

プログラム

司会：事務局 中島 克佳

挨拶：日本薬理学会・市民公開講座 実行委員長 鈴木 洋史

講演会テーマ

『くすりの上手なのみ方・使い方』

1. 「糖尿病治療における薬物の位置づけ」

横浜市立大学大学院医学研究科教授／

横浜市立大学附属病院内分泌・糖尿病内科科長

寺内 康夫 先生

2. 「高血圧と言われたら—高血圧の合併症を防ぐために—」

東京大学大学院医学系研究科助教授／

東京大学医学部附属病院循環器内科科長

平田 恭信 先生

3. 「薬と人の相性：個別化薬物治療に向けて」

東京大学大学院薬学系研究科教授

杉山 雄一 先生

『糖尿病治療における薬物の位置づけ』

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学
教授 寺内 康夫

「講演抄録」

糖尿病患者は予備軍も含めると約 1620 万人と 50 年前の 30 倍以上に増加しています。糖尿病（正確には、日本人の糖尿病の 95%以上を占める 2 型糖尿病）は高血圧、高脂血症などとともに生活習慣病と位置づけられています。生活習慣病とは食習慣・運動習慣・喫煙・飲酒などの生活習慣がその発症・進展に関与する病気のことを言いますが、生活習慣だけで病気になるわけではありません。病気になりやすい体質の人に生活習慣上の問題が加わって発症するのが生活習慣病なのです。具体的に糖尿病を例に考えてみましょう。日本人はもともとインスリン分泌能が遺伝的に低い民族でした。しかし、50 年前は現在ほど糖尿病患者が多くありませんでした。この 50 年間で食事の総摂取カロリーは増えていませんが、高脂肪食などの欧米型生活習慣が導入され、脂肪の摂取量が約 4 倍に増えたことに、交通機関の発達に伴う運動不足の進行が加わって肥満が助長されたため、インスリンが効率的に効きにくくなった（これをインスリン抵抗性と呼びます）ことが、日本における糖尿病患者の著増の背景にあると考えられています（図 1）。ここにもう一つ問題があります。肥満はインスリン抵抗性の悪化を介して、高血圧や高脂血症をも惹起するのです。肥満の方が高血糖に加えて、血圧や脂質（コレステロール値や中性脂肪値）にも問題がある場合を多く見かけますが、このような病態はメタボリックシンドロームと呼ばれて、心血管病（虚血性心疾患・脳血管障害）の危険因子となることがわかってきました（図 2）。肥満（特におなか周りが太い内臓肥満）の方で、血糖値、

血圧、HDL コレステロール値、中性脂肪値が軽度でも異常のあなた、要注意です。本市民公開講座ではまず肥満とインスリン抵抗性といった日本人の糖尿病の基本的な病態を、分子レベルでの最新の研究成果も交えて簡単に説明します。

肥満は脂肪細胞が中性脂肪をいっぱい溜め込んで肥大化した状態で、そうした肥大脂肪細胞からはインスリン抵抗性を惹起する物質がいっぱい出ています(図 3)。一方、正常の脂肪細胞からはインスリンの効きをよくして、動脈硬化を抑制する働きのあるアディポネクチンと呼ばれる物質が分泌され、糖尿病やメタボリックシンドロームの発症に深く関わっていることがわかってきました。こうした脂肪細胞由来の生理活性物質の特徴についても説明します。

糖尿病をなぜ治療しないといけないのでしょうか。それはこの病気が多くの合併症を引き起こし、患者の QOL を低下させるからです。糖尿病の慢性合併症には細小血管症(神経障害・網膜症・腎症)と大血管症(虚血性心疾患・脳血管障害・大動脈硬化症)があります。また、糖尿病に伴い、歯周病や感染症にもかかりやすくなります。細小血管症の進展抑制には何とんでも血糖コントロールが重要です。では、何を指標に血糖コントロールをしたらいいのでしょうか。現在、3つの指標が掲げられています。HbA1c、空腹時血糖値、そして食後2時間血糖値です(図 4)。今から10年ほど前まではあまり食後の血糖値に目が向けられていませんでしたが、食後血糖が心血管病の危険因子となることがわかり、現在では空腹時のみならず24時間の血糖正常化を達成する治療が求められるようになりました。

