

B 薬の作用と体の変化

2 薬の用量と作用の関係

Point

- 処方された薬物量を用量とよぶ。用量の増加に従って薬物の作用は生じるが、作用の性質により、無効量、有効量（治療量）、中毒量、致死量を分けられる。
- 用量と作用の関係を示すモデルでは、作用の大きさは、各薬物が形成する「薬物-標的分子複合体」の量に依存すると考える。
- 作用の強さを示す数値として ED_{50} および EC_{50} がある。これらの値が小さい薬物ほど効力の高い薬物である。また有害な作用の生じやすさを示す指標として LD_{50} がある。



Keywords ▶ 無効量、有効量（治療量）、中毒量、致死量、治療係数

1 薬物の用量

用量（dose）とは薬物を処方する量のことであり、用量の増減により発現する薬効や性質が異なる（図1）。薬物の用量が少ない場合には薬効が認められない。このような用量は無効量とよばれる。用量の増加により主作用が生じ、この大きさは薬物の用量に依存して増加する。用量のさらなる増加に対しては、治療に必要な作用あるいは有害な作用が生じることがある。そのため安全な薬物治療に

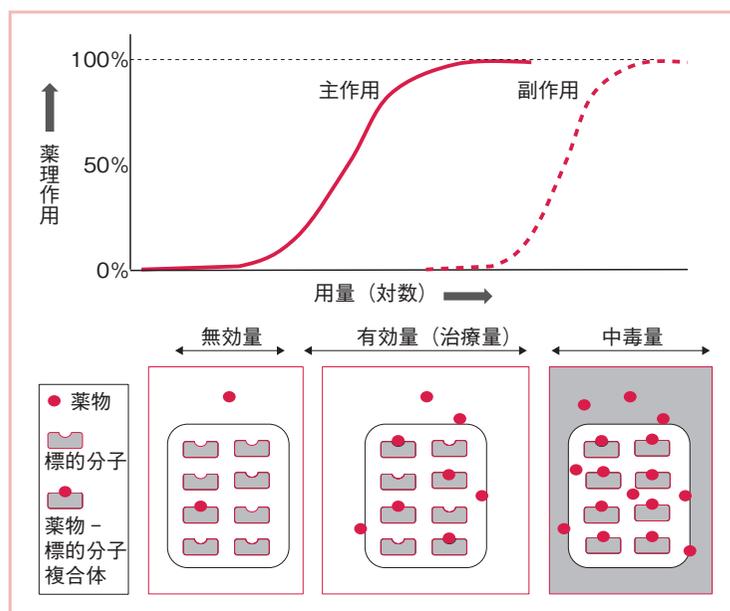


図1 薬物の用量-反応曲線

薬物の用量-反応曲線で示される無効量の範囲では、「薬物-標的分子複合体」が薬理作用を示すほどには形成されない。有効量（治療量）では「薬物-標的分子複合体」の量が用量依存的に増加して薬理作用が生じる。中毒量の範囲では、治療効果の増加はみられない一方、副作用が用量依存的に生じる。

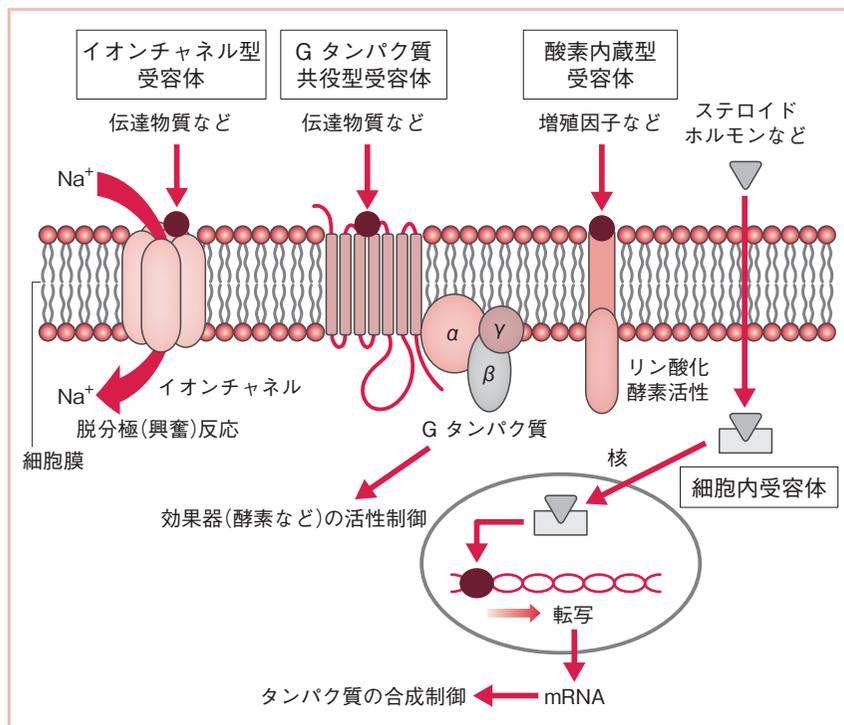


図1 受容体の種類と特性

mRNA (messenger RNA (ribonucleic acid) ; メッセンジャー RNA (リボ核酸)).

