

などであった。頻度は異なるが、他のVEGF-VEGFRシグナル阻害薬と同様に、高血圧(49%)、鼻出血(20%)、皮下出血(12%)、口腔内出血(5%)、性器出血(3%)、喀血(3%)、結膜出血(1%)、腫瘍出血(1%)、消化管出血(5%)、肺塞栓症(1%)、深部静脈血栓症(0.5%)、消化管穿孔(0.2%)の報告もみられた。また、心不全(4%)、QT間隔延長(4%)、心室性不整脈(torsade de pointesを含む)(0.1%)も報告されており、致命的な転帰をたどる症例もあった^{95), 96)}。

10 オクトレオチド酢酸塩 (Octreotide Acetate)

1. 作用機序

ソマトスタチンは下垂体からの成長ホルモン分泌を抑制する視床下部因子として発見されたが、その後ソマトスタチンとその受容体(SSTR)は全身に広く存在していることが解明された。ソマトスタチンは、消化管領域において種々のホルモン分泌抑制や消化管運動抑制などの多彩な生理作用を発現する。ソマトスタチンは半減期が極めて短く臨床応用が困難であったため、長い半減期を有するソマトスタチンアナログとして開発された薬剤がオクトレオチドである。オクトレオチドは、SSTR(なかでもSSTR2との親和性が高い)に結合することでホルモン分泌抑制作用や腫瘍安定化作用を示す。

2. 薬物動態(代謝・排泄)

オクトレオチドは一般に皮下投与がなされるが、投与後1時間までに最高濃度に達し、半減期は約1.8時間とされる。健康成人に単回静脈内投与がなされた検討では、血漿蛋白結合率は約65%で血球にはほとんど結合しない。また、投与後8時間までの未変化体の尿中排泄率は約32%とされる⁹⁷⁾。

3. 使用上の注意

消化管ホルモン産生腫瘍(内分泌腫瘍)に対しては、オクトレオチド100 μ g/日または150 μ g/日を2~3回に分けて皮下投与する。効果が不十分な場合、300 μ g/日まで漸増可能である。また、血中濃度が有効域で安定すると考えられる2週間を経過したのちは、オクトレオチド徐放製剤へ切り替えることも可能である。徐放製剤への変更の際には、症状や効果に応じて10~30mgを4週ごとに臀部筋肉内に投与する。

TOPICS

胃がんとトラスツズマブ

HER2蛋白は正常細胞において細胞の増殖、分化などの調節に関与している。HER2遺伝子の増幅や遺伝子変異により、細胞の増殖・分化の制御不能となり、細胞は悪性化する。トラスツズマブは、体の免疫能を活性化するとともに、上皮成長因子受容体に類似した構造をもつHER2を抑制する薬剤である。トラスツズマブは早期ならびに進行性(転移性)、いずれのHER2陽性乳がんの治療においても、高い有効性を立証してきた。近年、胃がんにおける標準治療の一つであるシスプラチン(CDDP)に5-FUを併用する化学療法にトラスツズマブを加えることによりHER2陽性患者では生存期間を延長する報告がなされた¹⁰⁰⁾。HER2の過剰発現を認める約20%の胃がん症例に対しての治療効果が期待されている。

4. 適応となる疾患

わが国では、消化管神経内分泌腫瘍、消化管ホルモン産生腫瘍、先端肥大症・下垂体性巨人症で使用が承認されている。また、進行がんにおける消化管閉塞に伴う症状の緩和目的での使用においても承認されている。

5. 予想される効果と有害事象

切除不能の中腸由来神経内分泌腫瘍を対象としたオクトレオチド（徐放製剤）とプラセボを比較した臨床試験では、オクトレオチド群において主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長（14.3カ月対6カ月）が報告されている⁹⁸⁾。

重篤な有害事象は少ないとされるが、下痢、腹痛、鼓腸放屁などの消化器症状が出現することがある。また、インスリンやグルカゴン、成長ホルモンなどの血糖調節作用を有するホルモン間のバランスを変化させることがあるため、オクトレオチド投与開始時や投与量変更時には十分な観察が必要である。長期投与に伴い胆石が形成されとの報告があり、投与が長期に及ぶ際には定期的な画像検査が推奨される。

文献

- 1) Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1998, 1999) 3rd edition. The Japanese Society for Esophageal Diseases, 2002
- 2) 日本臨床腫瘍学会・編：新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第2版，南江堂，2009
- 3) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス < ganjoho.jp > (<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/index.html>)
- 4) 日本食道学会・編：食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版，金原出版，2007
- 5) Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, et al : Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12 (11Pt1) : 1227-1233, 2003
- 6) 日本胃癌学会・編：胃癌治療ガイドライン 医師用 2010年10月改訂 第3版，金原出版，2010
- 7) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al : Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* , 345 (11) : 784-789, 2001
- 8) 大腸癌研究会・編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2009年版，金原出版，2009
- 9) Parkin DM : The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*, 118 (12) : 3030-3044, 2006
- 10) Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al : Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* , 101 (2) : 270-280, 2004
- 11) 日本膀胱学会 膀胱癌診療ガイドライン改訂委員会・編：科学的根拠に基づく膀胱癌診療ガイドライン 2009年版，金原出版，2009
- 12) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会・編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 第1版，医学図書出版，2007
- 13) 日本肝臓学会・編：科学的根拠に基づく肝臓癌診療ガイドライン 2009年版，金原出版，2009
- 14) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al : Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279 (5350) : 577-580, 1998
- 15) Quek R, George S : Update on the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) : role of imatinib. *Biologics*, 4 : 19-31, 2010
- 16) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al : Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib : a randomised controlled trial. *Lancet*, 368 (9544) : 1329-1338, 2006
- 17) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al : New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45 (2) : 228-247, 2009
- 18) Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al : 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer : clinical practice guidelines of the American Society of

- Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 19 (6) : 1865-1878, 2001
- 19) HARTMANN KU, HEIDELBERGER C : Studies on fluorinated pyrimidines XIII. Inhibition of thymidylate synthetase. *J Biol Chem*, 236 : 3006-3013, 1961
 - 20) Spiegelman S, Nayak R, Sawyer R, et al : Potentiation of the anti-tumor activity of 5FU by thymidine and its correlation with the formation of (5FU) RNA. *Cancer*, 45 (5) : 1129, 1980
 - 21) 日本臨床腫瘍学会・編 : 新臨床腫瘍学 -がん薬物療法専門医のために- 改訂第2版, 南江堂, pp301-304, 2009
 - 22) 室圭, 加藤健, 池田公史・編 : 消化器がん化学療法の実践, 羊土社, pp19, 20, 2010
 - 23) Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E, et al : Bioactivation of tegafur to 5-fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes in vitro. *Clin Cancer Res*, 6 (11) : 4409-4415, 2000
 - 24) Ichikawa W, Sasaki Y : Challenges in predicting the clinical outcome in S-1 based chemotherapy for gastric cancer patients. *Int J Clin Oncol*, 13 (3) : 206-211, 2008
 - 25) 大鵬薬品工業株式会社 : ティーエスワン, 添付文書 (第25版, 2010年7月改訂)
 - 26) 中外製薬株式会社 : ゼローダ, 添付文書 (第12版, 2011年2月改訂)
 - 27) Rengelshausen J, Hull WE, Schwenger V, et al : Pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its catabolites determined by 19F nuclear magnetic resonance spectroscopy for a patient on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 39 (2) : E10, 2002
 - 28) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al : Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*, 79 (8) : 1516-1520, 1997
 - 29) de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advance colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 18 (16) : 2938-2947, 2000
 - 30) Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al : Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26 (12) : 2006-2012, 2008
 - 31) 協和発酵キリン株式会社 : 5-FU錠, 添付文書 (第12版, 2009年6月改訂)
 - 32) Drewinko B, Brown BW, Gottlieb JA : The effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) on cultured human lymphoma cells and its therapeutic implications. *Cancer Res*, 33 (12) : 3091-3095, 1973
 - 33) 澤田益臣, 他 : 産婦人科の実際, 32 (13) : 2117-2122, 1983
 - 34) 大腸癌研究会・編 : 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版, 金原出版, 2010
 - 35) 日本癌治療学会・編 : 制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月 第1版, 金原出版, 2010
 - 36) Weigt J, Malfertheiner P, et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 362 (14) : 1273-1281, 2010
 - 37) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al : Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med*, 362 (14) : 1273-1281, 2010
 - 38) ブリストル・マイヤーズ株式会社 : プリプラチン, インタビューフォーム (第12版, 2011年2月改訂)
 - 39) 株式会社ヤクルト本社 : エルプラット, インタビューフォーム (第8版, 2009年9月改訂)
 - 40) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : Bevacizumab in combination With L-OHP, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 25 (12) : 1539-1544, 2007
 - 41) Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, et al : Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res*, 51 (16) : 4187-4191, 1991
 - 42) 株式会社ヤクルト本社 : カンプト, 添付文書 (第13版, 2010年9月改訂)
 - 43) 藤阪保仁, 田村友秀 : 微小管に作用する抗がん剤. 癌化学療法update, 中外医学社, pp201-206, 2005
 - 44) ブリストル・マイヤーズ株式会社 : タキソール注, 添付文書 (第18版, 2010年1月改訂)
 - 45) サノフィ・アベンティス株式会社 : タキソテール注, 添付文書 (第20版, 2010年11月改訂)
 - 46) Arai T, Hamaguchi T, Shirao K, et al : Weekly paclitaxel (PTX) in patients with heavily treated advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Clin*, 49 : 621-625, 2003
 - 47) Yamada Y, Shirao K, Ohtsu A, et al : Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for

- advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*, 12 (8) : 1133-1137, 2001
- 48) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol*, 15 (6) : 955-959, 2004
- 49) Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R, et al : Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer : a Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan To Kagaku Ryoho*, 25 (12) : 1915-1924, 1998
- 50) NCCN clinical practice guidelines in oncology, gastric cancer, v2, 2010
- 51) 目良清美, 大津敦 : ペバシズマブ. 癌化学療法 update, 中外医学社, pp158-163, 2005
- 52) 中外製薬株式会社 : アバスチン, 薬物動態試験の概要文
- 53) 中外製薬株式会社 : アバスチン, 適正使用ガイド (2009年10月改訂)
- 54) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350 (23) : 2335-2342, 2004
- 55) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 26 (12) : 2013-2019, 2008
- 56) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 20 ; 25 (12) : 1539-1544, 2007
- 57) Chen HX, Mooney M, Boron M, et al : Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer : an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol*, 20 ; 24 (21) : 3354-3360, 2006
- 58) Kang Y, Ohtsu A, Cutsem EV, et al : AVAGAST : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *ASCO MEETING ABSTRACTS Jun 22, LBA4007, 2010*
- 59) Sane DC, Anton L, Brosnihan KB : Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis*, 7(3) : 193-201, 2004
- 60) Barnard K : Viewpoint : an explanation for the cardiovascular effects of bevacizumab and rofecoxib ? *Circulation*, 114 (19) : f173-175, 2006
- 61) Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al : KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan : results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*, 27 : 5931-5937, 2009
- 62) De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al : Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer : a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 11 (8) : 753-762, 2010
- 63) メルクセローノ株式会社 : アービタックス, 総合製品情報概要 (2010年12月作成)
- 64) Shirao K, Yoshino T, Boku N, et al : A phase I escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab pharmacokinetics in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 64 (3) : 557-564, 2009
- 65) 武田薬品工業株式会社 : ベクティビックス, 総合製品情報概要 (2010年12月作成)
- 66) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 360 (14) : 1408-1417, 2009
- 67) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al : EPIC : phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26 (14) : 2311-2319, 2008
- 68) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al : Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 357 (20) : 2040-2048, 2007
- 69) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 351 (4) : 337-345, 2004
- 70) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al : Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment

- in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer : the PRIME study. *J Clin Oncol*, 28 (31) : 4697-4705, 2010
- 71) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al : Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 28 (31) : 4706-4713, 2010
 - 72) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al : Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 25 (13) : 1658-1664, 2007
 - 73) Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al : HER1/EGFR inhibitor-associated rash : future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*, 10 (5) : 345-356, 2005
 - 74) Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al : BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 64 (19) : 7099-7109, 2004
 - 75) Liu L, Cao Y, Chen C, et al : Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*, 66 (24) : 11851-11858, 2006
 - 76) Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al : Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol*, 59 (5) : 561-574, 2007
 - 77) 中島圭子, 他 : バイエル薬品社内資料 [代謝]. 2006
 - 78) Smith WB : バイエル薬品社内資料 [食事の影響 (外国人)]. 2003-
 - 79) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359 (4) : 378-390, 2008
 - 80) 中島圭子, 他 : バイエル薬品社内資料 [代謝]. 2006
 - 81) Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al : High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*, 103 (8) : 2873-2878, 2004
 - 82) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 348 (11) : 994-1004, 2003
 - 83) Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al : Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 349 (15) : 1423-1432, 2003
 - 84) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 347 (7) : 472-480, 2002
 - 85) Judson I : Gastrointestinal stromal tumours (GIST) : biology and treatment. *Ann Oncol*, 13 (Suppl 4) : 287-289, 2002
 - 86) Quek R, George S : Update on the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) : role of imatinib. *Biologics*, 4 : 19-31, 2010
 - 87) Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al : Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 24 (1) : 25-35, 2006
 - 88) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al : Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib : a randomised controlled trial. *Lancet*, 368 (9544) : 1329-1338, 2006
 - 89) Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al : Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov*, 6 (9) : 734-745, 2007
 - 90) ファイザー株式会社 : スーテント, 添付文書 (第5版, 2011年1月改訂)
 - 91) Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al : Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 26 (22) : 3743-3748, 2008
 - 92) ファイザー株式会社 : スーテント, 適正使用ガイド (第7版, 2009年11月改訂)

- 93) ファイザー株式会社：スーテント，インタビューフォーム（第6版，2011年1月改訂）
- 94) Shirao K, Nishida T, Doi T, et al : Phase I / II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate. *Investigational new drugs*, 28 (6) : 866-875, 2010
- 95) Watanabe K, Otsu S, Morinaga R, et al : Vesicocutaneous fistula formation during treatment with sunitinib malate : Case report. *BMC gastroenterology*, 10 : 128, 2010
- 96) Hur H, Park AR, Jee SB, et al : Perforation of the colon by invading recurrent gastrointestinal stromal tumors during sunitinib treatment. *World J Gastroenterol*, 14 (39) : 6096-6099, 2008
- 97) ノバルティス ファーマ株式会社：サンドスタチン，添付文書（第4版，2009年6月改訂）
- 98) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al : Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors : a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*, 27 (28) : 4656-4663, 2009
- 99) Minami H, Sai K, Saeki M, et al : Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese : roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics*, 17 (7) : 497-504, 2007
- 100) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376 (9742) : 687-697, 2010

Clinical Pharmacology
& Therapeutics

臨床薬理学

第3版

[編集]
日本臨床薬理学会

[責任編集]
中野重行
安原 一
中野眞汎
小林真一
藤村昭夫

医学書院

○ 認知症, Parkinson 病, 脳血管障害, その他の中枢神経作用薬

中枢神経疾患は, 1950 年代にはてんかん, 統合失調症, うつに対する有効な治療薬が開発され, 難治とされていた疾患が治療できるようになった. その後多くの治療薬が開発され, 神経疾患の予後は大きく改善されている. 認知症は 1970 年代に大脳のアセチルコリン神経細胞の変性が明らかにされ, Parkinson 病では 1960 年に線条体ドパミン量の低下が明らかにされた. その後, 両者を補充する治療薬が研究され, 認知症ではドネベジルなどが, Parkinson 病では L-dopa などがそれぞれの疾患の予後を改善する治療薬として貢献している.

