

大阪薬科大学紀要

2016 Vol. 10

Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences **10**



旧＜教養論叢＞

はいぶあ

通巻 Vol. 37

大阪薬科大学紀要 Vol.10 (2016)

第1部 (総合科学系)

Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences

10 (2016)

Part I (General Sciences)

薬学系大学生の論理性に関するアンケート調査結果

永田 誠

A questionnaire investigation on logic: Survey results from one university of pharmaceutical sciences

Makoto NAGATA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094

(Received October 26, 2015; Accepted November 30, 2015)

Abstract A questionnaire investigation on logic was conducted at Osaka University of Pharmaceutical Sciences in order to compare two groups (second-year and sixth-year students) about the students' logical abilities. The results show that there are no significant differences between the groups in regard to any question. This result may be due to "loss of opportunities to think deeply" which is caused by two kinds of social pressure. Few opportunities to think deeply contribute to a decrease in the necessity of learning logic. Thus we suppose that the expected abilities of logic with their growth are hardly internalized.

アブストラクト 本学学生を対象に、2年次生と6年次生の2群に分けて論理性に関する比較調査を行った。結果は、すべての設問で2年次生と6年次生の2群間に差が見られないというものであった。この結果には、2つの社会的な圧力を原因とした「考える機会の喪失」という背景があると思われる。そして、深く考える機会が少なければ、論理性の習得の必要性を感じる事が出来ず、したがって成長と共に期待されるような論理能力の習得が起きていないのでないか、と想像される。

1. はじめに

社会生活を行う上で、我々は様々な問題に直面する。そしてそれらの多くの問題の解決には論理的思考がその基礎になる。論理性なくして問題解決はあり得ない。

平成25年に文部科学省の施設等機関である国立教育政策研究所教育課程研究センターから『特定の課題に関する調査（論理的な思考）調査結果～21世紀グローバル社会における論理的に思考する力の育成を目指して～』（以下「国立教育政策」（2013）と略す）という報告があった。これは高校生を対象とした調査である。一方で薬学系大学生に対しては論理性に関する何かしらの調査が本邦で行われた記録は見当たらない。これを主

な動機とし、今回薬学系大学生に対して論理性に関する比較調査を行った。1年間の準備教育を終えて薬学基礎教育を受け始めた本学の2年次生、そして大学生として最終段階である6年次生の2群を対象とし、論理性に関する意識とその能力を比較したアンケート調査である。

結果は「すべての設問で、2年次生と6年次生の2群間に差が見られない」というものであった。本稿では調査方法及び結果の詳細の報告と、その結果の原因の考察、及びそれぞれ各設問についての考察を行う。

2. 調査方法

調査の形式は次の通り¹：設問の全文が記載さ

1 この形式にしたのは次の理由からである：アンケートの設問を作成していた素案の段階で、薬学領域とは無縁の2人にアンケートに協力してもらった。その際、1人が相当の時間をかけて答えていた。実生活では相当の時間をかけて1つの文章を理解するという行為はあまり行われないうし、そもそも医療現場においてそのような行為は優柔不断等の負の印象をもって受け止められるかもしれない。つまり「相当の時間をかけて吟味したときの論理性」は薬学生を対象とした本調査研究の主旨に沿わないと考えられる。そこで、通常の思考・判断速度での論理性の調査を行うという意図で今回の形式とした。

れたアンケート質問用紙（付録参照）を配布し、設問毎に質問者が質問用紙に記載された文を一度読み上げる。その後同じ時間（質問者が再度その設問を黙読をする時間）だけの空白時間を設け、その後次の設問に移る。これを繰り返す。

2 年次生、6 年次生を 2 群に選んだ理由を述べる：先ず、6 年次生を選んだ理由は、最終学年であること、さらに実務実習を終え、薬学の「ほぼ専門家」と言える段階であること。学部 4 年制度からみれば 6 年次生は修士 2 年次生に相当する年齢であり、社会的にも彼（女）らはある程度精神的に成熟した大人たちであろう。一方で 2 年次生を選んだ理由は、彼（女）らが 6 年次生の学習指導要綱と同じものを学んだ最年少の学年だからである。現在の 1 年次生は新学習指導要綱で学習してきており、いわゆる「ゆとり教育」でない。従って 6 年次生とは初等中等教育のバックグラウンドが異なる集団比較になる恐れがある。さらに調査時期が前学期（平成 27 年 5 月 22 日～同 7 月 2 日）であったため、入学後数ヶ月しか経過していない 1 年次生では大学生という調査対象としては時期尚早であると考えた。

3. 結果

全回答数 387 部から、一部回答のみ（3 部）、記載不明瞭（1 部）、学年不明（2 部）、対象外学年（7 部）を除外した 374 部（内訳：2 年次生 222 名・6 年次生 152 名）の資料を用い、これらで仮説検定²を行った。使用した仮説検定手法はすべて「回答に 1 を選ぶ母比率の 2 群間の仮説検定」、帰無仮説は「母比率は等しい」、有意水準 0.05 の両側検定³である。また、以下にある各 p 値は有意確率である。

調査は全部で I から VI の 6 つの大項目からなり、最初の 2 つ I、II は回答者自身の論理性の意

識に関する質問、最後の VI は回答者の学年を尋ねる質問。残りの 3 つ III、IV、V は論理性及び相関関係と因果関係に関する質問である。実際に実施したアンケート質問用紙は最後に付した付録を参照して頂きたい。

以下に各設問とその結果、及び仮説検定の結果を述べる。

設問 [I]

あなたは、自分でどちらのタイプだと思いますか。該当する番号に○を付けて下さい。

1. どちらかといえば、論理的に考えることができる。
2. どちらかといえば、論理的に考えることができない。

結果 I	回答 1	回答 2
2 年次生	116 人	106 人
6 年次生	89 人	63 人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（p 値=0.229175）

設問 [II]

医療関係の仕事をするためには、論理に関する現在のあなたの知識よりも、もっと沢山の（論理に関する）知識が必要だと思いますか。該当する番号に○を付けて下さい。

1. どちらかといえば、そう思う。
2. どちらかといえば、そう思わない。

結果 II	回答 1	回答 2
2 年次生	203 人	19 人
6 年次生	144 人	8 人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（p 値=0.226482）

設問 [III]

各文を読み、論理的推論として適切か否かを判断し、該当する番号に○を付けて下さい。

[III-1]

「すべての人間は最後には死ぬ。ソクラテスは

2 今回の調査（アンケート調査）では 2 年次生、6 年次生それぞれの（本学を母集団とした場合）母集団の大きさは 300 程度であり、それぞれの標本の大きさに比べ対応する母集団が大きいわけではない。また、この調査は言うまでもなく協力を承諾した学生のみを標本とするアンケート調査である（協力を承諾しない学生の調査はしない）。一方で、標本を一つの学校や教室等から抽出するというアンケート調査も多いし、また、通常のアンケート調査はアンケートに協力を承諾しなければ標本にならない。そしてこのようなアンケート調査に対し、通常の（復元無作為抽出を前提とした）仮説検定等の推測統計手法が広く利用されていることを注意しておきたい。（本学総合科学系言語文化学グループのスミス朋子准教授からご教授頂いた。）

3 河田・丸山・鍋谷（1962）247 頁。同じ検定統計量が、上田（2009）109 頁にもある。

人間だ。よって、ソクラテスは最後には死ぬ。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。

結果Ⅲ-1	回答1	回答2
2年次生	209人	13人
6年次生	135人	17人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（ p 値=0.062417）

〔Ⅲ-2〕

「この地域の我が社の薬局 A は開局以来の 25 年の間、他の地域より花粉症関連の商品がよく売れている。よって、来年もこの薬局 A では他の地域より花粉症関連の商品がよく売れるだろう。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。

結果Ⅲ-2	回答1	回答2
2年次生	61人	161人
6年次生	53人	99人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（ p 値=0.127237）

〔Ⅲ-3〕

「そろそろインフルエンザの流行る時期だ。太郎は、急な発熱と、関節痛、倦怠感を訴えている。これはインフルエンザの症状だ。よって、太郎はインフルエンザにかかっている疑いがある。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。

結果Ⅲ-3	回答1	回答2
2年次生	167人	55人
6年次生	124人	28人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（ p 値=0.146399）

設問〔Ⅳ〕

各文を読み、論理的に妥当であるか否かを判断し、該当する番号に○を付けて下さい。

〔Ⅳ-1〕

「ニンニクはアリインを含む。ニンニクを刻むとアリインは酵素の働きによって臭いのもとであるアリシンに変換される。アリシンは強い抗菌作用を持ち、胃を荒らすことがあるが、アリシンは加熱すると速やかに分解されてしまう。従って、十分に加熱すればニンニクは胃を荒らす原因にはならない。」

1. 論理的に妥当な文章である。
2. 論理的に妥当な文章でない。

結果Ⅳ-1	回答1	回答2
2年次生	161人	61人
6年次生	97人	55人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（ p 値=0.073787）

〔Ⅳ-2〕

「日本は長寿の国であり、多くの日本人は長生きをする。ところでほとんどの日本人は『たいやき』を食べたことがあるだろう。たいやきは日本独自の食べ物で、ほぼすべてが日本国内で製造・消費されているそうだ。もしそうならば、たいやきを食べたことのある人の多くは長生きをすることになる。」

1. 論理的に妥当な文章である。
2. 論理的に妥当な文章でない。

結果Ⅳ-2	回答1	回答2
2年次生	22人	200人
6年次生	11人	141人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（ p 値=0.370691）

設問〔Ⅴ〕

以下は「女性ホルモン補充療法の有無と心疾患に罹患した人数」に関する観察研究のデータであるとします。このデータから「女性ホルモン補充療法は、心疾患の発症率を減少させる効果がある」と考えることは妥当ですか。該当する番号に○を付けて下さい。

ある地域における女性ホルモン補充療法の有無と心疾患の罹患に関する観察研究

	ホルモン補充あり	ホルモン補充なし
心疾患あり	18人	72人
心疾患なし	135人	78人

1. そう考えるのは妥当である。
2. そう考えるのは妥当でない。

結果Ⅴ	回答1	回答2
2年次生	142人	80人
6年次生	108人	44人

有意差なし（帰無仮説を棄却しない）（ p 値=0.152640）

4. 考察

先ず「すべての設問で、2 年次生と 6 年次生の 2 群間に差が見られない」という結果についての考察を述べる。その後でアンケートの設問の順を追ってそれぞれの考察を述べたい。

- ・「すべての設問で、2 年次生と 6 年次生の 2 群間に差が見られない」という結果についての考察。

2 年次生と 6 年次生では、薬学的知識及び経験に相当の差があることは間違いない。そして恐らく常識的な帰結として論理性にも差があると考えられる。これは暗黙のうちに「長い間勉強をしていれば自然と論理性は身につく」と我々が期待しているからであろう。しかし今回のアンケート調査では差が見られなかった。このことは、論理性に関する意識と能力が、2 年次生から 6 年次生までの間で変化していないことを示唆していると推測される。つまり「勉強をしていても自然と論理性は身につかなかった」。言うまでもないが、2 年次生の段階で論理性能力が成熟していればこれ以上求める必要はない。しかし後述するように、今回の調査によれば実際にはこの逆である。論理性に関しては 2 年次生と共に、多くの 6 年次生は未成熟であると考えざるを得ない。

このことは単一の原因によって起きているのではなく、恐らく幾多の原因が絡みあった結果であろう。本稿では、仮説として次の二つの要因を提起したい。一つ目は、現在の薬学教育に起因するもの、もう一つは大学教育への要請に起因するものである。そしてこの二つの要因が重なることで、より強い傾向が見られると想像する。キーワードは社会的な理由による「考える機会の喪失」である。

一つ目に考えられる要因「現在の薬学教育に起因するもの」とは、薬学生に要求されている知識量との関係である。

厚生労働省が実施する薬剤師国家試験の合格

を目指すために現在本学で用いている参考書は 6000 頁を超える。これで標準的な参考書なのだという。薬剤師免許の習得を目指す薬学生は卒業までこの 6000 頁を超える量をマスターしなくてはならないのである。医療の進歩に伴いやむを得ない量なのだろう。しかしこのことが「勉強していても自然と論理性が身につかない」ことの原因となっていると思われる。つまり、薬学生は相当量の知識を習得せねばならず、従って深い思索に耽る時間などない。しかし考える機会がなければ、論理の必要性も感じないだろう。すなわち、論理ということに対して意識を向ける機会がないのである。結果として論理に対する意識の変化がないまま、つまり論理性に関しては、2 年次生と同じ状態で 6 年次生に進級してしまうのである。

二つ目に考えられる要因「大学教育への要請に起因するもの」は薬学系大学生だけではなく、昨今のすべての大学生に当てはまる。

それは現在の大学教育では「わかりやすい授業」が求められている、ということである。

「授業評価アンケート」をみればこのことは容易に想像できる。各教育機関等で行われている授業評価アンケートの項目に、ほぼ間違いなく「この授業はわかりやすいか」という質問がある。これにより、わかりやすい授業をすべきだ、という圧力が教員にかかる⁴。当たり前前の結果として、教員はわかりやすい授業を目指すことになる。さて、「わかりやすい授業」は当然あるべき姿である、と考える人もいるかもしれない。しかし我々は単に耳あたりの良い「わかりやすい」という単語で思考停止をすべきではない。「わかりやすい」は「考える訓練」には障害なのである。結果として論理性の習得の機会喪失を引き起こす。

例えば、ある学習過程において、学生があれこれ悩む以前に事細かく丁寧でわかりやすい解説を教員がしたとしよう。これは数学の難しい問題を見た 30 秒後に丁寧な解答解説を読んでしまう行為に近い。確かに教員は難しそうなものをわかり

4 言うまでもないが、ある質問（わかりやすい授業かどうか）は、単にその質問の答えを要求するだけではなく、同時に質問者の考え（わかりやすい授業をすべき）も言外に表現していると解釈され得る。香西（2007）38 頁参照。

やすく解説してくれる。学生は、なるほどわかった気になるかもしれない。知る（覚える）ためだけならばこれでも良いかもしれない。しかし、彼（女）らは頭を悩ましていない。実際には「難しいかどうかすら、わかっていない」。結局わかりやすい授業とは、頭を使うチャンスを失うことである。

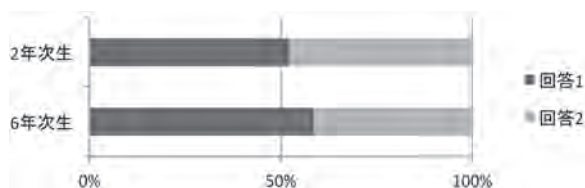
敢えて難解な授業をする必要はないし、難解さにも限度はある。しかし「わかりやすい」とは「考えることを要求しない」ということも忘れてはならない。教員がわかりやすい授業をすればするほど、学生は考える機会を失う。考えることをしなければ、論理性を身につける必要はない。わかりやすい授業を受けている学生たちには、自ら論理性を身につける理由がないのである。

さて、次にそれぞれの設問に関して考察してみたい。

・設問Ⅰ、Ⅱに対する考察

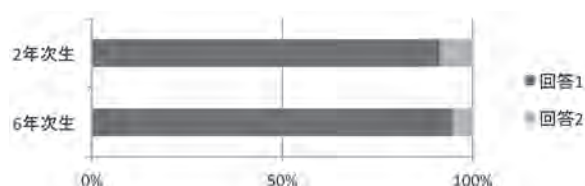
〔Ⅰ〕あなたは、自分でどちらのタイプだと思いますか。

1. どちらかといえば、論理的に考えることができる。
2. どちらかといえば、論理的に考えることができない。



〔Ⅱ〕医療関係の仕事をするためには、論理に関する現在のあなたの知識よりも、もっと沢山の（論理に関する）知識が必要だと思いますか。

1. どちらかといえば、そう思う。
2. どちらかといえば、そう思わない。



設問ⅠとⅡは、論理性の意識に関する質問である。2年次生6年次生全体としては、設問Ⅰでは54%以上が、設問Ⅱでは92%以上が1と回答している。そしてこれら「論理的に考えることがで

きるか否か」及び「さらなる論理に関する知識が必要か否か」の両質問に対し、2年次生と6年次生の2群に差が見られないという結果となった。

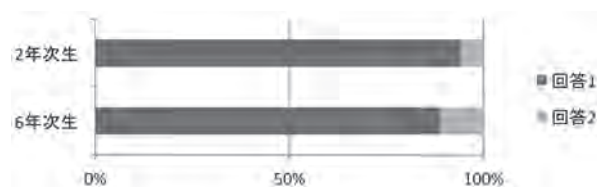
先にも述べたが、2年次生と6年次生に差がみられなかった、ということは、年次進行しても「自己認識としての論理性ある・なし」が変化していないと推測される。このことに注目したい。つまり、大学で過ごした期間中に「論理性がない」学生が「論理性がある」に変化していないように思われる。即ち、卒業研究等で薬学生としては十分な論理性の指導・教育を受けているだろうにも関わらず、6年次生においては「自分に自信が持てるまでの」論理的能力の習得が十分に行われなかったことを示唆していると思われる。

・設問Ⅲに対する考察

設問〔Ⅲ〕各文を読み、論理的推論として適切か否かを判断し、該当する番号に○を付けて下さい。

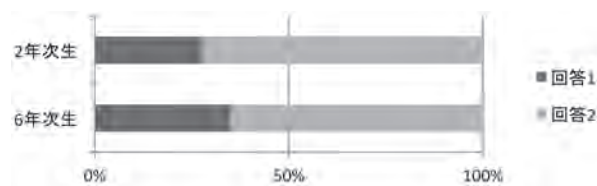
〔Ⅲ-1〕「すべての人間は最後には死ぬ。ソクラテスは人間だ。よって、ソクラテスは最後には死ぬ。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。



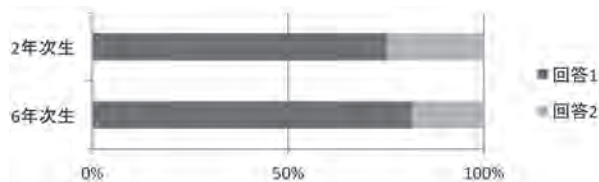
〔Ⅲ-2〕「この地域の我が社の薬局Aは開局以来の25年の間、他の地域より花粉症関連の商品がよく売れている。よって、来年もこの薬局Aでは他の地域より花粉症関連の商品がよく売れるだろう。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。



〔Ⅲ-3〕「そろそろインフルエンザの流行る時期だ。太郎は、急な発熱と、関節痛、倦怠感を訴えている。これはインフルエンザの症状だ。よって、太郎はインフルエンザにかかっている疑いがある。」

1. 論理的推論として適切である.
2. 論理的推論として適切でない.



設問Ⅲについて：論理的推論とはなにか，という意識調査である。演繹的推論（Ⅲ-1），帰納的推論（Ⅲ-2），アブダクション（仮説形成）⁵（Ⅲ-3）のどれが論理的推論でどれがそうでないか，の意識調査である。

設問Ⅲ-2 について少し説明しておく。設問文が普遍的な事柄な結論となっていないため，事典の定義⁶に従えば，Ⅲ-2 は帰納的推論（有限な経験から常にこうだ）ではなく，類比推論（これまでの経験から次回もこうだ）になるだろう。本アンケートの文章を選ぶにあたっては，できるだけ学生になじみがあるような文章を優先させた。設問Ⅲ-2 は斉一性原理⁷を論理的推論の根拠と考えるか否かの意識調査を目的とし，帰納的推論（普遍性結論）と類比推論（個別の結論）を区別できるかどうかは今回の調査では興味の対象から外した。そこで本稿では帰納的推論と類比推論を混乱して用いることにする⁸。

設問Ⅲ-3 に関しては，伝統的に演繹的推論と帰納的推論の二つが科学的論理的推論と強調されアブダクションは科学的論理的推論として強く認識されてこなかった⁹と思われるため，Ⅲ-3 の回答は2が多いと予想した。しかし結果は，アブダクションは論理的推論であるとする回答が多数であった。また，帰納的推論は論理的推論ではないとする回答の方が多かった。

Ⅲ-1 について：この設問は演繹的推論が論理的推論と呼べるか，という質問である。

論理学に関する書物に必ず載っているといってもよい例文は「すべての人間は死ぬ。ソクラテスは人間だ。故にソクラテスは死ぬ」（A）という形式である。しかし如何せんこの文章（A）には（日本語としては）違和感を感じざるを得ない¹⁰。そこで「最後には」という語を挿入し違和感を感じにくい例文¹¹に近い文章にした。このように変更したとしても過去に（A）を読んだことのある学生は論理的だと答えるであろう。いずれにせよ，期待通りほとんどの学生が（全体で92%）が1と回答した。

Ⅲ-2 について：この設問は帰納的推論が論理的推論と呼べるか，という質問である。

設問の内容は「25回連続して成立している事実から次の26回目が成り立つだろう」というも

5 リトロダクションとも。例えば，木からリンゴが落ちる（b）。そこで万有引力という目に見えないものが存在する（a）と仮定しよう。そうすれば（b）を説明することが出来る。つまり，目の前の（b）があり，（a）と仮定すると，「（a）ならば（b）」という形で「因果関係」の結果として（b）を説明できる。このように（b）から（a）を推測することをアブダクション（仮説形成）という。ちなみに「（b）」と「（a）ならば（b）」から「（a）」を推論することは「後件肯定の誤謬」と呼ばれる。詳細は，米盛（2007）参照のこと。蛇足だが，「目に見えないものが存在すると仮定すると云々」という話は某かの寝言にしか聞こえないかもしれない。しかし万有引力の法則の「仮説」は惑星の動きも説明することが出来る（仮説の有用性が強化される）。

6 「帰納は有限の経験から「常にこうだ」という普遍的な事柄を結論する方法で，これまでの経験から「次回もこうだ」と個別ケースを推論する類比推論とは異なる」『岩波 哲学・思想事典』（1998）項目「帰納」。

7 自然の斉一性原理。自然界での出来事で今まで起きたことはこれからも起きるという仮定のこと。例えば昨年までずっと春の後に梅雨が来ていた。これは自然界の出来事であり，これからは春の後は梅雨が来ると我々は考える。これが斉一性の原理である。ちなみに毎年花粉症は人間の意図的・計画的な出来事ではない。つまり毎年花粉症の発生は自然界の出来事であり，そしてその忌避行動してその地域住民が薬局に行く（それ以外の選択肢がほとんどない）ということは，（人間の行動ではあるが，意図的・計画的な出来事というよりは）自然界の出来事の一つとして解釈できる。

8 例えば『認知心理学ハンドブック』（2013）198 頁では「帰納的推論の例として，個別事例の一般化，類推，因果推論などがある」とある。また「過去はずっとそうだったので，次回もそうだ」という推論（事典の定義では帰納ではなく類比推論となる）は帰納法と説明されることもある（戸田山（2011）98 頁及び 277 頁参照）。本稿ではこれらを帰納的推論と呼ぶことにする。

9 米盛（2007）参照。

10 私には文章（A）が，日本語として何か足りないものがあるように思えてならない。例えば時間の流れを示唆する単語が含まれていれば，我々の知る古代ギリシアのソクラテスは既に死んでいるとしても，時間の流れを伴う現象（因果関係）を主張しているように感じる事が出来る。つまり時間の流れを示唆する単語があれば，論理的な側面に目を向けることが出来る。しかし（A）は時間の流れを示唆する単語を含まないため，単にソクラテスはこれから死ぬと主張しているように見える。そして我々にとってソクラテスは，既に死んでいる古代ギリシアのソクラテスを指し示す単語である。従って事実と異なることを述べていることになり，違和感を感じるのである。

11 「人間はみないつかは死ぬ。私は人間だ。従って，私はいつかは死ぬ」。『岩波 哲学・思想事典』項目「推論（演繹と帰納）」。

のである。先に言及したが斉一性原理に基づいた推測である。この設問は、斉一性原理を論理的推論の根拠として認めているかを問うものである。今回の結果では、論理的推論でないと回答する学生が多かった（全体で70%）。その理由にはいくつかあるだろうが、単純に設問になんらかの問題がある¹²のかもしれない。はたまたそれ以外の理由があるのかもしれない。そこで、論理的推論でないと答える人の気持ちが想像できるならば教えて欲しい、という主旨の質問をいくつかの研究室に所属する6年次生や教員に投げかけてみた。そして例えば「25年ではなく、100年であつたらどうか」という問いかけに対し「100年でも論理的とは言えない」「年数ではなくて、ちゃんとした根拠がないと論理的とは言えない」という主旨の返答があつた。そしてそれに同意する学生も何人かいた。

この返答によれば、論理的推論でないと答えたのはヒューム流の懐疑主義¹³に近い理由と推測される。もしそうならば、帰納的推論の根拠である斉一性原理は「論理的推論」の根拠としては妥当だと考えていないことになり、従って帰納的推論も論理的推論ではないとなる。もちろん帰納的推論は日常的な行いであり、斉一性原理自体に疑問を感じているとは考えにくい。つまり、今回の調査では「論理的」といえるかといえないか、という意味で、斉一性原理を根拠とする帰納的推論は必ずしも「論理的」推論とはいえない、と考えている集団がいることを示唆していることになる。

III-3について：この設問はアブダクション（仮説形成）が論理的推論と呼べるか、という質問である。

アブダクションの具体例であるニュートンの万

有引力の法則や海王星の発見等¹⁴の文章よりも、日常で見かけるような文章を設問文として選んだ。その一つの理由は、我々が「事実として認知している」であろう万有引力の法則や海王星の存在を「論理的でない」と回答するとは考えられなかったからである。しかし一方で、今まで見たことのないアブダクションの仮説はやはり論理的とはみなしにくい¹⁵。従って、なじみがある文章であり且つアブダクション（仮説形成）である文章を選んだ。しかし同時にこのように日常で見かけるものは思考の際にバイアスをかけることにもなる。つまり、自らの経験も重なって、同意できるものは正しいと思う¹⁶という認知バイアスがかかる可能性がある。つまり、今回のアンケートの例文で1と回答したとしても、仮説形成（アブダクション）を論理的推論と認めているのか、あるいは、後件肯定の誤謬のような¹⁷誤りを論理的と考えてしまっているのかは判断することは難しい。しかしいずれにせよ、全体として78%と多くの学生が論理的推論だと回答している。つまり厳密にはアブダクション（仮説形成）を論理的推論だと考えているかどうかはともかく、例文のような推測（疾病の診断）は論理的だと考える学生が多数派なのであろう。

・設問IVに対する考察

設問 [IV] 各文を読み、論理的に妥当であるか否かを判断し、該当する番号に○を付けて下さい。

[IV-1] 「ニンニクはアリインを含む。ニンニクを刻むとアリインは酵素の働きによって臭いのもとであるアリシンに変換される。アリシンは強い抗菌作用を持ち、胃を荒らすことがあるが、アリシンは加熱すると速やかに分解されてしまう。従って、十分に加熱すればニンニクは胃を荒らす原因

12 花粉症という語が市民権を持ったのはここ四半世紀であると考え、花粉症が世に出てからずっとの間、という意味で25という数字を選んだ。しかし若い世代は幼い頃から花粉症という語に接しているため、そう解釈しなかったかもしれない。また、花粉症の季節に地域住民が薬局に行くという行為を自然界の出来事の一つの解釈し得なかった可能性もある（脚注7参照）。

13 「これまで見つかったカラスがすべて黒かったからといって、次に見つかるカラスが白くないという保証は何もない。」伊勢田（2005）139頁。この懐疑は斉一性の原理に疑問を持っているものと解釈できる。

14 米盛（2007）第二章3節、及び106-108頁。

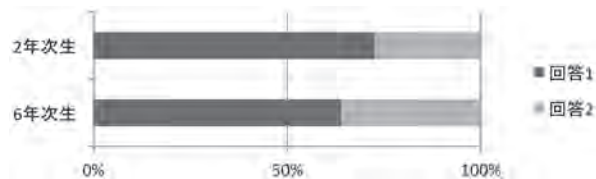
15 例えば「人間には見ることができない何かがあるとすれば宇宙の謎が解ける云々」を初めて聞いたとなると、やはり誰かの寝言としか思えない。一方でダークマターという用語と共にこの文章をみればアブダクションとして理解される可能性がある。

16 「主張の内容が自分の意に沿うものだったりすると、そもそも疑ってみるということを思いつかないことも多い。（中略）逆に自分の信念と真っ向から対立する主張の場合には、よく吟味もせずに却下してしまうことも少なくない。」伊勢田（2005）23-24頁。

17 「の疑いがある」という文章なので誤謬とは言えないだろう。

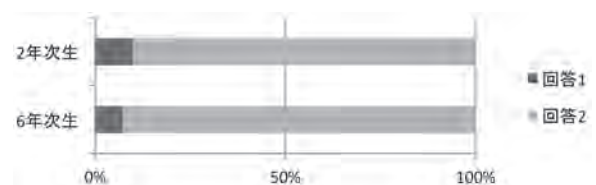
にはならない。」

1. 論理的に妥当な文章である.
2. 論理的に妥当な文章でない.



[IV-2] 「日本は長寿の国であり，多くの日本人は長生きをする．ところでほとんどの日本人は『たいやき』を食べたことがあるだろう．たいやきは日本独自の食べ物で，ほぼすべてが日本国内で製造・消費されているそうだ．もしそうならば，たいやきを食べたことのある人の多くは長生きをすることになる．」

1. 論理的に妥当な文章である.
2. 論理的に妥当な文章でない.



設問IVは論理性能力に関する調査である¹⁸．IV-1は前件否定の誤謬，IV-2は三段論法に関する問題である．

前件否定の誤謬とは「AならばB」からその裏「AでないならばBでない」を推論する誤謬である．例えば「人間であるならば死ぬ」からその裏「人間でないならば死なない」を推論することである（もちろん間違いである）．また，三段論法とはかみ砕いて言えば「AならばB，BならばC」から「AならばC」を導くものであり，当然，論理的に妥当である．今ここで説明したような単純な形で，これら二つを理解できない学生がいるとは想像し難い．従ってあからさまに単純

な質問では調査にならないため多少の工夫をした．いわゆるひっかけクイズのように見えるかもしれないが「論理性に関する調査」なので，逆にそうであることが望ましい．そもそも，役に立つ論理性とは「ひっかかってしまうものにもひっかからない」というものでなくてはならない．

設問の具体的な内容はニンニクに関するアリシン及び身近な和菓子たいやきに関する内容である．設問IV-1のアリシンの設問では専門的な用語が随所に配置された文章¹⁹とした．これら専門用語は薬学系学生には親しみがあると思われる．内容としては，「アリシン有りならば胃を荒らす」と「加熱するならばアリシン無し」の二つを根拠に「加熱するならば胃を荒らさない」を結論付けるものである．この論証は「アリシン有りならば胃を荒らす」の裏である「アリシン無しならば胃を荒らさない」という推論を使っている．従って「前件否定の誤謬」を含み，論理的に妥当な推論ではない．もちろん加熱しようともやはりネギ属の野菜を多量に摂取すれば胃を荒らす²⁰のは薬学系学生なら容易に想像できるかもしれないため，その意味では「前件否定の誤謬」を認識せずに正解を導ける可能性はある．

この質問文は，専門用語がちりばめられた文章であるため，（特に著者のような専門外の者にとっては）権威主義的なバイアスで同意しやすくなり，その理由で論理的に妥当であると誤答した学生が多かったのだらうと想像できる．つまりバイアスという認知心理学的な理由で，論理的な推論が出来ていないと推測される．

逆の考え方もある．「専門家にとってみれば，その分野の専門用語が多い文章はその背景などを想像しながら考える故に，かえって慎重になる」(B) というものである．著者自身の経験からも

18 厳密には，冒頭の文章は「各文を読み，（それらの）論証が妥当であるか否か」がより適切な表現かもしれない．しかし「論証」という用語はあまり見かけない論理学の専門用語であろうと考えて「各文を読み，論理的に妥当か否か」という表現にした．ちなみに野矢（入門）（2006）18-20頁によれば「論証」は前提の真偽も問うため，さらに厳密にいうならば「導出」の方がより適当となろう．しかし「導出」は「論証」より馴染みが少ない語と判断し，使用を避けた．ちなみに平成27年10月3日のGoogle検索によれば「論証」より「導出」の方がヒット数が多い．（そして製薬業界用語としての「導出」にもヒットしている．）

19 設問IV-1の文章は野矢（新版）（2006）123頁を参考にし，それを変更したものである．前件否定の誤謬についても同124頁を参照のこと．

20 本学の馬場きみ江名誉教授，及び本学生薬科学研究所の谷口雅彦教授にご教授頂いた．

(B)には同意できる。従って、もし多くの学生(特に6年次生)が「専門家」として慎重になるのならば、慎重に判断した結果、前件否定の誤謬を受け入れてしまったことになる。つまり、結論として論理性が欠如しているとなる。しかし一方で、2年次生が既に専門家としての行動(B)をとっているとは考えにくい。そして、2年次生と6年次生に差がみられなかったという結果を考慮すると、この設問で誤答が多かった理由は、(B)というよりは、やはり権威主義的なバイアスによる理由に分があるように思われる。

設問IV-2はたいやきに関する文章である。たいやきは、明治42年東京で発明された和菓子であり²¹、Wikipediaでの「主に日本国内で製造、販売、消費されている」という記載²²を参考にして文章を作成した。しかし実際に、ほぼすべてのたいやきが国内で製造・消費されているか否かに関しては文献等の確認ができなかったため、文章の前提部分を「だろう」「そうだ」と推量にし「もしそうならば」と、前提は仮定であることを強調するなどの注意を払った。

この文章は、伝統論理学の語を借りれば定言三段論法²³(の一つ)に近いものであり、また、統計的三段論法²⁴と呼ばれるものとなるであろうが、枠組みとしては三段論法の一つと考えることができよう。よってIV-2は論理的に妥当である。しかし2年次生6年次生全体で90%以上が誤答であった。誤答が多かった理由は少なくとも三つ考えられる。

一つ目は単純に「勘違い」である。結論を「たいやきを食えば長生きをする」と聞き間違え

た(読み間違えた)場合である。当然前提からは「たいやきを食えば長生きをする」は帰結しないので、回答は2となる。しかし同じ「勘違い」でも単純な勘違いであるこのケースより、下の三つ目の理由の勘違いのケースが多いと推測される。

二つ目は、メタ認知的な知識²⁵の不足によるものである。当然だが「AならばB, BならばC」から「AならばC」という三段論法を「論理的に妥当でない」とする学生が多数いるとは想像し難い(設問III-1参照)。このような記号で構成された短い文ならば、論理的な判断は容易である。しかしながら、設問のように具体的な単語から構成された文章の場合に、文を解釈している段階で論理性が喪失しまった可能性がある。例えば今回のアンケートの形式は「アンケートの問題を調査者が音読し、さらにもう一度回答者が読み直す時間を与える」というものであった。これが時間圧力になり、積極的にヒューリスティック²⁶を利用する。その際「たいやき」と「長生き」の二語に関連性があるという経験がないことが信念バイアス²⁷となり、直観で(論理的に誤った)判断をする。二過程理論²⁸によれば、これと同時に論理的な推論を行うのであるが、その際にバイアス修正がされなかった。結論として論理的思考をしていない、ということになる。これは「信念バイアスにより論理性が失われやすくなる」等のメタ認知的知識があれば回避できたかもしれない。

三つ目は、思いやりの原理²⁹による解釈での誤解(勘違い)である。たいやきは食品の一つである。また、長生きは健康に関するキーワードであ

21 宮嶋(2002)6頁。

22 Wikipedia項目「たい焼き」平成27年9月20日閲覧。

23 例文:「すべての日本人は長生きする。たいやきを食べたことがある人すべては日本人である。故に、たいやき食べたことがある人すべては長生きをする。」

24 米盛(2007)195頁。

25 『認知心理学ハンドブック』(2013)221頁。人が陥りやすいバイアスの知識等のこと。

26 「ヒューリスティックとは、判断や問題解決を行う際に、規範的で系統的な計算手順(アルゴリズム)によらず、近似解や(最善解が得られない時の十分によい)満足解を得るための発見的探索法である。ヒューリスティックは、知識や情報がない、情報過剰、時間圧力がある、重要性が低い等の場合に利用されやすい。」『認知心理学ハンドブック』(2013)200頁。

27 「帰結が信念に一致すると、それ以上の推論をやめてしまう」『認知心理学ハンドブック』(2013)191頁。

28 『認知心理学ハンドブック』(2013)201頁。「信念に一致すると、理論で仮定される潜在的なシステムが起動しないのである。」同191頁。

29 伊勢田(2005)49頁には「相手の議論を組み立ててなおす場合には、できるだけ筋が通ったかたちに組み立てなおすべきだ、という原理」とある。また同52頁に「『思いやりの原理』に沿ってなるべく相手の意図をくんで発言を解釈しよう…」とある。本稿では、相手の意図をくんで発言を解釈することを「思いやりの原理」と呼ぶことにする。

る。これより結論の文章を「たいやきを健康食品のように摂取すると健康増進等により長生きをする」と主張していると解釈してしまったのではなかろうか。健康食品の普及³⁰によって、その工夫を凝らした広告等により、我々は「まるで食品が医薬品のような効能があるかの如く」の文章に慣れてしまっている（そして恐らく自分の都合にあわせて解釈しそれを信じたり疑ったりしている）。これを背景に、食品（たいやき）と長生き（健康）の二語が含まれた文章は、ある種の効能を主張していると解釈してしまうのかもしれない³¹。日常の会話では、このようなある種の思いやりの原理による（この設問では誤解となる）解釈が自然になされていると想像される³²。しかし一方で、この設問は論理性に関するアンケート調査の一部である。またこの設問の直前に論理性に関する話題がいくつもある。つまり回答者は、論理的推論などのクリティカルシンキング（批判的思考）をするように誘導されている。それにも拘わらず、文章の前半部を省みることなくあっさりと思いやりの原理で流されてしまったというのであれば、必要な状況であっても十分な批判的思考をしていないことになる。

二つ目の理由と三つ目の理由は、設問の文章をどう解釈するか、という点で異なっているが、両者ともたいやきと長生きという二語を原因として、論理的思考・批判的思考をしない、という点では似ているだろう。

いずれにしても、設問Ⅳの結果は十分に論理的・批判的思考をしていない学生が2年次生、6年次生共に多いことを示唆するものである。

・設問Ⅴに対する考察

設問Ⅴ

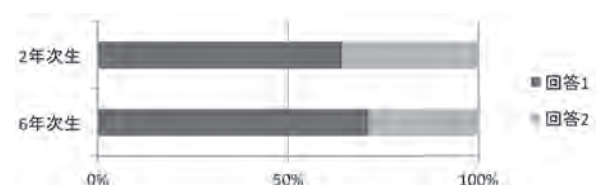
以下は「女性ホルモン補充療法の有無と心疾患に罹

患した人数」に関する観察研究のデータであるとし、このデータから「女性ホルモン補充療法は、心疾患の発症率を減少させる効果がある」と考えることは妥当ですか。該当する番号に○を付けて下さい。