回膜貫通型受容体とよばれることもある (図1).

三量体Gタンパク質はα, β, γの3つのサブユニットから構成される (図1). 受容体から刺激を受けると, GαサブユニットとGβγサブユニットが分離し, それぞれが効果器 (アデニル酸シクラーゼやホスホリパーゼCなど) を活性化あるいは抑制する. Gタンパク質はGαの種類によってGs, Gi/o, Gqの少なくとも3種のファミリーに分類される. 代表的なGPCRとGタンパク質, 効果器の応答を表1に示す.

1.2 イオンチャネル型受容体

受容体自身がイオンチャネルを形成しており, アゴニストによって受容体が刺激されると, イオンチャネルが開く (図1). 各受容体によってチャネルポア (細孔) を流れるイオン種は決まっており, 陽イオン (Na⁺, Ca²⁺ など) が細胞内へ流入することにより細胞は脱分極 (興奮反応) し, 陰イオン (Cl⁻ など) の流入あるいは陽イオンの流出によって過分極 (抑制反応) する. 代表的なイオンチャネル型受容体にはグルタミン酸受容体, GABA_A受容体, ニコチン性アセチルコリン受容体などがある (表2).

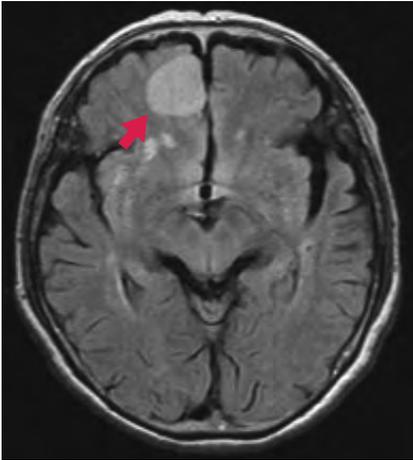


表2 MRI 検査の受診患者に対する注意

MRI 検査を受けられない場合
①心臓ペースメーカを使用している
②人工内耳を埋め込んでいる
問題がないか検討を要する場合 (材質によっては可能)
①脳動脈瘤の手術を受け、金属クリップを入れている
②金属製の心臓人工弁を入れている
③その他の金属を体内に入れている

図5 脳のMRI像

髄膜腫を描出した。髄膜腫(→)は多くの場合、組織学的には良性であるとされる。患者は高齢にて神経学的異常がなかったため、直ちに手術することはせずに、経過を観察することになった。

テスラのMRIを設置している医療施設もある。

MRI検査では、体内に金属、人工臓器などがある患者は検査が受けられないか、検討を要する(表2)。

疾患や部位によってMRIにおいても造影剤を使用することがある。ガドリニウム製剤が用いられるが、気管支喘息の既往、重篤な肝障害・腎障害がある場合などは原則禁忌となっている。

2.7 核医学検査

核医学検査(radionuclide study)は、アイソトープ(放射性同位体)で標識した放射性医薬品が臓器や体内組織などに取り込まれた状況を画像化するもので、血流や代謝などの機能変化を画像情報として反映することができる。放出された放射線を「ガンマカメラ」や「PET (positron emission tomography)」とよばれる特殊なカメラで測定し、その分布を画像にする。ガンマカメラでは、骨シンチグラフィ、心筋シンチグラフィ、脳血流シンチグラフィなどの検査項目が繁用される(図6)。

ポジトロン断層撮影法(PET)検査*は、てんかん、肺癌、乳癌、大腸癌、悪性リンパ腫などの評価や検出において応用されている。腫瘍PET-CTでは、腫瘍組織の代謝がさかんで、多くのブドウ糖を取り込む性質を利用して放射性のフッ素で標識したFDG(18F-fluorodeoxy glucose; ブドウ糖類似物質のフルオロデオキシグルコース)を注射すると、腫瘍部位に取り込まれるので腫瘍の有無、浸潤の程度、転移巣の検索にきわめて有用な検査法となっている。CTとの併用によりPET画像とCT像を重ね合わせてPET/CT検査として、精度を向上させた診断が可能である(図7)。

