

リウマチ患者の QOL 向上を目指した薬剤師による攻めの薬物投与法

The strategic drug administration methods by pharmacists for an improvement of QOL in patients with rheumatoid arthritis (RA)

九州保健福祉大学薬学研究所・薬学部

高村 徳人

1 はじめに

現在までのところ、薬物治療において、薬剤師が扱う薬学（あるいは薬物動態学）的観点からの数値は TDM (Therapeutic drug monitoring) 以外に用いられていない。薬学の研究レベルはかなり高いにもかかわらず、薬剤師技術のレベルは低いと言わざるをおえない。この理由は、薬学の素晴らしい研究成果（サイエンス）が薬剤師技術の中に組み込まれなかったからである（ここでは、サイエンスの組み込まれた薬剤師技術を“薬術”と表現したい）。そこで、筆者は、近年、患者個人個人の種々の血清蛋白におけるそれぞれの薬物結合サイトの結合性を指標に、薬物の組織移行性の時間依存を予測するための、TDM とは全く違う観点からの薬学的分布診断法を開発して、これを関節リウマチ患者の疼痛緩和などに用いてきた¹⁾。ここでは、本薬学的診断法の概要、診断を下す際の考え方及び本薬学的診断法に基づくリウマチ患者の QOL 向上を目指した攻めの薬物投与法

(=薬術)について概説したいと思う。医学では、診断法と治療法とが存在し、それらの中に最新の医学のサイエンスが組み込まれ続けており、医学を極める医師は名医（名医）と呼ばれている。薬剤師や薬学者が薬術を開発し確立していけば、患者の望む名薬剤師が誕生するのではないかと、というのが筆者の夢である。

2 薬学的分布診断法の概要

2-1 原理

薬学的分布診断法とは、内因性物質及び薬物と血清蛋白分子上の薬物結合サイトの相互作用を簡便に数値で把握し、血清蛋白結合という動態学的観点から診断を下すものである。本診断のもと、即座に薬剤の投与設計の決定や再考へ応用することができる。今回は、薬学的分布診断法について記述する。

生体内における薬理効果の強弱は、標的組織への薬物の移行量に大きく依存する。その主要な調節因子の一つが血清蛋白結合である。

図1に示したように、吸収された薬物は、循環血液中に移行した後、程度の差はあるものの様々な血清蛋白と結合する。このような血清蛋白の中で、薬物の蛋白結合を大きく左右するものに、人血清アルブミン (HSA)、 α_1 -酸性糖蛋白 (AGP)、 γ -グロブリン及びリポ蛋白などがあげられる。その中でも、酸性薬物と主に結合する HSA 及び塩基性薬物と主に結合する AGP は特に重要である。それぞ

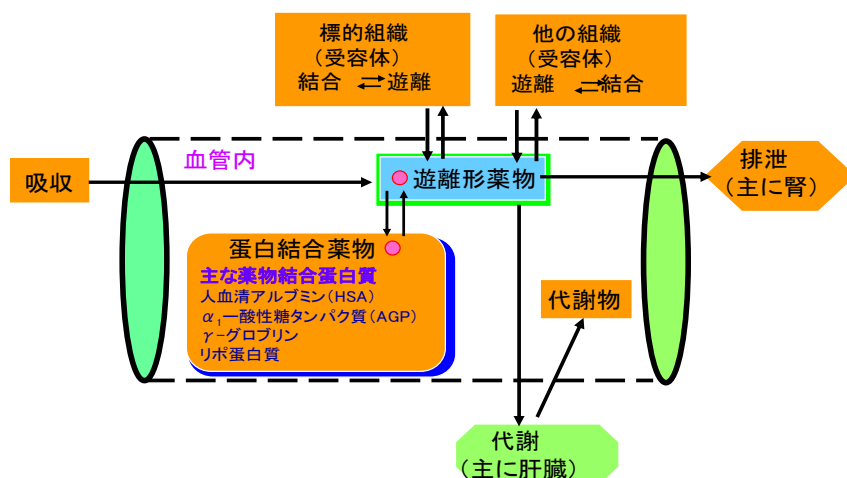


図1 薬物の体内での動き(遊離形薬物と蛋白結合薬物に注目)

れの蛋白分子上に、例えば、HSA ではサイト I, II 及び III の3個程度、AGP では酸性及び塩基性薬物結合サイトの2個程度の結合サイトが存在し(図2)、しかも薬物によって各々のサイトへの結合性が大きく異なることが広く知られている。さらに、HSA には遊離脂肪酸(FFA)の結合サイトが存在し、薬物のHSA 結合に大きく影響する。FFA の増大により、FFA の第一結合サイト近傍のサイト II (FFA の第二結合サイトにはほぼ相当)を阻害するが(図2)、FFA の臨床上的増大範囲において、その他の結合サイトにはあまり影響しない。また、薬物間の相互作用もサイトの薬物結合性に大きく影響する。従って、これらの蛋白分子上の結合サイトの薬物結合性を、結合サイト特異的な薬物を使ってモニタリングすることができれば、FFA や共存薬物などによる薬物結合の経時的変化を推定することができ、投与設計に役立てることができる。また、何らかの要因でこれらの結合サイトが大きく阻害された場合には、一時的な薬効の増強が生じる可能性がある。このような場合、少ない投与量で薬効を最大限に引き出すタイミング

