

薬理学再試対策期末試験編

前書き

毎度お騒がせしております。前回の薬理の期末試験、僕の対策を改めて読み返してみると、散々でしたね。あれ。むしろ間違え探しだろ、くらいの勢いでした。はい。そういうわけで、今回は一応多少の責任は感じて、再試対策を開始します。前書きから色々書きたいことはあるのですが、まあ、いいです。一応。

【期末試験範囲】

1. 貧血治療薬に関して正しい記述はどれか。

- (1) 経口用鉄剤には消化管より吸収されやすい3価の鉄(Fe^{3+})化合物が主に用いられる。
- (2) 体内移行率が高く改善の速度も速いので、注射用鉄剤は鉄欠乏性貧血の第一選択薬である
- (3) 蛋白同化ステロイド剤は腎性貧血を改善するが、再生不良性貧血は悪化させる。
- (4) 溶血性貧血の治療には副腎皮質ステロイド剤が用いられる。

さて、第一問。あと50問もあると思うと本当にうんざりしますが、よくよく考えると、いつもは一年分だけじゃないので、まあ、それに比べれば楽なんだろうなあ、と思いました。

貧血治療薬。基本的に本試対策で結構書きたいことは書いてしまいました。

まず、鉄は2価で吸収されて、3価で体内に存在し、赤血球になるときはまた2価になる、ってことです。血液体液を思い出します。ついでにあの頃の悪夢も思い出しますが、まあ、いいでしょう。

で、つまり経口用鉄剤は、吸収されやすいものを用いるのはいいのですが、それは2価ではなく、3価であったということです。この辺は病理でもやると思います。

次に(2)。第一選択は経口用で、どーしても経口用鉄剤が使用できない場合、例えば潰瘍性大腸炎の悪化とかね、そういう場合は、注射用を用います。本試対策でも書いたのですが、まあ、鉄過剰症を来しにくいってのも理由でしょうし、あと、やはり注射って大変って側面もあるんじゃないかなあ、と思います。

さて、次に、腎性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、実は私の場合、正直結構ごっちゃになってました。

整理してみます。

腎性貧血ってのは字の通り腎臓が原因となる貧血で、要はエリスロポイエチンの分泌が足りなくて起こる二次性貧血ですね。薬としてはエリスロポイエチンの補充がメインですね。

再生不良性貧血ってのは造血多能性幹細胞の障害で起こります。つまり、赤血球だけでなく、白血球も血小板も減少します。結構薬剤で骨髄抑制のあるものでは起こりやすいです。クロラムフェニコールとか、シメチジンとか。

当然ながら、多量に抗癌剤投与するとこれまた骨髄抑制が生じます。

で、骨髄抑制が生じるんで、抗ウイルス薬を投与してみると、薬物相互作用で悲惨なことが起こってしまった、ってのが、ソリブジンですね。抗ウイルス薬ソリブジンと抗癌剤 5-FU を同時に投与してしまったってわけです。

治療薬としては、まあ、特発性の場合、軽症だとサイトカインや、蛋白同化ステロイド、男性ホルモンなどの投与ですが、重症になっていくと、免疫抑制薬(ただしこの場合は幹細胞に対する自己免疫が関係するもの、という但し書きがつきます)、そして重症で、かつ若い(40歳くらいまで)と、骨髄移植という選択もあります。

次に溶血性貧血ですが、これは字の通り、赤血球が溶けてしまうわけで、先天的なものと後天的なものがあります。

先天的なものの代表なものとしては遺伝性球形赤血球症です。これは赤血球の膜の異常で、黄疸、貧血、脾腫を主症状とし、末梢血に出現する小型球形赤血球症や患者赤血球の浸透圧抵抗減弱などの特徴ある検査所見を示す常染色体優性遺伝の疾患です。で、変形能も低くなるので脾臓で捕捉されやすくなるわけです。まあ、治療法としては脾摘ですね。後天的なものとしては自己免疫性のものが上がり、これは、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤とかそこらへんを投与しておくらしいです。

巨赤芽球性貧血は赤芽球の分化成熟段階でビタミン B12 や葉酸の不足により DNA 合成が低下するわけです。で、分化できなくなってしまうと。

ビタミン B12 欠乏性の貧血は悪性貧血と呼ばれかつては難病でした。自己免疫疾患による吸収障害ってところですよ。

葉酸欠乏性の方も原因としては慢性アルコール中毒や葉酸拮抗薬(抗癌剤とかね)の服用、抗マラリア薬によるものです。

治療薬としてはそれぞれ足りないものを投与ってことです。ビタミン B12 の方は、筋注で、かつ回復時に鉄剤の併用が必要だと。

で、葉酸の方も葉酸を投与です。で、ただし、代謝にビタミン B12 を消費します。そこでミエリン合成阻害による神経症状に注意する必要があるという話でした。

(3)これは、蛋白同化ステロイド剤が再生不良性貧血に治療薬って時点で間違えですね。

(4)これがその通り。

解: (4)のみ

2.造血薬について正しい記述はどれか。

- (1)神経症状を伴う悪性貧血の治療には、吸収性の良い葉酸注射剤を用いる。
 (2)ビタミンB12はDNA合成障害を改善するので、巨赤芽球性貧血の治療に用いられる
 (3)エリスロポエチンは手術予定患者の自己血貯血に用いられる。
 (4)G-CSF製剤のミリモスチム注射剤は、骨髄移植時の好中球の増加に用いられる

さて、上で延々と書いたことに絡むことが出てきました。延々と解説を書いたかいたがあったというものです。

そもそも悪性貧血というのはビタミンB12の吸収不全で生じます。また、葉酸は代謝にビタミンB12を消費してミエリン合成阻害を起こします。そういうわけで、神経症状のある悪性貧血治療には葉酸じゃなくてビタミンB12を用いますね。

注射ってのはいいです。筋注ですが。(2)についてはそのまんまです。はい。で、自己血貯血ってことは赤血球が必要になる訳で、EPO(エリスロポイエチン)を投与して赤血球数を増やそうと。

(4)白血球減少症治療薬について。まず、顆粒球コロニー刺激因子としては、フィルグラスチム、レノグラスチム、ナルトグラスチムがあり、全部静注 or 筋注です。グラスチムがつけば、G-CSF製剤。ミリモスチムはG-CSFではなくM-CSF製剤です。マクロファージに作用して、そこからG-CSFを産生させると。適用については問題文の通りでいいです。

解: (2)(3)**3.血液凝固関連薬について適切な記述はどれか。**

- (1)アスピリンは、血小板シクロオキシゲナーゼを非可逆的にアセチル化して阻害する。
 (2)塩酸チクロピジン血小板でのトロンボキサンA2生成を阻害して血小板凝集阻害作用を示す。
 (3)シロスタゾールは血小板ホスホジエステラーゼを阻害して、cAMP濃度を高め、血小板の凝集・顆粒放出を抑制する。
 (4)ペラプロストナトリウムは血小板アデニルサンシクラーゼを活性化し、cAMPの上昇を介して、抗血小板作用を現す。

血小板関連でまとめてみます。凝固阻害には

1. TXA2合成を阻害
2. cAMPを活性化
3. セロトニン拮抗

この3つのどれかの戦略で行けばいいわけです。

1. これが一番どメジャーなのは、やはりCOXインヒビター、アスピリンですね。門脈で、まだ肝臓に分解されていないうちに、血小板のCOXを不可逆的に不活性化し、血小板がTXA2を合成できなくなるわけです。他に1.に当てはまるのは、オザグレルナトリウムで、これはトロンボキサンの合成を阻害します。まあ、特記は他にはしません。平藤先生のプリントでもみて、へー、とでも思っていてください。

2. これは、PGI2誘導体のペラプロストナトリウム、あとPGE1誘導体やPGE1製剤のリマプロストアルファデクスやアルプロスタジルがあります。他にも塩酸チクロピジンやシロスタゾールとかもありますが、僕は名前を覚えきる自信はありません。

3. これは塩酸サルボグレラートを抑えておきたいのかなという感じです。5HT2A受容体を抑制しGqを抑制する訳です。こちら辺は平藤先生プリント4ページの図を参照しておいてください。よくまとまっています。

薬の名前が覚えづらいですがねえ。試験に通るためだけなら、1.がオザグレルナトリウム+アスピリン、3.が塩酸サルボグレラートってことを抑えておいて残りは2.って考えておけばいいでしょうかね。邪道ですが。