豆知識 PET検査*の手順

腫瘍PET/CTではFDGの注射液を医療機関内に設置したサイクロトロンで合成するか、製薬会社に供給を依頼する。FDGの半減期が約110分と短いので、工場から供給を受ける場合は合成から3時間以内という制約がある。被検者は、PET検査の4時間以上前から食事や糖分を含んだ水分摂取を中止する。FDGを静脈注射後、全身に行きわたるまで約1時間、安静で過ごし、それから全身の断面を撮影する。

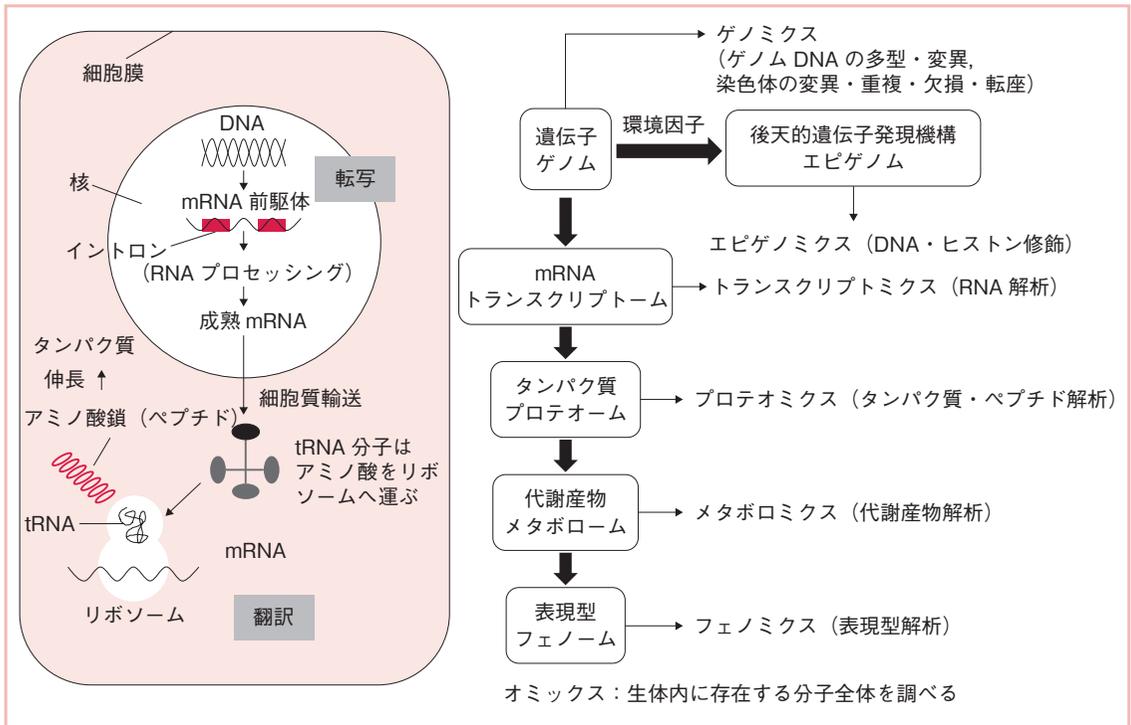


図1 オミックス研究の概念

介入による薬理的応答を評価しうる客観的指標」として定義した。今では認知症や神経疾患などに対する画像診断などもバイオマーカーの一つとされ、目的や用途に応じてさまざまなバイオマーカーに分類される(表2)。オミックス研究からさまざまな分子が生体内の生物学的変化を定量的に把握するためのバイオマーカーとして見いだされ、オミックスベースの個別化医療に展開されている。

4.2 がん領域における発展

遺伝子・オミックス解析が大きな成果を上げたのががん治療の領域である。がんは細胞の増殖や機能にかかわるタンパク質に遺伝子変異が生じることで正常な細胞ががん化する。がんの分裂の過程で、さらに変異が重なり悪性化していく。がん組織の全エクソン・全ゲノム解読が世界中で進められ、多くのがん種において治療標的として可能性のある遺伝子変異や融合遺伝子などの遺伝子異常が解析された。

ゲノムバイオマーカーに基づく治療の最初の成功例は慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia: CML)*である。CMLに特異的なマーカー染色体としてフィラデルフィア染色体が同定され、その染色体が9番染色体と22番染色体の転座によって生じることが見いだされた。この転座によって生じるbreakpoint cluster region (BCR) 遺伝子と Abelson マウス白血病ウイルスがも

