

【カラー解説】

◎監修・執筆(2面・19面) 渡邊裕司(浜松医科大学臨床薬理学・臨床薬理内科 教授)

日本の医療の50年——薬物治療から振り返る

『今日の治療指針』の歴史とともにこの50年間の日本の内科薬物治療を振り返ってみたい。創刊当初は、赤痢や腸チフス、日本脳炎の集団発生など感染症に関する疾患項目が多く認められる時代だった。しかし、抗生物質の進歩により感染症による死亡率は減少し、多くの結核研究所はがん研究所に衣替えし、時代の関心はがんへと大きくシフトしていった。

しかし今われわれは、エイズや狂牛病の発生、SARSや出現が予測される新型インフルエンザなど、新たな感染症の脅威にさらされている。ワトソンとクリックによりDNAの二重鎖構造が解き明かされたのが1953年であり、分子生物学の進歩は今日のゲノム医学へと続いている。医薬品の候補の多くは、カビや酵母、動植物や鉱物資源など天然資源に求められ、「よく効く薬は、副作用が強い」とも考えられてきた。しかし、理想の薬とは当然のことだが、「副作用が少なくよく効く薬」である。近年の分子生物学の飛躍的な発展とゲノム医学の進歩は、この理想を現実化する可能性を予測させる。

医療の姿勢も大きく変化している。BMJ(British Medical Journal)が行った医学の分野で特筆すべき15のマイルストーンについてのアンケートでは、抗生物質やワクチンの開発、分子生物学の進歩と並び、エビデンスに基づく医療(EBM)が高く評価された。個人の経験に依存しがちだった臨床判断の根拠を、科学的エビデンスに求める医療の姿勢は、治療選択の場への患者の参加を容易にした。EBMには、目の前の患者の合併症や背景などを考慮した個別化治療の実践とともに、その基盤となるエビデンスをたゆまず創り出していく臨床研究の実践が欠かせない。

次項では、高血圧、感染症、白血病をテーマとして、この50年間の内科薬物治療の歩みを振り返ってみたい。

高血圧治療の50年

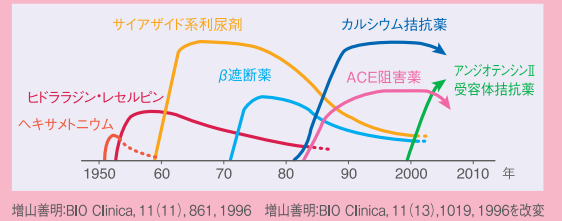
高血圧に対する取り組みの始まりを、1896年Rocciの考案した水銀圧力計による触診法での収縮期血圧測定とするか、あるいは、1905年、日露戦争従軍中のロシア軍医Korotkovによる収縮期血圧と拡張期血圧の2つの血圧値の発見とするかはともかく、20世紀前半の50年間、われわれは有効で安全性の高い高血圧治療薬を持たなかった。第32代米大統領であったフランクリン・ルーズベルト(1882—1945)でさえも、高血圧を指摘され、晩年には心不全を合併しジギタリスを内服していたが、血圧をコントロールすることはできず、1945年脳出血で死亡している。

現在では、ほとんど降圧薬として使用されなくなった自律神経節遮断薬のヘキサメトニウムの登場は1952年であり、続いて末梢性交感神経抑制薬レセルピンや末梢血管拡張薬ヒドララジンが出現し、ようやく人類は高血圧に対する治療薬を手にした。

その後、副作用の多い水銀利尿薬に代わり安全性の高い利尿薬であるサイアザイド系利尿薬クロロチアジドが1957年に登場し、1960年代に入るとβ遮断薬やα1遮断薬が加わり高血圧の治療は急速な進歩を遂げた。1970年代から80年代前半はカルシウム拮抗薬が、当初の抗狭心症薬から降圧薬としての位置づけを獲得した時代であり、その後も、短期作用型から長期作用型製剤へ、またL型のみならずT型やN型カルシウムチャンネル拮抗薬へと進化を続けている。