ある地域における女性ホルモン補充療法の有無と心疾患の罹患に関する観察研究

	ホルモン補充あり	ホルモン補充なし
心疾患あり	18 人	72 人
心疾患なし	135 人	78 人

1. そう考えるのは妥当である。
2. そう考えるのは妥当でない。



設問Ⅳは相関関係と因果関係の違いについての質問である。ここで用いたデータは差を強調した架空のものである。

冒頭の「国立教育政策」（2013）では、その調査結果の概要の分析・考察の後に「相関関係と因果関係の2つの関係性の区別し、因果関係を述べるに必要なデータをあげることができない」との報告がある³³。一方で、今回の調査の設問は「国立教育政策」（2013）の設問³⁴に比べ、より直接的な質問になっている（つまり易しい）。さらに Wikipedia の項目「相関関係と因果関係」³⁵にもあるように、医療関係者にはよく知られていると思われる「ホルモン補充療法と冠状動脈性心臓病の関係」³⁶を想像させるものである。もちろん「ホルモン補充療法と冠状動脈性心臓病の関係」を知らなくても、相関関係と因果関係の違いを知っていれば回答すべき選択肢は明らかである。「相関関係が分かってもそこから因果関係に

30 「トクホ（特定保健用食品）」「栄養機能食品」「機能性表示食品」等を代表とする食文化。

31 実際、そのようなことを想像しながら、今回のアンケートの設問の文章を作成した。

32 この「思いやりの原理」を三つ目の理由とするものは、本学薬物治療学研究室の松村人志教授との対談で指摘されたものを、著者流に解釈したものである。

33 「国立教育政策」（2013）99 頁。

34 同 95 頁。問題「携帯電話の利用時間」。

35 平成 27 年 10 月 3 日閲覧。

36 Debbie A Lawlor, George Davey Smith and Shah Ebrahim, "Commentary: The hormone replacement-coronary heart disease conundrum: is this the death of observational epidemiology?" International Journal of Epidemiology, 2004, 33, 464-467

37 戸田山（2011）191 頁。

短絡してはいけない」³⁷は科学の基本であり、また統計を重視する「エビデンスに基づく医療」においては相関関係と因果関係の違いの認識は、それこそ医療系学生にとっては常識であろう。従って、薬学生（特に6年次生）には高い正解率を期待した。

しかし、2年次生では64%、6年次生に至っては71%の学生が「観察研究」のデータから「効果がある」と考えることは妥当であると回答する結果³⁸となった。

もちろん相関関係から因果関係を「仮説」として取り上げ、それに関してさらなる考察をする、ということは通常行われている行為である。しかし、科学や医療に関わる者が、今回のようなアンケート調査の回答として相関関係を因果関係と考えることを「妥当だ」と選択することにはやはり疑問を禁じ得ない。もしも相関関係から因果関係を「仮説として取り上げる」ことを、設問における相関関係を因果関係として「妥当だと考える」ことと（間違っ）て解釈したのであれば、それも問題であろう。やはりある一つの相関関係から「仮説をたてる」ことと（その相関関係を因果関係と考えることが）「妥当だと主張する（回答する）」は別物である。エビデンス（統計的帰結）が現在の医療の主流であるならば、なおさら相関関係と因果関係は明白に区別すべきである。

5. まとめ

冒頭にも述べたが、論理性はすべての課題解決の基礎である。日本薬学会によれば、エビデンスに基づく医療とは「臨床研究の結果を良心的に思慮深く適用することを求める考え方」と定義付け

られている³⁹。エビデンスそのものが相当の速さで変化していく⁴⁰社会における「エビデンスに基づく医療」とは、単に最新の臨床研究の結果を適用するのではなく、「良心的に」「思慮深く」適用することが求められているのである。そのためには倫理性と論理性の両輪が不可欠である。当然、医療を受ける国民は「システマティックレビューにあるから」「権威ある某にある話だから」という思考放棄・無批判な権威主義的な姿勢を望んではいない。

さて、新薬学教育モデル・コアカリキュラム全体を通して「論理的」という単語は3箇所に現れている。一方、そこでは「国語」⁴¹や論理学等の論理性学習の特段の項目はない。各薬学系大学で既に目一杯の教育を行っている現状を考えれば、新薬学教育モデル・コアカリキュラムを超えたこれ以上の国語（や論理学等）を学生に必修として課すことは難しいであろう。従って「考えるための論理」の基礎を身につける為には、あらゆる場面で、例えばすべての授業や実習で、論理的思考を育む「考える行為」「論理の重要性」を指導していくしかないと思われる。

また、相関関係と因果関係の区別に関しては新薬学教育モデル・コアカリキュラムには言及されていない。もちろん高校生を対象とした調査の「国立教育政策」（2013）で取り上げられている以上、相関関係と因果関係の区別はやはり大学入学以前の中等教育までに習得されるべき課題であろう。しかし「国立教育政策」（2013）でも報告されているように、高校2年生の多くが相関関係と因果関係を区別できていないという現状もある。やはり早い段階でしっかりと習得されるべきだと考える。

38 この調査の後、Wikipediaの項目「相関関係と因果関係」を調べておいたほうがよい、と直接学生に、或いは所属する研究室の先生を通じて指導した。

39 日本薬学会のホームページの薬学用語解説 <http://www.pharm.or.jp/dictionary/>にある項目「エビデンスに基づいた医療」。平成27年10月3日閲覧。

40 K. G. Shojania, M. Sampson, M. T. Ansari, J. Ji, S. Doucette, D. Moher, "How quickly do Systematic Reviews go out of date? A survival analysis" *Annals of Internal Medicine*, vol. 147, Num. 4, p.224-233, (2007)

41 初等中等教育における実用的な側面での論理性の習得は、科目「国語」が担っており、科目「数学」ではないことに注意したい。日常における論理は言葉であり数式ではない。理系科目の「数学」や「理科」でも論理性は大いに必要であるが、やはり数学（理科）で学ぶ論理性は数学（理科）の範囲を超えにくい。実用的な論理は文系科目である「国語」で学ぶと考えるのが妥当であろう。

6. 謝 辞

本学の馬場きみ江名誉教授，薬物治療学研究室の松村人志教授，機能分子創製化学研究室内の浦田秀仁教授，生薬科学研究室の谷口雅彦教授，薬剤学研究室の永井純也教授，総合科学系言語文化学グループのスミス朋子准教授，元学生相談室相談員の若林暁子先生からそれぞれ専門分野の視点からの貴重なアドバイスを頂戴いたしました。また，本調査研究にあたり，アンケートに協力してくれた学生の皆さん，また学生が所属する研究室の先生方や本学研究倫理審査委員会等，多くの方々に協力して頂き，本稿を提出することができました。ここで感謝の意を表します。

参考文献

- [1] 国立教育政策研究所教育課程研究センター，2013，『特定の課題に関する調査（論理的な思考）調査結果～21世紀グローバル社会における論理的に思考する力の育成を目指して～』平成25年3月，https://www.nier.go.jp/kaihatsu/tokutei_ronri/pdf/10_tyousakekka.pdf（平成27年10月2日閲覧）
- [2] 河田敬義・丸山文行・鍋谷清治，1962，『大学演習 数理統計学』，裳華房
- [3] 上田拓治，2009，『44の例題で学ぶ統計的検定と推定の解き方』，オーム社
- [4] 香西秀信，2007，『論より詭弁』，光文社新書
- [5] 米盛祐二，2007，『アブダクション 仮説と発見の論理』，勁草書房
- [6] 廣松渉 他編，1998，『岩波 哲学・思想事典』，岩波書店
- [7] 日本認知心理学会編，2013，『認知心理学ハンドブック』，有斐閣
- [8] 戸田山和久，2011，『「科学的思考」のレッスン 学校で教えてくれないサイエンス』，NHK出版新書
- [9] 浦田秀仁，プライベートコミュニケーション
- [10] 伊勢田哲治，2005，『哲学思考トレーニング』，ちくま新書
- [11] 野矢茂樹，2006，『入門！ 論理学』，中公新書
- [12] 野矢茂樹，2006，『新版 論理トレーニング』，産業図書
- [13] 永井純也，プライベートコミュニケーション
- [14] 宮嶋康彦，2002，『たい焼の魚拓』，JTB

付 録

薬学生の論理性に関する調査

この調査は無記名のアンケートであり，個人を特定するものではありません．

このアンケートへの協力・非協力は自由に選択して構いません．

この調査は個人を特定しない統計的情報として，薬学生の論理的な思考に関する
学術的・教育的目的に利用します．

利用目的に同意しない場合は，質問に答えないでください．

次のⅠからⅥまでの質問に答えて下さい。

無理に構えずにリラックスして回答してください。

Ⅰ あなたは、自分でどちらのタイプだと思いますか。該当する番号に○を付けて下さい。

1. どちらかといえば、論理的に考えることができる。
2. どちらかといえば、論理的に考えることができない。

Ⅱ 医療関係の仕事をするためには、論理に関する現在のあなたの知識よりも、もっと沢山の（論理に関する）知識が必要だと思いますか。該当する番号に○を付けて下さい。

1. どちらかといえば、そう思う。
2. どちらかといえば、そう思わない。

Ⅲ 各文を読み、論理的推論として適切か否かを判断し、該当する番号に○を付けて下さい。

「すべての人間は最後には死ぬ。ソクラテスは人間だ。よって、ソクラテスは最後には死ぬ。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。

「この地域の我が社の薬局 A は開局以来の 25 年の間、他の地域より花粉症関連の商品がよく売れている。よって、来年もこの薬局 A では他の地域より花粉症関連の商品がよく売れるだろう。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。

「そろそろインフルエンザの流行る時期だ。太郎は、急な発熱と、関節痛、倦怠感を訴えている。これはインフルエンザの症状だ。よって、太郎はインフルエンザにかかっている疑いがある。」

1. 論理的推論として適切である。
2. 論理的推論として適切でない。

Ⅳ 各文を読み、論理的に妥当であるか否かを判断し、該当する番号に○を付けて下さい。

「ニンニクはアリインを含む。ニンニクを刻むとアリインは酵素の働きによって臭いのもとであるアリシンに変換される。アリシンは強い抗菌作用を持ち、胃を荒らすことがあるが、アリシンは加熱すると速やかに分解されてしまう。従って、十分に加熱すればニンニクは胃を荒らす原因にはならない。」

1. 論理的に妥当な文章である。
2. 論理的に妥当な文章でない。

「日本は長寿の国であり、多くの日本人は長生きをする。ところでほとんどの日本人は『たいやき』を食べたことがあるだろう。たいやきは日本独自の食べ物で、ほぼすべてが日本国内で製造・消費されているようだ。もしそうならば、たいやきを食べたことのある人の多くは長生きをすることになる。」

1. 論理的に妥当な文章である。
2. 論理的に妥当な文章でない。

Ⅴ 以下は「女性ホルモン補充療法の有無と心疾患に罹患した人数」に関する観察研究のデータであるとして、このデータから「女性ホルモン補充療法は、心疾患の発症率を減少させる効果がある」と考えることは妥当ですか。該当する番号に○を付けて下さい。

ある地域における女性ホルモン補充療法の有無と心疾患の罹患に関する観察研究

	ホルモン補充あり	ホルモン補充なし
心疾患あり	18 人	72 人
心疾患なし	135 人	78 人

1. そう考えるのは妥当である。
2. そう考えるのは妥当でない。

Ⅵ あなたの学年を教えてください。

_____ 年生

以上で質問は終わります。ご協力、ありがとうございました。

結果構文に関する英語と日本語の対照研究

浅井良策

A Contrastive Analysis of Resultative Constructions in English and Japanese

Ryosaku ASAI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 3, 2015; Accepted December 4, 2015)

Abstract This paper discusses the difference between English resultative constructions (ERCs) and Japanese resultative constructions (JRCs).

- (1) a. The lecturer talked himself hoarse.
 b. *Koshi-wa jibun-no koe-o karakara-ni shabet-ta.
 lecturer-TOP himself-GEN voice-ACC hoarse talk-PAST.
- (2) a. John-ga kabe-o utukushi-ku nut-ta
 John-NOM wall-ACC beautiful paint-PAST
 b. *John painted the wall beautiful. (Kusayama and Ichinohe 2005: 182)

In recent years, it has been claimed, in the light of data like contrasts in (1) and (2), that ERCs can be extended based on the concept of ‘Causality’, while JRCs can be extended based on the concept of ‘Purpose’ (Kusayama and Ichinohe 2005; Murao 2009).

- (3) a. The wise dog barked his master awake to warn him of the fire.
 b. *A stray dog in the distance barked the sleeping child awake. (Kageyama 2007: 39)
- (4) a. Dareka-ga ukkari kaisha-no toile-o kitana-ku tsukat-ta.
 someone-NOM accidentally office-GEN bathroom-ACC dirty use-PAST
 b. Musuko-ga ukkari yakizakana-o kitana-ku tabe-ta.
 Son-NOM accidentally grilled fish-ACC untidy eat-PAST

However, it has been pointed out that some ERCs require their resultative phrase to denote an intended result as in (3). On the other hand, some JRCs allow their resultative phrase to denote an accidental result as in (4). In order to accommodate these data, we have suggested that the extension of ERCs and JRCs should be characterized in terms of ‘Causality’ and ‘Subjective evaluation’, respectively. Furthermore, we have incorporated the distinction by Talmy (2000) between satellite-framed languages and verb-framed ones to account for the fact that (i) compared with JRCs, ERCs are much more likely to allow for action verbs which do not imply a state change, as shown in (1) and that (ii) ERCs can be extended based on the concept of ‘Purpose’. On the other hand, the formation of JRCs like those in (2a) and (4) has been accounted for by drawing on Croft et. al’s (2010) observation, according to which even in verb-framed languages, the situation types which exhibit a higher degree of semantic integration between the causing event and the result event can be expressed by means of satellite-framing.

- (5) a. Otouto-wa katta bakari no sinsha-o syumiwaru-ku kaizousi-ta.
 brother-TOP brand new car-ACC tasteless customize-PAST
 b. Okasan-ga gohan-o mazu-ku tai-ta.
 Mother-NOM rice-ACC bad taste cook-PAST

Finally, we have discussed further extended instances of JRCs like (5). It has been suggested that they are sanctioned by a higher-order schema which captures the commonality between these instances and instances like (4).

0. はじめに

結果構文は動作の結果として得られたある実体の状態を単一の節で表現する文であると特徴づけることができ、以下に例示されているように英語と日本語の両者に見られる。結果状態は英語では形容詞句あるいは前置詞句で表される一方で、日本語では形容詞やいわゆる形容動詞の連用形である「形容詞ーク形」か「形容動詞ーニ形」で表される。

- (1) a. John painted the wall red.
b. They broke the window to pieces.
(2) a. ジョンが壁を赤く塗った。
b. 彼らは窓を粉々に割った。

これまでの先行研究では、両言語の結果構文の成立に関して日本語の方が英語よりも制約が強いと主張されてきた（影山 1996, Washio1997）。実際のところ、状態変化動詞が生起する上記の例とは異なり、変化結果を含意しない動詞が生起する結果構文は、(3) と (4) の対比に示されるように、英語では容認されるが、日本語では容認不可として判断される。このことから日本語では結果句が動詞の意味に内在的に含まれていない結果状態を表す結果構文は成立しないと見なされてきた（cf. 高見・久野 2002）。

- (3) a. John pounded the metal flat.
b. The lecturer talked himself hoarse.
(4) a. ?ジョンが金属をペチャンコに叩いた。
b. *講師は自分の声をカラカラにしゃべった。

しかしながら、近年の研究において、動詞の意味に必ずしも含意されないような結果状態を表す結果構文が日本語においても成立する場合があることが指摘されている（草山・一戸 2005, Murao 2009）。

- (5) a. ジョンが壁を美しく塗った。
b. お母さんがご飯をおいしく炊いた。
(6) a. *John painted the wall beautiful.
(草山・一戸 2005: 182)
b. *Mother cooked rice delicious.

(Murao 2009: 192)

そして、このタイプが英語において成立しないという事実は両言語における結果構文の比較・対照を困難にしていると思われる。そこで、本稿では両言語の結果構文における分布上の相違がどこから生じているのかその要因について探究していく。

1. 因果関係 vs. 目的関係

英語と日本語に見られる上述の結果構文の相違は主に「因果関係」と「目的関係」の対立という観点から分析されている。より具体的に言うと、英語の結果構文は動詞の表す事象と結果句の表す事象間の「因果関係」を基盤にして意味拡張するのに対して、日本語の結果構文ではこれらの二つの事象間の「目的関係」を基盤にして意味拡張をするというものである。この線に沿った分析は、まず初めに草山・一戸（2005）で指摘され、その後 Murao（2009）によってより詳細に展開されている。これに対して、本稿ではこれらの特徴づけのみでは両言語の結果構文の相違を十分に捉えきれないことを示していくことにする。そこで、本節では Murao（2009）でなされた分析を概観し、その批判的検討を行うことにする。

1.1. 英語の結果構文

Murao（2009）は、make 使役構文や不変化詞構文との形式及び意味的関連性に注目し、[NP1 V NP2 AP/PP] という形式を持つ英語の結果構文は、その意味を特徴づける中心的認知領域として Causality（因果関係）、Telicity（終結性）、Affectedness（受影性）という概念が喚起されることを指摘している。さらに、Murao（2009）は、これらの概念の中でも Causality が英語の結果構文の拡張に重要な役割を果たすと主張している。この分析において、英語の結果構文は、(7) の Basic Resultative をプロトタイプとして、(8) から (10) への方角に、客観的な Causality を表すタイプから主観的な Causality をより顕在化するタイプへと拡張していくと捉えられている。

(7) Basic Resultative

- a. They broke the window to pieces.

- b. John painted the wall red.
 - c. She froze the jelly solid.
- (8) Non-Basic Resultative
- a. John hammered the metal flat.
 - b. John kicked Bob black and blue.
 - c. The gardener watered the tulips flat.
- (9) Intransitive Resultative 1
- a. I danced myself tired.
 - b. The lecturer talked himself hoarse.
 - c. The girl cried herself to sleep.
- (10) Intransitive Resultative 2
- a. The joggers ran the pavement thin.
 - b. Professor talked us into a stupor.

1.2. 日本語の結果構文

一方で、Murao (2009) は、日本語の結果構文は、Causality (因果関係) を本来的な意味基盤とする英語の結果構文と異なり、Manner (様態) や Purpose (目的性) という認知領域をより強く喚起すると主張している。この主張は、日本語の結果構文がそれと同じ形式を持つ (11) のような様態副詞構文から拡張した結果として生じたものという想定に基づいている。Manner (様態) は Purpose (目的性) と概念的に近接しており、Purpose (目的性) は Causality (因果関係) と密接な関係にあるので、これら三種類の概念間における際立ち上の相対的な度合いに応じて、以下に例示されるような拡張の方向性が日本語の結果構文に見出されるのである。

Manner

- (11) a. 彼は手を速く振った.
b. 太郎は旗を小さく振った.

Purpose-manner

- (12) a. 彼は靴のひもを強く/弱く結んだ.
b. 彼は肉を厚く/薄く切った.

Purpose Resultative 2

- (13) a. ジョンが壁を美しく塗った.
b. 太郎は花子の髪を可愛く切った.

Purpose Resultative 1

- (14) a. 彼女は靴をピカピカに磨いた.
b. メアリーはテーブルをきれいに拭いた.

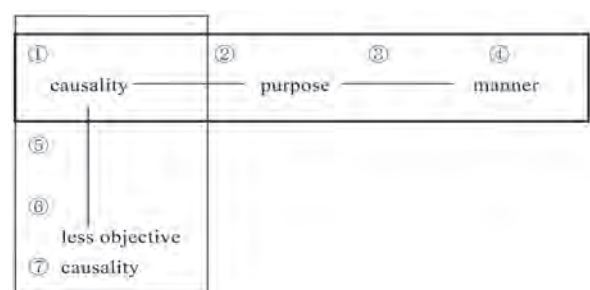
Basic Resultative

- (15) a. ジョンが壁を赤く塗った.
b. 太郎が花瓶を粉々に割った.

例えば、(13) と (14) のタイプは両者とも Purpose Resultative と呼ばれ、Purpose と Causality が喚起されるが、後者の方が前者よりも Purpose の際立ち度合いが低いが、その分 Causality の際立ちが高くなる。さらに、(15) のタイプでは Causality が最も中心的な認知領域として機能し、Purpose がより周辺的な認知領域となる。

1.3. 英語と日本語の結果構文の比較

Murao (2009:190) は英語と日本語における結果構文の下位タイプ及び関連構文についてのこれらの観察を図1に示される意味地図にまとめている。意味地図とは、ある文法形式が通言語的に表し得る機能を表示した概念空間上において個別言語の文法形式が表し得る範囲を写像したものである (Croft 2001, Haspelmath 2003)。太字で示された横に伸びた長方形が日本語の結果構文が採用する言語形式がカバーする概念領域を表しており、英語の結果構文が表し得る概念領域は縦に伸びた長方形によって表されている。このような意味地図を想定することで、英語と日本語の結果構文の拡張パターンの相違点が明らかとなる。



- ① Basic Resultative ② Purpose Resultative 1
③ Purpose-manner ④ Manner
⑤ Non-basic Transitive Resultative
⑥ Intransitive Resultative 1 ⑦ Intransitive Resultative 2

図 1. 英語と日本語の結果構文の意味地図

ここで、もう一度、(3) と (4) の対立について考えてみよう。これらの結果構文は動詞が変化結果を含意せず、図 1 の中における⑤と⑥、すなわち *Non-basic Transitive Resultative* と *Intransitive*

Resultative 1 に相当している。

- (3) a. John pounded the metal flat.
- b. The lecturer talked himself hoarse.
- (4) a. ?ジョンが金属をペチャンコに叩いた.
- b. *講師は自分の声をカラカラにしゃべった.

Murao (2009) の分析に従うと、この容認性の差は英語の結果構文が Causality を基盤とする一方で、日本語の結果構文にとっては Causality を中心的認知領域とする Basic Resultative が拡張の終点であることに求められる。つまり、日本語の結果構文は、英語の結果構文と異なり Causality を基盤としていないため、Basic Resultative のような動詞自体で Causality が保証されるタイプは表せても、Causality が主観的に読み込まれる必要とされるこれらのタイプにまでは拡張できないと分析されているのである。

さらに、(5) と (6) の対立も両言語を異なる意味基盤の観点から特徴付けることで説明されると主張されている。

- (5) a. ジョンが壁を美しく塗った.
- b. お母さんがご飯をおいしく炊いた.
- (6) a. *John painted the wall beautiful.
- (草山・一戸 2005: 182)
- b. *Mother cooked rice delicious.
- (Murao 2009: 192)

このタイプは、結果句が動詞の表す事象の目的を表すことを意図したものであり、Manner を表す構文を基盤にして Purpose を中心的認知領域とする構文に至る日本語の結果構文の拡張過程に自然な形で位置づけられ、図 1 の意味地図上では、②の Purpose Resultative に対応している。一方で、(6) が容認されないのは、英語の結果構文では Causality を基盤とするため、Causality を表す構文を超えて Purpose を中心的認知領域とする構文にまで拡張不可能であるためということになる。

1.4. Murao (2009) の問題点

Murao (2009) の分析は一見したところ、Causality と Purpose の対立という捉え方によって英語と日本語の結果構文における相違点を適切

に捉えているかのように見える。しかしながら、個々のデータをよく見てみると、これらの概念では、両言語の結果構文の分布を十分に説明できないことが判明する。

第一に、英語の結果構文において、Causality だけではなく Purpose を中心的認知領域とする結果構文、すなわち結果句が動詞の表す事象の目的を表すタイプが存在する。

- (16) a. 彼女はテーブルをきれいに拭いた.
- b. She wiped the table clean.

(Washio 1997: 16)

Murao (2009) は (16a) の事例を Purpose Resultative 1 と呼び、日本語の結果構文において結果句が動作の目的を表す例として引き合いに出しているが、対応する英語の結果構文も成立する。(16a) における動詞「拭く」と同様、(16b) における wipe も必ずしも変化結果を含意せず、また Washio (1997) が Logman dictionary の記述から確かめているように、本来、何かを取り除く目的を持った活動を表している。

- (17) **wipe**: to rub (a surface or object), e. g., with a cloth or against another surface, in order to remove dirt, liquid, etc.

(from Longman dictionary, Washio 1997: 14)

従って、図 1 上では表示されていないが、Purpose Resultative 1 が英語の結果構文の意味地図がカバーする領域に含まれてはいけないという理由は特別無いように思われる。

さらに、英語の結果構文の中には Causality よりむしろ Purpose が喚起されることが要求されるものもある。

- (18) a. John hammered the metal {flat/*safe}.
- b. The slide at the park had come loose.
- Several children had hurt themselves on the protruding edge. In order to prevent further injuries, John hammered the metal safe. (Verspoor 1997:128, 129)

(18a) における結果句の分布が示唆しているように、ハンマーで金属を打つという行為と自然な因果関係を構成するのは、普通、金属が「平らに

なる」という結果状態であり、「安全になる」という結果状態ではない。しかし、(18b)のように、safe という結果句は、それがハンマーで金属を打つ行為の目的を表すものとして解釈できるような文脈では結果構文に生起可能である。同様のことが以下の事例についても言える。

(19) a. The wise dog barked his master awake to warn him of the fire.

b. *A stray dog in the distance barked the sleeping child awake.

(影山 2007:39)

影山 (2007) によると、同じ動詞でかつ同じ結果句であっても意図的な目的を表すタイプの方が偶発的な出来事を表すタイプよりも結果構文としての容認度が高いと判断されるという。ここで、(19) の結果構文は、動詞と結果句の間における客観的な因果関係の希薄化の程度が最も高く、Intransitive Resultative 2 に相当していることに注目する必要があるだろう。Murao (2009) の分析では英語の結果構文が Intransitive Resultative 2 に拡張する過程において因果関係が保持されとしか指定されていないので、(19b) が容認されないことは予測困難であるし、(19a) のように、それと同じ動詞と結果句の連なりが Purpose を喚起する解釈を持つ際に容認されるようになるという事実も決して扱うことはできないであろう。Murao (2009) のように、英語の結果構文に対して、Causality を表す構文を超えて Purpose を中心的認知領域とする構文にまで拡張不可であると想定してしまうと、(19a) が容認不可能である一方、(19b) が容認可能であるという誤った容認性判断を下してしまうことになるだろう。

第二に、動詞の意味に含意されないような結果を表す拡張的な日本語の結果構文の中には、結果句が動作の目的を表さないタイプも存在する (浅井 2012)。

(20) a. ジョンがうっかり壁を汚く塗った。

b. 弟は買ったばかりの新車を趣味悪く改造した。

(21) a. お母さんがうっかりご飯をまずく炊いた。

b. あのテレビプロデューサーは番組をつまらなく作った。

(20) では状態変化動詞が現れているが、それが内在的に表す結果状態を結果句が叙述していないことは明らかである。(21) においても結果句と内在的な因果関係を構成しない生産動詞が現れている。Murao (2009) の分析に従えば、このようなタイプでは動詞と結果句が手段－目的の関係にあるはずであるが、(20) と (21) の結果句は、そもそもそれ自体の意味内容から示唆されているように、普通、ある行為から意図される状態ではなく偶発的に生じた状態を表すものである。確かに日本の結果構文は、結果句が動作の目的や様態を喚起することによって、拡張的事例が認可される場合が多く、(22) と (23) で例証されているように、そもそも結果自体を含意しない行為動詞であっても結果構文を形成することが可能である。

(22) a. [?]太郎が金属を平らに／ペチャンコに叩いた。

b. 鳥もも肉は観音開きに切り、平らに叩いて下さい。

(草山・一戸 2005: 176, 177)

(23) a. *太郎は次郎をアザだらけに蹴った。

b. 太郎は車をボコボコに蹴った。(ibid.)

しかしながら、結果自体を含意しない行為動詞に関しても、結果構文を形成するために、動詞と結果句の間に手段－目的関係が必ずしも要求されないことがあり、それは以下から確かめられる。

(23) a. ある人が会社のトイレをうっかり汚く使った。

b. 上田さんは本人も気づかぬうちに面白はずのことをつまらなく話した。

以上のことから、Murao (2009) の特徴づけに反して、1) 英語の結果構文は Purpose を基盤に拡張し得ることと 2) 日本語の結果構文には Purpose を基盤にしない拡張事例が存在することが分かる。次節では、これらの事実をどのように捉えるべきか考察していく。

2. サテライト枠付け言語 vs. 動詞枠付け言語

まず、1) の英語の結果構文に関する事実を捉えるためには、複合事象において主要事象として機能する枠付けイベント (framing event) の中核要素がコード化される様式に対して提案された Talmy (2000) の言語類型の視点を取り入れることが有用であると思われる。枠付けイベントには移動事象や状態変化事象が含まれ、それぞれの中核要素は移動経路や状態変化の推移過程である。Talmy (2000) はこれらの中核要素がサテライトと呼ばれる動詞の付随要素と主動詞のいずれによってコード化されるかどうかによって世界の言語をサテライト枠付け言語 (Satellite-framed language) と動詞枠付け言語 (Verb-framed language) の二種類に区分している。英語は、(24) に示されているように、枠付けイベント内の中核要素である移動経路を前置詞句などのサテライトで表現し、前者の言語タイプに分類される。

(24) a. The bottle floated into the cave.

b. The bone pulled out of its socket.

(Talmy 2000:227)

また、サテライト枠付け言語では、枠付けイベントと補助関係を持つ共イベント (co-event) は主動詞で表現され、(24a) と (24b) では、移動事象に対してそれぞれ「様態」と「原因」の関係を持っている。これと関連して、松本 (1997, 2002) は、移動の「経路」を表す動詞は、(25) のように、使役移動構文を形成することが一般に不可能である一方で、移動の「様態」や「手段」を表す動詞はそれぞれ (26) と (27), (28) に示されているようにそれが可能であることを指摘している。

(25) a. *John entered the man into the barn.

b. *John escaped the man out of the cell.

(松本 2002: 200)

(26) a. The horseman ran the horse into the barn.

b. The horseman swam the horse to the shore. (松本 2002:200)

(27) Sam {kicked/pushed/pulled/shoved/tugged/

dragged/threw/tossed/hurled/pitched/squeezed} it into the hole.

(松本 2002:192)

(28) a. John {forced/let/allowed} the man into the barn.

b. John {forced/let/allowed} the man out of the cell. (松本 2002:201)

枠付けイベントと「様態」と「手段」の関係を持つ共イベントが主動詞で表現されるサテライト枠付け言語のこのようなコード化パターンは、枠付けイベントが状態変化事象である結果構文においても観察される。

(29) a. I swung/slammed the door shut.

b. He jerked/started awake.

(Talmy 2000: 239)

(30) a. I kicked the door shut.

(Talmy 2000: 239)

b. I shook him awake. (ibid.)

c. I washed the shirt clean.

(Talmy 2000: 265)

(29) は、状態変化事象と「様態」の関係を持つ共イベントが主動詞で表現されている。(30a, b) に関して Talmy (2000) は主動詞で表現された共イベントは状態変化事象と「原因」の関係を持つと述べているが、これは「手段」と特徴づけても差し支えない関係であると言える。また、(30c) の wash は Talmy (2000) が達成含意動詞 (implied-fulfillment verb) と呼ぶものであり、その意味成分として含まれる「意図された結果」が実現することをサテライトの付加によって確証する動詞である。結果として、この動詞も状態変化事象に対して「手段」の関係を持つと言える。これらのことを考慮すると、Murao (2009) の分析に疑問を投げかける以下の事例の存在も自然な形で説明可能となる。

(31) a. She wiped the table clean. (= (16b))

b. John hammered the metal safe.

(cf.(18b))

c. The wise dog barked his master awake to warn him of the fire. (= (19a))

すなわち、サテライト枠付け言語である英語が

複合事象を表す際、移動事象や状態変化事象などの枠付けイベントに対し主動詞が「手段」を指定する場合があるのだから、(31)のように結果句が動詞の表す事象の目的を表す結果構文が成立するのは当然なのである。

さらに、サテライト枠付け言語と動詞枠付け言語の区分は英語と日本語の結果構文の相違を捉える際に一つのヒントを提供してくれる。

(32) a. I kicked the ball **into the box**.

(Talmy 2000: 228, 強調は筆者)

b. They floated the raft **down the river**.

(松本 1997:158, 強調は筆者)

すでに述べたように、英語のようなサテライト枠付け言語では、移動経路を動詞の付随要素であるサテライト（太字で表示）で表現される。一方で、日本語は動詞枠付け言語（Verb-framed language）に該当し、(32)に対応する文に翻訳しようとする、(33)のように移動経路を主動詞（太字で表示）で表現する必要があり、「様態」と「原因」を指定する共イベントは従属節内における動詞の分詞形で表現されなければならない（(33b)は松本（1997: 158）による翻訳）。

(33) a. 私はボールを蹴って箱に**入れた**。

b. 彼らはそのいかだを浮かべて川を**下らせた**。

(34) a. [?]私はボールを箱に蹴った。

b. *彼らはそのいかだを川の下に浮かべた。（(32b)の意味で）

このことはつまり、日本語では、(34)に示されるように、枠付けイベントと「様態」や「原因」の関係を持つ共イベントを英語のように主動詞で表現することができないということを意味している。そうすると、(3)の英語の結果構文（ここではサテライトを太字で表示）に対応する(4)の各文が容認されないのは、(34)の場合と平行的に日本語が動詞枠付け言語であるという事実に基づき帰着させることが可能である（cf. 小野 2012）。

(3) a. John pounded the metal **flat**.

b. The lecturer talked himself **hoarse**.

(4) a. [?]ジョンが金属をペチャンコに叩いた。

b. *講師は自分の声をカラカラにしゃ

べった。

(35) a. ジョンが金属を叩き**延ばした**。

b. 講師はしゃべって声を**哽らした**。

すなわち、動詞枠付け言語において主動詞で表されるべきなのは(35)のように枠付けイベントである状態変化事象であって、(4)のようにそれと「様態」や「原因」の関係を持つ共イベントではないのである。

3. 下位事象間の意味的統合

前節において、Talmy（2000）によって提示された複合事象のコード化に関する言語類型の視点を取り入れることで、英語の結果構文が結果句の目的解釈を示すことや、日本語の結果構文と異なり、変化結果を含意しない行為動詞を伴う結果構文を形成可能であることが説明されるのを見た。しかしながら、考察すべき事実がまだ残されており、それらは単に英語と日本語がそれぞれサテライト枠付け言語と動詞枠付け言語であるという特徴付けだけでは説明不可能である。

まず、これまでの観察ですでに明白なように、動詞枠付け言語として見なされる日本語であっても多くの結果構文が成立する。

(36) a. ジョンが壁を**赤く塗った**。（=(2a)）

b. メアリーはテーブルを**きれいに拭いた**。（=(14b)）

しかしながら、Croft et. al（2010）が指摘するように、Talmy（2000）による枠付け様式の分類は各言語間の全体的な相違に対応するものではなく、ある言語内に見られる個々の事象タイプの相違に適用するものであるという。例えば、これはTalmy自身も指摘している事実であるが、状態変化に関わる複合事象は、英語においてサテライト枠付けパターンと動詞枠付けパターンの両方のコード化様式が観察される。

(37) a. I wiped the table **clean**.

b. I **cleaned** the table (by wiping it).

(38) a. She hammered the metal **flat**.

b. She **flattened** the metal (by hammering it). (Croft et. al 2010: 212)

従って、日本語において、状態変化事象が一方では(35)のように動詞枠付けパターンで表現され、また他方において(36)のようにサテライト枠付けパターンで表現されることも十分に想定可能なことなのである。するとここで問うべき問題は、日本語がサテライト枠付けパターン、すなわち結果構文を許すのはどのような場合なのかということである。Croft et. al (2010) はブルガリア語、日本語、アイスランド語、オランダ語、英語の対照研究を通して、位置変化や状態変化の複合事象のコード化パターンを以下のようにまとめている。

(39) **double framing satellite framing** < verb framing, compounding < coordination

(Croft et. al 2010: 220)

(40) 'paint X red' < 'freeze solid' < 'shoot X dead' < 'wipe table clean'? < 'push door open' < 'pound dough flat' < 'hammer metal flat'? < 'rock X to sleep'

(Croft et. al 2010: 223)

(39) のスケールは複合事象における下位事象間の形態・統語上の統合度合いを示しており、左から右に行くにつれてその程度が相対的に低くなる。(40) のスケールは状態変化事象における原因事象と結果事象の意味上の統合度合いを示し、左から右に行くにつれてその程度が相対的に低くなる(「?」付きの状況タイプは言語間で位置づけが異なることを表している)。Croft et. al (2010) の観察によると、(40) においてより高い意味的統合を示す状況タイプほど(39) のスケール上で上位に位置づけられた形態・統語的戦略によってコード化される傾向があるという。このことから、日本語においても、ある状態変化事象がサテライト枠付けパターンでコード化されることは、その原因事象と結果事象の意味的統合性が高いことを意味すると言することができる。実際のところ、日本語でサテライト枠付けパターンを採用した結果構文が成立するのは、(36) のように、原因事象を表す動詞が結果事象で表される変化結果状態をすでに含意しているか、あるいはそれを潜在的に方向づけている場合のみであると主張さ

れてきた(cf. Washio 1997)。また反対に、(4) のような日本語の結果構文が成立しないのは、それらが表そうとしている状況がサテライト枠付けパターンを可能にするほど下位事象間の意味的統合性が高くないからである。このことは(4)に見られる動詞は変化結果を含意せず、結果事象が原因事象から予測可能ではないという点において明らかである。

このように、サテライト枠付けパターンによるコード化を下位事象間の意味的統合性という観点で捉えることによって、以下のような結果句が動詞の意味に必ずしも含意されないような結果状態を表す日本語の結果構文の存在も説明可能となる。

- (5) a. ジョンが壁を美しく塗った。
b. お母さんがご飯をおいしく炊いた。

まず(5)のような事例であるが、これらは結果句が動詞の表す事象の目的を表すタイプであり、その点において原因事象と結果事象の統合性を示すと言える。すでに見たように、Murao (2009) はこの事実を基に日本語の結果構文は Purpose という概念を基盤に拡張すると主張しているのであるが、そのような捉え方のみでは(41)のような事例の存在を扱うことができない。というのも、これらの事例では結果句が動詞の表す事象の目的と理解されない解釈が可能だからである。

- (41) a. ジョンがうっかり壁を汚く塗った。
(= (20a))
b. ある人が会社のトイレをうっかり汚く使った。(= (23a))

ここでもまた、下位事象間の意味的統合性の観点によって、このようなタイプの結果構文が成立することが説明可能である。(41)における結果句「汚く」が表す状態は望ましくない状態であるので、それは動詞の意味からは普通予測されるものであるとは言えない。しかしながら、ここでの「汚く」が表す意味内容におおよそ「不快なモノの付着」という概念が含まれているのを認識することで、原因事象と結果事象の意味的統合性が保証されていることが確認される。壁を塗るとい

う行為やトイレを使用するという行為にはそれぞれ色素や汚物の付着が伴うので、これらの事象が「不快なモノの付着」の内容を具体的に述べていると見なすことが可能なのである。同じようなことが(42)の事例についても言える。

(42) a. ルームメイトがうっかり台所を汚く使った。

b. 息子が焼き魚をうっかり汚く食べた。

(42)においても、結果句が動詞の意味から予測可能であるとは言い難い結果状態を表している。しかし、ここでの結果句「汚く」はあるモノが散らかった状態を表しており、そのような結果事象は「モノの拡散的移動」という原因事象を前提としていることは注目する価値があるだろう。動詞(句)の表す状況は「モノの拡散的移動」という事象として捉えられるので、結果事象の側に視点を置くと、(42)においてもやはり原因事象と結果事象間に意味的統合性と形容できるような密接な相互関係が浮き彫りとなるのである。

4. Subjective Evaluation

また、(41)や(42)のような事例から日本語の結果構文の拡張の基盤となる概念がPurpose以外にも存在していることが示唆される。本稿ではそれがSubjective Evaluation(主観的評価)であると考え。そもそも、この概念は(5)のような結果構文においても含意されていると言える。(5)における結果句は動詞の表す目的として解釈することは可能であるが、それ自体はSubjective Evaluationを表す語句に他ならないからである。これとの関連で、(5)に対応する英語の結果構文が成立しないことを思い起こされたい。

(6) a. *John painted the wall beautiful.

b. *Mother cooked rice delicious.