解: (1)(3)(4)**4.血液凝固関連薬について適切な記述はどれか。**

- (1)アルガトロバンは、アンチトロンビンIII非依存性にトロンビンを可逆的に阻害する。
 (2)ワルファリンカリウムの効果は、外因系血液凝固能を測定するプロトロンビン時間により評価される。
 (3)ナサルプラゼはフィブリンに体する親和性がないので、循環血液中で失活されやすく、出血傾向も起こしやすい。
 (4)ウロキナーゼは、フィブリンに対する親和性が高く、血栓中でプラスミンを生成して線溶作用を示す。

さて、アルガトロバン。これは合成アルギニン誘導体で、抗トロンビン薬です。で、確かにアンチトロンビンIII非依存性です。ちなみにアンチトロンビンIII依存性というヘパリンですね。これはATIIIによる各種セリンプロテアーゼ(トロンビン、Xa, IXa, Xla, VIIa因子、プラスミン)の不活化作用を促進します。しかも可逆性とメモしてありました。

で、ワルファリンカリウムの効果測定はたしかに、プロトロンビン時間で評価されます。プロトロンビン時間は第VII因子、第V因子、第X因子、プロトロンビン、フィブリノーゲンなどが低下している場合に延長します。

ちなみになぜプロトロンビン時間で評価するかと言うと、感受性は個体差が大きく同一人でも変化するからです。はい。

ナサルプラゼとウロキナーゼ、これはウロキナーゼの方はフィブリン親和性が低く、フィブリノーゲンまでも分解してしまいます。一方、ナサルプラゼの方はフィブリン親和性が高いと。早くも竜頭蛇尾って感じですが。まあ気にしません。

解: (1)(2)

5.正しい組み合わせはどれか

- (1)モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)ーサフラジン、ミアンセリン、フェネルジン
- (2)三環系抗うつ薬(TCA)ーデシプラミン、ミルナシプラン、クロミプラミン
- (3)セロトニン・ドパミン拮抗薬ーリスペリドン、オランザピン、ドンペリドン
- (4)選択的 5-HT 再取り込み阻害薬(SSRI)ーフルボキサミン、パロキセチン、フルオキセチン

さて、今年も出てきました。薬の名前シリーズ。この手の問題は嫌いです。対策の書きようないから。

「事実は事実として受け入れるしかないのです」としか書けません。これほど対策やっていて無力感に苛まされるのも久しぶりです。(事実は事実として、というのは解剖以来)

(1)MAOIとしては語尾に zine がつくもの二つ(フェネルジン、サフラジン)と、モクロベミド。ミアンセリンは四環系の抗うつ薬です。語呂合わせ考えたいんだけどあまりいいのが思いつきません。「ジン二本も飲めば(フェネルジン、サフラジン)、肌も黒(モクロベミド)くなる。」とかかなあ。僕と飲んだことあることある人くらいしか分からんかもしれません。この語呂合わせ。

(2)TCA という、プラミン三つと、アミトリプチリン。ミルナシプランは SNRI です。語呂合わせ考えることを放棄します。だってこんなの俺将来使う気しないもん。抗生剤ならともかく。

(3)セロトニン・ドパミン拮抗薬ってのは要は非定型の抗精神病薬です。定型はドパミン遮断ですが、で、ドンペリドンは定型です。あと、「非定型はピンピンドン」とでも覚えておいてください。でもこれを試験直前に言うのは反則です、清水君。覚えていたことのほとんどが吹き飛んでしまいました。

(4)SSRI はその通りです。あと、セルトラリンってのもありますが、授業でも言及されてません。

問題にはないですが、SNRI も抑えておきましょう。ミルナシプランとベンラファキシンです。

解: (4)

6.副作用について正しい組み合わせはどれか。

- (1)クロルプロマジンー高プロラクチン血症
- (2)ハロペリドールーパーキンソン症候群
- (3)サートラリンー遅発性ジスキネジア
- (4)パロキセチンー瞳孔調節障害

さて、薬の名前+副作用シリーズ。結局薬の名前見て、それが何だか分かればいいだけなんですけどね。

クロルプロマジン、ハロペリドールともに定型の抗精神病薬。つまり、D2 antagonistic な作用があるわけで、プロラクチンの分泌亢進、パーキンソン症候群ともにありうるわけです。つまり、(1)(2)は○。

他に定型の精神病薬と言うとスルピリド(制吐剤)やドンペリドンもです。

(3)遅発性ジスキネジアってのはどりあえす D2 ブロック作用のある薬を長期投与すれば多かれ少なかれ出てくるものですが、問題は、サートラリンが何か、ってことですね。授業ノート、プロメディカ、New 薬理三つ調べて出てきてません。取り敢えず解答からは×なんだろうが。今出先なので、帰ったらカッツングでも調べてみます。

(4)瞳孔調節障害、これも D2 ブロック系で出てもおかしくないですが、問題はパロキセチンが何か、ってことです。

解: (1)(2)

7.イミプラミンについて正しい記述はどれか。

- (1)セロトニン再取り込みを選択的に阻害する。
- (2)全般性不安障害にも有効である
- (3)他の抗うつ薬に比べ自律神経系におよぼす副作用が少ない。
- (4)デシプラミンは活性代謝産物である。

はい。プラミンがついた時点で、三環系です。

TCA はセロトニン再取り込みを阻害しますが、選択的ではないです。そのために多くの副作用をうんでしまう訳で。

抗不安作用については SSRI, SNRI とかの方の話で、TCA というある意味「古典的」な薬にはそこまでの便利な機能はないです。で、選択性が低いために、自律神経系に及ぼす副作用は大きくなります。

問題文の通りデシプラミンはイミプラミンの活性代謝産物で、これは2級アミンとなり、NE 再取り込み阻害が強くなります。

解: (4)

8.正しい記述はどれか

- (1)クロザピンは選択的ドパミン D2 受容体遮断薬である。
 (2)クロルプロマジンにより顆粒球減少等の血液障害が生じる。
 (3)炭酸リチウムは PI 代謝回転を促進する。
 (4)ハロペリドールは陽性症状を改善する。

(1)クロザピン。これは「ピンピンドン」の一つで、つまり非定型。SDA と呼ばれる通り、セロトニン、ドパミンともに遮断します。
 (2)クロルプロマジンは定型で、副作用としては骨髄抑制というよりも、口渇とかの方ですね。クロザピンは骨髄抑制がありますが。なんか知識の羅列になってきました。
 (3)炭酸リチウムは抗そう剤で、PI 代謝回転を抑制します。が、あまりよくわかっていません。ただ、リチウムは血中濃度に気をつけないと中毒を起こしうってことは覚えておいていいと思います。将来的にもあまり使わないでしょうが、まあ、訳の分からん薬の名前を覚えるよりは役に立ちそうな気がします。が、まあ、僕もまだ学生なんでわかりません。うん。偉そうですね。
 (4)ハロペリドールは陽性症状を改善するっていうか陽性症状しか改善しません。定型です。

解: (4)

9.次の消化性潰瘍治療薬とその作用機序の組み合わせで正しいものはどれか。

- (1)Famotidine- 抗ガストリン作用
 (2)Sucralfate- 抗ペプシン作用
 (3)Enprostil- プロスタグランジン製剤として防御因子強化
 (4)Omeprazole- H2 受容体ブロック

さて、消化性潰瘍治療薬。またもや薬の名前シリーズですが、これは覚えて損はないと思うんで。

消化性潰瘍を治療薬の Strategy としては

- 1.胃液を出さなくする
- 2.胃酸を出さなくする
- 3.胃液を緩和する
- 4.胃粘膜を保護。防御因子を増強

ってところすな。

1.としては、ガストリンをブロックするか、ヒスタミンをブロックするか、ムスカリンをブロックするか。

ガストリンブロッカーとしてはセクレチンを覚えればいいです。静脈注射です。

ヒスタミンブロッカーはとりあえず語尾に tidine ってつけばヒスタミンブロッカーになります。H2 ブロッカー。

Famotidine, Cimetidine, あと、Lafutidine は胃粘膜保護作用があるってのを覚えておくと幸せになれるかもしれません。ちなみにそれを書いている僕はそこまで幸せではないので、一応念のため。

