

ストレス性疾患発現に関わる生体物質について

本誌の主旨である技術的情報提供の中には、狭義の技術という側面の他に医学的思想に関するものがある。後者については、多くの文献などがあり目に止まる事が多い。しかしながら、直接的な応用に至るには数ステップさらに必要とされるため軽んじられている傾向がある。その類に属するものの一つとして精神衛生(ストレスを含む)に関する公衆衛生的指標がある。ストレス状況についてよく利用されているものはアンケート調査にみられる個人的帳票を人文科学的に評価する方法である。これは直接応用が可能で、人々の主観的意見をまとめ客観的に評価することである。しかし、ストレス性疾患発現についてそのように検討することは、場合によっては多くの誤りを生むことになることが容易に理解されよう。ここではまず分析を行うに当たっての考え方をのべると共に、ストレス性疾患発現に関わる新しい指標の必要条件について考えてみることにする。

基準設定と判定

環境保健の基準を設定するための科学的な判定条件は、各種の環境の影響(environmental influence)への暴露の強さ、頻度、期間と、人または人間環境における好ましくない作用あるいは効果(effect)の危険度(risk)や大きさととの量的関係である。これは、毒性学や疫学および環境科学に求められている。大量暴露の場合、量-反応関係(dose-response relationships)は非常に精密な設定ができ、一方低レベル長期暴露の場合、経験や直感に頼ることになりとりあえず行政的に作った基準(standards)をもとに経験的に良非を後日判定する必要が生じる。過去において、水、ミルク、食品については低レベル長期暴露の例であり、そのようにして得た比較的一般的なまた漠然とし

たルールに基づいた品質基準を課することによって消費のための安全が果たされてきたのである。この暴露-影響の関係(1)における基準に加えて、基準適用上の実行可能性と利潤との間の関係の分析(2)、既に存在する理想的地区の状況を基準とする方法(3)、地区の経済発展を損なわない基準(4)などは考慮すべき要因といえるであろう。これらのことを総合的、系統的に考えることが、文明の進展と共に今までよりさらに必要とされてきていると考えられる。

ストレス性疾患の発現に関する問題は、生体の外部環境の問題とはかなり異なっている。広義のストレスは、最終的に生体内で視床下部-下垂体-副腎皮質の反応を引き起こす状況を意味しており、その結果免疫能低下、交感神経系緊張などの生理的影響をもたらすことになる。これらの反応を引き起こすものがストレッサー(stressor)と言われる。ストレッサーは、必ずしも生体外部に限らず、生体内で異常な状況下で産生される生理活性物質もその範中に含まれる。特に、後者については近年話題となっている老化とか発育状況、特異体質(アレルギー体質)、性、遺伝的素因など生体側の反応性の変化に着目することが必要になる。この場合は、外部環境とは異なって高レベルの体内生理活性物質の量と生体反応との関係を考慮せざるを得ない。ここに分子レベルの研究と公衆衛生との相互関係が見いだされる。スポーツなどの体力増強のトレーニングは、ストレス発散に効果的といわれているが、果たして真実かどうかとか、分子レベルで生体内で諸種蓄積物質の入れ替わりが起きているだけであって本当に子孫に好影響をもたらすかどうか多くの疑問があろう。新しい時代は、人類が自ら蓄積した諸悪によって変わってきた遺伝子、すなわち自然淘汰による突然

変異を今後どのような方向にもってけるかという所まで公衆衛生の問題として考えることも今後必要とされるかもしれない。例えば、エイズウイルスと共存することの可能性もひょっとするとあるかもしれない。

余談だが、筆者がアメリカのジョンズホプキンス大学医学部に留学していたとき、同大学衛生学部(School of Hygiene)にいる肺に関する研究者で著名な Permutt教授が、ジョークでこんなことを私に言った。"Hygiene may well control the "high" gene of American." この言葉は、ジョークではあるが意外に将来を見通しているのかもしれないと私には思える。鎖国の解除以来、欧米の食生活になじむにつれ日本人の身長が増加してきていることは、そのことを物語っているのではないだろうか？これについては反論もあるだろうが、深くは論議せずここで再び本題にもどる。