を決定することが可能となってくる。しかも、この分布診断法に要求されるもう一つの重要な点は、簡便な診断が可能であるということである。医療の現場では、常に使い慣れた機器や道具を用いて、同じ手技で使いこなし、ちょっとした異変を短時間の診察において見逃さないで的確に診断することが重要となってくる。これは、例えば、医師が手慣れた聴診器を使って診断に常用しているのを思い浮かべれば、ご理解いただけると思う。そこで、筆者等は、HSA 分子上のサイト I 領域に特異的に結合する薬物としてフェニトイン、サイト I から II 領域としてバルプロ酸、サイト II 領域としてジアゼパム、及び AGP 分子上の全般的な薬物結合サイト(主に塩基性薬物結合サイト)領域としてジソピラミドをそれぞれ用いて(図2)²⁾、結合サイトの薬物結合性を HSA, AGP 及び FFA 等の濃度を加味した上で評価する方法を確立し、これを薬学的分布診断法と名付けている。この簡便な分布診断法の施行の手順についてはチャート1に記す。

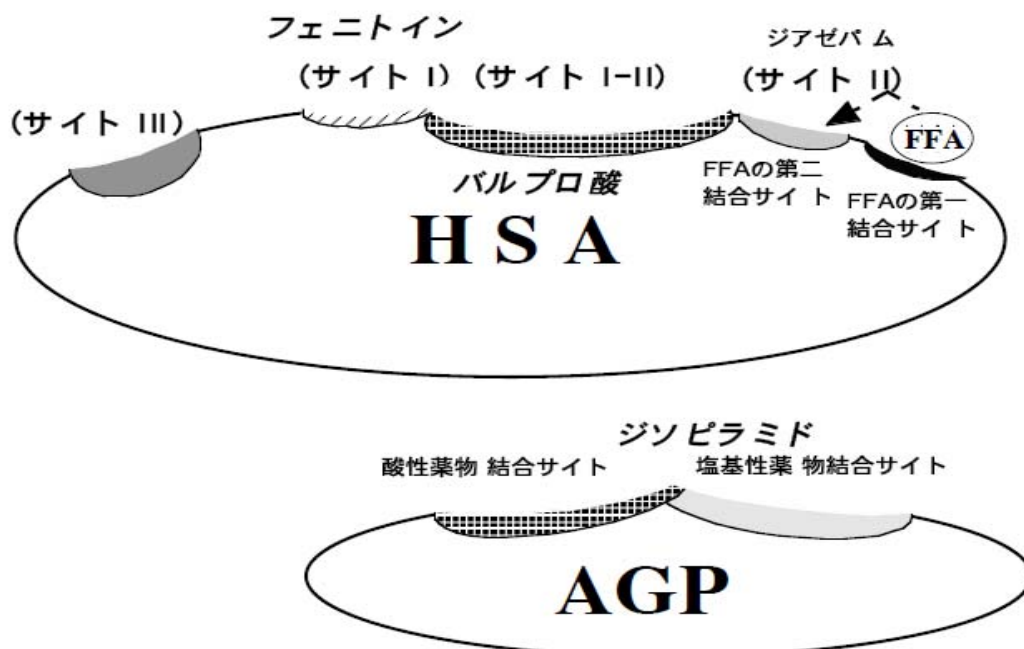


図2 HSAおよびAGP分子上の代表的な薬物結合サイトとそれぞれのサイトの結合性を測定するための結合サイト特異性薬物

アボットジャパン社のTDXで測定できる結合サイト特異性薬物は斜体字で示したフェニトイン、バルプロ酸およびジソピラミドである。ジアゼパムはHPLCにて測定している。(HSAの結合サイトの位置関係は文献2を参考に作成)

チャート1 本薬学的診断法の手順

1)患者血清の採血

空腹時(食前から食直前)と満腹時(食後1から2時間)2ポイント
薬物併用開始前と開始後の2ポイント
ただし、変化の生じそうな採血ポイントの判断は薬剤師の力量に依存するところが大きい。

2)血清サンプル調整法

血清0.5 mlに結合サイト特異性薬物であるバルプロ酸とリン酸ジソピラミドの組合せで血清濃度がそれぞれ200 μ Mと10 μ Mになるように、一方フェニトインとジアゼパムの組合せでそれぞれ100 μ Mと20 μ Mになるよう添加し調整する(1ポイントの患者サンプルから2つの調整サンプルが出来上がる)。各々の結合サイト特異性薬物の組合せは相互の結合阻害をほとんど生じない。ここで、結合サイト特異性薬物の添加溶液調製法の目安を説明しておく。添加液量による血清蛋白質への悪影響をなるべくさけるために以下の調整法をお勧めする。

バルプロ酸(液:東京化成, 0.03605 g/5 ml in methanol), リン酸ジソピラミド(末, 0.00654 g/3 ml in water), フェニトイン(末:和光純薬, 0.0378 g/3 ml in methanol)及びジアゼパム(末, 0.00426 g/3 ml in methanol)であり, 血清 0.5 mlにそれぞれの薬液を2 μ Lと1 μ Lの組合せ, 1 μ Lと2 μ Lの組合せでマイクロシリンジ等を用い添加すると上述の濃度になる。結合サイト特異性薬物の添加溶液は遮光・冷蔵保存にて3~4週間程度使用できると思われる(安定性は調べていない)。

