに限定される。しかし、グルタミン酸は簡単に酸化することができないため、直接 HPLC では測定できない。一方、電気化学検出器の電極に白金電極を用いたものは過酸化水素 (H_2O_2) を酸化し検出することができる。そこで、ECD-白金電極はグルタミン酸からグルタミン酸オキシダーゼを固定化した酵素カラムにより、過酸化水素を放出させることで過酸化水素を検出する。但し、白金電極はサンプルからの過酸化水素以外の物質も検出する可能性があり、また、グルタミン酸オキシダーゼの活性はグルタミン酸以外の物質にも僅かにある。そこで検出する前に、プレカラムで不純物を除去した後、HPLC の分離カラムにより一定時間保持させ、他の物質と分離させることが重要である。この検出器は3極式ポテンショスタット方式で構成されている。3極式ポテンショスタット方式の電位規制電解系においては、作用電極、参考電極、補助電極 (対極) の3極が電解セルに装備されている。電気分解は参考電極を基準に作用電極と補助電極との間に低電圧をかけておき、カラムから溶出してきた電気化学的物質がこのセルを通過するとき、作用電極上で瞬時に行われる。この時に流れる電解電流が物質濃度に比例することから、この電流を検知測定することによりグルタミン酸の定量測定ができる。

1.3.4.2 電気化学検出器 ECD-300 の概要

分離カラム : Polystyrene polymer (Reverse phase)

酵素カラム : Glutamate oxydase (E-ENZ, $\Phi 3 \times 4$ mm, Eicom)

作用電極 : Platinum electrode

参照電極 : Silver-silver chloride (Ag/AgCl)

補助電極 : Stainless

移動相 : 0.15 M sulfate buffer (pH7.5) 250 mg/L hexadecyltrimethylammonium bromide

移動相流速 : 0.5 ml/min

測定温度 : 30°C

印加電圧 : +50 0mV

測定条件は上記の通りである。カラムはグルタミン酸分析用カラム E-GEL (Φ4.6×150 mm, Eicom) に酵素固定カラム E-ENZ (glutamate oxidase が固定されたもの Φ3×4 mm ; Eicom) を接続して用いた。カラム温度はカラムオープン ATC-300 (Eicom) により 30℃に保たれるように設定した。HPLC ポンプ EP-300 (Eicom) の流速は 0.5 ml/min に設定した (図 19)。灌流のためのポンプは、マイクロシリンジポンプ ESP-64 (Eicom) を用いて、流速 2 μL/min で灌流した。ここで用いたグルタミン酸標準液、リンゲル液、移動相に関しては 1.2.2 で述べたものを使用した。グルタミン酸の検量線は 0.5, 1, 2.5, 5, 10 nM (5, 10, 25, 50, 100 pmol のグルタミン酸に相当) に調製したグルタミン酸標準液 10 μL をグルタミン酸分析装置に注入し、クロマトグラム上のそれぞれのピーク面積から作成した。



図 19. グルタミン酸測定装置の概要

1.3.4.3 Micordialysis probe の植え込み手術

ラットに sodium pentobarbital 50 mg/kg を腹腔内投与し麻酔をかけた状態で、ラットの頭部を脳固定装置に固定した。Paxions & Watson の脳図譜に従い、海馬背側部 (A : -4.0, L : -3.3, H : 3.8) に guide cannula (Φ0.5 mm x 13 mm, AG-8, Eicom) を植え込んだ。矢状縫合に対して対角線上に固定用のネジ釘 (2.0×1.5 mm) を埋め込み、これらを歯科用セメント (クイックレジン, 松風) で固定した。歯科用セメントが完全に乾いた後, dummy cannula (Φ0.35 mm×9 mm, AD-8, Eicom) を guide cannula 内に挿入し, キャップナット (AC-1, Eicom) で固定し, 頭皮を縫合した。手術後, 透析実験開始まで 1 匹ずつ飼育用ケージ内で飼育し, 3 日経過した後実験に供した。dummy cannula の挿入部位および cannula 類の取り付け方法については, 図 20 に示した。

実験日には, dummy cannula をはずし, inner cannula (Φ0.3 mm×15 mm, 透析膜の長さ 2 mm, Eicom) を装着した。これらの cannula に接続するチューブは, 厚さ 0.1 mm, 長さ 0.4 mm の塩化ビニールチューブを用いた。

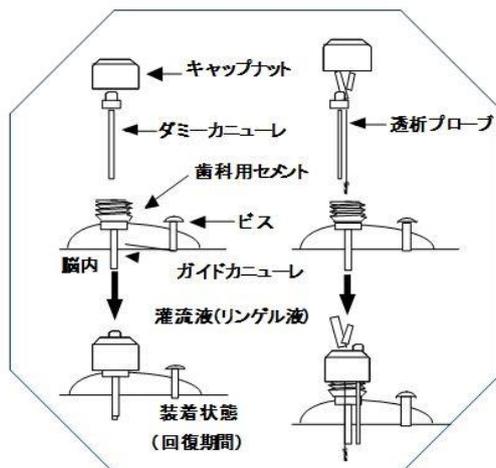


図 20. Dummy cannula の挿入方法および cannula 類の取付方法

1.3.4.4 グルタミン酸の採集方法

灌流液の採集の際には，ラットの行動に影響がないようにフリームービング用シーベルを用いた．灌流ポンプには，マイクロシリンジポンプ（ESP-64, Eicom）を用いて，流速 2 $\mu\text{L}/\text{min}$ で灌流し，オートインジェクター（EAS-20, Eicom）で 1 フラクションを 10 分間として採集した．

1.3.4.5 透析プローブ埋め込み部位確認方法

実験終了後，ラットを断頭致死させ，脳を取り出し凍結させた．クリオスタット内で厚さ 100 μm の凍結切片を作製し，透析プローブ埋め込み位置の確認をおこなった．なお，プローブが正しく海馬に挿入されていないラットはデータから除外した．

1.3.4.6 冠元顆粒の投与量および投与スケジュール

冠元顆粒 300 mg/kg を，繰り返し脳虚血の処置前 14 日間連続投与した．

1.3.4.7 統計処理

統計処理は独立した 2 群間比較検定の Mann-Whitney U-test を使用した．なお，危険率が 5% 未満である場合を統計学的に有意と判定した．

2 結果

2.1 繰り返し脳虚血による空間記憶障害に対する冠元顆粒の影響

2.1.1 冠元顆粒 21 日間（虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間）連続投与

結果を図 21 に示す。Sham 群では空間記憶が保持されていたのに対して、Vehicle 群では正選択数の有意な低下と誤選択数の有意な上昇がみられた。それに対して、冠元顆粒は 10mg/kg 以上投与した群で、繰り返し脳虚血による空間記憶障害に対して有意な改善作用がみられた。また、冠元顆粒 10mg/kg 以上投与した群では、アスピリン群と同程度以上に、空間記憶障害に対して有意な改善作用がみられた。

2.1.2 冠元顆粒虚血後 7 日間連続投与

結果を図 22 に示す。冠元顆粒 300 mg/kg した群では繰り返し脳虚血によって発現する空間記憶障害に対して有意な改善作用を示した。しかし、100 mg/kg 投与した群では空間記憶障害に対して影響を与えなかった。

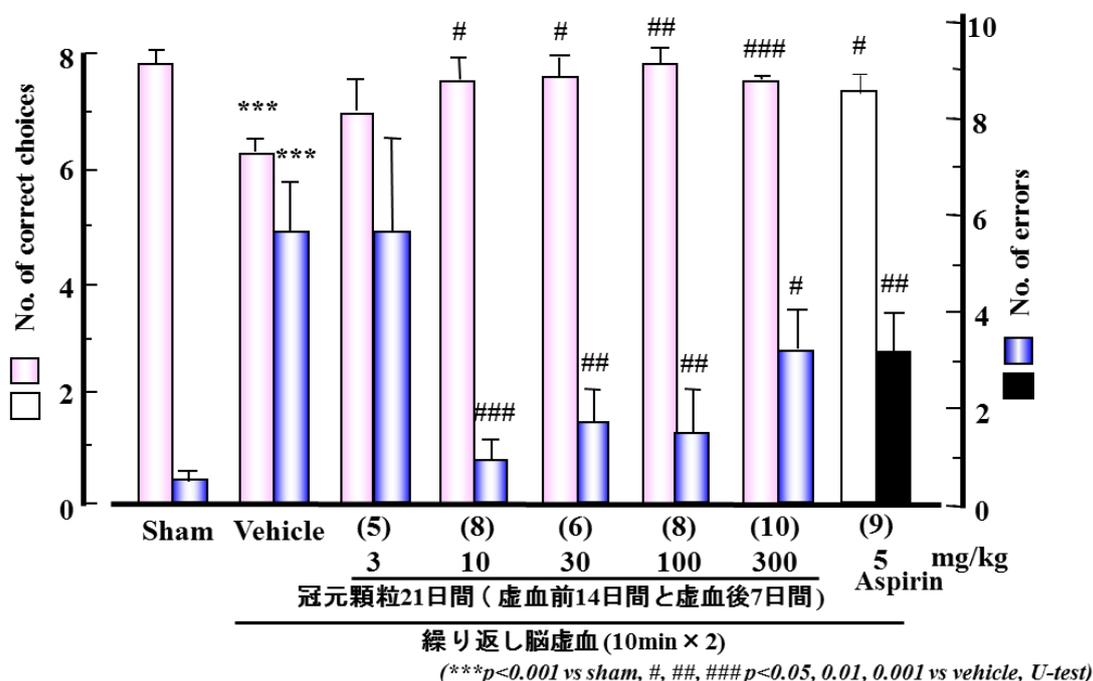


図 21. 繰り返し脳虚血による 8 方向放射状迷路課題の空間記憶障害に対する冠元顆粒 21 日間（虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間）連続投与の影響