すでに述べたように、Murao (2009)は(6)が容認されないのは英語がPurposeを基盤にして拡張しないためであると主張していた。しかしながら、1.4. 節で観察したように、結果句が動詞の表す事象の目的を表す英語の結果構文が存在することを考慮すると、(6)の非容認性は単に英語の

結果構文はSubjective Evaluationに関わる結果状態を表せないと述べることで捉えられるのである。

Subjective Evaluationという概念の存在は(41)や(42)のように動作の目的として解釈されない望ましくない結果状態を表す結果構文においてより明白であり、そのようなタイプの中に日本語の結果構文のさらなる拡張事例が見出され得る。

(43) a. 弟は買ったばかりの新車を趣味悪く改造した。(=(20b))

b. 上田さんは本人も気づかぬうちに面白いはずのことをつまらなく話した。

(=(23b))

(21) a. お母さんがうっかりご飯をまずく炊いた。

b. あのテレビプロデューサーは番組をつまらなく作った。

(41)や(42)の結果構文では動詞の表す事象が結果句「汚く」の意味の中に内在する事象の下位タイプを指定するという点において、原因事象と結果事象の意味的統合性が認められた。

これらの事例では動詞と結果句の間にそのような関係が認められないが、それにも関わらず結果構文として成立している。このことは用法基盤モデルの観点(Langacker 1987, 1991, 1999, Taylor 2002)に立ち、スキーマ抽出によるカテゴリーの拡張プロセスを図2に示される様式で想定することによって説明可能となる。そこではスキーマ化と拡張はそれぞれ上向きの実線矢印と破線矢印で示されている。

まず、(43a)のような事例は(41a)のような「汚い」結果構文の拡張事例であると見なせるが、それは両者とも因果関係と否定的な結果状態という共通点を持っているからである。一方で、(21a)のような事例は生産動詞を伴っているので、因果関係という概念はがかなり希薄と言えるが、ここでも否定的な結果状態という共通点に注目し、より抽象的な上位スキーマ(図中の最上部)を抽出することで、それらを結果構文の拡張事例として扱うことができる。これらのことから、従来指摘されてきたCausalityやPurposeという概念だけでは全ての日本語の結果構文を扱えな

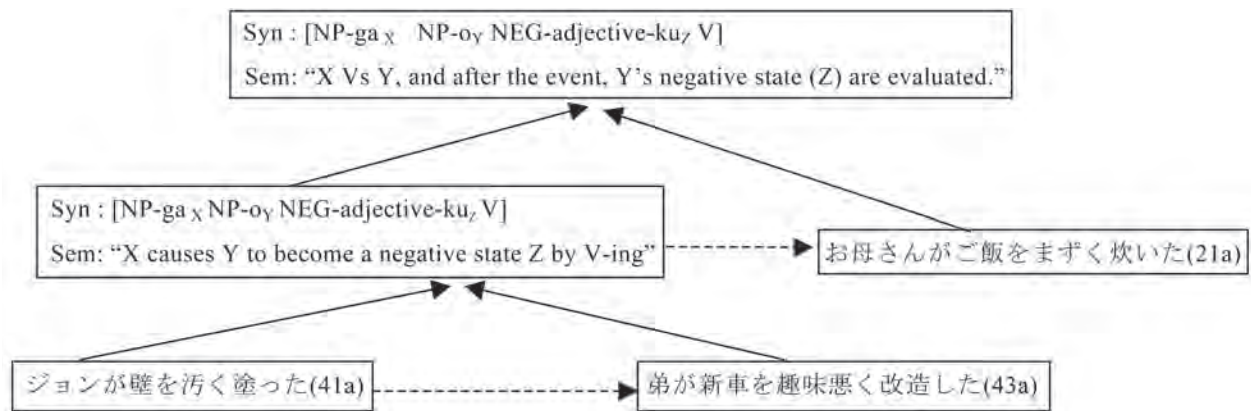


図2. 望ましくない結果を表す結果構文のネットワーク

いことが分かる。日本語の結果構文はこれらの概念が関わらず、行為の結果状態に対して単に評価を加えるという状況のみを表すタイプにまで拡張することが可能なのである。

5. 結 語

従来の研究では、英語の結果構文と日本語の結果構文の相違はそれぞれ Causality と Purpose という概念で特徴付けられてきた。しかし、これまでに指摘されてきたデータやこれまでに観察されてこなかったデータを詳細に検討すると、Purpose を基盤とする英語の結果構文が存在し、Purpose を基盤とし得ない日本語の結果構文が存在することが判明する。従って、Purpose という概念を両言語の結果構文を区別するのにあまり適切なパラメーターとして機能していないと言える。そこで、本稿では、Purpose という概念の役割は認めつつも、Subjective Evaluation という概念のみで扱える日本語の結果構文を指摘し、両言語の結果構文は Causality とこの Subjective Evaluation の対立という観点からの方がより適切に捉えられることを示唆した。

参考文献

浅井良策 (2012) 「日本語の「汚い」結果構文について」『EX ORIENTE』(19), 85-111.

影山太郎 (1996) 『動詞意味論』くろしお出版。

影山太郎 (2001) 「結果構文」『日英対照動詞の意味と構文』影山太郎 (編) 大修館 154-181.

影山太郎 (2007) 「英語結果述語の意味分類と統語構造」小野尚之 (編) ひつじ書房 33-65.

草山学・一戸克夫 (2005) 「日本語と英語の結果構文再考 ; Cause-Effect か行為の目的か」

『日本認知言語学会論文集』5, 175-185.

高見健一・久野暲 (2003) 『日英語の自動詞構文』研究社。

松本曜 (2002) 「使役移動構文における意味的制約」『認知言語学 I : 事象構造』西村義樹 (編) 187-211 東京大学出版会。

Croft, William (2001) *Radical Construction Grammar: Syntactic Theory in Typological Perspective*, Oxford University Press, Oxford.

Croft, William, Jóhanna Barðdal, Willem Hollmann, Violeta Sotirova, and Chiaki Taoka (2010) "Revising Talmy's Typological Classification of Complex Events", *Contrastive Construction Grammar*, ed. by Boas Hans, 201-235, John Benjamins, Amsterdam.

Haspelmath, Martin (2003) "The Geometry of Grammatical Meanings: Semantic Maps and Cross Linguistic Comparison," *The New Psychology of Language*, Vol. II, ed. by Michael Tomasello, 211-242, Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey.

Langacker, Ronald (1987) *Foundations of Cognitive*

- Grammar*, Vol. I: *Theoretical Prerequisites*, Stanford University Press, Stanford.
- Langacker, Ronald (1991) *Foundations of Cognitive Grammar*, Vol. II: *Descriptive Applications*, Stanford University Press, Stanford.
- Murao, Haruhiko (2009) *Cognitive Domains and Prototypes in Constructions*, Kuroshio Publishers, Tokyo.
- Talmy, Leonald (2000) *Toward a Cognitive Semantics*, Vol. II: *Typology and Process in Concept Structuring*, MIT press, Cambridge, MA.
- Taylor, John (2002) *Cognitive Grammar*, Oxford University Press, Oxford.
- Verspoor, Cornelia (1997) *Contextually-Dependent Lexical Semantics*, Ph. D. dissertation, University of Edinburgh.
- Washio, Ryuichi (1997) "Resultatives, Compositionality and Language Variation," *Journal of East Asian Linguistics* 6, 1–49.

薬剤師模擬体験を通じた薬教育活動の児童への有用性の検討

小路晃平^{1, 3}, 高野美奈¹, 住里研二¹, 田中早織², 島本史夫¹

Usefulness of the medicinal education and pharmacist experience for children by pharmaceutical students

Kohei SHOJI^{1, 2}, Mina TAKANO¹, Kenji SUMISATO¹, Saori TANAKA¹, Chikao SHIMAMOTO¹

1) Laboratory of Pharmacotherapy, Osaka University of Pharmaceutical Sciences 4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094

2) The Association of Pharmaceutical Students'-Japan, 3-6-8 Tanigawa Building 2F, Roppongi, Minato-ku, Tokyo 106-0032 Japan

(Received November 6, 2015; Accepted December 16, 2015)

Abstract Over recent years, the environment about the medicine which surrounds people is changing a lot. And awareness of self-medication is increasing. There is the opportunity to take general and pharmaceutical supplements children of elementary school age. Children who take the medicine at the discretion of own is increasing with advancing age. Therefore, it is necessary to perform medicinal education early. And in order to make the correct self-medication, we are a need to raise awareness about pharmacist. Currently, curriculum about the proper use of the drug is being performed at the high school and junior high school, but there is little in the elementary school. Therefore, in four places of Osaka Prefecture, pharmaceutical students held a booth to learn the proper use of medicine and pharmacist experience. The booth is comprised of three parts: picture-story, preparation experience and drug therapy experience with toy. And we took a questionnaires (pre- and post-questionnaires) asking the medical knowledge to children. We held a booth while checking the understanding of children. As a result of the booth held in accordance with the age, positive answers of knowledge about medical care in post-questionnaire was significantly higher than in pre-questionnaire. This was effective for both preschoolers and elementary school students. The present results suggest that this activity is effective in order to improve the recognition about pharmacists and proper use of medicine.

Key words —pharmacist experience; medicinal education; pharmaceutical education; pre-school child

1. 緒 言

平成 21 年 6 月～平成 25 年 12 月に相次いで薬事法が改正され、一般用医薬品がコンビニエンスストアやインターネットで入手が可能となり、薬物を取り扱う環境が大きく変化している。一方、健康増進やセルフメディケーションに対する関心が年齢層に偏りなく高まっている¹⁾。成人だけでなく小学生以下の児童が健康食品やサプリメントを摂取する機会も多くなり、親の 15% が幼児に

サプリメントを与えた経験があると報告されている²⁾。小学生でも体力・筋力をつける目的でサプリメントを摂取している割合が顕著に増加しており、自分自身の判断で服用している割合及び副作用の発症率は学年が上がるほど増加しているとの報告もある^{3, 4)}。

平成 24 年 4 月より施行された新中学校学習指導要領では医薬品の適正使用を学習させることが求められており⁵⁾、医薬品の適正使用に関する授業が行われているが、小学生以下においても年齢

1 大阪薬科大学 薬物治療学Ⅱ研究室 E-mail: shimamoto@gly.oups.ac.jp

2 大阪薬科大学 薬物治療学研究室

3 一般社団法人 日本薬学生連盟

に合わせた医薬品適正使用の教育推進が必要だと思われる。

日本薬学生連盟は薬学生が運営する組織であり，医薬品適正使用及び薬剤師職能認知向上運動として，児童を対象に模擬薬剤師体験を通した薬教育活動を行っている．これまでに薬剤師認知向上のために，お菓子を薬に見立てて一包化するなどの模擬薬剤師体験が報告されている^{6,7)}．しかし，薬剤師が薬の効果を判定するなど薬物治療を支援する模擬薬剤師体験の報告や，模擬薬剤師体験を通して医薬品適正使用を学ぶ取り組みの報告はほとんどない．薬学生が主体となって行い，その効果を小学生だけでなく未就学児を含めて解析した報告は著者が模擬薬剤師体験，薬学生，児童，未就学児を key words にして調べた限りでは見られなかった．

著者らを中心とした薬教育活動は，各年齢層に合わせた手作りの紙芝居による導入学習の後に模擬薬や病気の模型を用いた「模擬調剤」と独自に発案・作成した天秤モデルによって薬効を判定する「薬効測定」を行うゲーム形式の体験型学習で，遊びながら医薬品の適正使用を学ぶことができるのが特徴である．児童における薬剤師認知向上及び医薬品適正使用を推進するため，大学祭や大阪府下の各地域における地域行事で未就学児・小学生に対して模擬薬剤師体験イベントを行い，アンケート調査を実施した．その結果を解析し，児童に対する本活動の有用性について検討したので報告する．

II. 対象及び方法

1. 対 象

大阪薬科大学大学祭（大薬祭：平成 24 年 11 月 2 日～4 日），大阪市港区民祭（区民祭：平成 25 年 10 月 12 日），大阪メチャハッピー祭（ハッピー：平成 25 年 10 月 13 日），大東市スマイルミネーション（大東市：平成 24 年 12 月 14 日～15 日）で行った模擬薬剤師体験イベントに参加した未就学児 44 人・小学生 176 人の合計 220 人を対象とした．対象者の内訳を表 1 に示す．

表 1：対象

取り組み	実施場所	参加者総数	未就学児	小学生
低難易度群	大薬祭	106 人	8 人	98 人
低難易度群	ハッピー	16 人	1 人	15 人
高難易度群	区民祭	37 人	8 人	29 人
年齢対応群	大東市	61 人	27 人	34 人

2. 方 法

紙芝居（5 分），模擬調剤（3 分）及び薬効測定（1 分）の順で，参加者 3 名 1 組に薬学生 1 名で対応した（図 1）．年齢層にあった適切な取り組みを行うために紙芝居内容の難易度を変えた 3 群（低難易度群，高難易度群，年齢対応群）に分けて行った．



図 1 模擬薬剤師体験イベント

A：未就学児を対象とした紙芝居 B：小学生を対象とした紙芝居 C：模擬調剤 D：薬効測定

1) 紙芝居（図 1A, 1B）

紙芝居の内容は表 2 に示した．低難易度群では「薬剤師業務」（項目 1）について行った．高難易度群では「薬剤師業務」（項目 1）及び「カプセルを中心とした薬の適正使用」（項目 2）について，年齢対応群では未就学児は「薬剤師業務」（項目 1）及び「薬の正しい量」（項目 3）を，小学生は「薬剤師業務」（項目 1），「薬の正しい量」（項目 3）に加えて「薬の適正使用」（項目 4）を紙芝居で行った．紙芝居は全て手作りで，各年齢層が理解できる漢字と表現を用い，視覚的に理解できるイラストになるように工夫した．

2) 模擬調剤（図 1C）

紙芝居に引き続き，参加者は白衣を着用し薬剤師役になり，患者役（薬学生）に対して適切な薬を提供することを目標に模擬調剤を行った．模擬

表 2：紙芝居の内容

【項目 1】薬剤師業務 1. 病気になったら何処に行く？ 2. 処方箋をもって何処に行く？ 3. 薬剤師はどんなことをしている人？ 4. 薬剤師はどこで活躍しているの？ 【項目 2】カプセルを中心とした薬の適正使用 1. カプセルの薬の中身はどうなっているの？ 2. カプセルの薬を飲む水の量が少ないとどうなるの？	【項目 3】薬の正しい量 1. 病気が悪さをする体の中を見てみよう 2. 少ない量の薬を飲んだらどうなるかな？ 3. 沢山の薬を飲んだらどうなるかな？ 4. 正しい量の薬を飲んだらどうなるかな？ 【項目 4】 1. みんなが同じ病気の時と同じ薬かな？ 2. 薬同士はけんかをすることがあるかな？
---	---

処方箋に絵で書かれた三種類の模擬薬（ビー玉やおはじきなど使用）を病気の模型と同じ重さになるように空カプセルに入れる方法を用いた。

3) 薬効測定（図 1D）

模擬調剤後、模擬薬の入ったカプセルと病気の模型を独自の発案・作成による天秤（図 2）に乗せた。模擬薬の量が足りない場合は「効果不良」側に傾くことにより薬の効果が不良であることを示し、模擬薬の量が多すぎる場合は「副作用」側に傾き薬の副作用が現れることを示した。天秤モデルを用いて適正量を服用することの重要性を説明し、薬剤師は患者の状態を見て薬物治療を支援していることを説明した。

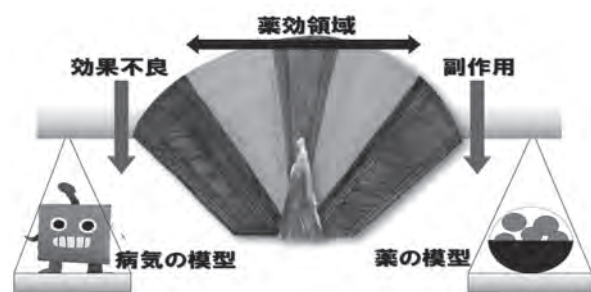


図 2 薬効測定に使用する天秤モデル

4) アンケート調査

事前アンケートは紙芝居の前に行い、事後アンケートは薬効測定後に行った。アンケート項目を表 3 に示す。実際に配布したアンケートは未就学児にも読めるように「ひらかな」表記とした。

アンケートは参加児童本人及び同伴保護者の同意を得て行い、年齢と学年のみの無記名とし、連結不可能匿名化データとして処理した。アンケートに同意しなくてもよいこと、同意しなくても模

擬体験に参加できること、同意後でも撤回でき、その場合の不利益はないこと、などを保護者に口頭で説明して実施した。

5) 統計解析

事前アンケート項目と事後アンケート項目との比較は McNemar 検定及び二項検定を用いた。各年齢や取り組み同士の比較はカイ二乗検定を用い、カイ二乗検定において期待度数が 5 未満のものは Fisher の正確確率検定を用いて行った (IBM SPSS Statistics ver. 21)。有意差確率 5% 未満を有意差ありと判定した。

III. 結 果

アンケートは参加者 220 名が回答し、回収率は 95.9%（事前 100%，事後 91.8%）であった。

1. 難易度に対応した取り組みの理解度

1-1) 低難易度群（図 3-1）

「薬剤師の仕事を知っていますか（項目 A-1）」及び「薬剤師の働く場所を知っていますか（項目 A-2）」の事前アンケート質問に対して、それぞれ正しい回答をした未就学児は 0%，0%，小学生は 34%，26% であった。事後では、それぞれ未就学児 56%，89%，小学生 87%，83% であった。事前に比べて事後の正答率は未就学児，小学生どちらも有意に増加した。なお、アンケートに記載された回答のうち、項目 A-1 では「薬を作る」「薬を売る」「薬を計る」「病気の人に薬を出す」「病気やけがを治す」「学校の点検」を正しい回答として集計した。項目 A-2 では「薬屋」「薬

表3：アンケート項目

【事前アンケート】

A. 難易度が低い取り組みにおける事前アンケート

1. 薬剤師のお仕事を知っていますか？（記述式）
2. 薬剤師の働いている場所を知っていますか？（記述式）

B. 難易度が高い取り組みにおける事前アンケート

1. 薬剤師のお仕事を知っていますか？（記述式）
2. 薬剤師の働いている場所を知っていますか？（記述式）
3. カプセルのお薬をどれくらいの水と一緒に飲むと良いと思いますか？（5段階選択）
①お腹が膨れるほど ②コップ一杯
③コップ半分 ④コップにちょっと
⑤わからない
4. カプセルのお薬をバラバラにするとどうしていけないと思いますか？（記述式）

C. 年齢層に合わせた取り組み：未就学児に対する事前アンケート

1. 病気の時お薬を正しい量の半分（少量）で飲むと体はどうなりますか？（4段階選択）
①体は元気になる ②病気が体に悪さをする
③薬が体に悪さをする ④わからない
2. 病気の時お薬を正しい量で飲むと体はどうなりますか？（4段階選択）
①～④同上
3. 病気の時お薬を正しい量の2倍（沢山）で飲むと体はどうなりますか？（4段階選択）
①～④同上

D. 年齢層に合わせた取り組み：小学生に対する事前アンケート

【薬について正しいものには○、間違っているものは×を選んでください。】

1. あなたが病気になったとき同じ病気の人から薬をもらった。
2. あなたが病気になったとき薬局（薬屋さん）で薬を買って飲んだ。
3. 薬をいつもの2倍（沢山）飲んだらいつもより早く病気が治る。
4. あなたの病気が治った時に余った薬を同じ病気の人にあげた。

【お薬を飲む方法で正しいものには○、間違っているものは×を選んでください。】

5. 飲み物なしで薬を飲み込んだ。
6. お茶といっしょに飲んだ。
7. 水といっしょに飲んだ。
8. ジュースといっしょに飲んだ。

【事後アンケート】

（上記の事前アンケートと同じ項目に以下の2項目を追加記載した）

1. ゲームは楽しかったですか？（5段階選択）
①とても楽しい ②少し楽しい
③どちらでもない ④少しつまらない
⑤つまらない
2. 友達にこのゲームを話したいと思いますか？（5段階選択）
①とても話したい ②少し話したい
③どちらでもない ④あまり話したくない
⑤話したくない

局」「病院」「学校」「幼稚園」「工場」を正しい回答とした。

1-2) 高難易度群（図3-1, 図3-2）

「薬剤師の仕事を知っていますか（項目B-1）」の事前アンケート質問に対して、正しい回答をした未就学児は25%，小学生は17%であった。事後では25%，55%であり、未就学児では正答率に変化が無かったが、小学生では有意に増加した。

「薬剤師の働く場所を知っていますか（項目B-2）」の事前アンケート質問に対して、正しい回答をした未就学児は25%，小学生は34%であった。事後では未就学児25%，小学生76%であり、項目A-1とほぼ同じ結果であった。未就学児と小学生との正答率を比較したところ、両項目とも事

前では有意な差は見られなかったが、事後では小学生が有意に高率であった。項目B-1およびB-2の正しい回答は項目A-1およびA-2と同じとした。

次いで、「カプセルのお薬はどれくらいの水と一緒に飲みますか（項目B-3）」及び「カプセルをバラバラにするとどうしていけないのか（項目B-4）」の事前アンケート質問に対して、それぞれ正しい回答をした未就学児は13%，0%で、小学生は34%，7%であった。事後では、それぞれ未就学児50%，63%，小学生86%，52%であり、どちらも有意に増加した。項目B-3の正しい回答は②「コップ一杯」、項目B-4の正しい回答は「薬が散らばる」「口の中で溶ける」「まずくなる」「苦くなる」「飲み込めない」とした。

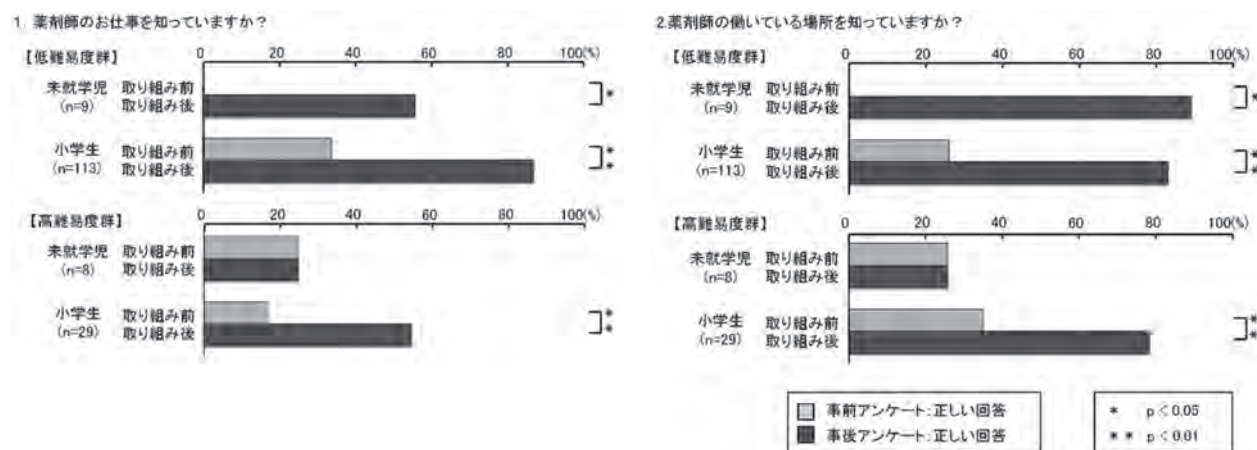


図 3-1 「薬剤師業務」に関するアンケート結果（低難易度群及び高難易度群）

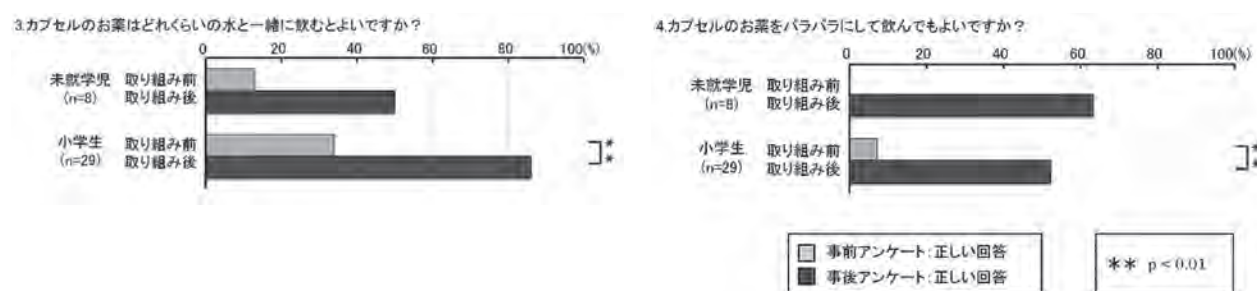


図 3-2 「薬の適正使用」に関するアンケート結果（高難易度群）

2. 年齢別に対応した取り組みの理解度

2-1) 未就学児群（図 3-3）

「病気の時、薬を正しい量で飲むとどうなりますか（項目 C-1）」のアンケート質問に対して、正しい回答は事前 59%，事後 81%であった。

「病気の時、薬を正しい量の半分で飲むとどうなりますか（項目 C-2）」及び「病気の時、お薬を正しい量の 2 倍で飲むとどうなりますか（項目 C-3）」の質問に対して、それぞれ正しい回答は、事前 26%，15%，事後 67%，59%であり、有意な増加が見られた。項目 C-1，C-2，C-3 の正しい回答はそれぞれ②「病気が体に悪さをする」、①「体は元気になる」、③「薬が体に悪さをする」とした。

2-2) 小学生群（図 3-4）

「病気になった時、同じ病気の人から薬をもらった（項目 D-1）」、「病気になった時、薬局で薬を買って飲んだ（項目 D-2）」、「薬を 2 倍飲んだら、早く病気が治る（項目 D-3）」、「病気が治った時、余った薬を人にあげた（項目 D-4）」

のアンケート質問に対して、それぞれ正しい回答をした児童は、事前 87%，84%，71%，94%，事後 97%，71%，84%，100%であり、有意な差は見られなかった。薬を飲む方法で「飲み物なしで薬を飲み込んだ（項目 D-5）」、「お茶と一緒に飲んだ（項目 D-6）」、「水と一緒に飲んだ（項目 D-7）」、「ジュースと一緒に飲んだ（項目 D-8）」の質問に対して、それぞれ正しい回答をした児童は、事前 94%，55%，90%，90%，事後 100%，94%，94，97%であり、「お茶と一緒に飲んだ（項目 D-6）」の質問のみ事前の正答率が低く、事後に正しい回答が有意に増加した。項目 D-1～項目 D-4 では D-2 「…薬局で薬を買って飲んだ」のみを正答とし、項目 D-5～項目 D-8 では D-7 「水といっしょに飲んだ」のみを正答とした。

3. 全取り組みにおける児童の満足度

低難易度群，高難易度群，年齢対応群での「ゲームは楽しかったか」という事後アンケート質問に対する肯定的回答（①「とても楽しい」及び②「少し楽しい」）は、それぞれ未就学児では

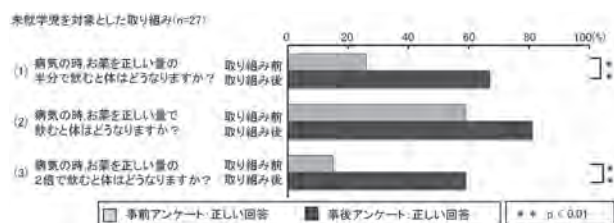


図 3-3 「薬の適正使用」に関するアンケート結果（年齢対応群：未就学児）

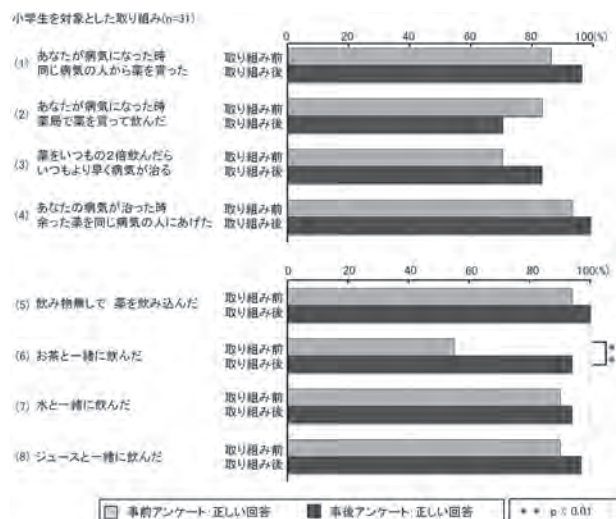


図 3-4 「薬の適正使用」に関するアンケート結果（年齢対応群：小学生）

100%，63%，100%，小学生では95%，79%，87%であった。低難易度群，高難易度群での「友達にこのゲームを話したいと思うか」という質問に対する肯定的回答（①「とても話したい」及び②「少し話したい」）は，それぞれ未就学児では44%，50%，小学生では88%，55%であり，低難易度群の未就学児と小学生では有意な差が認められた。

4. 参加薬学生の感想・意見

「年齢層によって理解度が違うので説明するために工夫が必要だと感じた。」

「カプセルを飲んだことがない児童では紙芝居の説明が難しかった。」

「理解していない中で説明をするのは辛い，年齢別にコースを作った方がよい。」など，実体験を通じた取り組みへの積極的な改善意見が目立った。

IV. 考 察

本活動は中学校・高等学校で授業の一環として行われる「薬教育」とは異なり，小学生や小学校入学前の未就学児を対象として行っていること，教室ではなく種々のイベントに薬学生が出かけて実施していること，対象年齢に合わせた独自の紙芝居制作，費用のかからない身近な材料の調達，効果判定を行うための天秤モデルの独自の発案・

作成など薬学生が主体となっていく取り組みが特徴である。児童3名に薬学生1名が対応し，児童が能動的に参加できる場を作り，参加児童がゲーム感覚で楽しみながら学習できる方法を考案した。白衣を着用して模擬薬剤を調合するなど臨場感ある体験であり，児童自身が積極的に参加できたことなどが，事後アンケートでの高満足度につながったと思われる。アンケート結果から参加児童の学習意欲は極めて良好で，学習効果も認められた。さらに，薬学生自身の薬学教育への効果⁸⁾も確認できた。

薬学教育6年制移行から10年が経過したが，現時点では日本における薬剤師および薬剤師業務に対する認知度は決して十分とはいえない。厚生労働省研究班「薬剤師の役割と倫理規範の実態に関する研究」報告⁹⁾によると，薬の専門家としては認知されているものの，薬物治療の支援者としての役割や健康維持の改善における役割は未だ認知度が低いことが明らかになり，国民に対する薬剤師業務の啓発が不十分であると考察されている。

初めに行った難易度の低い取り組み（低難易度群）では「薬剤師業務」を知ってもらうことを目的とした。紙芝居で導入学習し，模擬調剤及び薬効測定を行う模擬薬剤師体験を行った。事前アンケートでは，未就学児の薬剤師に関する知識は全くなく，小学生でもほとんどないものと思われ

た。薬学生が自作した紙芝居を見て薬剤師業務を学び、薬学生の指導による模擬薬剤師体験を行った後の事後アンケートでは、正しい回答をする割合は未就学児、小学生とも有意に増加した。本取り組みを通じて小学生だけでなく、全く知識のなかった未就学児においても「薬剤師業務」に対する認識が深まったと考えられ、将来の「薬剤師」に対する適正な認知向上に繋がるものと思われる。

次に行った難易度の高い取り組み（高難易度群）では、薬には主作用と副作用があり、期待される主作用を最大化し、それ以外の副作用を最小化するためには「薬の適正使用」が重要であること（日本薬学会ホームページ 薬学用語解説「医薬品の適正使用」より引用）を中学校までの早い段階から知ってもらうことを目的とした。「医薬品の適正使用」が理解できるように低難易度群よりも高度な内容の紙芝居を用い、模擬調剤及び薬効測定を行う模擬薬剤師体験は同様の方法で行った。事前アンケートの「薬剤師業務」に関する質問では、未就学児及び小学生とも最初の取り組みとほぼ同様に薬剤師に関する知識は乏しいと思われた。次いで、「医薬品適正使用」について「カプセルを飲むための適正な水の量」「カプセルの適正な取り扱い」に関する質問の正答率は未就学児、小学生とも極めて低く、「医薬品適正使用」は「薬剤師業務」以上に難しい内容と思われた。紙芝居で「カプセルを中心とした医薬品の適正使用」を学び、模擬薬剤師体験を行った後の事後アンケート正答率はそれぞれ未就学児 50%・63%、小学生は 86%・52% となり、ともに理解度が増加したと思われるが、未就学児では事後の正答率は低く、事前と比べて有意差が見られなかった。「医薬品適正使用」をテーマとした紙芝居の難易度を上げた本取り組みは、小学生の児童では理解がある程度深まったと考えられたが、未就学児では対象者数が少ないことも影響しているが、十分に理解が深まらなかった可能性がある。紙芝居の内容が多くて難しいこと、服用した経験のないカプセル剤のイメージがつかめないことなどが妨げになったと考えられる。しかし、薬剤には種々の

剤形があること、剤形による内服方法の相違など、今後の「薬教育」の基本となる内容で、「医薬品適正使用」の初頭教育効果はあったものと思われる。

これらの取り組みをふまえ、次に年齢層に応じた取り組み（年齢対応群）では、未就学児と小学生に用いる紙芝居の内容を違うものにした。「薬剤師業務」、「薬の適正量」及び「薬の適正使用」が理解できる紙芝居、同様の模擬調剤及び薬効測定を行う模擬薬剤師体験を行った。

小学生で「薬の適正使用」に関するアンケート 4 項目（D1-D4）の正答率は事前アンケートに比べて事後の正答率増加傾向にあったが有意差は見られなかった。質問内容が平易であり事前の正答率が高かったからと思われる。「薬の適正な飲み方」に関するアンケート 4 項目（D5-D8）の正答率は項目 D-6 で事後に有意な増加が見られたが、その他の項目では有意差がなかった。項目 D-6 の「薬をお茶と一緒に飲んだ」が正しいか誤っているかの質問に対して、事前アンケートで正答率（正しくないと回答した割合）は 55% と他の項目に比べて低く、「お茶で飲む」ことが日常的に行われている可能性を示唆している。くすりの適正使用協議会では薬を飲む時の注意など「薬の正しい使い方」を解説し、薬はコップ 1 杯の水またはぬるま湯で飲むことを推奨している。薬剤によってはお茶で飲むことにより効果が減じるものがあることの認識が必要であり、一般には薬物やサプリメント類は不明な相互作用を回避するためにも、水で内服する習慣を身につけることが重要であると思われる。今回の取り組みの後では、「お茶で飲むのは正しくない」との回答は 55% から 94% に有意に上昇し、「薬の適正な服薬法」に対する十分な教育効果が上げられたものと思われる。本取り組みは児童を通じて家族や周囲への啓蒙にも繋がる波及効果も期待できる。

未就学児には「薬剤師の業務」、「薬の適正量」が理解出来る紙芝居、同様の模擬調剤及び薬効測定を行う模擬薬剤師体験を行った。「薬の適正量」に関するアンケート 3 項目（C1-C3）の正答率は事前アンケートでは極めて低率であったが、事後

の正答率は有意な増加が見られた。未就学児に対する紙芝居は「薬剤師業務」及び「薬の適正量」と高難易度群と同じく内容が多かったが、理解しやすいように小学生用とは異なる動く紙芝居を用い、医薬品の適正使用に関してイメージしやすいように工夫したため、ある程度理解が深められたと考えられる。

未就学児では「低難易度群」「年齢対応群」で「楽しかった」が100%であり満足度は高かったが、「友達に話したい」は50%以下と低く、内容の理解が不十分であった可能性が推察される。小学生ではそれぞれ90%前後であり、「低難易度群」では満足度、理解度も十分であったと思われるが、「高難易度群」では79%、55%とやや低く、理解できていない面もあったと推察される。従って、年齢層に合わせた本取り組みは、小学生だけでなく未就学児においても、薬剤師認知向上及び医薬品適正使用の推進に一定の効果があることが示唆されたが、さらに年齢層別の内容に工夫が必要と思われた。

新学習指導要領に基づく高校・中学生への「薬教育」が、今後小学生にも広がっていくものと思われる。しかし、児童への「薬教育」を教室単位、講義形式で行っても、身近な問題ではないため興味・関心をもって聞くことは困難であると思われる。今回の取り組みのように少人数グループで、ゲーム感覚で模擬体験できる「薬教育」は児童が自分で考えながら判断するという基本的姿勢を認識する上でも有効であると思われる。本取り組みに参加した児童は「楽しかった」「友達に話したい」などの肯定的な感想が多く、余り身近な存在でなかった「薬」「薬剤師」「健康」「病気」に対する関心が増したと思われる。将来の服薬アドヒアランス遵守、薬物乱用防止などに対する布石効果も期待できる。

平成25年12月に「薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律」が公布され、年齢に関わらずセルフメディケーションの意識がより一層高まっており、気軽に相談できる薬剤師の認知を向上して、医薬品の適切使用を推進する本活動は有用であることが示唆された。

本取り組みは薬学生が主体となり、講義で習得した知識を総動員して教えることにより自らの知識の整理・拡充に繋がり、医薬品に対する知識のない児童に理解させる努力を通じてコミュニケーション技能や態度の習得にも繋がったと思われる。また、模擬調剤や薬効測定の実験は費用がかからず、どこでも使用でき、1クール約10分と短時間で終了するため、本活動は保育園・幼稚園・小学校における医薬品適正使用の教育、薬局や病院における小児への服薬指導の際にも活用することが出来ると考えられる。さらに、将来的に薬学部における実習の一環として、地域の小学校・幼稚園・保育所と連携して行う薬学生による出張指導が実現すれば、児童・薬学生双方にとって有用な学習の場になる可能性が示唆された。

V. 結 論

未就学児及び小学生を対象とした薬学生主体による模擬薬剤師体験学習は「薬剤師業務」に対する認知度や「薬の適正使用」の理解度の向上に有用であった。児童に対する薬教育効果だけでなく、薬学生が児童を教えることにより薬学生自身へのフィードバック学習効果もあり、児童及び薬学生の双方に対して有用な活動であることが示された。

謝 辞

協力いただいた一般社団法人日本薬学生連盟所属の大阪薬科大学 三田愛、橋本由李、中上瞬、馬宿真実、黒田源、京都薬科大学 阿部誠也、宇野智哉、石河里紗、土井理愛、神戸学院大学 新里拓也、武庫川女子大学 瀧本佳奈、慶應義塾大学 南絢子各氏（敬称略）に御礼申し上げます。

本研究は平成25・26年度大阪薬科大学薬学部薬学科特別演習・実習の一環として行われた。日本薬学会第134年会（2014年）で口頭発表し、優秀演題賞を受賞した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

参考文献

- 1) 成井浩二, 太田隼樹, 山田裕子, 末次大作, 渡辺謹三, 医薬品情報学 14:161-169, (2013).
- 2) 安楽誠, 富田久, 佐藤英治, 田淵紀彦, 吉富博則, 岡村信幸, 田口勝英, 近藤裕子, 村上信行, YAKUGAKU ZASSHI 131:835-842, (2011).
- 3) Sato Y, Yamagishi A, Hashimoto Y, Virgona N, Hoshiyama Y, Umegaki K, J Nutr Sci Vitaminol 55: 317-325, (2009).
- 4) 齋藤百枝美, 加賀睦子, 渡部多真紀, 丸山桂司, 土屋雅勇, 渡邊真知子, 柳川幸重, 井上圭三, 医薬品情報学 11: 156-162, (2010).
- 5) 宮本法子, 薬学図書館 56: 210-215, (2011).
- 6) 編集部, 調剤と情報 17: 1414-1415, (2011).
- 7) 編集部, 調剤と情報 18: 1592-1593, (2012).
- 8) 小谷悠, 水野智博, 桑原宏貴, 安藤雄, 伊東和真, 新美友世, 大橋美月, 浅井玲名, 肥田裕丈, 平林彩, 室崎千尋, 加藤博史, 野田幸裕, 鍋島俊隆, YAKUGAKU ZASSHI 130: 857-866, (2010).
- 9) 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 薬事日報 (2010年9月27日)

— Invited Lecture —

— 人権講演会 —

あなたはどんな出産をしたいですか—出産と女性の人権

松岡悦子*

Reproduction and Human Rights for Women

Etsuko MATSUOKA

Nara Women's University

Kitauoyahigashi-machi, Nara 630-8506 Japan

(Received October 29, 2015)

Abstract This lecture was delivered on October 15, 2015 mainly for all freshmen students as a part of program for understanding human rights.

