

薬のチェック

The Informed Prescriber

No. 64
Vol. 16

Mar. 2016

デュタステリド (商品名ザガーロ)

男性型脱毛症にわずかな効果、重大な害

溶連菌感染症の予防

—常在菌の除菌 是か非か？

■目次

Editorial

Talk about harm, not risk
—リスクでなく、害について議論しよう 30

New Products

男性型脱毛症：デュタステリド (商品名ザガーロ) 31
小児急性リンパ性白血病にイマチニブ (商品名グリベック) 34

書反応

アルツハイマー病のくすりによる徐脈 36
尿失禁を引き起こす薬剤 38

薬剤師国家試験 (問題) 41

総説

溶連菌感染予防に抗生物質—是か非か? 42

日常使う医薬品を検証する

④咳に使うくすり 45

みんなのやさしい生命倫理 64 生老病死 (34) 48

FORUM

リツキシマブの妊婦への使用について (63号)
アルツハイマー病の治療薬剤格下げを読んで (63号)
健診で尿酸値が高いから服薬をと言われていた (61号)
書評 (民を殺す国・日本 足尾鉍害事件からフクシマへ) 51
編集後記 52

63号本誌記事の訂正について

63号の文章に、言葉足らずで誤解を生む表現、あるいは誤りがありました。以下のように訂正いたします (すでに電子版で告知済み)。

★6頁右列1~4行目 (印刷版、Web版とも)。

<訂正前>

症状改善傾向は、長期継続ができた人

この論文では、MMSEスコアがメマンチン使用前の9.7から2年後には6.3、5年後3.4、7年後2.9と、改善しているかのようなデータを示している。

<訂正後>

この論文では、ドネペジルやメマンチンが導入される以前に実施された海外のCERAD試験のデータから分析したMMSEスコアの変化 (使用前10点から2年後に1.6点と急激に悪化) と比較して、MMSEスコアの低下が、メマンチン使用前の9.7点から、2年後には6.3点、5年後3.4点、7年後2.9点と緩やかであることから、症状

の進行が食い止められているかのようなデータを示している。

と訂正し、4頁のコラムその2 図1の余白に以下を追加 (印刷版のみ: Web版は訂正不要)

参考:

1. Junqueira ed. Basic Histology 11th ed. 2005
2. http://www.kyoto-su.ac.jp/project/st/st14_06.html

★5頁 コラムその2 左列2~4行目 (印刷版、Web版とも)

<訂正前>

...興奮性の神経伝達物質はグルタミン酸やドパミン、ノルアドレナリン、カテコラミン (セロトニンなど) や、アセチルコリンがある。

<訂正後>

...興奮性の神経伝達物質はグルタミン酸や、モノアミン (ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなど)、アセチルコリンなどがある。

薬剤師国家試験に挑戦しよう (41頁) の正解と解説

正解: 2

解説:

バラシクロビルは、消化管でよく吸収され、主に肝のエステラーゼで加水分解され、アシクロビルに変換されて効果も毒性も発揮するプロドラッグである。エステラーゼの加水分解能は大きいので、肝障害による用量調節の必要はない。

一方、75歳という高齢で、NSAIDsナプロキセン併用時は、腎機能が見かけよりも低下するため、アシク

ロビルによる精神神経症状が出やすく、注意が必要である。

編集部より: 身長・クレアチニン値が記載されていないが、例えば、164cm、クレアチニン値1.1mg/dLとすると、クレアチニン・クリアランスは50mL/min未満となり、出題にある一般的な用量では多すぎる。1回1000mg (2錠) を12時間毎 (1日2000mg) に減量しなければならない。このことは添付文書にも記載がある。

NSAIDsナプロキセンも併用されていることから、薬剤師が注意すべき優先順位の高い腎機能そのものに注目させる設問にすべきであったであろう。

編集後記

★連載「日常使う医薬品を検証する」は「咳止め」である。咳喘息を持つ身としては、切実な思いで読んだ。咳のために眠れない夜は辛いし、睡眠不足のため翌日の仕事の能率は上がらないし、何より通勤中の居眠り運転が怖い★数日前から再発し、β₂作動剤とステロイドの吸入で何とかしのいでいる。安眠を得るためには使わざるを得ないが、記事には、これらの長期の有効性は未評価とある。原因は何か? 探らねば。