脳血管障害のリスクファクターとして高血圧が重要であり, 降圧薬療法が効果を挙げている. また, 脂質異常症では血管障害が増加することも指摘され, 1990 年代には大規模試験でスタチン系治療薬が脳血管障害を減少させることが確認された¹⁾. さらに抗血栓療法が脳血管障害の再発を予防することも明らかにされ, 多くの中枢神経疾患は薬物治療により予後が改善されるようになった.

1 認知症

認知症は記憶力の低下を主症状としている. 一般に加齢により記憶力は低下するが, 日常生活に支障が起こる場合を認知症として対応している. 65 歳以上の 8~10% は認知症といわれており, わが国では 200 万人と推定されている. 加齢により頻度が高まり, 人口の高齢化とともに増加する. 症状は短期記憶の障害が中心症状で, その結果として妄想, 暴力行為, 徘徊, 見当識障害などの周辺症状が起こってくる. 認知症の原因としては Alzheimer 型認知症が最も多く, 次いで脳血管性認知症, Lewy 小体型, 前頭側頭葉型などがある.

Alzheimer 型認知症の病因はスコポラミンなどの抗コリン薬により動物の学習行動が障害されること, 認知症患者脳ではアセチルコリン合成酵素が低下していることから, アセチルコリンの低下が記憶力低下の主因であることが明らかとなり, アセチルコリン分解酵素の阻害薬であるタクリン, 次いでドネベジルが開発された. タクリンは肝障害の起こりやすいことから使用例は少なく, 現在は主にドネベジルが用いられている. ドネベジルはコリンエステラーゼ阻害薬であり, 胃腸運動の促進薬であるネオスチグミン, 排尿障害治療薬のジスチグミン, 筋無力症治療薬のピリドスチグミン, アンベノニウムなどと同じ作用機序である. 脳内への移行のよさと中枢と末梢での作用バランスが認知症に対する臨床応用として重要である. 古くはフィズスチグミンが人でも応用されたが, てんかんなどが起こりやすいことからわが国では用いられていない.

さらに, 認知症の治療薬としてコリンエステラーゼ阻害薬ではガランタミン, リバスチグミン, NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体阻害薬であるメマンチンが医薬品として承認された. リバスチグミンは貼付薬として開発されており, メマンチンは中等度から重度の認知症に対して開発されている. 貼付薬は, 血中濃度が一定に保たれること, 服薬のコンプライアンスの向上が期待される. メマンチンは中等度以上の認知症に対しても効果が期待されている. 治療により記憶力が改善され, 日常生活の改善が得られる. なお, 暴力行為や徘徊などの周辺症状に対して抗精神病薬を用いると, 認知症患者の死亡率が 1.6~1.7 倍に上昇するために原則として用いるべきでない²⁾.

認知症の原因として脳内細胞内に不溶性の β アミロイドが凝集して蓄積し, 神経細胞がアポトーシスを起こして変性することが明らかにされている. このことから β アミロイドの除去, 凝集抑制

あるいは合成阻害が創薬のターゲットとして研究されている。現在、抗体の投与により β アミロイドを除去する抗体療法、ワクチンにより抗体を作らせるワクチン療法が臨床開発中である。早期の β アミロイドの除去は原因となる神経細胞の変性自体を抑制し、認知症の進行予防薬となる可能性がある。

2 Parkinson 病

Parkinson 病は 1817 年に James Parkinson により“shaking palsy”（振戦麻痺）として詳細に記載され、Charcot により Parkinson 病と呼ぶことが提唱された。わが国では 1970 年代に特定疾患（いわゆる難病）に指定されている。19 世紀には植物性抗コリン薬のペラドンナにより治療されていたことが記載されている。現在用いられているトリヘキシフェニジル（抗コリン薬）は 1949 年に開発された。その後、1960 年には線条体のドパミン含有量が低下していることが発見され、1970 年に L-dopa による補充療法が開始されている。その後、DOPA 脱炭酸酵素阻害薬と合剤化されて消化器症状が軽減された。1985 年にはドパミンアゴニストのプロモクリプチンが、次いでベルゴリド、カベルゴリン、1996 年から非麦角薬のタリベキソール、プラミベキソール、ロピニロール、モノアミン酸化酵素阻害薬（セレギリン）、COMT 阻害薬（catechol-O-methyltransferase）（エンタカポン）、ゾニサミドが承認されている。

なお、A 型インフルエンザの予防薬であったアマンタジンと抗てんかん薬のゾニサミドは医療の現場で使用中に Parkinson 病への効果が発見されて適応拡大された治療薬であり、どちらも作用機序は十分に解明されていない。現在、貼付薬のドパミンアゴニストのロチゴチンが開発中である。また、ドパミン神経以外に作用する治療薬としてはアデノシン受容体作用薬や NMDA 受容体作用薬が開発中である³⁾。

1) L-dopa

L-dopa の臨床応用により Parkinson 病の生命

予後は改善された。その後の治療薬は、アミノ酸と同様に代謝されるため作用の短い L-dopa のウェアリングオフ（薬効の持続の短縮）の軽減を創薬のターゲットして開発されている。このうち DOPA 脱炭酸酵素阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、COMT 阻害薬などは、いずれも薬物動態的相互作用を治療応用している薬物であり、L-dopa の副作用の軽減、作用の増強と作用時間の延長に効果を挙げている。Parkinson 病の病因は黒質ドパミン細胞の変性で、その原因は α シヌクレインの異常凝集と蓄積と考えられている。 α シヌクレインは末梢血中へは移行しないために、異常凝集を予防する方法や細胞内で凝集してできた Lewy 小体を溶解させることが次の治療薬のターゲットとなる。

2) 麦角アルカロイド

麦角アルカロイドはノルアドレナリン、セロトニン、ドパミン受容体などに対する作用があり、18 世紀には子宮の収縮薬として使用されている。その骨格を基本として受容体への選択性を高めた半合成の麦角剤が用いられてきた。血管収縮作用のあるものは起立性低血圧の治療薬として応用され、ドパミン受容体へ作用するものは 1970 年代から下垂体腫瘍、乳漏症、Parkinson 病に対して応用されており、副作用としては悪心・嘔吐が最も大きな症状であった。しかし、2002 年ごろから 5HT_{2A} セロトニン受容体に対する作用を介して心内膜の肥厚を起し、心弁膜症を起す例が確認されたため、2007 年から、非麦角剤を優先して用いることが添付文書で指示された。臨床応用が開始されて 10 年以上を経て明らかになった副作用であり、長年使用されている治療薬であっても認知されていない副作用をもつことを示す例である。そしてこのような副作用は臨床試験では確認できないものであり、市販後の drug vigilance（医薬品安全性監視）の重要性を確認させる例である。

非麦角製剤では突発性睡眠が起りやすく、自動車の運転中の事故につながりやすい。現在 6 種類のドパミンアゴニストが市販されており、それぞれの薬物の識別化が課題となっている。

3 脳血管障害

脳血管障害は卒中(急に具合が悪くなる)として最も古くから認識されていた疾患である。脳内の血管が破れて出血する脳出血とくも膜下出血、血管が閉塞して起こる脳梗塞がある。