量-反応関係の近年の新しい考え方を少しかいつまんで説明しよう。一つの化学物質に対する結合部位(生体反応に至る場合受容体といわれる)にその物質が結合するとき、生体反応はその結合の度合いに依存する。これは、結合実験(binding assay)によって定量化でき、微量元素などの生体内分布を調べる場合有用である。近年、その結合は、リニアではなく一つの受容体に対してわずかの濃度でも一部結合した分子が結合していない分子のさらなる結合を修飾(増強あるいは抑制)することが分かってきている。前者を正の協同性(positive cooperative activity)、後者を負の協同性(negative cooperative activity)という。このように同じ分子同士でも相互関係を示すのであるが、異なった分子間ではより強力に影響しあうであろう。特に、神経伝達物質には、例えばアセチルコリンやエピネフリン、セロトニン、ヒスタミン、ドーパミンなどの古典的な物質とATPや神経ペプチドなどがあり、これら2種の伝達物質が一つの神経細胞に共存することが示され、神経ペプチドが古典的神経伝達物質の放出を調節していることが報告されている。これはネガティブフィードバックである。生体の制御理論(control theory)に関するシステムズアナリシス(systems analysis)はアメリカへ留学中の筆者に対する課題の一つであったが、この例も非線形でその限界は見えにくい状況がある。神経ペプチドは、

現在多くの種類が見いだされているが、そのそれぞれをここで論ずるスペースがないので、近年の発見の中で興味を引いたものを一つだけ紹介してみよう。

循環器関係の国際誌(Circulation Research、1990)に載った論文である。カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide、CGRP)は、ラットなどの腸間膜動脈を支配する交感神経系に古典的神経伝達物質であるノルエピネフリンなどと共存している神経ペプチドである。これは、37個のアミノ酸からなる強力な血管拡張物質である。自然発症高血圧ラットのペプチド血中濃度が正常なラットと比べて低い値であったことから、高血圧ラットではそのペプチドを含有する神経の活動が抑制されていることを示す。また、その血中濃度が年齢と共に減少し、高血圧の発症を誘発させる可能性が報告されている。免疫組織学的な検討からもまた、CGRPが組織像からなくなっていることが証明されている。これらの所見は、全てCGRP含有神経の活性の年齢に伴う減少を意味するものであり、ノルエピネフリンによる血管収縮作用に対するペプチドの抑制作用を弱める効果へとつながる。その結果、高血圧の慢性的な維持あるいは発症と強く関係するものであることが推察される。

この例のようにペプチドだけから全てを論じることは危険であるが、神経末端からの消失はその産生能力の減退を意味するものであり、どのような原因でそのようなようになるか公衆衛生的に見ても興味尽きない問題である。それは、自然発症高血圧ラットに特異的であることから遺伝に起因する可能性が高いことが想像されるが、なぜ最初からではなく年齢と平行していくのか？遺伝子型の発現を調節する機序の解明を待つよりも別の例えば公衆衛生的見方をすれば高血圧患者の食生活、風習などの外部環境で共通している要素の解析を通してより一般的な遺伝子の研究へと進むことが可能であろう。たとえ、行き着く先がリプレッサーやインデューサーという遺伝子レベルの調節系が関与していてもかまわないのである。

だいぶ脱線してしまったが、この章を次のようにしめくりたい。体内生理活性物質は外的環境変化から内的環境変化への情報変換に主要な役割を演じているので、ヒトの反応性あるいは感受

性についての客観的評価を可能にさせる。

ストレス性疾患発現を予防するための良い指標となるための必要条件

ストレス性疾患は、精神、肉体を問わず人間としての生活を営む過程において必然的に生体を受ける諸影響に端を発して疾患の誘発の原因になるとか助長する場合を総称する。代表例はストレス性胃潰瘍であり、日頃の生活環境から抜け出すことにより緩解にむかう。多くの外界からの精神的刺激は、社会構造に伴う業務上の変化並びに人間関係の問題と家庭内の問題ならびに親族との人間関係の問題があげられる。急速な文明の変化は前者に属し、交通や情報網の発達に追従できない状況を教育などの充実を通して作らないようにすることは政治的課題にもなる。一般的に現実を考えれば、落ちこぼれ対策は必要であり、平均点の向上を目標とするべきであろう。その意味で実態把握を定期的に行い、なすべき方向を見定めていくことが重要であろう。

医学的指標として視床下部-下垂体-副腎皮質系が関与するので、その関連物質をまず考えることができる。しかし、ストレス性疾患に直結するものとは限らないことは明白である。ちょうど高血圧にCGRPが関連しているように的確な指標を探すことが重要であるといえる。その指標の候補の数は、毎年新しい生体内物質が遺伝子配列の決定などから発見されている現代ではウナギのぼりて近年急激に増加している。その中から選定するためには、必要条件を整理して絞っていく必要がある。

