

アンチ・ドーピング

徹底解説

スポーツ医薬

服薬指導とその根拠

総編集

鈴木秀典

編集

赤間高雄・亀井美和子

序

2020年、東京でオリンピック・パラリンピックが開催されますが、オリンピック・パラリンピックで繰り上げられるパフォーマンスにわれわれが感動し、共感するためには、公正・公平な環境で競技が行われることが前提です。

そのようなスポーツの価値を揺るがしかねない不正行為のひとつがドーピングであり、不正使用される多くの物質は医薬品です。これらの物質のどのような作用機構が悪用されるのか、どのような有害反応があるのかについて、医科学的に正しく理解することがドーピング問題に対峙するうえで重要な一側面であろうと考え、本書を編みました。

本書は「禁止物質各論」、「主な症状・疾患の治療と禁止物質」、「スポーツ医薬における留意点」の3つのパートで構成されています。

「禁止物質各論」では、WADA（世界アンチ・ドーピング機構）が定める禁止物質（prohibited substances）を中心に、ドーピングで不正使用される物質に関して、薬理的・生理学的に詳細な情報を提供しています。各領域の専門の研究者に執筆をお願いし、最新の医科学研究の成果を盛り込んだ内容となっています。

スポーツが社会に拡がりをみせている現在、疾患の治療をしながらスポーツをする人々が増えています。「主な症状・疾患の治療と禁止物質」では、よく遭遇する急性症状や慢性疾患の治療において、どのような治療薬がドーピングの観点から禁止されているのか、どのような代替薬が使用可能かについて解説しています。トップアスリートだけでなく、若年者を含めた幅広いアスリートに有用な情報となるようにしました。

「スポーツ医薬における留意点」では、アスリートの状態・状況に応じた薬物治療について、アンチ・ドーピングの観点を踏まえて、それぞれの第一線で活躍している方々に解説していただきました。

本書を通して、スポーツを行っている人への処方と服薬指導について、医師、薬剤師をはじめとした医療関係者が正しい知識を共有できることを期待しています。また、普段スポーツとは関係が少なくと思われる多くの医療関係者にとっても、「もし、患者さんがアスリートであったら」ということを頭の片隅においていただき、そのような機会に直面した際に、本書がお役に立てばと願っております。

注意点として、本文中でも述べていますが、WADAの「禁止表国際基準」は少なくとも毎年1回更新されるため、禁止される物質は変わることがあります。また、他の多くの医学分野と同様、日々進歩する医学的知識によって、記述内容が現状と乖離する可能性があります。できる限り最新の情報と併せて本書を利用していただくようお願いいたします。

最後になりますが、東京オリンピック・パラリンピックに向けて多忙を極めるなか、クリーンなアスリートを守るという思いで、編集・執筆にご参画いただいた執筆者の皆さまをはじめ、本書の企画段階から併走してくださった中山書店編集部の方々、ならびに本書刊行にあたりご協力いただいたすべての方々に深く御礼申し上げます。

2020年、東京オリンピック・パラリンピックが開催される年に、本書を上梓できることを感慨深く思います。

2020年1月

総編集 **鈴木秀典**

日本医科大学大学院医学研究科
薬理学分野 教授

CONTENTS

はじめに—スポーツとアンチ・ドーピング

アンチ・ドーピングの枠組みと禁止物質	鈴木秀典	2
--------------------	------	---

禁止物質各論—作用メカニズムとドーピング

蛋白同化作用を有する物質	鈴木秀典	14
赤血球造血に影響を与える物質	中井 琢, 鈴木教郎, 山本雅之	21
成長ホルモン	南 史朗	30
β 2 作用薬	寺嶋 毅, 山澤文裕	43
抗エストロゲン薬	難波 聡	53
筋肥大障害作用をもつミオスタチン等を抑制する物質	土田邦博	60
利尿薬と隠蔽薬	真鍋知宏	67
興奮薬	大久保善朗	75
麻薬 (鎮痛薬), カンナビノイド	鈴木秀典	84
糖質コルチコイド	方波見卓行	91
β 遮断薬	真鍋知宏	100
■ [TOPICS] スポーツにおける遺伝子ドーピング	戸崎晃明	107