2型糖尿病の血糖コントロールに関しては食事療法・運動療法による生活習慣の改善が第一であり、それでも不十分な場合に薬物療法(経口血糖降下薬やインスリン治療)を考慮します。近年、これら薬物の種類が増加してきており、5系統の経口血糖降下薬と5系統のインスリン製剤があります。経口血糖降下

薬にはインスリン分泌を促進するスルフォニル尿素薬、速効性インスリン分泌促進薬、インスリン抵抗性を改善するビグアナイド薬とチアゾリジン薬、食後高血糖を改善する α -グルコシダーゼ阻害薬があり、糖尿病の病態に応じた使い分けを行います（図5）。また、インスリン製剤は「効き目のあらわれる時間」、「効き目のピーク」、「効き目の持続時間」から超速効型、速効型、中間型、持効型、混合型に分類されています（図6）。本講座では糖尿病治療におけるこれらの薬物の位置づけ・使い分けについてわかりやすく解説したいと思います。

大血管症の進展抑制には血糖コントロールに加えて、血圧・脂質・体重などの管理（トータルマネージメント）が重要であることがわかってきました。一般の方と比較して、糖尿病という動脈硬化の危険因子を既に有しているため、血圧や脂質の目標値も低く設定する必要があり、そのために薬物治療が必要となる場合があります。血圧 130/80 mmHg 未満、LDL コレステロール値 120 mg/dl 未満、HDL コレステロール値 40 mg/dl 以上、中性脂肪値 150 mg/dl 未満を目指した糖尿病トータルマネージメントについて最後に言及したいと思います。

糖尿病の治療ではいくら血糖コントロールが良くても、細小血管症や大血管症が進行し、患者の QOL が損なわれては意味がないでしょう。今日、糖尿病の慢性合併症の進展阻止により、糖尿病の長期予後を改善する治療が求められており、そのために糖尿病治療薬を有効的に活用していただきたいと思います。