1980年代に入ると、レニン・アンジオテンシン(RA)系の長年の研究成果が結実し、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が誕生した。80—90年代に実施された大規模臨床試験において、ACE阻害薬は、それまでの高血圧治療薬に求められた降圧作用を超えた臓器保護作用を示し、多くの臓器におけるRA系シグナルの重要性を認識させる画期的な治療薬となった。その後、RA系に関わる新たな降圧薬としてアンジオテンシンII受容体拮抗薬、選択的アルドステロン拮抗薬が登場し、レニン阻害薬やアルドステロン合成酵素阻害薬などの開発も進んでいる。高血圧に対し、多くの治療選択肢を有することとなった現在、患者の背景や併用薬を考慮した質の高い個別化治療が求められている。

降圧薬の進歩と変遷



感染症治療の50年

『今日の治療指針』が初めて出版された1959年、赤痢の大流行に対して当時の厚生省はその防疫対策を全国に指示している。小児まひの流行が社会問題となり、ポリオ予防接種が一般化したのもこの頃である。ペニシリンに代表される抗生物質の登場、補液療法の進歩、衛生観念の向上や社会環境の整備などにより、多くの感染症が克服可能と考えられるようになった時代でもあった。

しかし、現実にはこの50年間の感染症との闘いで、人類が完全に勝利した感染症は天然痘ただひとつに過ぎない。世界で年間1700

万人がいまも感染症で死亡しており、依然として人類の大きな死亡要因となっている。結核に関していえば、わが国は1950年頃から70年代半ばまで世界でも類をみない速さで結核を減少させてきた。しかしその後、減少傾向は鈍化し、人口の高齢化に伴う既感染者の発症増加とも関連して97年に逆転増加現象となり、99年に「結核緊急事態宣言」が出された。現在は減少傾向となっているものの、世界的に見て、日本は依然として結核のまん延国である。都市部人口や外国籍患者への対策が求められる。

抗生物質の進歩は、感染症に対する大きな武器となってきたが、一方、抗生物質の多用は、薬剤耐性菌を生み、医療の場で現実的な脅威となっている。エイズに対しては、ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬が開発され、HIV複製の抑制を目的とする高活性抗レトロウイルス療法(HAART)により、エイズ出現当初の1980年代に比べ予後は著しく改善した。しかし、約50年前のSMONやサリドマイド禍の教訓を生かせずに、HCV感染患者と同様、多数のエイズ患者を、非加熱血液製剤という医薬品を介して発生させてしまった事実は重く、悲しい。エイズの急速な世界中への感染拡大が示すように、文明の発達はモノや人の移動を容易にしたばかりでなく、感染症の拡散も容易にした。2003年のSARSの流行で得た教訓を、強毒型鳥インフルエンザを含む新興・再興感染症との闘いに、われわれはどのように活かすことができるだろうか。感染症のグローバル化に対して、ワクチンを含む医薬品の開発とともに、国際間の情報共有化、協力体制の構築などが必須であり、国や文化の違いを超え、人類共通の敵に対峙する姿勢が求められている。

最近の諸外国と日本の結核罹患率(人口10万人対の新登録患者数)

国名	罹患率	年次	国名	罹患率	年次
カナダ	4.6	2005	オランダ	6.9	2005
米 国	4.7	2005	デンマーク	7.3	2005
オーストラリア	5.1	2005	フランス	8.1	2005
スウェーデン	6	2005	英 国	13.7	2005
イタリア	6.6	2005	日 本	20.6	2006
ドイツ	6.7	2005			

