

問題 1

（解答例）

緑膿菌の自然耐性のメカニズムとしては主に以下の3つが挙げられる。グラム陰性菌の外膜に存在するポーリンは糖やアミノ酸などの親水性分子の輸送チャネルとして機能しているが、抗菌薬の取り込みにも関与している。緑膿菌は他のグラム陰性菌と比べてポーリン（D2 ポーリン）の孔サイズが小さいため、抗菌薬が取り込まれにくい。したがって、抗菌薬に対する感受性が低いと考えられる。また、緑膿菌の細胞膜には複数の異物排出ポンプ（MexA-MexB-OprM, MexX-MexY-OprM）が存在する。このポンプが抗菌薬の菌体外への排出に関与している。さらに染色体上の ampC 遺伝子にコードされる AmpC（セファロスポリナーゼ）を産生しており、この酵素の働きでペニシリン系抗菌薬やセフェム系抗菌薬を不活化させる。さらに、緑膿菌は組織やカテーテルの表面に付着すると、自ら産生した粘性の高い多糖体に包まれ、厚い膜状のバイオフィームを形成する。バイオフィーム内部には抗菌薬や消毒薬、抗体などが到達しにくいいため、これらに対する抵抗性が増加する。以上より緑膿菌は各種抗菌薬に対する自然耐性を獲得している。

多剤耐性化する要因としては、上記の自然耐性の強化がある。外膜にある D2 ポーリンの減少、排出ポンプの機能亢進に加え、AmpC の過剰産生、バイオフィーム産生の増強により多剤耐性となる。さらに内在性の遺伝子に変異が生じ、DNA ジャイレース、トポイソメラーゼが変異することで、ニューキノロン系抗菌薬に耐性となる。また、新たな耐性遺伝子の獲得により耐性化するケースもある。薬剤耐性プラスミドを獲得してメタロ β-ラクタマーゼを産生することにより、カルバペネム系抗菌薬に高度耐性となる。アミドグリコシド系抗菌薬に対しては、修飾酵素の産生による抗菌薬の不活化で耐性化する。

問題 2

問 1

・ビタミン A：上皮細胞の正常な分化や増殖に重要な役割を果たすので、尋常性挫創（にきび）のような皮膚疾患の治療に RAR アゴニストであるアダパレンが外用薬として応用されている。また、褥瘡や皮膚潰瘍には all-trans レチノイン酸とビタミン E のエステル結合体であるトレチノイントコフェリルが使用される。トレチノイン（全 trans レチノイン酸）は、前骨髄球性白血病細胞の RAR に作用し分化を促進するため、急性前骨髄球性白血病の標準治療薬として用いられている。動物実験において、ビタミン A の過剰摂取が胎児に対する催奇形性を引き起こすことが分かっているため、ビタミン A 製剤の妊婦への投与は禁忌となっているので注意が必要である。

・ビタミン D：血中 Ca 濃度を適切に維持する作用を利用して、骨粗しょう症の治療に活性型ビタミン D3 製剤であるカルシトリオールなどが用いられている。また、タカルシトール（活性型ビタミン D3）は皮膚の表皮細胞の増殖抑制や分化誘導作用を有するため、皮膚の角化性疾患である乾癬に外用薬として適応がある。

・ビタミン K：骨形成を促進するオステオカルシンの活性化にかかわるビタミン K2 製剤であるメナテトレノンが骨粗しょう症の治療薬として用いられている。

問 2

まず、感作段階として、花粉（スギ、ヒノキなど）が鼻や眼の粘膜から侵入し、樹状細胞などの抗原提示細胞が花粉成分を取り込み、リンパ節でヘルパーT細胞（Th2）の活性化が起こる。次いで、Th2細胞の働きでB細胞が「花粉特異的IgE抗体」を大量に作るように分化し、このIgE抗体が、鼻粘膜などにいる肥満細胞（マスト細胞）の表面の高親和性IgE受容体（FcεRI）に結合し、「IgEがくっついた肥満細胞」が体内に準備される。この時は無症状である。

次に、時を経て再度暴露した際に、花粉が再度粘膜に付着し、IgEを持った肥満細胞の上で「花粉抗原＋IgE」が架橋される。これを合図に肥満細胞が急激に活性化し、「脱顆粒」を起こしてヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質を放出・産生する。これらの物質が神経と血管を刺激し、くしゃみ（三叉神経刺激）、水っぽい鼻水（腺分泌亢進と血管透過性亢進）、鼻づまり（血管拡張と粘膜のおくみ）、目のかゆみ・充血（結膜で同じ反応）などの症状を引き起こす。