3)サイト特異性薬物のろ液の確保と遊離濃度の測定

調製した血清0.5 mlから0.45 mlを取り限外濾過器(東ソーのスイング型・アングル型遠心機用のウルトラセント10)に入れ, それらを3000回転, 15分間遠心分離し, ろ液を得る。

2組のろ液より60 μ L分取し, それに蒸留水60 μ Lを加え120 μ Lとし, 混合後, その試料からバルプロ酸, フェニトイン, ジソピラミド用に55 μ L取り出し自動血中濃度測定装置(アボットジャパン社のTDX/FLX)にセットし遊離濃度の測定を行う。ジアゼパムのみHPLCにて遊離濃度の測定を行う(この測定に関して, TDX/FLXを使用できないのが不便であるが, ほぼバルプロ酸と同じ動向を示すため後で測定しても良い)。ただし, バルプロ酸の測定はフリー用を使用し, まれに, フェニトインもフリー用を使用した方がよい場合があかもしれない。

4)本薬学的診断法に必要な生化学検査値の測定

ロシュ・ダイアグノスティック社のコパス インテグラ等の生化学検査装置で下記の項目を測定する。
総蛋白(TP), 人血清アルブミン(HSA), α_1 -酸性糖タンパク質(AGP), 遊離脂肪酸(FFA)に関し血清150 μ L程度あれば, インテグラの場合十分測定できる。ただし, インテグラでFFAを測定する場合, アズウェル社製のキット(ネスコートNEFA-V2)が必要である。

5)薬学的分布診断

結合サイト特異性薬物の遊離濃度の差異と必須の生化学検査値を加味し薬学的診断を下す。その診断から投与設計の決定や再考を行う。たとえ, 様々な諸事情により採血が1ポイントしかできなかったとしても, 本診断法を熟練し究めることで, 一般的な健常人血清との違いなどは判断できるようにする。

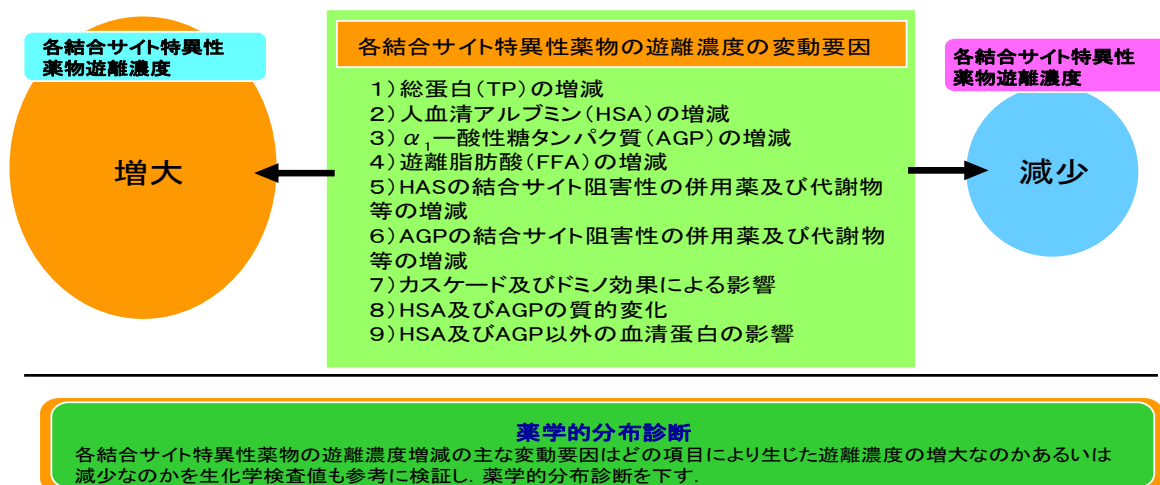


図3 薬学的分布診断法の基本的な考え方

X.Y.(男)	フェニトイン μg/ml	バルプロ酸 μg/ml	ジブプロラム μg/ml	ジブプロラム 結合阻害物存在 μg/ml	総蛋白 g/dl	HSA g/dl	AGP mg/dl	FFA μg/L (μmol)	薬学的分布診断
8/1 10:00	6.06	14.48	0.71	1.14	5.31	3.08	118	159	低HSA量におけるサイトII結合阻害物存在によるサイトIIの結合低下状態
8/1 17:50	6.14	17.50	1.24	1.08	5.46	3.11	118	161	

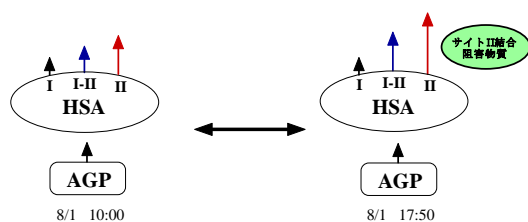


図4 薬学的分布診断の一例
矢印が長いほど結合サイト阻害が大きいことを示す。

本診断法によって、各種サイト特異性薬物の遊離濃度の増減パターンを基に、どのサイトの結合性が変化しているかを確認することが出来る。これらの蛋白結合性変化は、①HSA量の増減、②AGP量の増減、③FFA量の増減^{3,4)}、④種々のサイトに多量に結合する併用薬³⁾や代謝物の蓄積による結合阻害、⑤複数の要因の組み合わせにより生じるカスケード⁴⁾やドミノ効果⁵⁾の相乗的結合阻害、⑥HSAやAGPの質的变化の影響、⑦HSAやAGP以外の血清蛋白の影響、等の要因により引き起こされる(図3)。これらを参考にして、蛋白結合を基準とした動態学的見地から、薬学的分布診断を下す。例えば、