ムスカリンブロッカー。これは M1 受容体を選択的に阻害。ピレンゼピン抑えておけばいいんじゃないですかね。

2.としては PPI(プロトンポンプ阻害剤)を覚えておいてください。razole(ラゾール)ってつけば大抵はプロトンポンプ阻害剤です。保険適用期間が短く、十二指腸潰瘍では6週間、胃潰瘍、逆流性食道炎では8週間です。覚え方。十二指腸を二で割れば6週間。まあ、これ使わんでも覚えれるとは思いますが、一応書いておきます。

副作用としてガストリンが上がってしまいます。まあ、薬投与しているうちはいいんですが、薬を投与できなくなるとリバウンドの原因となります。これを防ぐ方法

- ・Weekend therapy
 - ・ピレンゼピン、PG 製剤でガストリンを抑える
 - ・ラベプラゾールはガストリンが上がらない
- 一応、過去問で出題されていたので書いておきます。

3.としては、制酸剤か抗ペプシン薬ってところすな。

抗ペプシン薬は Sucralfate(テレビでいうサクロン)を抑えておけば十分ですね。

制酸剤としては重曹とかですが、授業でそこまでウェイトをおいてなかった気がします。

4.プロスタグランジン製剤を挙げておけばいいでしょう。Misoprostol Enprostil ってところで、名前は問わないと服部先生はおっしゃってましたが、ばっちり問われてます。まあいいです。この問題、ridine, razole, サクロンだけ抑えておけば解ける問題だったので。

解: (2)(3)

10.プロトンポンプ阻害薬(PPI)に関して正しい記載はどれか。

- (1)壁細胞の H⁺-K⁺ATPase を特異的に阻害する。
- (2)二重盲検試験では有意に H₂ ブロッカーより治癒率が高い。
- (3)保険適応上期限あり十二指腸潰瘍では6週間しか投与できない。
- (4)副作用として血中ガストリン上昇があるが pirenzepine 投与で軽減する。

特に言うことないです。(3)(4)は前の問題で言ってしまったし。

(1)も授業で言ったことそのまんまだし、(2)はどこに書いてあるか知りませんが、毎年のように同じ問題が出ていて○になっているので。

解: 全部

11.セフェム系抗生剤の各世代の抗菌性に関し、正しい記載はどれか。

- (1)第一世代は弱毒性の陰性桿菌に対し抗菌力が弱い。
- (2)第二世代は第一世代よりグラム陽性菌にも広いスペクトルを示す。
- (3)第三世代は、前世代より、バクテロイデス・フリジリス群に対する活性は低い。
- (4)第四世代は、抗菌スペクトルの点では第三世代と変わらない。

さて、セフェム系。スペクトルについてですが、まず第一世代はグラム陽性菌がメインです。

陰性菌に対してはそれほど有効ではないです。で、第二世代は、陰性菌に対して多少有効になってきてます。その分だけ陽性に対しては有効性が落ちます。第三世代は前世代よりもバクテロイデス・フリジリス群より低いです。その代わりにβラクタマーゼ産生菌(ヘモフィルス属やナイセリア)には強いですがね。ついでに言うとも BBB を突破できるようになってます。

第四世代はスペクトルは第三世代とは変わりませんが、βラクタマーゼ耐性がさらに強くなっているのが特徴です。ただ、まあ、副作用云々であまり目のを見てないはずですよ。

解: (1)(3)(4)

12.テトラサイクリン剤は特殊な感染症で第一選択剤として使用されるが、それは次のうちどれか？

- (1)マイコプラズマ肺炎
- (2)ウイルス病
- (3)ツツガムシ病
- (4)野兔病

さて、次はテトラサイクリン。こんな細かい問題出すな、って感じですが、まあ、グループ学習のレジュメに書いてあったのじゃないかな。テトラサイクリンを調べたグループを恨めしく思いつつ、解いていきます。記憶力のいい人はさておき、最近は記憶力の衰えを感じるので、出来るかぎり覚えることを少なくしてみます。

テトラサイクリンは作用点はリボソーム 30S です。これが何を意味するかと言うと、細胞壁のない病原体に効くってことです。細胞壁のないものと言えば、リケッチア、マイコプラズマです。

あと人獣共通感染症(パズツレラ、野兔病、炭疽、ペスト、etc)を疑った場合、エンピリック(経験的)に用いることがある ということです。ウイルス病ってのが人獣共通感染症であると分かればいいんですがねえ。これを2番に持ってくるのが服部先生の嫌らしいところですね。

解: 全部

13. H. pylori 除菌に関して正しい記載はどれか。

- (1)除菌期間は一般に一か月である。
- (2)PPI は常用量より2-3倍高用量を与える
- (3)抗生物質として ampicillin(ABPC)と erythromycin(EM)を用いる。
- (4)副作用として下痢の報告が多いが、整腸剤併用で多くは併用できる。

グループ学習でやったかな、と思いつつ、服部先生の授業準拠で解いてみます。

ピロリ菌の除菌期間は一般に二週間です。ネットで見てみると一週間と言っているクリニックもありましたが、教科書類は二週間と書いているものが多いです。恐らくコンプライアンスの問題なんでしょうね。

PPI を常用量の二倍量とか与えるって、感覚的にヤバい気がします。授業でも PPI は通常投与量でした。

で、抗生物質としては、アモキシシリンとクラリスロマイシン、メロニダゾールを用います。

で、副作用で下痢、云々は授業プリントにはないですが過去問等でさざん草既出なので、服部先生は当然のように出題してきます。

解: (4)

14.ニューキノロン剤に関して正しい記載はどれか？

- (1)旧キノロン剤に比較して、グラム陽性球菌のみならずグラム陰性桿菌にまで抗菌スペクトルが広がった。
- (2)DNA gyrase に作用し、その活性を阻害する核酸合成阻害剤である。
- (3)吸収性に難点があるが、吸収に及ぼす食事の影響はほとんどない。
- (4)組織内移行では肺が最も高く、次いで肝・腎の順である

旧キノロンはグラム陰性桿菌(除.緑膿菌)に有効でした。でニューになるとグラム陽性球菌にまでスペクトルが広がった訳です。作用点としては DNA gyrase です。で、吸収性に難点があるかどうかは知りませんが、食事の影響はあまりききません。(4)の話もきいたことないです。

解: (2)(3)

15.Isoniazid(INH)に関して正しい記載はどれか。

- (1)結核菌の RNA polymerase の β サブユニットと結合して、鋳型 DNA 上で起こる RNA 合成の開始を妨げる
- (2)腸管からの吸収は良いが、脳脊髄液への移行は悪い。
- (3)肝でアセチル化されるが、日本人の多くは slow acetylator である。
- (4)副作用としての末梢神経障害の予防・改善には pyridoxine がよい。

さて、抗結核薬。INH とリファンピジン(RFP)が二大巨頭ですが、作用機序としては INH は結核菌に特有なニコール酸の合成阻害、RFP が RNA ポリメラーゼ阻害です。経口からの吸収は良好で、かつ組織移行性もばっちりということです。

INH の代謝は日本人は実は slow acetylator が少ないです。10%くらい。アルコール代謝とは逆ですね。

(4)についてはその通りで他にコメントしようがないです。

解: (4)のみ。

16.Flucytosine に関して正しい記載はどれか。

- (1)Cytosinepermease により真菌細胞内に取り込まれ、細胞内の cytosine deaminase により 5-FU に転換され、RNA に取り込まれて作用する。
- (2)副作用として稀にある骨髄抑制による白血球・血小板減少は、5-FU への変換が起こってしまった結果であると考えられている。
- (3)経口投与では腸管からの吸収は悪く、静脈内投与により半減期は24時間と長い。
- (4)脳脊髄液への移行は、血中濃度の約 1/40 と低い。

次にフルシトシンですが、シトシン透過酵素により細胞内に取り込まれて、シトシンデアミナーゼにより 5-FU に変換され、さらに UMP ピロホスホリラーゼにより 5-フルオロウリジン酸になって RNA に取り込まれます。

副作用として骨髄抑制が起こりますが、これは腸管微生物により 5-FU への変換が起こってしまうためと考えられてます。で、経口投与での吸収は良好です。中枢への移行ですが、副作用にある悪心、嘔吐を考えると移行はそこまで悪くないんじゃないか、と思います。

解: (1)(2)