★New Productでは、男性型脱毛症に対するデュタステリドを取り上げた。頭髪治療の専門家によれば (小林一広、治療2009;91:2264)、日本で、薄毛を気にしている男性は800万人、育毛剤などを使用している男性は500万人という★前立腺肥大症に対する同薬剤は以前、TIP誌で取り上げ、書反応を考慮すると有用ではない、と結論した★今度は対象患者数が多いのに、若い。問題はより大きい。髪があった頃のマイケル・ジョーダンより現在の方がセクシーだと思うのだが? (き)

薬のチェックTIP 編集委員会

編集長 浜 六郎 副編集長 木元康介、坂口啓子
編集委員 大津史子、高野良彦、谷田憲俊、中西剛明、安田能暢、柳和
翻訳担当 高町晃司、中村朱里
編集アドバイザー 岩本佳代子、梅田忠斉、金美恵子、隅田さちえ、瀬川雄介、寺岡章雄、戸井千紘、本沢龍生、向井淳治

薬のチェックTIP

第16巻 第64号 (2016年3月20日発行)
年6回 (1,3,5,7,9,11月) 発行、年間購読料6000円 (税・送料込み)
発行人 浜 六郎
発行所 特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター (通称:薬のチェック)
所在地 大阪市天王寺区上汐5-1-20-702
(郵便は543-8791 大阪市天王寺郵便局私書箱4号へ)
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347 <http://npjip.org>
表紙装丁 和久井昌幸
制作 さいら社
印刷所 モリモト印刷株式会社



ISDBとは1986年に創設された医薬品情報誌の国際ネットワーク。その目的は、製薬企業から独立して、薬剤や治療に関する質の高い情報の国際交流を促進することであり、本誌「薬のチェックTIP」は日本で唯一のISDBメンバーである。<http://www.isdbweb.org/>

発行 特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター (通称:薬のチェック) 大阪市天王寺区上汐5-1-20-702

薬のチェックTIP / Mar 2016 / Vol.16 No.64

アルツハイマー病のくすりによる徐脈

この害反応が起きることに常に注意すること

Prescrire Int. 20 (115): 95. "Bradycardia due to cholinesterase inhibitors: identify adverse effects and take them into account" を基本に、薬のチェック TIP で補足解説を加えた。

要旨

- アルツハイマー病にドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンなどコリンエステラーゼ阻害剤を用いた場合の有益性は一時的である。既知の害反応に徐脈があり、しばしば重篤である。
- 2003～2008年にカナダで行われた症例-対照研究において、コリンエステラーゼ阻害剤の服用は、徐脈による入院を約2倍増加させていた (p=0.0026)。
- 徐脈のために入院した161人中17人(11%)はペースメーカーを装着、6人(4%)は入院中に死亡した。すなわち、7人に1人が生命にかかわる重篤な徐脈であった。
- これら徐脈で入院し、ペースメーカーなしに退院した138人の半数以上(78人、57%)に退院後、コリンエステラーゼ阻害剤が再び処方され、そのうちの4%(3人)が徐脈のために再入院した。
- 実地診療では、コリンエステラーゼ阻害剤が用いられた患者の治療にかかわる全ての者が、徐脈の害が起きることを、常に注意しておかなければならない。

はじめに

コリンエステラーゼ阻害剤(ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン)のアルツハイマー病に対する効果は、わずかな症状改善が一時的にみられるだけである[1,2]。これらの薬剤は、徐脈や倦怠感、失神などの心臓障害のほか、伝導障害をも引き起こすことがある。そして、これらの害反応は、薬物間相互作用によって増強される[3-5]。

カナダの研究者らは、コリンエステラーゼ阻害剤で治療されている患者の徐脈による入院について調べた[6]。調査の結果、このよく知られた害反応が、退院後にはきちんと考慮されておらず、対処が不適切であることが示された。

