

総説

フェンフルラミンの中樞神経系への毒性について

長谷川 雅哉・鍋島 俊隆

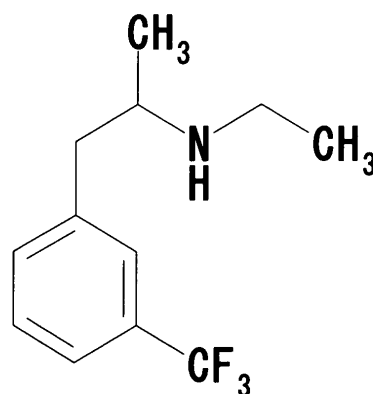
要約—ダイエット商品には根強い需要がある。中国の健康茶をイメージさせるダイエット食品に対して、日本の消費者は無防備である。個人輸入やインターネット販売によって、法の網をかいくぐり、危険な健康食品ややせ薬が、消費者の手元に簡単に届くことが、大きな社会問題となっている。中国製ダイエット食品による健康被害が報告された。これらのダイエット食品に含まれており、問題となっているのが食欲抑制剤「フェンフルラミン」である。これは、食欲抑制効果を期待して人為的に添加されたものと推察されている。フェンフルラミンは、中枢性セロトニン (5-HT) 作動性食欲抑制薬であり、肥満症の治療に使用される。フェンフルラミンの5-HT神経系を介した精神神経学的副作用について、数多くの報告があり、不安を惹起し、認知機能、睡眠、人格などに影響を与えるのではないかと考えられている。フェンフルラミンの投与により、持続的な脳内5-HTレベルの低下を伴う、うつ状態が誘導される。原因として5-HT神経繊維の脱落および5-HT再取り込み部位の減少が報告されている。フェンフルラミンの濫用はまれであるが、薬物濫用歴のある者がフェンフルラミンを濫用したケースがあり、多幸症、知覚変化、非現実感のような症状が発現している。動物実験では依存性獲得は認められていない。フェンフルラミンの過量投与により、精神障害、振せん(震え)、眠気、錯乱、紅潮、発熱、発汗、腹痛、過呼吸、散瞳、廻旋眼振、反射亢進・抑制、頻拍、痙攣、昏睡、心室性期外収縮、心室細動、心停止が起こる可能性が有る。米国では、フェンフルラミンを含む食欲抑制剤によって、心臓弁への副作用が発見され、1997

年に販売を禁止、回収を指示している。

はじめに

この夏、中国製ダイエット食品による急性肝炎、倦怠感、食欲不振、嘔気、立ちくらみなどの健康被害問題が不気味な広がりを見せている。「健康被害を受けた」と都道府県に届け出た人は、問題発覚から現在までに820人を超え、4人の死者を出している (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/07/h0719-3.html>)。

これらのダイエット食品に含まれており、問題となっているのが食欲抑制剤「フェンフルラミン (Fenfluramine : N-ethyl- α -methyl-m-trifluoromethyl-phenethylamine)」である。フェンフルラミンは植物に含有されていることは考えられないので、人為的に添加されたものと推察されている。厚生労働省は39品目を超え



Structure 1. Fenfluramine

名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65

受理日 平成14年11月15日

総説

るフェンフルラミンを含有する健康食品を公表している (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/jirei/list.html>)。1996年、旧厚生省はフェンフルラミンが含まれる中国茶の回収を指示している。今回の中国製ダイエット食品による健康被害問題でも、薬事法違反物質として名前が挙がっている。フェンフルラミンは、中枢性5-HT作動性食欲抑制薬 (anorectic) であり、肥満症の治療に使用されている国もある (Derome-Tremblay and Nathan, 1989)。

フェンフルラミン

米国では塩酸フェンフルラミン20 mg錠が商品名 PONDIMIN®として販売されていた。現在の版ですでに削除されているが、Physicians desk reference (PDR), 1996を要約すると次のようになる。