慢性的骨髄性白血病 (CML)*

⇒本章「E 遺伝的要因」(p.269) 参照。

D バイオマーカー

Point

- バイオマーカーは、薬剤の主作用および副作用を予測または評価するための有用なツールであり、個別化医療を実現化する手段の一つとして期待されている。
- 近年、ゲノムバイオマーカーを利用した医薬品開発が増加しており、とくにがん領域においては、ゲノムバイオマーカーを考慮した薬物治療の実用化が進んでいる。
- バイオマーカーを利用した適切な薬物治療を実践するためには、最新の科学的知識、コンパニオン診断薬の有無、添付文書などにおける医薬品情報、検査の保険適用の有無などの情報を把握しておく必要がある。
- 薬物治療におけるバイオマーカーのさらなる利用促進のため、今後も積極的なデータ収集が行われることが期待される。

Keywords ▶ 個別化医療、バイオマーカー、ゲノムバイオマーカー、添付文書、コンパニオン診断薬

1 バイオマーカーとは

バイオマーカー (biomarker) は、正常な生物学的過程、発病過程、または治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性値であり、バイタルサイン、生化学検査、血液検査および腫瘍マーカーなどの各種臨床検査値、画像診断データ、ならびにゲノムバイオマーカー* (genomic biomarker) などが含まれる^{1,2)}。通常、バイオマーカーの測定には、血液検査、尿検査、病理検査、画像検査 (CT、PET (positron emission tomography; ポジトロン断層撮影法)、MRI (magnetic resonance imaging; 核磁気共鳴画像法) など)、遺伝子* (DNA (deoxyribonucleic acid; デオキシリボ核酸)、RNA (ribonucleic acid; リボ核酸)) 検査などが用いられ、測定法はすでに臨床現場で用いられているものから、臨床試験や研究目的でのみ用いられるものと、さまざまである。近年、ゲノム解析技術の急速な進歩および整備に伴い、ゲノムバイオマーカーを利用した薬物治療が普及しつつある。

一般的に、医薬品の投与対象および推奨用量は、特定の集団を対象とした臨床試験の成績に基づきリスク・ベネフィットバランスが適切となるよう設定されているが、有効性および安全性は患者ごとに異なる。薬物治療においてバイオマーカーを利用することは、薬剤のリスク・ベネフィットバランスが最適となる (より効果を高く、より副作用を少なく) 患者の特定、重大な副作用の回避、および最適な用量の選択などに役立つ可能性があり、個別化医療 (personalized medi-

語句 ゲノムバイオマーカー*

正常な生物学的過程、発病過程、および/または治療的介入などへの反応を示す指標となる、DNA もしくは RNA を測定できる特性がある。

メモ 遺伝子*

生殖細胞由来 (両親から受け継がれる)、体細胞由来 (たとえば、腫瘍組織の突然変異) などがあるが、本項ではいずれも含む。

確認問題

問1

薬の用量（あるいは濃度）と作用の関係に関する記述として正しいものはどれか。2つ選べ。

1. 用量作用関係をグラフで表示する場合、一般にX軸は薬の作用を対数表示する。
2. 最大反応の50%を生じる薬の用量を50%有効量 (ED_{50}) という。
3. 薬の固有活性は、完全アゴニストの場合に1とし、完全アンタゴニストの場合を0とする。
4. 競合的アンタゴニストの存在下では、アゴニストの投与量を増加しても最大反応に到達しない。

問2

Gs タンパク質と供役してアデニル酸シクラーゼを活性化する受容体はどれか。2つ選べ。

1. ムスカリン性アセチルコリン M_1 受容体
2. アドレナリン α_1 受容体
3. アドレナリン β_1 受容体
4. ドパミン D_1 受容体
5. ヒスタミン H_1 受容体

問3

薬の体内動態に関する記述として正しいものはどれか。1つ選べ。

1. 経口投与された薬は、消化管で吸収され、門脈系を経て全身循環に移行した後、心臓を経て肝臓で代謝される。
2. 血管内に入った薬の多くは、血漿グロブリンと結合する。
3. 血液から脳への薬の移行の関門である血液脳関門は、脂溶性の高い薬を通しにくい特徴がある。
4. 体内に吸収された水溶性の高い薬は、そのままの構造（未変化体）で尿中などに排出される。

解答・解説

正解 ▶ 2, 3

解説 ▶ 1. X軸は薬の用量とし、対数表示する。4. 競合的アンタゴニストの場合、一般にアゴニスト量を増加すると最大反応に到達するが、非競合的アンタゴニストの場合は最大反応に到達しない。

正解 ▶ 3, 4

解説 ▶ 問題中のGタンパク質共役型受容体 (GPCR) のうち、Gsタンパク質と供役するのはアドレナリン β_1 受容体とドパミン D_1 受容体、 M_1 受容体、 α_1 受容体、 H_1 受容体は G_q と供役する。

正解 ▶ 4

解説 ▶ 1. 門脈系を経て肝臓で薬の一部が代謝された後に、心臓を経て全身に分布する。2. 血漿アルブミンと結合する。3. 血液脳関門は脂溶性の高い薬を通しやすい。