いずれも高血圧は促進因子であり、降圧療法は予防となりうる。発症後の薬物療法は組織プラスミノゲンである tPA(アルテプラゼ)で最も大きな効果が認められ、約半数で麻痺の軽減効果がみられている。ただし、出血を起こすことも多く、発症して3時間以上を経過すると予後はむしろ悪化するために投与できる症例は多くない。一方、発症後3~4.5時間で投与した例が検討され、脳内出血の合併症は増加したが、麻痺も軽快率も増加することが報告されている⁴⁾。

急性期にアスピリンも用いられる。また遅発性細胞死を防ぐためにエダラボンが使われ、麻痺の軽減などの効果が示されている⁵⁾。梗塞の再発を予防には抗血栓療法と抗凝固療法が検討され、アスピリン、クロザリル、シロスタゾール、ジピリダモール、ワルファリンが用いられる。アスピリンはわが国での臨床試験は行われず、公知の効果として脳梗塞予防薬として承認された。

アスピリンとシロスタゾールの比較試験が市販後臨床試験として実施されシロスタゾールでは出血が少ないことが示された⁶⁾。また、脳梗塞発症時のADP血小板凝集能の亢進は、90日後の検討で独立した予後不良因子であることが示されており、発症時の抗血小板療法は神経症状の回復に有効である⁷⁾。脳梗塞にはアテローム型、ラクナ型、心原性脳塞栓症がある。アテローム型ではアスピリンにより再発が有意に抑制される⁸⁾。

脂質異常症との関係では高LDLコレステロール血症で脳梗塞の多いことが確認され、脂質異常症の治療は脳梗塞の予防として続けられる。脳血管障害の薬物治療は、予防効果とともに急性期にも予後を改善させることが確認されており、脳血管障害の治療に大きな効果を発揮している。

4 その他の治療薬

静注用人免疫グロブリン(IVIg)は免疫不全に対して開発されたが、投与量の変更により、Guillain-Barré症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP)などのニューロパシーに対する効果が確認され、治療に画期的な進歩をもたらしている。多発性筋炎に承認され多発性硬化症、重症筋無力症で開発中である⁹⁾。また、糖尿病性ニューロパシーではアルドース還元酵素阻害薬が市販され、軽症、中等症の例で効果がある。多発性硬化症は中枢神経の髄鞘に対する抗体により神経症状を発症する自己免疫疾患であるが、インターフェロンにより約30%の再発抑制効果が確認された。さらに経口薬による免疫調整薬が開発中であり、再発率が半分程度に抑制されるようになっている¹⁰⁾。

片頭痛は脳内の血管の拡張で起こることから、血管を収縮させるトリプタン系薬物が特効薬として登場した。その後、三叉神経の異常興奮が病因として指摘され、抗けいれん薬とともに三叉神経から放出されるカルシトニン関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)の受容体拮抗薬が臨床応用されている。

免疫抑制薬は臓器移植に対して開発されたが、神経系の自己免疫疾患の予後を改善させている。重症筋無力症は筋のニコチン性アセチルコリン受容体に対する自己抗体により起こっているものが多く、タクロリムス、シクロスポリンが大きな効果を挙げている⁹⁾。

▶ 引用文献

- 1) Ferri CP, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; **366**: 2112-7.
- 2) Wang PS, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; **353**(22): 2335-41.
- 3) 野元正弘. パーキンソン病の病態と新たな薬物療法開発. *総合臨床* 2010; **59**: 2367-70.
- 4) Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1317-29.
- 5) Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on

- acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; **15** (3) : 222-9.
- 6) Shinohara Y, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2) : an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010 ; **9** (10) : 959-68.
- 7) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; **324** (7329) : 71-86.
- 8) 山口修平, ほか. 脳血管障害の治療の進歩. *神経治療学* 2009 ; **26** : 441-4.
- 9) 野元正弘. 神経疾患治療薬の現況と展望. *Clin Neurosci* 2007 ; **25** : 1204-6.
- 10) O' Connor P, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis : two-year results of a phase II extension study. *Neurology* 2009 ; **72** : 73-9.

(野元正弘)

カラー版

内科学

総編集

門脇 孝 永井良三

編集委員

赤林 朗
小池和彦
藤田敏郎

大内尉義
辻 省次
森屋恭爾

黒川峰夫
長瀬隆英
山本一彦

西村書店

は3剤のうち、クラリスロマイシンの代わりにメトロニダゾールを用いる。二次除菌の除菌率は90%前後である。メトロニダゾールにはCYP2C9阻害作用があり、飲酒によるアンタビュース様反応(ほてり、嘔吐、腹痛など)やワルファリンの作用増強を起こすことがある。

保険適用外では、一次から二次、さらには三次除菌までさまざまなレジメンが報告されている。

【山本 博幸・篠村 恭久】

参考文献

- 1) 日本消化器病学会編：消化性潰瘍診療ガイドライン，南江堂，2009
- 2) 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班編：EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版，じほう，2007
- 3) 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班編：EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインQ & A，じほう，2008
- 4) 日本ヘリコバクター学会編：*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版，*Helicobacter Research* 12:436-460，2009
- 5) 浅井美由紀ほか：消化性潰瘍治療薬，違いがわかる！同種・同効薬，黒山政一ほか編，p69-94，南江堂，2010

23 内科で用いる主な神経疾患治療薬

はじめに

内科疾患における薬物治療において神経疾患に用いられる頻度の高い治療薬を取り上げる。抗うつ薬，抗不安薬，睡眠薬，抗てんかん薬，Parkinson(パーキンソン)病治療薬，認知症治療薬，抗精神病薬について，作用機序を含めて概説する。

抗うつ薬

うつ病は，大うつ病とともに症候的なうつ状態に対しても薬物治療が有効で，対象となる症例の多い領域である。近代的なうつ病の治療薬は三環系抗うつ薬にはじまる。その後，ドパミンアンタゴニストの構造を参考にしてセロトニン5-HT_{1A}作動薬が開発された。さらに選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)が開発され，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor: SNRI)が開発されている。うつ病の機序は不明であったが，臨床試験中に発見されたイミプラミンの薬理効果がセロトニンの取り込み阻害であったことから，うつ病の発症にセロトニンが関与することが明らかになった。当初はセロトニン減少がうつ病の原因と考えられたが，薬物により脳内セロトニンは数時間で上昇するが，うつ病の改善には2週間を要することから，セロトニン受容体が注目され，5-HT_{2A}受容体をdown-regulationさせることが治療効果に関与することが指摘された。

現在，ノルアドレナリン受容体取り込み阻害でも症状の改善が得られ，またセロトニン5-HT_{1A}受容体作動薬でも効果がみられる。効果の機序については自己受容体として作用し，セロトニンの放出を抑制して後シナプスのセロトニン受容体のdown-regulationを起こすことや，後シナプスに分布する5-HT_{1A}受容体が5-HT_{2A}受容体に作用し，5-HT_{2A}受容体のdown-regulationを起こすと考えられる。

三環系抗うつ薬

三環系は名前のおり六角形のリングが3つつながっていることから名づけられている。1950年にパリの外科医のアンリ・ラボリは，麻酔前の恐怖感緩和薬として検討していたクロルプロマジン(コントミン[®])の鎮静作用に感服し，同僚の精神科医に使用をすすめた。1951年，精神科医のジーン・デレーとピエール・ドニケールは，治療薬のなかった統合失調症に対して劇的な効果を確認し，特効薬として用いられるようになった。クロルプロマジンの構造(図23-1)を参考にして多くの新たな統合失調症治療薬が研究された。そのなかにイミプラミン(図23-2)があった。