適用として、フェンフルラミンは、カロリー制限に基づく減量療法に短期間 (数週間) の併用療法として外因性の肥満に用いられる (Pfohl *et al.*, 1994; Weintraub, 1992)。しかし、服用中止により体重増加をきたすことが多い (Levitsky and Troiano, 1992; Munro *et al.*, 1992)。本剤は自閉症、過食症、強迫神経症などの治療にも使用される。

1回20 mg 1日3回食前に服用する。効果や副作用の程度に応じて1週間に1日量20mgを増量してもよい (最大1回40 mg 1日3回まで)。

フェンフルラミンは交感神経興奮性のアミンであるが、中枢刺激作用よりも抑制作用が強いという点で、肥満治療に用いられるこの種の薬物の原型であるアンフェタミン類とは、その薬理活性はやや異なる。食欲抑制作用のメカニズムは解明されていない。セロトニン (5-hydroxytryptamine (5-HT)) の脳内レベル (あるいは代謝回転速度) やグルコース利用の増加との関連が考えられている。脳の視床下部の5-HT作動性ニューロンから放出される5-HTの再吸収を抑制し、食欲中枢の機能を減退させ、食欲減退作用を示すと考えられている。デキスフェンフルラミン (Dexfenfluramine; REDUX®) はフェンフルラミンのd-体で、食欲抑制効果はl-体の2倍、欧州で主に使われている。フェンフルラミンの食欲抑制効果は5-HT阻害薬及び脳内5-HTレベルを低下させる薬物により抑制される

こと、さらに、脳病変により5-HTレベルが低下するとフェンフルラミンの作用が低下することが知られている。グルコースの利用と5-HTとの関係は明らかにされていない。

フェンフルラミンの消化管からの吸収はよく、最大効果は2~4時間に現れる。フェンフルラミンは、脱エチル化されてnorfenfluramineとなり、これが酸化されてm-trifluoromethyl benzoic acid、さらにグリシン抱合されてm-trifluoromethylhippuric acidとなる。尿中には未変化体、及びnorfenfluramineを含む化合物が排泄される。フェンフルラミンの排泄速度はpH依存性で、酸性尿よりも塩基性尿で排泄量が少なくなる。フェンフルラミンの半減期はアンフェタミン類が5時間であるのに比べて長く、約20時間といわれている。しかし、尿のpHを酸性 (pH5以下) に維持すると、半減期は11時間にまで短縮される。未変化体とnorfenfluramineの血漿中濃度は連続投与開始後3~4日で定常状態に達し、血漿中濃度0.1 µg/mLで6週間に2~3 kgの体重減少が見られる。フェンフルラミンはほとんどすべての体組織に分布する。脂溶性であり、血液脳関門を通過する。またサルでは胎盤を容易に通過することが認められている。(PDR, 1996)

禁忌として、フェンフルラミンやその他の交感神経興奮薬に過敏症のある患者、緑内障の患者、MAO阻害薬投与中または投与後2週間以内 (高血圧性クライゼを生じる危険性がある)、薬物濫用歴のある患者、アルコール中毒、統合失調症の患者 (精神病症候群 (パラノイア、鬱病、精神病) が報告されている)。手術前にフェンフルラミンを服用していた患者が、麻酔導入直後に致死的な心停止を起こしたとの報告がある (長期投与した場合にカテコールアミン枯渇作用があるかもしれないので、麻酔を行う場合には心機能のモニタリングを注意深く行わなくてはならない)。

患者に対する注意として、機械の操作や自動車の運転に支障が出るかもしれないので注意すること、アルコールを飲用しないこと、があげられる。(PDR, 1996)

副作用として、他の食欲抑制剤には見られないような副作用 (下痢、鎮静、抑うつ) がある。血圧上昇、頻脈、動悸が起こり、瞳孔反射の鈍化によるウトウト状態が患者の約67%に発生し、悪心、下痢、便秘、気分不快、口渇、不眠症、めまい、頭痛などが報告され

フェンフルラミンの中樞神経系への毒性について

総説

ている。(PDR, 1996)