17.抗ウイルス薬と適応疾患との組み合わせで正しいものはどれか？

- (1)Aciclovir- CMV 感染症
- (2)Ganciclovir- 帯状疱疹
- (3)Saquinavir- B 型慢性肝炎
- (4)Oseltamivir- B 型インフルエンザ

さて、抗ウイルス薬の適応ですが、

アシクロビルは HSV, VSV. ガンシクロビルは CMV で骨髄抑制あり。ビダラビンは軟膏で帯状疱疹に用います。

一応これだけの知識で、(4)のみってのは分かるんですが、まあ色々うだうだと書いてみます。

HBV の治療薬と言えば、Lamivudine ですな。HIV 治療薬にも用いられますが、

で、最後、インフルエンザ治療薬。

A 型のみ効くアマンタジン、A,B ともに効くザミナビル(吸入)、オセルタミビル(経口)を抑えておけば十分でしょうね。

解: (4)

18.以下の記載で正しいのはどれか？

- (1)甲状腺ホルモン受容体は転写調節因子である。
 (2)甲状腺機能低下症では T3 より生物学的半減期が長い T4 が多用される。
 (3)橋本病は甲状腺機能が亢進する自己免疫疾患であり、男性より女性に多い。
 (4)クレチン症は甲状腺機能が低下する自己免疫疾患である。

さて、甲状腺。内分泌学でお腹一杯やったので、あまり書きません。まあ、甲状腺の試験対策は僕がやっていたので、そちらもご覧下さい。

- (1)その通りです。RXR と共役してました。
 (2)これまたその通り。まあ、T4 の方が扱いやすいんでしょうね。
 (3)これは逆に甲状腺機能が低下します。ちなみに甲状腺機能が亢進してしまう自己免疫疾患と言うと、バセドウ病ですね。TSH 受容体にはまり込んでしまう抗体が出来てしまうために生じます。
 (4)クレチン症は甲状腺機能が低下します。自己免疫疾患の場合もあります。ただ、自己免疫疾患と言い切っているために×ですね。選択肢的にも。
 (クレチン症は基本的に新生児に生じている甲状腺機能低下症って捉え方で間違えていないと思います。)

解: (1)(2)

19.以下の記載で正しいのはどれか

- (1)甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体は G 蛋白(Gi)とカップルしており、cAMP がセカンドメッセンジャーである。
 (2)抗甲状腺薬のメチマゾールとプロピルチオウラシルの作用点は甲状腺濾胞細胞におけるヨウ素の取り込み阻害である。
 (3)抗甲状腺薬は稀に突発的なリンパ球の減少を惹起する副作用を有する。
 (4)バセドー氏病では甲状腺刺激ホルモン(TSH)の血中レベルが低下している。

- (1)TSH 受容体はとりあえず AC を活性化させるので、Gi とカップルというのは考えづらいです。Gs あたりじゃないでしょうかね。
 (2)抗甲状腺薬について。メチマゾールもプロピルチオウラシルにしても、作用点は甲状腺のペルオキシダーゼで、チログロブリンのヨウ素化を阻害します。副作用としては顆粒球減少です。(分かっている人がほとんどだとは思いますが、確認まで。白血球は顆粒球とリンパ球に大別される、ってこと。)ヨウ素取り込み阻害剤としてチオシアネートがありますが、これは無顆粒球症など毒性が強く、治療には用いられてないです。
 あと、滝川先生になってからは問題になっていないのですが、向きヨウ素を大量に投与し、チロキシンの合成を阻害すると言う Strategy もあるらしいです。あとは、放射性のヨードを投与し、甲状腺を破壊する、というものもあります。(ここら辺は玉木先生が腫瘍の授業でおっしゃってましたが…)
 (3)そういうわけで、これは減少するのはリンパ球ではなく顆粒球です。
 (4)これはその通りです。T4/T3 でネガティブフィードバックがあるので、で、TSHは低いのですが、TSHレセプターに結合する自己抗体のせいで、チロキシン分泌亢進、というわけです。

解: (4)

20.血圧調節びに高血圧治療薬について正しい記載はどれか？

- (1)レニンジペプチダーゼであり、アンジオテンシンの産生を促進すると同時にブラジキニンの代謝を抑制する。
 (2)ロサルタンはアンジオテンシン変換酵素を阻害し、アンジオテンシン II の産生を抑制する。
 (3)エナラプリルはアンジオテンシン受容体(AT2)に拮抗的に作用する。
 (4)クロニジンは延髄腹外側部の $\alpha 2$ 受容体を刺激し、降圧効果を発現する。

さて、一応高血圧治療薬についてまとめてみます。

血圧に干渉するためには

- ・交感神経系に干渉する
- ・レニンアンジオテンシン系(以下 RA 系)に干渉する
- ・体液量に干渉する
- ・カルシウム拮抗

この四つが考えられます。

最初に交感神経に関してはご存知の通りどのレセプターに関与するかでかわります。

α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 血圧の側から言うと $\alpha 1$ は血管収縮、 $\beta 1$ は心臓 $\beta 2$ は弛緩。 β ブロッカーはどちらの作用を持っているかでかわります。

効果器で効くのは $\alpha 1$ ブロッカーです。血管収縮を阻害するので、一方で中枢レベル(延髄孤束核)で NE 分泌を抑える薬というのもあるわけで、これが $\alpha 2$ agonist(アゴニストであることに注意。)

これらは末梢抵抗を下げる訳です。また $\beta 1$ ブロッカーを投与すると、心臓の収縮期圧を下げる働きが期待できます。さらに、 $\beta 1$ ブロックによりレニン分泌抑制も期待できます。

$\alpha 1$ ブロッカーとしてはプラゾジン、 $\alpha 2$ アゴニストとしてはクロニジン。 β ブロッカーとしてはプロプラノロール(non selective)、アテノロール($\beta 1$ selective)あたりを抑えておけばいいんじゃないでしょうかね。

RA 系では、前述の通り $\beta 1$ を介してレニン分泌を抑えるという考え方もできますが、メジャーな作用点は二つ。

その前にもう一度 R-A 系についてまとめておきましょうか。

アンジオテンシノーゲン→アンジオテンシンⅠ→アンジオテンシンⅡ

アンジオテンシンⅠを作る酵素っていうかアンジオテンシノーゲンを切ってアンジオテンシンⅠにする酵素がレニン。

アンジオテンシンⅠの N 末のアミノ酸二つを切ってアンジオテンシンⅡにする酵素が ACE(angiotensin converting enzyme)。

で、アンジオテンシンⅡはアンジオテンシン受容体と結合して短期的には AT-1 受容体を介して速やかに血圧を高めます。大体20分程度のオーダー。またアンジオテンシンⅡはアルドステロンの分泌を促し、塩類の再吸収を促します。こんな大雑把な書き方すると激怒するような生理学の教授とかいます。が、まあ、ここでは勘弁してください。

さらに長期的な機構として、心血管系のリモデリングを行います。要は心肥大とかね。

で、この系に干渉する作用点としては ACE を阻害するか、AT-1 をブロックするか。

ACE 阻害を行うのもでメジャーなのはカプトプリル。統合薬理でおなじみですね。まあ、プリルがつくと、ACE inhibitor って認識でそこまで外してないと思います、。

AT-1 受容体をブロックするのはロサルタン。ちなみにロサルタン、カプトプリルって名前は覚えるんですが、結構どっちがどっちだか混乱してしまいます。(俺だけ?)