イミプラミンは統合失調症に対して500例以上で用いられたが，効果は得られなかった。しかし，この臨床試験の過程でローランド・クイーンはうつ病の症状がイミプラミン(トフラニール[®])で改善することを見出し，うつ病患者の臨床試験で効果を確認し，1958年抗うつ薬として市販された。この構造が3つのリング状構造であることから，この一群の治療薬を三環系抗うつ薬と呼んでいる。この後，抗うつ薬の研究では2つの大きな発展がみられた。

うつ病はヒトの脳内で起こることから，機序についての基礎的検討はできなかった。イミプラミンをはじめとする三環系抗うつ薬がうつ病に有効なことから，抗うつ薬の薬理作用が研究されセロトニンの取り込み阻害であることが明らかにされ，うつ病とセロトニンの研究が開始された。当初はセロトニン減少がうつ病の原因と考えられたが，服用して数時間でセロトニンは増加するが，うつ病への効果は2週間程度を必要とすることから，セロトニン受容体のdown-regulationが抗うつ薬の効果に関与すると考えられている。その後，うつ病患者における血小板など脳以外の部位でのセロトニンの研究やセロトニンの受容体や合成にかかわる遺伝子の研究など，三環系抗うつ薬の発見はうつ病の病態解明の大きな手掛かりとなっている。

もう一つの発展は，うつ病治療薬開発のモデル動物の研究である。イミプラミンが有効なことから多くの薬物が候補として合成されたが，その作用を動物でスクリーニングするため，強制水泳法が発見された。壁の高い容器に水を張り，ラットあるいはマウスを入れたら泳ぎ続けるが，時間が経つと泳ぐことをやめる(図23-3)。三環系抗うつ薬は水泳時間を延長することが発見され，強制水泳法は抗うつ薬のスクリーニング法として確立された。なお，セロトニン5-HT_{1A}作動薬では強制水泳法における延長作用はみられず，電気ショック法による作用が確認されている。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬

三環系抗うつ薬はショック予防のために開発されたクロルプロマジンの構造がモデルであった。このため三環系抗うつ薬にはセロトニン神経に対する作用とともに，ヒスタミン受容体，アセチルコリン受容体に対する作用がみられ，眠気，倦怠感，口渇，便秘などの副作用が起りやすい。このことからセロトニン神経に分布しセロトニンを取り込むトランスポーターをブロックし，シナプス間のセロトニンを増加させる薬物(SSRI)が研究された。選択的にセロトニンの取り込みを阻害しシナプス間のセロトニンを増加させて受容体に対する刺激を高める。抗コリン作用や

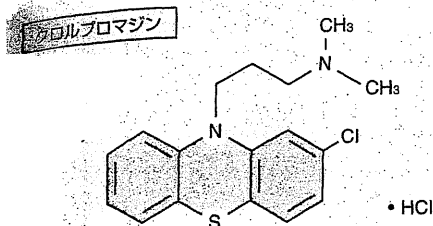


図 23-1 クロルプロマジン

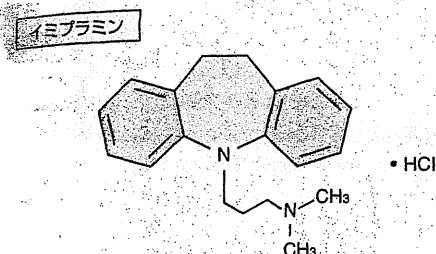


図 23-2 イミプラミン

抗ヒスタミン作用はなく、眠気や口渇、便秘はみられない。消化管のセロトニン受容体にも作用するため、下痢や腹痛などの消化器症状が主要な副作用としてあげられる。

フルボキサミン(デプロメール[®])、パロキセチン(パキシル[®])、セルトラリン(ジェイゾロフト[®])などが市販されている。フルボキサミンは代謝酵素のCYP1A2を阻害し、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を上昇させて薬物相互作用がみられる。特に抗痙縮薬のチザニジン(テルネリン[®])との併用では血中濃度が常用量で30倍程度まで上昇するため、併用は禁忌となっている。ただ、併用による重篤な有害事象は報告されていない。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

三環系抗うつ薬の研究から、セロトニンの取り込み阻害薬とともに、ノルアドレナリンの取り込み阻害薬でも抗うつ作用のあることが明らかにされた。このことからセロトニンとノルアドレナリンの双方の取り込み阻害薬(SNRI)が開発されている。ミルナシプラン(トレドミン[®])、デュロキセチン(サインバルタ[®])が市販されている。

その他

抗うつ薬として5-HT_{1A}受容体はセロトニン神経の自己受容体であるとともに、後シナプスにも分布し、うつに関与する5-HT_{2A}受容体との相互作用により受容体のdown-regulationを起こし、抗うつ作用を現すことが報告されている。世界的にはブシプロンが用いられ、わが国ではタンドスピロン(セディール[®])が用いられている。また、ドパミン受容体拮抗薬のスルピリド(ドグマチール[®])もうつに対して承認されている。うつ症状を軽減させ、食欲を増進させることから日常診療で汎用されているが、パーキンソンニズムを起こしやすく、神経内科外来を受診する薬物性パーキンソンニズムで最も多い原因薬物となっている。服薬期間を3カ月間程度に限定して処方し、必要に応じて再度開始することをすすめている。

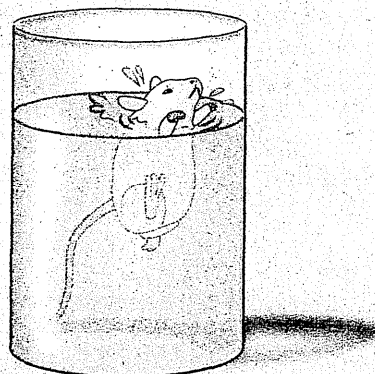


図 23-3 強制水泳法

また新しい治療薬としてアセチルコリン受容体モジュレーターが開発中である。

抗不安薬

抗不安薬はベンゾジアゼピン系薬物のクロルジアゼポキシド(図 23-4)の開発で大きな進歩を開始している。ポーランド系ユダヤ人であるレオ・スターンバックは会社の研究所で尿酸の構造に抗不安薬の作用があると考え動物を用いてスクリーニングを行っていたが、偶然にその構造とは異なる薬物に鎮静作用を見出した。それがクロルジアゼポキシド(コントロール[®]、バランス[®])で、抗不安薬の大きな一歩となった。GABA(γ-アミノ酪酸)受容体複合体に存在するベンゾジアゼピン結合部位に作用し、GABAの作用を強めて、鎮静作用を示す。

ジアゼパム(セルシン[®]、ホリゾン[®])、エチゾラム(デパス[®])、アルプラゾラム(コンスタン[®]、ソラナックス[®])など多くの治療薬が開発された。内科系疾患にも広く用いられ、胃潰瘍、高血圧、肩こりなども適応となっている。連用により精神的依存や中止によるリバウンドが起こりうるが、一般に10日間程度中止できれば回復する。

睡眠薬

ベンゾジアゼピン系薬物のうち、持続時間の短いものは睡眠薬(催眠薬、睡眠導入薬)として用いられている。トリアゾラム(ハルシオン[®])のほか、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬としてゾピクロン(アモバン[®])、ゾルピデム(マイスリー[®])が特に作用時間が短い(超短時間作用型)。ω1受容体に作用する。効果の立ち上がり早く半減期も短い。服薬して30分以内に効果がみられ、持続が短く持ち越し作用は少なく目覚めがよいが、午後からはリバウンドによる不安感や頭痛などが起こりやすい。また、多量の服用者では翌日の午後からてんかんの起こることがある。治療薬の手に入りやすい医療関係者に多い。機序はアルコールてんかんと類似しており、脳波の異常はない。減量が原則であるが、困難なときには持続の長いベンゾジアゼピン系薬物と併用するとよい。短時間作用型としてプロチゾラム(レンドルミン[®])、エチゾラム(デパス[®])、リルマザホン(リスマー[®])などがある。