- 1) HSA量低下によるサイトI及びサイトIIの結合低下状態
- 2) サイトII結合阻害物の存在によるサイトIIの結合低下状態
- 3) HSA量低下及びFFA増加によるサイトIIの結合低下状態
- 4) 低HSA量におけるサイトII結合阻害物存在によるサイトIIの結合低下状態

などである。ここで、実際の診断例を図表入りで示しておく(図4)。これらの診断を基に、薬剤投与の量や投与時期を変化させ、あるいは併用薬剤を変更するといった、患者にとって安全かつ有効な攻めの投与設計を企図する必要がある。

筆者等は、対象患者が少なく、それぞれの薬物の一般的な血中濃度治療域を信じ、薬物濃度をとりあえずその範囲に入れて病状を観察するしかないTDM

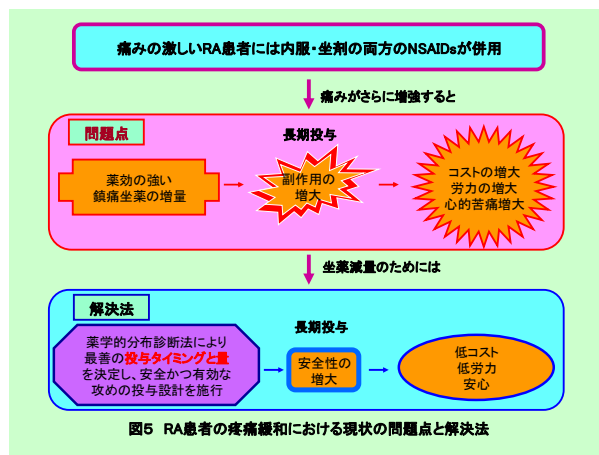


図5 RA患者の疼痛緩和における現状の問題点と解決法

のみに頼るこれまでの受け身的な投与設計ではなく、本診断法では積極的に絶妙な投与タイミングを見出し現段階よりベター・ベストな投与設計を行うことを目指している。この投与設計を本トピックスにおいて“攻めの投与設計”と称している。TDMと本診断に基づく投与設計(新手法)の違いを理解しやすくするために、表1にそれらの対比を示した。

3 薬学的分布診断法の治療への応用例

3-1 関節リウマチ(RA)患者の疼痛緩和を目的とした本診断と攻めの投与方法について

RA患者の疼痛を緩和するためには、一般に非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)の投与が続けて行われる。この投与は一生涯にわたることが多い。痛みの激しい患者には、内服薬および坐剤の、両方のNSAIDsが併用されている。特に坐剤は効き目も鋭いことから、痛みが徐々に増強するに従い、増量して投与されるようになるのが現状である。しかしながら、坐剤の高用量長期投与は、肝・腎障害等の副作用発現につながる可能性が高くなっていく。従って、薬学的分布診断法により、安全且つ有効な攻めの投与タイミングを見出し、痛みと副作用を同時に解決せねばならない(図5)。

一般に、ジクロフェナクを代表とするNSAIDsの坐剤は直腸より吸収され直接血中へ入るため短時間で最高血中濃度に到達するが、HSAのサイトIIに強く結合し、分布容積も小さいために、血管内に留まることとなり、薬効が抑えられる傾向にある。しかし