図1 日本人2型糖尿病発症の成因・病態

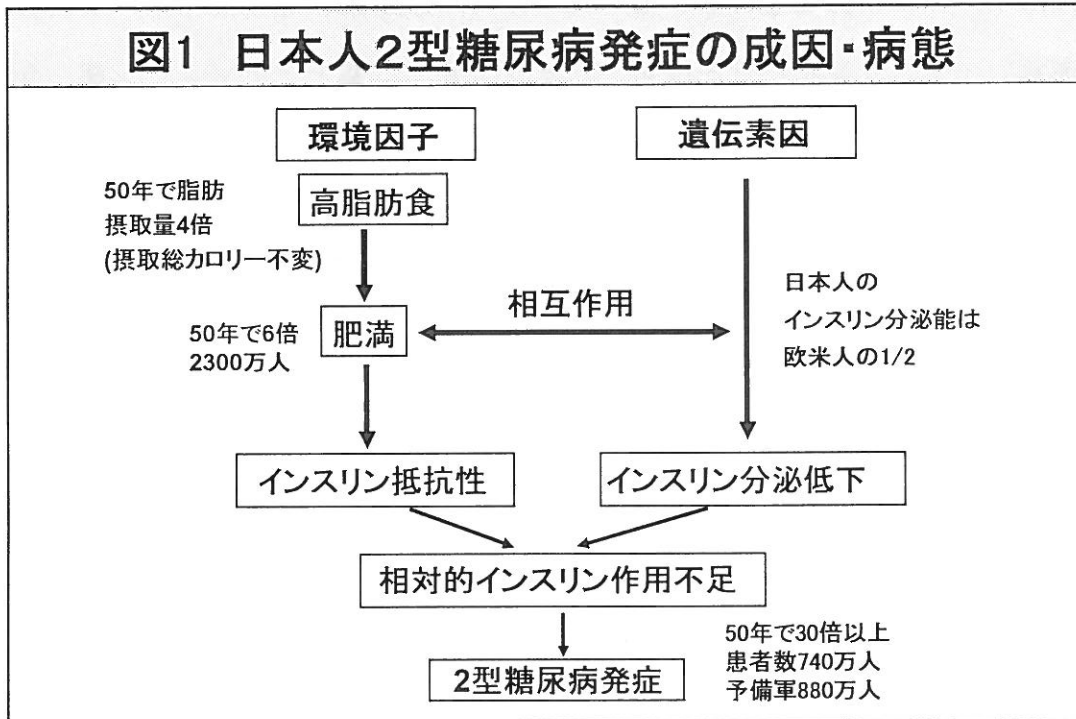


図2 我が国のメタボリックシンドローム診断基準

(平成17年4月策定)

(1) 腹腔内脂肪蓄積
ウエスト周囲径
男性 ≥ 85 cm
女性 ≥ 90 cm
(内臓脂肪面積 ≥ 100 cm²に相当)

(2) 中性脂肪 ≥ 150 mg/dL
かつ/または
HDLコレステロール < 40 mg/dL

(3) 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg
かつ/または
拡張期血圧 ≥ 85 mmHg

(4) 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

(1)に加えて(2)~(4)のうち2項目以上

図3 糖尿病の発症における脂肪細胞の役割

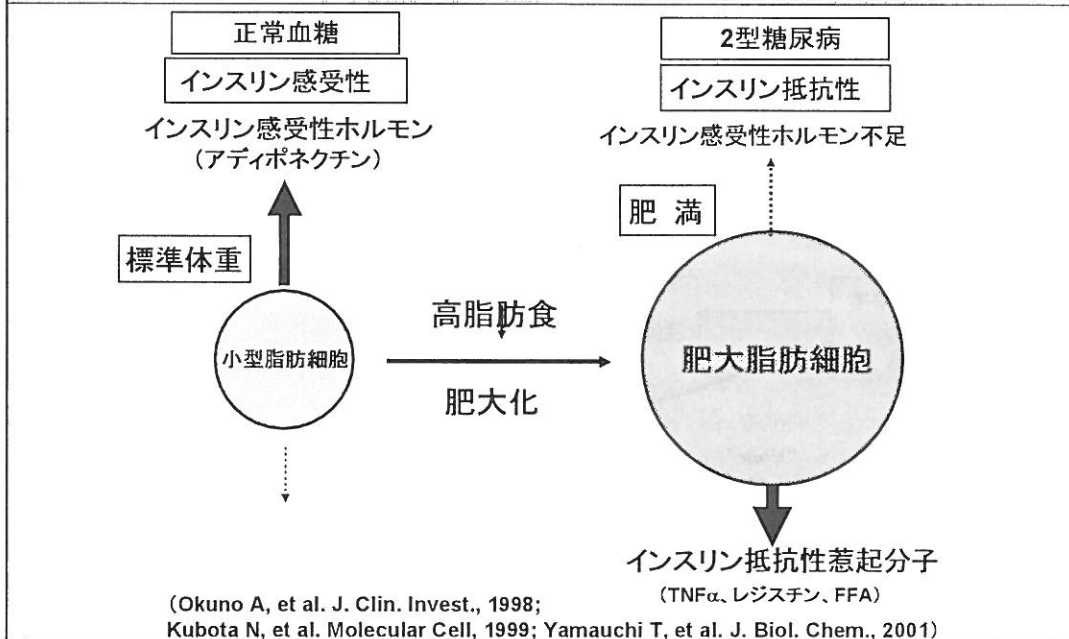


図4 血糖コントロールの評価

コントロール の評価	優 excellent	良 good	可 Fair		不可 poor
			不十分	不良	
HbA1c値(%)	5.8未満	5.8以上6.5未満	6.5以上 7.0未満	7.0以上 8.0未満	8.0以上
空腹時血糖値 (mg/dl)	110未満	110以上130未満	130以上160未満	160以上	
食後2時間血糖値 (mg/dl)	140未満	140以上180未満	180以上220未満	220以上	