まず第1に、その物質はストレスそのものによって放出されなければならない。例えば、交感神経緊張によるノルエピネフリンの遊離に付随して放出される神経ペプチドがある。その他、副腎皮質ホルモンによる細胞内物質(lipocortin、血中に出ないが)や酵素(glucose-6-phosphatase)の活性化に伴うグルコース、progesterone類似体、またACTHを遊離させるcorticotropin releasing hormone、脳内生理活性物質(5-HT、neuropeptide Y、VIP など)などもある。第2にストレス性疾患発現までその作用が持続するか、あるいは遊離され続かねばならない。絶えず作用が疾患部位に持続することによって次第に細胞が変化してい

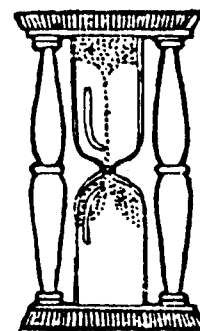
く。もしそうでなければトリガとしての役割を考えることになる。第3に、疾患臓器部位に存在する。神経系あるいは血液を介して疾患臓器の局所に少なくとも存在することが証明される必要がある。第4に、血中投与により同じ疾患が現れる。実験的にその疾患が生じることを証明する必要がある。第5に、その拮抗薬あるいは生体から枯渇させる薬物によって抑制され、代謝を抑制する薬物により増強される。これにより関与の度合いを知ることができる。第6に、公衆衛生での応用を考えるとヒトの体内に生じることと、血中尿中あるいは毛髪中(汗あるいは唾液でも可)などから測定可能なことも必要である。

これらの条件を検討するに当たって今できることことから少しずつ明らかにすると共に、ストレス性疾患に限らず関連する領域から情報を収集することが重要である。

最後に

予防医学の果たすべき役割は、地球規模の環境汚染問題やエイズなどをはじめとして人類に対する限らない試練を克服していくことにある。それには、文明の発展を横目で見ながら公衆衛生の将来を見通していくことが必要である。その中で、身近であるがためにともすれば忘れられてしまうストレスの問題は今回取り上げたその良き指標を探すことも含めて今後に残されている課題であろう。

(生物部 石川直久)



第十二改正日本薬局方について

1. 日本薬局方とその周辺

薬局方は、昭和61年4月に第十一改正が施行されて以来5年がたち、本年4月に第十二改正が行われた。そして、その姿も従来のB5版からA4版に変わった。

薬局方は、明治19年に初めて制定されて以来、今回で105年目となる。この間改定の期間に長短があったが、昭和51年の第九改正からは5年ごとの全面改定がなされている。薬局方は、医療上に重要と一般に認められた医薬品の性状や品質等についての規格書である。そのため国内に流通する医薬品すべての安全性と有効性を保証し、さらに試験法と判定基準を定める拠り所となっている。それと同時に、医薬品の製造承認申請に当たっては、原則的に薬局方の用語、表現、単位、試薬、試験法、試験項目などを使用あるいはそれらに準拠するように指導されている。したがって薬局方の改正は、既存の医薬品から今後申請されるであろう新医薬品まですべてにわたって、その品質を大きく左右する影響力をもっていると考えられる。

薬局方は、薬事法第41条の規定により2部構成である。第一部には主として繁用される原薬たる医薬品及び基礎的製剤を、第二部には主として混合製剤及びその原薬たる医薬品を、それぞれ収めることとされている。繁用される原薬たる医薬品とは、アスコルビン酸、塩酸クロルプロマジン、ブドウ糖などであり、繁用される基礎的製剤とは、アスコルビン酸注射液、塩酸クロルプロマジン錠、ブドウ糖注射液などである。混合製剤とは、ジアスターゼ・重曹散、複方ダイオウ・センナ散などであり、その原薬たる医薬品とは、ジアスターゼ、ダイオウ（大黄）などである。なお第二部には、この他、ワクチン、抗毒素といった生物学的製剤、トウモロコシデンブ、白糖などの賦形剤・基剤、ガーゼ、脱脂綿などの衛生材料も収められている。このように、それ自体は薬理作用を有しないが、医療上必須のものであることから、品質の確保を図る必要性があり、薬局方に収められているものもある。

2. 第十二改正日本薬局方の概要

第十二改正日本薬局方には、第一部750、第二

部471の合計1221品目が収載されている。このうち、新たに収載されたものは第一部170品目である（第二部はなし）。これを分類別にまとめたものを表1に示した。有用性の確認された原薬は原則として収載するという方針に沿い、有機薬品の原薬についての追加が多くなされた。諸外国の薬局方収載品目数を比較してみると、アメリカが約3500と一番多く、次いでイギリスが約2100、日本は第三番目に続いている（表2）。日本は、世界でも有数の大規模市場であり、多くの医薬品が出回っているという認識からすると収載品目数はまだ少ないと言えるのかもしれない。

