

透析医のひとりごと

「想定外な話」

鈴木利昭

多くの人は、「想定外」という言葉を聞くと、当初予測していなかった悪いことが起こったと考えるのが一般的である。しかし、われわれ医学を含めた科学分野では悪いことではなく逆に良いこと、人類にとって役に立ち新しい発見に結びついた例が数多くある。

最近あまり耳にしなくなったが「セレンディピティ (serendipity)」と呼ばれている言葉がある。米国の放射線診断学の大家 Morton A. Meyer が、一般人を対象として著した著書がある。そのタイトルが『Happy Accidents - Serendipity in modern medical breakthroughs』となっており、偶然起きた予想外な現象が、現代医学の進歩に大いに貢献した実例を多数あげている。そのためタイトルを「happy accidents」と表現している。

さて、われわれ透析分野でも多くの実例を発見することができる。その中で透析医療に従事している先生方がよく使用している薬剤を二つ取り上げ、その意義について考えてみる。

その一つは腎性貧血に対する内服治療薬である、プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬である。腎不全状態となると体内でのエリスロポエチンの産生が低下し貧血が進行するため、治療法としては遺伝子組み換えエリスロポエチン製剤を体外的に投与するしかない、長い間考えられてきた。ところが、低酸素状態での生理学の研究の結果、エリスロポエチンの産生に HIF-PH の代謝経路の重要性が発見され、腎不全状態でも HIF-PH 阻害薬を投与すれば、腎不全患者さんの体内でも自己の内因性エリスロポエチンが産生できることが明らかになった。これは私にとって全く目から鱗が落ちたような驚きであった。

さらにもう一つの薬剤は、現在、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療薬として使用されている、パサビブ注射液[®] (エテルカルシド塩酸塩) である。この薬剤は実に巧妙に設計され創薬されている。この薬剤の構造式を見ると、8 個のアミノ酸が直鎖につながった合成ペプチドである。7 個が D 体アミノ酸で、残り 1 個が L 体アミノ酸で同じアミノ酸 (システイン: Cys) と S-S 結合で側鎖につながっている。この L 体 Cys が副甲状腺細胞に発現しているカルシウム受容体 (CaSR) の L 体 Cys と結合し、細胞内にシグナルが送られて副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が抑制される仕組みである。

ところで、アミノ酸には D 体と L 体の鏡面構造を持つ 2 種類の光学異性体があるが、人体に存在しているアミノ酸はすべて L 体で、D 体は存在していない。その結果、体内に存在するたんぱく質を始めとする有機化合物はすべて L 体であり、薬物代謝に関係している酵素系 (CYP: チトクロム P450) もすべて L 体である。そのため、この薬剤の 7 個の D 体アミノ酸の部分は体内にある L 体の薬物代謝酵素系による代謝

分解を非常に受けにくいいため、体内に長時間滞留し薬剤の体内半減期が長く薬剤の効果が長く持続する。

この薬剤のもう一つの特徴は多剤による薬剤相互作用がない点である。その理由としては、薬剤相互作用はL体の薬物代謝酵素系と関連しているため、D体の部分を代謝分解することはできないためである。

ところで仮に、この薬剤がすべてD体アミノ酸であれば、CaSRのL体Cysとは結合できないため、薬剤の効果が発揮できない。逆にすべてL体アミノ酸であれば、薬剤の効果はあるが、エテルカルシドと比べると薬剤の体内半減期は明らかに短くなる。

次に、薬剤の光学異性体に関連した興味深い話題があるので紹介する。化学的に薬剤を製造すればすべてD体とL体の光学異性体薬剤が1:1の比率で混合された薬剤（ラセミ体：racemate）が作られる。従来の薬剤はすべてラセミ体であった。しかし、薬剤によってはD体とL体との薬剤効果が全く異なる場合があることが後年明らかになった。つまり、一方には薬剤効果があるが、他方にはその効果を阻害して、全体からすれば効果がなくなる例や、一方とは全く異なり副作用をもたらすなどの事実が判明した。

この問題は創薬分野の長年の懸案であり、その解決法が望まれた。この難問を解明したのは、野依良治（日本：名古屋大学）、William Knowles（米国：モンサント社）、Barry Sharpless（米国：Script研究所）らであり、“キラル触媒による不斉合成（Catalytic asymmetric synthesis）”の業績により2001年ノーベル化学賞が授与された。その結果、D体とL体別々の薬剤を作ることが可能となり、D体とL体の個別の持つそれぞれの薬効が明らかにされた。

われわれに身近な薬剤カルニチンを例にあげてみる。透析患者はカルニチン欠乏症が頻発するため、それらの患者に対するカルニチン補充療法は1980年代より世界的に行われていたが、医学的に見て薬剤の有効性は認められなかった。その理由としては、当時使用していたカルニチン製剤はラセミ体であったが、現在われわれが使用している薬剤（L（levo）-carnitine：レボカルニチン）はL体である。カルニチンの場合、L体のみが生物学的活性を持ち、D体は拮抗阻害を示すことが後日明らかになった。今になって考えてみると、1980年代に行われていたカルニチン補充療法で有効な結果が出なかった理由が推測できる。

最後に、われわれは日常的に数多くの臨床医学データを扱っているが、医学分野を含めた統計学には多くの鉄則がある。その中で、“Garbage-in, garbage-out”という言葉がある。これは、クズ（不正確もしくは誤った）のデータを用いて統計計算すれば、誤った結果しか得られないという意味である。

これとは少し意味合いが異なるが、外れ値（outlier）という統計用語がある。これは多くのデータの分布から離れているという意味で、多くのデータのある道（回帰直線：line）からはずれている（out）データである。このデータの扱い方が、しばしば議論となる。数字の打ち間違いのデータなのか、何ら考えなく単純に捨てて良いデータなのか、逆に意味のあるデータなのか、等々である。これらは、いずれもわれわれが最初から期待している結果（作業仮説、一般常識などの）から外れている“想定外的な”データ、出来事で

ある。しかし、このクズ (junk)、外れとして扱われ、捨てられているデータ、出来事の中にも、キラリと光る新しい発見が埋もれている可能性があるかも知れないので、自分自身の眼で自分の周囲の事柄を再確認することが大切であると思われる。

医療法人社団昇陽会阿佐谷すずき診療所顧問医師 (東京都)