(糖尿病治療ガイド 2006-2007)

図5 2型糖尿病の治療計画

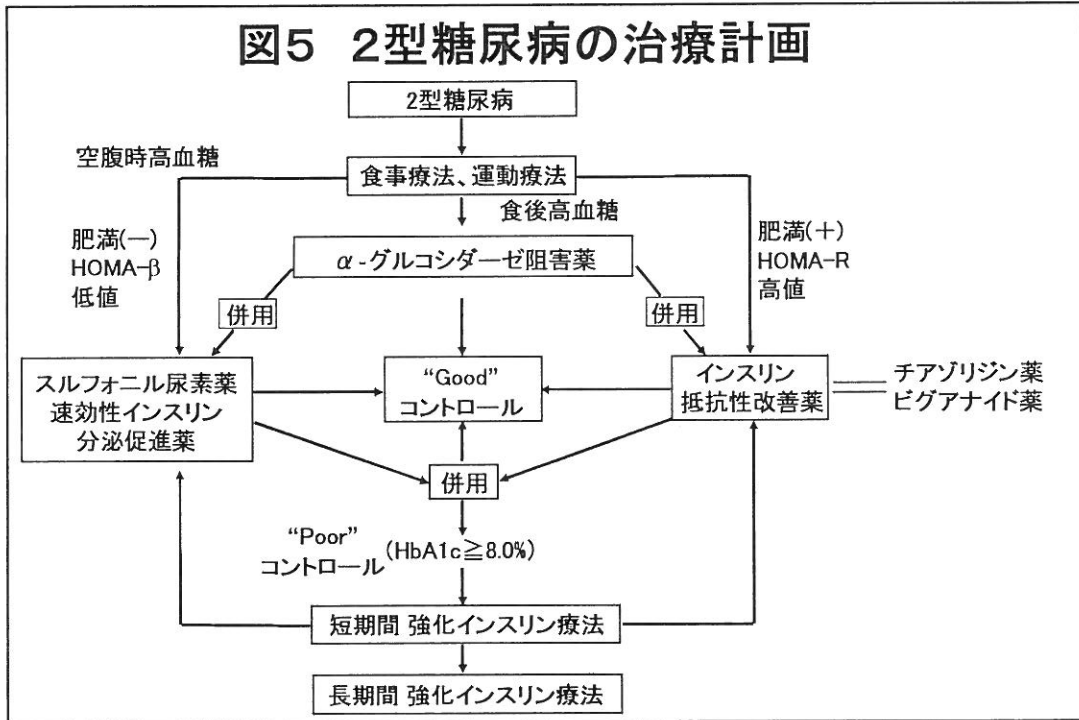
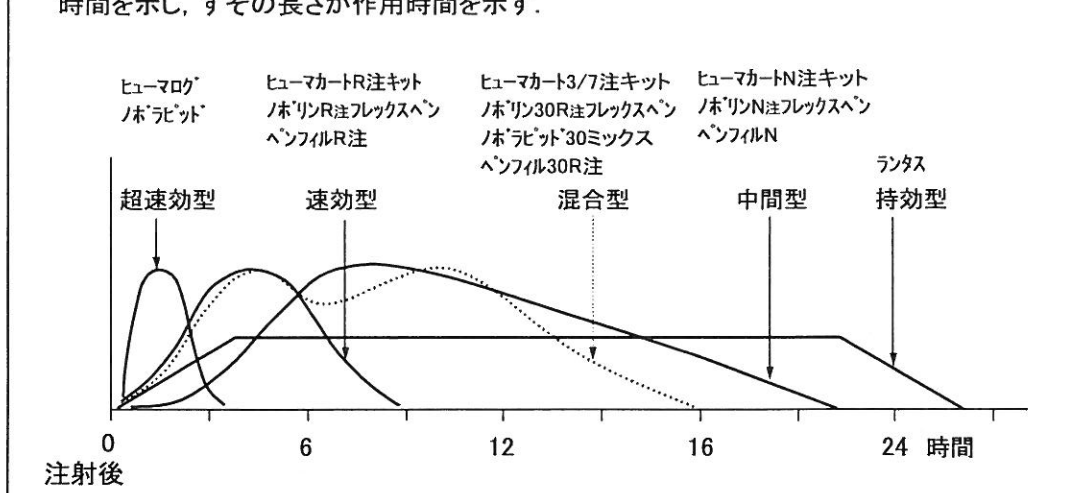