産むことと、女性の人権がどうかかわるのでしょうか。産むのは女性の行為だと考えると、今日の話は、どのように産みたいかという女性の意思が尊重される出産になっているかという問いかけです。さらに、現在の出産は医療のできごとになっているので、果たして医療が女性の産みたい形をサポートしているのかということでもあります。もう少し言えば、医療が女性を（患者を）中心に成り立っているのかという問いなのです。

日本の出産の現状

まず、日本の出産の現状を見ておきます。現在、1年間に約100万人の赤ん坊が生まれていますが、図1はその場所を年次別に見たものです。1960年までは約半分の赤ん坊が自宅で生まれていましたが、現在はほぼ100%が病院などの施設で産まれています。次に赤ん坊の誕生時刻を見ると（図2）、昼の1時と2時にピークが来る山型になっていますが、これはなぜでしょうか。この形が当たり前ではないことは、次の図3のグラフと比較するとはっきりします。図3は、助産所で生まれた赤ん坊の出産時刻を取ったもので、十分な数を集めるために1984年以降の37万8506人

を対象にしています。これを見ると昼間にピークが来るのではなく、明け方から午前中に多くが生まれています。よく言われる赤ん坊は夜に生まれる

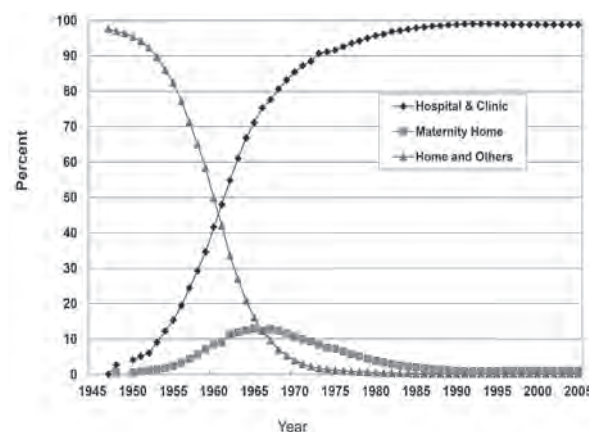


図1. 出生の場所別割合

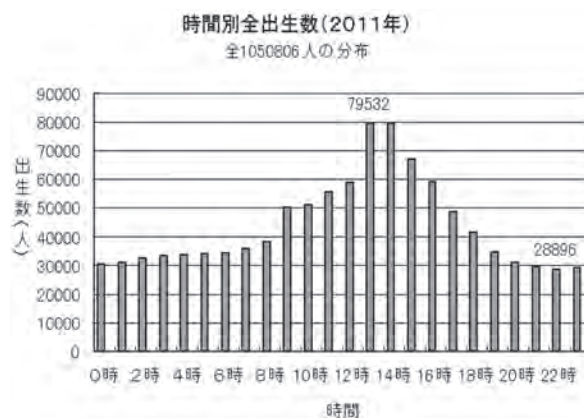


図2. 2011年の全出産の分娩時刻（勝村久司氏提供）

* 奈良女子大学生活環境学部生活文化学科 教授



図3. 助産所での分娩時刻 (勝村久司氏提供)

ることをデータで示しています。さらに、曜日別に2011年12月に生まれた赤ちゃんを見たのが図4です。これによると、土日は明らかに平日よりも数が少なくなっています。これらは赤ちゃんの出産時刻がコントロールされていることを意味しています。助産所は医療を用いないので赤ちゃんは夜中にも生まれますが、病院では9時～5時の勤務時間帯のもっとも都合の良い時に生まれるように調整されています。医学的には、その方が医師や看護師の手が十分にあり安全だという見方もできますが、その見方自体、女性の産む力ではなく、医学によるコントロールの方を優先していることになります。医療は確かに重要で出産を安全にしますが、医療には良い面と悪い面の両方があり、過剰な医療は身体を傷つけます。つまり、医療には両義性があるということです。

現在、若い女性の多くは出産にどんなイメージを描いているのでしょうか。おそらく、「痛い」「怖い」「苦しい」「危険」というようなネガティブなイメージが多いのではないのでしょうか。「生命の誕生」や「感動」と言ったポジティブなイメージも当然あるでしょう。でも、現在出会う漫画やドラマなどのメディアでは、出産は「痛いもの」「苦しいもの」「耐えなくてはならないもの」として描かれています。そして、促進剤や麻酔によって助けられてやっと産めた、つまり医療のおかげで産めたというストーリーになっています。それは、「自分の力だけでは産めなかった」、「やはり医療が必要だ」という話として女性の印象に残り

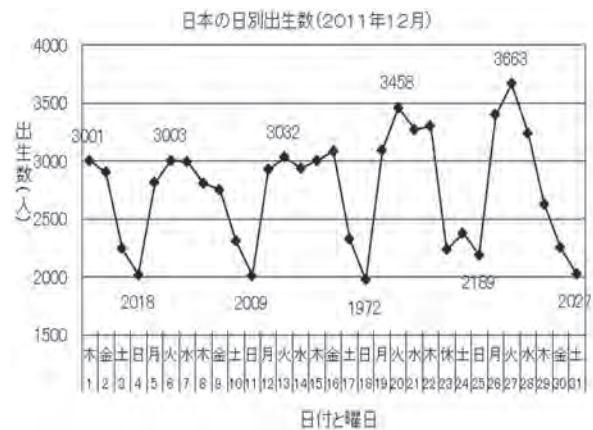


図4. 曜日別の出産 (勝村久司氏提供)

ます。このように、出産が医療のコンテクストに持ち込まれて、医療の対象になることを「医療化」と社会学では呼びます。出産が医療化されるとどうことになるのでしょうか。お産は危険だ、医療がなくては危険だという発想が生まれます。出産で亡くなることは昔にもありましたが、現在はどんな出産にも医療がなければ危険だと考えられるようになり、もっと医療を用いればさらに安全が保たれるというように、医療化が加速します。ですが、医療は女性の身体に加えられるので、会陰切開や帝王切開は体を傷つけ、痛みを残します。自然の陣痛の痛みは赤ちゃんが誕生すれば終わりますが、切開やその他の医療によって与えられた痛みは産後も残り、産後の女性の身体や気分に影響を与えます。出産が終わってすっきり、ハッピーとはならないのです。日本の帝王切開率は19.2% (2011) とされ、これは世界全体で見たときには低いグループに入ります。日本では、帝王切開をプラスにとらえて自分から帝王切開をしたいという人はあまりいませんが、帝王切開が3分の1を越えるような国では、帝王切開の方が良いと考えて帝王切開を選ぶ女性たちもいます。日本はそうではありませんが、それでも帝王切開率は毎年増えています。

出産は通過儀礼だった

ここで、出産が医療化される以前はどのような形だったのかを、インドネシアを例にあげて示し

ます。多くの文化で、出産は通過儀礼でした。通過儀礼とは人生の節目に行われる儀礼で、人の地位や役割が変わる時に行われる成人式、結婚式、葬式などの儀式を指します。

インドネシアでは、出産は結婚式の次に来る儀式でした。これは、ジャワ島中部のある村の1996年の時の写真です。妊娠7か月の時に、7か所の井戸から汲んできた7種類の水を混ぜて妊婦にかける儀式が行われ、近所の人たちが食事に招かれます。陣痛が始まるとドクンと呼ばれる免許のない伝統的な産婆が家に呼ばれて、産婦に付き添います。このドクンは、妊娠中から出産を経て赤ん坊が1歳になるころまでずっと母子にとっては頼りになる存在です。写真は赤ん坊が生まれた直後のもので、近所の子どもたちもみな集まってきて、出産の場は本当ににぎやかです(図5)。その後、ドクンは胎盤を赤ん坊と同じように石鹸で洗い、バナナの皮に包んで素焼きの皿に置きます。夫が、家の戸口の横に穴を掘って胎盤を埋めます。そのときにはドクンが祈りの言葉を唱えて、儀式をリードします。その様子を他の男性たちや子どもたちも見ており、これが夫にとっては父親となる通過儀礼の役割を果たしていることがわかります(図6)。翌朝、ドクンは母子にマッサージを行い、さらに水浴びも手伝います(図7)。この様子を皆が見ることで、女性が母親になったことを周囲の人々も認めるのです。このように、もともと出産は通過儀礼として村の人たちも参加して行われるものだったと言えます。

アグネス・ゲレブ事件 (ハンガリー)

ところが現在、出産は医療中のできごとになっています。そこで出産に関して、医療が大きな権力であることを示すできごととして、アグネス・ゲレブ事件を紹介します。アグネス・ゲレブは1952年にハンガリーのセグドで生まれ、セグド大学医学部を卒業して産科医になりました。彼女は、産科の硬直した医療のあり方に疑問を持ち、当時は認められていなかった分娩への夫の立ち会いをこっそり認めたり、患者が医師に主治医

胎盤を洗って埋める



図5. 赤ん坊が誕生し、胎盤をきれいに洗う



家の入口に胎盤を埋めるのは、夫の役目



図6. 胎盤を父親が埋める



ドクンが赤ん坊とお母さんのマッサージをする。
無事に母親になるのを見届ける。

22



図7. 産後に母子のマッサージをする

になってもらうために渡すポケットマネーを受け取らなかったりしました。そして自宅分娩に興味を持つようになり、自身が出産介助をした女性たちに出産の知識を与えるようになりました。やがて何人かの女性たちが助産師の資格をとって、アグネスと一緒に自宅分娩を介助するようになり、私が2003年に聞き取りをしたときには、年間200件ぐらいの自宅分娩をそれらの女性たちと一緒に介助しているとのことでした。自宅分娩では、異常が生じたときに病院との連携が必要です

が、アグネスは産科医から敵視されており、産科医会から除名されていました。アグネスによれば、年間 200 件の出産が産科医の手から離れてしまうのが問題なのではなく、85%（つまり大半）の分娩に医療が必要ないことを、自宅分娩が証明してしまうことが問題なのだとのことでした。なぜなら、出産はハンガリーではビッグビジネスであり、産科医が患者からもらうポケットマネーは税金に捕捉されないお金として、産科医の大きな収入源になっているからでした。アグネスは、そのような産科医療体制を揺るがす存在だったのでした。

事件は、2010 年 10 月にアグネスが開くバースセンターで、臨月の女性が突然出産したことからはまりました。生まれた赤ん坊が呼吸困難を起こしていたために、アグネスが救急車を呼んだところ、救急車を要請したこと自体が危険な行為が行われていた証拠だとして逮捕され、彼女は数か月間刑務所内に置かれました。世界各地で彼女の釈放を求める運動が展開されて彼女は自宅軟禁となり、2014 年 2 月にやっと自宅軟禁が解かれましたが、今も彼女は裁判を待つ状態です。この事件の焦点は、アグネス個人の行為から、産む女性の人権、自宅出産をする権利、あるいは自宅出産を介助する権利へと広がっていきました。女性が自分の産みたいところで産むことがなぜ問題視されるのかを考えると、そこには医療が大きな権力として存在していることが見えてきます。

英国の出産政策の転換

2014 年 5 月の BBC ニュースで、英国政府が正常な妊娠は病院の産科ではなく、自宅やバースセンターで出産するのが良いというガイドラインを出したことを伝えました。このガイドラインは、出産場所についての大規模な調査に基づいて（Birthplace study）、自宅やバースセンターでの出産の安全性が確かめられたことによる結果です。どの女性も産み場所を選択する自由があるが、医師が常駐する病院での出産は異常のあるケースに限るべきだとしています。なぜなら、病院では過

剰な医療がなされる可能性があるからです。

この英国の考え方を日本に応用すると、どのような考え方になるかを述べてみたいと思います。日本の女性の多くは正常で健康な出産をしたいと考えています。ですが、2013 年の自宅分娩の割合はわずか 0.2%、助産所分娩は 0.8%でした。この低い数字は、女性たちが選択をした結果でしょうか。また帝王切開率は 2011 年 19.2%となっており、年間約 20 万人が帝王切開を受けていることになります。このような数字は、女性たちが選択した結果ではなく、選択できなかった結果なのだと英国では考えます。なぜ選択できないかというと、出産場所が地理的に公平に存在するわけではなく、近くに助産所がなかったり、自宅分娩を介助してくれる助産師がいなかったり、さらには産科病院がないこともあります。また、自宅分娩は危険だ（助産所での分娩も危険だ）という風潮があるために、自宅分娩をしたがる人には思いとどまるように圧力がかけられることもあります。このように考えると、日本では自宅や助産所を病院と同じように自由に選ぶ状況にはなっていないと言えます。英国では、自宅分娩は 35-55%の妊婦の選択肢になるはずだと言います。なぜなら、リスクがあっても自宅で産めない人が 25-35%いると仮定し、さらにリスクがなくても病院で産みたい人が 20-30%いるとすると、45-65%は病院で産むことになります。残りの 35-55%がロウリスクで、かつ助産所や自宅で産むのに最適な人たちです。この人たちが自宅や助産所で正常に産む権利を保障し、正常産を増やすことが重要だということです。また、毎年日本で帝王切開を受ける 20 万人のうち、半分は望まない帝王切開だとするのなら、10 万人が望まない帝王切開を受けていることになります。健康な女性の身体にメスを入れることは、医療倫理の点でも問題です。また、1 対 1 の丁寧なケアの方が女性の満足度は高く、正常産になる確率も高いです。さらに日本の調査では、助産所出産の方が大きな総合病院での出産より満足度が高いことが知られています。医療において、効果のわかっている薬を与えないのは非倫理的だという理屈を当てはめると、満足度

が高い出産方法を提供しないのは非倫理的だという主張をすることも可能です。また、英国では、国家の医療費にかかるコストの点でも正常産の方が良いとしています。誘発分娩や帝王切開は高くなり、国家の医療費を圧迫するからです。ですから、安全性において助産所や自宅が劣らないのであれば、そちらを選択する方が国の医療費にとってはプラスとなります。

産む人中心の出産

以上のような考え方を踏まえて、果たして日本の女性は出産の場面で選択できているのでしょうか。産みたい場所で産んでいるのか、ただ周りに病院しかないのか、あるいは病院で産むものだと思って病院で産んでいるのでしょうか。介助者については、取り上げてもらいたい人に介助してもらう自由があるのでしょうか。妊娠・出産時に受けたケア、受けたくないケアを選択する自由があるのでしょうか。女性は、受けたくないケアにノーと言う自由があるのでしょうか。日本では、そもそも医療の場面で、自分が選択できると考えていない人が多いかもしれません。

英国では、たった3%程度しかない自宅分娩で

も、それを無視していいとは考えずに、少数者の選択を保障しようと考えています。日本でもわずか1%にしかない病院以外での出産を排除せずに、その選択を守ることが必要です。数字として表れた1%は選択できないがゆえの低い数字だからかもしれませんが、実際にはもっと多くの人が自宅や助産所で産みたいと考えているかもしれません。いずれにしても少数者の選択を守ることが重要です。

また情報は、人々の力を強める点で重要といえます。出産場所の調査を行い、自宅や助産所が病院と比べて安全性や満足度でどう異なるのかを調べ、その結果を一般に知らせることが大切です。情報は女性の力を強めますし、国民の力を強める民主主義の基本といえます。

さらに、帝王切開や過剰な医療は国の財政負担になり、環境への負荷となります。地球規模で考えたときに、先進国と途上国との医療資源の不公平な配分は、正義に反すると言えるでしょう。このような点からも、正常な出産を中心に置き、女性が産みたい形をサポートすることが、女性の人権に配慮した出産を実現することにつながります。

大阪薬科大学紀要 Vol. 10 (2016)

第2部 (薬学系)

Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences

10 (2016)

Part II (Pharmaceutical Sciences)

— Review —

Pericosine E 及び類縁化合物の合成に関する研究

水木晃治*, 宇佐美吉英

Synthetic Study of Pericosine E and Related Compound

Koji MIZUKI* and Yoshihide USAMI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094 Japan

(Received October 28, 2015; Accepted December 2, 2015)

Abstract Pericosines A-E and D_o are metabolites of the fungus *Periconia byssoides* OUPS-N133 originally separated from the sea hare *Aplysia kurodai*. They have unique carbasugar structures of C₇ cyclohexenoid core with multifunctional groups. Since pericosine A exhibited anticancer activity, pericosines have been paid attention as attractive synthetic targets in organic chemistry. Pericosine E is a particularly unique molecule having carbasugar-carbasugar hybrid structure, *i. e.* carba-disaccharide. We challenged and achieved the first total synthesis of (-)-pericosine E and its epimer with two improved key reactions, which are regio- and stereoselective bromohydration and epoxidation of the common intermediate diene. From this total synthesis, the absolute configuration of naturally preferred enantiomer was elucidated. Both of synthesized compounds showed significant α -glucosidase inhibitory activity suggesting pericosine E is a promising seed of selective α -glucosidase inhibitor.

1. はじめに

糖類は自然界の至る所に存在し、生物が生存するために欠かすことが出来ない化合物群である。近年、糖の構造に類似した疑似糖 (pseudo-sugar) が動植物界や微生物界に広く分布していることが判明している。このような pseudo-sugar の中で、環内の酸素原子が炭素原子に置き換わった化合物群は、カルバシュガー (carbasugar) と呼ばれている。カルバシュガーは、糖類似構造を有するため、その中のあるものは、様々な糖加水分解酵素 (グリコシダーゼ) のリガンドとなり、競合阻害作用を示す。グリコシダーゼは、消化管での糖質消化、細胞表層での糖鎖プロセッシングやリソソームでの複合糖質代謝など、極めて重要な生物学的プロセスを担っている。中でも、免疫やウイルス増殖などにも深く関わっているグリコシダーゼの阻害剤は、抗糖尿病、抗癌、抗ウイルス等、種々

の生理活性を示し、治療薬やそのリード化合物、シーズとして注目を集めている。

C₇-カルバシュガー構造を有する pericosine A-D と D_o および E は、海洋動物アメフラシ *Aplysia kurodai* の胃内容物から分離された真菌 *Periconia byssoides* の代謝産物であり (Figure 1)¹⁻²⁾, pericosine A のヒト癌細胞に対する細胞毒性をはじめとする顕著な生理活性のため、これらは合成標的化合物として注目されており、これまでに筆

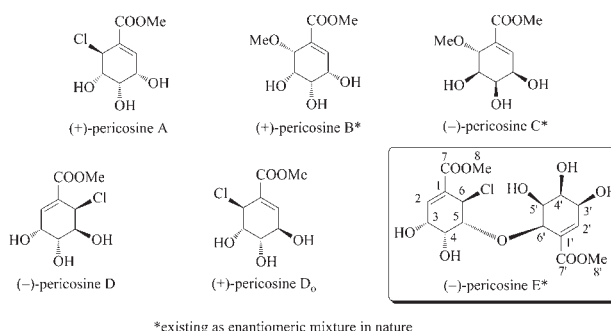


Figure 1. Structures of Natural Occurring Pericosines

* 大阪薬科大学・有機薬化学研究室, e-mail: d12007@gly.oups.ac.jp
本論考は、水木晃治氏の博士論文をもとに再構成したものである。

者らや海外の研究グループによって様々な合成法が開発されてきた.³⁻⁹⁾

2014 年, Cichewicz らは, アラスカの土壌より分離された真菌 *Tolypocladium* sp. の代謝産物として (*P/M*)-maximiscin を単離し, その構造を決定した. (Figure 2).¹⁰⁾ Pericosine 部分構造を含んでいる maximiscin が, UACC-62 メラノーマ細胞に対する顕著な細胞増殖抑制作用を示すことから, pericosine 類の合成研究は, 今後さらに重要性を増すものと考えられる.

筆者らは, 以前から pericosine 類の合成研究を行い, これまでに pericosine A-D と D₆ の全合成を達成し, それらの絶対構造を明らかにした.¹¹⁻¹⁶⁾ しかし, pericosine E については, 我々を含めて, これま

で合成の報告がなされてこなかった. Pericosine E は, (+)-pericosine A と (−)-pericosine B または, (−)-pericosine A と (+)-pericosine B のように, 逆のキラリティーを持った pericosine A と pericosine B がエーテル縮合したような 2 量体構造を有する天然物である (Figure 3). また, 天然の pericosine B, C, E はエナンチオマー混合物として存在するという興味深い報告がなされている.^{2, 17)}

疑似糖またはそのハイブリッド化合物は, 天然物を含めて他にも数多く存在するが, 中でも最も良く知られている化合物として, 経口抗インフルエンザ薬 oseltamivir phosphate, 経口抗糖尿病薬 acarbose, トレハラーゼ阻害剤 validoxylamine A が挙げられる. これらは, Figure 4 に記すよう

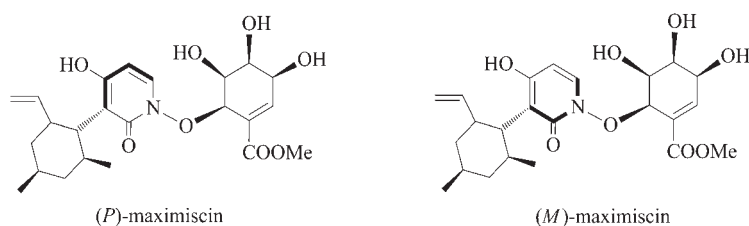


Figure 2. Structures of Natural Occurring (*P/M*)-Maximiscin

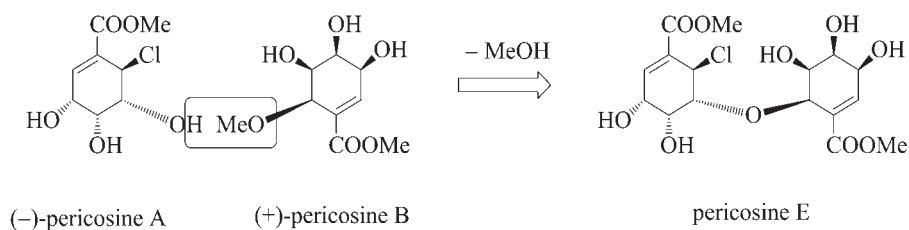


Figure 3. Formation of Pericosine E

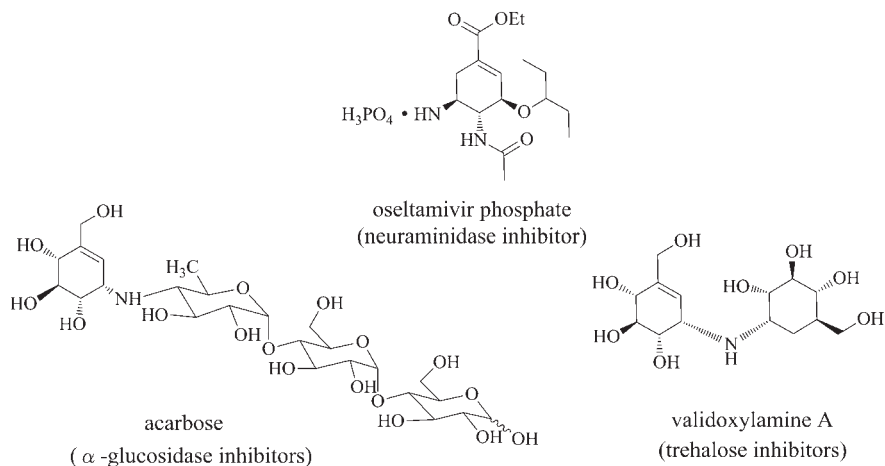


Figure 4. Structures of Oseltamivir phosphate, Acarbose and Validoxylamine A

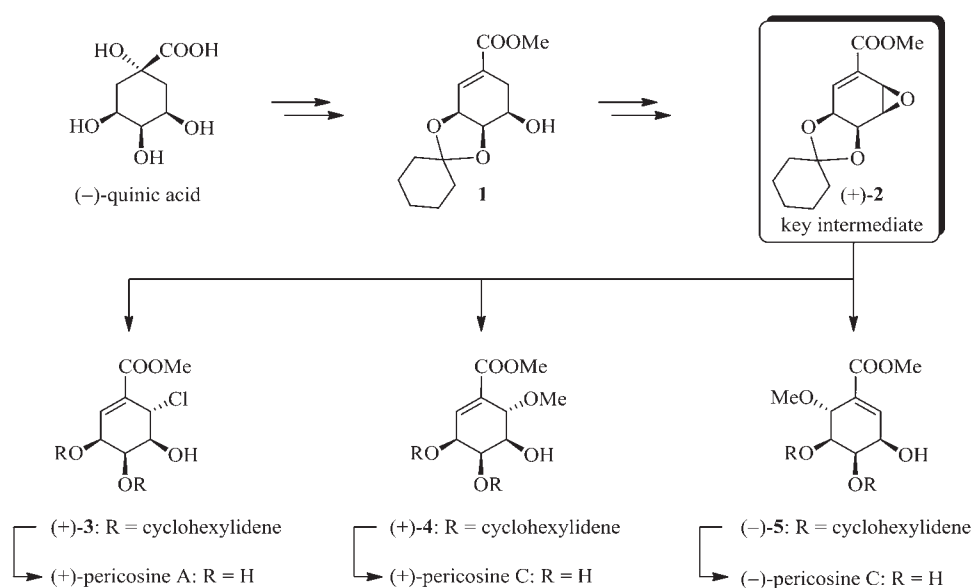
に、共通して何らかのグリコシダーゼ阻害活性を有している。^{18, 19)} 従って、同様の構造的特徴を持つ pericosine E もまた、何らかのグリコシダーゼ阻害活性を示す可能性があると考えた。

上述のように、pericosine E の全合成は、有機合成化学としてのチャレンジであることはもとより、未解明の天然物の絶対構造を解明すること、未解明の有用な生理活性を発見すること、さらにその生合成経路の理解に有益な情報をもたらす可能性があるという点において意義深いと考え、研

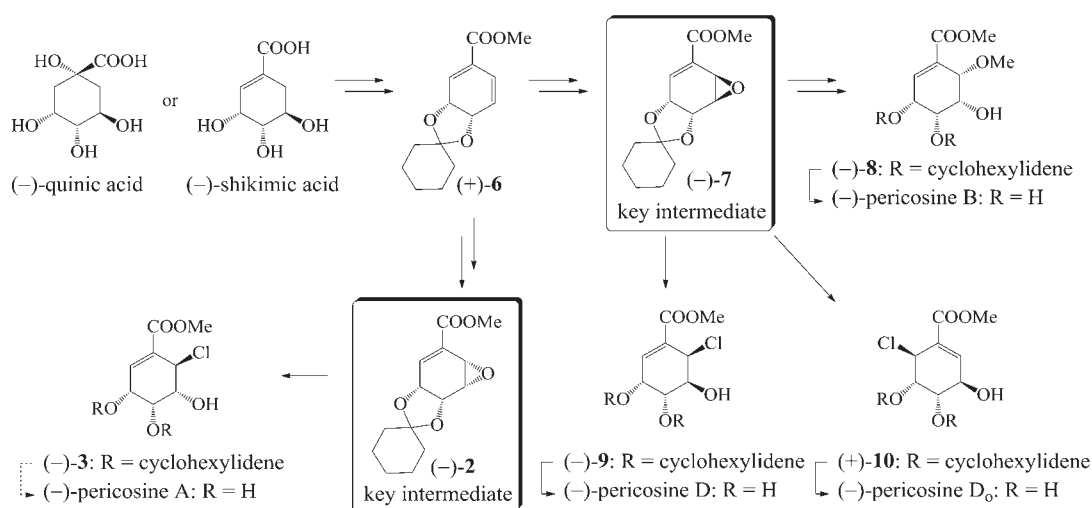
究を遂行した。²⁰⁾

2. これまでの pericosine 類の合成研究と pericosine E の合成計画

これまでに報告してきた pericosine A-D と D₀ の全合成を Scheme 1, 2 にまとめた。¹¹⁻¹⁶⁾ この合成法では、出発原料としてキナ酸やシキミ酸を用い、3つの鍵中間体エポキシド (+)-**2**, (-)-**7**, (-)-**2** から種々の pericosine 類へと導いていた。



Scheme 1. Total Synthesis of (+)-Pericosines A, C and (-)-Pericosine C

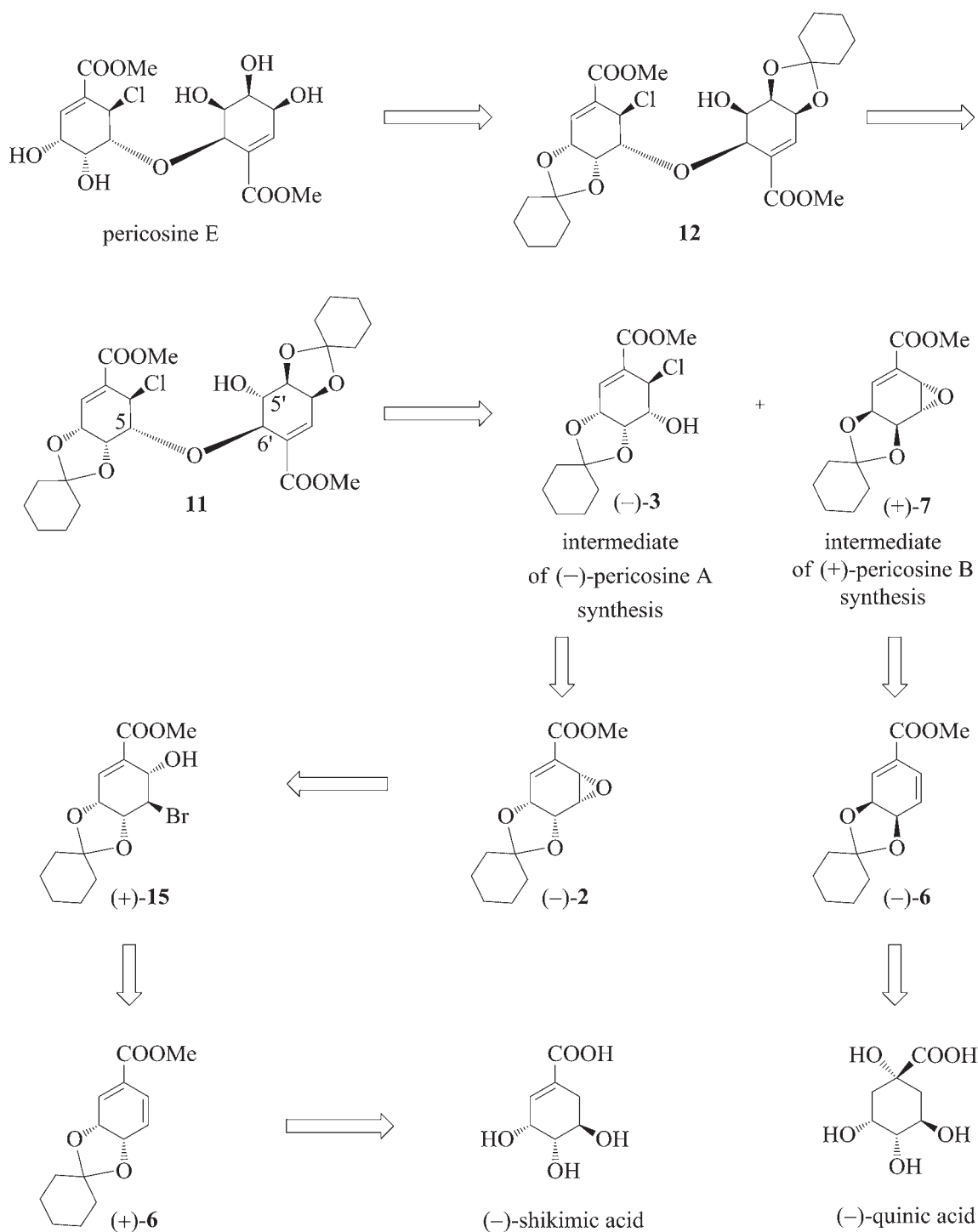


Scheme 2. Total Synthesis of (-)-Pericosines B, D and D₀

これまでの研究を通して、これら3つの他に (+)-**7**を加えた計4つのエポキシドに相当する生合成前駆体が pericosine 類の生合成経路において存在するのではないかと推測しており、その考えに基づいて pericosine E の逆合成経路を下記のように考えた (Scheme 3)。この Scheme では、

(-)-pericosine A 前駆体である (-)-**3** と (+)-pericosine B 前駆体である (+)-**7** を縮合させることによって目的物の骨格を構築し、その後、水酸基の立体の反転、脱保護によって最終生成物に導くものである。

しかし、本合成経路を実現するためには、解決



Scheme 3. Retrosynthetic Analysis of Pericosine E

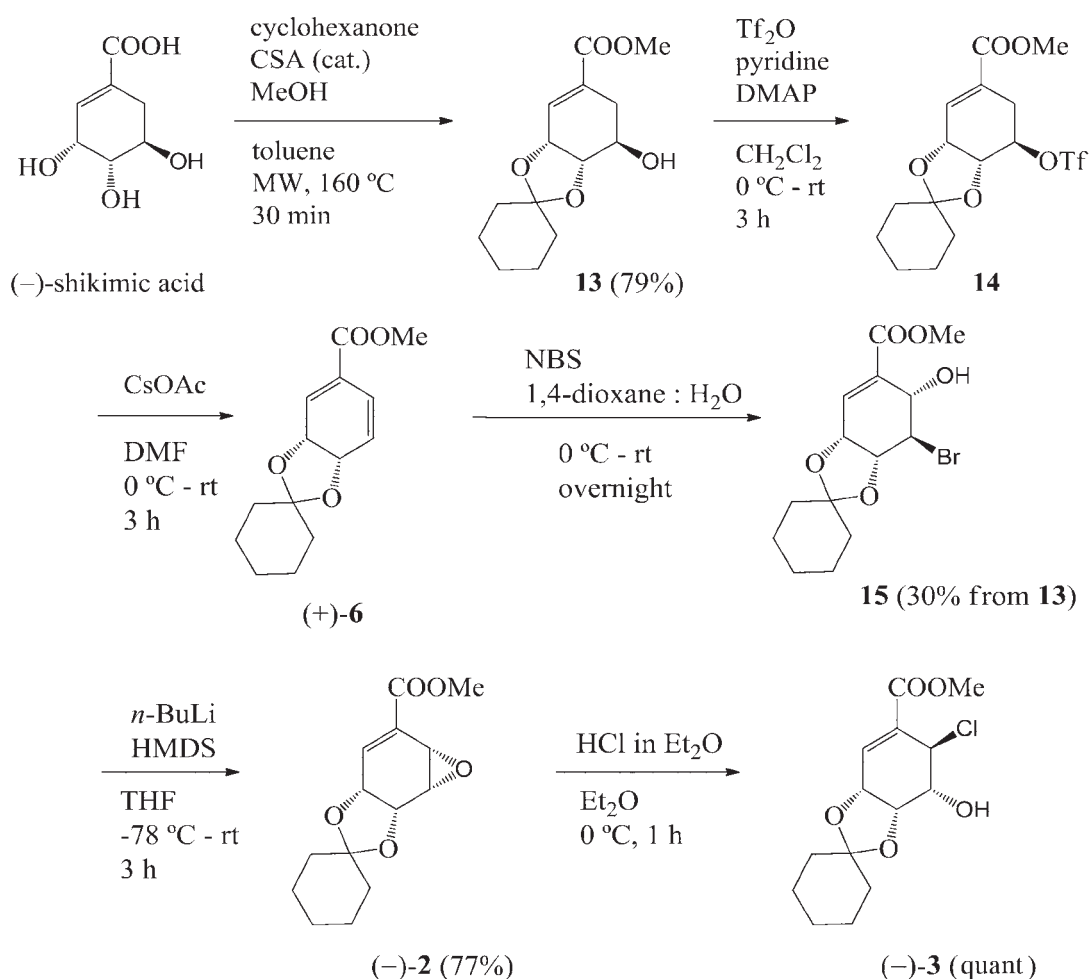
しておかなければならないいくつかの障害があった。一つ目は、クロロヒドリン(−)-**3**の効率的な合成法の開発である。これまでの合成法では、シキミ酸より6工程で総収率が18%と低いものであった (Scheme 4).²¹⁾

他方,(+)-**7**自体は、本研究開始時において新規化合物であったが、その対掌体(−)-**7**の合成は報告されていた (Scheme 5)¹⁴⁾。エポキシド(−)-**7**は、ジエン(+)-**6**に *m*-CPBA を CH₂Cl₂ 中、40°C で作用させることで位置異性体(+)-**16**との混合物として合成できるが、単離することはできない。この方法をそのまま pericosine E の合成に採用すれば、中間体 **11** の合成において、反応の粗生成物がより複雑な混合物となり、分離困