頻度の高い副作用：眠気、下痢、口渇

頻度の低い副作用：中枢神経系（めまい、錯乱、運動失調、頭痛、気分の高揚、抑うつ、不安、神経過敏症、緊張、不眠、脱力感、精神障害、構音障害、性欲の増強・減退）、自律神経系（発汗、寒気、かすみ目）、消化器（便秘、腹痛、嘔気）、泌尿器（排尿障害、頻尿）、皮膚（発赤、蕁麻疹、灼熱感）、循環器（動悸、低血圧、高血圧、失神、本態性肺高血圧症）、その他（眼刺激、急性狭隅角緑内障、筋痛症、発熱、胸痛、味覚異常）

フェンフルラミンの中樞神経系への副作用

フェンフルラミンの5-HT神経系を介した精神神経学的副作用については、霊長類を含む多くの動物実験の成績が報告されている。フェンフルラミンを十分な量で投与すると、2週間以上持続するうつ状態が誘導される(Clineschmidt *et al.*, 1976; Harvey and McMaster, 1975; Sanders-Bush *et al.*, 1975)。この抑うつは、持続性に脳内5-HT低下を起こすためと考えられており(Schuster *et al.*, 1986; Kleven and Seiden, 1989; McCann *et al.*, 1997a)、5-HT神経繊維の脱落との関連についての免疫組織学的知見(Appel *et al.*, 1989; Molliver and Molliver, 1990) および5-HT再取り込み部位の減少(Appel *et al.*, 1990; Zaczek *et al.*, 1990)が報告されている。種々の動物でも実験され(McCann *et al.*, 1997b)、フェンフルラミンは5-HT神経系の神経毒であると推測され、人での気分、不安、認知機能、睡眠、人格などに影響を与えるのではないかと考えられている(Ricaurte *et al.*, 1991; McCann *et al.*, 1994; McCann *et al.*, 1998)。

アンフェタミン類及びその関連薬物はかなり濫用され、耐性や重篤な精神依存を発現する。フェンフルラミンの濫用はまれであるが、薬物濫用歴のある者がフェンフルラミンを濫用したケースがあり、80~400 mgの使用で、多幸症、知覚変化、非現実感のような症状の発現が報告されている。フェンフルラミンは動物実験では依存性獲得は認められておらず、治療用量では中枢刺激よりも鎮静の方が優位であるため、濫用の可能性はアンフェタミン類のそれとは質的に異なるもの

と考えられている。

フェンフルラミンの過量投与により、精神障害、振せん(震え)、眠気、錯乱、紅潮、発熱、発汗、腹痛、過呼吸、散瞳がしばしば見られる。廻旋眼振、反射亢進・抑制、頻拍(ただし、血圧は正常、もしくはわずかに上昇)も起こり得る。さらに高用量では、痙攣、昏睡、心室性期外収縮、心室細動、心停止が起こる可能性が有る。

フェンフルラミンは日本では未承認の医薬品に当たるが、イギリス、フランス、香港、トルコ、アルゼンチン、スイス、フィンランド、イタリア、南アフリカ、オランダ、ブラジル、デンマーク、カナダ、イスラエル、オーストリア、ドイツ、アメリカ合衆国、インドなど多くの国で肥満治療の薬として発売され、向精神薬として回収や販売規制などの措置が講じられており、不眠、抑うつなどの副作用を誘発する恐れが指摘されている。

米食品医薬品局(FDA)によると、フェンフルラミンを含む食欲抑制剤によって、心臓弁への副作用が発見され、フェンフルラミンは、心臓と肺の移植などが必要になる難病「原発性肺高血圧症」や心臓弁の異常を引き起こすので(Manson and Fuich, 1996; Connolly *et al.*, 1997)、FDAは1997年に販売を禁止、回収を指示している。その健康被害は主として長期連用者の心臓弁膜へのワックス状物質の蓄積による心臓障害であった。アメリカでフェンフルラミンの薬害が発生したときのフォローとして、法的対応、救済、危険性に関する情報提供を行っている機関にMayo Clinicがある(<http://www.mayo.org/search.cgi?last=&c=fenfluramine>)。