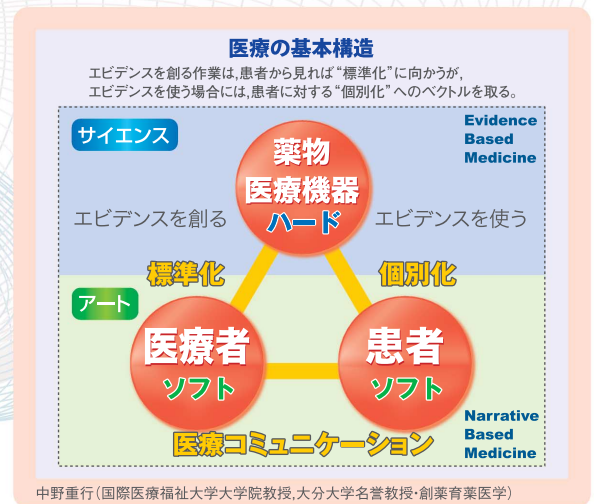
厚生労働省:平成18年度結核発生動向調査より

白血病治療の50年

1950年代、白血病は不治の病だった。抗白血病薬発見以前の急性白血病の50%生存率は4—6週、80年代の初頭でも6か月前後にとどまっていた。しかし、最近の驚異的な治療の進歩は、白血病を治癒可能な疾患へと確実に変化させている。白血病治療の歴史を大きく転換した代表例として、急性前骨髄球性白血病に対する全トランスレチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法が挙げられる。急性前骨髄球性白血病は、急激な経過をたどる難治性の白血病であったが、がん化の責任遺伝子であるPML/RARαに対して作用するレチノイン酸の導入により、完全寛解、および長期生存が可能となり、急性白血病の中では予後良好な部類に属するようになった。

また、再発例や難治例に対しては、三酸化ヒ素(亜ヒ酸)が有効であり、わが国で実施された再発後の難治性の急性前骨髄球性白血病を対象とした臨床試験では、約8割の患者が完全寛解に入り、このうち半数以上はPCR陰性で分子生物学的寛解が得られている。

白血病に対しては従来、ビンクリスチンやアントラサイクリン系抗生物質などの組み合わせによる強力な治療により白血病細胞の絶滅(Total Cell Kill)をはかることが、治癒率の向上につながってきた。



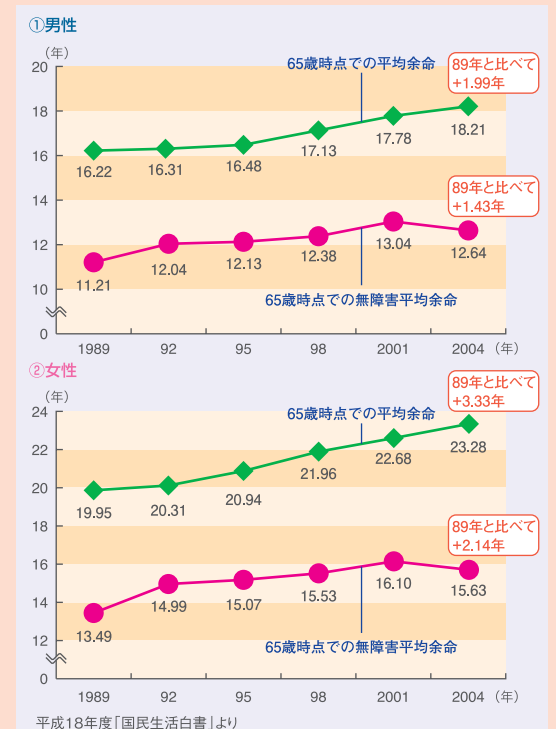
しかし、レチノイン酸がさがけとなったがん責任遺伝子あるいは産物に対する分子標的療法の有効性は、従来の強力な化学療法からの脱皮を促すものであった。

事実、その後登場したBCR/ABL選択的チロシンキナーゼ阻害薬メシル酸イマチニブは、フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病や慢性骨髄性白血病に対してきわめて有効である。慢性骨髄性白血病の根治療法は同種造血幹細胞移植療法であるが、その適応とならず慢性期の状態を維持するしかなかった高齢者を対象にしても、イマチニブは高い効果を示し、副作用も少ない。白血病で示されたこれらの成績は、他の多くのがん薬物治療にも大きなインパクトを与えている。

現在行われている白血病に対する主な抗がん剤治療

急性骨髄性白血病	塩酸イダルビシン, シタラビンなどの併用療法, 塩酸トキサントロン, ゲムツズマブ, オゾガマイシン
急性リンパ性白血病	ビンクリスチン, L-アスパラギナーゼ, アントラサイクリン, シクロホスファミド, ステロイドなどの併用療法
急性前骨髄球性白血病	トレチノイン, 三酸化ヒ素(亜ヒ酸), タキサロテン
慢性骨髄性白血病	イマチニブ, インターフェロンなど
慢性リンパ性白血病	フルダラビン, リツキシマブ, FCR療法など
成人T細胞白血病	多剤併用療法 (CHOP療法, LSG15療法, CHOP-V-MMV療法など)