症例-対照研究

オンタリオの行政区で実施した、症例-対照研究は、通常の症例-対照研究とは異なっている(37頁のコラム:カナダの症例-対照研究の方法解説参照)。67歳以上の患者のうち、①2003年1月1日から2008年3月31日の間に徐脈のために入院し、②入院前9か月間のうち、入院前3か月以内(危険期間)にコリンエステラーゼ阻害剤を服用していた(139人)か、もしくは、入院前6か月ないし9か月までの間(参照期間)は同剤を服用していたが入院前6か月間は服用していない患者(22人)、を症例として選んだ(合計161人)。

一方、対照は、症例が徐脈で入院した日またはその前

に、①徐脈で入院をしていない(通院中徐脈を有していない患者も含まれると考えられる)が、②危険期あるいは参照期にコリンエステラーゼ阻害剤の服用経験がある患者の中から、③性、年齢、重症度を症例とマッチさせ、④症例1人に対して対照3人の割合で選んだ[6]。平均年齢は83歳、51%は女性であった。

徐脈のために入院した161人の症例中、139人(86.3%)が入院前3か月間でコリンエステラーゼ阻害剤を服用していた。対照患者466人中では349人(74.9%)であった[6]。

コリンエステラーゼ阻害剤の開始初期には徐脈による入院の危険性が2倍超

コリンエステラーゼ阻害剤の、徐脈による入院のリスクを上記データ(症例の危険期オッズ139/22と対照の危険期オッズ349/117)から求めると、粗オッズ比は2.12(95%CI:1.23, 3.48, p=0.0026)であり、前年の入院歴で調整したオッズ比は2.13(95%CI:1.29,3.51, p=0.003)であった(原註a)[6]。

心疾患の既往歴がある患者では、調整オッズ比は2.25(95%CI:1.18, 4.28, p=0.014)、心拍数低下作用の薬剤(原註b)を併用した例では調整オッズ比は2.34(95%CI:1.16, 4.71, p=0.017)であった。

徐脈のために入院した161人中17人(11%)がペースメーカーを必要とし、6人(4%)が入院前に死亡した[6]。つまり、コリンエステラーゼ阻害剤服用中に徐脈の

コラム

カナダの症例-対照研究の基本的な方法(解説)

通常の症例-対照研究では、薬剤服用の有無を調べ、服用オッズ(服用/非服用)を、症例と対照で求め、その比(オッズ比)を計算し、危険度とする。

一方、カナダの症例-対照研究では、症例も、対照も、コリンエステラーゼ阻害剤を使用しており、服用の有無で単純に比較することはできない。しかし、この研究では、危険期もしくは参照期のいずれかに服用した人を選び、危険期と参照期の中間的時期の服用者や、両時期にまたがって服用した人は除外して、新たに使用を始めた時期(危険期)における徐脈の危険度を比較しようとしたものであり、適切な方法といえる。すなわち、症例の危険期オッズ(危険期の人数a/参照

期の人数b)と、対照の危険期オッズ(c/d)を求め、そのオッズ比:(a/b) / (c/d)を計算して危険度とした。オッズ比=(139/22) / (349/117)=2.12となる。

図:カナダの症例-対照研究デザインの基本的考え方



薬剤服用は危険期と参照期で評価:a,b,c,d
 症例群のオッズ(危険期服用者数a/参照期服用者数b)
 対照群のオッズ(危険期服用者数c/参照期服用者数d)
 コリンエステラーゼ阻害剤の徐脈に対する危険度:オッズ比
 =(a/b) / (c/d)=(139/22) / (349/117)=2.12(95%CI:1.3,3.5,p=0.0026)

ために入院した161人中、7人に1人は入院中に死亡するか、ペースメーカー装着を要する命にかかわる重篤な徐脈であった。

軽視される既知の害

ペースメーカーを挿入していたり、死亡した人々を除外し、生存して退院した138人のうち半数以上(57%)に相当する78人に、コリンエステラーゼ阻害剤が再び処方された。再処方後3か月以内に4%が徐脈のために再び入院した[6]。[訳補参照]

実地診療では:徐脈が起きることに常に注意すること

徐脈は、コリンエステラーゼ阻害剤によって生じる予測可能な害反応である。したがって、回避可能である。再使用による確認は、再発のリスクを伴う。

コリンエステラーゼ阻害剤が用いられると、徐脈が起きる頻度は高いので、常に注意を怠らないようにし、徐脈が起きた患者の以降の治療にかかわる全ての者(医療従事者、家族など看護者)は、徐脈が起きたという事実を認識して対処しなければならない。