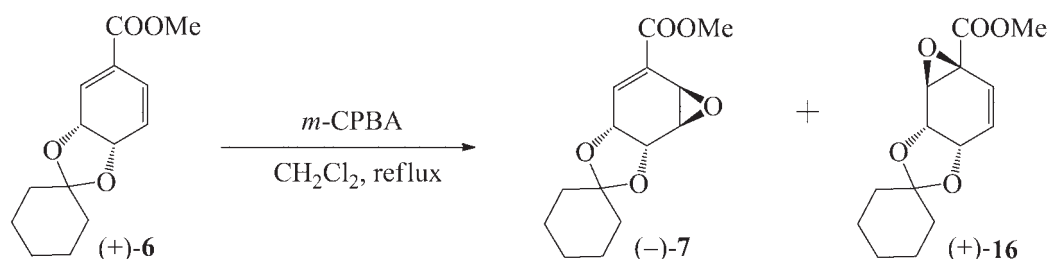
難となるのは容易に想像でき、全合成に重大な支障をきたす恐れがある。これを回避するためには、より優れた位置選択的エポキシ化反応の開発が望まれた。

また,(−)-**6**の合成は Scheme 6 に沿った方法が知られているため、本研究において新たに開発される **6** の高位置選択的エポキシ化反応と組み合わせることで (+)-**7** を効率的に合成できると考えた。

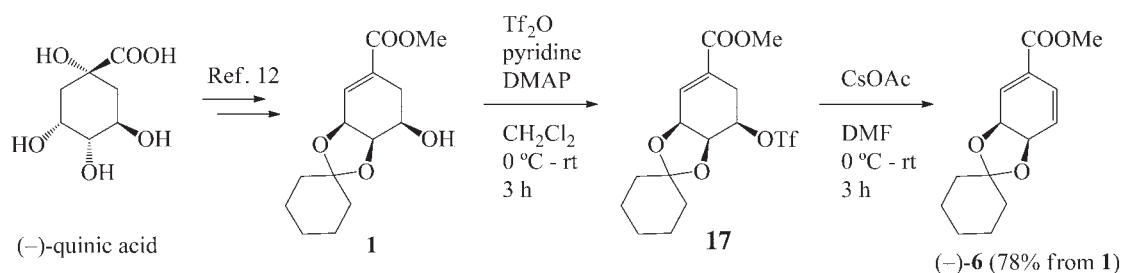
上記のことから、以下の①～③の改善は、pericosine E の合成中間体 (−)-**3** と (+)-**7** をより容易に得ることを可能とし、全合成の達成に必須であった。



Scheme 4. Synthesis of Chlorohydrin(−)-**3** from (−)-Shikimic Acid



Scheme 5. Synthesis of (-)-7 from (+)-6



Scheme 6. Synthesis of (-)-6 from (-)-Quinic Acid

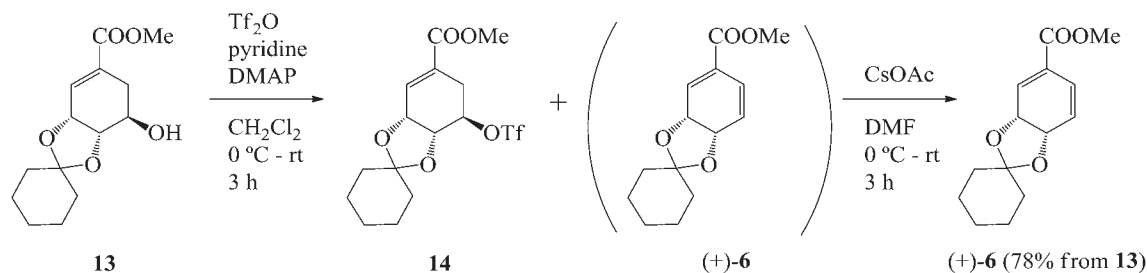
- ①シクロヘキサジエン **6** 合成の効率
- ②ブロモヒドリン **15** 合成の位置選択性
- ③トランスエポキシド **7** 合成の位置選択性

筆者らは、まず、これら3つの事項についての検討を行い、その後、pericosine E の全合成へと研究を進めることとした。

3. Pericosine E の合成中間体 **6**, **15**, **7** の効率的合成

3.1. シクロヘキサジエン **6** の効率的合成²²⁾

Scheme 7 に示す既知のシクロヘキサジエン **6**



Scheme 7. Previous Synthesis of (+)-6

の合成法^{21, 22)}には、いくつかの問題があった。

1) 吸湿性が非常に高く、当量調整が困難であるセシウムアセテート (CsOAc) を使用しなければならない。2) 溶媒のジメチルホルムアミド (DMF) が高沸点のため除去が面倒である。3) **6** は、化合物としての安定性に問題があり、分解、芳香化、Diels-Alder 反応による2量化を起こし易い。これらを克服するために、(+)-**6** の合成法を改良し、効率化する必要があった。

そこで、筆者らは、次の現象に着目した。トリフラート **14** を合成する際、アルコール **13** のジクロロメタン溶液に触媒量の *N,N*-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 存在下、ピリジン、トリ

フルオロメタンスルホン酸無水物 (Te_2O) を作用させると、少量ながら (+)-**6** を与える (Scheme 7). このことは、**14** への反応条件を精査することで、**13** から (+)-**6** を一挙に合成できるとともに、 CsOAc や DMF を用いないで済む可能性を示唆した。

まず、**13** から 1 段階で目的の (+)-**6** を得るために市販されている強力な脱水剤の使用を試みた。Martin Sulfurane²³⁾ では、全く反応が進行しなかった。また、Burgess 試薬²⁴⁾ では、複雑な混合物を与えるにすぎなかった。

次に、トリフラート **14** に適切な塩基処理を行うことで、(+)-**6** を生成する可能性があると考え、比較的取扱いが容易な塩基を用いて反応条件を種々検討した (Table 1). はじめに、溶媒を CH_2Cl_2 、反応温度を室温、反応時間を 24 時間に固定し、塩基としてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) を単独で用いて実験を行ったが、反応はほとんど進行しなかった (entry 1-3). 強塩基性のジアザビシクロウンデセン (DBU) を用いる同条件下での実験では、芳香化した生成物 **18** (67%) を得るのみであった (entry 4). ところが、DMAP を塩基として作用させると目的の **6** が収率 63% で生

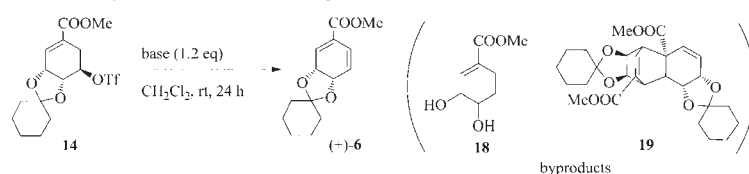
成した (entry 5).

続いて、当量数と濃度について検討したところ (entry 5-7), DMAP を 2.4 当量用いた際、収率 71% で (+)-**6** を得たが、原料 **14** も 9% 回収した (entry 6).

さらに、反応時間の短縮を目的として、マイクロウェーブ (MW)²⁶⁻²⁹⁾ を用い、反応温度と時間について検討を行うこととした (Table 2). MW 照射下、反応温度 80, 100, 120 °C について、それぞれ反応時間 30 分と 5 分で実験を行った (entry 1-6). その結果、反応温度 120 °C, MW 加熱時間 5 分の時、原料回収することなく目的の (+)-**6** のみを収率 85% で与えることが判明した (entry 6).

この反応条件を基に、当初目的としていた、アルコール **13** からシクロヘキサジエン (+)-**6** へのワンポット合成を試みた (Scheme 8). ジクロロメタン溶媒中、アルコール **13** に DMAP (2.4 当量), ピリジン (1.2 当量), Te_2O (1.2 当量) を MW 照射下 120 °C, 30 分作用させたところ、一挙に目的の (+)-**6** を収率 65% で得ることに成功した。ただし、この反応において DMAP を塩基として用いているが、ピリジンの存在も必須であることがわかった。

Table1. Synthesis of (+)-**6** Using Various Bases



entry	base	(pKa of H ⁺ base) ²⁵⁾	(+)- 6 (%)	14 (%)
1	pyridine	5.2	0 ^a	
2	Et ₃ N	10.6	14	73
3	DIPEA	11	0 ^a	
4 ^b	DBU	12	16	7
5 ^c	DMAP	9.2	63	11
6 ^d	DMAP		71	9
7 ^e	DMAP		65	20

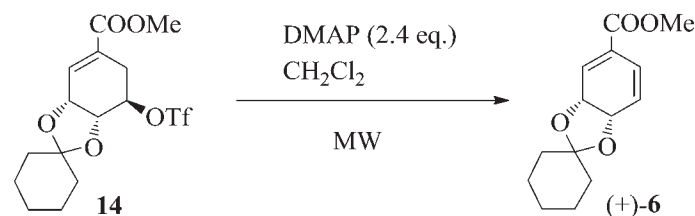
a. Since the reaction did not proceed, recovered **14** was not purified.

b. Byproduct **18** was obtained in 67% yield.

c. Diels-Alder product **19** was obtained in only 4% yield.

d. DMAP (2.4 eq.) was used.

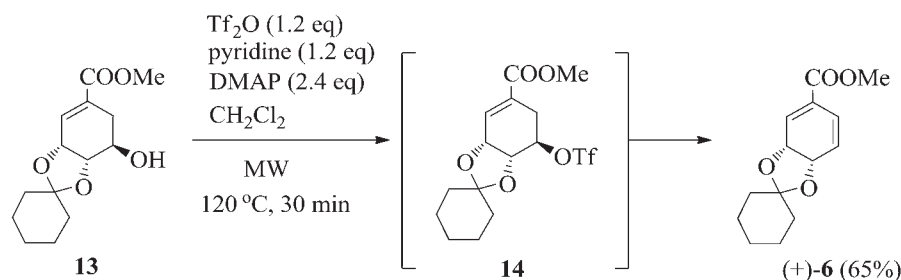
e. DMAP (1.2 eq.) was used in 1/2 volume of CH_2Cl_2

Table 2. Microwave-Aided Elimination with DMAP

entry	temperature (°C)	time (min)	(+)- 6 , yield (%)
1	80	30	76
2	100	30	72
3	120	30	67
4 ^a	80	5	57
5 ^b	100	5	75
6	120	5	85

a. Starting material **14** was recovered in 35% yield.

b. Starting material **14** was recovered in 13% yield.

**Scheme 8.** One-pot Dehydration from Alcohol **7** to Cyclohexadiene **6**

上述の検討により, MW法を採用し, 2.4等量の DMAP を塩基として用いることで, DMF, CsOAc を用いることなく, 1 工程で (+)-**6** が合成可能となった.

3. 2. ブロモヒドリン **15** の位置選択的合成

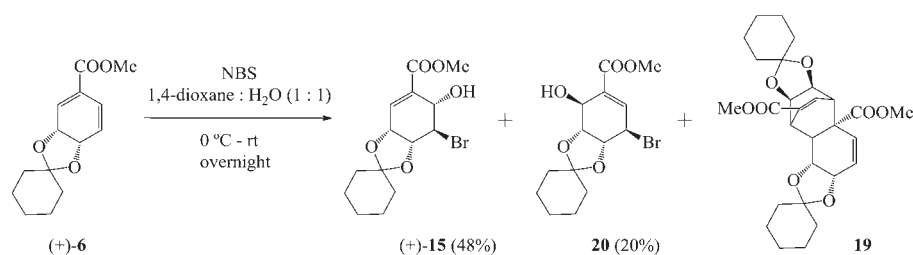
Scheme 9 に示す既知の方法を用いる (+)-**6** のブロモヒドリン化の際,^{12, 21)} 目的物 (+)-**15** とその構造異性体 **20** の生成比は 2.4 : 1 であり, 位置選択性が乏しかった. また, 溶媒として発がん性が疑われている 1,4-ジオキサンを用いるのも問題である. これらを改善すべく, 反応条件について種々検討した. その結果は, Table 3 にまとめて示した.

ブロモヒドリン (+)-**15** の合成のために, 有機溶媒と水の比を 2 : 1, 反応時間を 20 時間に固定して種々の溶媒を検討したところ (entry 1-5, 7), アセトニトリルを用いた際に, 最も高い選

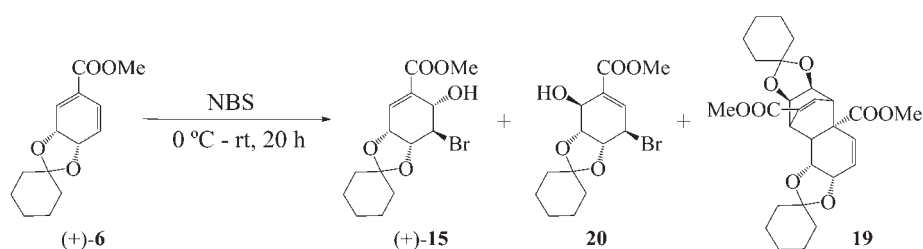
択性で (+)-**15** を与えた (entry 7). 次に, 溶媒の混合比率の検討を行うと (entry 6-11), アセトニトリルと水が 2 : 3 の時に (+)-**15** を最高収率で与えた (80%, entry 9). さらに, 反応濃度について調べると (entry 11-12), アセトニトリル : 水 = 2 : 3 の混合溶媒中, (+)-**6** の濃度を 5 mg/mL とする時, 最良の結果を与えた (entry 9). これらの結果をもとに, entry 9 の条件下, 反応時間を 4 時間まで短縮しても同様の収率で目的物を与えたため, これをブロモヒドリン化の最適条件として以降の実験に用いることとした (entry 13). 以上の検討により, 1,4-ジオキサンを溶媒として用いることなく, 目的の (+)-**15** の効率的な位置選択的合成法を確立した.

3. 3. トランスエポキシド **7** の位置選択的合成²⁰⁾

既に述べたような理由で, ジエン **6** からのトランスエポキシド **7** の高位置選択的エポキシ化の開



Scheme 9. Synthesis of (+)-15 Using Previous Procedure

Table 3. Bromohydration of (+)-6 to (+)-15²⁰⁾

entry ^a	conc. of (+)-6 (mg/mL)	solvent	product ratio ^b (%)		
			(+)-15	20	19
1	5	dioxane-H ₂ O (2:1)	36	49	15
2	5	<i>t</i> BuOH-H ₂ O (2:1)	43	27	30
3	5	DMSO-H ₂ O (2:1)	insoluble		
4	5	acetone-H ₂ O (2:1)	72	12	16
5 ^c	5	THF-H ₂ O (2:1)	33	46	-
6	5	MeCN : H ₂ O (4:1)	38	45	17
7	5	MeCN : H ₂ O (2:1)	76	8	16
8	5	MeCN : H ₂ O (1:1)	74	13	13
9	5	MeCN : H ₂ O (2:3)	80	7	13
10	5	MeCN : H ₂ O (1:2)	75	12.5	12.5
11	2.5	MeCN : H ₂ O (2:3)	74	9	17
12	7.5	MeCN : H ₂ O (2:3)	75	11	14
13	5	MeCN : H ₂ O (2:3)	80	8	12

^a Reaction time in all entries was set to 20 h except entry 13 (4h).

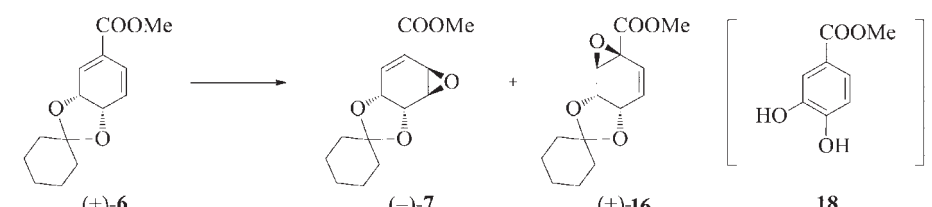
^b Ratios were determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction mixtures.

^c Recovered diene (+)-6 that ratio of 21%.

発は, pericosine E 合成に必須である. Scheme 3 で示した pericosine E 合成経路に必要な対掌体は (+)-7 であるが, 新規エポキシ化条件の検討には, より短工程で合成できる基質 (+)-6 を用いる方がより適切である. そこで, 種々の反応剤を用いて (+)-6 から (−)-7 への酸化を検討し, その結果を Table 4 にまとめたので, 本節ではそれについて述べる.

Entry 1 - 4 に示した実験から, ジメチルジオキ

シラン (DMDO) を用いた際に約 3 : 1 程度の選択性が見られた (entry 4). 次いで, DMDO の一方のメチル基をトリフルオロメチル基に換えたメチルトリフルオロメチルジオキシシラン (TFDO)^{31, 32)} を使用した実験では, (−)-7 と (+)-17 の生成比が 18 : 1 と選択性が向上した (entry 5). 選択性向上のため, さらに反応温度を低下させたところ, −15 °C での反応において, 完全に (+)-17 が消失し, (−)-7 を単一の生成物として得るこ

Table 4. Epoxidation of (+)-**6** to (–)-**7**


entry	oxidant	solvent	time (h)	temp. (°C)	product yield (%)	
					(–)- 7	(+)- 16
1	CF ₃ CO ₃ H (<i>in situ</i>)	CH ₂ Cl ₂	10	rt	no reaction	
2	<i>tert</i> -BuOOH, VO (acac) ₂	THF	10	rt	18 (58%)	
3	<i>o</i> -TfOPhSeO ₃ H (<i>in situ</i>) ³⁰⁾	H ₂ O-CH ₂ Cl ₂	10	rt	decomp.	
4	DMDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O-acetone	10	0–rt	33	10
5	TFDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O- CF ₃ COCH ₃	3	0–rt	57	3
6	TFDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O- CF ₃ COCH ₃	3	0	65	0
7	TFDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O- CF ₃ COCH ₃	3	–15	72	0

a. Yields were calculated as combined yield from ¹H-NMR spectrum of crude products

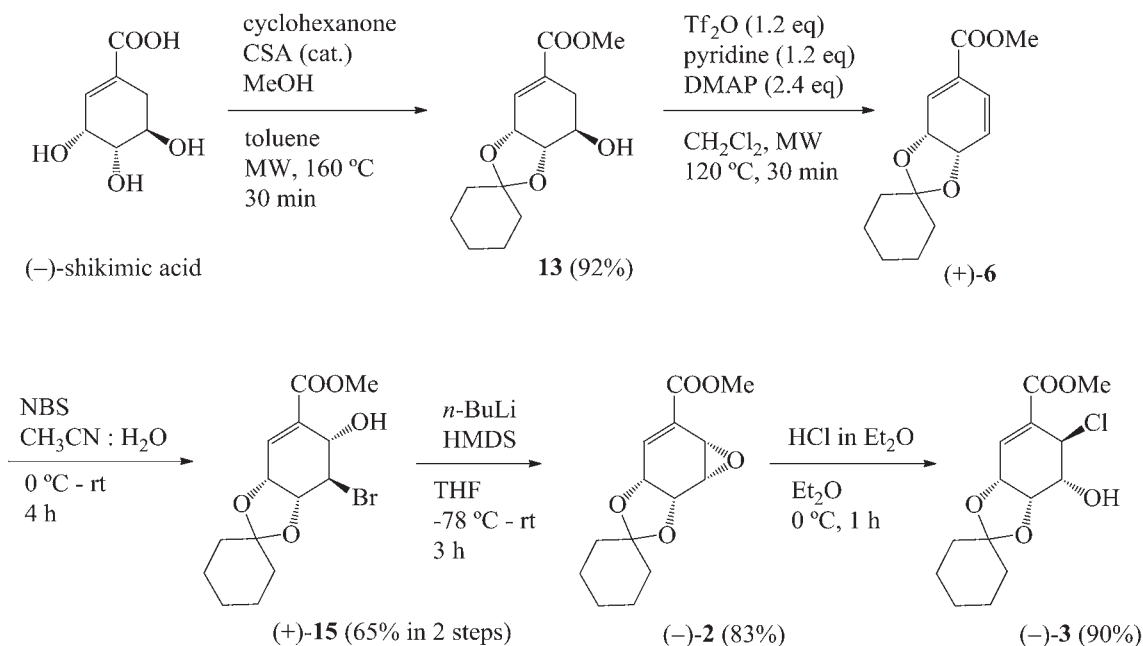
とに成功した (entry 7).

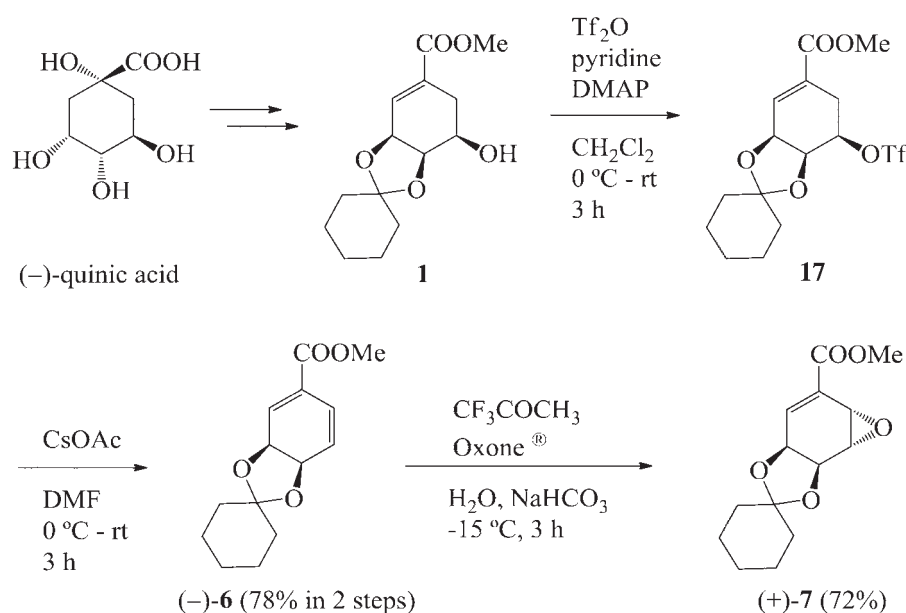
ここまで述べてきたように, 3つの問題点 (①シクロヘキサジエン **6** 合成の効率; ②ブロモヒドリン **15** 合成の位置選択性; ③トランスエポキシド **7** 合成の位置選択性) を改善することに成功し

た.

3. 4. Pericosine E の合成中間体 (–)-**3** と (+)-**7** の合成

これまでで検討した反応条件を用い, pericosine E の中間体 (–)-**3** と (+)-**7** の合成を

**Scheme 12.** Synthesis of (–)-**3**



Scheme 13. Synthesis of (+)-7

行った (Scheme 12, 13).

クロロヒドリン (–)-**3** の合成では、まず、シキミ酸を出発物質とし、カンファースルホン酸 (CSA) 存在下、トルエン–メタノール混合溶媒中、シクロヘキサノンを経由して **13** を 92% の収率で得た。 **13** は、今回開発した MW を用いるワンポット法でシクロヘキサジエン (–)-**6** へと導いた後、単離精製なしに、プロモヒドリン (–)-**15** に変換した。 **13** からの 2 段階収率は、65% であった。次に、THF 溶媒中、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi)、ヘキサメチルジシラザン (HMDS) から調整したリチウムヘキサメチルジシラザン (LHMDS) を (–)-**15** に作用させ、シスエポキシド (–)-**2** へと導き、続いてジエチルエーテル溶液中、 0°C で塩化水素処理することで、目的の (–)-**3** をシキミ酸から総収率 45% で合成することが出来た。

一方、トランスエポキシド (–)-**7** は、Scheme 13 に沿って合成した。まず、キナ酸を出発物質として、文献既知の方法¹²⁾ でアルコール **1** へと導いた。これに対して、Scheme 8 に示した反応条件、即ちピリジン (1.2 当量)、 Tf_2O (1.2 当量)、DMAP (2.4 当量) を MW 照射することでシクロヘキサジエン (–)-**6** を合成しようと試み

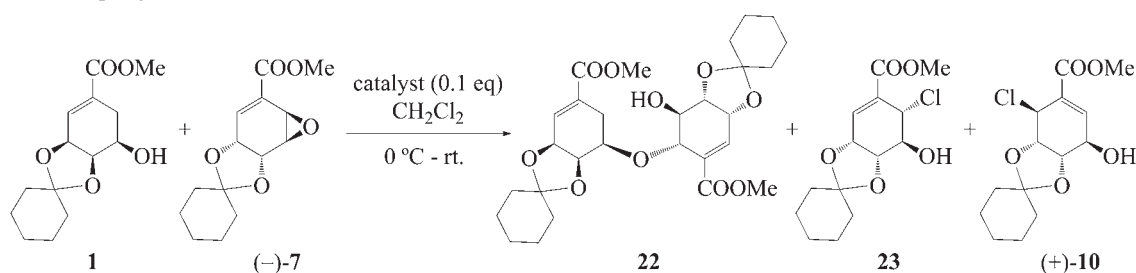
たが、目的の (–)-**6** は得られたものの副生成物が多く、収率が著しく低下した。これは、基質 **1** が *ent*-**13** の C-5 位におけるジアステレオマーであり、MW 反応は何らかの立体的制約を受けると考えられる。そこで、以前の DMF 溶液に CsOAc を用いる方法で (–)-**6** へと導いた。続いて、今回開発した TFDO を酸化剤とする高位置選択的エポキシ化条件を用いて、目的の (–)-**7** を合成した。この場合、アルコール **1** からエポキシド (–)-**7** の総収率は、56% であった。

4. (–)-Pericosine E の全合成

4.1. エーテル結合形成のためのモデル実験

Scheme 3 に示した pericosine E の逆合成経路に従うと、本合成のもう 1 つの鍵反応となる (–)-**3** と (–)-**7** の縮合について検討することとなる。しかし、(–)-**3**、(–)-**7** は、出発物質から多段階の合成工程を必要とする貴重な化合物である。そこで、エーテル形成反応検討のモデル実験として、出発物質からより短工程で合成できる **1** と (–)-**7** を用いてエーテル結合形成反応について検討した。その結果を Table 5 にまとめた。

ルイス酸触媒として、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ あるいは AlCl_3

Table 5. Coupling Studies of Model Molecules

entry	catalyst	time	product(%)		
			22	23	(+)-10
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	10min	68	-	-
2	AlCl_3	45min	64	11	-
3	BCl_3	24h	-	10	11
4	HCl in Et_2O	24h	-	6	-

を用いた場合に、目的のカップリング体 **22** を得ることに成功した (entry 1, 2). このうち、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ では、反応時間 10 分で目的物 **22** を得ることが出来た (entry 1). また、 BCl_3 を用いた場合には、目的物 **22** は得られず、**23** と **(+)-10** をそれぞれ 10%, 11% で生成したことが確認された (entry 3). 一方、ブレンステッド酸である HCl を用いた際、目的物 **22** は生成せず、**23** (6%) を与えるにすぎなかった (entry 4). 本節で述べた検討から実際の pericosine E の合成には、entry 1 に示す $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 触媒反応を採用することとした.

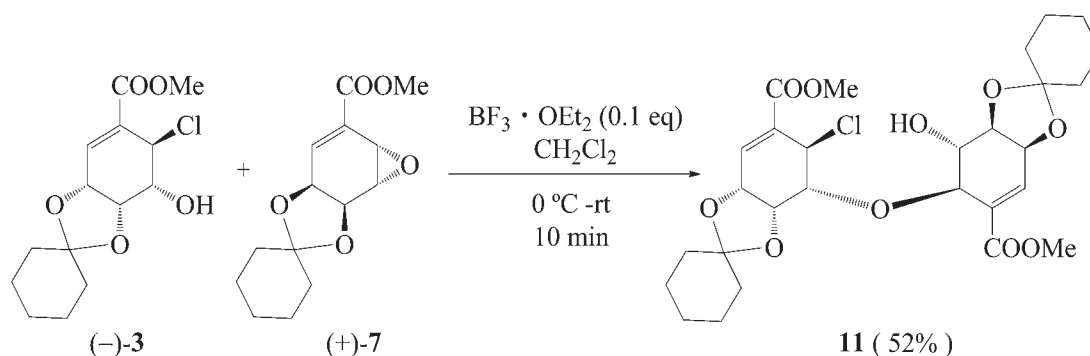
4. 2. (–)-Pericosine E の合成

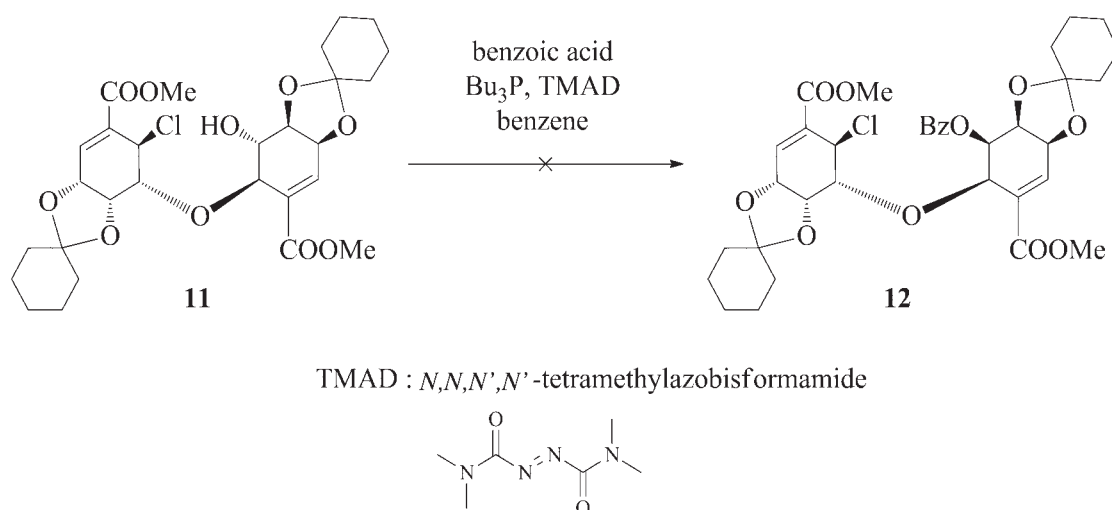
前節の最適条件を用いて、pericosine E 合成のために、**(-)-3** と **(+)-7** との間のエーテル結

合形成反応を行った (Scheme 15). クロロヒドリン **(-)-3** とエポキシド **(+)-7** の CH_2Cl_2 溶液に、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1 当量) を加え、室温で 10 分間攪拌したところ、目的のエーテル結合体 **11** を 52% の収率で得ることに成功した.

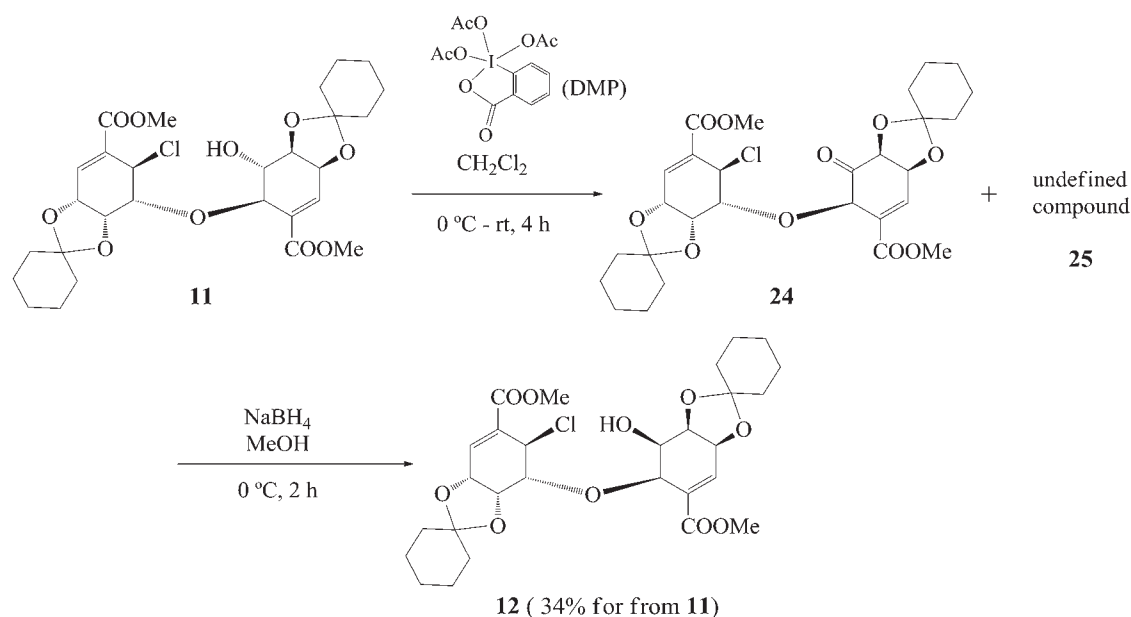
次いで、5' 位水酸基の立体反転のため、光延反転を試みたが、目的の化合物 **12** を得ることはできなかった (Scheme 16). そこで、別法としてアルコール **11** を一旦、ケトン体へと導いた後、立体選択的還元による **12** の合成を試みた (Scheme 17).

化合物 **11** の CH_2Cl_2 溶液に、Dess-Martin 試薬 (DMP) を作用させたところ、目的のケトン **24** と構造不明の副生物 **25** の分離困難な混合物 (**24** : **25** $\approx$ 1 : 1) を与えた. 続いて、この混合物を精製しないまま水素化ホウ素ナトリウ

**Scheme 15.** Coupling Reaction of **(-)-3** with **(+)-7**.



Scheme 16. Examination of Mitsunobu Reaction on **11** for Inversion of 5'-Hydroxyl Group.



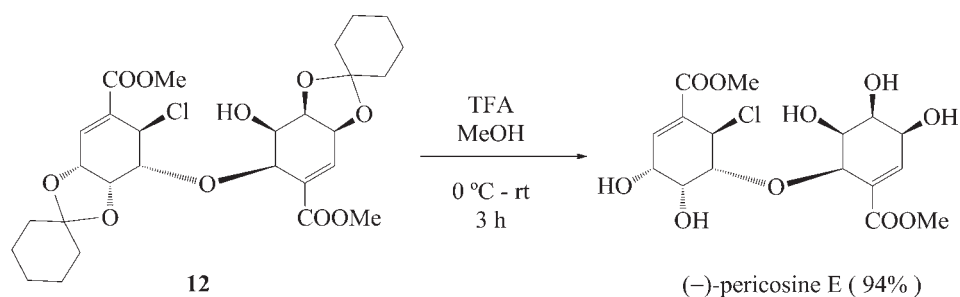
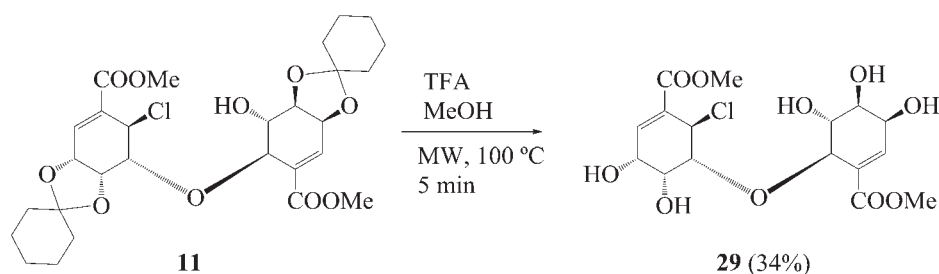
Scheme 17. Inversion of 5'-Hydroxyl Group of **11** by Oxidation-Reduction Sequence

ム (NaBH₄) で処理した結果, 5' 位水酸基の立体が反転した pericosine E の前駆物質 **12** を 2 段階 34% の収率で与えた。

最後に, **12** のメタノール溶液に, TFA を作用させることで, 目的の pericosine E を収率 94% で得ることに成功した (Scheme 18). 合成された化合物の比旋光度以外の各種スペクトルデータは, 天然物のデータと完全に一致し, ここに世界で初めての pericosine E の全合成を達成した。

先に述べた様に, 天然の pericosine E は, エ

ナンチオマー混合物であることが報告されているため, 比旋光度を比較したところ, 天然の pericosine E は, $[\alpha]_D = -31.5 (c=0.43, \text{EtOH})$ であるのに対し, 合成した pericosine E のそれは, $[\alpha]_D = -68.3 (c=0.06, \text{EtOH})$ であった。この結果から, 今回合成した絶対配置を有する (−)-pericosine E は, 自然界で主に存在するエナンチオマーであることが明らかとなった。前述のデータより, 天然の pericosine E のエナンチオマー比は, (−)-pericosine E : (+)-pericosine E = 約 3 : 1

Scheme 18. Deprotection of **12**.Scheme 19. Synthesis of 5'-*epi*-Pericosine E **29**

であると算出した。

5. (–)-Pericosine E のエピマー **29** の合成

(–)-Pericosine E 合成中間体 **11** (Scheme 15) を上と同様に TFA 処理して, (–)-pericosine E のエピマー **29** を収率 34% で合成することができた (Scheme 19)。

6. (–)-Pericosine E とそのエピマー **29** のグリコシダーゼ阻害活性

合成に成功した (–)-pericosine E とそのエピマー **29** について, Yeast 由来の α -グルコシダーゼ, Sweet Almond 由来の β -グルコシダーゼ,

Jack Bean 由来の α -マンノシダーゼを用いて, それらの酵素阻害活性を評価した (Table 6)。

3つのグリコシダーゼについて阻害活性を調べたところ, 両化合物とも α -グルコシダーゼに対してのみ有意な阻害活性を示した。その強さは, ポジティブ・コントロールであるデオキシノジリマイシン (DNJ) のおよそ 3分の1程度であった。この活性試験結果は, pericosine E が抗糖尿病薬開発の有望なリード化合物となりうる可能性を示唆した。

7. 結 語

海洋生物アメフラシ由来真菌 *Periconia byssoides* OUPS-N133 の産生するシクロヘキセノ

Table 6. Biological Activities on Synthesized Products, (–)-pericosine E and **29**

	IC ₅₀ (M)		
	(–)-pericosine E	29	DNJ
α -glucosidase (Yeast)	1.5×10^{-3}	1.8×10^{-3}	5.8×10^{-4}
β -glucosidase (Sweet Almond)	inactive	inactive	–
α -mannosidase (Jack Bean)	inactive	inactive	–

イド, pericosine E の全合成研究において, 以下の結論を得ることが出来た.

シクロヘキサジエン (+)-**6**, ブロモヒドリン (+/-)-**15**, トランスエポキシド (+/-)-**7** の新規効率的合成法を確立した. これにより, 種々の pericosine 類をより簡便に合成できるようになった.

新しく開発した反応を用いて, (-)-pericosine E の初の全合成に成功し, 天然物の主対掌体の絶対構造を (3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-methyl 6-chloro-3, 4-dihydroxy-5-[(1*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-4, 5, 6-trihydroxy-2-(methoxycarbonyl)cyclohex-2-en-1-yl]oxy}cyclohex-1-enecarboxylate と決定した.

(-)-Pericosine E 及びそのエピマー **29** は, ともに, DNJ の 3 分の 1 程度の強さの α -グルコシダーゼ選択的酵素阻害活性を示す.

今後, 本研究を出発点として, 抗糖尿病薬等の医薬品開発へ向けて研究を発展させていこうと考えている.