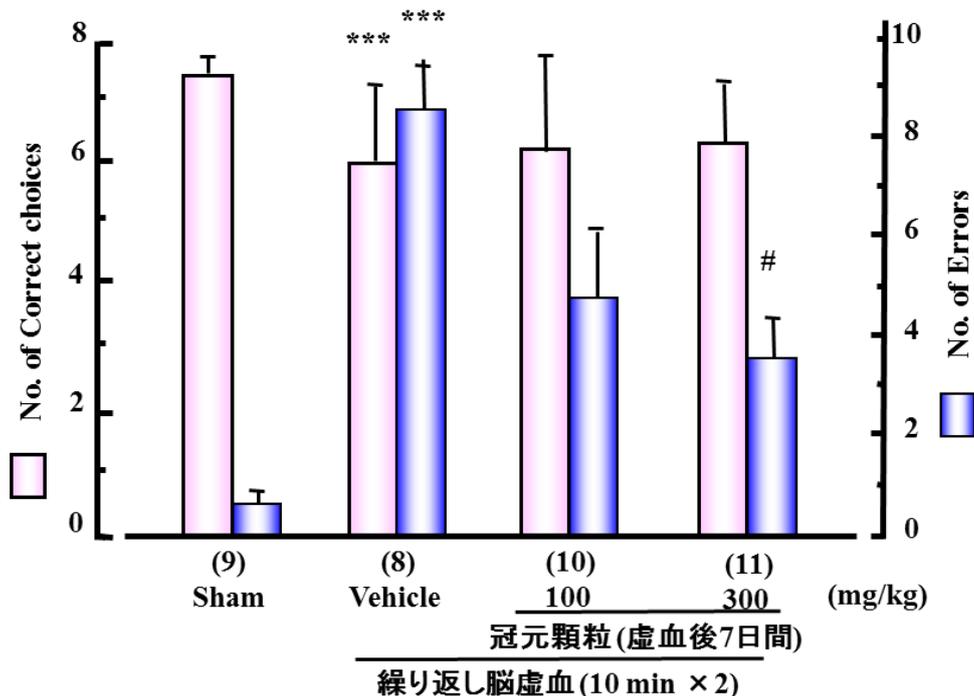


図 22. 繰り返し脳虚血による 8 方向放射状迷路課題の空間記憶障害に対する冠元顆粒虚血後 7 日間連続投与の影響

2.2 繰り返し脳虚血による神経細胞死に対する冠元顆粒の影響

2.2.1 冠元顆粒 21 日間 (虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間) 連続投与

結果を図 23 に示す。

冠元顆粒は、10 mg/kg 以上投与した群では繰り返し脳虚血によって誘発される海馬 CA1 領域の神経細胞死に対して有意な改善がみられた。また、冠元顆粒を 10 mg/kg 以上投与した群では、アスピリン群と同程度の神経細胞死の改善を示した。(冠元顆粒 3 mg/kg: 24.2 ± 2.1 cells/mm², 10 mg/kg: 57.7 ± 9.8 cells/mm² ($p < 0.05$), 30 mg/kg: 50.7 ± 6.8 cells/mm² ($p < 0.05$), 100 mg/kg: 62.2 ± 13.7 cells/mm² ($p < 0.05$), 300 mg/kg: 41.9 ± 8.7 cells/mm² ($p < 0.05$))

2.2.2 冠元顆粒虚血前 14 日間連続投与

結果を図 24 に示す。

冠元顆粒 300 mg/kg 投与群では、繰り返し脳虚血によって誘発される海馬 CA1 領域の神経細胞死に対して有意な改善がみられた。さらに、冠元顆粒 300 mg/kg 投与群では、繰り返し脳虚血によって誘導される TUNEL と GFAP の陽性細胞を減少させた。しかし、冠元顆粒 300 mg/kg の繰り返し脳虚血 1 日前だけ単回投与では、神経細胞死に影響を与えなかった。

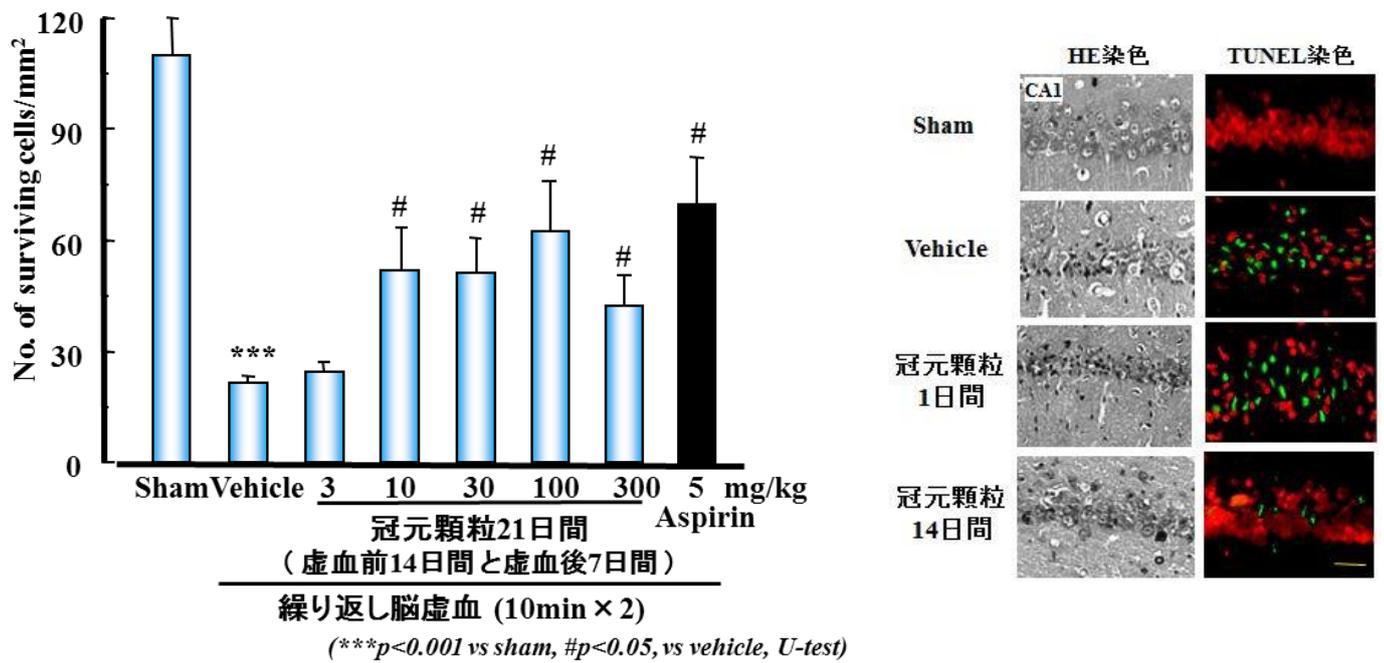


図 23. 繰り返し脳虚血による神経細胞死に対する冠元顆粒 21 日間（虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間）連続投与の影響

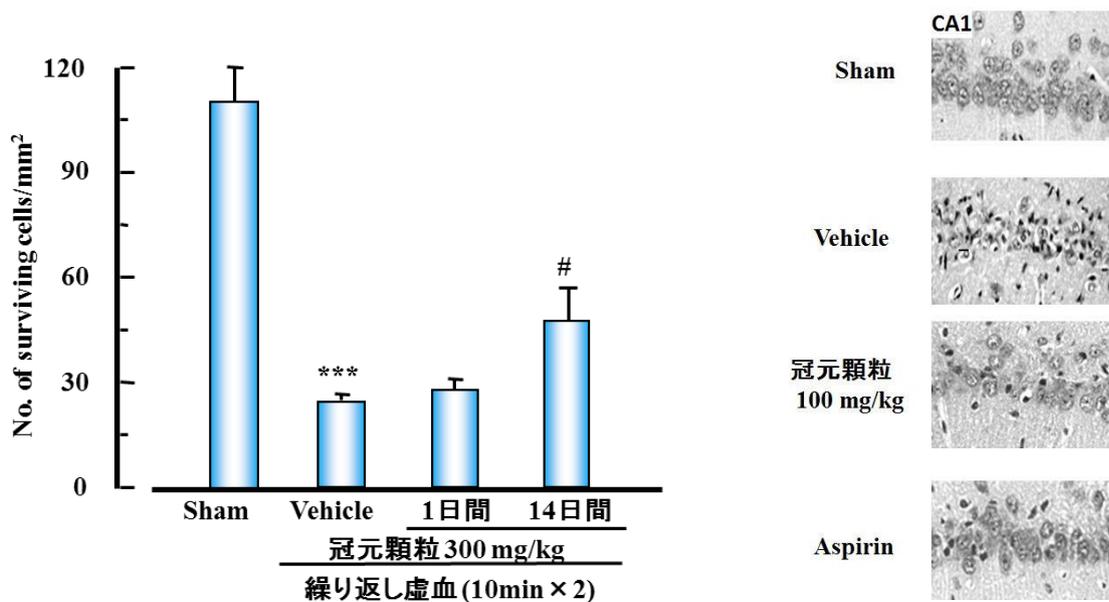


図 24. 繰り返し脳虚血による神経細胞死に対する冠元顆粒虚血前 14 日間連続投与の影響

2.2.3 冠元顆粒虚血後 7 日間連続投与

結果を図 25 に示す。

冠元顆粒 300 mg/kg 投与群では、繰り返し脳虚血によって誘発される海馬 CA1 領域の神経細胞死に影響を与えなかった。(冠元顆粒 100 mg/kg: 26.5 ± 0.5 cells/mm², 300 mg/kg: 32.6 ± 2.6 cells/mm²)