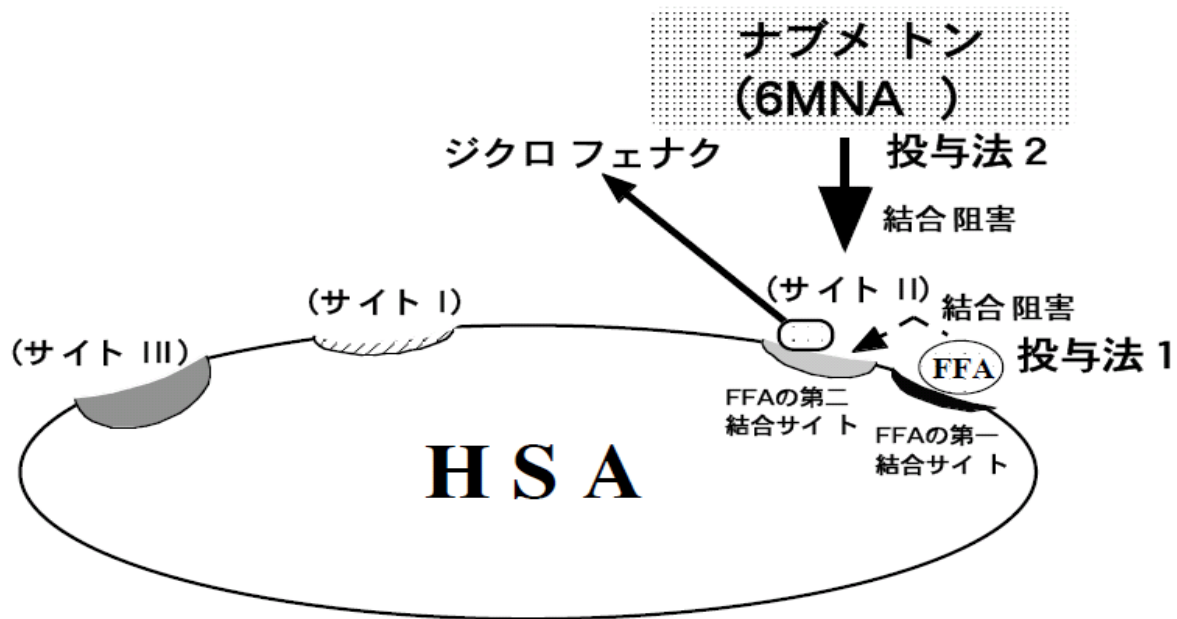


図 2. 投与法 1 および 2 のサイト II 結合阻害メカニズム

脂肪酸は増大するとサイト II に結合するジクロフェナクを競合的に阻害できる。また、6MNA はサイト III に初めから強く結合し臨床治療濃度も高いため、サイト II 薬物（ジクロフェナク）の直接的な結合阻害を行うことができる。

ながら、そのサイトの結合が一時的にでも阻害されると、炎症部位への組織移行性が増大し、薬効も高まると予想される。そこで、このようなジクロフェナクの特性を生かすために、薬学的分布診断により最適な投与タイミングを割り出すことで、ジクロフェナク坐剤の減量投与や投与回数の低減も可能となってくる。特に、痛みはパルス的にでも完全に抑えることが出来れば、内服の NSAIDs のみでコントロールすることも可能となる場合がある。このような内服のみの疼痛緩和ができれば、坐剤の投与を自らできない患者における心理的負担を回避でき、医療者や家族の負担も軽減できることになる（坐剤の投与は内服に比べかなり手間がかかる）。当然のことながら、副作用の回避は医療費のコストを引き下げることに繋がる（図 5）。

このような、薬学的分布診断を基にした、攻めの投与法として、現在 2 つの投与法を用いている（図 6）。

投与法 1）ジクロフェナク坐剤—遊離脂肪酸（FFA）療法⁶⁾

FFA の増大はサイト II との結合を競合的に阻害する。従って、HSA 値が低く、かつ FFA 値が高い場合にはサイト II の結合阻害が可能になり、ジクロフェナク坐剤の薬効が増大する場合がある。一般に、FFA は空腹時に上昇してくるため、間食を制限することでサイト II の結合阻害のタイミングを見いだせる。そこに、ジクロフェナク坐剤の投与時間を合わせることによって、さらなる薬効の増大を企図できる。

投与法 2）ジクロフェナク坐剤—ナブメトン（レリフェン[®]）錠療法⁶⁾

HSA 値が 4g/dl 以上の場合には、本投与法が有効である。

持続性抗炎症鎮痛薬のナブメトン錠を併用すると、ナブメトンの活性代謝物である 6-メトキシ-2-ナフチル酢酸（6MNA）は、HSA のサイト II に強く結合し、しかも持続的に高濃度を保つことが可能であるので、サイト II における特異的な結合阻害薬として使用できる。一般的に痛みの強い RA 患者では、坐剤および内服鎮痛薬が併用されているが、内服鎮痛薬をナブメトン錠に変更するだけで、処方構成は

A.Y.(男)	フェニトイン (μg/ml)	バルプロ酸 (μg/ml)	ジアゼパム (ng/ml)	ジソピラミド (低濃度阻害剤) (ng/ml)	尿酸 (mg/dl)	HSA (g/dl)	AGP (mg/dl)	FFA (μEq/L)	薬学的分布診断
7/9 7:00	4.66	9.84	0.51	0.86	5.98	2.90	186	606	低HSA量におけるFFA増加によるサイトIIの結合低下状態
7/10 17:30	4.42	8.90	0.33	0.76	6.44	2.88	159	163	

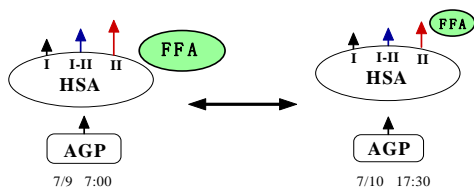


図7 薬学的分布診断(投与方法1を施行した根拠)

同じで、坐剤の低減が期待できる。

このような投与方法を行う場合、筆者は担当医師等と協議し、患者に詳しく薬物投与方針を説明している。

3-2 本診断に基づく攻めの投与方法の症例

症例1^{7, 8)}

59歳 男性、平成12年12月ころより筋力低下、上肢のしびれ、腰痛が次第に増強し、現在は座位保持不能、自らは体位変換もできない状態で、頸部の環軸椎亜脱臼の精査及び手術目的で入院となる。その後、頸椎椎弓切除および後方固定術を施行し危険性は回避された。しかしながら、RAによる疼痛コントロールは改善されておらずジクロフェナク坐剤(25 mg) 1個を17:00に投与されていたが痛い状態のままであった。その他の疾患として高血圧および糖尿病等がある。以下に問題点およびそれらを解決するための投与方針について記載する。