ので、一応こじつけます。ロサルタン。このタンって無理すれば”体”っぽく聞こえませんか。ロサルタン・受容体。韻を踏む訳で。いや、無理がありますねえ。でも僕はこれで覚えたくて。

次に体液量ですが、これは利尿薬ってところですね。

第一選択はチアジド系。なぜか。安いから。まあ、僕みたいなもんですね。

カルシウム拮抗薬は抗不整脈で用いられるベラパミルよりもむしろ降圧を期待するならニフェジピンを用いた方がいい、ってことくらいですかね。

で問題を解いてみます。(1)。これはレニンを ACE に変えればよいと思います。で、ブラジキニンの方ですが、これも実はあってます。で、実はブラジキニンってのは発痛物質であることに加えて、血圧を下げます。血圧を下げる物質を分解阻害する訳で、つまり二重の降圧作用がある訳です。一粒で二度おいしい訳です。

(2)(3)これは薬の名前が逆です。AT2 なのかは自信ないですが。(4)は合ってます。

解: (4)

21. 高血圧治療薬について正しい記載はどれか。

- (1)利尿薬のなかではループ利尿薬フロセミドが常用される。
- (2)カルシウム拮抗薬のなかではジヒドロピリジン系のベラパミルが用いられる
- (3) α 1 受容体遮断薬プラゾシンは中枢性に交感神経活動を抑制する
- (4) β 受容体遮断薬プロプラノロールはレニン遊離を抑制する。

(1)利尿薬の第一選択はチアジド系。安いから。安いから第一選択ってのが身につまされます。そりゃねえ、この対策は印刷費も浮かせられるよ、でもね…(以下愚痴につき割愛)。

(2)ベラパミルよりもむしろニフェジピン。

(3)中枢性に抑制してくるのは α 2 アゴニストのクロニジン。 α 1 受容体ブロッカーのプラゾシンは末梢性の NE 分泌を抑制します。

(4)これはその通り。 β 1 ブロック作用によります。

解: (4)

22. 次の炎症に関する記載のなかで正しいものはどれか。

- (1)感染症の際に見られる発熱反応は、細菌やウイルスの構成成分が直接能の発熱中枢を刺激するために起こる。
- (2)ブラジキニンを皮内注射すると痛みが生じるが、PG 類(PGI₂/E₂)注射では痛みは起こらない
- (3)一連の炎症反応において PG 類は主として血管拡張反応に関与する。
- (4)プロスタグランジン類生合成の第一段階はホスホリパーゼ C によるリン脂質からのアラキドン酸の切り出しである。

(1)発熱はサイトカインにより視床下部で COX2 誘導され、PGE₂ が合成され、これが体温のセットポイントを変更させて生じます。

(2)侵害受容器を直接刺激する物質を発痛物質といい、これは今の所確定しているものとしてはブラジキニン、ヒスタミンがあります。一方で、侵害受容器の閾を下げるのが感作物質で、これは PGE やロイコトリエン、Substance P があります。なので、別にこの選択肢は○ってことになってます。以下僕のぼやきなので時間ない人は飛ばしてください。

ただしこの問題、実は俺、結構迷ってました。何故か。もしも発痛を起こさない程度のブラジキニンが体内にあったとして、PGE₂ により感作されたと考えてみると、PG 類注射で痛みは起こりうる訳で。

まあ出題者の意図としては最初言った通りなんでしょうね。

(3)その通り。他に血管拡張反応に関与するものとしてヒスタミン、セロトニン、サブスタンス P、一酸化窒素が挙げます。

(4)ホスホリパーゼ A です。

解: (2)(3)

23. 次の抗炎症薬に関する記載のなかで誤りはどれか。

- (1) すべての NSAIDS による COX 阻害は可逆的である
- (2) 多くの NSAIDS は COX-1 のみを阻害し、COX-2 には影響を与えない
- (3) アスピリンは、COX 分子をピリン化する。
- (4) NSAIDS を投与すると、ロイコトリエン類の合成も抑制される。

さて、三輪先生の「誤り」問題。吉岡先生の場合誤りにアンダーラインを引いてくれているのですが、三輪先生の場合引いていないので微妙に注意が必要になるかもしれません。

「誤り」はアンダーライン引いてるだろうと思ってしまうから。まあ、選択肢的に大丈夫でしょうが。

- (1) イブプロフェンやインドメタシン等、可逆的阻害を行う物質も多いですが、アスピリンは非可逆的です。
- (2) 多くの NSAIDS は COX 非選択的に阻害します。セレコキシブ、ロフェコキシブなどの選択的 COX-2 阻害薬もあります。語尾はコキシブです。
- (3) アスピリンは COX 分子をアセチル化します。
- (4) NSAIDS はアラキドン酸→プロスタグランジン H2 の反応を起こすシクロオキシゲナーゼを阻害します。アラキドン酸からロイコトリエンを合成する5-リポキシゲナーゼは阻害しませんので注意。

解: 全部

24. 次の抗炎症薬に関する記載のなかで正しいものはどれか。

- (1) NSAIDS に属するすべての薬物は、抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用を有する。
- (2) NSAIDS は心筋梗塞や脳梗塞患者に使用するのは禁忌である。
- (3) NSAIDS の重要な副作用として胃潰瘍がある。
- (4) NSAIDS は流産の予防に用いられることがある。

さて、NSAIDS の適用・副作用を見えます。

適用としては、まず、抗炎症、鎮痛、解熱。これはすべての NSAIDS にあります。

あとは心筋梗塞、脳梗塞の予防、流産予防、動脈管開閉、Barter 症候群(腎における PG 類過剰産生による高レニン・アルドステロン血症)への治療などがあります。

副作用としては、胃腸障害、血小板機能抑制、陣痛抑制、腎障害、過敏症、不耐性などがあります。羅列でゴメンナサイ。

詳しく知りたい人は三輪先生のプリントを読んで下さい。

解: (1)(3)(4)

25. 次の痛風に関する記載のなかで誤りはどれか。

- (1) 痛風とはピリミジン体の最終代謝物である尿酸が関節組織に沈着する代謝疾患である。
- (2) 痛風の急性発作に用いられる薬物はコルヒチンであり、これはチュープリンと呼ばれる細胞内タンパク質に結合して、白血球の遊走を
- (3) 高尿酸血症をコントロールする薬物としてアプリノールがある。本薬物はキサンチンオキシダーゼの阻害薬であり、長期間使用すると前駆体であるヒポキサンチンやグアニンが蓄積して同じ痛風様症状を来す。
- (4) 別の抗尿酸血症コントロール薬としてプロベネシドがある。本薬物は腎系球体における尿酸のろ過を促進することにより作用を発揮する。

さて、痛風についてまとめてみます。これはプリン代謝産物の尿酸が高値を取り続けると、尿酸塩結晶が関節組織に蓄積し、そこに好中球の浸潤とそれに伴う炎症がおきます。これが痛風です。まあ、高尿酸血症を放置すると何がまずいかというと、痛風に加えて、尿酸結晶が腎臓に蓄積してしまい、結局腎不全になってしまいます。腎臓がやられるってのは文字通り命取りになりますので、これをどうにかしようというわけです。治療薬としては白血球浸潤を抑制するコルヒチン(痛風にのみ有効、チュープリン合成阻害、投与は一週間以内)、尿酸産生阻害を行うアロプリノール(キサンチンオキシダーゼ阻害、キサンチン、グアニン増加も水溶性なので問題なし)、尿酸の排出を促進するプロベネシド(尿酸の再取り込みを競争的に阻害)があります。そんなところで。

解: (1)(3)(4)

26. 高脂血症に関する記載の中で正しいものはどれか？

- (1) コレステロールを最も高濃度を含むリポタンパク LDL であり、トリグリセリドを最も高濃度を含むリポタンパク質はキロミクロンである。
 (2) リポ蛋白質は、アポ蛋白質と脂質から構成されている。辺縁部には親水性のアポ蛋白質とリン脂質が存在し、中心部には疎水性の遊離型コレステロールやトリグリセリドが存在している。
 (3) LDL 受容体は肝細胞のみならず、副腎皮質や性腺などの末梢組織にも存在する。
 (4) HDL のコレステロール含有量は低い。LDL や IDL からコレステロールを受け取ることができる。このため HDL は善玉リポタンパク質と呼ばれる。

(1) その通り。定義なんではないか。と言いたいです。とりあえず細胞生物の復習をかねて。

まず外来の脂質ですが、キロミクロンとなり血中を移動します。このキロミクロンは成分の 99% がトリアシルグリセロール(つまりは中性脂肪)なので、比重は一番軽いです。

で、こいつのトリアシルグリセロールはリポタンパクリパーゼである程度分解され、脂肪酸は生体の燃料や、内因的に合成される脂質の前駆体として使用されます。で、このときの残りはキロミクロンレムナントと呼ばれ、多少コレステロールの割合は増えます。

で、次に内因性脂質の輸送ですが、Apo B100 system と Apo A1 System があります。前者はまず、トリアシルグリセロールは VLDL の形で肝臓から分泌され、遊離脂肪酸を骨格筋、脂肪組織に供給し、IDL, LDL となっていきます。