図6 インスリン製剤の特徴

インスリン製剤には、「効き目のあらわれる時間」「効き目のピーク」「効き目の持続時間」の点からつぎのような種類がある。それぞれの山のピークは効果が最大にあらわれる時間を示し、すその長さが作用時間を示す。



『高血圧と言われたら ―合併症をおこさないために―』

東京大学大学院医学系研究科助教授・循環器内科科長

平田 恭信

この公開講座では高血圧に関して以下のような疑問点に答えながらなるべく幅広くお話ししたいと思います。

1. 高血圧とは？

血圧は動脈の壁を内側から外側へ押しつける力のことです。沢山の血液を体のすみずみまで素早く送るために必要な圧力です。したがって低すぎてもいけません、高すぎても血管や心臓に負担がかかります。このことを水圧に例えてわかりやすく話したいと思います。

血圧には上の血圧と下の血圧があります。例えば 130/80mmHg と言いますが、130mmHg の方は最高血圧あるいは収縮期血圧、80mmHg の方は最低血圧あるいは拡張期血圧というのが正式な呼び名です。

収縮期血圧は、心臓が収縮して血液を送り出すときの圧力で最も高い値を示します。一方、拡張期血圧は心臓が次の収縮に備えて心臓に血液をためる時の圧力で最も低い値です。

血圧が高いということは心臓が通常より多くの血液を送り出しているか、血管が血液の通りにくい状態になっているかのいずれかです。後者としては血管が弾力をなくしたり、血管の内腔が狭くなったりすると、血圧は高くなります。

2. 血圧がどのくらい高くなると高血圧と言うのでしょうか？

その基準は国によっても違い、時代によっても少しずつ変化しています。

世界で採用されている国際的基準値として、WHO（世界保健機構）やISH（国際高血圧学会）が、人種や生活環境などさまざまな面を検討して作られています。また、米国高血圧合同委員会（JNC）のガイドラインも国際的な指標として普及しています。

日本にも「日本高血圧学会」が定めた「高血圧治療ガイドライン」があり、4年に1度見直されており、最新のものが2004年秋（JSH2004）に

発表されました。

このガイドラインによると、血圧の正常値は「収縮血圧が130mmHg、拡張期血圧が85mmHg未満」としてありますが、120/80mmHg以下が理想的と考えられています。

3. 高血圧の原因は何でしょうか？

この定義に従うと日本には約3500万人の高血圧者がいることとなります。そのうちの90%以上は血圧が高いだけで他には異常が認められない本態性高血圧の患者が占めます。本症には遺伝が関与すると考えられていますが、どの遺伝子が関連しているのかはわかっていません。一方、残りの10%程度は何らかの原因があって二次的に血圧が高くなるという二次性高血圧の患者が占めます。原因としては腎疾患や副腎腫瘍などがあります。

