

PAS kara News(426)

2022年6月11日

企画制作: 足立博一

<https://www.adachipas.com>

ソマトスタチンとは



YouTube 版 QR コード

話の発端は、数年前の「がんの終末期医療では輸液量を減量するのは何故か?」という学習会の話題を調べていた時まで遡りますが、今回の話はその話題そのものではありません。がん終末期における痛み以外の症状で消化器症状の悪心があった時の緩和療法には原因によりいくつかの選択肢がありますが、その一つで消化管閉塞に伴う治療に「オクトレオチド(サンドスタチン[®]皮下注)」による薬物治療があります。余宮きのみ著「ここが知りたかった緩和ケア 2016年版 191p」によると、オクトレオチドは上部腸閉塞には効果は少ないが、下部腸閉塞には効果が得られやすいとあります。その作用機序として「オクトレオチドは腸液の分泌を抑制し、吸収を促進することにより、腸内容の貯留を減少させ、腸閉塞の病態と症状を改善させる」とあります。従って腸内容物の貯留の少ない上部腸閉塞ほど効果は得られにくいとされています。また加藤明彦著「いまさら訊けないがん支持療法 2018年版 77p」ではがん化学療法中の Grade3 以上の下痢にはオクトレオチドが推奨されるとされており、いずれの場合もオクトレオチドによる腸管内の水分減少作用が効果を示していることが分かります。

1) オクトレオチド(サンドスタチン[®]皮下注)とは

オクトレオチドは8個のアミノ酸からなるペプチド製剤で、視床下部から分泌されるペプチドホルモン「ソマトスタチン」のアナログ製品になります。ソマトスタチン自体も14個のアミノ酸からなるペプチドで種々の活性を示しますが、血中半減期が2~3分と短すぎて、その活性を利用した薬としては利用できませんでした。そこでソマトスタチンの生理活性を示す4つのアミノ酸配列部分(Phe-Trp-Lys-Thr)を残した環状ペプチドのオクトレオチドが作られました。この血中半減期は100分と長くなったため、臨床応用が可能となったという訳です。

2) そもそも「ソマトスタチン」とは何者なのか?

視床下部-脳下垂体-ホルモン分泌臓器系の1系統に存在するホルモンで次のような流れを持ちます。

①視床下部から分泌されるホルモンで、別名は**ソマトトロピン放出抑制ホルモン**

(SRIH)です(右図参照)。

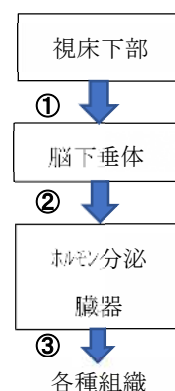
②ソマトスタチンは下垂体前葉の受容体に作用して放出抑制の名前のおりに成長ホルモン(GH)である**ソマトトロピン**の下垂体前葉からの分泌を抑制します。

③本来であればソマトトロピンは肝臓に作用して**ソマトメジンC**というインスリン様の増殖因子の合成と分泌を促進させるのですが、ソマトスタチンはソマトトロピン分泌を抑制するためソマトメジンCの作用を抑制します。

- ☛ソマトメジンCは体の全ての細胞に働きかけて成長促進効果を発揮します。特に骨格筋、軟骨、骨、肝臓、腎臓、神経、皮膚、造血系、肺が顕著な効果を示すとされています。

一方で下垂体前葉に刺激的に働きかける視床下部からのホルモンもあります。それを「**成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)**」と呼びます。従ってGHRHはソマトメジンCの働きを促進します。

- ☛他の視床下部-脳下垂体-ホルモン分泌臓器系には①ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)→②FSHとLH→③エストロゲン/プロゲステロン、テストステロンの性ホルモンや①CRH→AC



TH→コルチゾール/アルドステロン/アンドロステンジオンの副腎皮質ホルモン等があります。

3) ソマトスタチンの体内での合成部位

ソマトスタチンの最初の発見は視床下部でしたが、その後他の臓器に広く分布していることが分かりました。つまり合成部位が視床下部だけではなく、膵臓、消化管などでも合成され、基本的には様々なホルモン分泌の抑制作用を示しているホルモンと言ってよいでしょう(ニュース425号でも紹介)。

胃幽門部にあるD細胞は胃内pH低下によって、ソマトスタチンの分泌を促進させ、それがG細胞に作用してガストリン分泌を抑制し胃酸の出過ぎを防ぎます。また膵臓にあるD細胞(別名δ細胞)からソマトスタチンが分泌されると膵臓のα細胞とβ細胞に作用し、グルカゴンとインスリンの分泌を共に抑制します。ふたつの作用を同時に抑制することが臨床的にどのような影響を及ぼすかは分かりませんが、いずれも分泌過剰状況では治療薬として役に立ちそうです。このような作用の多様性をもった類似薬がオクトレオチド(サト`スタチン®皮下注)になります。

4) オクトレオチド(サト`スタチン®皮下注)の適応症からみた作用の多様性

オクトレオチドの「効能又は効果」には現在次の4つがあります。本来のソマトスタチンの作用との関連性をチェックしてみましょう(詳細については本剤インタビューフォームも参照ください)。

①下記疾患に伴う諸症状の改善：消化管ホルモン産生腫瘍(VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)

*VIP産生腫瘍：過剰な血管作動性腸管ペプチド(VIP)を産生する腫瘍で、腸内への水過剰分泌、平滑筋弛緩作用を示し、激しい下痢を伴う。

*カルチノイド腫瘍：消化管のセロトニン産生細胞であるエンテロクロマフィン細胞(EC細胞)の腫瘍で、下痢や腹部痙攣を引き起こす。

☞名前が酷似する細胞のエンテロクロマフィン様細胞(ECL細胞)はヒスタミンを分泌するので胃酸分泌促進に関与する(ニュース425号で紹介)。

*ガストリン産生腫瘍：膵臓や十二指腸に発生するガストリンを産生する腫瘍。胃酸分泌を亢進し難治性の消化性潰瘍を起こす。一般にガストリンは胃～十二指腸に存在するG細胞から分泌される。

②下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善：先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)

成長ホルモン、ソマトメジン-Cは各種組織の成長促進に作用するため先端巨大症や巨人症を誘発しますから、それらのホルモン分泌を抑制するオクトレオチドは正に本来の作用を発揮しているといえるでしょう。

③進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善

今回の話の発端となったオクトレオチドの作用で「腸液の分泌を抑制し、吸収を促進することにより、腸内容の貯留を減少させ、腸閉塞の病態と症状を改善させる」となります。消化管閉塞自体を改善する薬ではなさそうで、附随する臨床症状の改善薬と位置付けられそうです。終末期医療の一つの治療法といえるでしょう。

④先天性高インスリン血症に伴う低血糖(他剤による治療で効果が不十分な場合)

膵臓のD細胞で産生されるソマトスタチンは同じく膵臓にあるα細胞やβ細胞のホルモン分泌の抑制に作用する前述しましたが、類似薬であるオクトレオチドがβ細胞に作用してインスリン分泌を抑制すると考えられます。

以上①～④の作用を見てもソマトスタチンやオクトレオチドは各種分泌細胞の分泌能を抑制するという性質をもったホルモンや薬剤と言えるでしょう。(終わり)