後者は HDL がからみ、HDL3 がフリーのコレステロールを組織から受け取り、HDL2 となっていきます。この HDL2 は LDL, VLDL, IDL などとトリアシルグリセロール、コレステロールのやり取りをしますが、まあ、いいでしょう。

で、ここまで書いても解は出てません。コレステロールを最も多く含むリポタンパクですが、これは LDL です。はい。三輪先生プリントを参照してください。(こう書くならぐだぐだと書く必要がなかったような気がします。鬱。)

(2) さっくり解きます。周辺部にはアポ蛋白質、リン脂質遊離コレステロールがあり、中心部には疎水性のトリグリセリド、コレステリルエステルがあります。以上。

(3) その通りですね。まあ、コレステロールはステロイドホルモンの原料になるので、ステロイドホルモンを合成する副腎や性腺に LDL 受容体あっても何の不思議もない気がします。

(4) さらにその通り。HDL はリン脂質およびアポ蛋白が融合して生じるわけでコレステロール濃度は低いのでコレステロールを受け入れる余地はあるわけです。

解: (1)(3)(4)

27. 抗高脂血症薬に関する記載の中で正しいものはどれか。

- (1) 動脈硬化症の発症機序として LDL が血管内皮下に入り込み、これが酸化されて生じる酸化 LDL が重要である。抗高脂血症薬であるニコチン酸の作用機序は LDL の酸化を抑制することである。
 (2) 抗高脂血症薬であるスタチン類は HMG-CoA 還元酵素の阻害薬である。翻訳物の作用機構として、本酵素阻害による肝細胞内のコレステロール含量の低下と、それに続く LDL 受容体の発現増加(upregulation)が重要である。
 (3) フィブラート系薬剤は PPAR α と呼ばれる核内受容体に結合して、肝細胞における脂肪酸代謝を活性化することにより、トリグリセリド産生および VLDL 産生を抑制する。
 (4) 抗高脂血症薬である陰イオン交換樹脂は、腸管内で胆汁酸(コレステロール代謝物)を吸着してコレステロールの排泄を促進する。この時、肝細胞における LDL 受容体の発現増加は起こらない。

さて、抗高脂血症薬についてです。さっくりまとめてみます。

高脂血症だと何が悪いかというと、まあ、ざっくり行ってしまうと酸化 LDL が粥状動脈硬化を起こすから、といえます。つまり、血中 LDL を下げるか、(つまりコレステロール・トリグリセリド)

薬としては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フィブラート系、ニコチン酸、プロブコール、陰イオン交換樹脂の五種類が上がります。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬。そもそもコレステロールは食事由来のものよりも内因性にアセチル CoA から合成されるものの方が多いです。で、ここでの律速酵素が HMG-CoA 還元酵素。ここを阻害すればコレステロールの合成が減ります。さらに言うと、ここで合成されるコレステロール自体は LDL 受容体の転写抑制をしているわけで、HMG-CoA の還元を阻害することで、LDL 受容体の発現が増加し、血中 LDL レベルを下げます。

次にフィブラート系ですが、これは書いてある通りで、トリグリセリドの現象による VLDL の現象と、肝臓における HDL の産生増加による VLDL の減少が狙えるわけでこれは結局は LDL の減少です。まあ、コレステロール自体は減らしてないですが。

次にニコチン酸。これはトリグリセリドもコレステロールも両方低下させます。

トリグリセリドは脂肪組織でのトリグリセリド分解を抑え、これが肝臓への遊離脂肪酸の供給を下げ、それが巡り巡って VLDL の合成を抑えます。また、末梢組織でのトリグリセリドの異化を促進させ、これで、VLDL 合成にまわすトリグリセリドを減らし、VLDL を抑えるってのもあります。

コレステロールは肝臓におけるコレステロール合成を抑制しますが、メカニズムはよく分かってません。

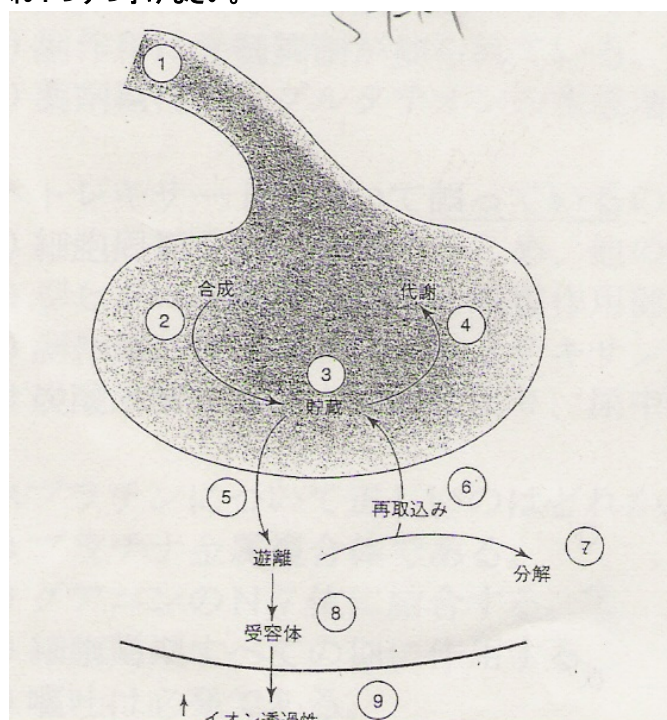
次はプロブコールですが、これは LDL が酸化するのを防ぐのと、詳細不明なコレステロール低下メカニズムがあります。

最後に陰イオン交換樹脂ですがこれは胆汁の腸肝循環をブロックします。つまり胆汁酸の形で腸管に排出されるコレステロールが増え、肝臓におけるコレステロールが減少します。これにより LDL 受容体が増加します。(LDL 受容体はコレステロールにより発現が抑制されているので、コレステロールがなければ発現が増加しますよね)

以上のことをふまえると

解: (2)(3)

28.以下の図はセロトニン作動性神経のシナプスで、薬物がシナプス伝達を変える諸段の概略図である。①～⑨の作用部位に作用する薬物をそれぞれ1つずつ挙げなさい。



- ①シナプス前線維の活動電位
- ②伝達物質の合成
- ③貯蔵
- ④代謝
- ⑤遊離
- ⑥再取り込み
- ⑦分解
- ⑧伝達物質の受容体への結合
- ⑨受動体誘導性のイオン透過性の増加あるいは減少

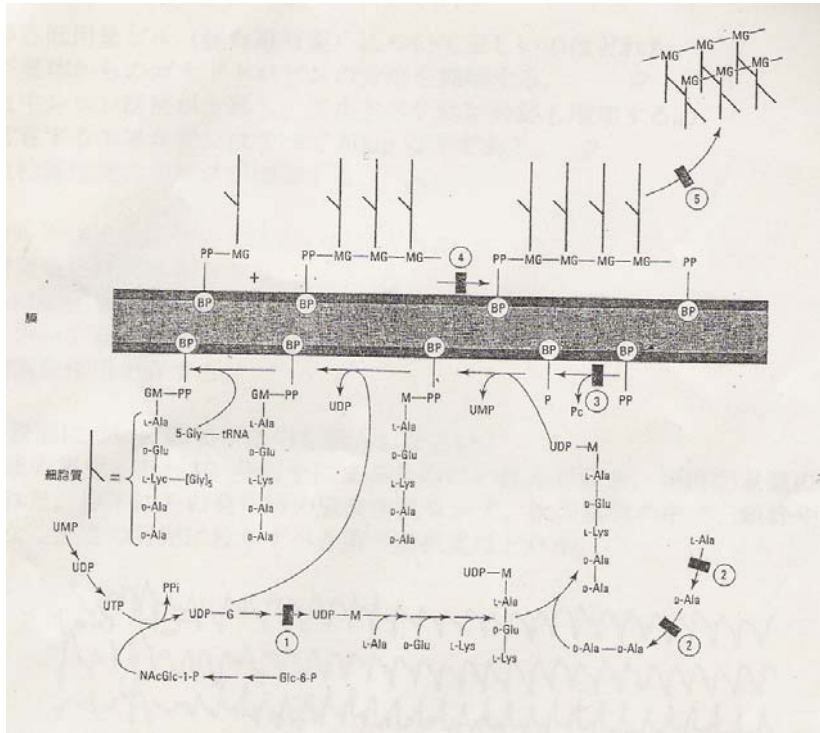
さて、やたら理不尽そうに見えますが、実は授業で軽く触れてます。おいらのノートから引用。手前味噌で済みません。

