プロドラッグ

金子久美子・水島 裕*

*medical topics**Prodrug**Kumiko Kaneko, Yutaka Mizushima*

最近、抗炎症剤のプロドラッグが使用されはじめ注目されている。プロドラッグとは、投与後に生体内で目的とする化合物に変化するものと定義されているが、これは既知の化合物に対して新たな化学的修飾を加えて得られたものが多い。有用な薬物であるのに、不都合な性質をもっているものに対して、プロドラッグが開発されることが多い。この考えかたはけっして新しいものではなく、ふるくから試みられてきたものである。

たとえば、ペニシリンに安定性を与えるためにプロカイン塩にしてみたり、酸化されやすいビタミンCに対してアシル基やベンゾイル基を導入してみたりしているのである。

プロドラッグ化する目的は、安定性、溶解性、吸収性、作用時間、味、不快臭、刺激性を改良したり、副作用を減少したりすることのほかに、製剤化しにくいものに対して試みられたり、特定部位での作用発現を期待して行われることもある。

非ステロイド抗炎症剤に対しては、主に副作用の減少、特に胃腸障害を少なくすることを目的としてプロドラッグが開発されてきた。

経口投与された薬剤は、消化管に入り直接粘膜に接触するので、程度の差こそあれ、消化管粘膜になんらかの障害を与える可能性をもっている。

薬剤による胃粘膜病変の頻度は、京都府立医大の川井らによると、2%であるという。大阪市大の小林らは約5,000例の上部消化管内視鏡検査施行例のうち30例に薬剤起因性胃粘膜病変を認めたと報告している。起因薬剤については、小林らが報告している30例のうち、18例が非ステロイド抗炎症例、7例が抗生物質またはサルファ剤、5例がステロイド剤によるものであった。表は旭

川医大の並木によるものであるが、解熱鎮痛消炎剤によるものももっとも多く、全体の1/3を占めている。以下、化学療法剤、副腎皮質ホルモン、経口糖尿病薬となっている。

胃粘膜障害の発生機序については、現在のところ二つの有力な説がある。一つはDevenportの胃粘膜関門破綻説である。これは薬剤によって胃粘膜細胞のbarrierが破壊され、水素イオンの粘膜細胞内へのback diffusionが増加して細胞障害をひき起こすという説である。他の一つはプロスタグランディン合成阻害説で、少量のプロスタグランディン投与によって、強酸、強塩基、熱湯などによる胃粘膜障害が阻止されたという動物実験の報告があり、ヒトにおいてはアスピリンやインドメサシンによる糞便中への失血がプロスタグランディン投与で阻止されたという報告もある。

表1 各種薬剤による胃粘膜障害(1967~78年)

(並木ら, 1978)

薬 剤 の 種 類	1967~76年	1976~	計
解熱・鎮痛・消炎剤	103例	38例	141例
副腎皮質ホルモン剤	45	26	71
経口血糖降下剤	48	9	57
化学療法剤	74	11	85
抗 癌 剤	31	5	36
そ の 他	30	3	33
計	331	92	423

以上述べてきたように、非ステロイド剤による胃粘膜障害はまれなものではなく、胃粘膜障害のために病気の治療がつづけられないこともある。非ステロイド抗炎症剤の分野では、4種類のプロドラッグが開発され、胃腸障害の少ない薬剤として期待されている。四つのプロドラッグは、フェンブフェン、スリンダク、サキシブゾン、アセメタシンであるが、発売前の臨床試験においては、いずれの薬剤も、自覚症状のうえでは副作用、主に胃腸障害が少ないという成績が得られている。ほかにも血中濃度の変動が少なく、安定した効果が得られるという長所もあり、有用な薬剤と思われる。

* 1st Department of Medicine, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学第一内科学教室