【参考資料】65歳時点での平均余命と無障害平均余命の推移



『今日の治療指針』が創刊された1959年、わが国の0歳時の平均余命は男子65.21歳、女子69.88歳であった。この50年で日本人の生活水準は著しく向上した。59年1月に施行された新国民健康保険法により実現した国民皆保険制度に支えられ、わが国の医療技術はめざましい発展を遂げ、またさまざまな公衆衛生施策により感染症死亡者も著しく減少、2006年には平均余命が男子79.00歳、女子85.81歳でいずれも世界第1位となっている(数値はいずれも厚生省「簡易生命表」より)。

06年には介護保険において新予防給付の算定が始まり、また本年からはメタボリックシンドローム対策として特定健診・特定保健指導が開始されることになっている。今後、がん対策、予防医学、自殺を含めた精神疾患対策などにより、こころとからだがかともに自立して生活できる期間、「健康寿命」の伸張が望まれている。

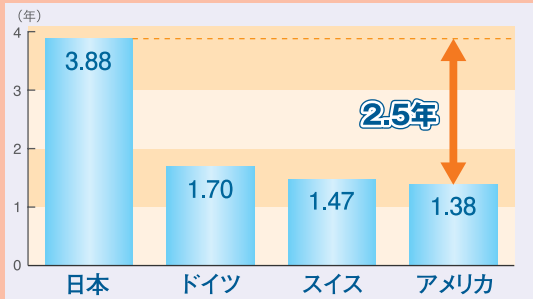
21世紀は「生命科学の世紀」 必要な患者に、必要な薬を届ける時代へ——薬物治療の未来

21世紀は「生命科学の世紀」といわれる。生命科学分野の発展が、国民の健康寿命の伸展を支えていく。ヒトゲノムの解読を終え、ファーマゲノミクスなどポストゲノム研究が進んでいる。分子標的薬、RNA干渉薬などは特にがん治療分野において今後の発展が期待されている。

一方、わが国には現在、ドラッグ・ラグ問題やワクチン施策の遅れの問題が存在している。また医薬品産業に目を転じると、世界的に激化する創薬市場における競争力の弱さ、また高コストを背景に国際共同治験の流れへの乗り遅れなどが指摘されている。医薬品産業の発展は国民の保健医療水準を向上させるものであり、国を挙げての早急な取り組みが求められている。必要な患者に、必要な薬を届ける時代に向かって——。本項では、薬物治療の未来について考えてみたい。

新薬承認の遅れの比較(2004年)

※世界で初めて承認されてから、各国で承認されるまでの遅れの平均期間



日本製薬工業協会医薬品産業政策研究所リサーチ・ペーパー・シリーズNo.31を改変

国内で治験準備中または実施中の医薬品(2007年10月24日現在)

患者の要望に応えるため、ドラッグ・ラグの解消に向け、以下の治験が進められている。

医薬品名	対象疾病
アレムツスマブ	B細胞性慢性リンパ性白血病
ダサチニブ	成人慢性骨髄性白血病, 成人急性リンパ性白血病
スニチニブ	消化管間質腫瘍(イマチニブ耐性), 進行性腎細胞癌
デフェリンロックス	輸血による慢性鉄過剰
ボサコナゾール	侵襲性真菌感染症
レナリドマイド	骨髄異形成症候群による貧血
ニチシノン(NTBC)	遺伝性高チロシン血症1型
フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症
ガルスルファーゼ	VI型ムコ多糖症
サリドマイド	多発性骨髄腫(既治療で効果不十分な場合)
タルク <準備中>	悪性胸水
デシタピン <準備中>	骨髄異形成症候群
コニバタン <準備中>	低ナトリウム血症
オクスカルバゼピン <準備中>	てんかん部分発作
クロファラビン <準備中>	小児急性リンパ性白血病

厚生労働省:未承認薬使用問題検討会議記録より

エビデンスを形成し、新たな医療を創出する時代へ

『今日の治療指針』の創刊に前後して、森永ヒ素ミルク中毒事件や睡眠薬サリドマイドによる催奇形性が大きな社会問題となった。現在でも多くの被害者が生存し、問題は解決したわけではない。