謝 辞

本研究に有益な御助言を頂きました大阪薬科大学有機薬化学研究室・春沢信哉教授, 米山弘樹助手, 機能分子創製化学研究室・浦田秀仁教授に深謝いたします. また, 2次元 NMR スペクトルを測定していただいた箕浦克彦准教授, MS スペクトルを測定していただいた藤嶽美穂代講師, 活性試験を実施していただいた芝野真喜雄准教授, 天然物の NMR スペクトルを御提供していただいた山田剛司准教授, 実験に協力していただいた有機薬化学研究室卒業生・岩橋薫, 村田奈緒子, 池田真侑子, 米重祐介の各学士ならびに現 6 年次生・川畑力哉君にもあわせて御礼申し上げます.

REFERENCES

- 1) Numata A., Iritani M., Yamada T., Minoura K., Matsumura E., Yamori T., Tsuruo T. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8215-8218 (1997).
- 2) Yamada T., Iritani M., Ohishi H., Tanaka K., Doi M., Minoura K., Numata A. *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 3979-3986 (2007).
- 3) Usami Y., in *Studies in Natural Product Chemistry*, **41**, 287-319 (2014).
- 4) Babu D. C., Rao Ch. B., Venkatesham K., Selvam J. J. P., Y. Venkateswarlu, *Carbohydrate Research*, **388**, 130-137 (2014).
- 5) Mizuki K., Usami Y., 大阪薬科大学紀要, **7**, 129-142 (2013).
- 6) Muniraju Ch., Rao J. P., Rao B. V., *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 86-93 (2012).
- 7) Tripathi S., Shaikh A. C., Chen C., *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7306-7308 (2011).
- 8) Boyd D. R., Sharma N. D., Malone C. A. A. J. F., O'Dowd C. R., Allen C. C. R., Stevenson P. J., *Org. Lett.*, **12**, 2206-2209 (2010).
- 9) Donohoe T. J., Blades K., Helliwell M., Waring M. J., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8755-8758 (1998).
- 10) Du. L., Robles A. J., King J. B., Powell D. R., Miller A. N., Mooberry S. L., Cichewicz R. H., *Angewandte Chem. Int. Ed.*, **53**, 804-809 (2014).
- 11) Usami Y., Mizuki K., *J. Nat. Prod.*, **74**, 877-881 (2011).
- 12) Usami Y., Marie O., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M., *Org. Lett.*, **11**, 2699-2701 (2009).
- 13) Usami Y., Suzuki K., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M. *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 315-318 (2009).
- 14) Usami Y., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 1461-1464 (2008).
- 15) Usami Y., Takaoka I., Ichikawa H., Horibe Y., Tomiyama Y., Otsuka M., Imanishi Y., Arimoto M. *J. Org. Chem.*, **72**, 6127-6134 (2007).
- 16) Usami Y., Ueda Y. *Synthesis*, **20**, 3219-3225 (2007).
- 17) Usami Y., Okada Y., Yamada T. *Chirality*, **23**, E7-E11 (2011).
- 18) Lahiri R., Ansari A. A., Vankar Y. D. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 5102-5118 (2013).
- 19) Gibson R. P., Gloster T. M., Roberts S., Warren R. A. J., Gracia I. S., García Á., Chiara J. L., Davies G.

- J. Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 4115-4119 (2007).
- 20) Mizuki K., Iwahashi K., Murata N., Ikeda M., Nakai Y., Yoneyama H., Harusawa S., Usami Y., *Org. Lett.*, **16**, 3760-3763 (2014).
- 21) 藤野由依子, “海洋天然物 Pericosine 類の短工程合成経路の開発”, 大阪薬科大学修士論文, **143** (1) (2011).
- 22) Mizuki K., Yoneshige Y., Kawahata R., yoneyama H., Harusawa S., Usami Y., *Heterocycles*, **89**, 2161-2167 (2014).
- 23) Arhart R. J., Martin J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5003-5010 (1972).
- 24) Burgess E. M., Penton Jr. H. R., Taylor E. A., *J. Org. Chem.*, **38**, 26-31 (1973).
- 25) Bordwell pKa Table see: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- 26) Ichikawa H., Watanabe R., Fujino Y., Usami Y., *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4448-4451 (2011).
- 27) Ichikawa H., Ohfuné H., Usami Y., *Heterocycles*, **81**, 1651-1659 (2010).
- 28) Yoneyama H., Usami Y., Komeda S., Harusawa S., *Synthesis*, **45**, 1051-1059 (2013).
- 29) Harusawa S., Sawada K., Magata T., Yoneyama H., Araki L., Usami Y., Hatano K., Yamamoto K., Yamamoto D., Yamatodani A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 6415-6420 (2013).
- 30) Ichikawa H., Usami Y., Arimoto M., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8665-8668 (2005).
- 31) Bach R. D., Dmitrenko O., Adam W., Schambony S., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 924-934 (2003).
- 32) Annese C., D'Accolti L., Dinoi A., Fusco C., Gandolfi R., Curci R., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 1197-1204 (2008).

— Article —

アルコール依存症患者における断酒期間と上部消化管病変との相関

堀朱津美¹, 高野美菜¹, 若澤佳澄¹, 田中早織²岡村武彦³, 藤原祥子⁴, 後山尚久⁴, 島本史夫¹

The correlation between long-term alcohol intake and upper gastrointestinal lesions

Azumi HORI^{a)}, Mina TAKANO^{a)}, Kasumi WAKAZAWA^{a)}, Saori Tanaka^{a)}, Takehiko OKAMURA^{b)},
Shoko FUJIWARA^{c)}, Takahisa USHIROYAMA^{c)}, Chikao SHIMAMOTO^{a)}a) Laboratory of Pharmacotherapy, Osaka University of Pharmaceutical Sciences,
4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094

b) Osaka Psychiatric Research Institute, Shin-Abuyama Hospital

c) Osaka Medical College, Health Science Clinic

(Received November 27, 2015; Accepted January 19, 2016)

Abstract The aim of this study was to clarify the correlation between the prevalence of upper gastrointestinal lesions and the duration of abstinence from alcohol in patients with alcohol dependence for early detection and treatment of upper gastrointestinal complications.

We compared 1,303 patients who were diagnosed with alcohol dependence and underwent upper gastrointestinal endoscopy in the hospital and 1,303 people without alcohol dependence who underwent endoscopy at complete medical checkups in the health screening center.

In patients with alcohol dependence, the prevalence (disease risk) of reflux esophagitis, esophageal carcinoma, erosive gastritis, and atrophic gastritis were 14.5% (2.67 times), 3.5% (23.8 times), 40.5% (1.85 times), and 28.0% (3.1 times), respectively, which were significantly higher than those in the control group. The prevalence of reflux esophagitis in the early phase of abstinence (17%) and gastric ulcer after long-term abstinence (7.7%) were significantly higher.

In the treatment of alcohol dependence, therapeutic programs for upper gastrointestinal lesions according to the duration of abstinence from alcohol are required in addition to conventional psychotherapeutic programs.

Key words — alcohol dependence, abstinence, reflux esophagitis, esophageal carcinoma, gastric ulcer

緒言

人と飲酒の関係はおよそ 8,000 年前に始まったと言われており、当初は薬や祭祀に用いられていたと考えられている。現代社会では、「酒は百薬の長」として適度な飲酒は健康保持に有用であるという疫学データがある一方、「酒は狂い水」とも呼ばれるように、過度の飲酒が及ぼす健康被害

や社会への悪影響などが多く報告されている¹⁾。

世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の報告によるとアルコール有害摂取により外傷、癌、心血管疾患、肝硬変などで年間 250 万人が死亡しており²⁾、WHO の国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) はアルコールが人への確実な発癌物質 (Group 1) であると結論付けている³⁾。日本での大規模

1 大阪薬科大学 薬物治療学 II 研究室 E-mail: shimamoto@gly.oups.ac.jp

2 大阪薬科大学 薬物治療学研究室

3 大阪精神医学研究所 新阿武山病院

4 大阪医科大学 健康科学クリニック

コホート研究のメタアナリシスでは、過度の飲酒（男性エタノール 1 日 69g 以上：日本酒換算で 3 合以上，女性 1 日 23g 以上：1 合以上）では総死亡や心疾患・脳梗塞・癌死亡が増加し，消化器疾患や糖尿病などの罹患リスクが上昇したが，一方で，適度の飲酒（男性 46g 未満：日本酒換算で 2 合未満，女性 23g 未満：1 合未満）は飲酒習慣のない人に比べて総死亡，虚血性心疾患・脳梗塞リスクが低下するという結果であった⁴⁾．このように，多量アルコール摂取が身体機能に様々な障害を及ぼし，中でも習慣性のアルコール摂取はアルコールへの精神的依存形成⁵⁾だけでなく，消化器疾患，循環器疾患，代謝性疾患などの種々身体疾患の罹患リスクも増加させる¹⁾．

アルコール依存症患者は現在の日本では 80 万人と推定されており⁶⁾，個人の精神的・肉体的問題だけでなく，社会的問題としても注目されている．アルコール依存症は主に精神科で診断され，治療の基本は断酒の達成と継続であり，社会復帰に向けた心理社会的治療を中核とするプログラムが組まれているが，身体的合併症に対する予防や治療プログラムは十分とは言えない．一方，アルコール多飲による肝障害などの身体的疾患は主に一般内科で診断・治療されるが，依存症に対する理解や根本的治療への認識は低い．WHO は多くの国々でのアルコール依存や予防プログラムが十分でないと指摘しており，我が国でも精神科医と内科医・救急医とが連携してアルコール依存症患者へ早期に介入する試みがなされ始めたが，その成果は未だ不十分である⁷⁾．

アルコール摂取量と関連疾患罹患リスクに関する報告は多くされているが^{1,4,8)}，治療の到達目標である断酒が身体にどのような影響を与えるかについては，アルコール離脱症状（嘔気・嘔吐，振戦，意識障害など）に関する報告^{7,9)}がほとんどで，著者らが医学中央雑誌（1977 年～2015 年）で調べた限りでは，断酒と消化管病変との相関に関する報告は見いだし得なかった．

本研究は，アルコール依存症患者の断酒治療継続期間に着眼し，断酒期間の長短による上部消化管病変の有病率とその特徴を明らかにすること

で，アルコール依存症患者の各治療段階における上部消化管合併症の予防や早期発見・早期治療に貢献することを目的とする．

対象・方法

1) 対 象

平成 7 年 4 月から平成 25 年 7 月までにアルコール依存症と診断され，上部消化管内視鏡検査を施行された 1,303 人をアルコール依存症群（依存群と略す）とした．アルコール依存症の診断はアルコール依存症専門外来で専門医により ICD-10 ガイドラインに基づいて行われた¹⁰⁾．依存群を外来治療患者 485 人（外来群：平成 7 年 4 月から平成 19 年 11 月）と入院治療患者 818 人（入院群：平成 21 年 1 月から平成 25 年 7 月）に分けて検討した．平成 23 年 4 月から平成 24 年 7 月までに人間ドックを受診し，上部消化管内視鏡検査を受けた非アルコール依存症者 1,303 人を対照群とした．対照群は年齢及び性別を依存群とマッチングさせて選出した．依存群・対照群共に男性 1,050 人，女性 253 人で，平均年齢±標準誤差は依存群が 52.3±0.3 歳，対照群が 52.4±0.3 歳であった．なお，上部消化管内視鏡検査は原則として一名の消化管内視鏡専門医が行っており，外来・入院担当時期が異なるため検討期間が異なっている．

上部消化管内視鏡検査は依存群 1,878 件（外来群 933 件，入院群 945 件），対照群 1,303 件施行した．依存群では同一患者に複数回施行した場合は施行間隔が 1 年以内の場合は除外した．

離脱症状が安定し諸検査が可能となる 1 か月目と断酒が安定する 1 年目¹¹⁾とを境に，依存群を短期断酒群（断酒期間 1 か月以内，1,252 件）と長期断酒群（1 か月より長い，656 件）に分けた．外来群 933 件は断酒期間 ≤ 1 か月の 307 件，断酒期間 > 1 か月かつ断酒期間 ≤ 1 年の 299 件，断酒期間 > 1 年の 327 件であり，入院群 945 件は全て断酒期間 1 か月以内であった．（表 1）

表1 対 象

対照群	アルコール依存症群			
1,303 件 (1,303人)	1,878 件(1,303 人)			
	入院群	外来群		
	945 件	933 件		
	短期断酒群		長期断酒群	
	1,252 件		656 件	
Controls	≤ 1month	≤ 1month	> 1month and ≤ 1year	> 1year
1,303 件	945 件	307 件	299 件	327 件

2) 評価項目

上部消化管内視鏡検査によって診断された上部消化管病変のうち、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、びらん性胃炎、萎縮性胃炎、表層性胃炎、胃潰瘍、胃潰瘍癒痕、十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍癒痕、食道癌、胃癌、胃底腺ポリープの有病率を比較検討した。

逆流性食道炎は Los Angeles 分類¹²⁾ に基づく Grade A～C と診断された症例を集計した (Grade D 症例はなかった)。胃・十二指腸潰瘍は崎田・三輪の内視鏡ステージ分類¹³⁾ に従い活動期 (active stage) および治癒期 (healing stage) を胃・十二指腸潰瘍、癒痕期 (scarring stage) を胃・十二指腸潰瘍癒痕とした。萎縮性胃炎は木村・竹本分類¹⁴⁾ に基づき、open type (O-1～O-3) と診断された症例を集計した。

なお、患者属性、飲酒歴 (初飲年齢、習慣飲酒開始年齢、飲酒期間)、既往歴、合併症、併用薬などの諸因子との関連も重要であるが、今回は断酒期間にのみ着目して検討を行った。

本研究は大阪薬科大学研究倫理審査委員会 (承認番号 0016)、大阪医科大学健康科学クリニック倫理委員会 (第 2012-CR6 号) および新阿武山病院倫理委員会 (平成 25 年 4 月 25 日承認) の承認を得ている。

3) 統計解析

統計学的処理は IBM SPSS Statistics version 21 を使用した。有病率の比較検討は χ^2 乗検定および単変量解析で行い、 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意であるとした。

結 果

1) 上部消化管病変の有病率 (表 2)

病変を炎症性疾患 (逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、びらん性胃炎、表層性胃炎、萎縮性胃炎)、潰瘍性病変 (胃潰瘍、胃潰瘍癒痕、十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍癒痕)、腫瘍性病変 (食道癌、胃癌、胃底腺ポリープ) に分けて検討した。

逆流性食道炎の有病率は対照群 6.0% (78/1,303 例) に対して依存群 14.5% (189/1,303 例) と有意に高率で、食道裂孔ヘルニアは対照群 20.1% (262/1,303 例) に対して依存群 10.5% (137/1,303 例) と有意に低率であった。びらん性胃炎の有病率は対照群 26.9%; 依存群 40.5% で、萎縮性胃炎の有病率は対照群 9.1%; 依存群 8.0% であり、いずれも依存群が有意に高率であった。表層性胃炎の有病率は対照群 27.7%; 依存群 20.7% で依存群が有意に低率であった。

胃潰瘍および胃潰瘍癒痕の有病率は対照群/依存群それぞれ 1.6%/1.9%, 8.8%/10.1% で、十二指腸潰瘍および十二指腸潰瘍癒痕の有病率はそれぞれ 0.5%/0.8%, 7.4%/6.2% と両群に有意な差はなかった。

食道癌の有病率は対照群 0.2%; 依存群 3.5% で依存群に有意に高率であった。胃癌の有病率は対照群 0.2%; 依存群 0.5% で両群に有意差を認めなかった。胃底腺ポリープの有病率は対照群 13.7%; 依存群 2.1% で依存群が有意に低率であった。

単変量解析の結果では逆流性食道炎の罹患リスクは対照群に比べて依存群が 2.7 倍高く、同様に

表2 上部消化管病変の有病率

	対照群		依存群		p value	OR	(95% CI)
	1,303 件		1,303 件				
	n	(%)	n	(%)			
逆流性食道炎	78	(6.0)	189	(14.5)	<0.0001	2.665	(2.022-3.511)
食道裂孔ヘルニア	262	(20.1)	137	(10.5)	<0.0001	0.467	(0.374-0.583)
びらん性胃炎	350	(26.9)	527	(40.5)	<0.0001	1.849	(1.568-2.181)
萎縮性胃炎	118	(9.1)	365	(28.0)	<0.0001	3.098	(3.122-4.891)
表層性胃炎	361	(27.7)	270	(20.7)	<0.0001	0.682	(0.569-0.817)
胃潰瘍	21	(1.6)	25	(1.9)	0.552		
胃潰瘍癒痕	114	(8.8)	132	(10.1)	0.228		
十二指腸潰瘍	6	(0.5)	10	(0.8)	0.316		
十二指腸潰瘍癒痕	97	(7.4)	81	(6.2)	0.214		
食道癌	2	(0.15)	46	(3.53)	<0.0001	23.805	(5.767-98.271)
胃癌	2	(0.15)	7	(0.54)	0.095		
胃底腺ポリープ	179	(13.7)	27	(2.1)	<0.0001	0.133	(0.088-0.201)

OR : Odds ratio, 95% CI : 95%信頼区間

びらん性胃炎は 1.8 倍、萎縮性胃炎は 3.1 倍、食道癌は 23.8 倍高かった。

2) 短期断酒群と長期断酒群との比較 (表3)

依存群 1,878 件を短期断酒群 1,252 件と長期断酒群 656 件に分けた。逆流性食道炎の有病率は短期断酒群 16.5%；長期断酒群 10.5%で、食道裂孔ヘルニア有病率は短期断酒群 11.3%；長期断酒群 3.5%であり、いずれも短期断酒群が有意に高率であった。

びらん性胃炎の有病率は短期断酒群 43.4%；長期断酒群 31.6%で短期断酒群が有意に高率であり、萎縮性胃炎の有病率は短期断酒群 23.2%；長期断酒群 44.4%で長期断酒群が有意に高率であった。表層性胃炎の有病率は両群間に有意差はなかった。

胃潰瘍の有病率は短期断酒群 2.2%；長期断酒群 7.0%で、胃潰瘍癒痕有病率は短期断酒群 9.2%；長期断酒群 19.3%であり、共に長期断酒群が有意に高率であった。

単変量解析の結果、長期断酒群に比べて短期断酒群で逆流性食道炎は 1.7 倍、食道裂孔ヘルニアは 3.5 倍、びらん性胃炎は 1.7 倍罹患リスクが高かった。

3) 断酒期間による上部消化管病変の有病率

(表4)

逆流性食道炎と胃潰瘍に着目し、対照群、依存群のうち入院群 (断酒期間 ≤ 1 か月)、外来群 (断酒期間 ≤ 1 か月、断酒期間 > 1 か月かつ断酒期間 ≤ 1 年、断酒期間 > 1 年) の 5 つの群に分け、有病率の比較検討を行った。

逆流性食道炎では入院群の有病率 (17.0%) が最も高く、対照群 (6.0%) が最も低かった。5 群を比較した χ^2 乗検定では、入院群と外来群 (断酒期間 ≤ 1 か月) は他の群に比べて有病率が有意に高く、対照群は他の群に比べて有意に低かった。断酒期間 1 年を過ぎても有病率は 10.7%であり、対照群の 6.0%との間に有意な差があった (図1)。

胃潰瘍では外来群 (断酒期間 > 1 か月かつ断酒期間 ≤ 1 年) の有病率 (7.7%) が最も高く、入院群 (1.5%) が最も少なかった。5 群を比較した χ^2 乗検定では、外来群 (断酒期間 > 1 か月かつ断酒期間 ≤ 1 年) と外来群 (断酒期間 > 1 年) は他の群に比べて有病率が有意に高く、対照群と入院群は他の群に比べて有意に低かった。対照群と入院群の間では有意差は見られなかった (図2)。

びらん性胃炎は逆流性食道炎と同様の傾向を示し、入院群 (断酒期間 ≤ 1 か月)、外来群 (断酒

表 3 短期断酒群と長期断酒群との比較

	短期断酒群 1,252 件		長期断酒群 626 件		p value	OR	(95% CI)
	n	(%)	n	(%)			
逆流性食道炎	206	(16.5)	66	(10.5)	0.001	1.671	(1.243-2.246)
食道裂孔ヘルニア	141	(11.3)	22	(3.5)	<0.0001	3.484	(2.199-5.520)
びらん性胃炎	543	(43.4)	198	(31.6)	<0.0001	1.656	(1.352-2.026)
萎縮性胃炎	291	(23.2)	278	(44.4)	<0.0001	0.379	(0.309-0.465)
表層性胃炎	246	(19.6)	137	(21.9)	0.257		
胃潰瘍	28	(2.2)	44	(7.0)	<0.0001	0.303	(0.186-0.491)
胃潰瘍瘢痕	115	(9.2)	121	(19.3)	<0.0001	0.422	(0.320-0.556)
十二指腸潰瘍	12	(1.0)	11	(1.8)	0.138		
十二指腸潰瘍瘢痕	89	(7.1)	35	(5.6)	0.212		

OR : Odds ratio, 95% CI : 95%信頼区間

表 4 断酒期間による上部消化管病変の有病率

(断酒期間)	対照群	入院群	外来群		
	(Controls)	(≤ 1 month)	(≤ 1 month)	(> 1 month and ≤ 1 year)	(> 1 year)
	1,303 件	945 件	307 件	299 件	327 件
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
逆流性食道炎	78 (6.0)	161 (17.0)	45 (14.7)	31 (10.4)	35 (10.7)
食道裂孔ヘルニア	262 (20.1)	125 (13.2)	16 (5.2)	12 (4.0)	10 (3.1)
胃潰瘍	21 (1.6)	14 (1.5)	14 (4.6)	23 (7.7)	21 (6.4)
胃潰瘍瘢痕	114 (8.7)	69 (7.3)	46 (15.0)	49 (16.4)	72 (22.0)
びらん性胃炎	350 (26.9)	395 (41.8)	148 (48.2)	113 (37.8)	85 (26.0)
表層性胃炎	361 (27.7)	178 (18.8)	68 (22.1)	59 (19.7)	78 (23.9)
萎縮性胃炎	118 (9.1)	175 (18.5)	116 (37.8)	121 (40.5)	157 (48.0)

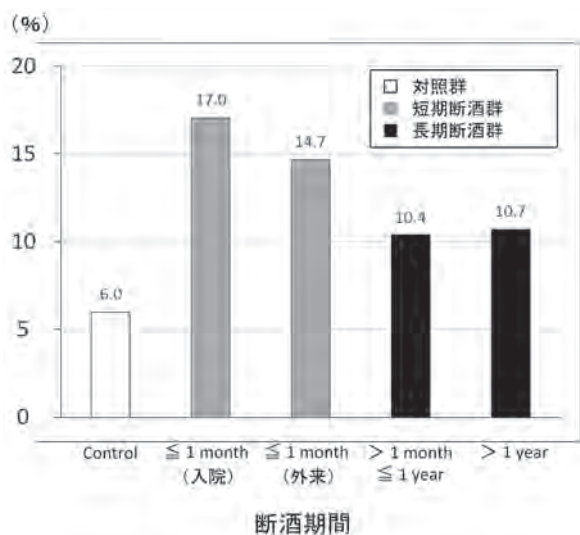


図 1 断酒期間による逆流性食道炎の有病率

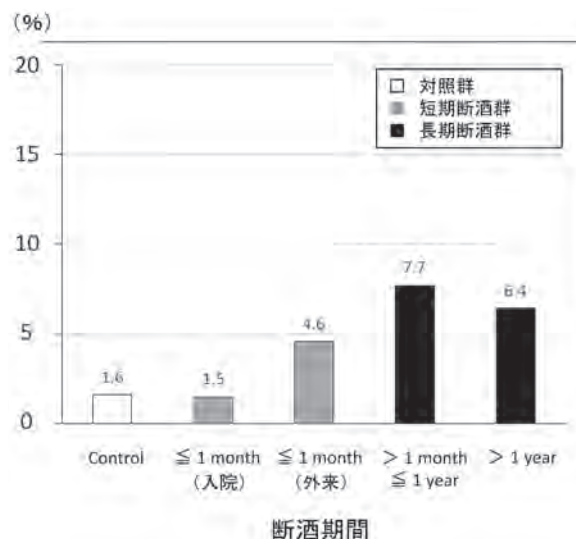


図 2 断酒期間による胃潰瘍の有病率

期間≤1か月)の断酒初期の2群で有病率が有意に高かった。表層性胃炎は胃潰瘍と同様の傾向を示し、対照群と入院群の有病率は他の群に比べて有意に低かったのに対し、外来群では断酒期間が長くなるにつれ有病率が増加していた。

考 察

アルコール(エタノール)による臓器障害は消化管を初めとして肝臓・膵臓・心臓・脳など、ほぼすべての臓器に及ぶことが知られている。アルコール依存症の身体的合併症として肝硬変や脂肪肝などの肝障害が注目されており、従来は肝硬変・食道静脈瘤破裂による死亡が高率であった。近年は食道静脈瘤内視鏡治療の進歩・普及により食道静脈瘤破裂による死亡は減少し、狭帯域光観察(Narrow Band Imaging: NBI)など電子内視鏡技術の発達により食道癌の早期発見・早期内視鏡治療が可能となってきた。

アルコールは高い水溶性のため胃からの吸収が非常に早く、血中濃度が低いときは脳機能を活発にし、高濃度になると脳機能を抑制する¹⁵⁾。アルコールが胃粘膜に及ぼす影響に関する報告は多く、ラット胃内に濃度20%以上のアルコールを経口的に投与すると濃度依存性に胃病変(びらんや出血性胃炎など)が発生する¹⁶⁾。一方、種々の胃粘膜病変惹起物質投与前に低濃度のアルコールを予め胃内に投与しておくと、胃粘膜病変発症が抑制されるmild irritants 効果も知られている¹⁷⁾。このように、アルコール濃度により胃粘膜障害と保護という相反する効果が示されており、多量飲酒群および非飲酒群に比べて適量飲酒群の方が総死亡、虚血性心疾患や脳梗塞などのリスクが低下する統計データの基礎的根拠となるかもしれない。

アルコールの作用による下部食道括約筋(LES)圧の低下¹⁸⁾、食道蠕動運動の低下¹⁹⁾などが原因として胃食道逆流症が起きることが知られているが、その効果は一過性であるとも報告されている²⁰⁾。逆流性食道炎は人間ドック受診群(対照群)に比べてアルコール依存症群(依存群)に

有意に多く、罹患リスクは2.7倍高かった。長期断酒群に比べて短期断酒群に有意に多かったが、断酒期間が1年以上の長期断酒群の有病率は10.7%であり、対照群の6.0%に比べて有意に高く、アルコールの一過性効果以外の機序が示唆された。逆流性食道炎の原因としてLES圧の低下や腹圧上昇に伴う胃酸逆流以外に食道裂孔ヘルニアが重要な要因とされている²¹⁾。しかし、対照群の食道裂孔ヘルニア有病率20.1%に対して依存群では10.5%であり、短期断酒群11.3%に対して長期断酒群は3.5%と有意に低率であった。今回の検討では対象者の肥満度、体型や生活習慣などの逆流性食道炎発症因子全てを統計的に解析していないが、対照群と依存群の両群間に明らかな差はなく、アルコールそのものが強く関与しているものと推察される。

逆流性食道炎は依存群、短期断酒群に有意に多く、断酒期間1か月以内は特に発症リスクが高かったため、断酒初期には断酒治療プログラムに酸分泌抑制薬の使用、生活習慣の改善指導等による逆流性食道炎への予防対策が必要であると考えられる。

胃潰瘍は依存群と対照群との間には有意な差は認められなかったが、依存群の中では長期断酒群に有意に多かった。胃潰瘍や急性胃粘膜病変はヘリコバクター・ピロリ菌感染や非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)内服以外にはアルコールの胃粘膜への直接作用によるものであると考えられている。本研究の胃潰瘍症例ヘリコバクター・ピロリ菌感染率は、今回はデータを示していないが、対照群・依存群、短期断酒群・長期断酒群では明らかな差はなく、常習的NSAIDs内服者はいなかった。断酒期間が1か月より長期になると胃潰瘍の罹患率が高くなる。特に断酒に対するストレスが最も大きい1年以内の有病率が最も高く、断酒の安定期に入る1年を超えると有病率が低下してくることから、アルコールによる作用よりもむしろ断酒によるストレス等の他の因子が胃粘膜障害に影響を与えていると推測された。断酒開始から1年間は胃潰瘍の罹患・再発に注意し、酸分泌抑制薬、胃粘膜保護薬、ヘリコバクター・ピロリ

菌の除菌などの対策を考慮しておく必要があると考えられる。

びらん性胃炎が依存群・短期断酒群に有意に多いのはアルコールそのものによる胃粘膜障害と考えられる。特にびらん性病変は幽門前部に多く見られた。以前の研究では、この部の粘膜血流が対照群に比べて有意に低下していることが示されたことから、アルコールによる胃粘膜微小循環障害が関与していると推察された。表層性胃炎および萎縮性胃炎が依存群・長期断酒群に多いのはヘリコバクター・ピロリ菌感染のみでは説明がつかず、長期アルコール刺激によるものと推察された。

胃底腺ポリープは一般にヘリコバクター・ピロリ菌感染の無い胃粘膜に発生し、男性より女性に多いことから女性ホルモンが関与していると考えられている^{22,23)}。今回の解析では、対照群 13.7% に比べて依存群 2.1% と有意に少なく、アルコールが関与しているかどうかは不明である。

アルコールの食道癌・頭頸部癌の発癌リスクは飲酒量と比例し、飲酒習慣の無い人と比べて 3.9 倍であり、これに喫煙習慣が加わると 29.9 倍になるとの報告がある²⁴⁾。今回の解析では、食道癌は対照群に比べて依存群に有意に多く、23.8 倍罹患リスクが高かった。今回は喫煙に関して調査できていないが、依存群の多くが喫煙習慣を持っており、飲酒と喫煙が食道癌発生リスク因子と考えると、従来の報告に相当すると思われる。アルコール代謝酵素のうちアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) ヘテロ欠損型の飲酒者はこの酵素の活性型飲酒者に比べて食道癌発症リスクが高まり、アルコール依存症患者の食道癌の 53~63% がヘテロ欠損型であったという報告がある²⁴⁾。全国集計では食道癌の有病率は 0.04% とされており²⁵⁾、依存群の扁平上皮癌と確定診断された例 0.77%、食道癌手術既往や前癌病変を含めた食道癌例 3.53% は極めて高い有病率である。平均赤血球容積 (MCV) が多量飲酒のマーカーであると同時に ALDH2 欠損型のマーカーともなり得るため²⁴⁾、食道癌合併の早期発見のためには定期的な血液検査フォローを行い、高リスク群には食道癌併発を常に念頭においてル

ゴール色素散布や NBI 観察などを用いた上部消化管内視鏡検査が必要である。

胃癌有病率の全国集計は 0.33% であり²⁵⁾、依存群は 0.54% と対照群 0.15% に比べて高い傾向にあったが、両者間に統計学的に有意な差は見られなかった。他の報告においても飲酒と胃癌の関連はいまだ結論が出されていない段階である。

結 論

アルコール依存症患者では、断酒 1 か月以内には逆流性食道炎、断酒 1 か月以降には胃潰瘍の罹患リスクが高まることが明らかとなった。また食道癌の発症リスクが高率であることが確認された。アルコール依存症の治療目標は断酒達成であるが、そのためにも身体的合併症の予防・早期発見・早期治療が必要である。アルコールを習慣的に多量飲酒する者に対しては、これらの疾患の発症を想定し、断酒を目的とした精神療法プログラムのみではなく、飲酒関連身体合併疾患の特徴を想定して、治療各時期における薬物治療を含めた対策を講じる必要があると考えられる。

本研究は平成 25・26 年度大阪薬科大学薬学部薬学科特別演習・実習の一環として行われ、日本薬学会第 134 年会 (2014 年) で口頭発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 1) 森 満, 中村 智, 伏木康弘, 日本医師会雑誌, 140, 1855-1859 (2011).
- 2) World Health Organization, WHO library cataloguing-in-publication data, WHO Press, Switzerland (2011).
- 3) International Agency for Research on Cancer, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 96, IARC, Lyon (2010).
- 4) Inoue M., Nagata C., Tsuji I., Sugawara Y., Wakai K., Tamakoshi A., Matsuo K., Mizoue T.,

- Tanaka K., Sasazuki S., Tsugane S., *J Epidemiol Community Health*, 66, 448-456 (2012).
- 5) 福居顯二, 西村伊三男, 日本医師会雑誌, 140, 1880-1884 (2011).
- 6) 遠山朋海, 簡易版「アルコール白書」, 日本アルコール関連問題学会, 日本アルコール・薬物医学会, 日本アルコール精神医学会, pp9-pp10 (2011).
- 7) 武藤岳夫, 杠 岳文, 日本医師会雑誌, 140, 1885-1889 (2011).
- 8) 山本道也, 日本アルコール精神医学雑誌, 14, 29-38 (2008).
- 9) 高瀬幸次郎, *Frontiers in Alcoholism*, 2, 178-183 (2014).
- 10) 融 道夫, 中根充文, 小宮山実, 他監訳, *ICD-10 精神および行動の障害－臨床記述と診断ガイドライン* (新訂版), 医学書院, 東京, pp81-pp94 (2005).
- 11) 徳永雅子, *アルコール依存とアディクション*, 13, 229-237 (1996).
- 12) Lundell L. R., Dent J., Bennett J. R., Blum A. L., Armstrong D., Galmiche J. P., Johnson F., Hongo M., Richter J. E., Spechler S. J., Tytgat G. N. J., Wallin L., *Gut*, 45, 172-180 (1999).
- 13) 崎田隆夫, 三輪 剛, 日本消化器病学会雑誌, 67, 984-989 (1970).
- 14) Kimura K., Takemoto T., *Endoscopy*, 3, 87-97 (1969).
- 15) 岩田仲生, 日本医師会雑誌, 140, 1860-1863 (2011).
- 16) 川野 淳, 辻 晋吾, 増田栄治, 鎌田武信, 日本内科学会雑誌, 84, 230-234 (1995).
- 17) Saeki T., Ohno T., Kamata K., Arai K., Mizuguchi S., Katori M., Saigenji K., Majima M., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 286, G68-G75 (2004).
- 18) Sueoka N., Iwakiri K., *Gastroenterol Jpn*, 28, 824 (1993).
- 19) Mayer E. M., Grabowski C. J., Fisher R. F., *Gastroenterology*, 75, 1133-1136 (1978).
- 20) Hogan W. J., de Andrade S. R. V., Winship D. H., *J Appl Physiol*, 32, 755-760 (1972).
- 21) 眞部紀明, 春間 賢, 大越裕章, 濱田博重, 山内 亮, 寺面和史, 隅岡正昭, 井上和彦, *Therapeutic Research*, 32, 590-593 (2011).
- 22) 荒川廣志, 斎藤恵介, 小山誠太, 安達 世, 伊藤善翔, 松本喜弘, 高倉一樹, 月永真太郎, 小田原俊一, 湯川豊一, 梶原幹生, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史, *消化器内視鏡*, 25, 2004-2010 (2013).
- 23) 鎌田智有, 井上和彦, 青木利佳, 今村祐志, 藤田 穰, 松本啓志, 垂水研一, 眞部紀明, 楠 裕明, 安田 貢, 渡辺哲夫, 藤村宜憲, 塩谷昭子, 畠 二郎, 春間 賢, *胃と腸*, 47, 1227-1234 (2012).
- 24) 横山 顕, 日本医師会雑誌, 140, 1874-1879 (2011).
- 25) 国立がん研究センターがん対策情報センター, *がん・統計白書 2012-データに基づくがん対策のために*, 篠原出版新社, 東京 (2013).

— Lecture Note —

Mitsunobu Reaction in My Chemistry: Lecture at VU Study Tour

Shinya HARUSAWA

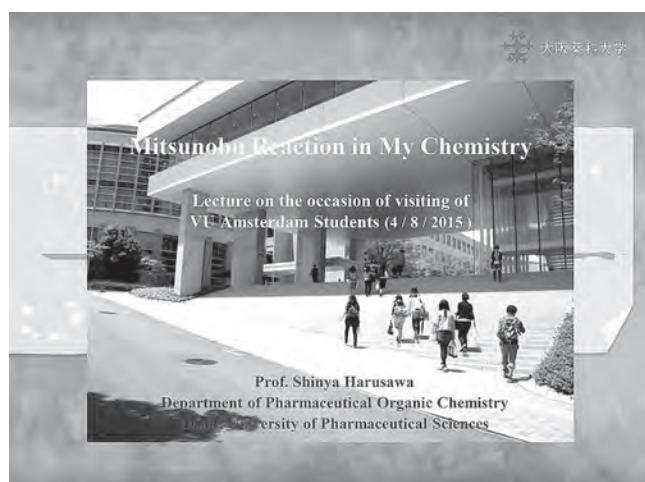
*Osaka University of Pharmaceutical Sciences**4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094*

(Received November 18, 2015)

Abstract A total of 20 pharmaceutical sciences and chemistry students of VU University Amsterdam (VU), who are graduating bachelors or first-year master students, travelled to Osaka for the study tour Japan at the beginning of April (4/3-15, 2015). The tour was accompanied by Prof. Martine J.Smit and Dr. Maikel Wijtmans. On Wednesday April 8th, VU students visited Osaka University of Pharmaceutical Sciences (OUPS). I prepared a lot of programs for them as a head of the hosts. Maikel and I gave the lectures for VU and OUPS students at the opening. This is the note of my lecture entitled “Mitsunobu Reaction in My Chemistry”.

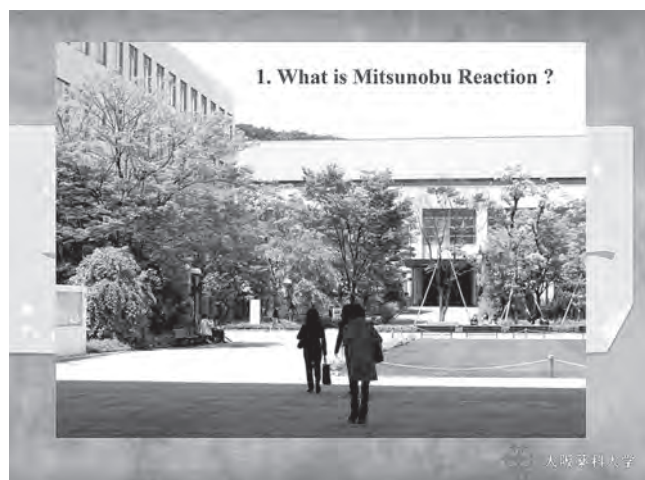
Key words — Mitsunobu Reaction; VU University Amsterdam; Study Tour Japan; Lecture Notes

1.



Today, I'd like to talk VU Amsterdam students on the subject Mitsunobu Reaction in My Chemistry. I often met Mitsunobu reaction at turning points in my chemistry so far.