主な症状・疾患の治療と禁止物質

【急性症状】

咳, 鼻水	伊藤芳久, 亀井美和子	112
痛み, 発熱	伊藤芳久, 亀井美和子	116
下痢, 便秘	伊藤芳久, 亀井美和子	120

【慢性疾患】

気管支喘息	黒木崇子, 渡部厚一	124
花粉アレルギー (花粉症)	都筑隆太, 渡部厚一	132
炎症性腸疾患	山澤文裕	142
糖尿病	小川美織, 渡部厚一	150

CONTENTS

高血圧症	黒木崇子, 渡部厚一	157
ADHD (注意欠如多動症)	西多昌規	164
精神疾患	西多昌規	170
貧血	田畑尚吾, 山澤文裕	176

◆ スポーツ医薬における留意点

外用薬使用にあたっての留意点	亀井美和子, 中島理恵	188
パラスポーツにおける薬物治療と留意点	草野修輔	195
女性アスリートにおける薬物治療と留意点	能瀬さやか	206
アスリートに対する服薬指導と留意点	笠師久美子	218
スポーツにおけるサプリメント	田畑尚吾, 山澤文裕	229
ドーピング・コントロールと治療使用特例	赤間高雄	236
■ [TOPICS] アスリートバイオリジカルパスポート	渡部厚一	246

WADA2020 年禁止表国際基準	257
索引	267

■ 執筆者 (執筆順)

- 鈴木秀典 日本医科大学大学院医学研究科 薬理学分野
中井 琢 東北大学大学院医学系研究科 酸素医学分野
鈴木教郎 東北大学大学院医学系研究科 酸素医学分野
山本雅之 東北大学大学院医学系研究科 医化学分野
南 史朗 日本医科大学先端医学研究所 生体機能制御学部門
寺嶋 毅 東京歯科大学市川総合病院 呼吸器内科
山澤文裕 丸紅健康開発センター
難波 聡 埼玉医科大学病院 ゲノム医療科・産婦人科
土田邦博 藤田医科大学総合医科学研究所 難病治療学研究部門
真鍋知宏 慶應義塾大学スポーツ医学研究センター
大久保善朗 日本医科大学大学院医学研究科 精神・行動医学
方波見卓行 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科
戸崎晃明 公益財団法人競走馬理化学研究所 遺伝子分析部
伊藤芳久 横浜薬科大学薬学教育センター
亀井美和子 日本大学薬学部 薬事管理学研究室
黒木崇子 小張総合病院 呼吸器内科/筑波大学医学医療系 呼吸器内科
渡部厚一 筑波大学体育系
都筑隆太 同愛記念病院 アレルギー呼吸器科
小川美織 那須赤十字病院 小児科
西多昌規 早稲田大学スポーツ科学学術院
田畑尚吾 慶應義塾大学医学部スポーツ医学総合センター
中島理恵 日本大学薬学部 薬事管理学研究室
草野修輔 国際医療福祉大学三田病院 リハビリテーション科
能瀬さやか 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科/女性アスリート外来
笠師久美子 北海道医療大学薬学部 薬学教育推進講座
赤間高雄 早稲田大学スポーツ科学学術院

アンチ・ドーピングの枠組みと禁止物質

スポーツにおけるドーピングとアンチ・ドーピング活動

スポーツにおけるドーピングは、「スポーツにおいて禁止されている物質や方法によって競技能力を高め、意図的に自分だけが優位に立ち、勝利を得ようとする行為」とされている（日本アンチ・ドーピング機構〈JADA〉ホームページ）。