しかし、原因となった亜ヒ酸は急性前骨髄球性白血病に対して、サリドマイドは多発性骨髄腫などの治療薬として現在注目を集めている。ヒ素は古代から薬としても使用されており、中国においても、古くからいくつかのヒ素を含む漢方薬が白血病治療薬として用いられてきた。急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸の成績が、1991年に中国から最初に報告され、その後、それを確認する驚異的な成績は、中国ばかりでなく米国や日本からも報告されている。亜ヒ酸の急性前骨髄球性白血病に対する作用として、高濃度ではミトコンドリアの膜透過性を阻害してアポトーシスを誘導し、低濃度ではPML-RARαを分解し、腫瘍細胞を部分的に分化させるという二相性の機序が考えられている。

これらの知見に基づき、2004年、国は再発または難治性の急性前骨髄球性白血病治療薬として三酸化ヒ素(亜ヒ酸)を承認した。

サリドマイドは強い催奇形性により全世界で数千人以上の被害者を出し、日本でも300人以上の被害者を生んでいる。サリドマイドは腫瘍壊死因子α(TNF-α)を阻害し、また血管新生阻害作用を有し

ており、これらの作用が胎児において血管の成長を妨げ奇形を生じることとなった。一方、がん組織に対してはその増殖を抑制する方向に作用する。米国FDAでは、ハンセン病治療薬として再認可され、多発性骨髄腫に対しての効果も注目されている。自家移植の適応のない高齢者の多発性骨髄腫の初期治療として、メルファランとプレドニゾン併用(MP)群と、メルファランとサリドマイド(MT)併用群の無作為比較試験ではMT群の2年生存率が有意にMP群より優っていた。現在は、サリドマイドの誘導体で、催奇形性や末梢神経毒性が少ないレナリドマイドで有効な成績が報告されており、米国では初回治療で使用されるようになってきた。

既存の薬でも、これまでとは違った目的で使用することで大きな効果が確認されることもある。勃起不全治療薬として登場したホスホジエステラーゼ5型阻害薬のシルデナフィルが、肺高血圧症のきわめて有効な治療薬として注目されているのがよい例だ。新たな治療法を開拓したり、これまで見過ごされた薬の優れた特長を引き出すためには臨床試験が欠かせない。一方、医薬品の有効性に個人差とともに人種差が存在する可能性があることは、抗がん薬ゲフィチニブがよく示す通りだ。日本人を対象とした臨床試験からエビデンスを形成し、新たな医療を創出する時代が来るだろう。

遺伝子情報を活用した個別化治療の時代へ

臨床の場で、医薬品の有効性や副作用の出現に個人差があることをしばしば経験するが、その要因として薬物代謝や薬物の作用点に関わる遺伝子の相違が深く関ることが明らかになってきた。ワルファリンを例にあげると、その薬物代謝酵素であるチトクロムP450(CYP)2C9の遺伝子変異と、作用点であるvitamin K epoxide reductase complex 1(VKORC1) 遺伝子変異の両者が最終的な抗凝固作用に影響を及ぼす。ワルファリンの場合には、目的とする抗凝固作用をPT-INRあるいはトロンボテストによりモニターすることが可能であったからこそ、一定の薬物効果を得るためには個体間で投与量に大きな差があることが認識できた。

しかし、ワルファリンと違って効果を測る客観的指標を持たない場合には、同じ用量の薬を患者に投与する場合が多く、効果に大きな差が生じるのは当然かもしれない。このような薬物代謝関連遺伝子多型と薬物効果や副作用との密接な関係は、グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase:UGT)をコードする遺伝子のひとつであるUGT1A1と抗がん剤の塩酸イリノテカン、N-acetyltransferase(NAT-2)と抗結核薬イソニアジド、Thiopurine

S-methyltransferase(TPMT)と抗がん剤の6-MPなどで明らかにされている。

また、遺伝子を解析することで薬効を期待できる患者が特定できる可能性も出てきた。ゲフィチニブは上皮増殖因子レセプター(epidermal growth factor receptor:EGFR)のチロシンキナーゼの働きを阻害し、非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬として世界に先駆けて日本で承認されたが、この数年の研究により、EGFRの遺伝子変異を有する肺癌患者で有効性が高いことが示されている。同様に、HER-2陽性の乳がん患者にはハーセプチンが有効であることも広く知られている。