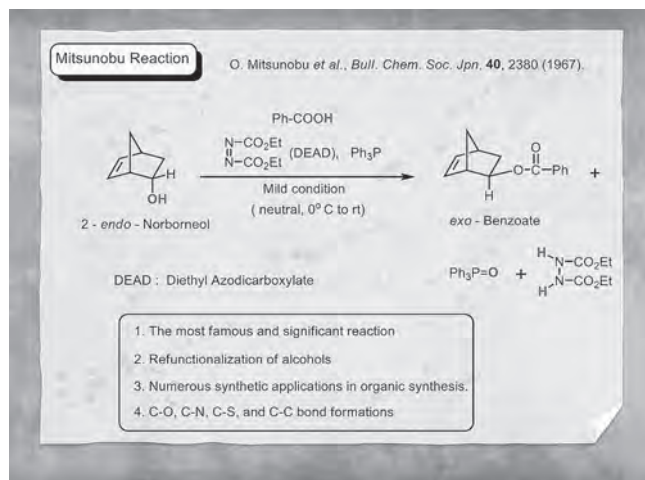
2.



First, what is Mitsunobu-reaction ?

Have you already carried out the Mitsunobu reaction, or heard the reaction-name ?

3.

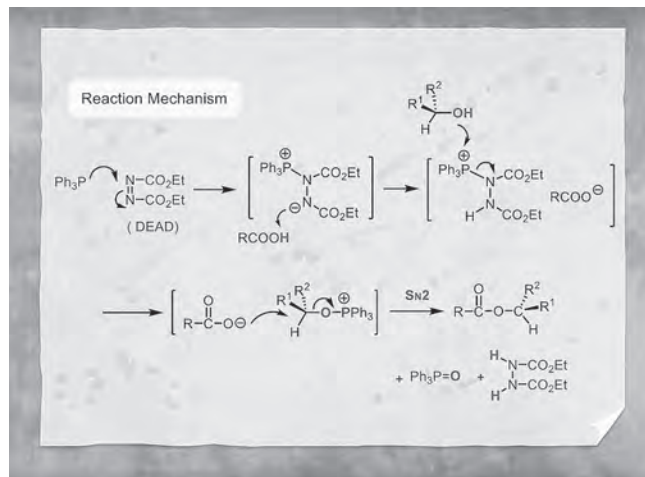


It is one of the reactions which have been widely used in organic chemistry. In 1967, professor Oyo Mitsunobu at Aoyamagakuin University in Tokyo described the reaction. It was the synthesis of esters from alcohols and carboxylic acids in the

presence of diethyl azodicarboxylate (DEAD) and triphenylphosphine, with inversion of the configuration for asymmetric alcohols, together with triphenylphosphine oxide and hydrazine decarboxylate. Since then, this reaction has become the most famous and significant reaction for refunctionalization of alcohols, and found numerous synthetic applications in organic synthesis.

Apart from the C-O bond formation, Mitsunobu reaction gives C-N, C-S, and C-C bonds. The Mitsunobu reaction involves the reaction of an alcohol with an acidic nucleophile like a carboxylic acid in the presence of triphenylphosphine and DEAD to give reformed C-O, C-N, and C-S bonds. I will describe them right after this. The Mitsunobu reaction is a highly stereoselective process occurring in neutral condition and at 0 degree to room temperature.

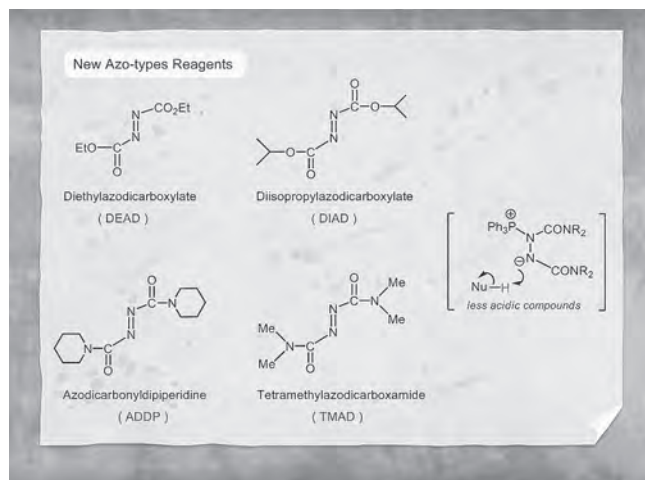
4.



The generally accepted mechanism is outlined as follows. Initially, the triphenylphosphine makes a nucleophilic attack on DEAD producing a betaine intermediate, which deprotonates from carboxylic acid. Then, the secondary alcohol attacks on the phosphonium cation to form the key oxyphosphonium ion. The attack of the carboxylate anion on the activated alcohol gives the ester product via Walden inversion of S_N2 reaction, together with triphenylphosphine oxide and hydrazine decarboxylate as by-products.

Viewing two reagents, triphenylphosphine is oxidized to an oxide, while DEAD is reduced to the hydrazine dicarboxylate. Wholly, H₂O was removed from the starting alcohol and carboxylic acid. Accordingly, Mitsunobu reaction is a condensation-dehydration reaction through the oxidation and reduction process.

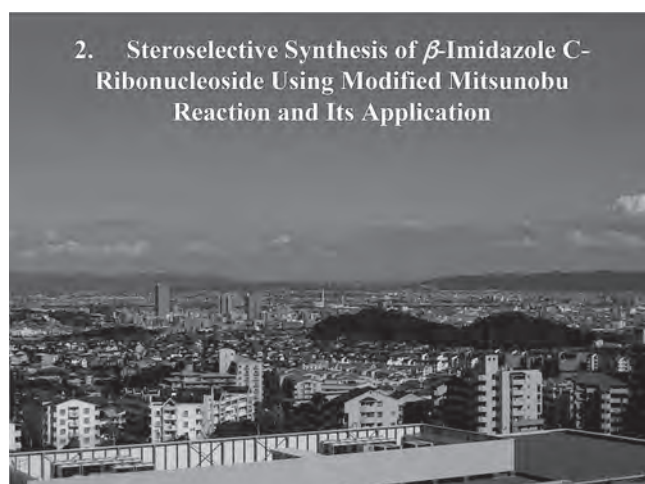
5.



Further, efficient and new azo-types reagents have been developed in particular by replacement of OEt group in DEAD by isopropyl or bulky NR_2 groups, as shown in this slide: DEAD, diisopropylazodicarboxylate (DIAD), azodicarbonyldipiperidine (ADDP), and tetramethylazodicarboxamide (TMAD).

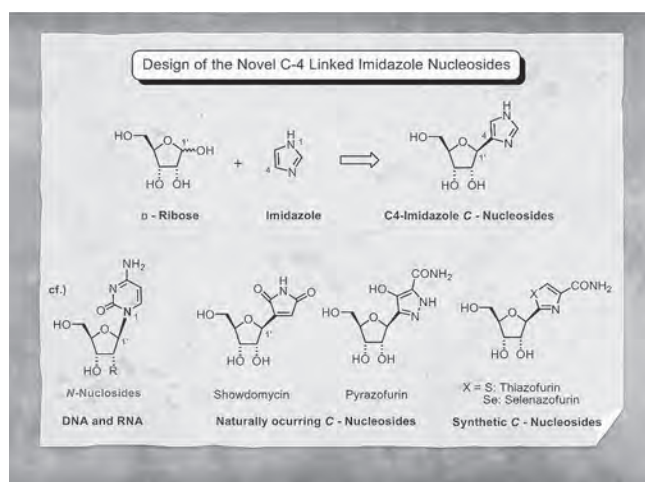
It is postulated that efficiency of the azo-amide compounds is due to enhanced basicity of the betaine, which expands versatility of the reaction with less acidic compounds.

6.



I used first this reaction in the study on stereoselective synthesis of β -imidazole C-nucleosides using a modified Mitsunobu reaction and its application.

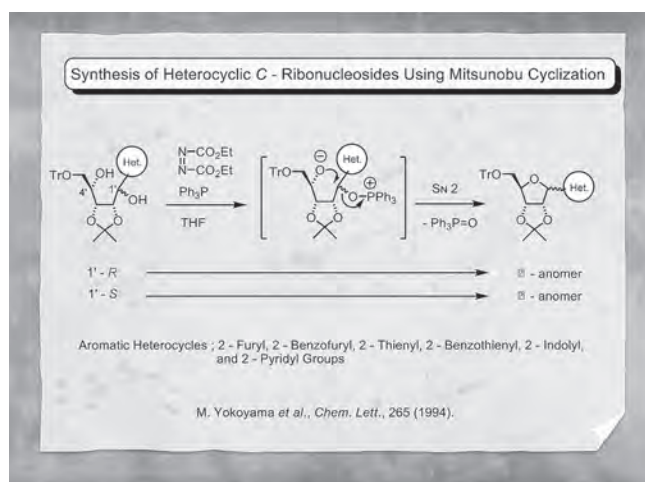
7.



C-Nucleosides are connected by the glycosidic linkage of C-C bond between a heterocycle and the C1' position of a ribose, in contrast to N-nucleosides containing N-1 linkage to the sugar in DNA and RNA. I'll show you some C-nucleosides. Showdomycin and pyrazofurin are known well as naturally occurring C-nucleosides, and thiazofurin and selenazofurin from synthetic studies.

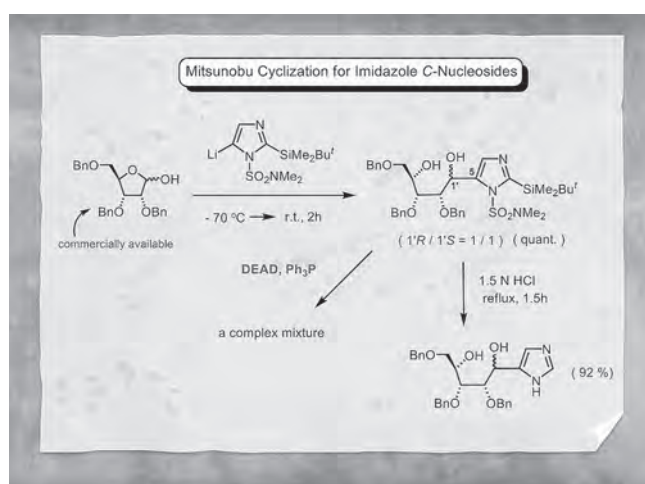
On the other hand, imidazoles are biologically important heterocyclic compounds and they are containing in a variety of useful therapeutic agents. Therefore, I directed my attention to synthesizing C4 linked C-nucleosides having the imidazole as the base moiety, starting from D-ribose and imidazole. The problem is how we make the imidazol C-nucleosides.

8.



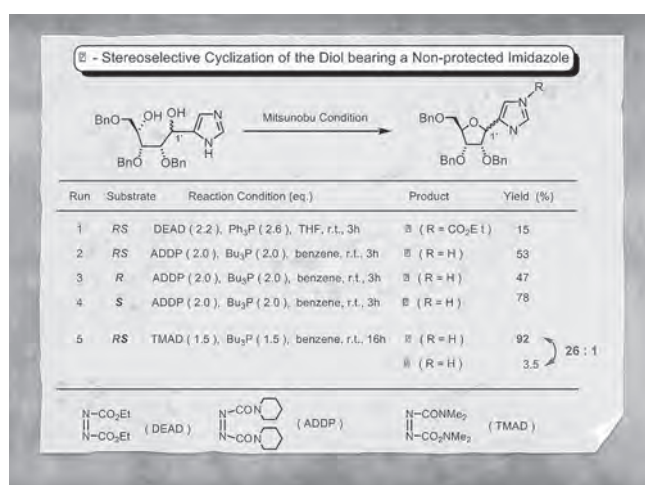
Yokoyama had reported synthesis of heterocyclic C-ribonucleosides having typical aromatic heterocycles in 1994, in which the cyclization of the corresponding diols proceeds through intramolecular S_N2 reaction under Mitsunobu conditions. Orientation of the glycosidic linkage is controlled by the C1' configuration of the substrate, that is, R isomer affords an α -anomer, downward-heterocycle moiety, and S isomer gives the other upward β -anomer which is a natural type.

9.



So, we first used the Mitsunobu cyclization for our synthetic study of imidazole C-nucleosides. Reaction of commercially available tribenzyl D-ribose with lithium salt of bis-protected imidazole gave an inseparable epimeric mixture of the corresponding 5-ribosylimidazole. This compound is a 1 to 1 mixture of R and S isomers at C1' position. When we carried out the cyclization of the mixture under standard Mitsunobu conditions (DEAD and triphenylphosphine), only a complex mixture was obtained. Meanwhile, hydrochloric acid hydrolysis of the diol afforded unsubstituted imidazole, so we investigated the Mitsunobu cyclization for the intact imidazole derivative.

10.



The standard Mitsunobu reaction of a R and S mixture gave a single crystalline compound with an ethoxycarbonyl group at N in the imidazole in only 15% yield. The stereochemistry of the C-1' in the product was determined unambiguously by X-ray analysis. Treatment of the mixture with the other reagent system ADDP-tributylphosphine afforded the β -anomer in modest yield. This result suggested the β -anomer to be produced from both R and S isomers. In fact, the cyclization of R isomer afforded β , and the S-isomer also brought about β -isomer. These three reactions were clear, but the isolated yields were variable owing to the difficulty in product isolation

from the hydrazine byproduct.

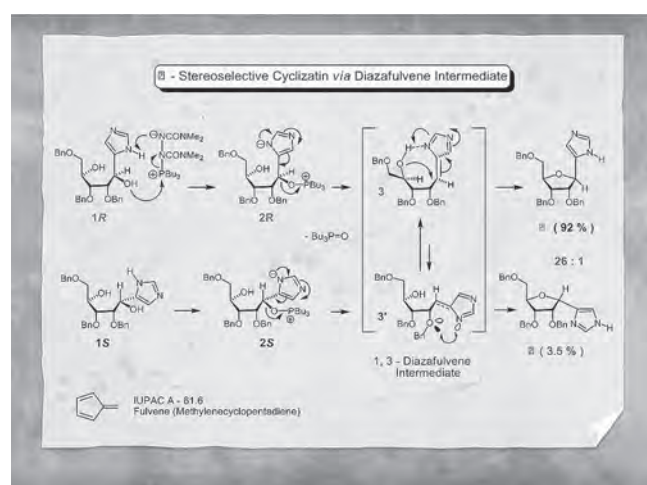
The problem was solved by a water-soluble TMAD. Treatment of the RS mixture with TMAD and tributylphosphine at room temperature in benzene produced the desired β -anomer in 92% yield, together with a small amount of α -anomer (only 3.5%). The ratio of β - and α -isomers was 26 to 1. Of particular interest, it is possible to synthesize the β -anomer without separation of R and S isomers, or without stereoselective synthesis of the R-isomers. It is in

contrast to the results of Yokoyama.

My question is why a combination of TMAD-tributylphosphine supplies exclusively the desirable β -anomer from both R and S-isomers. It is important for us to rationalize that.

The unsubstituted imidazole is indispensable for the exclusive formation of β -anomer. Because, Mitsunobu cyclization of diols bearing mono- or disubstituted imidazole proceeded via S_N2 process.

11.

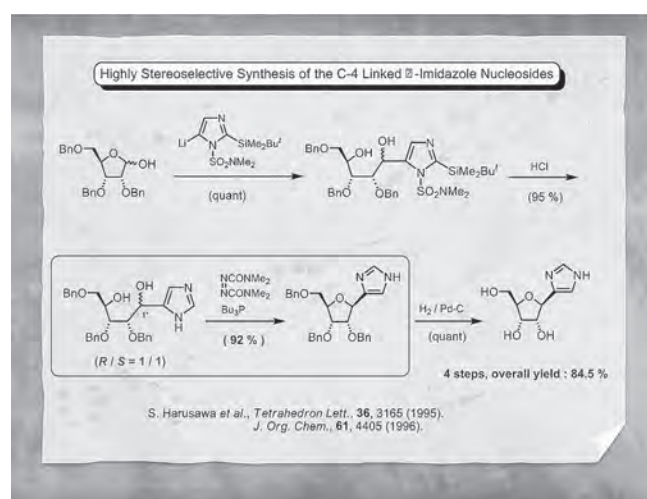


The reaction may be explained as in this Scheme. Reaction of TMAD-tributylphosphine adduct with R

isomer forms the zwitterion 2R. Elimination of stable tributylphosphine oxide indicated by arrows from 2R leads to diazafulvene 3. IUPAC uses fulvene as a traditional term for methylene-cyclopentadiene. The two nitrogen-containing moiety becomes diazafulvene. Spontaneous cyclization assisted by a hydrogen bond gives β -anomer. Alternatively, the S-isomer similarly leads to the active species 3', but it gives the β -anomer via rotamer 3 which is thermodynamically more stable. The remarkable stereoselectivity (26 to 1) may be facilitated by electron repulsion in the intermediate 3'.

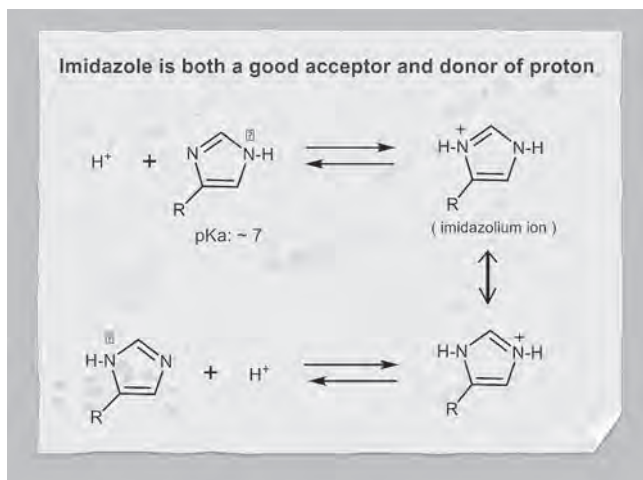
This mechanism is different from that of the standard Mitsunobu S_N2 reaction. Principal intermediate is the diazafulvene, so we call the reaction a modified Mitsunobu cyclization.

12.



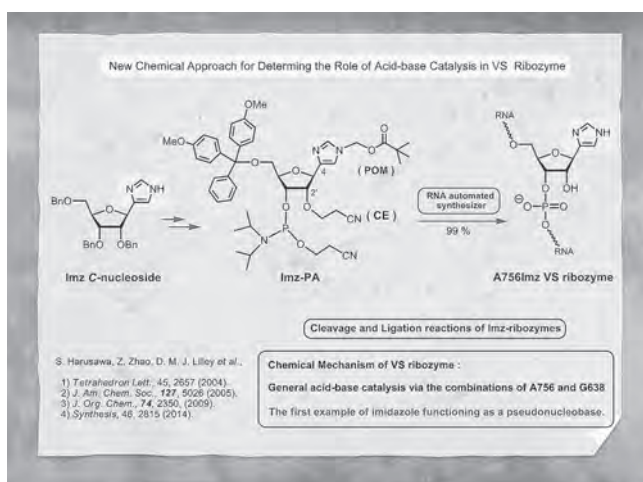
On the whole, we achieved highly stereoselective synthesis of β -imidazole C-nucleoside. The overall yield is 84.5% in four steps from tribenzyl D-ribose, addition, hydrolysis, the modified Mitsunobu cyclization and catalytic reduction. However, the compound and its derivatives did not show any antiviral and anticancer activities.

13.



Do you know imidazole with pKa 7 is used extensively as a building block or as a Brønsted acid and base catalyst in organic chemistry? This slide shows imidazole accepts a proton to form imidazolium ion which through a resonance also donates the proton. τ N-H Imidazole has a tautomer relationship with π N-H imidazole. Given that imidazole is both a good donor and acceptor, imidazole C-nucleosides may be applied to probe general acid and base catalysis of ribozymes in RNA chemistry.

14.

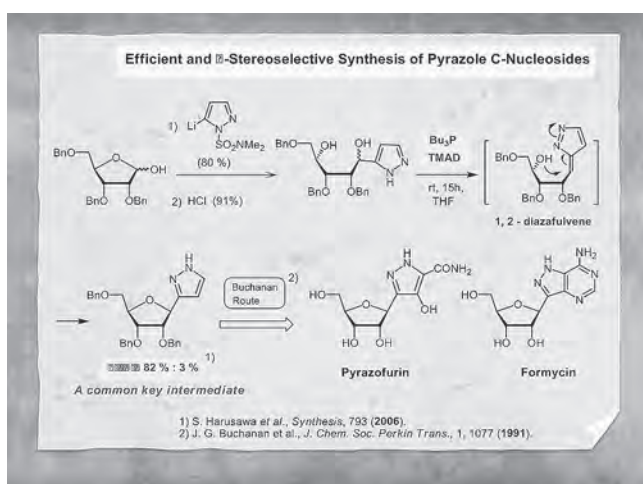


Imidazole-based compounds have not carried out important roles as chemical probes in nucleic acid chemistry, because to date there are few imidazole-intercalating agents into RNA. From this view point, we developed a new chemical approach for

determining the role of acid-base catalysis in ribozyme function, in which imidazole was inserted into A756 of VS ribozyme as a pseudo-base. In this study, we reported the efficient synthesis of C4-linked imidazole ribonucleoside phosphoramidites. During the synthesis of the phosphoramidites, pivaloyloxymethyl (POM) and cyanoethyl (CE) groups were used as a new protecting system for imidazole-nitrogen and C2'-hydroxy functions, respectively. The phosphoramidite was subjected to RNA automated synthesizer to provide Alanine (A) 756 imidazole-substituted VS ribozyme in 99% coupling yield.

Cleavage and ligation reactions of the imidazole-ribozymes indicated that the chemical mechanisms of VS ribozyme involve general-acid base catalysis via the combinations of A756 and G638. This is the first example of imidazole functioning as a pseudo-nucleobase.

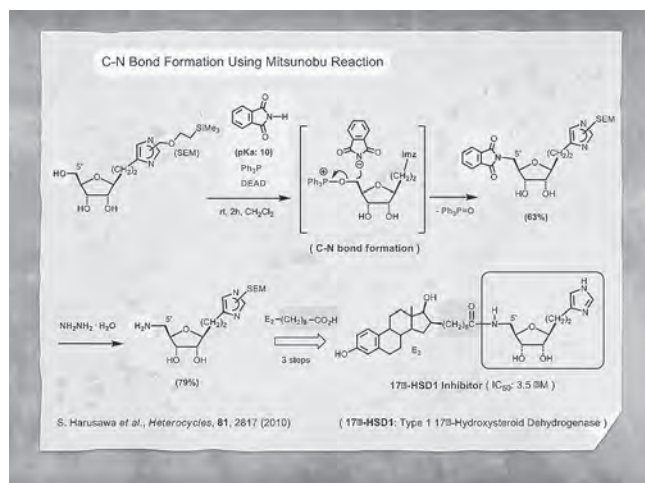
15.



Pyrazoles have neighboring two nitrogen-atoms in five membered ring. Taking account of the analogies between imidazoles and pyrazoles, the synthesis of pyrazole C-nucleosides is feasible by using the modified Mitsunobu cyclization. Just like imidazoles, ribofuranosylpyrazole were stereoselectively synthesized by cyclization of 1, 2-diazafulvene intermediate. The selectivity of β and α is 82% and 3% yields, respectively. This C-nucleoside is a common key intermediate in the route of formycin and pyrazofurin synthesis by Buchanan coworkers.

Therefore, the synthesis of pyrazole C-nucleosides can be seen as the formal synthesis of these compounds.

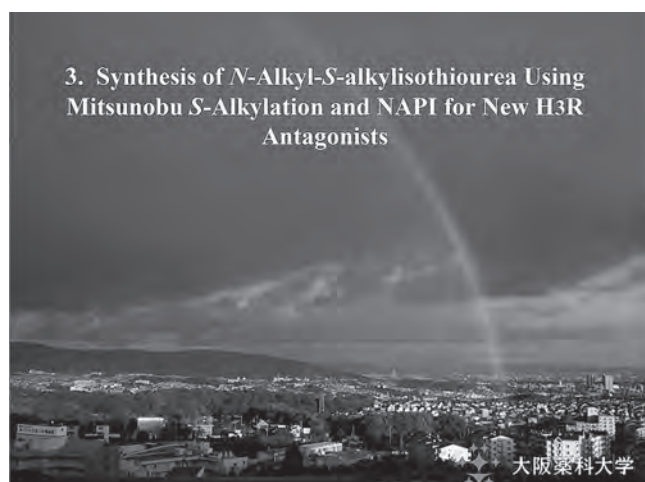
16.



Next, I would like to show a C-N bond formation using Mitsunobu reaction. It was used in the synthesis of estradiol-imidazole C₂-ribonucleoside hybrid compound which exhibits 17β-HSD1 inhibitory effects

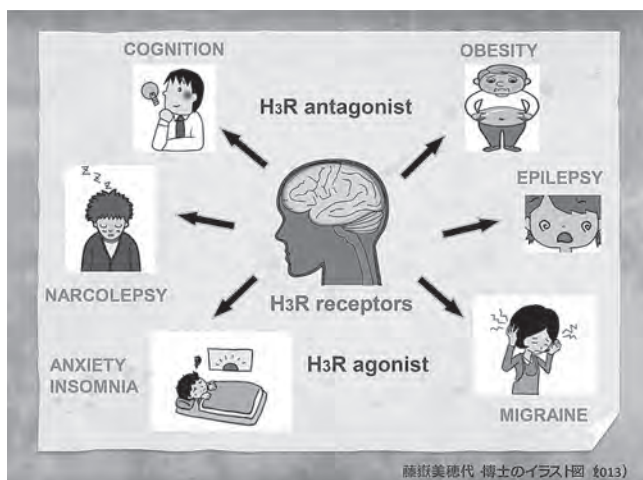
against type1-17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD1). The enzyme functions the last step in the biosynthesis of estradiol from estrone. 17β-HSD1 inhibitors are regarded as promising new agents against breast cancer. 5'-Hydroxy group of imidazole C₂-ribonucleoside was converted into a phthalimide by a standard Mitsunobu reaction using acidic phthalimide with pKa 10, triphenylphosphine, and DEAD. In the same way as the standard Mitsunobu S_N2 mechanism of Mitsunobu reaction, the activated hydroxyl group as oxyphosphonium ion is attacked by phthalimide anion to give a C5'-N bond. Deprotection with hydrazine hydrate provided 5'-amino intermediate. Accordingly, the original C-O bond was changed to a C-N bond. The following three steps contain an amide bond formation between the amine and the carboxylic acid derived from estradiol, gave the hybrid product.

17.



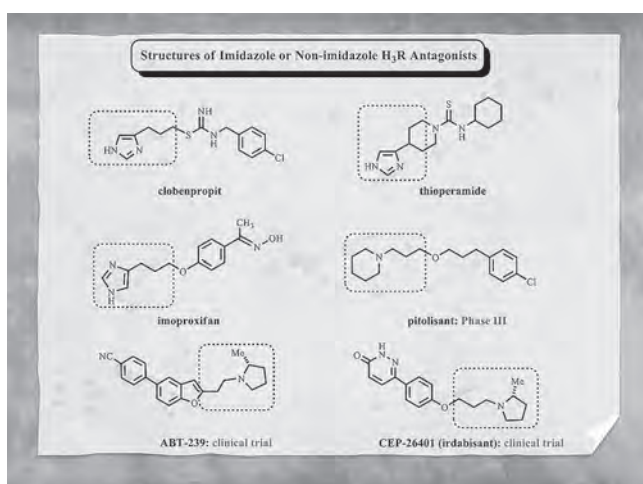
The third subject is my recent work: Synthesis of N-alkyl-S-alkylisothiurea using Mitsunobu S-alkylation and NPAI for new H₃R antagonists.

18.



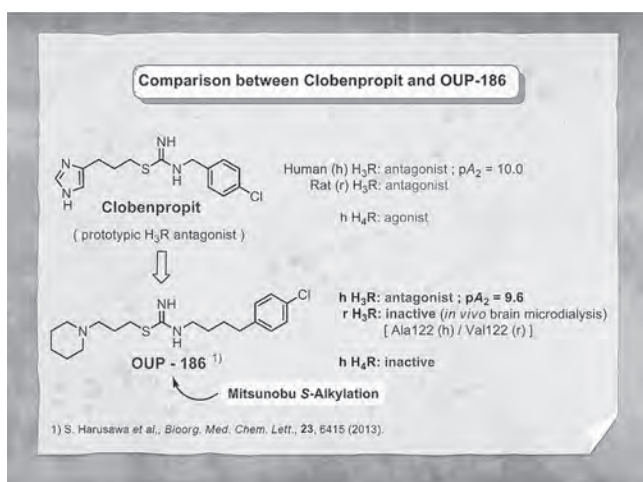
As Maikel has just talked in his lecture, H₃R antagonists increase histamine levels in brain. So, H₃R antagonists are now expected to be potential drugs such as narcolepsy, cognition such as Alzheimer's diseases, obesity, epilepsy, and so on. Meanwhile, as H₃R agonists lead to inhibition of histamine release, they are regarded as a target for anxiety, insomnia, and migraine.

19.



Typical structures of imidazole or non-imidazole H₃R antagonists are shown here. Clobenpropit was developed by Hendrik Timmerman at VU University Amsterdam (I met him once in Kyoto 10 years ago. But, he is one of my teachers, because I have learned a lot of things from his papers), and thioperamide by J. C. Schwarz in Paris. They have been widely used in pharmacology as potent prototype of H₃R antagonists. A few non-imidazole compounds have already reached clinical trials, including pitolisant, ABT-239, and irdabisant. They have much in common on the structure, that is, the spacer between the cyclic amines and central functional groups is set by three methylene-carbons, and the whole lengths are almost 15 to 16 Å (angstroms).

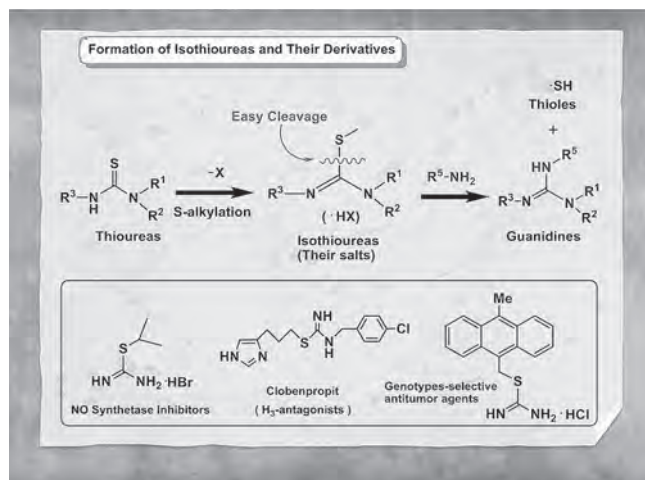
20.



We recently reported the synthesis of a novel H₃R antagonist, OUP-186 based on the S-alkyl-N-

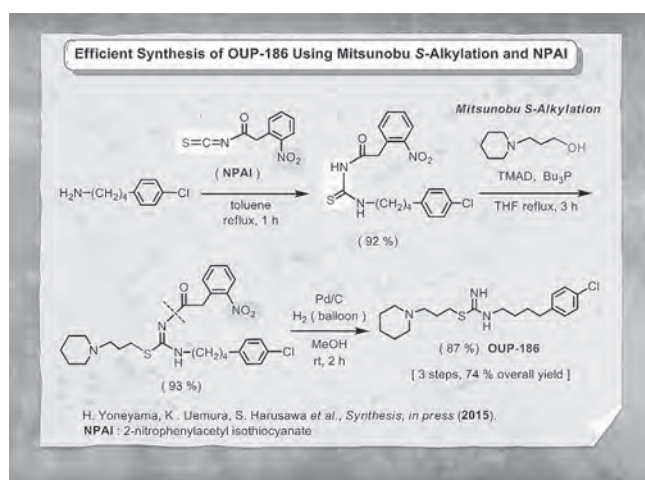
alkylisothiourea structure of clobenpropit. Clobenpropit exhibits potent antagonistic activities against human and rat H₃R, while it shows agonistic activity against human H₄R. OUP-186 with pA₂=9.6 was also found to exhibit potent and selective H₃R antagonistic activity against *in vitro* human H₃R, while being inactive against H₄R. Interestingly, it proved to be inactive for stimulating histamine release against rat H₃R in *in-vivo* rat brain microdialysis. The *in silico* docking studies revealed the species-selectivity of OUP-186 is caused by an Alanine 122/Valine 122 mutation between the antagonist-docking cavities in human and rat H₃Rs. Here, I would like to show the efficient synthesis of OUP-186 using Mitsunobu S-alkylation.

21.



Isothiourea functional group constitutes the main structural element in clobenpit, and the isothioureas have received considerable attention owing to interesting agrochemical and medicinal applications like NO synthetase inhibitors and genotype-selective antitumor agents as well as its application in organo- and transition-metal catalysis. The main synthetic route to isothioureas involves the reaction of thiourea with alkyl halides. The isothioureas are crucial intermediates in the synthesis of guanidines. As the S-alkyl moieties of isothioureas are good leaving groups, treatment of isothioureas with amines results in the generation of guanidines, removing thiols.

22.

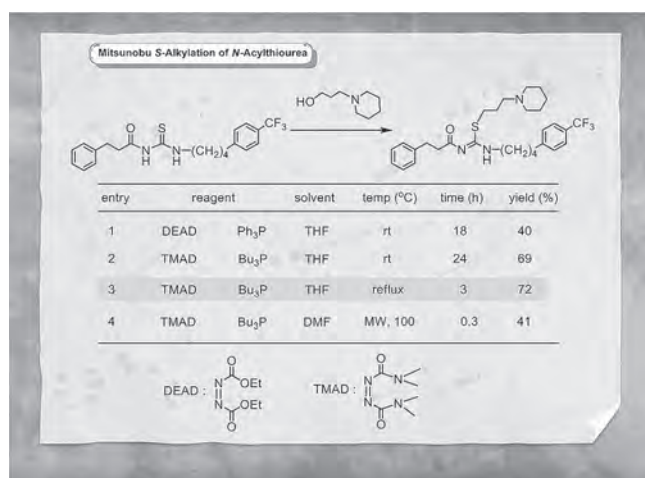


We could very recently developed an efficient synthesis of OUP-186 by using Mitsunobu S-alkylation

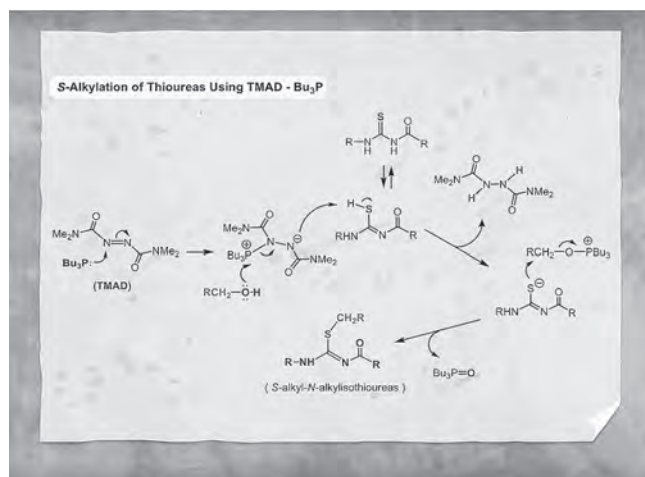
and 2-nitrophenyl-acetyl isothiocyanate (NPAI). NPAI is a novel bifunctional SCN source bearing a nitro group. First, the starting phenylbutylamine attacks the central carbon of SCN moiety of NPAI, giving a thiourea intermediate.

Here, we used Mitsunobu S-alkylation. When the reaction of the thiourea with piperidinepropanol was carried out in the presence of TMAD and tributylphosphine in refluxing THF for 3 hours, the C-S bond formation proceeded smoothly to give an N-phenylacetyl-S-alkylisothiourea in 93% yield. We have to remove the unnecessary phenylacetyl-moiety to get the product. We got OUP-186 in 87% using only palladium-carbon and hydrogen. I will discuss the removal process later.

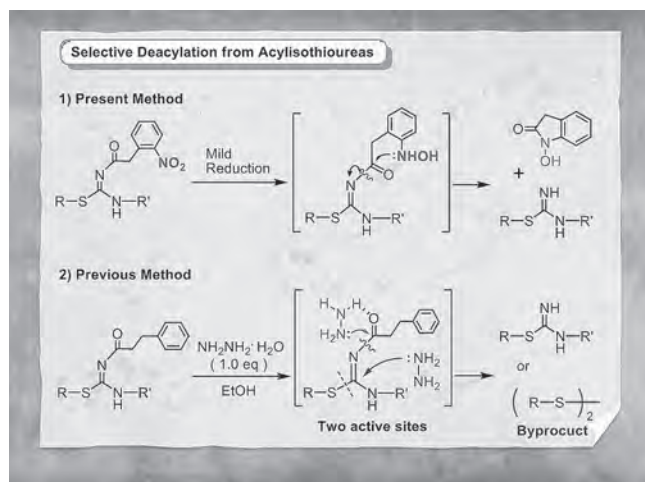
23.



We investigated the reaction condition of Mitsunobu S-alkylation. The standard reagent system, DEAD and triphenylphosphine was no good; THF, room temperature, and 18 hours gave only 40% yield. Meanwhile, the combination of TMAD and tributylphosphine improved the reaction, giving 69% yield of the product at room temperature for 24 hours. Further, when the reaction was refluxed in THF, the reaction time could be shorted to 3 hours.



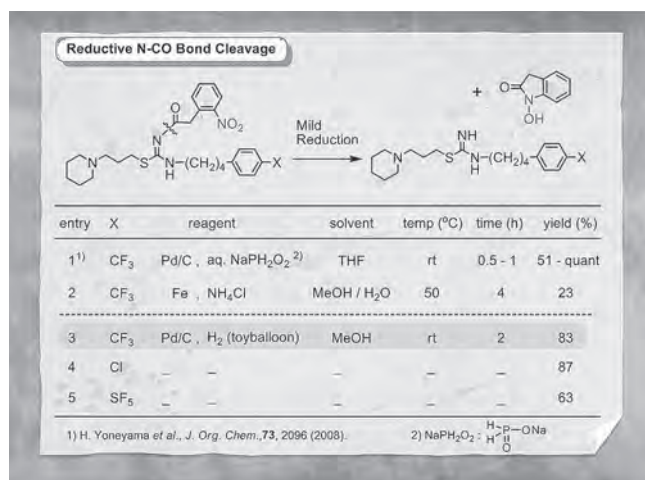
The mechanism of the S-alkylation is essentially the same as that of the Mitsunobu reaction mentioned previously. TMAD and tributylphosphine forms a betaine intermediate. Picking up a proton of the isothiurea which is brought about by tautomerization of a thiourea, and at the same time, attack of alcohol to the phosphine cation generates the oxyphosphonium ion together with hydrazine dicarboxyamide. Successively, reaction of thiolate anion with the activated alcohol produce S-alkyl-N-alkylisothiurea and tributylphosphine oxide.



On the elimination of the unnecessary acyl moiety, we used two synthetic approaches. One approach involves direct cleavage of the N-CO bond by hydrazine. However, the deacylation led to a thiol which was oxidized to a disulfide with air, owing to the sensitive nature of C-S bonds. Therefore, we directed our interest to an alternative intramolecular amide cleavage using reductive cyclization of the nitro group.