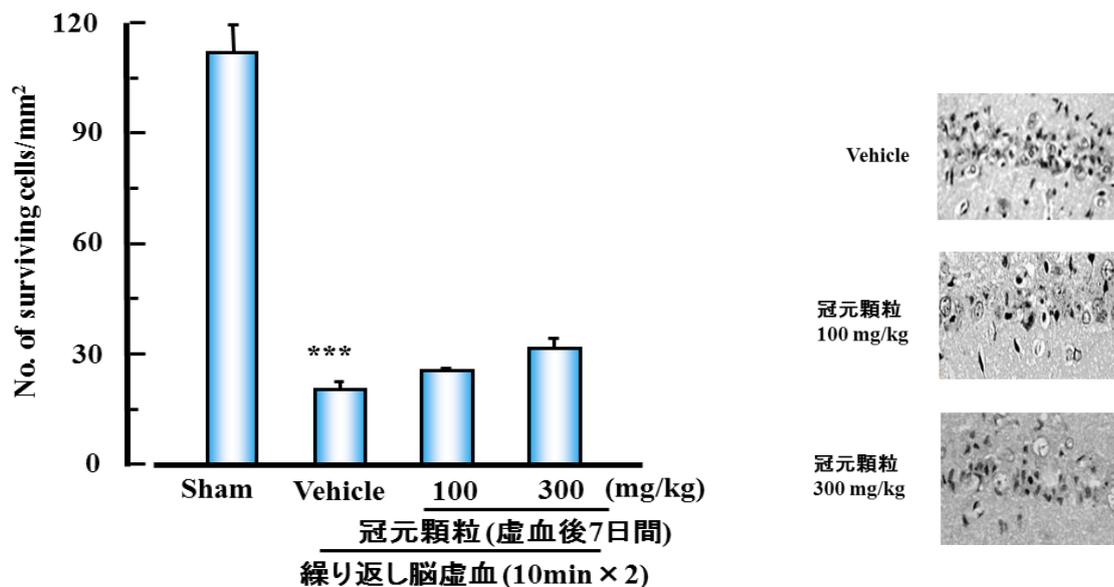


図 25. 繰り返し脳虚血による神経細胞死に対する冠元顆粒虚血後 7 日間連続投与の影響

2.3 繰り返し脳虚血施行時における脳血流量に対する冠元顆粒の影響

結果を図 26 に示す。冠元顆粒 30 mg/kg 投与群では、脳虚血再灌流後、脳血流量の増加傾向を示した。また、冠元顆粒 100 mg/kg 投与群は、脳虚血再灌流後の脳血流量を有意に増加した。

2.4 繰り返し脳虚血施行時におけるグルタミン酸放出に対する冠元顆粒の影響

結果を図 27 に示す。冠元顆粒 300 mg/kg 投与群は、繰り返し脳虚血処置によって誘導されるグルタミン酸放出量の増加を抑制しなかった。

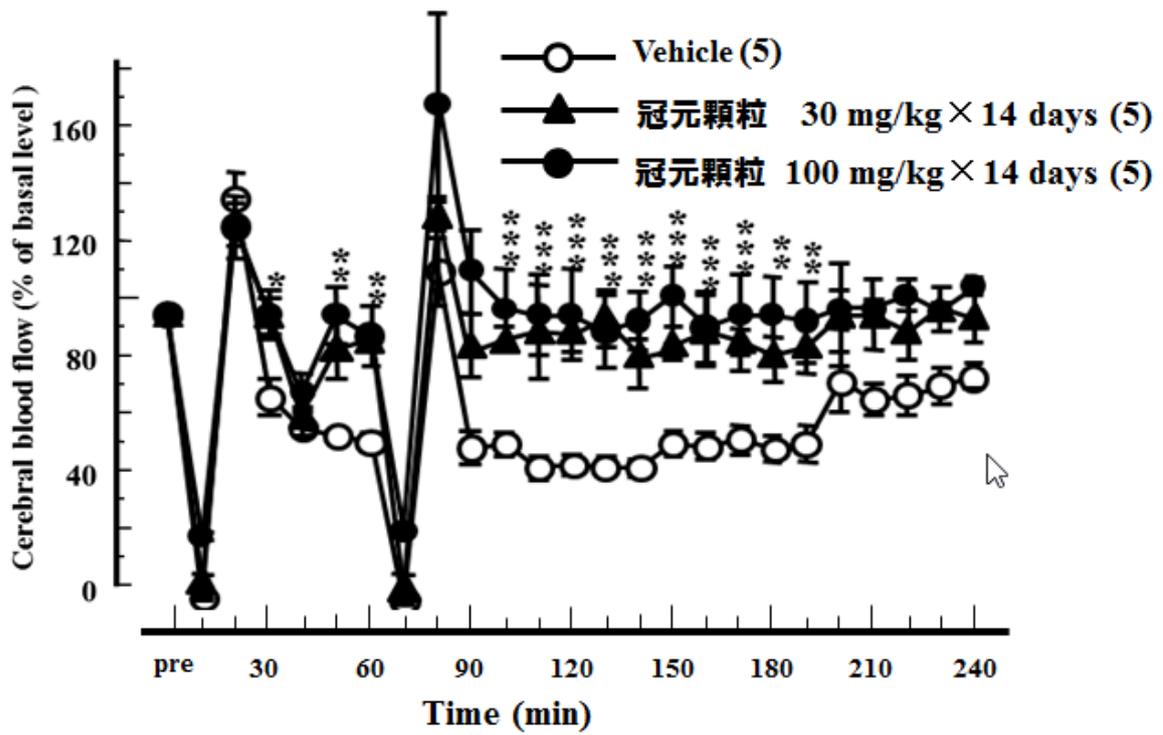


図 26. 繰り返し脳虚血による脳血流の低下に対する冠元顆粒の影響
 (**, ***, $p < 0.01, 0.001$ vs vehicle, U-test)

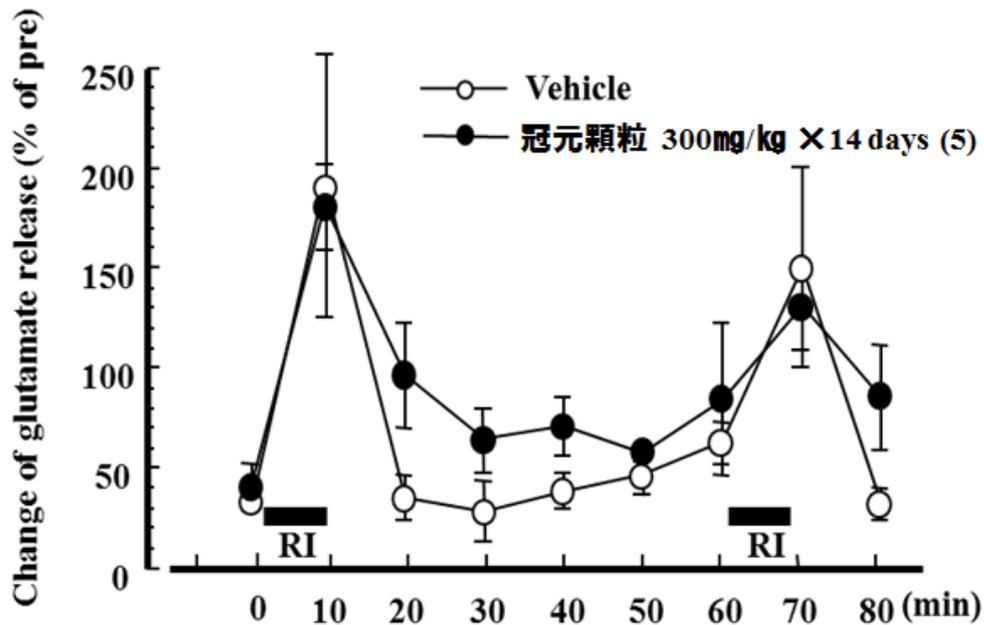


図 27. 繰り返し脳虚血によるグルタミン酸の過剰放出に対する冠元顆粒の影響
 (**, ***, $p < 0.01, 0.001$ vs vehicle, U-test)

3 考察および小括

冠元顆粒を 21 日間（虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間）連続投与した結果、冠元顆粒 10 mg/kg 以上投与した群では繰り返し脳虚血による空間記憶障害を有意に改善した。また、虚血後に 7 日間連続投与した結果では、冠元顆粒 100mg/kg 投与群は、空間記憶障害に影響を与えなかったが、冠元顆粒 300mg/kg 投与群では、繰り返し脳虚血による空間記憶障害を有意に改善した。次に、21 日間（虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間）連続投与した結果、冠元顆粒 10 mg/kg 以上投与した群では、繰り返し脳虚血による海馬 CA1 領域での神経細胞死を有意に改善した。また、虚血前に 14 日間連続投与した結果、冠元顆粒 300 mg/kg 投与群では、繰り返し脳虚血による海馬 CA1 領域での神経細胞死を有意に改善し、さらに、繰り返し脳虚血による TUNEL 陽性細胞の発現を抑制した。しかし、虚血後に 7 日間連続投与、または虚血 1 日前に単回投与した結果、冠元顆粒 300 mg/kg 投与群では、繰り返し脳虚血による海馬 CA1 領域の神経細胞死に影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、冠元顆粒は、繰り返し脳虚血による空間記憶障害を改善した。その作用機序の 1 つとして、冠元顆粒はラットの海馬 CA1 領域の遅発性神経細胞死を抑制したことを明らかにした。さらに、冠元顆粒は、21 日間（虚血前 14 日間 と虚血後 7 日間）もしくは虚血前 14 日間の連続投与により脳保護効果が現われ、それらの作用が同等であったことから、虚血後投与による保護効果ではなく虚血前投与による予防効果を有することが明らかとなった。

また、冠元顆粒の脳保護作用はグルタミン酸に依存的な神経細胞死を誘発した虚血時に効果を示している可能性が考えられた。我々は、繰り返し脳虚血時に脳血流量が低下し、グルタミン酸遊離量が増加することや、繰り返し脳虚血時に海馬 CA1 領域の TUNEL 陽性細胞の増加に伴い AMPA 受容体の GluR2 サブユニットの mRNA の発現量が低下し、大脳皮質の Bcl ファミリーの発現率が変化することを今までに報告した (49)。さらに、冠元顆粒が繰り返し脳虚血後の脳血流量を増加し、グルタミン酸神経系を抑制することによって脳保護効果を示すことを明らかにした。脳虚血後の血流量の増加は、脳虚血性障害を軽減すること (50)、そして、臨床において、血圧増加と血流回復処置が急性処置として行われていること (51, 52) から、冠元顆粒は、血流量を増加させることで繰り返し脳虚血によって誘発される神経細胞死を抑制した可能性を示唆した (図 28)。

