

塩酸デクスメデトミジンの性差

公文 啓二*

はじめに

塩酸デクスメデトミジン (dexmedetomidine hydrochloride, プレセデックス静注液®, 以下デクスメデトミジンとする)は, イミダゾール骨格を有するメデトミジンの活性右旋体(D体)であり, 強力かつ選択性の高い中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬である. ラットの脳皮質における中枢性 α_1 , α_2 アドレナリン受容体に対する親和性は, α_2 : 9.27, α_1 : 6.16 であり, 本薬の α_2 アドレナリン受容体への親和性は α_1 受容体への親和性よりも約 1300 倍高く, クロニジンに比べてはるかに α_2 選択性が高い^{1,2)}. デクスメデトミジンは, ヒト α_2 アドレナリン受容体のサブタイプである α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} のそれぞれに対して親和性が高く, 鎮静薬に望まれる広汎な薬理作用を示す^{1~3)}(表1). 鎮静作用は脳内の青斑核に存在する中枢性シナプス前 α_{2A} 受容体, 鎮痛作用は脊髄に分布する α_{2A} 受容体, 抗不安作用は脳に分布する α_{2C} 受容体を介してそれぞれ発現すると考えられている¹⁾. デクスメデトミジンは, 呼吸抑制作用がなく挿管中, 抜管後も, 継続して使用することが可能である²⁾という極めて画期的な鎮静薬であるが, 血中濃度に応じて循環系への影響が異なるなど, その臨床使用にあ

たっては, 十分に留意しなくてはならない.

一方, 最近 Gender-Sensitive Medicine すなわち男女差に敏感な医療の重要性が強調されてきており, 薬物によってはその作用に性差が存在する可能性がある. 今回, デクスメデトミジンの作用に性差があるか否かを明らかにするために本薬剤の導入に向けて行ったブリッジング試験結果を, 新たに男女の層別に再解析し, 本薬剤の効果あるいは副作用において性差の有無を検討した.

方 法

本邦で行われた術後集中治療における鎮静・鎮痛薬としての DA-9501(デクスメデトミジン)のブリッジング二重盲検比較試験は, 実薬群と Placebo 群におけるレスキュー使用した鎮静薬としてプロポフォール[®]の投与頻度と量, 鎮痛薬としてモルヒネの投与頻度と量を比較することによって効果判定された. 対象とした 111 例(デクスメデトミジン 55 例, Placebo 56 例)および欧米人で行われた治験対象例の手術背景を表2に示す. その対象例を男性 84 例(デクスメデトミジン 44 例, Placebo 40 例), 女性 27 例(デクスメデトミジン 11 例, Placebo 16 例)別に再分析し, その効果および副作用の性差について比較検討した. また同時に, 欧米

表1 デクスメデトミジンの作用と作用部位

| |
|--------------------------------------|
| 鎮静作用: 青斑核および脳皮質 |
| 鎮痛作用: 脊髄後角 |
| 血圧低下・徐脈: 孤束核, 延髄吻側外側部, 脊髄中間質外側核 |
| 血圧上昇: 血管平滑筋の末梢性シナプス後 α_2B 受容体 |
| 利尿作用: 腎臓に存在する α_2 受容体 |
| 唾液腺分泌抑制: アセチルコリンの遊離抑制 |

*独立行政法人国立病院機構函館病院

表2 日本人におけるブリッジング試験および欧米人における治験対象患者の手術背景

| | 日本人 (N=111) | | | 欧米人 (N=401) | | |
|-----|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| | DA-9501 (N=55) | Placebo (N=56) | Total (N=111) | DA-9501 (N=203) | Placebo (N=198) | Total (N=401) |
| 胸部 | 49 (87.5%) | 46 (83.6%) | 95 (84.8%) | 90 (43.9%) | 90 (45.5%) | 180 (44.7%) |
| 上腹部 | 7 (12.5%) | 7 (16.4%) | 14 (12.5%) | 59 (28.8%) | 61 (30.8%) | 120 (29.8%) |
| 頭頸部 | 0 | 0 | 0 | 14 (6.8%) | 15 (7.6%) | 29 (7.2%) |
| その他 | 0 | 3 (16.4%) | 3 (2.7%) | 42 (20.5%) | 32 (16.2%) | 74 (18.4%) |

