

サリドマイドとクロザピン

独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院
精神科医長，治験管理室長
榎本 哲郎

私が外来で診ている統合失調症患者の中には、めったに患者本人は来院せず、代わりに家族が来て病状を話し処方箋を受け取って帰るものがある。治療が奏効して患者が働けるようになり、平日に休みが取れないという人もいる。薬を飲み続けているので、幻覚や妄想が悪化することなく、仕事が続けられている。喜ばしいことである。逆に、服薬しているのに患者の引きこもりが高度で、家族が患者を連れてくるのも大変だという場合もある。幻覚妄想が、患者に外の世界をひどく恐ろしいものと感じさせてしまっているために、患者が外出を嫌がることも多い。患者に周囲への関心や興味がなくなり、何事に対しても、意欲がかなり減退してしまっていることもある。

長い間家族しか来院していなかったのに、突然患者本人が一人で来院するとかえってびっくりする。彼は母と二人暮らしである。彼の母は多発性骨髄腫にかかり入院してしまった。彼は薬がないと夜眠れなくなるので、人の声や視線が気にはなるが、精一杯の無理をして受診したのである。彼は続けて数回予約どおりに来院したが、母が退院すると再び姿をみせなくなった。その母が日中の眠気を訴える。外来の予約患者数の少ない日だったので、母にその病気について聴いてみた。なんと、母は多発性骨髄腫の治療薬としてサリドマイドを服用しているのだという。サリドマイドの催眠作用が、母に日中の眠気をもたらしていたのである。

ドイツで開発されたサリドマイドは、1957年に睡眠薬として発売された。睡眠薬としては有用な薬だったのであろうが、日本では妊婦のつわりも軽減すると宣伝され、妊娠初期の妊婦が服用した。そして四肢のすべてあるいは一部が短くなる奇形を持つ子が生まれた。薬害が多数おきてしまったのは、当時の規制当局にも、製薬会社にも、処方した医師にも問題があったのであろう。そして、サリドマイドは

製造販売が禁止された。時は流れ、ハンセン病の皮膚炎に対する有効性が認められたサリドマイドは、1998年にアメリカで承認された。また、多発性骨髄腫に効果があることがわかり、日本ではサリドマイドによる治療ガイドラインができています。新しい血管の形成を阻害する作用を応用して他のがんや糖尿病性網膜症の治療にも役に立つのかもしれない。こうしてサリドマイドは、精神科の薬としてではなく、復活した。

精神科の薬の中で、一度姿を消したものの、その有用性から再び世に出てきたのは、サリドマイドの他にクロザピンがある。クロザピンは、最初の三環系抗うつ薬イミプラミンをモデルに1958年にスイスで作り出された。抗うつ剤を作るつもりが、うつ病には効果がなかった。イミプラミンの母体は抗精神病薬のクロルプロマジンである。1962年以降、ヨーロッパで臨床試験が行われた。クロザピンを統合失調症患者に使ってみると、錐体外路症状がでないのに、幻覚妄想が改善した。当時は、抗精神病薬というものは錐体外路症状がでてこそ精神病症状に効果があるのだと信じられていた。しかしクロザピンは違う。非定型抗精神病薬の誕生である。クロルプロマジンやハロペリドールなど他の薬で効果のなかった治療抵抗性の統合失調症患者が、クロザピンで治って行く姿をみるのは感動的である。欧米の医師のみならず、日本での治験に関わった医師たちもクロザピンに大きな期待を寄せたことだろう。残念なことに、1975年、発売後半年たったフィンランドで8例の死亡例を含む16例の無顆粒球症の報告があり、日本を含む主要国で開発・販売が中断した。

1986年、私は国府台病院の研修医になった。治験でクロザピンを使ったことのある先輩医師から、伝説の薬としてのクロザピンについて、繰り返し聞かされた。2001年にクロザピンの後期第Ⅱ相試験の話聞いた時は、飛びついた。日本でクロザピンが復活するために77名の統合失調症の患者が治験に参加したが、そのうち国府台病院では14名が参加した。精神病の症状に効果があり、重大な副作用がない9名は今もクロザピンを服用している。アメリカやイギリスから遅れること19年、ようやく2009年4月になって日本でもクロザピンが承認された。ただし、薬害を防ぐために、服用開始からしばらくの間は一週間に一度の採血が必須であることなど、血液モニタリングを中心とした安全性確保策を厳重に行い、その使用には厳しい規制が行われている。