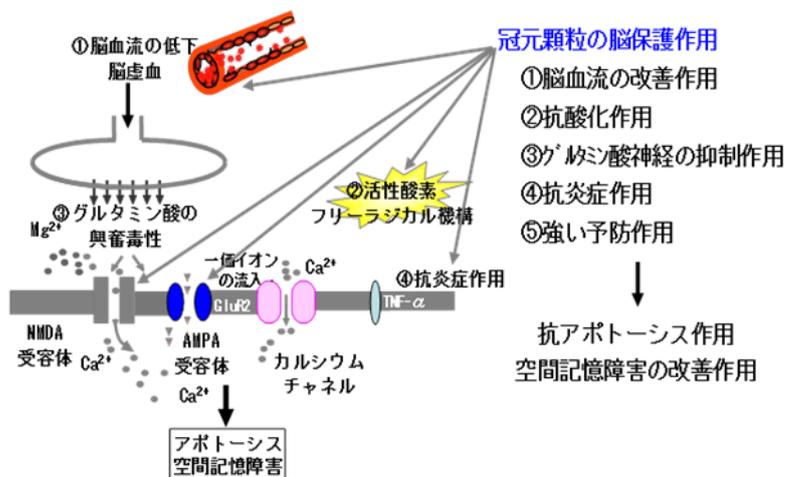


図 28. 冠元顆粒の脳保護効果

第3節 冠元顆粒の睡眠に与える影響に関する検討

本節では、患者の服用薬の1つである睡眠薬（プロチゾラム）と、冠元顆粒のもつ中枢抑制作用（表5、紫文字）による相互作用を調べるため、睡眠薬の代わりとして麻酔導入薬であるチオペンタールナトリウムをマウスに投与したときの睡眠時間に対する冠元顆粒の影響をみた。

1 実験材料ならびに実験方法

1.1 実験動物ならびに飼育方法

実験動物は体重 25-30g の ddY 系雄性マウス（紀和実験動物研究所，和歌山）を用いた。マウスは、プラスチックケージの中に、室温 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60\pm 2\%$ および 12 時間の明暗サイクル（7:00 AM 点灯）の動物室で飼育した。なお、水および餌（CE-2；九動）は自由に摂取できるようにした。実験動物の取り扱いについては、福岡大学動物実験委員会（Experimental animal care and use committee）に準じた。

1.2 試薬

1.2.1 冠元顆粒

冠元顆粒の概要は第2章第2節 1.2.1 と同様である。

1.2.2 チオペンタールナトリウム

チオペンタールナトリウム（和光純薬）は生理食塩液に溶解した（濃度：60mg/kg/mL）。

1.3 投与量および投与スケジュール

マウスに冠元顆粒 3, 10, 30, 100, 300 mg/kg および冠元顆粒の溶媒である水を経口投与し、その1時間後にチオペンタールナトリウム 60mg/kg を腹腔内投与した。チオペンタールナトリウム投与直後からの睡眠時間を測定した。

1.4 統計処理

統計処理は独立した2群間比較検定の Dunnett's test を使用した。なお、危険率が5%未満である場合を統計学的に有意と判定した。

2 結果

結果を図28に示す。Vehicle 群はチオペンタールナトリウムによって睡眠作用が観察された。冠元顆粒 30 mg/kg 投与群はチオペンタールナトリウムによる睡眠作用に対して延長傾向を示した。冠元顆粒 100, 300 mg/kg 投与群では、有意な睡眠延長作用を示した。

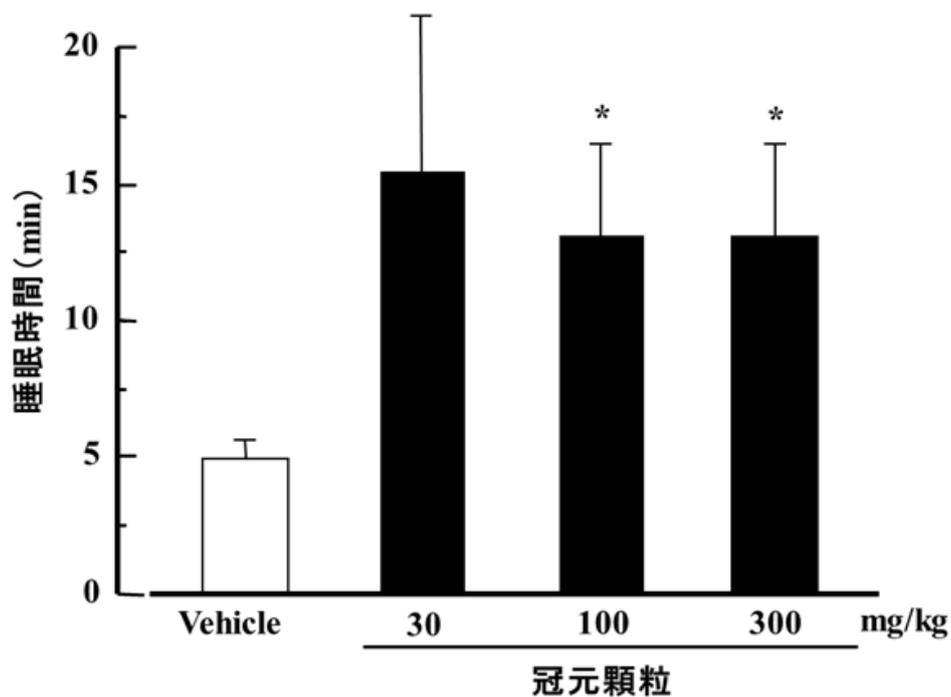


図 28. チオペンタールナトリウムによる睡眠作用に対する冠元顆粒の影響

* $p < 0.05$ vs vehicle (Dunnett's test)

3 考察および小括

冠元顆粒はチオペンタールナトリウムによる睡眠時間を増強した。チオペンタールナトリウムは、 $GABA_A$ 受容体に結合して睡眠作用を示すことから、冠元顆粒は $GABA$ 神経系の機能を賦活させることにより、睡眠時間の増強を示した可能性が考えられた。

また、ヒトに多用される睡眠薬（ベンゾジアゼピン系）も、 $GABA_A$ 受容体に結合して睡眠作用を示すことから、睡眠薬と冠元顆粒を併用すると、睡眠薬の効果を増強する恐れがあると考えられた。

これらの結果より、患者への服薬指導の際に、冠元顆粒と睡眠薬の併用による眠気やふらつきなどに対する注意喚起をおこなうことができた。

小括

本研究では当院入院患者で実際に服用していた一般用医薬品の冠元顆粒について、脳梗塞症状から早期離脱がみられたことから脳神経細胞に何らかの効果があるのではないかと疑問に感じたため、文献調査をした。また、退院後も冠元顆粒の服用再開を希望されていたことから、抗凝固薬のワルファリン、睡眠薬のブロチゾラムとの相互作用について文献調査をした。その結果、冠元顆粒の脳保護作用に関する文献はなかった。また、冠元顆粒との相互作用について、ワルファリンに関しては文献が複数あったため、相互作用がないことを確認できた。しかし、睡眠作用との相互作用に関しては文献がなかった。そこで、文献がなかったものに関して、基礎研究にてモデル動物を作製し、調査した。

最初に、空間記憶障害と海馬 CA1 領域の神経細胞死が相関して現れる特徴を持った、脳梗塞のモデル動物である繰り返し脳虚血ラットを作製し、冠元顆粒の脳保護作用について検討した。その結果、冠元顆粒には、繰り返し脳虚血ラットの海馬 CA1 領域の遅発性神経細胞死を防ぎ、脳血流の低下を改善し、空間記憶障害を改善する作用があることを明らかにした。このような脳保護効果は、冠元顆粒を虚血前 14 日間と虚血後 7 日間（計 21 日間）投与した場合および虚血前 14 日間投与した場合で同等であったことから、本剤の作用は予防的なものであることが明らかとなった。

次に、冠元顆粒と睡眠薬との相互作用について、睡眠状態のモデル動物を作製し、検討した。その結果、冠元顆粒はチオペンタールナトリウムによる睡眠時間を延長することが判明した。すなわち、冠元顆粒は睡眠薬の効果を増強する可能性があることが示唆された。

以上のことから、冠元顆粒には予防的な脳保護作用があること、また、睡眠薬の増強作用を有することがわかった。睡眠薬との併用をする患者には眠気・ふらつきに対する注意喚起が必要であると考えられる。このように、基礎研究による情報を患者に提供することで質の高い医薬品情報を創出できると考えられる。

第3章 医薬品情報の発信

—地域病院・薬局に向けた医薬品情報の新規発信・共有ネットワークシステム，DINET システムの構築—

緒言

当院は急性期病院で、入院期間は約2週間程度であり、その後さらなる加療目的やリハビリ目的で地域の病院に転院する方が大半を占めている（表9）。患者の転院に伴う連携はお薬手帳などを用いておこなっている。しかし、お薬手帳は患者に交付することが目的のため、これらに記載されている情報では専門家が活用するには十分ではない場合がある（図30，表10）。また、上述の医薬品情報の創出研究のような内容や、新たなエビデンスなどは添付文書に記載されていないことが多い。このような状況下、中小規模の病院や薬局では、薬の適応などに関して実際に調査してみても、製薬企業からのさまざまなDIサービス提供（53, 54）により事足りればよいが、場合によって原著論文から調べる必要がある場合には時間がかかりすぎるため不十分な情報提供しかできていないといった課題がある。その結果、患者ならびに他の医療スタッフに対して医薬品情報を十分に提供できない場合がある。2008年度の診療報酬改定では地域医療診療計画の管理料および退院時指導料の対象疾患に脳卒中が追加された。また、院外処方せんの発行率が高まっており、今後も病院—病院間および病院—薬局間の業務連携は重要度を増していくと推測される。このため、薬剤師間で医薬品情報を双方向で共有できるネットワークシステムが必要である。

そこで、本研究では、施設間の業務連携支援に資する目的で、パソコンと携帯電話からアクセス可能な医療従事者向けのシステムを構築した。そして、当院薬剤部に事務局を置く筑紫地区薬剤師勉強会のホームページ（以下、HP）上に新たな医薬品情報提供ネットワークシステムを構築し、「DINET」と名付けた。DINETを福岡南地区の中小規模病院および薬局薬剤師に本システムを紹介した。また、DINETの運用開始3年間の利用状況を調査し、本システムが有用なツールとなるか否かについて検討した。

表9. 当院脳神経外科平均在院日数と脳血管疾患で患者自宅まで帰還するまでの全病院平均在院日数

当院脳神経外科平均在院日数	= 約 14.3日
	(平成18年度)
脳血管疾患で入院した患者の自宅へ帰還するまでの全病院平均在院日数	= 約101.7日
	(厚生労働省 平成17年患者調査結果より)