4. どのような検査を受けたらよいのでしょうか？

血圧が高いと疑われたら検査を受けましょう。目的は2つあります。一つは高血圧の原因が何かを調べる検査です。つまり本態性高血圧か二次性高血圧かを見分けることです。これには血液検査やCT検査などがあります。もう一つは高血圧の合併症がすでに生じているかどうかの検査です。高い血圧によって血管が傷むことを考えると、高血圧の合併症は体中のどこに起こっても不思議ではありませんが、血管が密に分布しているところに多く発生します。その意味で心臓、腎臓、脳を調べます。これらに異常がなければ他の臓器にもまだ高血圧の影響は及んでないと考えて良いでしょう。もしすでに心肥大などの合併症が生じていたら、それを考慮に入れた治療が必要です。

5. 高血圧はなぜ治療せねばならないのでしょうか？

高血圧の症状は軽いことが一般です。したがってご自分の気分で血圧が高いかどうかはわからないのが普通です。しかし苦しくないからといって治療が必要でないことにはなりません。高血圧の合併症の代表的なものとして心臓では心肥大、心不全、不整脈、狭心症、心筋梗塞、脳では脳梗塞、脳出血あるいは腎臓では腎硬化症による腎不全などがあります。これらの一部はある日突然発症し、生命はとりとめても元通りの体に戻すのは難しい病態が含まれます。心筋梗塞にしても脳卒中にしても血圧が高いと正常血圧の場合よりもはるかに発症

率が高くなります。したがって高血圧の治療の目的は合併症の予防にあります。

6. 高血圧の治療法にはどのような種類があるのでしょうか？

大きく分けて薬物療法と非薬物療法があります。薬を使わない非薬物療法には様々な種類がありますが、確実なのは減量（肥満の解消）、減塩食、節酒、ストレスの抑制ならびに運動があります。それぞれの具体的な方法と降圧効果の大きさなどについてお話ししたいと思います。

薬物療法は上記によっても血圧が正常にならない場合に始めます。現在、日本ではたいていの場合、利尿薬、カルシウム拮抗薬、変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、 β 遮断薬および α 遮断薬のいずれかが使用されています。大切なことはどの降圧薬を使うにしても、最終的に十分に血圧を下げることです。そうするといずれの降圧薬でも合併症の抑制を期待できます。しかしそれぞれの薬に得意な分野や持ち味もあり、患者さんの特徴や合併症を考慮に入れた薬剤の選択が必要です。また最初に始めた薬だけでは十分に血圧が下がらない場合がありますが、その場合はその薬の量を増やす方法と別の薬を加える方法があります。

降圧薬にも他の薬と同様に副作用が発生する可能性があります。長く服用する必要があるので副作用についても知識が必要で、もし副作用が出てきた場合は我慢せずに別の薬に換えてもらうようにしましょう。

7. 治療が必要なのはどの時点からでしょうか？

高血圧の原因が他の疾患である二次性高血圧の場合は、その原因となる病気を治療することが優先されます。それでは、原因がはっきりしない本態性高血圧の場合はいつから治療が必要なのでしょうか？

血圧はその数値で、正常血圧、正常高値血圧、軽症高血圧、中等症高血圧、重症高血圧に分けられます。これに、糖尿病、心臓・腎臓・脳の合併症、血管・眼底の異常などの臓器障害がないか？ 血管病の危険因子となる、喫煙、高コレステロール血症、高齢（男性 60 歳以上・女性 65 歳以上）、若いときに狭心症や心筋梗塞などを起こした家族がいるか？ などを考慮して、低リスク群、中等リスク群、高リスク群に分類し、治療方針が決められます。

高血圧の治療の基本になるのは生活習慣の改善です。血圧を下げる食事、運

動など高血圧と診断されたすべての人が注意すべきです。低・中等リスク群までは、こうした生活改善だけで、血圧が正常に戻ることがあります。非薬物療法によっても血圧が下がらない場合は、降圧薬が使われます。また、高リスク群や血圧は低めでも臓器障害が発見されたばあいには、最初から降圧薬が使われます。