問題 3

問 1 3. 眼球突出

問 2

刺激型：TSH受容体を刺激してアゴニストとして作用しアデニル酸シクラーゼ活性を刺激、cAMP産生を亢進させる。→ 甲状腺機能が亢進する。

阻害型：TSH受容体に刺激しないで結合し、TSHの結合を競合阻害する。→ 甲状腺機能が低下する。

本患者：刺激型である。

問 3

薬理作用：甲状腺ペルオキシダーゼ活性を阻害して甲状腺ホルモン（T4, T3）生成を抑制する。

副作用：顆粒球減少、白血球減少、汎血球減少 → 発熱、全身倦怠感、咽頭痛が現れた場合には、主治医に連絡する。

問 4

A薬：プロピルチオウラシル（PTU）

理由：チアマゾールは、妊婦への投与によって新生児に頭皮欠損症、頭蓋骨欠損症、後鼻孔閉鎖症などの催奇形性作用の報告があるため、PTUの使用が基本。しかしながら、PTUも母体の副作用が多く薬効が低いため、妊婦に使用する場合には十分な観察が必要であることを十分に理解すること。

問 5

状況：ビソプロロールフマル酸塩は、β1遮断薬である。甲状腺機能亢進に伴って心機能亢進が認められることがあるので、この処方がある。一方、ビソプロロールフマル酸塩は、気管支喘息および閉塞性動脈硬化症の症例では禁忌であるので、既往歴の確認は必須である。

問題 4

問 1

疾患名：鉄欠乏性貧血
 根拠：受診前の冬にも関わらず氷を無性に食べたくなる「異食症」、ネイルアートでの「爪の窪み」発見、血液検査の結果である赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値など、および処方薬から推定できる。

問 2

治療の注意点：まず食事療法を考慮し、その後薬物治療を実施することが重要である。薬物治療は鉄剤（二価の鉄イオン）が第一選択薬となる。そして1週間程度で血清鉄値やヘモグロビン値などの臨床症状が回復するが、治療の最終目標はフェリチン（貯蔵鉄）の回復である。したがって、患者には3～6ヶ月間の治療期間が必要であることを患者に説明することが重要である。

問題 5

(回答例)

選んだもの 5つに○	防衛機制の 名称	意味 又は 例示
	抑圧	不安を起こさせるような欲求や感情を無意識に抑え込もうとすること
	反動形成	ある対象に向けていた感情とは正反対の感情や振る舞いを無意識に行うこと
	否認	苦痛や不安なことを、まるでなかったかのようにしてしまうこと
	投影	自分の抑圧された感情や欲求を他人がもっていると感ずること（相手も自分を嫌っている等）
	合理化	自分を納得させる口実を作り出し、自分を正当化することで不安を鎮める
	置換	ある対象に向けている感情や衝動を、ほかの対象に向けること
	退行	幼い発達段階に戻ったような振る舞いをすることで、不安な状態を避けようとする
	知性化	抑圧されている感情や衝動を知的に理解したり表現しようとする
	昇華	不都合が生じる感情や欲求を、社会に認められる形で表現すること（過度な闘争心をスポーツで解消するなど）

問題 6

(回答例)

希少疾病用医薬品とは、患者数が少ない希少な疾病を対象とする医薬品であり、患者数が少ないことから採算性の問題等により医薬品の研究開発が進みにくい分野について、研究開発を促進することを目的として設けられている制度である。

希少疾病用医薬品として指定を受けるためには、対象患者数が少ないこと、医療上の必要性が高いこと、開発の可能性があることなどの要件を満たす必要がある。これらの要件を満たす医薬品について、厚生労働大臣が薬事審議会の意見を聴いて指定を行う。

希少疾病用医薬品に指定された場合には、研究開発に対する助成金の交付、税制上の優遇、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。このような支援措置により、患者数が少ない疾病に対する医薬品の研究開発が促進され、必要な医薬品を患者に提供することが可能となる。

この制度は、患者数が少ない疾病の患者に対しても適切な薬物治療を提供することを目的とした制度であり、医療上の必要性が高い医薬品の開発を促進するために重要な制度である。

問題 7

問 1

①水素結合

ヒドロキシ基やアミノ基の酸素や窒素に結合している、正電荷を帯びている水素と、窒素、酸素、ハロゲンなど非共有電子対を持つ電気陰性度が高い原子間に生成する相互作用である。典型的な例として、DNA の二重らせん構造や、タンパク質の α -ヘリックス構造や、 β -プリーツシート構造があげられる。