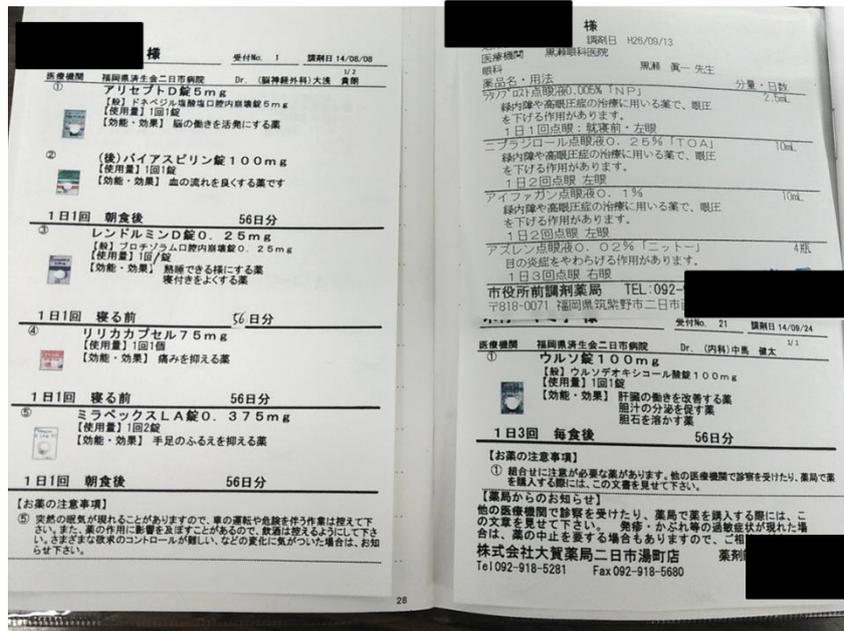


図 30. お薬手帳の一例

表 10. お薬手帳の問題点

- ・ 情報記載量の限界（携帯性を重視）
- ・ 患者の携帯し忘れ
- ・ 医療従事者側の、薬の適応外使用に対する情報不足

1 研究対象ならびに研究方法

1.1 医薬品情報提供システム (DI NET) の概要

医薬品情報提供システムの概要を図 31 に示す。まず、このシステムに DI NET と名付け、当院に事務局を置いた。登録薬剤師からの医薬品情報に関する質問は電話、Fax、電子メールを介して当院医薬品情報室（以下、DI 室）で受け付け、内容に応じて当地区の中核病院（済生会二日市病院、福岡県立精神医療センター太宰府病院、福岡徳洲会病院および当院）に振り分け、回答書を作成して、質問者のパソコンまたは携帯電話に返信することとした。なお、回答書を返信する際には、可能な限り参考文献を記載するようにした。回答書の内容は当院 DI 室で整合性を確認した後、問い合わせから 1 か月以内に筑紫地区病院薬剤師会 HP の DI NET サイト上で検索・閲覧できるようにした。この際、携帯電話の画面に表示できる文字数には限りがあり、また文字数に応じて料金が発生する場合、使用料が高額になると活用しづらくなるため、携帯電話版 HP には問い合わせに対する回答の要点のみ表示した。本システムによる医薬品情報に関する受付は 2008 年 2 月 1 日から開始した。

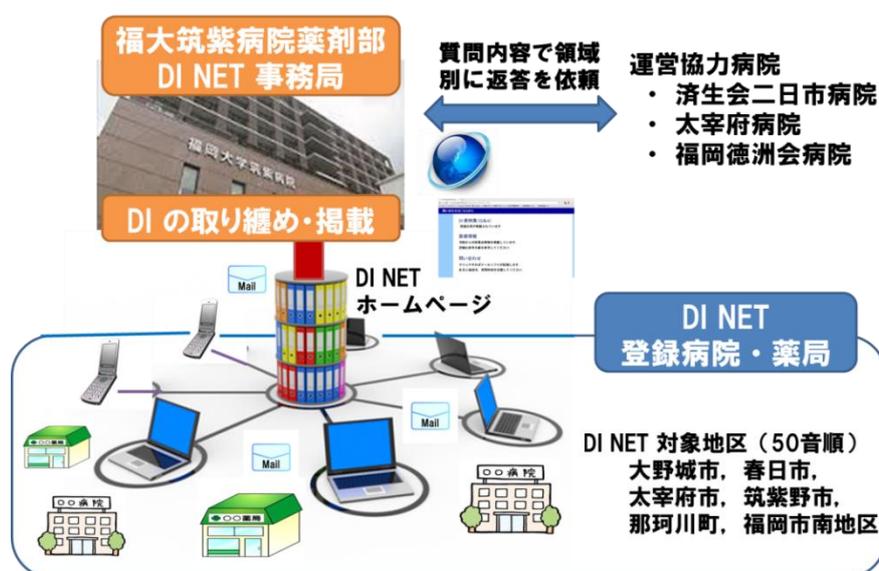


図 31. 医薬品情報提供システム (DI NET) の概要

1.2 DI NET ホームページの詳細

ヤフー（株）の無料 HP サービスを利用して、福岡大学筑紫病院に事務局を置く筑紫地区病院薬剤師勉強会のパソコン版 HP (http://www.geocities.jp/chikushikai_main/) および携帯電話版 HP (http://www.geocities.jp/chikushikai_main/keitai/index_m) に DI NET のサイトを開設した。パソコン版、携帯電話版ともに HP は日本アイ・ビー・エス（株）のホームページビルダー®11 を用いて作成した（図 32）。パソコン版 DI NET サイトにはパスワードを設定し、登録薬剤師以外はアクセスできないようにした。また、携帯電話版には医療関係

者以外の者が極力アクセスしないように、「あなたは医療関係者ですか」の確認ページを設けた。

DI NET HP の詳細を図 33 に示す。DI NET HP 内は大きく 3 つに分かれている。1 番目は DI 実例集ページであり、当院と地域との医薬品情報を共有するために、当院や登録薬剤師から受けた質問の内容と回答を掲載した。DI 実例集の一部抜粋を図 34 に示す。左側に内服、注射などの分類区分、中央には質問事項、右側には回答を掲載した。回答に関しては、閲覧しやすいように要点を中心に、必要十分な情報量を掲載した。また、回答内容の詳細を確認したい場合は、参考文献を閲覧してもらうこととした。2 番目は医療情報ページであり、当院で創出した情報を掲載した。3 番目は問い合わせページであり、利用者が DI に関して問い合わせをしたい際に選択すると、当院宛でのメールソフトが起動する仕組みを作製した。



図 32. 筑紫地区薬剤師勉強会ホームページ

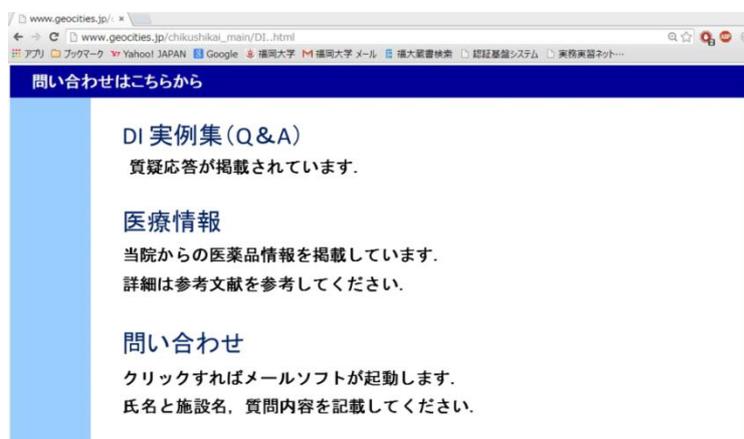


図 33. DI NET ホームページ

内服	H2受容体拮抗薬のアシノン(ニサチジン)を口腔内乾燥症に使用することがあるらしいが、その作用機序は？	唾液腺は交感神経と副交感神経の二重支配を受けており、副交感神経が刺激されると、多量の唾液が分泌される。ニサチジンは副交感神経終末でアセチルコリンエステラーゼを阻害してアセチルコリンの濃度を上昇させ、唾液腺のムスカリン受容体を刺激して唾液分泌を促進する作用を有する。 ただし、ニサチジンを口腔内乾燥症に使用することは保険適応外。
内服	球形吸着炭のクレメジン [®] は食後に服用してもよいか？	慢性腎不全用薬のクレメジンは、消化管内で尿毒症毒素を吸着し、糞便中に排泄除去して、尿毒症の改善や投与導入を遅延させる作用を持つ。腎不全患者はクレメジンのほかに種々の薬剤を併用している場合が多く、他剤を吸着して効力を低下させる可能性があるため、他の薬剤との同時服用は避ける。食後と食間投与でのクレメジンの効果に差はない。クレメジンは分子量100～1000の低分子物質に選択的吸着特性を示し、また、消化酵素の吸着は低い。そのため、栄養素の消化吸収には影響を与えない。
内服	夜間胃酸分泌亢進患者に対してバリエット20mgを1日2回(1回10mg)に分けて投与することは可能か？	バリエット20mgを1日2回に分けて服用させることは承認外の処方である。しかし、バリエット10mgを1日2回は、バリエット20mgを1日1回に比べて強力かつ持続的な酸分泌抑制作用を示すという報告があり、夜間に胃酸分泌が多い患者に対しての分割投与は有効である可能性を示唆した。 文献; Rabepazole 10 mg twice daily is superior to 20 mg once daily for night-time gastric acid suppression. 雑誌, 発行日: Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jan 1;19(1):113-22.