問題点#1: すべての関節が痛いことによる投与薬剤の鎮痛効果不十分である可能性

問題点#2: ジクロフェナク坐剤使用により下着が汚れるため内服に切り替えることはできないのか(本人および家族の悩み)

問題点#3: 肝障害の指標であるASTおよびALTの上昇の兆し(病態性なのか薬剤性なのかは現時点では推測不可能)

入院患者であったため空腹時とやや満腹時に採血し分布診断を行った。その診断結果を図7に示す。この患者はHSA値が3g/dl以下であり、朝食前のFFAも600 μEq/L程度上昇している。これらの要因によ

りサイトIIをモニターするバルプロ酸とジアゼパムのフリー濃度が有意に増大することが判明したため、“低HSA量におけるFFA増加によるサイトIIの結合低下状態”と診断を下している。本分布診断結果から、前述した問題点#1-3の解決のために、まずは投与方法1のジクロフェナク坐剤-FFA療法を選択し施行している。この投与方法は、一時的に効果は高まるものの終日の痛みを抑えることはできなかった。それを解決するために、次に投与方法2のジクロフェナク坐剤-ナブメトン錠療法を試みている。前回の分布診断(図7)から判断して、ナブメトン錠を服用すれば6MNAによるサイトIIでのジクロフェナクの結合阻害は著しく大きくなると予測できた。それで、ジクロフェナク坐剤を25 mgから12.5 mgに減量し投与することにした。予測した通り鎮痛効果が顕著に現れ、その後、ジクロフェナク坐剤から内服のナブメトン錠のみに変更することができた。この投与方法2の妥当性の確認のため、本診断法を再度施行して以下の見解を得ている。6MNAによるサイトIIの結合阻害の程度が8/1の10:00は6MNAのトラブ値であるためやや小さいが17:50はピーク値であるため大きい。いずれもナブメトン錠の服用開始以前の7/9および7/10に比べれば顕著なサイトIIの結合阻害が生じていたため、図8に示すように薬学的分布診断は“低HSA量におけるサイトII結合阻害物6MNA存在増加によるサイトIIの結合低下状態”であり、この患者の6MNAによるサイトIIへの結合阻害は著しく大きいことが判明した(図7と図8の結合サイトごとの診断数値を比較する場合、本診断

A.Y.(男)	フェニトイン (μg/ml)	バルプロ酸 (μg/ml)	ジアゼパム (ng/ml)	ジソピラミド (低濃度阻害剤) (ng/ml)	尿酸 (mg/dl)	HSA (g/dl)	AGP (mg/dl)	FFA (μEq/L)	薬学的分布診断
8/1 10:00	6.06	14.48	0.71	1.14	5.31	3.08	118	36	低HSA量におけるサイトII結合阻害物6MNA存在増加によるサイトIIの結合低下状態
8/1 17:50	6.14	17.50	1.24	1.08	5.46	3.11	118	161	

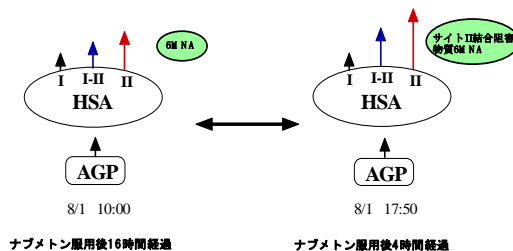


図8 薬学的分布診断(投与方法2を施行した根拠)