②イオン結合

正電荷を持つ陽イオン（カチオン）と負電荷を持つ陰イオン（アニオン）が、静電引力（クーロン力）によって引き合う相互作用である。

③芳香族スタッキング相互作用（ π - π 相互作用）

芳香環同士が、ロンドン分散力（狭義のファンデルワールス力）により分子間や分子内で引き合う相互作用である。核酸の塩基間などでもみられる。

問 2

①ファーマコフォア

薬と生体成分の相互作用に必要な官能基、官能基間の距離、角度、電子的な特徴などの総合的な情報であって、薬理作用発現に必要なコア構造のことである。例えば、オピオイド受容体に対し、モルヒネとエンケファリンは、プロトン化した窒素原子のカチオン、フェノール性のヒドロキシ基、芳香環が同じ電子的および位置的な関係にあり、共通のファーマコフォアを持っている。

②ユートマーとディストマー

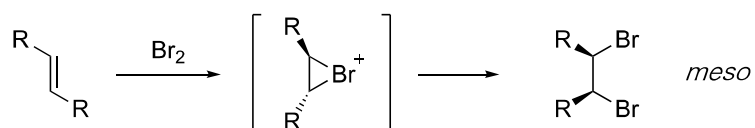
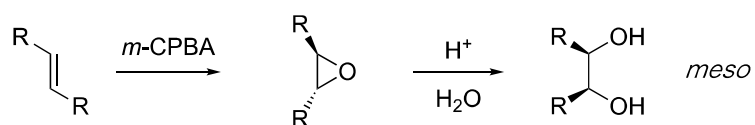
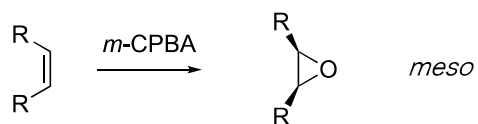
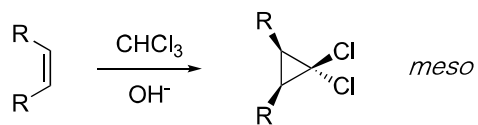
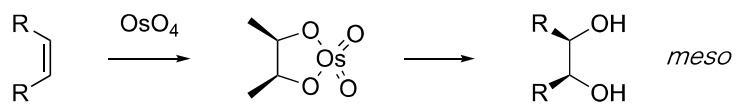
光学活性な化合物では、エナンチオマー（鏡像異性体）間で薬理活性に差がある場合が多く、活性の強い異性体のほうをユートマー、活性が弱い異性体のほうをディストマーという。例えば、 β 受容体遮断薬であるプロプラノロールでは、S 体がユートマー、R 体がディストマーである。

③インターカレーター

DNA を標的とする医薬品のうち、DNA の塩基対の間にはまり込む様式をインターカレーションといい、そのような医薬品をインターカレーターという。ドキシソルビシン塩酸塩などのアントラサイクリン系物質などが相当し、平面多環構造を持つことが特徴である。

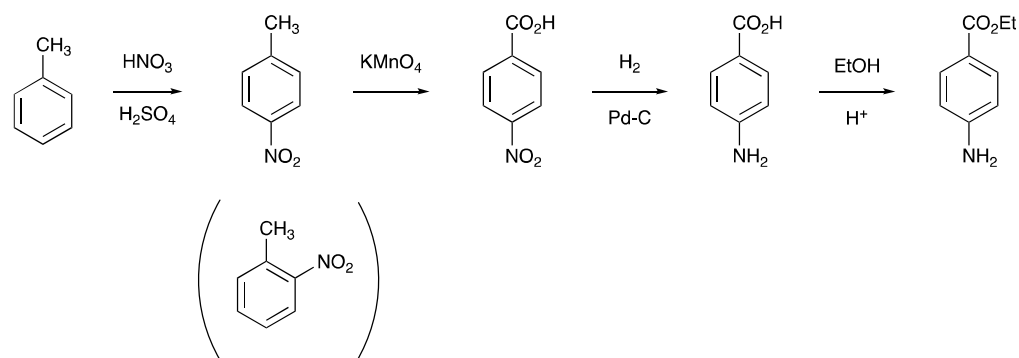
問題 8

問 1 解答例 (下記のうちから 4 例以上)



問 2

1)



2)