ドーピングという言葉の由来は諸説あるが、世界アンチ・ドーピング機構（WADA）によると、オランダ語の dop に由来し、元々は葡萄の皮から作ったアルコール飲料の名前であろうと言われている。この飲料は戦いに際して戦闘能力を増強する目的で使用したとされている。

ドーピングの歴史⁽¹⁾は、スポーツ競技の始まりと同じくらい古いと言われ、古代ギリシャのアスリートは自らを強化するために特別な食事や水菓を摂ったという。植物や動物組織の抽出物質であろう。近代のスポーツにおいては、1865年アムステルダム運河での水泳競技、1886年の自転車レースでドーピングが報告されている。

19世紀頃には、興奮薬であるカフェイン、ストリキニーネ、コカインなどが使用されていた¹⁾。近代オリンピック大会においては、1904年セントルイス大会で、マラソン選手トーマス・ヒックス（Thomas Hicks）がストリキニーネとブランデーを摂取して優勝している。

20世紀にはいるとアンフェタミンが医薬品として導入された。1960年ローマ大会では自転車競技でデンマークの選手ヌット・イェンセン（Knud Jensen）が、レース中に死亡する事故が起きており、使用していた薬物（おそらくアンフェタミン）との関連が疑われた。因みに1967年には、ツール・ド・フランスでレース中にトム・シン普森（Tom Simpson）が死亡し、アンフェタミンが検出されている。1960年代にはいると、多様な薬物が開発され、スポーツにおいても使用されるようになる¹⁾。

このような状況の中、1928年に国際陸上競技連盟（IAAF）は初めてドーピングを禁止し、多くの国際競技連盟がこれに追従した。しかし、検査が行われなかったため、有効な手立てとはならなかった。

1966年国際自転車競技連合（UCI）と国際サッカー連盟（FIFA）がワールドチャンピオンシップでドーピング検査を開始した。

国際オリンピック委員会（IOC）は、1967年に禁止物質リストを定め、1968年開催のグルノーブル冬季大会およびメキシコ夏季大会からドーピング検査が開始された。メキシコ大会では1件の陽性事例が出ている。オリンピックで大きなスキャンダル¹⁾の1つは、1988年ソウル大会100m競技で、金メダルを獲得したカナダの陸上選手ベン・ジョンソン（Ben Johnson）の尿検体から蛋白同化男性化ステロイドであるスタノゾロールが検出された事例で、スポーツにおけるドーピングが世界の関心を集めた²⁾。

蛋白同化作用を有する物質

anabolic agents

■ 代表的な物質

アンドロスタノロン、アンドロステンジオール、アンドロステンジオン、ボルデノン、デヒドロクロロメチルテストステロン、ドロスタノロン、ゲストリノン、メタンジエノン、ナンドロロン、オキサンドロロン、プラステロン、スタノゾロール、テストステロン、テトラヒドロゲストリノン、トレンボロン、クレンプテロール、オスタリン

どのような薬剤か

蛋白同化作用を有する物質は、禁止表では「蛋白同化薬」に分類され、**蛋白同化男性化ステロイド** (anabolic androgenic steroids : AAS) とその他の蛋白同化薬に細分されている。蛋白同化男性化ステロイドは生体内で合成される内因性ステロイドだけでなく数多くの化合物が合成され、過去から現在においてドーピングに使用されている実態がある。事実、禁止表の「蛋白同化薬」カテゴリーに分類される物質は、WADA が公表している報告書においても、「違反が疑われる分析報告」の約 45% を占めている。

蛋白同化薬はあきらかな筋力増強作用があり、有害反応も重篤なものが報告されている。

蛋白同化男性化ステロイドの他にも、同様に蛋白同化作用を有する物質がある。現在特に問題となっている物質として、選択的アンドロゲン受容体調節薬 (selective androgen receptor modulators : SARMs)、クレンプテロール (clenbuterol) がある (後述)。