図 34. DI NET 実例集の掲載例 (一部抜粋)

1.3 DI NET の参加対象

福岡南地区(大野城市, 春日市, 太宰府市, 筑紫野市, 那珂川町, 福岡市南区(50音順))の病院および薬局薬剤師に対して、2007年11月と2008年2月の2回、本取り組みについて説明し、参加を募った。登録には薬剤師名、勤務先、電子メールアドレスすべての情報を必要とするように設定した。また、筑紫地区病院薬剤師勉強会のパソコン版HPを作成後は、HP上で随時参加を募った。

1.4 DI NET に関するアンケート調査

2007年11月と2008年2月の2回、DI NETの印象、登録希望の有無および医薬品情報の収集手段についてアンケートをおこない、調査した。

1.5 DI NET の利用状況調査

2007年4月～2009年3月におけるDI NETへのアクセス件数、問い合わせ件数、問い合わせ内容について調査した。

1.6 統計処理

統計処理は χ^2 検定またはFisher's検定を使用した。なお、危険率が5%未満の場合を統計学的に有意と判定した。

2 結果

2.1 DI NET への参加状況

DI NET に対して 20 施設・23 名の病院薬剤師，21 施設・24 名の薬局薬剤師の方々に参加の同意が得られた。また，福岡南地区には 36 施設の病院があり，その中で 3 人以上の常勤薬剤師がいる施設の参加割合は 79%（15/19 施設），2 人以下の常勤薬剤師がいる施設の参加割合は 35%（6/17 施設）であった（図 35）。

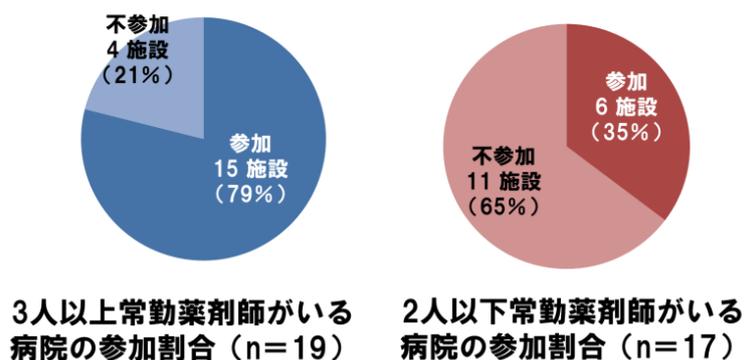


図 35. DI NET への地域病院の規模別参加状況

2.2 アンケート結果

DI NET 説明会の際にアンケートをおこなった結果，説明会参加者 85 名中 49 名から回答が得られた（回収率：58%）。内訳は病院薬剤師 23 名（23/41），薬局薬剤師 26 名（26/44）であった。

2.2.1 医薬品情報の収集方法

病院・薬局薬剤師の DI に関する収集方法（複数回答可）を表 11 に示す。病院薬剤師，薬局薬剤師とも「メーカー・MR に問い合わせる」の回答率が最も高かった。また，病院薬剤師は薬局薬剤師に比べて「添付文書・インタビューフォーム等で調べる」および「知り合いの薬剤師等に問い合わせる」の回答率が有意に高かった。一方，薬局薬剤師は病院薬剤師に比べて「福岡県薬剤師会の薬事情報センターに問い合わせる」の回答率が有意に高かった。

表 11. 病院・薬局薬剤師の DI の収集方法（複数回答可）

	病院薬剤師 (n=23)		薬局薬剤師 (n=26)	
	メーカー（MR）に聞く	22	95.7%	25
インターネットで調べる	7	30.4%	13	50.0%
卸のDIセンターに聞く	7	30.4%	8	30.8%
他の知り合い薬剤師に聞く	11	47.8%	3	11.5%
添付文書、インタビューフォーム等見る	5	21.7%	2	7.7%*
書籍、文献等を見る	7	30.4%	0	0.0%
県薬剤師会DIセンターに聞く	0	0.0%	5	19.2%*
薬事情報センターに聞く	0	0.0%	4	15.4%*
他の病院に聞く	1	4.3%	2	7.7%

* 病院薬剤師の回答率と比べて有意 ($p<0.05$)

2.2.2 DI NET に対する自由意見

DI NET に関する自由意見を表 12 に示す。「DI NET の構築という発想はよい」や「新人が多い施設なので、問い合わせの選択肢が増えるのはよい」等の好意的な意見があった一方で「基幹病院の多忙な業務の合間に回答していただくことになるため、気軽な問い合わせは難しい」、「勉強のため閲覧したい」および「保険薬局は適応外使用の情報が乏しいので、教えていただけるとありがたい」等の意見もあり、当面は DI NET に問い合わせるのではなく、掲載された DI 実例集や医療情報を閲覧しようと考えている回答者が多かった。

表 12. DI NET に関する自由意見 （一部抜粋）

- 新人の多い施設なので、問い合わせの選択肢が増えることは良いと思う
- 適応外使用の情報が乏しいので、教えてほしい
- 医薬品情報の蓄積に期待している
- 病院での薬の使用方法がわかるようにしてほしい
- 検索機能を充実してほしい
- 基幹病院も忙しそうなので、気軽には問い合わせできないのではと躊躇してしまう

2.2.3 DINET への参加

結果を図 36 に示す。DINET への登録を希望する薬剤師は 47 名で、アンケート回答者の 96%を占めた。

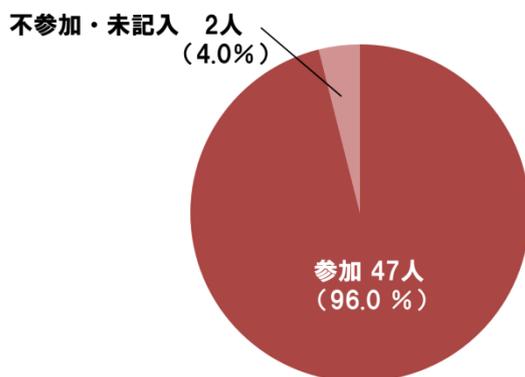


図 36. DINET 講習会時アンケートの『DINET に参加しますか』への回答結果

2.3 DINET の利用状況（問い合わせ件数・問い合わせ内容）

DINET への問い合わせ件数は 3 年間で 157 件あった。問い合わせ事例を系統的に分類した結果を表 13 に示す。一包化や粉碎の可否などの貯法・安定性に関する事例についての質問が最も多く、次いで適応外使用に関する事例、配合変化に関する事例の順であった。

また、DINET ホームページへのアクセス件数は 3 年間で 293 件であった。

表 13. DINET に寄せられた質問の事例分類

【問い合わせ件数】	: 157 件
貯法・安定性に関する事例	: 35 件 (22.3%)
適応外使用に関する事例	: 33 件 (21.5%)
配合変化に関する事例	: 30 件 (19.1%)
薬剤の成分・特徴に関する事例	: 22 件 (14.0%)
薬物動態に関する事例	: 20 件 (12.7%)
その他	: 17 件 (10.8%)

3 考察および小括

本章では、地域連携における医薬品情報発信・共有の問題点を解決するために、情報発信・共有システムとして DINET を構築した。現在、医療従事者の中で病診連携や薬薬連携の重要性は周知されているが、勤務する施設ごとに多忙な時間帯が異なるため、持参薬紹介や疑義紹介等の業務上不可欠な用件以外は問い合わせができていく状況にある。また、情報共有の取り組みとして、国立大学病院では病院間を連携するための大学病院医療情報ネットワーク (UMIN; University hospital medical information network), また、1997 年からは大学病院衛星医療情報ネットワーク (MINCSUH; Medical information network by communications satellite for university hospitals) によるハイビジョン規格の双方向動画通信、四国がんセンターにおける外来がん化学療法を介した薬薬連携の取り組み、広島県での「薬剤師ノート」を用いた薬剤師間での情報共有の場作成など、国全体や各地域で活発におこなわれている (55-57)。しかし、多施設間での情報共有を目的としたデータベースの構築まではおこなわれていないのが現状である。今回構築した DINET はパソコンのみならず、携帯電話からもアクセスできることから、時間や場所を気にすることなく手軽に、しかも電話で問い合わせるほどには緊張せずに医薬品情報を収集することができるようになった。

次に、今回の調査から、病院薬剤師と薬局薬剤師では医薬品情報の収集源が一部異なること明らかとなったが、DINET の稼働により、両者にとって収集の選択肢が増えたことになる。DINET への問い合わせ内容は多岐に及んでおり、薬剤師が医薬品情報について、多様な問題を抱えていることが明らかとなった。これに関しては、DINET を利用することにより、当院が創出した最新のエビデンスを医療情報として閲覧可能となったため、問題点を解決できやすくなった。さらに、医薬品の適応外使用などに関しても、気軽に問い合わせできるようになったことから、問題点の解決や薬薬連携の推進、ひいては薬剤師の資質向上に寄与できると考えられる。DINET の稼働開始からの閲覧件数は週 2 件、問い合わせ件数は週 1 件とコンスタントにあり、想定している程度の需要はあったと思われる。これらのことより、DINET は有用なツールになると思われ、今後は蓄積された医薬品情報を登録薬剤師に定期的に配信するとともに、未登録薬剤師および他の医療従事者への啓蒙活動を展開していく予定である。

一方、課題としては、携帯電話は表示できる文字数 (情報量) に制約があったため、パソコン版 DINET に比べると、利用者のニーズに対応できていなかった。最近ではスマートフォンやタブレット型端末が急速に普及してきているため、その時代に対応した DINET のバージョンアップも課題の 1 つであり、現在、鋭意制作中である (図 37)。また、本システムはコストがかからない方法で作成したため、セキュリティが脆弱で、また将来的にはサーバーが容量不足になる恐れがある。このため、独自のサーバーを設置し、セキュリティ管理を強固にするとともに、既存の医薬品情報サイト (58, 59) を参考にして、さらに利用しやすいシステムに改善していきたいと考えている。



図 37. スマートフォン版 DI NET ホームページ (現在制作中)

総括

今回の研究では、多様化する病棟業務の中で出現してきた、さまざまな問題点に対して、医薬品情報という観点から、解決に向けて取り組んだ。解決方法には、医薬品情報の『創出』と『発信』が不足しているということに着目し、3項目に対して研究した。

第1章では、チーム医療における抗がん剤の副作用で特に問題である、口腔粘膜炎の対策について検討した。従来の治療法での問題がリドカイン含嗽にあることを突き止め、それに代わる新規支持療法としてロペラミド含嗽を提案し、臨床研究をおこなった。その結果、ロペラミド含嗽はリドカイン含嗽よりも口腔粘膜炎に対して効果がよく、かつ問題点が少ないことを、新たな医薬品情報として『創出』した。

第2章では、服薬指導における丹参製剤、冠元顆粒の薬理作用と冠元顆粒と服用していた脳梗塞発症患者から得られた情報を組み合わせて考えられた疑問点や問題点を検討した。まず、文献検索をおこない、わからないことに関しては基礎研究にて解決した。その結果、冠元顆粒は、脳梗塞の臨床モデル動物である繰り返し脳虚血ラットの海馬 CA1 領域の遅発性神経細胞死を防ぎ、繰り返し脳虚血による脳血流の低下と空間記憶障害を改善した。この結果より、冠元顆粒には脳保護作用を有することが示唆された。また、冠元顆粒は、チオペンタールナトリウムによる睡眠時間を延長した。すなわち、冠元顆粒は睡眠導入剤の効果を増強する可能性があることが示唆された。以上のことから、冠元顆粒には脳保護作用や相互作用を有することを、新たな医薬品情報として『創出』した。