原註a:オッズ比とは、症例-対照研究においては、症例群における、ある薬剤の服用-非服用のオッズと、対照群の服用-非服用のオッズとの比である(一部編集により修正済)。
 原註b:ジゴキシンやβ遮断剤、カルシウム拮抗剤(ベラパミルやジルチアゼムなど)。

訳補

「退院した138人のうち78人に、コリンエステラーゼ阻害剤を再開した結果、徐脈が再発して入院が必要になった患者が4%(3人)であった」という数字は一見、低いように見える。

しかし、当初の患者161人中6人が入院中に死亡し、17人がペースメーカーの挿入が必要なほど重篤になったことを忘れてはならない。また、原著の考察にあるが(後述)、入院前に死亡した人がいたとしても、この調査の対象にはならない。

少なくとも、徐脈で入院した7人中1人は、生命にかかわる状況に陥っていたのであるから、やはり重大なことである。

一方、ペースメーカーなしに退院した患者138人のうち半数以上がコリンエステラーゼ阻害剤を再開していたことは、徐脈によって患者が入院したことに対する適切な配慮がなかったことをうかがわせる、と原論文[6]でも考察で述べている。

しかしながら、別の見方をすることもできる。すなわち、コリンエステラーゼ阻害剤の徐脈による入院の危険度が2.12倍ということは、161人の徐脈入院患者のうち、2.12-1.0=1.12に相当する部分(85人)がコリンエステラーゼ阻害剤による徐脈、1.0に相当する部分76人はコリンエステラーゼ阻害剤によらない徐脈であったということの意味する。そのうち、最もコリンエステラーゼ阻害剤の影響が少なかった可能性のあるのは、徐脈で入

院したけれども、危険期にはコリンエステラーゼ阻害剤を服用せず参照期にのみ使用していた22人(b)である。

再開された78人のうち入院するほどの徐脈が再発したのが3人であったのは少ないと原論文[6]でも指摘している。原論文の考察では、入院外の死亡は検出できなかったこと、減量したかどうかは不明であること、が述べられているのみである。しかし、オッズ比によるコリンエステラーゼ阻害剤の危険度の推定値からは、コリンエステラーゼ阻害剤が使用されていて徐脈になったとしても、必ずしも徐脈の原因が、コリンエステラーゼ阻害剤だけにあるわけではないことを示しているようである。

なぜなら、徐脈を起こす薬剤は、コリンエステラーゼ阻害剤だけでなく、カルシウム拮抗剤やβ遮断剤など(表参照)極めて多いからである。これらが併用されている場合には、どれか一つを中止することで、新たに重篤な徐脈は起こりにくくなりうる。コリンエステラーゼ阻害剤が再開された例の多くで、併用されていた薬剤が中止されていた可能性もある。

ただし、アルツハイマー病用のコリンエステラーゼ阻害剤によってもたらされる利益は、あったとしても一時的なものである。このことを考慮すれば、少なくとも、危険期にコリンエステラーゼ阻害剤を服用して徐脈で入院した139人は全員、中止するのが、適切であり、そのことが、退院後にこれらの患者にかかわる人全員に周知されなければならない。

害反応

尿失禁を引き起こす薬剤

表：添付文書上、徐脈が「副作用」として記載されている薬剤

カルシウム拮抗剤	プレガバリン、ガバペンチン*
β遮断剤	抗痙攣剤(ヒラマト、カルバマセピン等)
α遮断剤	オピオイド(フェンタニル、トラマドール)
抗不整脈剤(種々)	過活動膀胱用剤(ソラフェニン等)
プロスタグランジン剤	免疫抑制剤(タクロリムス等)
神経遮断剤	ビスホスホネート剤
非定型抗精神病剤	緑内障用点眼剤
ジギタリス製剤	抗ウイルス剤(テラプレビルなど)
ARB剤(降圧剤)	脳下垂体後葉ホルモン剤(デスマプレジン等)
マクロライド剤	ベンゾジアゼピン剤
H2ブロッカー	バルビタール剤