フェンテルミン

フェンフルラミンとフェンテルミン(Phentermine)の合剤はかつて「フェンフェン(FEN-PHEN®)」と呼ばれ、テレビやラジオで盛んにとりあげられた。有名人は自分のダイエット体験の中で本薬剤をほめ、医師は自分の肥満治療プログラムに使用して効果を宣伝した。フェンフルラミン、フェンテルミンともに構造的にアンフェタミンに似ている。フェンフルラミンもフェンテルミンも米国では医師の処方が必要であり、合

総説

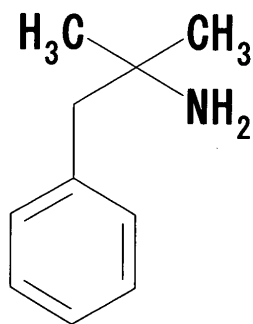
剤にしてあるのは副作用を低下させ、小量で最大の効果を引き出すためであった。

フェンテルミンはアドレナリン作動薬で、臨床ではアンフェタミンと同様に中枢神経系の興奮作用を示し、血圧を上昇させる。食欲抑制作用の強さではフェンフルラミンに及ばない。食欲抑制の仕組みは不明である。フェンテルミンは肥満治療時、カロリー制限とともに期間を区切って使用する。動脈硬化症、高血圧、緑内障には禁忌である。副作用として、心悸亢進、頻脈、血圧上昇、めまい、振戦、下痢、口渇が認められる。また、嗜癖と禁断症状がある。日本で承認されている肥満治療薬にはmazindol (サノレックス)がある。フェンテルミンと同系のアドレナリン作動薬で、肥満度70%以上、もしくはbody mass index [BMI=BW(kg)/Height(m)²] 35以上の高度肥満者に限って健保診療が認められている。

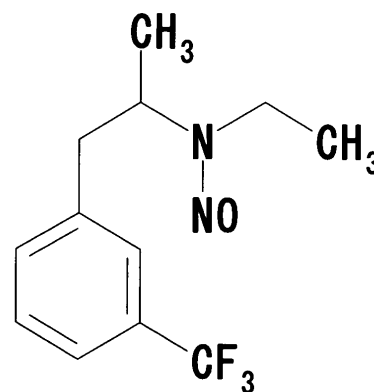
N-ニトロソ-フェンフルラミン

今回の中国製ダイエット食品の使用者においては、循環器に対する副作用被害ではなく、肝臓障害(アレルギー性か中毒性の薬剤性急性肝炎)が相次いで報告されている。これらの商品には、自然界には存在しない化学物質「N-ニトロソ-フェンフルラミン(N-Nitroso-fenfluramine)」が人為的に添加されていた。この物質は、フェンフルラミンを亜硝酸に反応させることで、比較的簡単に合成して作られるが、通常の薬物検査では検出できない。これらの商品には、フェンフ

ルラミン自体も含まれていたが、N-ニトロソ-フェンフルラミンに比べて、含有率が極めて低いことから、N-ニトロソ-フェンフルラミンを合成する際に、不純物としてできたものと考えられている。中国衛生省によると、中国国内で流通する健康食品において、予め認可を取得後、メーカーが生産過程で勝手に食欲抑制剤フェンフルラミンなどの禁止薬物を添加していたことが分かり、認可を取り消している(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/08/h0805-2.html>)。製造者は、N-ニトロソ-フェンフルラミンにフェンフルラミンと同じ食欲抑制効果を期待して、添加され、薬物検査で通常の成分分析では検出できないことから、“薬事法逃れ”を図っていた疑いも指摘されている(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/07/h0722-3.html>)。N-ニトロソ-フェンフルラミンはこれまで研究されたことがなく、薬理作用や毒性については明らかにされていない。一般にはニトロソアミン誘導体は発癌性リスクの高い物質と考えられる。ニトロソ基は電子吸引性の強い官能基であるため、この部分がはずれて生成したカチオンが求電子試薬としてDNAの電子密度の高い部分に結合して遺伝毒性を示すと考えられている。かつて肉類や魚介類の発色のため食品添加物として広く用いられていた亜硝酸ナトリウムが厳しく規制されたのは、摂取された亜硝酸ナトリウムが、内在性あるいは何らかの形で体の中に取り込まれたアミン類と有機化学的に反応してニトロソアミンを生成し、間接的に発癌のリスクが高くなる可能性があることが指摘されている。N-ニトロソ-フェンフルラミンには強