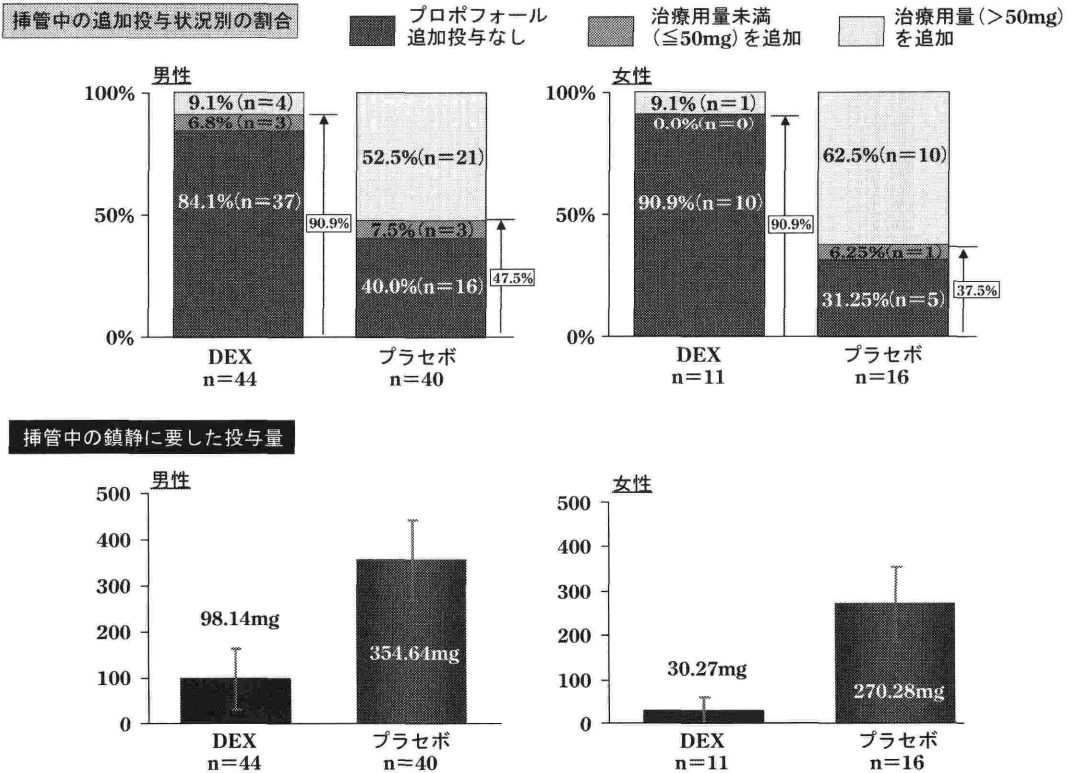


図1 プロポフォール追加投与 (日本人におけるブリッジング試験成績)

人における治験結果を同様に分析し日本人の結果と比較検討した。

結 果

プロポフォール追加投与の頻度および量ともに男性、女性ともデクスメドトミジン投与群において Placebo 群と比較して有意に低く鎮静効果において性差は認められなかった(図1)。モルヒネ追加投与に関しては頻度は男性、女性ともデクスメドトミジン投与群において Placebo 群と比較して有意に低く、投与量に関しては男性ではデクスメド

トミジン投与群で有意に低用量であったが、女性では投与人数が少なく両群間に統計学的な差は認められなかった(図2)。

副作用の発現頻度は両群ともに女性に多い傾向があった(図3)。低血圧副作用は男性においてはデクスメドトミジン投与群で 18.2%、Placebo 群で 10%に発生したが、女性では両群ともに認められなかった(図4)。一方、高血圧は両群とも女性の方が約 3 倍高率に発生していた(図4)。嘔気の発生頻度は女性のデクスメドトミジン投与群の発生頻度が最も高率であった(図5)。徐脈の発生頻度は男女