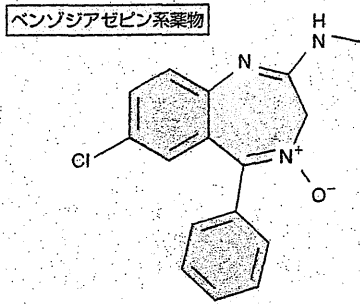


図 23-4 ベンゾジアゼピン系薬物

抗てんかん薬

てんかんは古くから記載されており、しばしば悪霊によるものとされていた。医療機関で疾患として対応できるようになったのは、フェニトイン(アレピアチン[®])が開発されてからである。脳神経細胞の異常興奮によるもので、興奮が脳全体に広がると意識消失を伴う。発作の開始時から大脳皮質全域に起こるものは全般発作と呼び、強直間代性発作や小発作がこれにあたる。脳の一部の発作によってはじまるものは部分発作と呼ぶ。意識消失を伴わないものは単純部分発作、伴うものは複雑部分発作と呼ぶ。側頭葉てんかんや精神運動発作(psychomotor seizure)は複雑部分発作にあたる。

抗てんかん薬は神経の興奮性を低下させる作用を持つ。このために多少の眠気を誘発する。てんかんのタイプにより有効な薬物が異なるため、問診や脳波による診断が重要である。

フェニトイン

フェニトインはフェノバルビタールに構造が似ていることから抗てんかん薬として臨床試験が行われた。フェノバルビタールは眠気が強く、増量により呼吸麻痺などを起こすことがあり使用しにくかった。1950年代にフェニトインが承認されててんかんの治療が広がった。血中濃度の上昇によりアステリキシス(羽ばたき振戦)、ふらつき(小脳失調症)、意識障害が起こるため、血中濃度を測定して用いる。CYP2C9、一部 CYP2C19 で代謝されることからシメチジン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、イソニアジドとの併用では血中濃度が上昇する。また CYP3A4 を誘導して、他薬の血中濃度を低下させる。

バルプロ酸

バルプロ酸(デパケン[®])は併用薬として開発されたが、各種のてんかんに対して効果のスペクトラムが広い。現在は全般発作に対しては第一選択薬として用いられ、国内外で最もよく用いられている抗てんかん薬である。主な副作用は眠気であり安全に使用できる。ただ、催奇性が高いため、妊娠の可能性がある女性では使用を避けるべきである。一般に大奇形は1~1.5%程度みられるが、抗てんかん薬の1剤服用時には3%となる。バルプロ酸では6~9%と他剤に比べて高い。

カルバマゼピン

カルバマゼピン(テグレトール[®])は部分発作では第一選択薬として用いられる。神経痛にも効果があり、三叉神経痛をはじめとして神経痛治療薬としても用いられるが、激しい皮疹を起こすことがある。最初の処方では2週間以内とし、皮疹や肝機能をチェックし、1カ月までは特に注意して開始する。催奇性については400 mg/日以内であれば、非服薬時と差のない調査も示されている。

ゾニサミド

ゾニサミド(エクセگران[®])の作用機序は十分に解明されていないが、Na⁺チャネルやT型Ca²⁺チャネルの抑制作用がある。また、50 mg以下の少量でも抗Parkinson病作用が見出された。

ガバベンチン

ガバベンチン(ガバベン[®])はGABAの作用を増強する。作用、副作用とも温和である。併用で用いる抗てんかん薬として承認されている。神経痛にも有効である(保険適応外)。

トピラマート

トピラマート(トピナ[®])は部分発作に対して併用薬として用いる。腎排泄のため、クレアチニンクリアランス70 mL/分以下の中等度腎障害患者では、投与量を半分とする。

レベチラセタム

レベチラセタム(イーケブラ[®])は部分発作に対して併用薬として用いる。開始時から治療量の1,000 mg/日を用いることが特徴としてあげられている。カルバマゼピンと同様に、投与開始時には特に皮疹に注意して用いる。

ラモトリギン

ラモトリギン(ラミクタール[®])は強直間代性痙攣、部分発作、Lennox-Gastaut(レンノックス-ガストー)症候群における全般発作に対して併用薬として用いる。グルクロン酸抱合を受けるが、バルプロ酸と競合して代謝半減期が2倍に延長する。このため、バルプロ酸との併用では投与量を半分として用いる。

Parkinson 病治療薬

Parkinson 病では黒質のドパミン神経が変性し、線条体のドパミン(図 23-5)が減少する。健常対照の20%以下に減少すると動作緩慢や筋強剛などの症状が出現する。ドパミンの減少を補うドパミン補充療法が基本となる。

レボドパ、MAO 阻害薬、COMT 阻害薬

ドパミン補充法の基本であるが、レボドパはアミノ酸のチロシンが水酸化したもので、アミノ酸と同様の代謝を受ける。吸収もすみやかで血中最高濃度到達時間(Tmax)は45分程度であり、半減期も1時間程度と早い。このために効果の持続が短くウェアリングオフが発現する。

これに対してドパミンの分解を防ぎ効果を高めるものにMAO(モノアミン酸化酵素)阻害薬のセレギリン(エフ

ドパミン

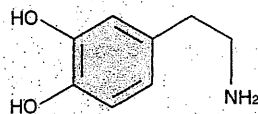


図 23-5 ドパミン

ピー®)が用いられる。またレボドパの代謝を防ぎ脳内へのレボドパ移行を増やすために COMT(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)阻害薬のエンタカボン(コムタン®)が併用される。

なお、レボドパは腸管や肝臓でドパミンに代謝され、脳内へ移行するレボドパは1~3%にすぎない。これに対してレボドパの末梢での代謝を抑制するドパ脱炭酸阻害薬(カルビドパ、ベンゼラジド)の合剤が用いられている。合剤より脳内へ移行するレボドパは10%程度となり、嘔気などの消化器症状を大幅に軽減できる。現在、レボドパ、カルビドパ、エンタカボンの3者の合剤が検討中である。

ドパミンアゴニスト

レボドパは代謝が早く持続の短いことから、ドパミン受容体に対するアゴニストが開発されている。最も早く合成されたドパミンアゴニストはアポモルヒネである。経口投与では吸収されないため開発されなかったが、最近ウェアリングオフ時のレスキュー薬として皮下注射で用いられている(アポカイン®)。最初に臨床開発されたドパミンアゴニストは麦角アルカロイドの構造を基に合成されたプロモクリプチン(パーロデル®)(図 23-6)であった。

麦角アルカロイドはライ麦などの穂に付く麦角菌で、生体内で種々の受容体に対して結合し活性を持つ。水に溶かすとアルカリ性を示すことから麦角アルカロイドと呼ばれる。プロモクリプチンとともにベルゴリド(ベルマックス®)、カベルゴリン(カバサル®)が用いられている。しかし、麦角アルカロイドはセロトニン受容体に対しても作用し、5-HT_{2B}に対する作用から血管内皮の増殖を起こし心臓弁膜症を起こすことがある。このためにドパミンアゴニストの使用ではドパミンの構造をモデルにして合成された非麦角アルカロイドのプラミベクソール(ピ・シフロール®)、ロピニロール(レキップ®)が第一選択薬となっている(図 23-7)。