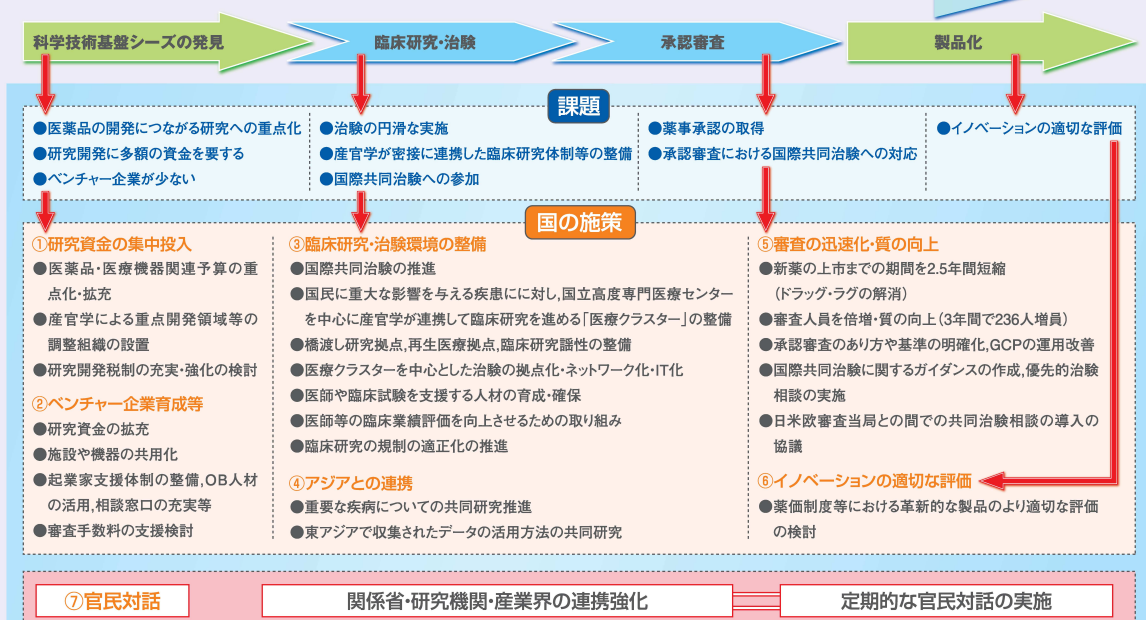
今後、遺伝子型(ゲノタイプ)と表現型(フェノタイプ)である薬効をつなぐ知見がさらに蓄積し、薬物代謝や薬物作用に関わる遺伝子情報を活用することで、薬を必要とする患者を特定し、本当に必要な薬を届けることが可能な時代になるだろう。副作用を未然に回避し、薬物の有効性が最大限発揮されるような、質の高い個別化治療の実現が期待される。

イノベーション主導型の新薬開発を促進するための産業政策

世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供

医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に

日本先行開発・日本参加の世界同時開発をめざした政策



厚生労働省:新医薬品産業ビジョンより

【参考資料】創薬産業の未来

産官学連携のもと、創薬に関わるイノベーションや臨床研究を支え、国際競争力を高めるための取り組みが開始されている。行政レベルでは2007年、厚生省、文科省、経産省の三省合同による政策パッケージ「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」が発表され、創薬研究から上市に至る過程を支援するとしている。

具体的には、「日本先行の開発」や「国際共同治験」が革新的医薬品・医療機器開発の原則となるよう、治験・承認の迅速化や3000人を目標としたCRCの新たな養成、大学発などのベンチャー育成、医療クラスターの整備、再生医療推進の拠点整備、そして人種差の少ないアジア諸国と連携した共同治験などを5年以内に行っていく、としている。

予算は①臨床・実用化研究、②がん・精神神経疾患・難病等の重大疾病領域、希少疾病領域、③新たな技術(バイオマーカー、テーラーメイド医療、再生医療、マイクロドーズ等)に重点的に充てるとしている。

また治験に関しては、現行のガイドラインに対し「臨床研究の質を公的に確認する仕組みがない」「被験者保護に欠ける」などの指摘があることを踏まえ、倫理的な見直しを進めるとしている。

時代とともに、疾病構造は変化していく。今後、日本の医薬品・医療機器産業が世界最高水準に達することで、国民保健に大きく寄与する。またわが国で難病や希少疾病のための新薬が開発されれば国際的にも貢献できるであろう。