

# 旭労災病院ニュース

病院情報誌 第 53 号 平成 22 年 4 月 1 日発行

発行所：旭労災病院

〒488885

尾張田原市平野町北61番地

TEL 0561-54-3131

FAX 0561-52-2426

<http://www.asahih.rofuku.go.jp/>

## C 型慢性肝炎と個別化医療

消化器科主任部長 小笹 貴士



1989年にC型肝炎ウイルスが同定され約20年が経過しました。C型肝炎にインターフェロン(IFN)が有効なことがわかり1992年IFN $\alpha$ 製剤の24週投与が行われましたが、本邦に多い遺伝子型であるgenotype 1型の高ウイルス量症例ではほとんど効果がなく、sustained virological response (SVR: 治療終了24週後の血清HCV-RNA陰性)率は数%程度でした。しかし、コンセンサスIFN、IFN+リバビリン(RBV)とC型肝炎治療に対する地道な努力の結果、現在ではpegインターフェロン(PEG-IFN)+RBVの48週投与において約50%程度のSVR率を達成することができるようになりました。我々にとってはすごい進歩の様に感じられますが、患者にとっては「つらい治療を1年間がんばっても50%しか効かない」といった不満の声をよく聞きます。

最近、genotype 1型のウイルスでも治療効果に差が出てくる要因が明らかになってきました。HCVゲノム中にはウイルス増殖に必要な種々の酵素をコードする非構造領域(nonstructural region; NS)という部分があります。その一部のNS5Aという領域中にインターフェロン感受性領域(ISDR)が存在しており、この領域に変異がある変異型では、変異の少ない野生型に比べIFN治療に対して高いSVR率を示すことが報告されました。また、コア蛋白というHCVの構造蛋白をコードするコア領域の70番目と91番目のアミノ酸変異の有無がIFN+RBV治療の治療効果を規定することも報告されました。さらにウイルス側の因子だけでなく、宿主側の因子も同定されました。IFNの一種であるIL-28B遺伝子の遺伝子多型(SNPs; single nucleotide polymorphisms)がIFNの治療効果に影響していることが報告され、通常型でない型を持つ患者はPEG-IFN+RBV治療を受けてもSVRがほとんど期待できないことが明らかになりました(Tanaka Y, et al.: Nature Genetics, 2009)。また、治療薬の有効性や副作用の程度は遺伝子多型によって規定されていることが、近年明らかになりつつあります。もし、このようなSNPsを治療前に測定できれば、副作用の発現予測や、SVRを見込める患者の選別等、患者にとって非常に有益であると考えます。

C型肝炎患者の高齢化が進み、私の外来でもかなりの患者が70歳を超えているのが現状です。さらにIFN治療を受けてほしい患者も、副作用の心配や、治療効果がまだまだ期待された程ではないこともあり治療を断っている患者も多いと考えます。一刻も早く遺伝子解析が一般臨床で使用できるようになり個別化医療が実現することを期待します。

# 画期的な筋弛緩回復剤 「スガマデクス」の発売



麻酔科主任部長 堀場 清

平成 22 年 4 月、筋弛緩回復剤「ブリディオン（スガマデクス）」がシェリング・プラ社から発売されます。今までの筋弛緩拮抗薬とは全く異なった作用機序を有し深い筋弛緩状態からでも速やかに回復が可能となり、安全かつ効率的な周術期管理が可能となると期待されています。

全身麻酔薬は、作用発現時間が速く作用時間の短い薬剤が理想的な薬剤とされている。鎮痛薬（レミフェンタニル）、鎮静薬（プロポフォール）は作用発現が速く、作用時間が短く、臨床的に十分理想的な麻酔薬である。しかし筋弛緩薬においては、理想的な薬剤はなかった。ベクロニウム、ロクロニウムの開発により、確かに迅速な筋弛緩作用発現は可能となったが、作用持続時間の点では画期的な進歩はなく片手落ちだった。

術後の筋弛緩薬の残存は術後患者の予後を悪化させると考えられており、手術終了時に筋弛緩拮抗薬を投与することは周術期リスクを減少させる因子の一つと考えられている。しかし、拮抗薬に対する考え方は麻酔科医によって異なる。アメリカやイギリスの麻酔科医は拮抗薬を積極的に使用するが、ドイツ、フランスの麻酔科医は拮抗薬の副作用を懸念してその使用頻度は高くない。筋弛緩の拮抗は、筋接合部におけるアセチルコリンの増加で、薬力学的拮抗（競合的拮抗）でありその主体は抗コリンエステラーゼである。そのため、①天井効果、②酸塩基平衡、麻酔薬、体温などによる影響、③作用発現までのタイムラグ、④ムスカリン受容体刺激作用、併用する抗ムスカリン作用薬の問題、⑤高用量投与による逆説的な筋力低下などの問題点がある。

スガマデクスは環状デキストリンと呼ばれる構造の分子で、8 個のグルコースが環状に結合している。シクロデキストリンは広く医療や食品に使用されていることから安全性は高く、重篤な副作用は少ない。スガマデクス作用機序は、今までの筋弛緩拮抗薬とは全く異なり、ロクロニウム、ベクロニウムと強固な結合体を形成し（包接と呼ぶ）、神経筋接合部からロクロニウム、ベクロニウムを速やかに除去する。一般に患者に投与された薬物は、受容体を介して直接生体に作用するが、スガマデクスは血管内で薬物同士が結合し、筋弛緩作用を不活化するという新しい概念にもとづく初めての薬物である。抗コリンエステラーゼ薬による、薬理学的拮抗と対比し化学的拮抗と呼ばれる。神経筋接合部でのアセチルコリンの増加を必要としないためこれによる問題点も発生しない。スガマデクスによる拮抗の特徴は、筋弛緩薬濃度が高く抗コリンエステラーゼ薬で拮抗できない状況でも拮抗できること、天井効果が認められないこと、高用量投与による逆説的な筋力低下がないことである。実際に、ロクロニウム 1.2mg/kg（通常使用量の 2 倍）を投与して 3 分後のとても深い筋弛緩状態からでもスガマデクス 16mg/kg を投与すると 2 分以内に筋力は回復する。

今まで筋・神経疾患に対して筋弛緩薬を使用すると、筋弛緩効果が著明に延長することが知られており、十分な筋弛緩を得ずに気管挿管をしたり、術野にも十分な視野を提供できなかった。スガマデクスはロクロニウムの親和性は高く、投与量の 95%以上未変化のまま尿中に排泄されるため、これらの患者の筋弛緩も拮抗できるようになった。

麻酔における理想的な筋弛緩薬の開発は、他の麻酔薬に比べ十分に追いついていなかった。そうしたなか、スガマデクスの出現は、中間型の筋弛緩薬ロクロニウムを、理想的な筋弛緩薬として使用できるようにし、今までになかった安心と安全を麻酔科医や患者に提供できるようになった。