生薬関係を除いた医薬品各条では、ラテン名の収載が廃止され、化学名の命名法は国際純正応用化学連合(International Union of Pure and Applied Chemistry:IUPAC)の命名法が採用された。またケミカルアブストラクツサービス(Cheical Abstracts Service: CAS)登録番号が記載され、情報化時代に対応しやすくなるようにされた。また、

表1 収載品目分類表¹⁾

	第一部	第二部
無機薬品	38	30
有機薬品	424(308+117-1)	80
製 剤	188(163+ 26-1)	112(116+0-4)
生 薬	——	191(192+0-1)
その他の植物性 動物性医薬品	6	21
抗生物質	82(59+25-2)	——
生物学的製剤	——	30(35+0-5)
放射性医薬品	12(11+2-1)	——
衛生療用品	——	7
合 計	750(585+170-5)	471(481+0-10)

かっこ内は、第十一改正収載品目数、今回増加品目数（+表示）、今回削除品目数（-表示）の順。ただし、*印のついている削除品目数は平成元年4月1日削除済。かっこのないものは、今回変更なし。

表2 各国の薬局方¹⁾

	日本 12版(1991年)	アメリカ 22版(1991年)	イギリス 14版(1988年)	フランス 10版(1983年)	(西)ドイツ 9版(1986年)	ヨーロッパ 2版(1980年)	WHO 3版(1988年)
収載 品目数	1,221	約 3,500	2,100	219	738	649	283
収載 品目内容	原薬 製剤	原薬 製剤	原薬 製剤	原薬	原薬	原薬	原薬
改訂期間	5年	5年	5年 又は 7年	-	-	-	-
初版 発行年	1886年	1820年	1864年	1818年	1872年	1969年	1951年

純度試験、定量法においては、液体クロマトグラフ(LC)法を用いた相対分析法(図1)の利用拡大がはかられた。これは、近年の分析技術の進展により、簡便かつ高精度な分析が可能となったためである。しかし、それに伴って標準品の充実が必要不可欠となり、その供給体制のあり方について検討が始まっている。

生薬関係については、確認試験が新設あるいは整備され、さらにLC法による定量法又は成分含量測定法(図2)が設定された。生薬成分の中では母生薬にとって重要であり、かつ定量ができるものも少なくない²⁾。そして、これらの成分の含量に関する情報は母生薬を評価する際の大事な参考資料となる。従来の性状の項における長さ、幅、においなどの規格設定ばかりでなく、化学的成分を指標に用いて評価しようとするのは新しい試みであり、さらなる充実が望まれる。

その他、製剤総則において剤形として、新たにエアゾール剤及び液剤が追加され、一般試験法では、新たに核磁気共鳴スペクトル測定法及び鉄試験法が追加された。また有害試薬を使用した試験法は、原則的に変更がなされた。

3. おわりに

今後、バイオテクノロジー技術(遺伝子組み換え及び細胞融合)によって生産された医薬品の品質規格、医薬品添加剤の規格の見直しなど、新たな技術への対応が必要とされる。さらに、医薬品は今や世界的に流通するようになってきていることから、国際的な整合性に配慮された薬局方の充実が期待されている。