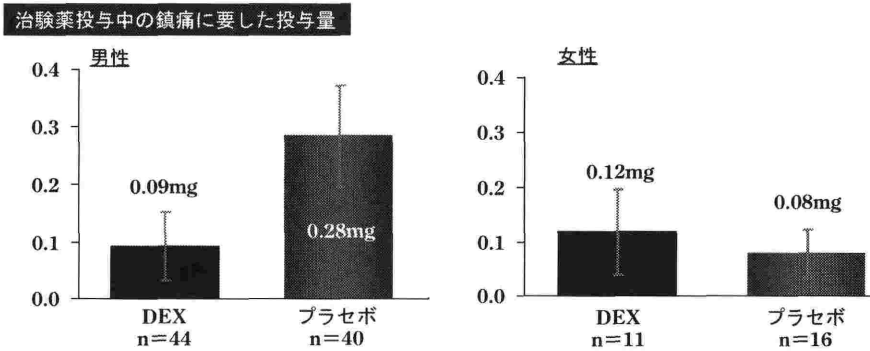
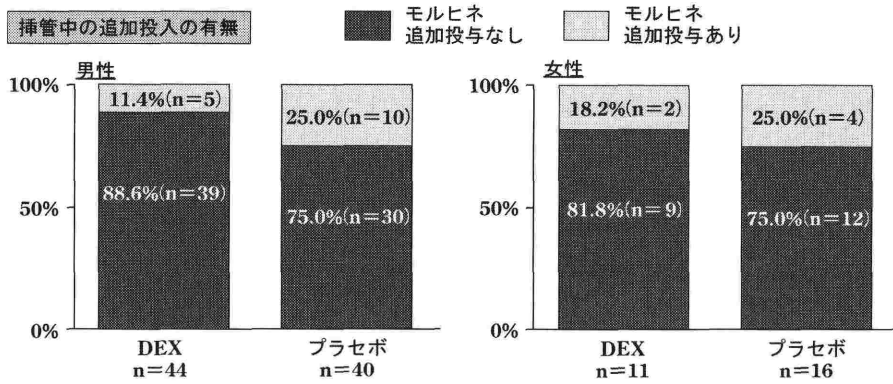


図2 モルヒネ追加投与(日本人におけるブリッジング試験成績)

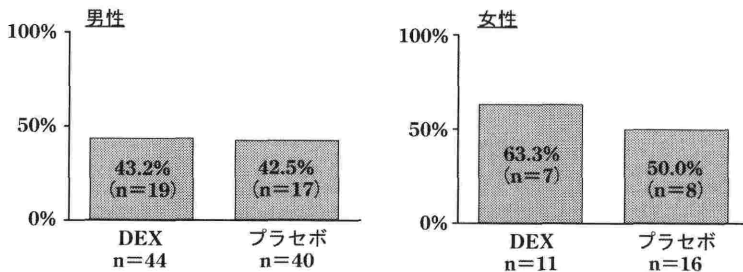


図3 日本人におけるブリッジング試験において試験治療下で発現した副作用

ともにいずれの群でも低率であった(図5)。

欧米人の治験下で発現したデクスメデトミジン投与群の副作用発生頻度は日本人と異なり女性は男性に較べて低率であった(図6)。低血圧は日本人と同様にデクスメデトミジン投与群において男性に多く、高血圧に関しては性差は認められなかった(図7)。また嘔気は、女性のデクスメデトミジン投与群において日本人と同様に高率であり、徐脈の発生頻度には性差は認められなかった(図8)。

考 察

デクスメデトミジンの鎮静・鎮痛効果に関して

は性差は認められなかったが、副作用の発現において特徴的な性差が認められた。また、その性差は欧米人と比較すると若干の相異なるわち人種差が認められた。日本人および欧米人における副作用発現の性差を表3に要約する。すなわち、日本人において低血圧の発生は男性に多く女性では皆無であったが、逆に高血圧の発生は女性に多くみられた。欧米人においても低血圧の発生は男性に多く認められたが、女性においても男性よりは低率であったが約18%に認められ、また高血圧に関しては日本人と同様の性差が認められた。嘔気に関しては日本人および欧米人ともに女性に圧倒的