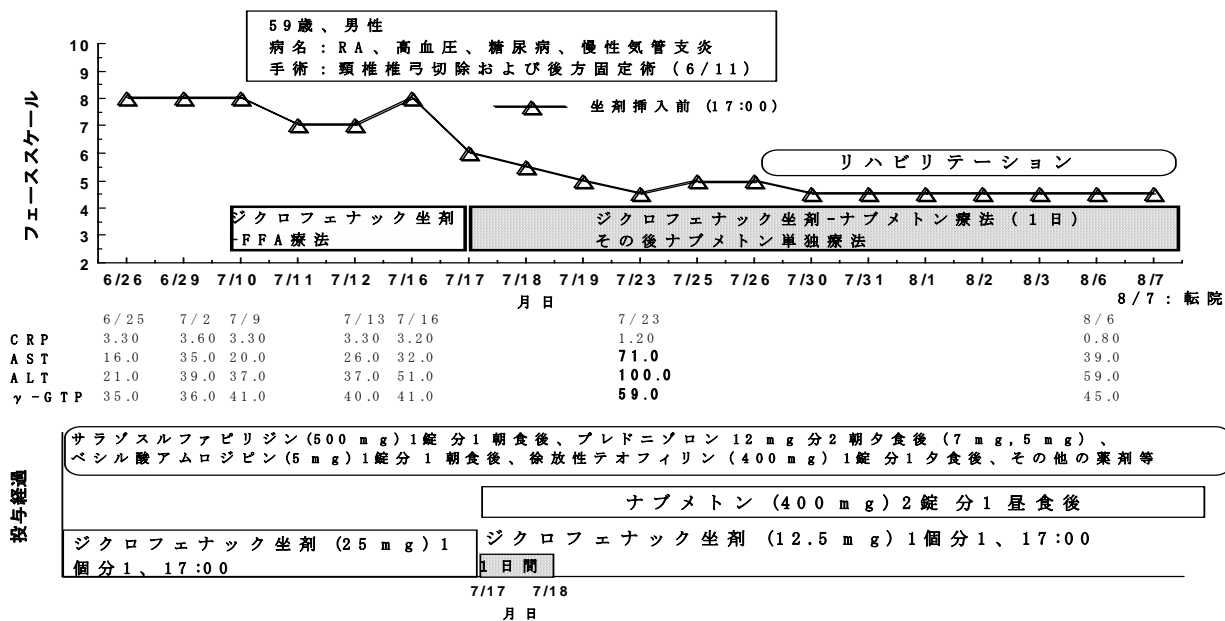


図9 症例の経過

7/11頃から7/16まで、疼痛緩和を目的に17:00の空腹時にFFAを増大させジクロフェナク坐剤を投与するというジクロフェナク坐剤 (25 mg)-FFA療法を行った。効果はあると判断したが著効ではなかったためジクロフェナク坐剤 (12.5 mg)-ナブメトン錠療法を7/17に施行した。その結果、7/18以降はナブメトン錠のみの投与となった。鎮痛薬を坐剤から内服薬に切り換えることができた。(文献3, 4より引用)

法を施行した日が異なっているため、当然、多少の測定誤差が生じていると考えられる。従って、比較する場合はかなり顕著な結合障害が起きているサイトのみを比較の対象とすべきである。) 投与方法1および2施行時におけるフェーススケール、主な投与薬剤および生化学検査値等の経過については図9に示す。フェーススケールの鎮痛効果の指標は後述の通りである。0：全く痛みがない、2：ほとんど痛みがなくかなり快適な状態、4：軽度の痛みがあり少し辛い、6：中程度の痛みがあり辛い、8：かなり痛みがありとても辛い、10：耐えられないほど強い痛みがある。これまで筆者等の経験では本フェーススケールで常に5以下にできれば疼痛コントロールは良好であると考えている。ナブメトン錠療法に変更後、フェーススケールは平均4.5 (4から5の間の変化)で推移している。これに関連する急性炎症の指標となるCRPもナブメトン錠療法施行前は3以上であったが転院のころには1以下に減少していた。従って、疼痛コントロールは良好であると判断した。さらに、上昇していたASTおよびALTの値も顕著に低下し肝障害も改善に向かった (ナブメトンによる肝臓への悪影響はないと判断した)。また、ナブメトン錠療法開始後の薬剤管理指導記録簿に本患者のSubject情

報として「痛みはないです。」「坐剤で下着が汚れることがなくなりました。」および「ナブメトン錠の服用を続けたい。」との記載が残っている。さらに、電子カルテ⁹⁻¹¹⁾上の看護師の看護記録ノートに次のような記載があった。“手術後は頸部の疼痛は軽減したが、他の関節の疼痛は持続していたためナブメトン錠を昼食後に服用している。それにより安静時の疼痛の訴えはなくなった。”今回、看護師との連携はとっていなかったものの客観的な立場からの評価でナブメトン錠の服用による疼痛緩和の記載があったことは分布診断とそれに基づく投与設計の正当性を裏付けるものである。

症例2^{7, 8)}

47歳女性のRA患者 (外来) で、NSAIDsであるエトドラク錠 (200 mg) 2T分2、朝夕食後とジクロフェナク坐剤 (25 mg) 1個分1、早朝に投与されていたが、疼痛コントロールは不良となっていた。そこで、ナブメトン錠 (400 mg) 2T分1、夕食後とジクロフェナク坐剤 (25 mg) 1個分1、早朝投与に変更し、8日間併用を行った。その後、ジクロフェナク坐剤 (25 mg) の投与を中止しても疼痛コントロールが良好となった (本療法以前：坐剤投与前のフ

フェーススケールは8で坐剤投与後は4.5, 本療法施行8日後: フェーススケールは一日中4). 本症例のRA患者はジクロフェナク坐剤を家族から投与されていた経緯があり, そのことが本人の大きな心的苦痛となっていた. これに関してもジクロフェナク坐剤-ナブメトン錠療法(投与法2)を施行することで改善された. 本症例における分布診断結果はナブメトン錠の服用により, サイトIIをモニターするバルプロ酸とジアゼパムのフリー濃度がHSA濃度の上昇にもかかわらず有意に増大していることが判明した(薬学的分布診断: 低HSA量におけるサイトII結合阻害物6MNA存在増加によるサイトIIの結合低下状態).

4 おわりに

ここでは, 薬学的分布診断法に基づく攻めの薬物投与設計について言及してきた. しかしながら, 本診断法の本来の真意は, HSAやAGPを含む生化学・臨床検査値および投与薬剤や代謝物等を全て考慮し, 各々の結合サイトの特性を熟知することで, それらの結合サイトの変化は何により生じさせられたものなのかを見抜くための, 簡便な血清内探索法なのである. こう考えると, 極端な表現かもしれないが, 本診断法は各々のサイト特異性薬物の結合性の変化を音の変化に例えるならば, まさに, 薬剤師のための“動態学的血管内聴診法”と言っても過言ではない. 筆者は, 薬剤師がこの薬学的分布診断法を基に数多くの安全且つ有効な攻めの薬物投与設計を施行し(=薬術), 患者QOLの向上に貢献して頂きたいと思っている. それにより, 名薬剤師が出現することを心から願っている. 最後に, 薬学的分布診断法と攻めの薬物投与法に共感してくれる先生方には最大限本法を生かすための助言や研究の協力を心よりお願いしたいということを付け加えさせて頂きたい.