生理的・薬理的作用メカニズム

男性化作用を持つステロイドは**アンドロゲン**と総称され、内因性物質として、デヒドロロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone : DHEA)、アンドロステンジオン (androstenedione)、テストステロン (testosterone)、ジヒドロテストステロン (dihydro testosterone : DHT) などが含まれる。

男性では、テストステロンは精巣の Leydig 細胞において下垂体前葉ホルモンである黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH) の刺激によってコレステロールから DHEA、アンドロステンジオンを経て合成される (①)。Leydig 細胞において合成されたテストステロンは、隣接する Sertoli 細胞へ拡散し、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone : FSH) の刺激によって産生されたアンドロゲン結合蛋白と結合することで安定化し、テストステロンを高濃度に維持する。一方、女性では、LH 刺激によって卵巣の卵胞膜 (莢膜) 細胞で産生されたテストステロンは顆粒細胞に拡散し、FSH 刺激によって産生されたアロマターゼによってエストロゲンへと変換される。

テストステロンは血中では性ホルモン結合グロブリンやアルブミンと結合して運ばれ、これらの蛋白から遊離したテストステロンが標的となる組織の細胞膜を通過して細

スポーツにおける遺伝子ドーピング

遺伝子ドーピングとは何か

遺伝子ドーピングとは、遺伝子治療および核酸医薬品の不正利用である。1990年代に遺伝子治療の臨床応用研究が始まったことで、その不正利用にあたる遺伝子ドーピングが危惧され、世界アンチドーピング機構（World Anti-Doping Agency：WADA）は、2003年に遺伝子ドーピングの禁止を宣言した。

当時の遺伝子治療は、遺伝的に欠損した遺伝子の補完を目的に、当該遺伝子をウイルスベクターで体内に導入するトランスジーン（transgene）が主流であった。これを念頭に禁止方法として規制するため、遺伝子ドーピングが定義された。

しかし、昨今の分子生物学の発展に伴い、ゲノム配列を部位特異的に改変するゲノム編集（CRISPR-Cas など）、遺伝子から蛋白質への転写・発現を抑制するRNA干渉などの臨床応用研究が進んでいることから、これらの不正利用を禁止するため、WADAは定期的に遺伝子ドーピングの定義を改定している。

WADAにおける遺伝子ドーピングの定義

WADAは、遺伝子ドーピングを「禁止方法（Prohibited Methods）」として下記のように定義している。

M3 Gene and Cell Doping

The following, with the potential to enhance sport performance, are prohibited :

1. The use of nucleic acids or nucleic acid analogues that may alter genome sequences and/or alter gene expression by any mechanism. This includes but is not limited to gene editing, gene silencing and gene transfer technologies.
2. The use of normal or genetically modified cells.

（WADA 2020年禁止表国際基準より）

改定に伴って文言は修正されるが、基本コンセプトとしては、核酸あるいは核酸アナログを使用したゲノム配列の改変および遺伝子から蛋白質への転写・発現の人為的な調節を禁止している。

具体的な技術は、ゲノム編集やトランスジーン、RNA干渉などであるが⁽¹⁾、遺伝子治療には、細胞を採取して体外でゲノム編集などを行い、その後当該細胞を体内に再導入する手法（*ex vivo* 遺伝子治療）もあることから、細胞を使用した行為も併せて禁止している。

遺伝子治療と遺伝子ドーピングのメカニズム

● トランスジーン

ウイルスの感染力を利用したウイルスベクターを使用し、細胞内に遺伝子配列を導入

外用薬使用にあたっての留意点

治療に使用する薬剤と薬理作用^{1,2)}

● 皮膚外用薬

■ 副腎皮質ステロイド外用薬 (①)

血管収縮作用，抗炎症作用などにより，皮膚の炎症症状を緩和する．通常，湿疹・皮膚炎群，痒疹群，虫さされ，薬疹・中毒疹，円形脱毛症，ケロイドなど広範囲の皮膚疾患の治療に用いられる．