- 1.インパルスに作用 ex.全身麻酔薬
- 2.合成に作用 p-クロロフェニルアラニン(トリプトファン酸化酵素の阻害薬)
- 3.貯蔵 レセルピン:モノアミンの貯蔵阻害
- 4.代謝を阻害 MAO 阻害薬
- 5.遊離 アンフェタミン:カテコラミンの遊離促進
- 6.再取り込み SSRI のようなセロトニンの選択的再取り込み阻害剤とか、コカインも再取り込みを阻害する。
- 7.分解 ACh 分解を抑制 ネオスチグミン
- 8.受容体 作動薬、拮抗薬
- 9.イオン透過性 イオンチャネル阻害薬(オープナー

で、ここからは試験中粘った方はご存知の通り、固有名詞を答える必要はない、ということなので、好き放題答えてみてください。

- ①全身麻酔薬
- ②トリプトファン酸化酵素阻害薬(薬品名を出すと p-クロロフェニルアラニン)
- ③レセルピン
- ④MAO inhibitor
- ⑤アンフェタミン
- ⑥SSRI or コカイン
- ⑦なし
- ⑧タンダスピロン or プスピロン
- ⑨イオンチャネル阻害薬 でいいと思います。テトラドキシシンとかだす必要はないと思います(というよりも出さない方がいい、ってか合ってる自信ないし。)

29. 以下の図は細胞壁ペプチドグリカンの生合成と5つの抗生物質の作用点を示している。1-5の部位に作用する細胞壁合成阻害薬をそれぞれ1つあげなさい。



さて、抗生物質。吉岡先生出題範囲。

割とどメジャーな図なんですがね、まあ、ノーマークな方も多いかと。

細胞壁をターゲットにすると何がいいかというと、細胞壁は人間は絶対に持っていない、ってことですね。そこがおいしい。

抗癌剤と抗生物質で何が違うかって、抗癌剤は取りあえずヒト由来細胞である、ガン細胞を叩くので、ある程度ヒトの正常細胞も巻き込んでしまわざるを得ないわけです。

で、細胞壁合成に対する抗生物質の作用点は5つと言われてます。

一つ一つまとめるとこんな感じです。

A. フォスホマイシン

Phosphoenol pyruvate 類に類似構造 → この取り込みを阻害
グラミン酸の合成を阻害

B. サイクロセリン

D-アラニンの構造類似体
L-Ala から D-Ala-D-Ala の合成を阻害する

C. バシトラシン

バクトプレノールの脱リン酸化を阻害
バクトプレノール-P-P このはじこの P の脱リン酸か

D. バンコマイシン

MG-MG のグリコシド結合を阻害する事で鎖の延長を阻害する

E. βラクタム(ペニシリン類)

ペプチド結合を阻害
(D-Ala とペプチド末端のグリシン)
最終段階を阻害する

そんなところです。

30.シクロフォスファミドについて正しいのはどれか。

- (1)本剤自体に抗癌作用はない。
- (2)副作用に出血性膀胱炎が知られている。
- (3)副作用に骨髄抑制が知られている。
- (4)薬剤耐性にはグルタチオンの生成増加が関与する。

さて、さっくりと。これは過去問そのまんまですね。

シクロフォスファミドなどのアルキル化剤は DNA 自身のアルキル化=炭化水素の鎖を付加することで DNA 複製を阻害し細胞の増殖は抑制される訳です。シクロフォスファミドはアルキル化剤のプロトタイプです。ついでにアルキル化部位も覚えて置いてください。

グアニンは O6 位、N7 位、アデニンは N1 位、2 位、シトシンは N3 位に結合します。

グアニン(G)、アデニン(A)、シトシン(C)ですが、それぞれアルファベットの何番目かを考えると、グアニンは 7 番目、アデニンは 1 番目、シトシンは 3 番目。これは何位にアルキル化が起こるかと一致します。一応覚え方かな。

この薬剤自体には抗癌作用はなく、腫瘍細胞の中で p450 により代謝されて細胞毒性を発現します。

次に副作用について。

これは骨髄抑制と、出血性膀胱炎があります。これはシクロフォスファミドに特徴的で、代謝物が膀胱粘膜に接触することで起こります。

予防には十分な補液(尿量の確保)+メスナ(接触を抑制する薬)の投与を用います。薬剤耐性の獲得機序ですが、薬剤の細胞透過性の減少とグルタチオンの生成増加によります。

解:全部

31.メトトレキサートについて誤っているのはどれか。

- (1)細胞周期 G 期に作用するため、他の抗がん薬と併用されて使用されることが多い。
- (2)ジヒドロ葉酸還元酵素の触媒作用部位に結合する。
- (3)副作用にはメスナ(ウロミテキサン)を投与する。
- (4)炭酸水素ナトリウム投与により、尿中排泄が減少する。

これも過去問典型問題ですね。吉岡先生、解きやすい問題と、難しい問題がはっきりしすぎています。

で、メトトレキサートについてもまとめてみます。

これは葉酸のアナログで、葉酸と構造が類似しているため、葉酸と競合します。この葉酸は DNA, RNA の材料となるので、正常な DNA, RNA の合成を疎外し増す。これは S 期に作用します。このように細胞周期に特異的に作用するのは cell cycle specific と呼ばれます。で、これは細胞周期非特異的な抗がん剤と併用されることが多いです。副作用ですが、お決まりの骨髄抑制と、肝・腎機能障害があります。予防としては活性型葉酸を投与(ホリナートカルシウム)、尿をアルカリにする(尿中へ移行しやすくなる)ために炭酸水素ナトリウム投与などがあります。

解:(1)(3)(4)

32.シスプラチンについて正しいのはどれか。

- (1)プラチナ金属複合体である。
- (2)グアニンの N7 位に結合する。
- (3)細胞周期全ての期に作用する。
- (4)嘔吐は必発である。

シスプラチン。吉岡先生が授業でプリントを持ってくるのを忘れたおかげでうやむやになってしまった箇所です。

まあ、過去問そのまんまなんで、特に解説付けることもないです。

基本的に問題文に書いてあるとおりです。で、作用としては詳しくはよく分かってないですがアルキル化剤と類似していると考えられます。

副作用で問題文にはないですが、聴神経障害もある、つてのを頭の片隅において置いてください。腎障害もあり、これを軽減するために補液を行ったり、マンニトールや他の利尿薬を投与するってのも抑えて置いてください。

これは何故取り上げられるかというと、恐らく、抗がん剤のサンクチュアリである睾丸に移行するからでしょうね。

解:全部

33.クロミフェンについて正しいのはどれか

- (1)卵胞ホルモン受容体の部分作動薬である。
- (2)静脈内投与のみ有効である。
- (3)下垂体機能不全患者には無効である。
- (4)末梢血中 LH レベルは増加する。

さて、次は排卵誘発剤です。筆者もいい具合にハイテンションになってきました。

寝不足+コーヒー過剰投与+フリスク+ボトルガム(ブラック)というかなりすばらしい状況です。笑えてきます。明日から新歓。無事乗り切れるんでしょうかね。

で、クロミフェン。

こいつは卵胞ホルモン(=エストロゲン)の部分作動薬。経口投与で作用を発揮します。

視床下部の Estrogen receptor 阻害を行う→ネガティブフィードバックがかからない→末梢のエストロゲンレベルが下がったと認識→GnRH 分泌亢進ってなる訳です。末梢での GnRH 濃度は上がります。LH とかね。

つまりこの薬を用いるにはエストロジェンの基礎分泌が必要で、第1度無月経に有効(ある程度エストロゲンが分泌されている状況)、第2度無月経(プロゲステロン単独で消退出血を起こすことができず、Eを併用してはじめて消退出血を起こすことができる)には無効となります。

下垂体、視床下部に起因する卵巣機能不全に対しては hMG-hCG や GnRH アナログを用います。

解:(1)(3)(4)

34.いわゆる低用量ピル(経口避妊薬)について正しいのはどれか。

- (1)下垂体からのゴナドトロピンの分泌を抑制する。
- (2)血中レニン活性が上昇し、アルドステロン分泌も増加する。
- (3)含有するエストロジェンはすべて $50 \mu\text{g}$ 以下である。
- (4)血栓塞栓症のリスクが増加する。