正常高値血圧（収縮期血圧 130～139 mm Hg／拡張期血圧 85～89 mm Hg）でも糖尿病や慢性腎疾患があると降圧薬が必要です。また、正常血圧でも心血管病の家族歴がある場合には、年に1～2回の血圧測定は必要です。

おわりに

残念ながら本態性高血圧症の原因はいまだに不明で、根治療法が開発されていません。したがって降圧薬は長期間服用する必要がありますので、降圧薬の効果を理解して納得したうえで治療を続けられることが大切です。

参考書

専門医が答える Q&A 高血圧

著者 平田恭信（東京大学医学部循環器内科）

主婦の友社 2005年5月第一版

『薬と人の相性：個別化薬物治療に向けて』

東京大学薬学系研究科 分子薬物動態学
教授 杉山 雄一

1) はじめに：

お酒（アルコール）に対する感受性の高い人と低い人がいると同様に、同じ量の薬を飲んで大変によく効果を発揮する人と、全く効かない人がいる。また、薬物治療を受けている間に重篤な副作用の現れる人もいる。従って、個人個人の薬剤に対する感受性を考えて薬を服用することが必要となる。こうした薬に対する感受性の個人差の原因を探るためには、薬を別の形に変えて解毒する酵素や、薬を尿中や胆汁中に排泄することにより解毒する運搬体（トランスポーターと呼ぶ）の個人差、そして、薬が働く相手の分子（受容体たんぱく質；以後、単純に受容体と呼ぶ）の個人差を考えることが必要である。最近の研究によると、こうした薬に対する感受性が遺伝する場合の多いことも明らかになってきた。また、分子生物学的な手法の発展により、個人による感受性の違いを決める遺伝子を診断することによって、個人、個人に最適の薬を選択して治療しようという、いわゆるテーラーメイド医療（オーダーメイド医療、個別化治療などとも呼ばれる）も可能になりつつある。

2) 服用した薬が効くまでのみちすじ：

服用した薬が効果を発揮して病気がなおったり、逆に副作用を生じるのは、効果や副作用に関係している組織に薬が到達するからである。例えば、口から服用する薬（経口剤）の場合を考えてみる。この薬は抗がん剤であり、従って薬効の標的部位は腫瘍の中にあるとしよう。一方、服用しつづけると腎臓の障害を生じると仮定すると、この薬の効果の標的臓器は腫瘍であり、副作用の標的は腎臓であることになる。経口的に服用された薬は、消化管から小腸の粘膜細胞を通過し、門脈という血管系に吸収されていく。門脈はすぐに肝臓に入りこんでおり、肝臓で代謝や胆汁中への排せつなどの解毒を受けない薬は全身循環血液中に到達し、各臓器へと分布していく。そして、薬効、副作用の標的

である腫瘍、脳などにも到達する。さらに、腫瘍内に存在する受容体に結合して抗腫瘍効果を生じる。同時に、脳にも到達して副作用を発現する。従って、副作用が生じる循環血中濃度が効果を生じる循環血中濃度よりも高いほど、効果・副作用の乖離の見られる良い薬と呼ぶことができる。抗がん剤のような効果の大きい薬ほど一般的には副作用も有しており、薬が両刃の剣と呼ばれる所以である。A さんでは、効果のする薬物濃度と副作用濃度が10倍異なっているが、B さんではこの濃度は2倍しか変わらないという個人差が見られるために、薬を使いずらいものになっている。後に述べるような遺伝子診断をすることによりそれぞれの患者さんに適した投与量を投与することにより、副作用を回避した治療をすることができる。このような考え方をテーラーメイド医療と呼ぶ(集団としての治療ではなく、個の治療である) (図を参照)。

3) 薬の体内動態、薬効・副作用発現過程における個人差:

薬の分布機構を考えると、必ず全身循環血中を経て標的臓器に行くことが理解できる。従って、薬の全身循環血液中の濃度(以後、単に血中濃度と呼ぶ)が重要になる。もしもある個人において、肝臓における薬物解毒能力が低く、そのために全身循環血中濃度が高くなると標的臓器中の濃度も高くなり、薬効や複作用が強くなることになる。一般的に、薬はその投与量を上昇させていくと、血中濃度、標的組織中濃度も高くなり、ある濃度に到達したところで薬効が出始める。ところが、さらに投与量を上昇させて薬物の血中濃度を高くしていくと、副作用がではじめる。薬効と副作用のする血中濃度が近い値を示すものを治療域の狭い薬と呼び、テーラーメイド医療が必要とされる。次に薬の効果、副作用を決める血中濃度はどのような要因によってきまってくるのかを考えてみる。投与された薬物を解毒する主な機構として、肝臓における代謝と腎臓、肝臓における排せつをあげることができる。肝腎かなめということばがあるように、この両臓器は解毒に重要である。代謝には酵素とよばれる蛋白質が関与しており、薬の化学構造を無毒なものに変えることによって解毒する。一方、薬の腎臓における尿中への排せつや肝臓における胆汁中への排せつも解毒において重要である。この排せつには、トランスポーターが関与することが知られている。ある薬の解毒にかかわる代謝酵素、排せつトランスポーターの機能に個体差があり、機能の低い人では、血中濃度が高くなり副作

用が生じるので、注意することが必要になる。このような機構による個人差をファーマコキネティクス（PK）の個人差と呼ぶ。また、血中濃度に個人差がなくても、血中から薬効に関わる組織への移行過程や、標的組織における受容体と薬の相互作用に、個人間変動があることも念頭においておく必要がある。後者の受容体レベルでの個人差のことをファーマコダイナミクス（PD）の個人差と呼ぶ。この中間過程を担う血中から標的組織への移行に個人差がある場合は、概念上は PK の個人差に分類できるが、標的組織中の濃度推移をヒトで測定することが困難な場合が多く、従って、実際には PD の個人差と見誤られることが多い。

4) 複作用が少なく薬効の大きい薬を服用するための遺伝子診断：テーラーメイド医療に向けて。

最近の遺伝子診断技術の進歩に伴って、解毒に関わる代謝酵素をつくるための設計図である遺伝子上に変異が生じていることがわかっている。遺伝子には、個人、個人により多型性（わずかの違い）があり、従って A さんは薬 DX に対しては効果が小さく（その反応性が平均的な値と外れている）が、B さんは薬 DX に対しては通常反応性を示し、薬 DY には過剰に反応して副作用が生じるということが生じる。従って、薬物治療をする前に、個人、個人の末梢血をとり遺伝子診断することにより、その人がある種の薬に対して感受性が高いか低いかを診断することが必要であり、実際ある程度実現可能になってきている。近い将来、薬物代謝酵素のみでなく、トランスポーター、薬物受容体をコードする大部分の遺伝子診断が可能になれば、同じ症状を示す患者さん個人、個人に対して、有効性が高く、かつ副作用の少ない薬を選択するするというテーラーメイド薬物治療システムが確立されるようになるであろう（図参照）。こうした考えが進んでいけば、個々の人間の多くの遺伝子変異を解析することにより、罹りやすい病気を予想することもできるようになる。個人個人に応じて副作用の少ない予防薬を服用することにより多くの成人病から身を守ることも可能な時代になりつつある。

将来としては、個人差のほとんどないような（極めて小さいような）薬を開発することが必要となろう。そのためには、多くの医薬品候補品の中から遺伝子変異の頻度が高い代謝酵素やトランスポーターにのるような薬を回避して探索することにより、個人

差が少ないという特性を持つ薬を迅速に選択するための手法を開発していくことが必要となる。私たちの研究室では、このことをを目標に研究を進めている。

参考図書；

薬と人の相性 杉山雄一 pp105-140 東京大学公開講座 “相性” より
東京大学出版会 2001年 (ISBN4-13-003102-3)