非麦角アルカロイドは弁膜症を誘発することはないが、眠気を起こし突発性睡眠を誘発することがあるために、自動車の運転には特に注意を要する。この作用はドパミンD₃受容体が関与すると考えられ、うつに対する効果や強迫性行動など精神機能に対する作用がみられやすい。

アマンタジン

アマンタジン(シンメトレル®)はA型インフルエンザに対する予防薬として開発された。インフルエンザの予防に Parkinson 病患者に投与したところ、症状が改善し Parkinson 病治療効果が発見された。アマンタジンには NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体拮抗作用があり、この作用による Parkinson 病を改善する。嘔気がな

プロモクリプチン

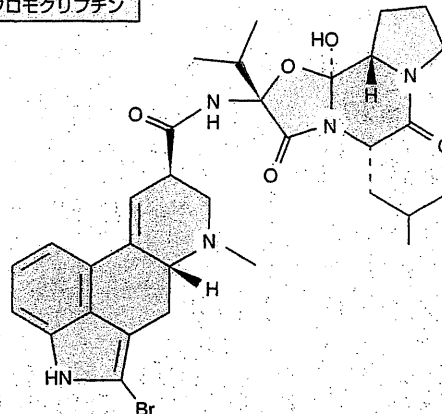


図 23-6 プロモクリプチン

プラミベクソール



ロピニロール

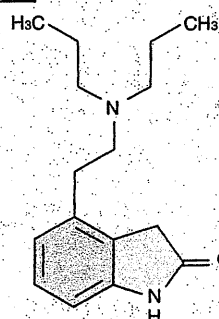


図 23-7 非麦角アルカロイド(プラミベクソール、ロピニロール)

く服用しやすいため治療開始時には特に使いやすい。また、抗 Parkinson 病作用がありながら、ジスキネジア抑制作用を認める。他の治療薬に比べて異なる効果であるが、NMDA 受容体の分布によるものと推測される。

抗コリン薬

Parkinson 病治療薬として最初に開発された治療薬である。歴史的には植物のペラドンナやハシドリコロはヒヨスチン、アトロピン、スコボラミンなどの抗コリン作用物質を含んでおり、Parkinson 病の治療にも用いられていたと考えられる。1945 年頃からトリヘキシフェニジル(アーテン®)、ピペリデン(アキネトン®)など中枢移行のよい抗コリン薬が開発されている。口渇、便秘などの自律神経抑制作用が副作用となるが、頻尿の抑制やよだれの減少など、治療となることもある。ムスカリン性アセチルコリン神経は記憶力に関与し、コリン作用薬は認知症の治療薬として用いられている。抗コリン薬はこの受容体の拮抗薬であ

り、記憶力を低下させやすいことから、高齢者では使用を控えるべきである。

認知症治療薬

ラットの迷路学習がスコポラミンなどのムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬(抗コリン薬)により低下することが報告され、アセチルコリン神経が記憶力に関与することが明らかにされた。その後、Alzheimer(アルツハイマー)病脳ではアセチルコリンを合成するChAT(アセチルコリン合成酵素)活性が低下しており、病理学的にもアセチルコリン神経を大脳皮質に投射するMeynert(マイネルト)基底核の変性が確認された。

アセチルコリンの分解を防ぐアセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬は唾液の分泌を増加させ腸管の蠕動や膀胱筋の収縮を高める自律神経作用薬として、また神経筋接合部のアセチルコリンを増加させて筋力を回復させる重症筋無力症の治療薬として用いられてきたが、中枢神経系へは移行しにくい薬物であった。移行しやすいフィゾスチグミンは痙攣の副作用を起こしやすく用いられなかった。

中枢神経系のAChE阻害薬として最初に開発されたのはドネペジル(アリセプト[®])であった。認知症の記憶力を治療開始から数カ月間改善させることができる。同様の作用薬のガランタミン(レミニール[®])とリバスチグミン(イクセロンパッチ[®])が市販された。リバスチグミンは貼付薬として用いられる。NMDA受容体拮抗薬のメマンチン(ママー[®])も認知症の治療に用いられる。中等度以上の認知症が適応となっている。未変化体として腎排泄されるため、高度の腎障害では投与量を半分量とする。

抗精神病薬

抗精神病薬は統合失調症を適応とする治療薬で、内科系疾患で用いることは多くない。しかし、認知症の興奮や徘徊、Parkinson病治療時における幻覚、妄想、興奮時など、使用により生活の質(QOL)に大きな効果の得られることも少なくない(適応外使用)。

最初の抗精神病薬はクロロプロマジン(コントミン[®])であった。ショックの予防薬として手術時に用いていた薬物であったが、鎮静作用から統合失調症に用いられ効果が発見された。その後の研究でドパミン受容体の拮抗薬であることが明らかにされている。ドパミン受容体拮抗作用により薬物性Parkinson病を起こしやすい。

これに対してセロトニン・ドパミン拮抗薬(serotonin-dopamine antagonist: SDA)が開発された。ドパミンD₂受容体とともにセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用によりパーキンソン病の発現は軽減されている。リスベリドン(リスパダール[®])、オランザピン(ジプレキサ[®])、ペロスピロン(ルーラン[®])、クエチアピン(セロクエル[®])、アリピプラゾール(エビリファイ[®])など、多数の治療薬が開発されている。認知症による物盗られ妄想や激しい徘徊や興奮時には有効である。少量を短期間用いる。長期の投与では薬物性Parkinson病や血糖の上昇などにより生命予後が短くなることが指摘されている。Parkinson病治療時における激しい興奮・幻覚に対しては治療薬の減量が原則であるが、不十分なきには抗精神病薬のスルピリド(ドグマチール[®])の2~3日間の短期投与が有効である。このよう

な場合、脱水予防のため十分な水分補給が必須である。

【野元 正弘】

24 自律神経作用薬

はじめに

自律神経系(autonomic nervous system)は遠心性神経と求心性神経で構成されているが、一般には自律神経というと遠心性神経をさし、求心性神経は内臓知覚神経と呼ばれている。また、自律神経系は交感神経系(sympathetic nervous system)と副交感神経系(parasympathetic nervous system)に分けられる。解剖学的には交感神経系と副交感神経系の両系とも中枢神経系から神経節までの節前神経(preganglionic neuron)と神経節細胞から神経終末までの節後神経(postganglionic neuron)の2つのニューロンから構成されている。

交感神経、副交感神経ともに節前神経終末からはアセチルコリン(ACh)が放出され、神経節細胞を刺激する。節後神経終末からは交感神経系ではノルアドレナリン(NA)、副交感神経系ではAChがそれぞれ放出され効果器への刺激伝達を担っている(図24-1)。神経伝達物質の違いにより交感神経をアドレナリン作動性神経(adrenergic nerve)、副交感神経をコリン作動性神経(cholinergic nerve)と機能的に分類することもできる。

自律神経が作用する効果器はアドレナリン作動性神経とコリン作動性神経に拮抗的に支配されている。アドレナリン作動性神経が興奮すると散瞳、心拍数増加、末梢血管収縮、気管支拡張、消化管運動抑制などの変化がみられる(表24-1)。動物が獲物を捕獲するときや逃走するときなどの状況においての体内変化であると考えれば理解しやすい。一方、コリン作動性神経の興奮は縮瞳、心拍数低下、末梢血管弛緩、気管支収縮、消化管運動亢進をきたす(表24-1)。すなわち、消化活動や睡眠時などにおいては副交感神経系優位な状態となる。

これらの点を理解していれば、自律神経作用薬の薬理作用(主作用、副作用)の理解も容易となる。一般に自律神経作用薬は作用様式によりアドレナリン作用薬(交感神経刺激薬)、抗アドレナリン作用薬(交感神経遮断薬)、コリン作用薬(副交感神経刺激薬)、抗コリン作用薬(副交感神経遮断薬)、神経節刺激薬、神経節遮断薬に分類されており、アドレナリン作用薬と抗コリン作用薬、抗アドレナリン作用薬とコリン作用薬は類似した効果を示す。

