

第 15 回 日本臨床薬理学会 1994 年 12 月 2 日 アクトシティ浜松
会長講演

基礎薬理と臨床薬理

—浜松医大薬理学教室の歩み—

中 島 光 好*

昔から「くすりは医師の匙加減」といわれますが、今日ほどその言葉が重きをなしてきている感じがいたします。効く薬が多くなってきたからです。一方、副作用も多くなります。くすりは両刃の剣です。くすりの適正使用が叫ばれる由縁であります。一方、まだまだ治療薬の存在しない病気も多く、新薬の開発が待たれています。この薬の適正使用、新薬の開発、それらの基盤となる薬効評価法の改善などが臨床薬理学の使命であります。目標は薬物治療学の進歩、発展です。そのためにはヒト試験が不可欠であることはヘルシンキ宣言に述べられているところです。しかし、ヒトでの試験をすぐ始めるわけにはいきません。動物実験が必須です。その動物実験でも対象とする動物間で薬の効果が異なります。ヒトでも人種間で異なることがあります。もっと大きい差は動物とヒトです。この動物とヒト、基礎薬理と臨床の薬物治療学とを結びつける橋の役割をするのが臨床薬理学です。

浜松医科大学に薬理学教室ができ 20 年になりました。基礎薬理と臨床薬理の両旗印をかかげて仕事をしてきましたが、なんとかその連繫をはかれるようになりました。その主な研究テーマは、1) 心虚血時の薬物作用、2) 病態 (甲状腺機能変化・糖尿病など) での薬効の変化、3) 新しい病態モデルの作製 [光増感反応を利用した血栓モ

デル (PIT モデル) の作製]、4) 臨床薬理学的研究、この中にはヒトでの薬物動態、薬力学、副作用 (ニューキノロンの日光皮膚炎、ACE 阻害薬の咳のメカニズム)、コンプライアンスに関する研究などを健常者のみならず患者を対象として行っています。また新薬の第 1 相試験も数多く手掛けてきました。本日はその中の PIT モデルの仕事を取りあげ、臨床薬理と基礎薬理の融合と関わりについて話をしたいと思います。

血管内膜障害を起こす方法としては物理的方法、化学的方法などがありますが、それぞれ問題を抱えています。我々の用いる光増感反応を利用する PIT 法はローズベンガルを注射後血管の外から 540 nm の緑色光を照射することによりその部位に選択的に血栓を形成するものです。特徴を挙げると、1) 簡便で再現性が高い、2) 短時間 (数分) で血栓ができる、3) 血栓溶解薬で再開通が認められる、4) 微小血管から大血管まで応用が可能である、5) 静脈、動脈両者に血栓を形成できる、6) 小動物 (マウス) から大動物 (イヌ、ブタ) に至るまで応用できるなどです。

現在まで作った PIT モデルの種類としては、1) 大腿動脈 PIT モデル、2) 冠動脈 PIT モデル、3) 中大脳動脈 (MCA) PIT モデル、4) 内耳微小循環障害モデル、5) 前下小脳動脈 PIT モデル、6) 血管内膜肥厚モデル、7) 胃潰瘍モデルなどです。

大腿動脈 PIT モデルにおける抗血小板薬などの薬効は aspirin, thromboxan A₂ (TXA₂) 合成

* 浜松医科大学薬理学

〒 431-31 浜松市半田町 3600

阻害薬, TXA₂ 受容体拮抗薬, ticropidine, argatroban, GPIIb/IIIa, PAF 拮抗薬, 5-HT 拮抗薬などでみてきましたが, ラットとモルモットでは8種類の薬物中6種類の薬物で効果に差があることを認めています。

冠動脈 PIT モデルについては vapiprost, ketanserin, clopidogrel を用いこれらがラット左心室心筋梗塞面積を縮小させることを認めました。

MCA-PIT モデルでは MS-153 (グルタミン酸遊離抑制薬), YM90K (AMPA kainate 受容体拮抗薬), nilvadipine (Ca 拮抗薬), vapiprost (TXA₂ 受容体拮抗薬), clopidogrel (ADP 凝集抑制薬), argatroban (トロンビン拮抗薬) などにより 24 時間後の梗塞エリアの縮小を認めましたが, 血栓形成後の投与で効果があったのは MS-153 と YM90K のみでした。

内耳微小循環障害モデルでは nilvadipine, flunaridine, aspirin, vapiprost, Y-20811 (TXA₂ 合成抑制薬), ibudilast (PGI₂ 生成増進薬) などが効果を示しました。

抗アレルギー薬として市販されている tranilast が, ケロイドの増生を抑えることが臨床で発見さ

れ, 現在 PTCA 後の再閉塞予防への適応が検討されています。動物の血管の培養細胞では細胞増殖の抑制が認められ, 我々の PIT モデルでも血管内膜肥厚の抑制が確認されました。並行して行われていた臨床試験では再閉塞予防に用量依存性が認められ, 現在臨床第3相試験が進行中で結果が待たれているところです。

この PIT モデルは血栓形成, 血管内膜肥厚, 再閉塞などのメカニズム解明に役立つばかりでなく, 創薬のスクリーニングモデルとしても使用するものです。これらの仕事は教室のスタッフの結晶として「A novel photochemical model for thrombosis research and evaluation of antithrombotic and thrombolytic agents」のタイトルで単行本として Churchill Livingstone 社から本年出版されました。

動物からヒトへのアプローチ, ヒトから動物へのフィードバックは必要かくべからざる手段であり, 臨床薬理学の最も得意とする研究責任分野であり, 我々は日々のたゆまざる努力を続けねばなりません。本日は, ヒトの病態モデルに近い動物モデルの開発を通じて, 臨床薬理研究への教室のアプローチについて話をさせていただきました。