* α₂δ カルシウムチャンネル阻害により GABA_B 受容体作動剤として作用する

Prescrire の literature search からの選択された引用

- 1) Prescrire Editorial Staff "Anticholinesterases in Alzheimer's disease: a modest effect on moderately severe disease" Prescrire Int 2003; 12 (68): 230-231.
- 2) "Dementia". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 28 December 2009; 9 pages.
- 3) Prescrire Editorial Staff "Anti-Alzheimer drugs: life-threatening adverse effects" Prescrire Int 2007; 16(87): 16.
- 4) Prescrire Redaction "Syncope et inhibiteurs de la cholinestérase" Rev Prescrire 2003; 23 (245): 836.
- 5) Prescrire Redaction "12-5. Patients ayant un malade d'Alzheimer" Rev Prescrire 2010; 30 (326 suppl. interactions médicamenteuses).
- 6) Park-Wyllie LY et al. "Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population based study" PLoS Medicine 2009; 6 (9): e1000157. doi: 10.1371/journal.pmed.1000157.9 pages.
- 7) Prescrire Redaction "Effets indésirables médicamenteux négligés en cours d'hospitalisation" Rev Prescrire 2007; 27 (289): 833.
- 8) Prescrire Redaction "Rapport de cotes: une estimation du risque relatif, sous certaines conditions" Rev Prescrire 2008; 28 (298): 626-629

Prescrire Int. 2015: Vol.24, No.162, p180-182

要旨

●尿失禁は患者のQOLに大きな影響を与える。尿失禁は、尿路系に、機能の異常があるか、器質的な異常(構造の異常)があれば起こることがある。また、直接尿路系に影響しなくても、尿意を催した際(尿意切迫感)にうまく対応できない、あるいは一人でトイレに行くことが困難である、尿量が増えることなどが、尿失禁の原因となることがある。有毒な物質や薬剤が尿失禁の原因となることもある。

●正常な禁制機構(the components of the normal continence mechanism: 排尿を我慢する生体の仕組み: 40頁の囲み記事参照)のうちの一つ以上に影響を与える薬剤は、患者を尿失禁のリスクにさらす。代表的な薬剤は、尿路系の機能、特に自律神経系に作用する薬剤、尿の産生量を増やす薬剤、運動機能や認知機能を障害する薬剤などである。また尿閉を起こすことによって溢流性(overflow incontinence、訳注: 膀胱内圧が尿道内圧に打ち勝った分だけ、尿が溢れ出る状態)の尿失禁を起こす薬剤もある。

●尿失禁を起こす薬剤の多くは高齢者に処方される。高齢者は、すでに鎮静剤、神経弛緩剤や抗うつ剤、アルツハイマー病に対するコリンエステラーゼ阻害剤や利尿剤、高血圧や前立腺肥大症に対するα遮断剤、更年期障害に対するホルモン補充療法などといった治療を受けており、薬剤性尿失禁の高リスク群である。

尿失禁とは不随意の尿の漏出である[1]。尿失禁は、尿の禁制機構のひとつ以上の因子が正しく機能しない場合に起こる[1,2]。尿失禁はQOLに多大な影響を与える。尿失禁の原因は多様であるが、そのうちのいくつかは薬剤に起因する(「可能性のある薬剤」の項以降を参照)。

尿失禁のリスクにさらすと言われている薬剤は? そのメカニズムは? これらの疑問にこたえるために、文献検索した結果を紹介する。

神経系、認知機能、筋緊張、尿量への影響

正常な尿の禁制メカニズムの、少なくともひとつの因子に影響する薬剤は、患者を尿失禁のリスクにさらす[1,3,4,5]。薬剤による尿失禁の症例報告は、内容が不十分であったり、詳細が不明であったりするため、尿失禁のタイプの判定やメカニズムを推定するのが困難となる[2,3]。

ある種の薬剤は、神経系、特に自律神経系に作用し、尿失禁を起こす。α遮断剤は、交感神経の緊張を低下させるので、尿道括約筋が弛緩し、尿失禁を起こす。α遮断剤はおそらく尿道内圧も低下させる。α遮断剤は高血圧と前立腺肥大症の治療に用いられている[1,2,6]。