Structure 2. Phentermine



Structure 3. N-Nitroso-fenfluramine

フェンフルラミンの中枢神経系への毒性について

総説

い電子吸引性のあるフッ化メチル基があり、この物質は代謝されにくい、つまり体内に蓄積されやすいと考えられる。N-ニトロソ-フェンフルラミンによる発癌のリスクは相当高いと考えられ、今後被害者の健康を慎重に見守る必要があると思われる。厚労省監視指導・麻薬対策課は「安全性が確認されない限り、予防的観点から『有害物質』とみなす」ことにした。(http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/07/h0722-3.html)

おわりに

ダイエット商品には根強い需要がある。健康茶の中国をイメージさせるようなネーミングやTVコマercialも盛んに行われている。日本の消費者は、中国製ダイエット食品に対して無防備といえる。これらの商品の使用説明において、「口が渇く」、「眠くなる」などの軽い副作用は説明されているが、心臓への影響などについては一切触れられていない。「漢方だから安心して買った」というのが、多くの被害者に共通している。漢方薬といえば中国本場ということで、ダイエットと銘打った、難しい漢字名が書かれたものに飛びつく日本の消費者を見込んで、一定の効果をもたせるために製造業者がフェンフルラミンなどの食欲減退剤を無許可で添加したと考えられる。健康食品は一般的に健康増進に役立つ食品を指すが法律上の定義はない。錠剤やカプセルの形にしたビタミン類やミネラル類は、かつては医薬品として規制されていたが、米国に「非関税障壁にあたる」とクレームをつけられ、1997年からは食品として自由に流通できるようになった。しかし、海外で製造された健康食品でも、薬事法で医薬品以外に使用が認められていない物質が含まれていれば、日本では「医薬品」として扱われる。その場合、輸入業者が国内で販売するには、薬事法に基づき厚生労働省の輸入承認を受けなければならない。ただし、多くの肝障害患者を出した中国製ダイエット食品のように、個人で少量を輸入し、個人で服用するような場合は、薬事法の規制を受けない。フェンフルラミンはインターネットの日本人向けホームページを通じ、錠剤などの形で販売されていた。業者が未承認医薬品を国内で製造したり、販売したりしていれば薬事法違反に当たるが、輸入手続きを代行するだけという形をと

ることで、規制をすり抜けられてしまう。中国製ダイエット食品ばかりでなく、危険な“やせ薬”も国内に広く出回っている恐れがある。「個人輸入」や「インターネット」を通じ、法の網をかいくぐる形で日本に入ってきていた“危険な健康食品”は、アジア各国でも社会問題となっている。