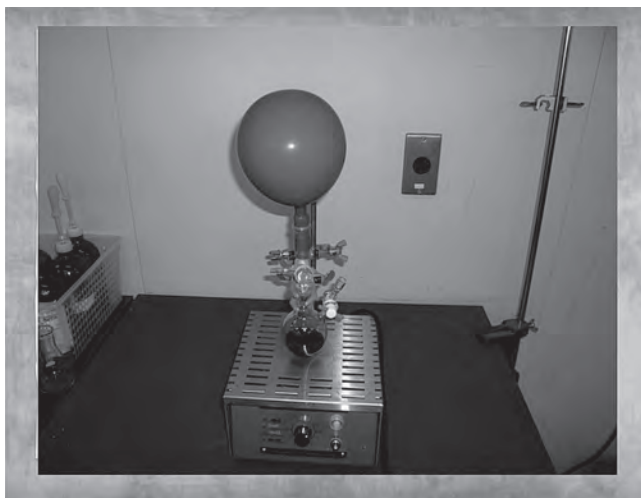
I assume that mild reduction gave a hydroxylamine followed by subsequent cyclization with retention of the S-alkyl moiety, producing the desired isothiurea

and N-hydroxy-2-oxoindole.



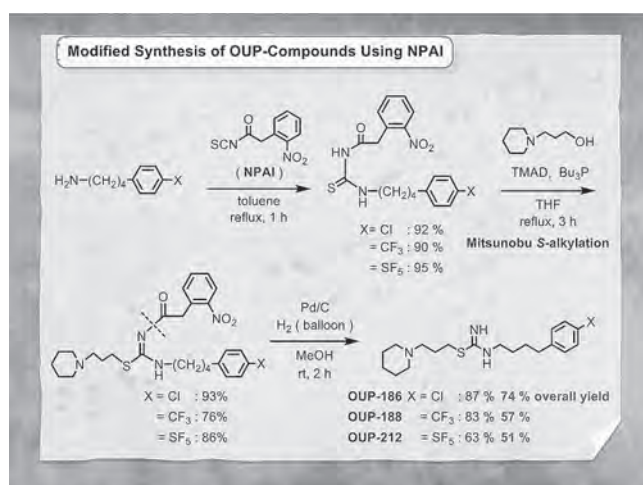
Next, we investigated reduction condition of the nitro group using a model compound bearing trifluoromethyl group. Among them, use of palladium carbon under hydrogen gave a 83% of isothiurea in methanol at room temperature for two hours. Chloro- and pentafluorosulfanyl compounds were also obtained in 87 and 63% yields, respectively.

27.



Experimental equipment is very simple, only flask with a balloon.

28.



Finally, I summarize the modified synthesis of OUP-compounds using NPAI. Starting from amines, thiourea formation using NPAI, Mitsunobu S-alkylation, and intramolecular amide cleavage by reduction of the nitro group.

Thank you for your kind attention.

— Invited Lecture —

添付文書に記載されている薬物トランスポーターの基礎知識

永井純也

Basic Knowledge of Drug Transporters Described on Package Inserts for Prescription Drugs

Junya NAGAI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094

(Received October 5)

Abstract A package insert for medicines is one of the most important and accessible sources with which pharmacists obtain additional information about the drugs. Recently package inserts include much information on not only metabolic enzymes but also drug transporters, which play a crucial role in absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs administered to the body. The increases in such information are related with dramatic progress in research for drug transporters over the past two decades. More importantly, it is shown that drug transporters contribute to some contraindicated drug-drug interactions. This manuscript is a summary of the lecture which was held to provide pharmacists basic knowledge of drug transporters, especially are described on package inserts, on July 11, 2015.

Key words —drug transporter, package insert, drug-drug interaction, pharmacokinetics

1. はじめに

第 177 回北摂地域薬剤師交流研修会（平成 27 年 7 月 11 日，於：大阪薬科大学附属薬局）において、「添付文書に記載されている薬物トランスポーターの基礎知識」という題目にて講演する機会を頂きましたので，その講演内容を以下にまとめます。

2. 添付文書の記載例から

最近，医薬品の添付文書の「相互作用」や「薬物動態」の項目におきまして，薬物トランスポーターに関する情報を目にする機会が増えてきたとお感じになられている薬剤師の方が多いのではないのでしょうか。ここでは，添付文書に記載されている具体的な内容をいくつか挙げながら，添付文書に記載されている薬物トランスポーター情報の現状について見ていきたいと思います。

2. 1. ジゴシン®錠の添付文書から

まず，古典的な薬であるジゴシン®錠（一般名：ジゴキシン）の添付文書に記載されている薬物トランスポーター情報を参照してみましょう。ジゴキシンは，その体内動態に薬物トランスポーターが関与することが知られる薬物として代表的なものの一つです。ジゴシン®錠添付文書の【薬物動態】の項目には，「腎排泄を主経路とし，糸球体ろ過と P-糖タンパク質を介する尿細管分泌により尿中に排泄される」と記載されています（図 1）。このように，ジゴシン®錠添付文書には P-糖タンパク質とよばれる薬物トランスポーターがその体内動態に関与することが記載されています。

ジゴシン®錠添付文書の「相互作用」の項目を見ますと，併用注意の内容として以下の内容が記載されています。すなわち，エリスロマイシンやクラリスロマイシンなどの抗生物質を併用した場合，従来から指摘されている腸内細菌叢への影響

によるジゴキシンの代謝抑制のみならず、「P-糖タンパク質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある」ことが記載されています（図2）。また、アジスロマイシンやHIVプロテアーゼ阻害剤であるリトナビルやサキナビルの併用投与によっても、「P-糖タンパク質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある」と記載されています。



【薬物動態】

2. 代謝・排泄

本剤は大部分が未変化体で尿中排泄されるが、一部代謝される。主な代謝物は薬理活性のないdihydrodigoxinとdihydrodigoxigenin、薬理活性を持つdigoxigenin-bis-digitoxiside及びdigoxigenin-mono-digitoxisideである⁴⁾。主な代謝酵素は肝薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)3Aが考えられている⁵⁾。腎排泄を主経路とし、糸球体濾過とP-糖蛋白質を介する尿細管分泌により尿中に排泄される^{6),7)}。

図1：ジゴシン®錠の添付文書における薬物動態（代謝・排泄）に関する記載事項

ジゴシン®錠(ジゴキシ錠)添付文書の続き

3. 相互作用

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	機序・危険因子
エリスロマイシン クラリスロマイシン ガチフロキサシン水和物 テトラサイクリン	腸内細菌叢への影響による本剤の代謝の抑制、あるいは、P-糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により血中濃度が上昇するとの報告がある。
アジスロマイシン	機序の詳細は不明であるが、P-糖蛋白質を介した本剤の輸送が阻害されるとの報告がある。
アムホテリシンB エンビオマイシン	これらの薬物により血中カリウム値が低下するためと考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル	P-糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。

図2：ジゴシン®錠の添付文書における薬物動態（相互作用）に関する記載事項

2.2. ダクルインザ®錠の添付文書から

次に、最近販売が開始された医薬品の添付文書を見てみましょう。ここでは、C型肝炎治療薬として2014年に販売が開始されたダクルインザ®錠（一般名：ダクラタスビル塩酸塩）の添付文書を取り上げます（図3）。その添付文書の【薬物動態】の項目を抜粋していますが、記載されている薬物トランスポーターの分子種の種類が

上述のジゴシン®錠に比べて一段と増えています。まず、P-gp（P-glycoproteinの略称で前述のP-糖タンパク質と同じ）に加え、OATP（organic anion transporting polypeptide）1B1、OATP1B3、BCRP（breast cancer resistance protein）、さらにはOAT（organic anion transporter）1、OAT3、OCT（organic cation transporter）2、計7種類の薬物トランスポーターの分子種が記載されています。記載内容は、ダクラタスビルがP-糖タンパク質、OATP1B1、OATP1B3、BCRPを阻害する作用があるので、これらトランスポーターの基質になる薬物が併用された場合にはそれらの薬物が血中に残りやすくなる、すなわち体内曝露量が増加することを注意喚起するものであります。

前述のジゴシン®錠の添付文書に記載されていたように、ジゴキシンはP-gpの基質になります。このダクルインザはP-gpに対して阻害作用を示すことから、ジゴキシンの体内動態に影響する可能性が考えられます。実際、ダクルインザ®錠添付文書の「相互作用」の項目には「本剤のP-gp阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する」と記載されています。また、スタチン系薬剤ロスバスタチンと併用した場合、「本剤は、OATP1B1及び1B3を介したロスバスタチンの肝臓への取り込みを阻害する。また、本剤のBCRP阻害により、ロスバスタチンの肝臓および腸からの排出を阻害する」とあり、これらの相互作用の結果として「ロスバスタチンの血中濃度が上昇する」と記載されています。



図3：ダクルインザ®錠の添付文書における薬物動態（相互作用）に関する記載事項

2.3. ゾビラックス®錠の添付文書から

次に、ゾビラックス®錠（一般名：アシクロビル）の添付文書を見ますと、「In vitro において、アシクロビルは、OAT1 又は OAT2, MATE1 及び MATE2-K の基質であった」と記載されています。加えて、本添付文書の「相互作用」の項目には、プロベネシドやシメチジンが OAT1 や MATE (multidrug and toxin extrusion protein) 1 あるいは MATE2-K を阻害することによって、アシクロビルの腎排泄が抑制され、血漿中半減期の延長および血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告があることが記載されています。

2.4. デルティバ®錠の添付文書から

また、薬物トランスポーターの基質や阻害剤にならないという情報まで、詳細に記載されている添付文書もあります。例えば、2014 年に販売が開始された新規抗結核薬であるデルティバ®錠（一般名：デラマニド）の添付文書の「相互作用」の項目には、「デラマニドは、MDR1^(注)、BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 の各トランスポーターの基質ではなく、MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の各トランスポーターも阻害しない」^(注)MDR1：multidrug resistance 1、P-糖タンパク質の別名」と記載されています。このように、基質にも阻害剤にもならないにも関わらず、そのことが添付文書に詳しく記載されている場合もあります。

上述のように、4つの医薬品の添付文書を取り上げただけでも、様々な薬物トランスポーターの分子種に関する記載が見られます。また、薬物相互作用が生じる薬物動態の過程が、腎排泄や肝取り込み過程であったり、さらには肝や腸からの排泄過程であったりと、かなり複雑であります。加えて、薬物トランスポーターの基質や阻害剤にならない場合でも、その内容が記載されている添付文書もあります。添付文書に記載されている限りは、薬の専門家である薬剤師として、それらの情報に関する説明を行う、あるいは説明を求められることを想定しておく必要があります。このような状況を踏まえ、薬剤師として薬物トランスポー

ターに関する情報をきちんと整理しておきたいと感じられている薬剤師の先生方も多いのではないかと思います（図4）。



図4：添付文書における薬物トランスポーターの情報を整理する必要性

3. 薬物動態とトランスポーター

添付文書に記載されている薬物トランスポーター情報を整理するためには、まずは薬物動態にトランスポーターがどのように関わっているかの全体像をイメージできることが大切です。そこで、まずは薬物の体内動態にトランスポーターがどのように関与しているかの概略を見ていくことにします。

薬物動態は、大きく4つの過程で表されます。すなわち、吸収、分布、代謝、排泄で、それらの各英語表記の頭文字をとってADME（アドメ）と呼ばれます。アドメの全体像を見ていきますと、消化管から薬物が吸収され、門脈を介して肝臓に運ばれ、一部が代謝されます。代謝を免れた薬物は全身循環血に入り、様々な組織に分布するようになります。そして、再び肝臓に戻って代謝を受ける、あるいは腎で排泄されることで体内から消失していきます。

こうした薬物の吸収、分布、代謝、排泄のすべての過程には、多くの薬物において「細胞膜透過」という現象が関係します。すなわち、薬物が細胞膜を透過することで、細胞内に取り込まれ、あるいは細胞内から汲み出され、これらの総和が

薬物の体内動態を決定づけていると考えられます (図5)。

薬物の吸収、分布、代謝、排泄の各過程には、
薬物の「細胞膜透過」という現象が関係しています。

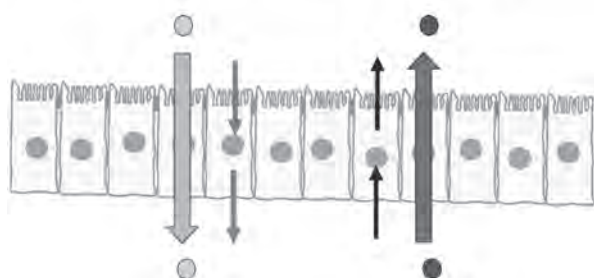


図5 薬物動態に密接に関与する細胞膜透過現象

さらに詳細に見ていくために、各組織の構造とその組織における薬物の動きを照らし合わせて見ていきたいと思います。まずは、小腸の構造と薬物の吸収との関係です。経口投与された薬物は、胃で溶解し、その大半は小腸に移動します。小腸の構造は物質の吸収を効率よく行うために、表面積が大きくなるようにひだ状の構造を取っています。そのひだ状の構造を形成する絨毛を拡大すると、その絨毛の表面は「小腸上皮細胞」という細胞で覆われています。したがって、薬物が小腸で吸収されるためには、まずは小腸上皮細胞を通過して、毛細血管へと運ばれる必要があります。

次に、肝臓の構造と薬物の動きを見ていきます。小腸で吸収された薬物は門脈を介して「肝細胞」と呼ばれる細胞の血管側の細胞膜に到達します。その血管側膜を薬物の一部は透過して肝細胞内に取り込まれます。さらに、そのまま未変化体として、あるいは細胞内で代謝を受けたのち、胆管側膜を通過して毛細胆管へと汲み出され、胆汁として消化管内に排泄されて行きます。こうした肝細胞内への取り込み、肝細胞内から毛細胆管内への汲み出しといった過程においても、薬物（あるいはその代謝物）の細胞膜透過という現象が関与しています。

さらに、主要な排泄臓器である腎における薬物の動きについてです。腎の最小単位であるネフロンは糸球体とそれに続く一続きの細い管からなり、そしてその尿細管を取り巻くように毛細血管

が走っています。中でも、近位尿細管あたりが、薬物を含む様々な物質の尿細管分泌や尿細管再吸収が活発に行われている場所です。尿細管分泌あるいは再吸収のいずれにおいても、「尿細管上皮細胞」という細胞を通過して薬物などの物質が運ばれる現象であります。

上述しましたように、小腸上皮細胞における吸収、肝細胞における胆汁中排泄、尿細管上皮細胞における分泌あるいは再吸収は、いずれの過程も薬物（あるいはその代謝物）が細胞を通過する現象です。そして、その細胞透過の第一段階は細胞膜を通過することです。細胞膜は主にリン脂質から形成される脂質二重膜であり、構成している成分から考えると油（脂）の膜と見なすことができます。油（脂）の膜ということであれば、水に溶けやすい、すなわち油になじみにくい物質（水溶性物質）は、一般的には細胞膜の透過性は高いと予想されます。

しかし、水溶性が高いものでも細胞膜を良好に通る抜けることができるものがあります。その代表的な物質はD-グルコースです。D-グルコースは25℃において水100mLに91gもの量が溶解することからわかりますように、水との相性が大変良い物質です。裏を返せば、油との相性はあまり良くないと言えますが、それに関わらずD-グルコースは小腸からきわめて効率よく吸収されます。この現象にトランスポーターが関係しています。特に、小腸上皮細胞の刷子縁膜に存在するグルコーストランスポーターはSGLT (sodium-dependent glucose transporter) 1という名称で呼ばれます。この例は生体必須成分であるD-グルコースの場合ですが、水溶性の薬物のような生体外異物のような場合にも、細胞膜透過に種々のトランスポーターが関係しています。こうした薬物を運ぶことが出来るトランスポーターを総称して薬物トランスポーターと呼びます。

筆者が20年あまり前の学生時代に薬物トランスポーターに関する研究に関わり始めた頃は、医療現場で取り上げられる薬物トランスポーターに関する情報は、現在に比べればかなり限定されたものでありました。ところが、この20年において、

薬物トランスポーターに関する研究が分子レベルで飛躍的に発展したと相まって、薬物トランスポーターに関する情報が臨床現場においても頻繁かつ詳細に提供されるようになっていきます。

そうした薬物トランスポーターに関する情報の変化を関連図書に記載されている内容で辿ってみます。約20年前に発刊された「最新生物薬剤学(南江堂)」は当時の薬物動態における最先端の内容が記載された著書ですが、薬物の肝細胞移行および胆汁中排泄を示した模式図には、まだトランスポーターに関する記載は明確ではありませんでした。一方、現在ではどうかということで、2012年に発刊された「最新薬剤学[第10版](廣川書店)」では、肝細胞に数多くの薬物トランスポーター分子の名称が記載された模式図が掲載されています。前述の添付文書に記載されていたOATP1B1やOATP1B3などの記載が見られます。

腎尿細管上皮細胞の場合も同様の比較をしてみると、約20年前の模式図(前述の最新生物薬剤学)にはトランスポーターの存在は示されていましたが、薬物トランスポーターの分子種はその当時明らかではなく、具体的な名称はまだ記載されていませんでした。近位尿細管上皮細胞に薬物輸送担体が存在していることは、既にその当時から明らかではありましたが、タンパク質や遺伝子レベルといったトランスポーターの実体としてはほとんど明らかにはなっていませんでした。そして、最近発刊された「NEW パワーブック生物薬剤学(廣川書店)」に掲載されている模式図では、尿細管上皮細胞に各種薬物トランスポーター分子の名称が記載されています。前述の添付文書に記載のあったOAT1やOAT3などの記載が見られます。

薬物トランスポーターが分子レベルで明確になり、そうした情報が添付文書に記載されるようになった大きな要因として、薬物トランスポーターを介して運ばれる場合には、その過程において薬物相互作用が起きる可能性があることが挙げられます。例えば、肝細胞の場合であれば、血液側から肝細胞に取りこまれる過程、そして肝細胞内から毛細胆管へと汲み出される過程、この両過程において薬物トランスポーターを介した相互作用が

起きることが想定されます(図6)。

薬物の細胞膜透過にトランスポーターが関与すると、「薬物相互作用」が起きる可能性が高まる。

(肝細胞の場合)

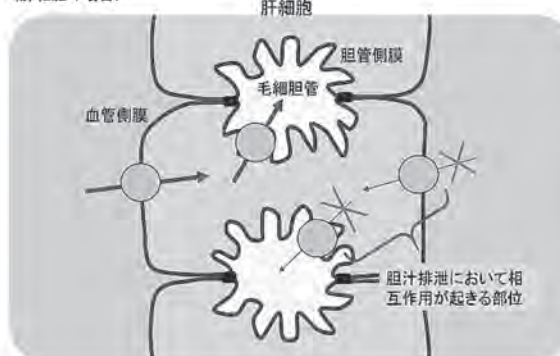


図6：肝細胞における薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の発現部位

一方、腎尿細管上皮細胞も同様に、血管側から尿細管上皮細胞内に取り込まれる過程、尿細管上皮細胞内から尿細管管腔内へと汲み出される過程の両方において、薬物トランスポーターを介した相互作用が起きることが考えられます(図7)。

薬物の細胞膜透過にトランスポーターが関与すると、「薬物相互作用」が起きる可能性が高まる。

(腎尿細管上皮細胞の場合)

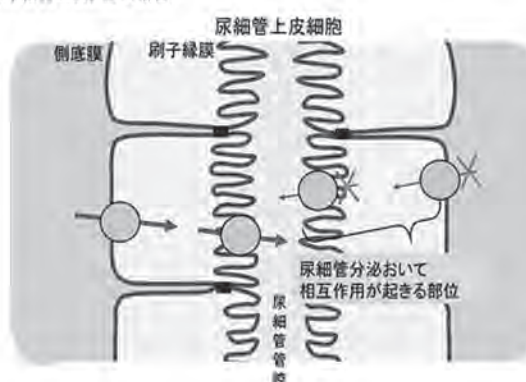


図7：腎尿細管上皮細胞における薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の発現部位

次に、添付文書におけるトランスポーター情報を整理していくうえで、特に押さえておきたい薬物トランスポーターの分子種はどのようなものかを考えます。

4. 押さえておきたい薬物トランスポーターの分子種

添付文書によく出てくる薬物トランスポーター

とはどのようなものを把握するために、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の添付文書情報検索サイトにて、「トランスポーター」というキーワードによる検索を行いました。その結果、141件（平成27年6月時点）がヒットしました。そこで、このヒットした141件の添付文書に記載されているトランスポーターについて、その分子種ごとに掲載数を数えました。掲載数の多い10種は、上位からP-gp, OATP1B1, BCRP, OAT3, OAT1, OCT2, OATP1B3, OCT1, MATE1, MATE2-Kでした。次に、これらの10種のトランスポーターの分子名をキーワードにしてそれぞれのヒット数を調べた結果、この検索によってもP-gpが183件と最も多い結果となりました。OAT1, MATE1, MATE2-Kは100件前後の件数がヒットしましたが、これらはアシクロビルとバラシクロビルの後発品が大多数を占めており、薬物の種類としての数はOATP1B1（37件）やBCRP（34件）の方が多い結果でした。ちなみに、薬物代謝酵素として代表的なシトクロムP450（CYP）の分子種で検索すると、CYP3A4の1985件を筆頭に、CYP2D6の728件、CYP2C9の633件と、トランスポーターに比べて圧倒的に多い結果でした。

確かに現時点では代謝酵素CYPに比べれば、添付文書におけるトランスポーターの掲載数は多くはないですが、今後ますます薬物トランスポーターに関する情報が添付文書に記載されるようになると予想されます。その理由の一つとして、最近の医薬品開発における薬物相互作用に関するガイドライン改定の動向が挙げられます。

2014年7月に厚労省から「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（以下、薬物相互作用ガイドライン最終案）の公表に関する通知が出されています。この薬物相互作用ガイドラインは、製薬企業などが医薬品を開発する際に、薬物相互作用を検討する際の指標を記載したものです。薬物相互作用ガイドライン最終案の前文にその目的が記載されており、「本ガイドラインの目的は、薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性を判断する

ための非臨床試験、およびヒトにおける薬物相互作用の発現の有無とその程度を確認するための臨床試験について、具体的な方法や判断の基準、ならびに試験結果の解釈や情報提供に関する一般的な指針を提示すること」と記載されています。すなわち、医薬品開発に際しての薬物相互作用の検討の方法と、その結果に対する解釈の仕方を示したものです。さらに、この薬物相互作用ガイドライン最終案には、その適用範囲として「医薬品開発時に得られた薬物相互作用に関する結果を添付文書などで情報提供する場合に適用する」と記載されています。このことは後述するように、開発時に得られたトランスポーター情報が添付文書に盛り込まれていくことを意味しているものと考えられます。

薬物相互作用ガイドライン最終案の内容を具体的にみると、臨床における薬物相互作用試験を必要とするか否かの判断を示すフローチャートが示されています（図8）。まず、重要な点として、新薬候補となるすべての被験薬に対して、ここに示される薬物相互作用に関する検討を行うように示されていることです。そして、まずP-gpとBCRPについて、培養細胞を用いた輸送実験により、その被験薬がP-gpやBCRPの基質になるのか、あるいは阻害剤になるのかについて検討することを求めています。その検討によって、基質となる条件に当てはまれば、P-gpやBCRPを介した薬物相互作用の臨床試験の実施が必要となるといった流れになります。また、被験薬が肝代謝あるいは胆汁中排泄が主要な消失経路である場合には、培養細胞を用いた試験により、OATP1B1及びOATP1B3の基質あるいは阻害剤になるかを調べる検討を求める記載がなされています。一方、腎臓での能動的な分泌が主要な消失経路である場合には、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1及びMATE2-Kについて検討する必要があることが示されています。

これらの決定樹から、薬物相互作用に係る薬物トランスポーターとして押さえておくべき重要なものが見えてきます。すなわち、開発段階にガイドラインに基づいて実施された試験結果が添

「薬物相互作用ガイドライン(最終案)」に示された臨床における薬物相互作用試験の必要性を判断するフローチャート

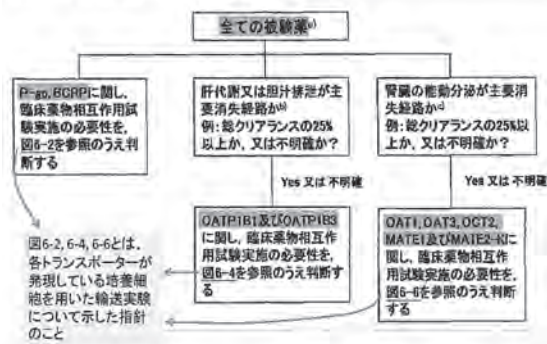


図8：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている判断基準などの決定樹

付文書に記載されると考えられますので、これらの決定樹に示されている薬物トランスポーターについては、特に添付文書の内容を理解する上で整理しておく必要があると言えます。

上述の薬物相互作用ガイドライン改定案をまとめますと、まず、吸収過程に関わる薬物トランスポーターで薬物相互作用として重要なものは、P-gpとBCRPになります(図9)。P-gpおよびBCRPはいずれも、小腸上皮細胞内から消化管管腔中へと薬物を汲み出すトランスポーターであります。これらの基質になる薬物は、通常これらのトランスポーターによって汲み出されていますから、P-gpやBCRPを阻害する薬物が併用された場合には、通常よりも血中への移行性が高まり、結果として血中濃度が上昇する可能性が考えられます。

また、肝臓における薬物トランスポーターとして重要なものは、肝細胞に薬物を取り込むトランスポーターとしてOATP1B1とOATP1B3が挙げられます(図10)。また、肝細胞内から毛細胆管へと汲み出すトランスポーターとしてはP-gpとBCRPが挙げられます(図10)。これらのトランスポーターの基質になる薬物で、かつ肝代謝や胆汁中排泄がそれらの薬物の血中からの消失に大きく寄与している場合には、これらトランスポーターを阻害する薬物を併用することによって、血中濃度が著しく上昇する可能性が考えられます。

一方、腎臓の場合は、尿細管上皮細胞内に取り込むトランスポーターとして、OAT1, OAT3およびOCT2、そして尿細管細胞内から尿細管管腔

内へと汲み出すトランスポーターとしてP-gp, MATE-1, MATE2-Kが挙げられます(図11)。これらのトランスポーターの基質になる薬物でその消失に尿細管分泌の寄与が大きい場合には、これらのトランスポーターを阻害する薬物の併用によって、体内からの消失が遅延し、血中濃度が上昇することが想定されます。

薬物相互作用ガイドライン(最終案)に取り上げられた吸収(小腸)に関わる薬物トランスポーターの分子種とその発現部位

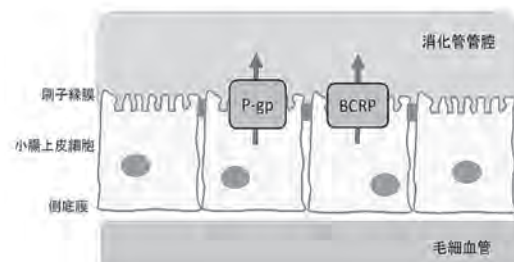


図9：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている吸収に関わる薬物トランスポーター

薬物相互作用ガイドライン(最終案)に取り上げられた肝臓における薬物トランスポーターの分子種とその発現部位

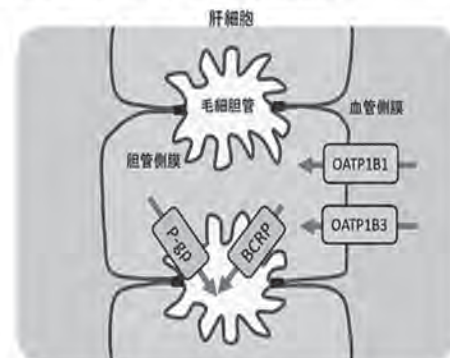


図10：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている肝細胞における薬物トランスポーター

薬物相互作用ガイドライン(最終案)に取り上げられた腎臓における薬物トランスポーターの分子種とその発現部位

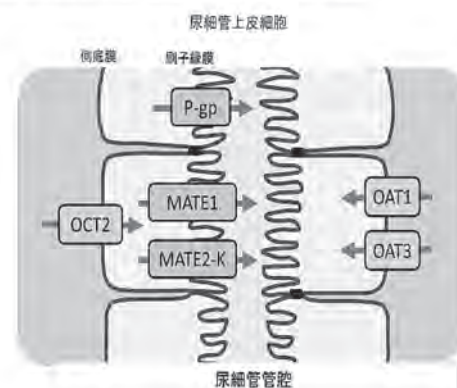


図11：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている腎尿細管上皮細胞における薬物トランスポーター

5. 薬物トランスポーターと併用禁忌

さて、添付文書に記載されている情報で最も重要と言える併用禁忌について、薬物トランスポーターが関係しているものを取り上げることにします。まずは、平成26年（第99回）の薬剤師国家試験に次のような問題（選択肢は省略）が出題されています。

問 270-271

40歳男性、体重65kg、病院で腎移植後、シクロスポリンを含む処方による治療を継続中である。1年後の定期検診で脂質異常症と高血圧症を指摘された。

問 270（実務） これらの症状を改善する次の薬物のうち、シクロスポリンと併用禁忌なのはどれか。

問 271（薬剤） 前問において併用禁忌となる相互作用の主なメカニズムはどれか。

問 270 は選択肢5のロスバスタチンカルシウムを正解とするものであり、問 271 は選択肢2の有機アニオントランスポーターを介した肝取り込み阻害を選択させるものでした。

このように併用禁忌となる薬物相互作用が、その分子メカニズムにまで言及したレベルで国家試験において問われています。従って、現在では、学部生への講義においてもトランスポーターを介した薬物相互作用の内容は必須であります。

薬剤師国家試験にも取り上げられていましたロスバスタチン（クレストール®錠）の添付文書の「相互作用」の項目には、確かに併用禁忌としてシクロスポリンが挙げられており、併用による血中濃度上昇の機序として、「シクロスポリンが肝取り込みトランスポーター OATP1B1 および排出トランスポーター BCRP 等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある」と記載されています（図12、図13）。また、同じスタチン系製剤であるピタバスタチン（リバロ®錠）もロスバスタチン同様、シクロスポリンとの併用が禁忌とされています。ピタバスタチンの肝取り込みにおい

ても OATP1B1 が関与しており、その取り込みをシクロスポリンが阻害するために顕著な最高血中濃度や血中濃度時間曲線下面積 AUC の上昇が添付文書に記載されています。

3. 相互作用		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン （サンディミュン、ネオール等）	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤の AUC _{0-24h} が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンが肝取り込みトランスポーター OATP1B1 及び排出トランスポーター BCRP 等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある。

図 12：クレストール®錠の添付文書における薬物動態（相互作用）に関する記載事項

- ①シクロスポリンがロスバスタチンのOATP1B1を介した肝取り込みを阻害する。
- ②シクロスポリンがロスバスタチンのBCRPを介した毛細管内への汲み出しを阻害する。

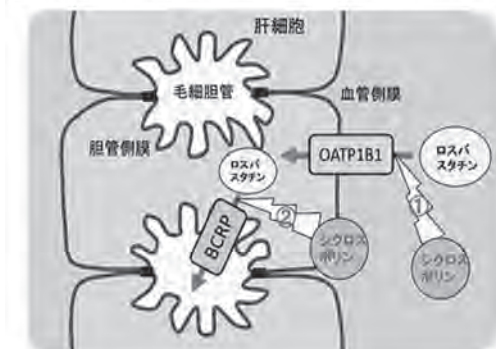


図 13：肝細胞におけるロスバスタチンとシクロスポリンとの相互作用のメカニズム

薬物相互作用における併用禁忌ですので、相互作用する医薬品の両方の添付文書で併用禁忌と記載されているはずですが、そこでシクロスポリン製剤であるサンディミュン®カプセルの添付文書をみると、確かにピタバスタチンやロスバスタチンが併用禁忌の医薬品として挙げられています。併用禁忌の場合は、相互作用しあう両方の薬物の添付文書の記載事項を照らし合わせておくことは以下の点で大切です。

ピタバスタチンやロスバスタチンに加え、スタチン系薬物のほとんどは OATP1B1 の基質になることが知られています。そこで、シクロスポリン製剤において他のスタチン系製剤に関する記載の

有無について確認すると、HMG-CoA 還元酵素阻害剤シンバスタチンやプラバスタチンなどが「併用注意」として挙げられています。この場合の併用注意は、上述したように同系統の薬剤では併用禁忌になっているものもあることから、特に細心の注意が必要な「併用注意」のケースであると考えられます。

6. まとめ

最後に、本講演の内容をまとめますと、まず、薬物相互作用に関するガイドラインの改正が進められていることもあり、添付文書における薬物トランスポーターに関する記載は、今後着実に増えていくものと予想されます。そして、薬物トランスポーターが関与する相互作用には併用禁忌のものがあ、こうした薬物自体はもちろんのこ、それと同系製剤が処方されている場合には相互作用に対する注意が十分に必要であります。また、添付文書上、薬物相互作用において注意すべき薬物トランスポーターはある程度絞ることができま。すなわち、薬物相互作用に関するガイドラインの最終案に検討すべきものとして挙げられている P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K の9種が挙げられます。しかし、これら以外の薬物トランスポーターが薬物動態に大きく寄与する場合もありますので、あくまでも最低限押さえておくべき薬物トランスポーターという認識で捉えておく必要があります。そして、薬剤師として、添付文書に記載されていない薬物相互作用の予測を行うことが出来れば、より安全な薬物療法に積極的な貢献が可能になると思われます。そうした予測を行うために、以下の情報を収集および整理していくことを推奨致します。すなわち、1) 薬物の主要消失臓器はどこか（肝消失型 or 腎排泄型）、2) いずれの薬物トランスポーターの基質になるのか、3) ある薬物トランスポーターの基質となる場合、その薬物トランスポーターが主要消失組織に発現しているか、といった情報の収集および整理で

す。最新の情報となれば、欧文学術雑誌の論文を参照する必要もあります。新規医薬品が市場に出るたびに、その新しい医薬品の薬効のみならず、薬物動態に関する情報も薬剤師として理解しておくことが肝要であると考えます。こうした薬物トランスポーター情報の背景を鑑みましても、薬剤師は既存の知識のみに頼ることなく、常に時代に即した情報を得ていく努力が必要であると思われるます。

参考資料

- 乾 賢一編, 2009, 薬物トランスポーター 活用ライブラリー, 羊土社.
- 中外製薬, ジゴシン錠添付文書, 2014 年 12 月 (第 16 版).
- ブリストル・マイヤーズ, ダクルインザ錠添付文書, 2015 年 4 月 (第 4 版).
- グラクソ・スミスクライン, ゾピラックス錠添付文書, 2015 年 2 月 (第 14 版).
- 大塚製薬, デルティバ錠添付文書, 2015 年 3 月 (第 2 版).
- 栗津荘司, 小泉 保編, 1991, 最新生物薬剤学, 南江堂.
- 林 正弘, 尾関哲也, 乾 賢一編, 2012, 最新薬剤学 [第 10 版], 廣川書店.
- 金尾義治, 森本一洋編, 2012, NEW パワーブック生物薬剤学 [第 2 班増補版], 廣川書店.
- 厚生労働省医薬食品局, 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」, 平成 26 年 7 月 8 日.
- 第 99 回薬剤師国家試験問題及び解答, 平成 26 年 3 月 1, 2 日実施.
- 塩野義製薬, クレストール錠添付文書, 2015 年 1 月 (第 11 版).
- 興和, リバロ OD 錠添付文書, 2015 年 6 月 (第 18 版).
- ノバルティスファーマ, サンディミュンカプセル添付文書, 2015 年 3 月 (第 20 版).

大阪薬科大学紀要発行・投稿規程

大阪薬科大学紀要編集委員会

- 第1条 本紀要は「大阪薬科大学紀要」と称する。
- 第2条 本紀要は第1部、第2部の二部構成とする。第1部（旧「ばいでいあ」）は総合科学系の分野の論文等を収める。第2部は医療・薬学関連の分野の論文等を収める。
- 第3条 本紀要は前条に定める分野の研究発表を通じて、学的水準の維持向上を図る。
- 第4条 本紀要は、原則として毎年1回発行する。
- 第5条 本紀要の投稿資格は、本学教員（非常勤を含む）および本学関係者であることを原則とする。
- 第6条 投稿内容は、原則として、第1部は論文、書評、資料、および翻訳とする。
第2部は総説、論文、および資料などとする。
- 第7条 投稿される論文等は、独創的な知見あるいは大学教育に資する内容を含むものであって、印刷物として未発表であるものとする。
- 第8条 投稿希望者は、紀要編集委員会（以下、委員会という）が公示する期限までに所定の用紙に必要事項を記入し、委員会が定める締切日までに提出しなければならない。
- 第9条 原稿作成のための執筆要領は別に定める。
- 第10条 校正は原則として著者校正は第1校までとし、本文については執筆者が、表紙、奥付け、その他については委員会がその責任を負う。
- 第11条 抜き刷りは1論文等につき50部とする。それを超える部数の抜き刷りの費用は執筆者の実費負担とする。またカラー印刷など、特殊な場合に発生した費用も執筆者の実費負担とする。
- 第12条 本紀要は大学その他各種学術団体に寄贈し、学問研究の交流を期するものである。
- 第13条 本紀要の編集・発行の責任は、本学専任教員によって構成された委員会が負う。
- 第14条 委員会の編集委員は、総合科学系の分野より3名、医療・薬学関連の分野より4名を選び、必要に応じて若干名を加えることができるものとする。
- 第15条 委員会は論文等の査読委員として、編集委員のうちから1名、編集委員以外から2名を選ぶものとし、場合により学外に委嘱することがある。
- 第16条 投稿原稿の採否は委員会が決定する。修正を求められた原稿は速やかに再提出しなければならない。
- 第17条 この規程の改廃は、教授会の議を経て、学長が決定する。

附則

この規程は、平成27年4月1日から施行する。

「紀要編集委員会」委員（紀要編集委員）

浅野 晶子， 幸田 祐佳， 阪本 恭子， 島本 史夫，
◎宗前 清貞， ○谷口 雅彦， 永井 純也， 吉岡 興一
◎：委員長 ○：副委員長（五十音順）

編 集 後 記

紀要編集委員長の責務を二年間務め、本号は小生が編集責任を負う最後の号となった。幸いなことに学内外から多くの投稿があり、総合系で三本、講演で三本、専門系で二本の論稿を掲載することができた。執筆者ならびに編集委員会委員の尽力を、特に記して感謝したい。

総合系の論文には期せずして薬学教育に関連する論稿が二編集まった。薬学生自体は決して特殊な存在ではないが、一般に医療系の大学教育はカリキュラム密度が高く、そうした課程上の特性の中で教育実践を向上させていくにはどうすればよいのかということは不断に問われている。今回の論文がそうした問いに対する一つの答えになっているならば、編集委員会としては望外の幸せである。

本学紀要は今後も、学内における知的実践の発信を続けて行く。さらなる広がりを希求し、より多くの関係者の投稿を歓迎したい。

(宗前 清貞)

大阪薬科大学紀要 Vol. 10 (2016)

2016年3月31日発行

(非売品)

編 集 大阪薬科大学紀要編集委員会
編集責任者 宗 前 清 貞

発 行 大 阪 薬 科 大 学
〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4丁目20番1号
電話 072-690-1000(代) URL: <http://www.oups.ac.jp/>