第3章では、地域連携における医薬品情報の発信・共有方法について検討した。現在使用しているお薬手帳の問題点を挙げ、その問題点を解決するために DI NET を構築した。3年間運用した結果、DI NET は地域における病院・薬局薬剤師を繋ぐネットワークシステムとして、一定の成果が挙げられていると考えられる。また、自宅のパソコンや携帯電話から DI NET に閲覧できるため、登録薬剤師は時間や場所を気にせずに DI を入手できるようになった。さらには、DI NET は、汎用性が高く、どの地域・医療提供施設でも構築可能である。以上のことから、DI NET は、薬業連携の推進や薬剤師の資質向上に寄与できる DI の発信・共有ネットワークシステムとして有用であると考えられる。DI NET はインターネットの利点を活かし、地域連携で必要な医薬品情報を過不足なく『発信・共有』できるようになった。

以上の結果より，図 38 で示すような，医薬品情報の『創出』と『発信』による，質の高い医療の提供ができるようになった。私は，本研究で示すような医療現場で発生した問題点を臨床もしくは基礎研究で解決し，得られたエビデンスを新たな医薬品情報として地域に発信・共有することは，薬薬連携の1つのあり方になりうると思う。患者の安全で安心な薬物療法に寄与するという共通の目的のもと，病院薬剤師と薬局薬剤師が互いに相手の立場や環境を理解し，これまで以上に協力・連携していくことが大切であると考えられる。本研究が協力・連携の一端を担うことができるよう今後も継続していきたい。

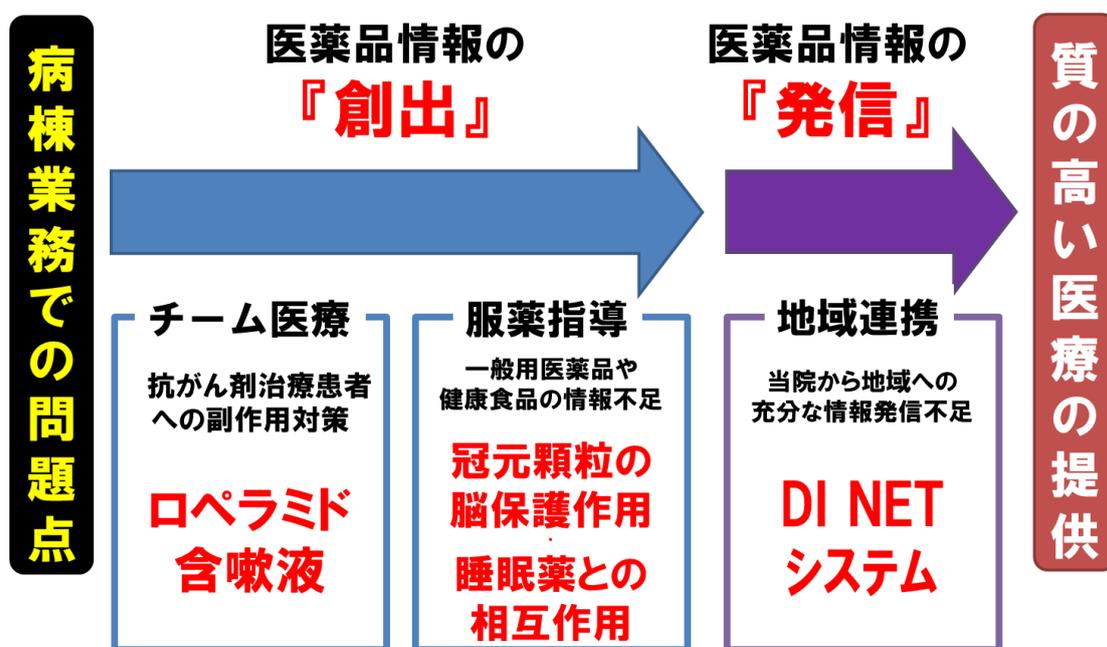


図 38. 医薬品情報の創出と発信による病棟業務での問題点の解決に向けた取り組み

謝辞

本研究は、福岡大学薬学部生体機能制御学教室の三島健一教授の終始暖かいご指導・ご鞭撻のもとに行われました。謹んで感謝の意を表します。同大学薬学部実務実習薬剤学教室の神村英利教授には、臨床研究をする機会を与えて頂くとともに、様々な面でのご指導・ご鞭撻を賜り、心から感謝いたします。また、本研究を遂行するにあたり御懇篤なご指導とご協力を賜りました、同大学薬学部臨床疾患薬理学教室の岩崎克典教授には深謝致します。さらに、元指導教官である藤原道弘名誉教授には、今日の薬剤師としての礎をご教示賜りました。深甚なる謝意を表します。

本論文の執筆にあたっては、第1章；ロペラミド含嗽の研究では、永松(旧姓首藤)麻希女史、井上竜一氏、福岡大学筑紫病院NSTメンバーの方々、第2章；冠元顆粒の研究では、蒲風玲女史、榎木麻希子女史、臨床疾患薬理学教室の方々、第3章；DINETの研究では、福岡県立精神医療センター太宰府病院の中川伴子先生、福岡徳洲会病院の田中博和先生、済生会二日市病院の蓮輪博嗣先生、元当院の井上和秀先生、当院の山廣胤之先生、と様々な方々に支えられ、成し遂げることができました。深くお礼を申し上げます。

また、本論文の貴重な議論をしていただいた、同大学薬学部実務実習薬剤学教室の松尾宏一准教授、同大学薬学部生体機能制御学教室の入江圭一先生に深く感謝致します。

さらに、日々の業務で苦楽をともにし、応援していただいている福岡大学筑紫病院薬剤部の方々には心より感謝しております。

最後に、私の大きな支えになりました家族に感謝の意を表して、私の謝辞とさせていただきます。

参考文献

- 1) 日本薬剤師会. 薬剤師の将来ビジョン. 2013.
- 2) 西村 康人, 邊見 直巳, 緒方 彩子, 石塚 実紀, 今泉 克明, 小住 好子, 泉水 玲子, 後藤 達也, 佐藤 啓, 水内 義明. リスクマネジメントとしての薬剤科による点滴注射薬の無菌調製の試み. 日本病院薬剤師会雑誌. 2001; 37 (9): 1187-89.
- 3) 中川 文彦, 中川 文夫, 小川 雅史, 澤井 英子, 平田 媒子, 下峠 恵子, 喜元 靖之. 当院薬剤部における治験管理業務へのかかわり方. 日本病院薬剤師会雑誌. 2000; 36 (12): 1715-18.
- 4) 小出 哲朗, 大井 一弥, 高見 研次, 大熊 由利子, 賀川 義之, 向原 里佳, 犬飼 直也, 堀川 恒樹, 森口 誠. 薬剤管理指導業務の実態調査. 日本病院薬剤師会雑誌. 2002; 38 (1): 39-42.
- 5) 神村 英利, 奥野 順子, 林 富士子, 金子 幸弘, 藤川 忠之, 松岡 寿江, 宮田 純子, 青木 知子, 林 香苗, 真鍋 礼子. 入院薬剤管理指導業務の質的及び量的推進. 日本病院薬剤師会雑誌. 2001; 37 (7): 899-902.
- 6) 新井 健一, 山本 晃平, 鍋谷 圭宏, 櫻井 健一, 古川 勝規, 野本 尚子, 仲佐 啓詳, 中村 裕義, 有吉 範高, 北田 光一. 薬剤師の観点から見た Nutrition Support Team 活動の現状と問題点. 日本病院薬剤師会雑誌. 2010; 46 (12): 1657-60.
- 7) 金尾 淳子. 医薬情報専門職の役割を考える 医療従事者の期待に応えるために 期待される薬剤師・チーム医療への参画. 薬学図書館. 2013; 58 (1): 4-8.
- 8) 菊地 英行. 進行する医療崩壊から医療再生へ向けて 病院薬剤師としての展望～今, 薬剤師が何をすべきか～. 岩手県立病院医学会雑誌. 2009; 49 (2): 132-6.
- 9) 濃沼 政美(日本大学 薬学部), 宮崎 美子, 岡村 正夫, 沖村 綾子, 杉浦 孝, 田中 協, 田原 雅子, 棗 則明, 中村 均, 安藤 哲信, 賀勢 泰子, 佐藤 秀昭. 退院時共同指導の推進を目的としたオペレーションズ・リサーチ 日本病院薬剤師会療養病床委員会の取り組み. 医療薬学. 2010; 36 (5): 301-9.
- 10) 折井孝男, 病院 (薬局・薬剤部) と保険薬局との連携を考える. 薬局. 2003; 54(12): 2965-73.
- 11) 松久哲章, 江口久恵, 病院・保険薬局間で患者情報を共有化する. 薬局. 2010; 61(11): 3378-84.
- 12) Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. J Support Oncol. 2006; 4 (2 Suppl 1): 9-13.
- 13) Ogama N, Suzuki S. Adverse effects and appetite suppression associated with particle beam therapy in patients with head and neck cancer. Jpn J Nurs Sci. 2012; 9(1): 28-37.
- 14) Loprinzi CL, Cianflone AM, Dose AM, Ezzell PS, Burnham NL, Therneau LH, et al. A

- controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer*. 1990; 65: 1879-82.
- 15) Keishi K, Takehisa H, Kazumi H, Takashi T, Masahiko S, Shinichiro N, et al. Investigation of the Effect of the Rebamipide Mouthwash on the Crisis of the Stomatitis Induced by the Cancer Chemotherapy and/or Radiotherapy. *J New Rem & Clin*. 2001; 50: 273-80.
 - 16) Elad S, Cohen G, Zylber-Katz E, Finder M, Galili D, Garfunkel AA, Or R. Systemic absorption of lidocaine after topical application for the treatment of oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28(4): 170-2.
 - 17) Yukie K, Saori O, Makoto N, Keiko Y, Tomomitsu O, Yuko K, Rika K, et al. Clinical Effects of Gargle Containing Varidase and Xylocaine on Stomatitis induced by Cancer Chemotherapy. *Jpn J Hosp Pharm*. 1999; 25(5): 525-31.
 - 18) Yasushi G, Naomi K, Manabu K, Junko F, Shigemichi I, Toshinori S, et al. Attempt to Improve Pharmaceutical Care for Patients with Pharyngeal Cancer Receiving Chemoradiothera. *Jpn J Pharm Health Care Sci*. 2010; 36(3): 163-70.
 - 19) Leandro C A C, Alfredo H N, Miguel W K, Alejandro M C, Patricia N Q, Edda C V, Marcelo R B, Berta M R. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain. *Pain*. 2003; 105(1-2): 265-73.
 - 20) Natsuko Nozaki-Taguchi, Mariko S, Naohito S. Potential Utility of Peripherally Applied Loperamide in Oral Chronic Graft-versus-host Disease Related Pain. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38 (12): 857-60.
 - 21) Kwong K K. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches? *Cancer Nurs*. 2004 May-Jun; 27(3): 183-205. Review.
 - 22) Kumiko S. Autonomic neural responses induced by taste-umami stimulation. *The Japanese Journal of Taste and Smell Research*. 2010; 17(2): 109-15.
 - 23) Natsuko T, Tony L Y. Characterization of the antihyperalgesic action of a novel peripheral mu-opioid receptor agonist-loperamide. *Anesthesiology*. 1999 Jan; 90(1): 225-34.
 - 24) Hisayuki H, Yoshiaki O, Kazuya T, Yutaka K. Influence of oral sensation on mastication and deglutition. *J Osaka Dent Univ*. 2013; 47(1): 139-48.
 - 25) 佐藤英治, 安楽誠, 岡村信幸, 秦季之, 吉富博則, 田口勝英, 村上信行. 福山市における地域住民と地域薬剤師のセルフメディケーション向上に関するニーズ調査. *薬学雑誌*. 2011; 131(7): 1117-25.
 - 26) 安楽誠, 佐藤英治, 岡村信幸, 吉富博則, 古谷暢子, 湯原マサエ, 梶原啓子, 日比野俐, 富田久夫. 大学・ドラッグストア連携を活用した備後地域における健康食品・一般用医薬品利用実態に関する調査研究. *医療薬学*. 2009; 35(7): 487-94.
 - 27) 内閣府消費者委員会. 消費者の「健康食品」の利用に関する実態調査 (アンケート調査). 2012.

- 28) 阿波圭介, 三木晶子, 澤田康文. 【体内動態における薬物相互作用を評価する】 一般用医薬品と医療用医薬品との相互作用. 薬局. 2010; 61(8): 2870-81.
- 29) 太田一樹, 三好由里子, 横須賀路子, 平井三鈴, 橋本周太郎, 小島拓人, 宮本彰俊, 林康博, 小林修, 黒田博之, 渡辺純夫. サプリメント内服により食道潰瘍を生じた 1 例. *Progress of Digestive Endoscopy*. 2014; 84(1): 66-7.
- 30) 八重徹司, 八重恵美子. 一般用医薬品の重大な副作用と規制緩和に関する意識調査 消費者アンケートからの考察. *医療薬学*. 2004; 30(8): 553-7.
- 31) Satoh A, Yokozawa T, Cho EJ, Okamoto T, Sei Y. Antioxidative effects related to the potential anti-aging properties of the Chinese prescription Kangen-karyu and Carthami Flos in senescence-accelerated mice. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004; 39(1): 69-82.
- 32) Yokozawa T, Cho EJ, Sasaki S, Satoh A, Okamoto T, Sei Y. The protective role of Chinese prescription Kangen-karyu extract on diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29(4): 760-5.
- 33) Yokozawa T, Kim HJ, Yamabe N, Okamoto T, Cho EJ. The protective role of Kangen-karyu against fructose-induced metabolic syndrome in a rat model. *J Pharm Pharmacol*. 2007; 59(9): 1271-8.
- 34) Pu F, Mishima K, Irie K, Motohashi K, Tanaka Y, Orito K, Egawa T, Kitamura Y, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M. Neuroprotective effects of quercetin and rutin on spatial memory impairment in an 8-arm radial maze task and neuronal death induced by repeated cerebral ischemia in rats. *J Pharmacol Sci*. 2007; 104(4): 329-34.
- 35) Yoo MY, Lee BH, Choi YH, Lee JW, Seo JH, Oh KS, Koo HN, Seo HW, Yon GH, Kwon DY, Kim YS, Ryu SY. Vasorelaxant effect of the rootbark extract of *Paeonia moutan* on isolated rat thoracic aorta. *Planta Med*. 2006; 72(14): 1338-41.
- 36) Makino T, Wakushima H, Okamoto T, Okukubo Y, Saito K, Kano Y. Effects of Kangen-karyu on coagulation system and platelet aggregation in mice. *Biol Pharm Bull*. 2002; 25(4): 523-5.
- 37) Yokozawa T, Cho EJ, Okamoto T, Sei Y. Effects of the Chinese prescription Kangen-karyu and its crude drug Tanjin on ageing process in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2006; 58(12): 1591-9.
- 38) Makino T, Wakushima H, Okamoto T, Okukubo Y, Deguchi Y, Kano Y. Pharmacokinetic interactions between warfarin and kangen-karyu, a Chinese traditional herbal medicine, and their synergistic action. *J Ethnopharmacol*. 2002; 82(1): 35-40.
- 39) Toshiaki M, Hannosuke W, Takuya O, Yasuhiro O, Yoshiharu D, Yoshihiro K. Pharmacokinetic interactions between warfarin and kangen-karyu, a Chinese traditional herbal medicine, and their synergistic action. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002; 82: 35-40.
- 40) Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, John SW, Barres BA. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*. 2007;

- 131(6): 1164-78.
- 41) Morita H, Suzuki K, Mori N, Yasuhara O. Occurrence of complement protein C3 in dying pyramidal neurons in rat hippocampus after systemic administration of kainic acid. *Neurosci Lett*. 2006; 409(1): 35-40.
 - 42) Jauneau AC, Ischenko A, Chatagner A, Benard M, Chan P, Schouft MT, Patte C, Vaudry H, Fontaine M. Interleukin-1beta and anaphylatoxins exert a synergistic effect on NGF expression by astrocytes. *J Neuroinflammation*. 2006; 4: 3-8.
 - 43) Persson M, Pekna M, Hansson E, Rönnbäck L. Eur J. The complement-derived anaphylatoxin C5a increases microglial GLT-1 expression and glutamate uptake in a TNF-alpha-independent manner. *Neurosci*. 2009; 29(2): 267-74.
 - 44) Mishima K, Pu F et al. Post-ischemic administration [correction of administration] but not pre-ischemic administration [correction of administration] of NG-nitro-L-arginine prevents spatial memory impairments and apoptosis by an inhibition of a delayed increase in NOx- in the hippocampus following repeated cerebral ischemia. *Neuropharmacology*. 2003; 44(4): 533-40.
 - 45) Pu F, Mishima K, Egashira N, Iwasaki K, Kaneko T, Uchida T, Irie K, Ishibashi D, Fujii H, Kosuna K, Fujiwara M. Protective effect of buckwheat polyphenols against long-lasting impairment of spatial memory associated with hippocampal neuronal damage in rats subjected to repeated cerebral ischemia. *J Pharmacol Sci*. 2004; 94(4): 393-402.
 - 46) Hatip-Al-Khatib I, Hatip FB, Yoshimitsu Y, Iwasaki K, Egashira N, Liu AX, Mishima K, Fujiwara M. Effect of Toki-shakuyaku-san on acetylcholine level and blood flow in dorsal hippocampus of intact and twice-repeated ischemic rats. *Phytother Res*. 2007; 21(3): 291-4.
 - 47) Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol*. 1982 May; 11(5): 491-8.
 - 48) Oltom DS, Samuelson RJ. Rememberance of places passed Spatial memory in rats. *Animal Behavior Processes*. 1976: 297-316.
 - 49) Iwasaki K, Chung EH et al. Non-NMDA mechanism in the inhibition of cellular apoptosis and memory impairment induced by repeated ischemia in rats. *Brain Res*. 2004 Jan 2; 995(1): 131-9.
 - 50) Wityk RJ, Lewin JJ 3rd. Blood pressure management during acute ischemic stroke. *Expert Cereb Blood Flow Metab*. 2008; 28: 468-81.
 - 51) Hosomi N, Mizushige K, Kitadai M, Ohyama H, Ichihara SI, Takahashi T, et al. Induced hypertension treatment to improve cerebral ischemic injury after transient forebrain ischemia. *Brain Res*. 1999; 835: 188-96.
 - 52) Diringner MN, Axelrod Y. Hemodynamic manipulation in the neuro-intensive care unit: cerebral perfusion pressure therapy in head injury and hemodynamic augmentation for cerebral

- vasospasm. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13: 156-62.
- 53) 上原恵子. 「Iyaku Search」. 医薬品情報学. 2005; 7: 155-9.
- 54) 細川修平. ジェネリック医薬品のデータベース. 医薬品情報学. 2005; 7: 160-4.
- 55) 島ノ江千里, 平野和裕, 持永早希子, 中野行孝, 溝上泰仁, 藤戸博. ポートフォリオ図を利用した外来がん化学療法のための「薬物療法パスシート」の作成. 日本医療マネジメント学会雑誌. 2012 ; 13(3): 116-22.
- 56) 荒川隆之, 豊見敦, 豊見雅文, 樽谷嘉久. 多施設薬剤師間での情報共有を目的とした質疑応答データベースの構築. 日本病院薬剤師会雑誌. 2010; 46(4): 523-6.
- 57) Emi G, Sachiko T, Makoto H, Chieko M, Masami N, Takahiro K. The significance of cooperation between community pharmacists and hospital pharmacists using a medication notebook : Questionnaire about sharing cancer chemotherapy information between pharmacists in Takatsuki city. *J Jpn Soc Hosp Pharm*. 1997; 49 (6): 641-7.
- 58) 大谷壽一, 松田真実, 掛樋麻里, 森千江子, 正岡民次, 澤田康文. インターネットを用いた薬剤師間情報交換・研修システムの構築と運用. 薬学雑誌. 2002; 122(2): 185-92.
- 59) 廣田晃一, 梅垣敬三. 「健康食品」の安全性・有効性情報データベース. 医薬品情報学, 2005; 7: 171-4.