参考文献

1) 高村徳人, 有森和彦, 帖佐悦男: 薬学的分布診断法の開発と攻めの薬物投与法の確立: 病院薬剤師の技術をかかけた挑戦. ファルマシア. 2003.

- 39: 956-960.
- 2) Fehske KJ, Muller WE, Wollert U: The location of drug binding sites in human serum albumin. *Biochem. Pharmacol.* 1981. 30: 687-692.
- 3) Takamura N, Shinozawa S, Maruyama T, et al.: Effects of fatty acids on serum binding between furosemide and valproic acid. *Bio. Pharm. Bull.* 1998. 21: 174-176.
- 4) Takamura N, Maruyama T, Otagiri M: Effects of uremic toxins and fatty acids on serum protein binding of furosemide: possible mechanism of the binding defect in uremia. *Clin. Chem.* 1997. 43: 2274-2280.
- 5) Takamura N, Kawai K, Nishii R, et al.: Potentialization mechanism of domino displacement on ¹²³I-IMP serum protein binding. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* 2001. 44. Suppl. 1: 465-469.
- 6) 有森和彦, 高村徳人: 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)の蛋白結合と置換現象を利用した投与設計. 九州薬学会会報. 2003. 57: 19-27.
- 7) 高村徳人, 帖佐悦男, 奥村学ら: 関節リウマチ(RA)患者に対する鎮痛薬ナブメトンの効果的な投与法. 医薬ジャーナル. 2003. 39: 1041-1046.
- 8) 高村徳人, 有森和彦, 帖佐悦男: 薬学的分布診断法の開発と攻めの薬物投与法の確立: 病院薬剤師の技術をかかけた挑戦. ファルマシア. 2003. 39: 956-960.
- 9) 伊東健一, 高村徳人, 有森和彦: 電子カルテと接続した薬剤管理指導システムの構築. 日本病院薬剤師会雑誌. 2002. 38: 975-978.
- 10) 高村徳人, 緒方賢次, 藤田健一ら: 電子カルテを活用したTDMシステム. 月刊薬事. 2002. 44: 2091-2098.
- 11) 緒方賢次, 高村徳人, 児玉裕文ら: 電子カルテを利用したTDMシステムの構築と評価. 日本病院薬剤師会雑誌. 2002. 38: 579-581.

シンポジウム『いきいき人生をきずくために』

ディスカッション

参加者：福本 安甫・三浦 宏子・波多野 義郎・高村徳人

司会：内川 義和（質問：南嶋洋一・富山雅章・甲斐享博）

司会（内川義和）：時間となりましたので、これからディスカッションを始めたいと思います。まず、基調講演をなさった福本先生に QOL の概略とこれからの課題についてお話を頂き、他の 3 人の先生方には、QOL 向上のための具体的な取り組み等をご紹介頂きました。まず最初に会場の方から、何かご発言ありませんでしょうか？

南嶋洋一：まず問題は、健康とは何だ、健康をどう考えるかという事ではないでしょうか。私は、福本先生の主観的な健康観に賛成です。

そうすると、1947 年の WHO 憲章に揚げられた健康の定義に触れなければなりません。「健康とは、身体的にも精神的にも社会的にも完全に良好な状態をいい、単に病気がないとか虚弱でないという事ではない」という、かの有名な定義です。さらに、採択に至らなかったとはいえ、1999 年の WHO 総会に提出された、「健康とは、上記の定義に加え、spiritual well-being を含む adynamic state である」という概念です。

第二次世界大戦の時点で、健康を全人的に完全な状態と定義したのは、画期的な事だと思います。しかし、WHO による「健康」の定義は、あくまで理想であって、現実には到達しがたい目標であると言わざるを得ません。敢えて幻想とは言いませんが、第一、この定義があてはまる「健康」な人がどのくらいいるのでしょうか？病気や障害は無くなるのでしょうか？病気や障害を持った人は「健康」

になれないのでしょうか？「健康」は全人的に完全な状態であるとする、その「健康」を増進するとはどういう事でしょうか？要するに、病気や障害を持ちながらも、生き甲斐を持って生きていく、そういった現実的な健康観と、その為にはどうしたらいいかという方法論が、ここから発信出来ればと思います。

福本安甫：まさにその通りだと思うんですね。概念だから、非常に高いところで考えられていて、南嶋先生言われたように、“spiritual”な“well-being”っていったいなんなんだと？そういう事になってくると非常にわからなくなってしまいます。だから、一つのかたちとして、一方でヘルスプロモーションのような考え方が出てきて、具体的な姿を作り上げていこうというのではないかと思います。こうした方向性が今後示されてくるのではないかという期待も持っています。

南嶋：もう一つ、正に高齢社会です。私見を申せば、年を取れば必ずどうかある。異常が見つかります。「無病息災」など望むべくもない。せめて、「一病息災」。私は「多病息災」でもいい、目的を持って生きていられればいい、と思っています。つまり、健康は自分の目的達成の為の手段であって目的そのものではない、という観点ですが、いかがでしょうか。

福本：そうですね、この QOL 研究機構が求めるのは、まさにその方向にあるかと思います。