副交感神経作動剤(コリン作動剤)は副交感神経系を刺激し、排尿筋の収縮と同時に括約筋の弛緩をもたらすことで尿失禁を惹起させる[3]。

多くの薬剤が末梢神経障害を起こすことで尿失禁を引き起こす[3,7]が、それらに関しては本稿では触れない。

他の薬剤も、例えば、錯乱や傾眠傾向による認知機能障害によって尿失禁を起こしたり、また筋弛緩作用や尿量増加によって尿失禁を起こしうる[2,3,5,8,9,10]。

尿閉を起こす薬剤は、溢流性尿失禁を起こし得る[2]。

予防法

尿失禁のリスクファクター(40頁囲み)を一つ以上持っている患者(高齢者はそうである場合が多い)では薬剤性尿失禁のリスクを考慮に入れておかななくてはならない。

尿失禁を起こしやすい、あるいは悪化させやすい薬剤を処方する前に、患者本人、介助者、家族と、薬剤性の尿失禁について十分話し合っておくことが求められる。

患者の尿失禁に遭遇した場合、多くの原因の中から薬剤性の可能性を認識し、原因薬剤の減量や完全に中止することで、時には禁制を回復することができる場合があるので、尿失禁に対する治療を施すことによる有害反応を回避できる場合がある。

可能性のある薬剤:

尿失禁のリスクのある患者にしばしば処方される

尿失禁を起こすことが知られている薬剤が、尿失禁のリスクを有する患者に処方されることが多い[3]。

向精神剤: 鎮静剤、抗精神病剤、三環系抗うつ剤、コリンエステラーゼ阻害剤: 向精神剤は、その鎮静作用により尿失禁を起こし得る。特にベンゾジアゼピンで顕著である。この尿失禁誘発作用は、アルコールのような精神に影響を及ぼす物質との併用により増強される[2,3,4,11]。

神経遮断剤や三環系抗うつ剤は弱いα遮断作用を持つので、尿失禁のリスクを増す。これらの薬剤は、抗コリン作用も持つためにα遮断作用と拮抗し、尿失禁は顕在化しにくい。しかし、患者を尿閉の危険にさらすことにはなる[1,2,11,12]。"非定型"抗精神病剤に分類されるクロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンは夜尿(夜間の尿失禁)を起こすという報告がある[13]。

ドネペジルなどコリンエステラーゼ阻害剤が、その副交感神経刺激作用(コリン作動性)を根拠にアルツハイマー病に使用されている。これらの薬剤は、当然のことながら、尿失禁を誘発したり悪化させたりする[1,8]。カナダでの4万5000人の認知症の高齢者を後ろ向きに調べた研究によると、コリンエステラーゼ阻害剤の処方を受けている患者は、受けていない患者に比べて尿失禁治療剤としての抗ムスカリン剤をより多く処方されていた[14]。フランスでは、2003年から2011年の間に地域の薬局で処方され、償還を受けた処方箋の分析から、コリンエステラーゼ阻害剤の処方を受けた患者の8%が同じ月に抗ムスカリン剤の処方を受けていることがわかった。この2種類の薬は互いに拮抗するので併用は問題なのだが[15]。

前立腺肥大症に対するα遮断剤: アルフゾシン(訳注: 日本では未発売、同効薬としてはタムスロシンなど)のようなα遮断剤は前立腺肥大症に用いられるが、前立腺と膀胱頸部の平滑筋の緊張に影響を与える。その結果尿失禁を起こしうる[1,16]。

降圧剤と血管拡張性α遮断剤: ウラピジル(訳注: 日本だけで神経因性膀胱による排尿障害に用いられるローカル剤)やプラゾシンのようなα遮断剤は、血管拡張効果を期待して高血圧の治療に用いられている。またモキシライト(日本未発売)は勃起を誘発する目的で用いられる。これらの薬剤は患者を尿失禁のリスクにさらす[1,5,17]。

オーストラリアのグループがプラゾシンに起因するとされる尿失禁(腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、その混合)の患者56人を分析している。患者のほとんどは高齢女性であった。患者の排尿異常は、内服を開始後(あるいは増量後)1~2日で発生していた。しかしながら、プラゾシンとの関連が疑われたのは、平均9か月経過後であった。これらの排尿異常は、プラゾシンの中止もしくは減量により速やかに解消していた。