Point

糖質コルチコイドの経口使用，静脈内使用，筋肉内使用または経直腸使用はすべて競技会（時）に禁止されるが，皮膚外用薬としての使用は禁止されない（2020年WADA禁止表国際基準）．しかし，ストロングステクラスのステロイドを大量かつ長期に使用した例では，全身性の副作用が出現することがあり，場合によってはアンチ・ドーピング規則違反となる可能性があるため，専門医の指示通り適切に使用することが望まれる³⁾．

■ 非ステロイド消炎外用薬

- インドメタシン
- ケトプロフェン
- ジクロフェナクナトリウム
- フェルビナク
- ロキソプロフェン

プロスタグランジンの合成を阻害して，抗炎症および鎮痛作用等を示す．通常，急性湿疹，接触皮膚炎，アトピー性皮膚炎，慢性湿疹，酒皰様皮膚炎・口囲皮膚炎，帯状疱疹の治療に用いられる．

■ 外用抗ヒスタミン薬

- ジフェンヒドラミン
- クロタミトン

抗ヒスタミン作用により，発赤，膨疹，かゆみなどのアレルギー性皮膚症状を和らげる．通常，じん麻疹，湿疹，小児ストロフルス，皮膚掻痒症，虫さされの治療に用いられる．

■ アトピー性皮膚炎治療薬

- タクロリムス

体内のサイトカインの産生やアレルギー反応を抑制することにより，炎症を抑える．通常，小児（2歳以上）のアトピー性皮膚炎の治療に用いられる．

ドーピング・コントロールと治療使用特例

ドーピング・コントロール

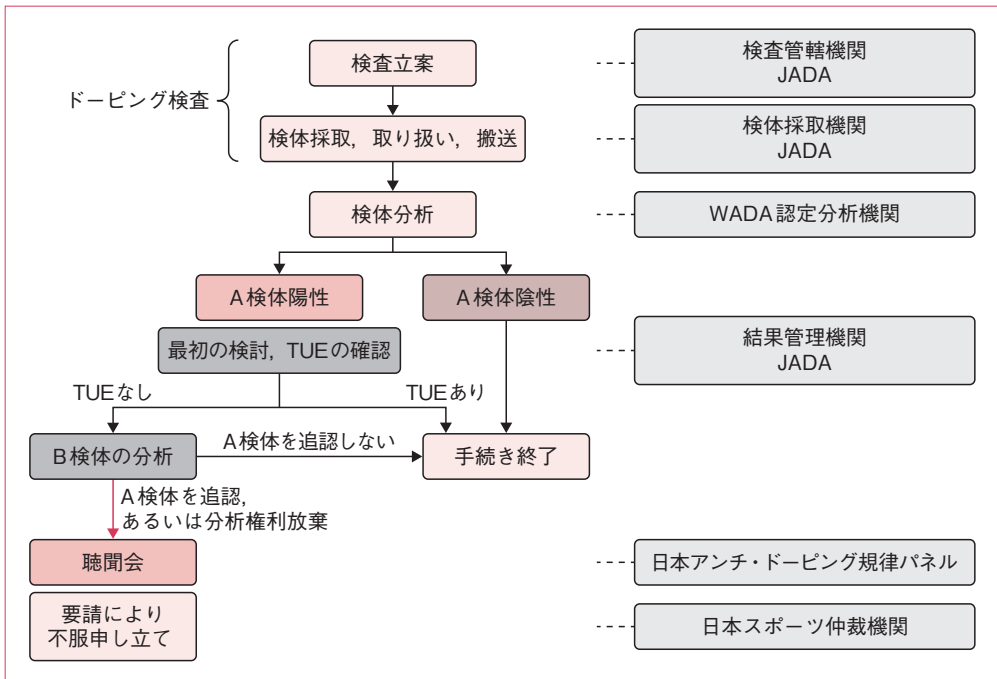
● ドーピング・コントロールの概要

現在のアンチ・ドーピング活動は、すべてのスポーツに共通で統一のアンチ・ドーピング規則である世界アンチ・ドーピング規程（世界規程）¹⁾に基づいて実施されている。アンチ・ドーピング活動は、ドーピングしている者を見つけ出して制裁する**ドーピング・コントロール**とドーピングをしない競技者を育成する**アンチ・ドーピング教育**とから成る。