さて、低用量ピルについてさっくりとまとめてしまいます。

作用機序としてはエストロゲン、プロゲステロンの血中濃度をある程度高めて Gonadotropine(LH, FSH)の放出の負のフィードバックを利用して排卵を阻止するわけです。偽妊娠状態を保ち、卵胞の発育を阻止し、子宮頸粘液の粘稠性を増大させ精子の侵入を阻止し、また子宮内膜は着床に適しない状態を保ち、二重、三重に避妊効果があるわけです。

また、(2)もその通りです。(3)これも定義。(4)有名な副作用ですね。低用量ピルを飲むからにはタバコをのんではいけません、ってやつです。

だんだん手抜きになってきている…。

解:全部

35.糖質コルチコイドについて正しいのはどれか。

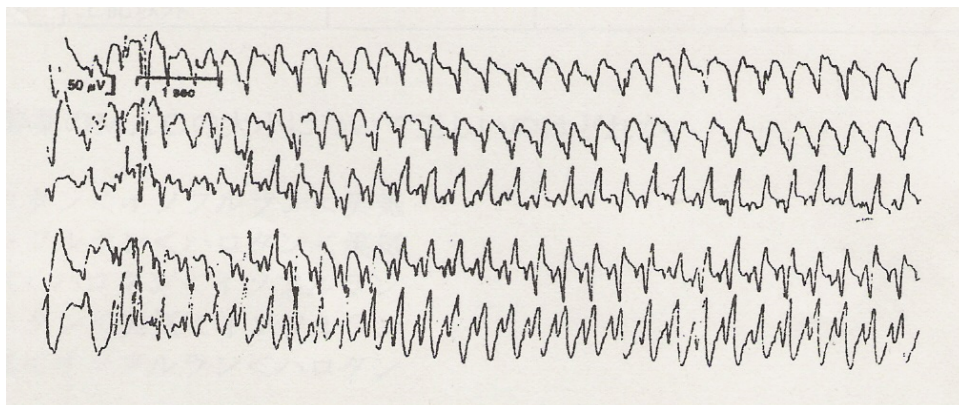
- (1)糖新生促進作用を有する。
- (2)Addison 病の補充療法に使用する。
- (3)蛋白質異化促進作用を有する。
- (4)抗炎症作用を有する。

特に解説することもないです。そのまんま。ホントに。

解:全部

36. 以下の設問について適切な語句を記入しなさい

36-1. 8歳の男児。5-10分おきにまぶたのけいれんが起き、短時間意識の低下が認められた。以下にその発作時の脳波所見を示す。次の薬物の中で、沈静や体制の短所がなく、この男児に投与すべき第一選択薬はどれか。



さて、取りあえず、てんかんについてまとめておきます。色々な分類があるとは思いますが、取りあえずノートにあったとおりにまとめてみます。まあ、ノートの引用ですが、どの分類だろうと目の前にいる患者さんがどの分類に入るのかを知るのが重要、ってことで。

大発作、小発作、ミオクローヌス発作、精神運動発作に分類します。

大発作は、幻覚、悪心嘔吐、不随意運動などの前兆に続き全身の強直性筋肉収縮が起き、意識が消失します。

ないしは前兆から間代性けいれんを起こし、これが数分から十数分持続し、昏睡します。数十分後に意識は明瞭になりますが、この間の記憶は消失します。脳波所見としては「全誘導で高振幅」を覚えておけばいいでしょう。

小発作は全般発作、欠伸発作とも呼ばれ、瞬間的に意識が消失され、発作が終わると前と同じ作業を続けます。

周囲の人が気づかないことは多いのですが、脳波では棘徐波が出てきます。1秒間に山が三つ出てきます。まあ要は3Hzってことですがね。

ミオクローヌス発作は四肢・顔面・軀幹筋がごく短時間(1-2秒)れん縮します。意識障害はないです。教科書によっては小発作に分類されている場合もあります。

精神運動発作は側頭葉の病変によって出現し口をもごもごさせる、衣服を引っ張るなどの統制のない行動を起こします。

で、この問題を見てみると、3Hzの棘徐波が出てますね。そういうわけで、これは欠伸発作でしょう。

次に治療薬について。作用きじょを分けてみると、Naチャネルの関連、Caチャネルの抑制、GABA受容体との相互作用に分類されます。

1)強直間代発作と部分発作、2)欠伸発作、3)ミオクローヌス発作、4)予備薬に分類されます。

1)はカルバマゼピン(Na)、フェニトイン(Na)、バルプロ酸(Na、GABA)

2)はエトスクシミド(Ca)、バルプロ酸(Na、GABA)、クロナゼパム(GABA)

3)はバルプロ酸、クロナゼパム

4)は色々ありますが、フェノバルビタール(GABA)を覚えておけばいいんじゃないでしょうかね。

その他諸々ノートにも書いてあるんで適宜参照して下さい。

で、小発作なのですが、第一選択はエトスクシミドらしいです。ノートにはそう書いておりました。

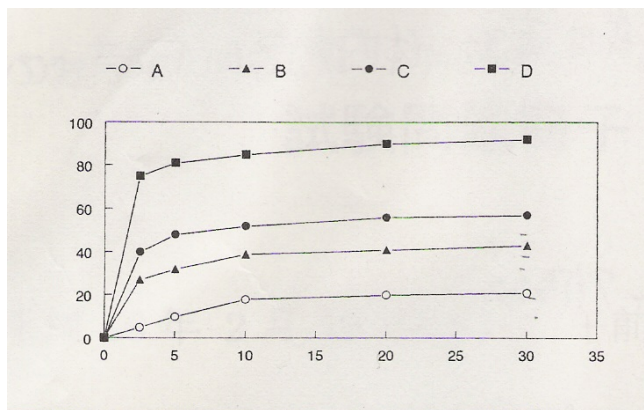
解:(c)

36-2. 前設問における第一選択薬についてその作用機序について正しいのはどれか

前で散々(でもないか)言いました。(a)です。

解:(a)

37.以下の図は4種類の吸入麻酔薬(ジエチルエーテル、ハロタン、笑気、イソフルラン)の動脈内ガス分圧の時間経過を示している。正しい組み合わせはどれか。ただし、横軸は時間(分)、縦軸はガス分圧(%分圧)を示す。



	A	B	C	D
(a)	ジエチルエーテル	ハロタン	イソフルラン	笑気
(b)	ジエチルエーテル	イソフルラン	ハロタン	笑気
(c)	笑気	ハロタン	イソフルラン	ジエチルエーテル
(d)	笑気	イソフルラン	ハロタン	ジエチルエーテル
(e)	上記以外			

過去問で散々既出なので解説は略。どの記号がどのグラフなのかだけ注意してください。

解:(a)

38.吸入麻酔薬のMACの大小について正しいのはどれか

- (a)ハロタン<イソフルラン<笑気
- (b)イソフルラン<ハロタン<笑気
- (c)笑気<ハロタン<イソフルラン
- (d)ハロタン<笑気<イソフルラン
- (e)笑気<イソフルラン<ハロタン

これまた散々既出なのでいいでしょう。

解:(a)

39.薬物のタンパク結合で重要な血漿タンパク質を2つ挙げ、それぞれ結合における特徴(違い)を記しなさい。

宮崎先生範囲。ここは過去問の選択問題にあったとおりのこと書けばいいんじゃないでしょうかね。

案:アルブミン、 α 1-酸性糖タンパク質

アルブミンには酸性薬物が結合し、 α 1-酸性糖タンパク質には塩基性の薬物が結合する。

40.次のクリアランスにおける関係は薬物の体内動態上何を意味しているのか記しなさい。

1) $CL_R \gg GFR$

2) 肝クリアランス \approx トータルクリアランス

これまた選択問題で既出ですね。基本的に宮崎先生範囲は過去問を抑えておけばそれを記述するだけって気がします。

1)腎臓での分泌があると考えられる。

2)ほとんどが肝臓で代謝されると考えられる。(もう少し言うと脂溶性の薬にこのタイプが多い、まで言ってもいい気がします。)

41.脂溶性の高い β 遮断薬(プロプラノロール、ラベタロールなど)の体内動態上の特徴を記しなさい。

「未変化体の腎排泄率は比較的低く、むしろ肝初回通過効果が高い。」

こんな感じでどうでしょうかね。