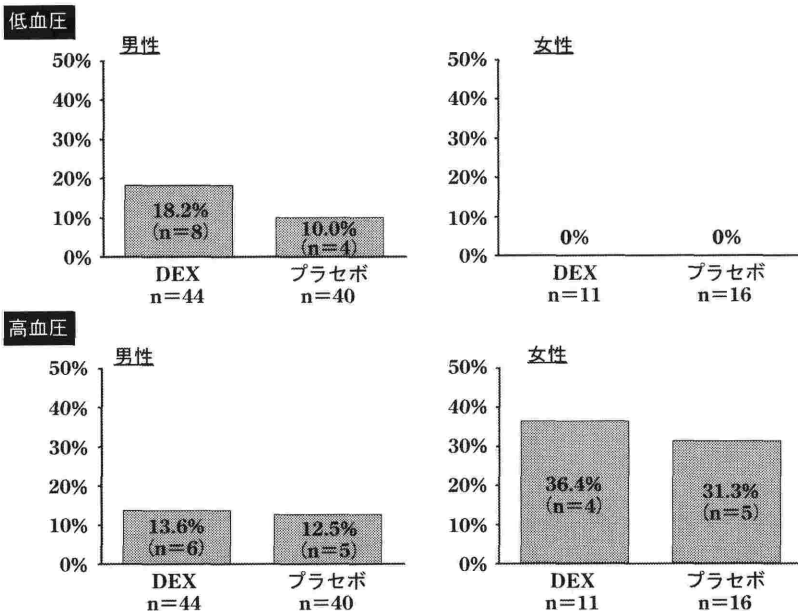


図4 日本人におけるブリッジング試験において試験治療下で発現した副作用 1

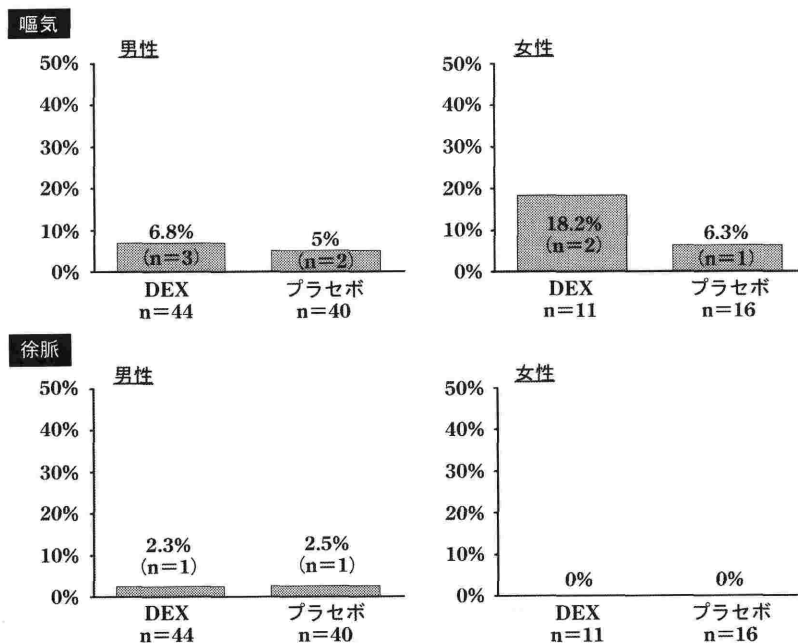


図5 日本人におけるブリッジング試験において試験治療下で発現した副作用 2

高頻度で発生していた。徐脈に関しては人種差、性差はともに認められなかった。

日本人においては、Placebo 群においても低血圧の頻度は男性に多く女性には認められなかったことから、術後人工呼吸中の鎮静による低血圧は男

性に発生しやすい傾向にあると考えられる。デクスメトミジンの血圧および心拍数低下作用は、孤束核に分布する中枢性 α_{2A} 受容体を介した作用であると考えられている¹⁻³⁾。低血圧発生の性差の機序として、迷走神経や交感神経系の緊張と血管