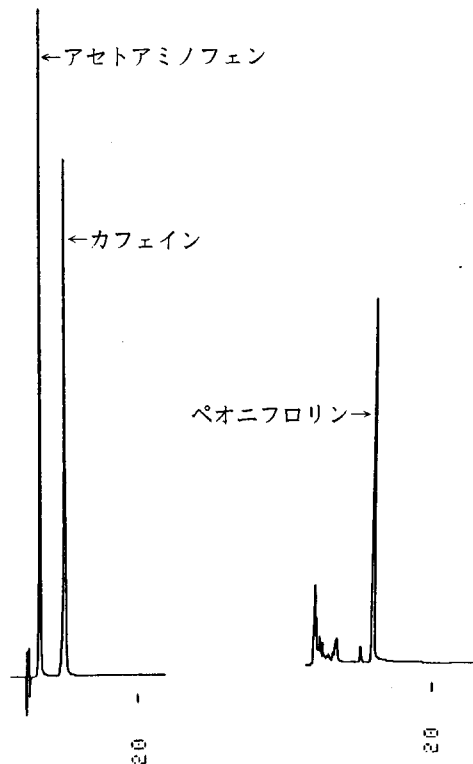


図1. かぜ薬中の下熱鎮痛成分の分析 図2. 生薬芍薬中のペオニフロリンの分析

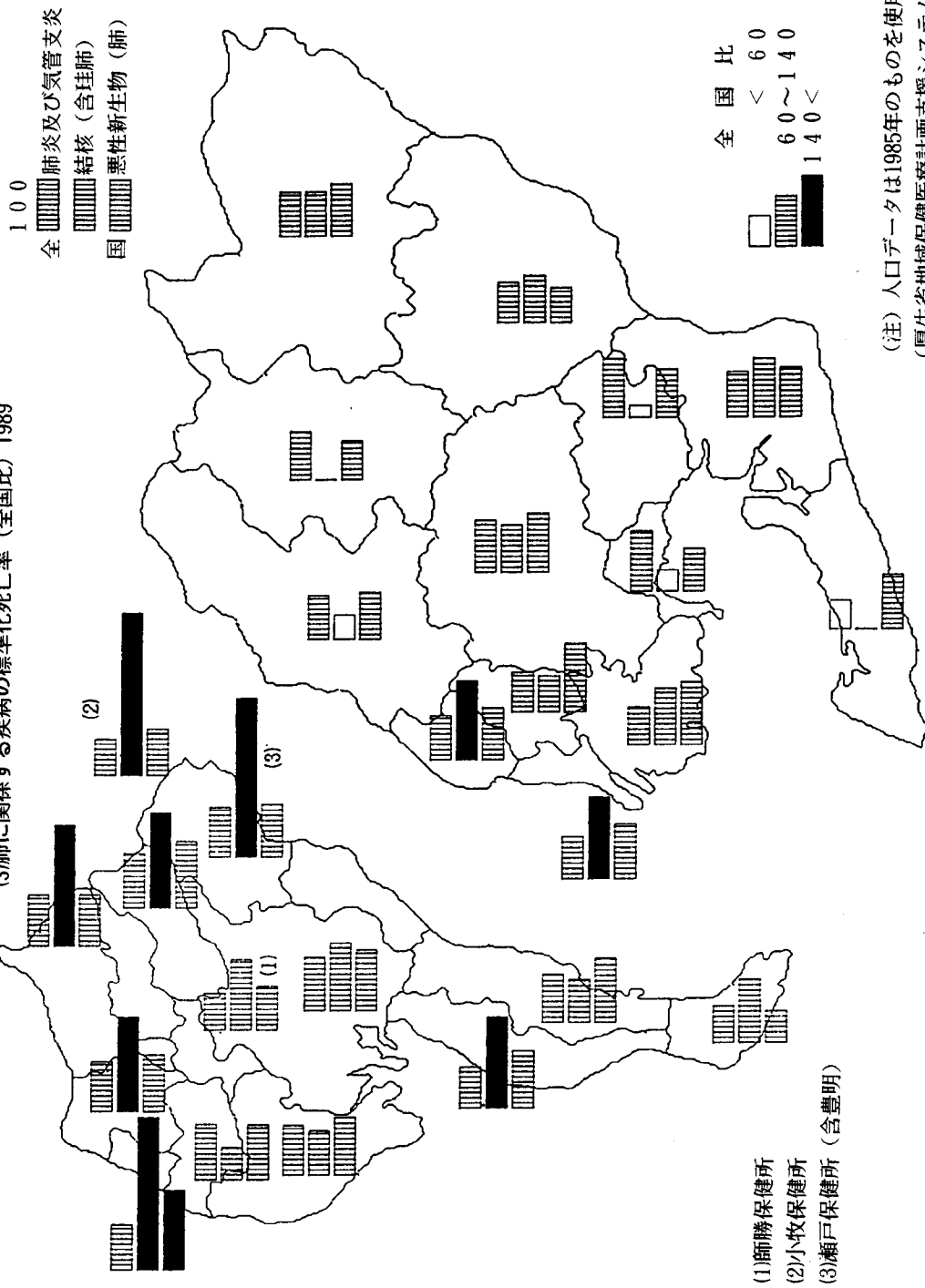
参考文献

- 1) 内山充ら、月刊薬事、33、843、1991
- 2) 原田正敏編、常用生薬の成分定量、廣川書店、東京、1989

(食品薬品部 三上栄一)

〔I〕 地域特異性

(3)肺に関する疾病の標準化死亡率 (全国比) 1989



(注)人口データは1985年のものを使用した
(厚生省地域保健医療計画支援システムより)
(保健情報室)