参考文献

- Apple, N.M., Contrera, J.F. and De Souza, E.B. (1989): Fenfluramine selectively and differentially decreases the density of serotonergic nerve terminals in rat brain: Evidence from immunocytochemical studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **249**, 928-943.
- Apple, N.M., Mitchell, W.M., Contrera, J.F. and De Souza, E.B. (1990): Effects of the high-dose fenfluramine treatment on monoamine uptake sites in rat brain: Assessment using quantitative autoradiography. *Synapse*, **6**, 33-44.
- Clineschmidt, B.V., Totaro, J.A., McGuffin, J.C. and Pflueger, A.B. (1976): Fenfluramine: Long-term reduction in brain serotonin (5-hydroxytryptamine). *Eur. J. Pharmacol.*, **35**, 211-214.
- Connolly, H.M., Crary, J.L., McGoon, M.D., Hensrud, D.D., Edwards, B.S., Edwards, W.D. and Schaff, H.V. (1997): Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N. Engl. J. Med.*, **337**, 581-588.
- Derome-Tremblay, M. and Nathan, C. (1989): Fenfluramine studies. *Science*, **243** (4894 Pt1), 991.
- Harvey, J.A. and McMaster, S.E. (1975): Fenfluramine: Evidence for a neurotoxic action on midbrain and long-term depletion of serotonin. *Psychopharmacol. Commun.*, **1**, 217-228.
- Kleven, M.S. and Seiden, L.S. (1989): d-, l-, dl-Fenfluramine cause long lasting depletions of serotonin in rat brain. *Brain Res.*, **505**, 351-353.
- Levitsky, D.A. and Troiano, R. (1992): Metabolic consequences of fenfluramine for the control of body weight. *Am. J. Clin. Nutr.*, **55** (Suppl. 1), 167S-172 S.

 総説

- Manson, J.E. and Fuich, G.A. (1996): Pharmacotherapy for obesity-do the benefits outweigh the risks? *N. Engl. J. Med.*, **335**, 609-616.
- McCann, U.D., Hatzidimitriou, G., Ridenour, A., Fischer, C., Yuan, J., Katz, J. and Ricaurte, G.A. (1994): Dexfenfluramine and serotonin neurotoxicity: Further preclinical evidence that clinical caution is indicated. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **269**, 792-798.
- McCann, U.D., Yuan, J., Hatzidimitriou, G. and Ricaurte, G.A. (1997a): Selective serotonin reuptake inhibitors dissociate fenfluramine's anorectic and neurotoxic effects: Importance of dose, species, and drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **281**, 1487-1498.
- McCann, U.D., Seiden, L.S., Rubin, J. and Ricaurte, G.A. (1997b): Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine: A systematic review of the evidence. *J. Am. Med. Assoc.*, **278**, 666-672.
- McCann, U.D., Eligulashvili, V. and Ricaurte, G.A. (1998): Adverse neuropsychiatric events associated with dexfenfluramine and fenfluramine. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **22**, 1087-1102.
- Molliver, D.C. and Molliver, M.E. (1990): Anatomic evidence for a neurotoxic effect of (\pm)-fenfluramine on serotonergic projections in the rat. *Brain Res.*, **511**, 165-168.
- Munro, J.F., Scott, C. and Hodge, J. (1992): Appraisal of the clinical value of serotonergic drugs. *Am. J. Clin. Nutr.*, **55** (Suppl. 1), 189S-192S.
- Pfohl, M., Luft, D., Blomberg, I. and Schmulling, R.M. (1994): Long-term changes of body weight and cardiovascular risk factors after weight reduction with group therapy and dexfenfluramine. *Int. J. Obes.*, **18**, 391-395.
- Physician's desk reference. (1996): Medical Economics Company, Montvale, New Jersey.
- Ricaurte, G.A., Molliver, M.E., Martello, M.B., Katz, J.L., Wilson, M.A. and Martello, A.L. (1991): Dexfenfluramine neurotoxicity in brains of non-human primates. *Lancet*, **338** (8781), 1487-1488.
- Sanders-Bush, E., Bushing, J.A. and Sulser, F. (1975): Long-term effects of p-chloroamphetamine and related drugs on the central serotonergic mechanisms, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **192**, 33-41.
- Schuster, C.R., Lewis, M. and Seiden, L.S. (1986): Fenfluramine: Neurotoxicity. *Psychopharmacol. Bull.*, **22**, 148-151.
- Weintraub, M. (1992): Long-term weight control study: Conclusions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51**, 642-646.
- Zaczek, R., Battaglia, G., Culp, S., Apple, N.M., Contrera, J.F. and De Souza, E.B. (1990): Effects of repeated fenfluramine administration on indices of monoamine function in rat brain: Pharmacokinetic, dose response, regional specificity and time course data. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **253**, 104-112.