ドーピング・コントロールはドーピング検査に関連した一連のプロセスのことで、検査（検査対象の選定・立案、検体採取、検体の取扱い、認定分析機関への検体運搬）、分析、結果管理、聴聞会と上訴の全体を指す用語である（①）。

ドーピング検査は、競技会（1つの試合やレース）に関連して行う**競技会検査**（In-Competition Testing：ICT）と競技会に関係せずに行う**競技会外検査**（Out-of-Competition Testing：OCT）とがある。

① ドーピング・コントロール



ドーピング・コントロールの初めのプロセスがドーピング検査である。右列は、国内で関与する機関を記載した。

TUE：治療使用特例

アスリートバイオリジカルパスポート

アスリートバイオリジカルパスポートとは

世界アンチ・ドーピング規程 (World Anti-Doping Code)¹⁾では、アンチ・ドーピング規則違反 (Anti-Doping Rule Violation) として 10 の項目を示している (p237²⁾). その第一に挙げられているのが、「競技者の検体に、禁止物質又はその代謝物若しくはマーカーが存在すること」であり、クロマトグラフィーや質量分析計を用いた通常の分析工程で、採取された尿や血液の検体からその存在を示すことが可能である。

通常、化学的に合成された物質であれば、元来生体内にないため、その物質又は代謝物若しくはマーカーが体内から検出されれば、体外から投与されたことは明確である。しかし、生体内に存在するあるいは自然につくられる物質の場合、それが体外から投与された (外因性: exogenous) のか、体内にもともと存在した (内因性: endogenous) のかを区別することが難しくなってくる。たとえば血液ドーピングでは、自己の赤血球を用いて輸血を行えば、赤血球はすべて自己由来のものとなる。また、テストステロンはもともと体内に存在するが、ドーピング目的で体外から投与された場合、外因的に投与した内因性の蛋白同化薬として扱われる。しかしながら、疾病に起因して異常値となる場合やかなり特殊な条件下以外では、体内の恒常性を保つために、これらの内因性の物質にはフィードバック機構が働いてある程度の範囲内にその変動がコントロールされていることが多いであろう。

そこで、ドーピング禁止物質あるいは方法を直接的に探索するのではなく、ドーピングによって影響を受ける生物学的変数として、内因性の物質の数や濃度などを経時的に観察していくことにより間接的にドーピング事例を見つけ出す方法としてアスリートバイオリジカルパスポート (Athlete Biological Passport: ABP) が開発された。これは、世界アンチ・ドーピング規程の第2条: アンチ・ドーピング規則違反の第2項で定義されている「競技者が禁止物質若しくは禁止方法を使用すること又はその使用を企てること」の検出を目的としている (間接的な分析方法であり、直接的な分析方法のように第1項の「禁止物質又はその代謝物若しくはマーカーが存在する」必要は必ずしもない)。

アスリートバイオリジカルパスポートには現在大きく2つの種類¹⁾がある (①)。1つは2009年12月に初めて公表され、血液検体により評価される血液学的モジュール (Hematological Module) であり、輸血や血液操作、さらには赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agents: ESAs) の使用による酸素運搬能の向上、つまり禁止表国際基準の M1 カテゴリ (血液および血液成分の操作) を同定するためのものである。もう1つは2014年1月のアスリートバイオリジカルパスポートガイドライン第4版で紹介されたステロイドモジュール (Steroidal Module) であり、尿検体によって評価されている。禁止表国際基準の S1 カテゴリに掲載される内因性ステロイドの外因的投与や選択的アンドロゲン受容体調節因子 (selective androgen receptor modulators: SARMS)