自律神経作用薬の受容体選択性の違いにより薬理作用にも違いが生じる。ACh受容体はニコチン受容体とムスカリン受容体に分けられ、神経節にはニコチン受容体が、効果器にはムスカリン受容体(ただし骨格筋細胞にはニコチン受容体)が存在する。またアドレナリン受容体は α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3 のサブタイプに大別される。たとえばACh受容体遮断薬の場合、ニコチン受容体の選択的遮断薬は神経節遮断薬、ムスカリン受容体遮断薬は副交感神経遮断薬として働き、薬理作用も異なる。

第 2 章

倫理原則と指針

笹栗俊之

はじめに

ダーウィンにより早くも指摘されているように^[1]、ヒトの道徳的性質は社会的本能を起源とし、自然淘汰により高められてきた遺伝的特質と考えられる。しかしながら、複雑な現代社会の諸問題を、人の遺伝的特質のみに頼って判断することは難しい。多くの問題が、感性だけでは判断できない二律背反を内包しているからである。医学研究に関する倫理的判断についても、感性はもちろん非常に大切だが、それだけでは判断できないことが多い。そこで倫理の構築が必要になる。

医学研究に関しては、世界中のさまざまな機関が「倫理指針」と呼ばれる倫理的判断の羅針盤を発表してきた。今日の医学研究は、それらに照らして目的と方法の妥当性が検討されることになる。ただ、倫理指針はいわば「規則集」なので、それだけでは想定外の問題に十分対応しきれない可能性がある。アメリカの倫理学者たちは賢明にもそれに気づき、ベルモント・レポートにおいて「倫理原則」という論理的思考の枠組みを作り上げた。

この十数年間、日本では雨後の竹の子のように数多くの倫理指針が誕生したが、肝腎の倫理原則がないため、想定外の問題への対応が難しい。日本でも研究倫理の原則を確立することが求められる。また、発表倫理の発展を促すこと、GCP（臨床試験の実施の基準）をすべての臨床試験に適用すること、乱立した倫理指針を整理することなどが今後の課題である。

1 ニュルンベルク綱領——1940年代：研究倫理の原点

医の倫理の起源として有名なのは、何とんでも「ヒポクラテスの誓い」であ

るう。「ヒポクラテスの誓い」は、紀元前4世紀頃古代ギリシャで記され、医師の職業倫理についてギリシャの神々に宣誓した文章である。患者の生命と健康の保護はもちろん、患者のプライバシー保護にも言及しており、現代のジュネーブ宣言やリスボン宣言に連なる系譜の始まりといえよう。しかしながら、「ヒポクラテスの誓い」は、あくまでも医療者としての医師の倫理を述べるもので、時代から見て当然ながら、研究者としての医師の倫理には言及していない。医師の研究倫理が論じられるようになったのは、医学が科学の一分野として発展し始めた後の19世紀からである。とくに、現代的な意味で医学研究倫理が論じられるようになったのは、ナチス・ドイツの非人道的な人体実験に関与した医師を裁いたニュルンベルク裁判からといえる^[2]。

20世紀に入ると臨床的な医学研究は急激に巨大化し、しばしば大量の被験者を要求するようになった。それとともに、研究者と被験者の個人的なつながりは薄れ、多くの被験者は研究者にとって名も知らぬ患者群となっていった。また、何よりも大きな変化は、被験者個人の直接的な利益にならない研究が増加したことである。以前は人体実験といえども多くは患者の治療に直結した研究であり、実験の成功は被験者個人の幸福に結びついていたが、医学の発展に伴い「最大多数の最大幸福」が求められるようになると、目の前にいる患者の利益より、その背後に控える患者予備群の利益が優先され始めたのである。

このような状況の下で、1939年、第二次世界大戦が勃発した。戦争という極限状態では、人間の尊厳を守り抜くことはきわめて難しく、人権は容易に蹂躪される。また、軍事医学的な研究が、さらに多数の被験者を要求した。医学研究という側面から見ると、第二次世界大戦は、大量かつ容易に被験者を供給する恰好のシステムとして稼働したのである。

ナチス・ドイツでは、優生学や人種衛生学に基づいて「劣等民族」排除政策が採られ、「いずれ始末される」人間として、強制収容所の囚人たちが人道に反する人体実験の犠牲となった。日本では抗日ゲリラやスパイなどとして捕らえられた人々、あるいは戦争捕虜が、生物兵器開発や戦陣医学研究などを目的とする生体実験の犠牲となった。なかでも、関東軍731部隊による人体実験や、九州帝国大学において行われたいわゆる「九大生体解剖事件」は、よく知られている。

一方、戦勝国であった米国でも、原爆開発計画（マンハッタン計画）に伴い、放射性物質の人体への影響を調べるため、プルトニウムを静脈注射したり、大量の放射線を人体に照射したりする実験を、一般市民や兵士などを被験者として

行っていたことが、今では明らかになっている^[3]。広島・長崎への原爆投下を、広義の人体実験ととらえることもできよう。現代の戦争は、医学研究にも多大な影響を及ぼすのである。

戦後、ナチス・ドイツの戦争犯罪を裁いたニュルンベルク国際軍事裁判の中で、戦争裁判でありながら被告のほとんどが医師（被告23名中、20名が医師）というきわめて異例の裁判が米国により開かれ、ナチスの医師らによる非人道的行為が裁かれた。検察団の訴追に対して弁護団は、「大きな善（多数の人々の救済）のためには、小さな悪（多少の人命の犠牲）は許される」という正当化論理の下に被告らを弁護したが、判決は、7名を絞首刑、5名を終身刑、4名を禁固刑に処した。

この裁判の最も大きな歴史的意義は、人体実験に関する最初の国際的な倫理規範となったニュルンベルク綱領（Nuremberg Code）が、1947年の判決に伴って作られたことにある^{[2][4]}。ナチスの残虐な人体実験を裁くに当たって、人体実験そのものを罪悪とすると、医学研究全体を否定することになってしまう。なぜなら、人を対象とする研究は医学の進歩にとって必須だからである。米国の医学者アイビー（生理学・薬理学）とアレクサンダー（精神神経医学）の2人が起草したこの綱領は、医学研究における人体実験の必要性を認めつつ、「容認できる人体実験とは何か」を示した世界初の倫理規範である。判決文の中で、米国の判事団は、医学研究のある段階では人体実験が必要となることを認めつつ、それを道徳的・理性的に行うために守らなければならない全10項目の基本要件を示した。中でも、第1項「被験者の自発的な同意が絶対に必要不可欠である。（以下略）」と第9項「被験者には（中略）実験を中止する自由がなければならない」は、今日でいうインフォームド・コンセントや自己決定権の概念を示しており、とくに注目される。

実は、皮肉なことに、ナチス台頭前のドイツは研究倫理が最も進んだ国であった。ブレスラウ大学教授ナイセルが、梅毒ワクチンの研究で健康な子どもや売春婦を梅毒に感染させた1892年の「ナイセル事件」を契機として、1900年に、プロシア帝国宗教・文部・医学省令「すべての大学病院、集合診療所、病院の施設長への指示」が出され、同意を得ずに診療目的以外の医学的介入を行うことは禁じられた。また、ワイマール共和制時代の1931年、やはり人体実験スキャンダルを機に、先進的な「ドイツ人体実験指針」が作られたが^[5]、残念なことに、ナチズムの台頭により反故と化してしまった。ニュルンベルク綱領はこれらの倫