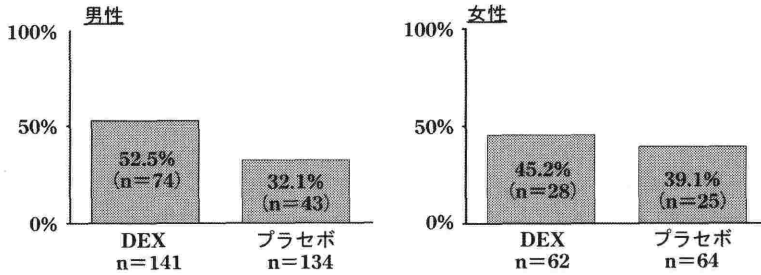


図6 欧米人における第III相試験成績において試験治療下で発現した副作用

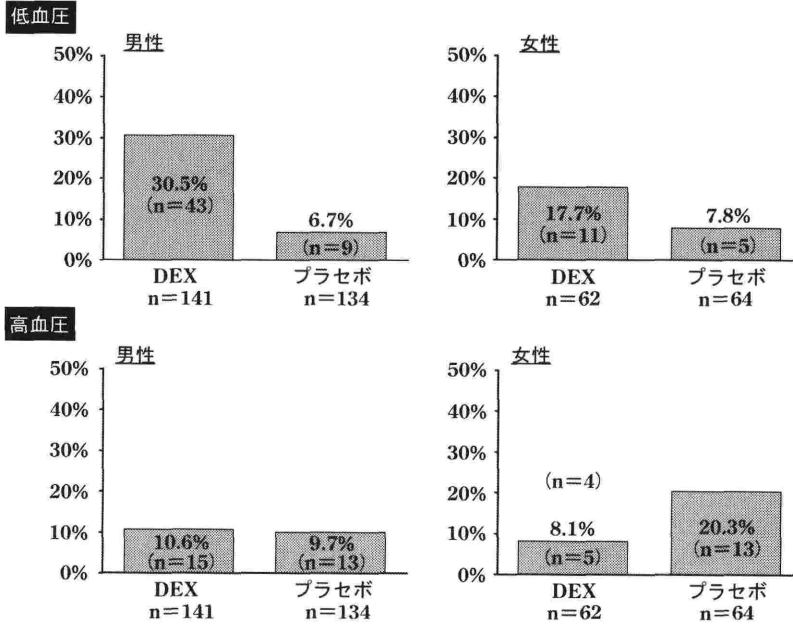


図7 欧米人における第III相試験成績において試験治療下で発現した副作用 1

容量の性差が関与する可能性が考えられる。男性においては交感神経系の緊張が女性に較べ強くまた血管容量が大きいいため、鎮静に伴う交感神経系緊張解除による血管拡張による相対的な低容量状態からくる低血圧が発生しやすいのではないかと推定される。

一方、高血圧はデクスメドミジンの高濃度負荷投与中に発生するものであり、末梢性 α_{2B} 受容体を介しての血管収縮によるものである¹⁻³⁾が、女性においては末梢性 α_{2B} 受容体の感受性および末梢血管の収縮性が男性にくらべて女性の方が強いことが関与したと考えられる。

デクスメドミジンの効果としての心拍低下作用に伴う徐脈の発生頻度は極めて低率であったが、これは対象例の多くが心臓手術後患者でありペー

シングによって心拍数がコントロールされていたことによると考えられる。

嘔気の発生は日本人および欧米人ともに女性に高頻度に発生しており、その性差の機序は不明であるが、中枢性の α_2 アドレナリン受容体の感受性に性差が存在し関与していると推測される。

デクスメドミジンのブリッジング試験結果を男性女性別に再分析した今回の検討で、副作用の発現において特徴的な性差が認められ、また欧米人との比較においても若干の相異が確認された。塩酸デクスメドミジンの使用にあたってはこの副作用の性差を念頭に置き、適切に対応することが肝要でありまた Gender-sensitive medicine の実践となる。

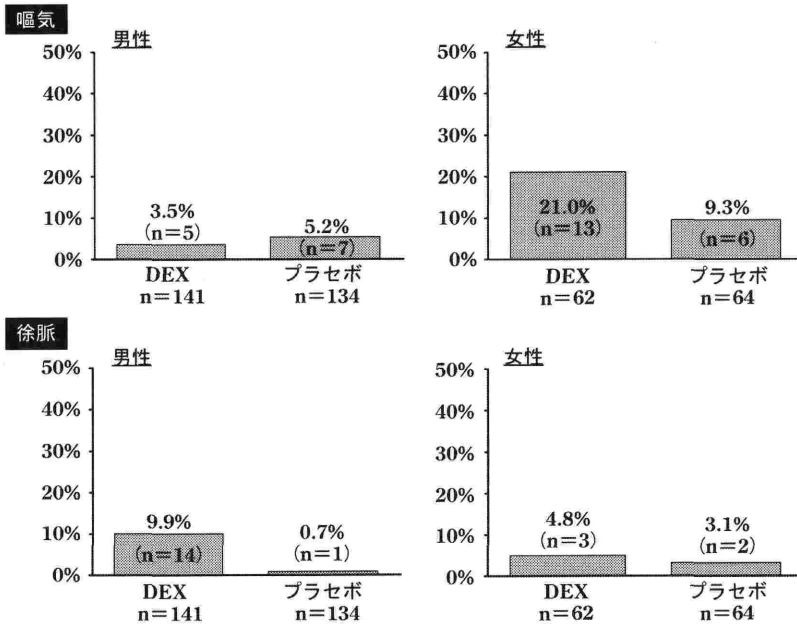


図8 欧米人における第III相試験成績において試験治療下で発現した副作用 2

表3 デクスメドミジンの副作用の性差

| | 日本人 | 欧米人 |
|------|-----------|-----------|
| 血圧低下 | 男性 >>> 女性 | 男性 >> 女性 |
| 血圧上昇 | 男性 <<< 女性 | 男性 = 女性 |
| 嘔気 | 男性 <<< 女性 | 男性 <<< 女性 |
| 徐脈 | 男性 = 女性 | 男性 > 女性 |

文 献

- 1) Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA: Dexmedetomidine. Curr Opin Crit Care 2001; 7: 221-6.
- 2) Bradley C: Dexmedetomidine—a novel sedative for postoperative sedation. Intensive Crit Care Nurs 2000; 16: 328-9.
- 3) 公文啓二, 高橋成輔, 花岡一雄ら: 塩酸デクスメドミジンの使用方法. 人工呼吸 2004; 21: 29-37.