



桐医会会報

1998. 7. 3 No. 43



3回生同窓会（本文参照）

目次

☆最終講義 相良 悅郎教授	1
林 浩一郎教授	18
長谷川鎮雄教授	21
☆第18回総会報告（決算、予算、事業）	24
☆同窓会報告	26

医薬品のBenefit/Risk

相 良 悅 郎 教授

ご丁寧な紹介ありがとうございました。三井学群長先生の話に聞き入ってしまい、自分のこれからの方々の話がうまくできるか、心配になってきました。また、こうやって教室を拝見しますと、学生の方々、また多くの教官の先生方も来てくださり、非常に感謝しています。何か感激というよりも、アドレナリンの分泌が異常になったためか、震えをおぼえるような感じがします。私の話は、ご案内申し上げましたように「医薬品のBenefit/Risk」という大それた題をしてしまいましたけれど、実は医薬品の副作用がらみの話をさせて頂こうと思っています。

私が薬との関わりを持つようになりましたのは、今から約40年前のことです。その当時は「薬は効くもの、効かなければ薬ではない。」「副作用などは放っておけば治る。副作用は問題ではない。」というような風潮がありました。あくまで薬の効果のみを追求した時代です。そのようなこともありますて、薬の副作用のことを side effect と言ったり、あるいは adverse reaction と、人によって様々でした。しかし最近は、adverse drug reaction あるいは adverse event というような表現をもって副作用のことを言いあらわしようと ICH という会議ではなっていると聞いています。そのようなことから、これから薬の副作用の話をさせて頂くわけですが、時代的背景も話をしたいと思います。

1. 副作用等の経緯

スライド1には、1959年から1995年までに起きました副作用がらみのイベントをあげました。この他にもありますが、多すぎますので10項目ほど

選ばせて頂きました。スライド1に示しますように1959年頃、このころはまだ副作用についての認識が少なかったのかもしれません、妊婦の中に「手足がしびれる。どうもおかしい。」という訴えがでました。ところが、その当時は妊娠のプロセスのひとつかもしれないといって、特に取り上げられることはなく、時が過ぎてしまいました。ところが、翌年になりますと非常に不幸なことに、そのように訴えた妊婦から生まれた赤ちゃんに、アザラシの手の形をしたような奇形が発症しました。後に言われますサリドマイド事件です。このサリドマイドというのは、1954年に西ドイツのグリュネンタル社がペプチドの開発途上で見つけ出しました N-phthalylglutamic imide という化合物です。

この化合物は、当初抗ヒスタミン作用に注目しまして、てんかん、痙攣に対する薬として開発が進められるわけですが、どうも副作用としての催眠作用が強いということから、睡眠薬として売り出したのです。1956年に46ヶ国14の製薬会社から全世界に向けて売り出されました。その当時の商品名は「コンテルガン」といいました。この「コンテルガン」は非常に脚光を浴びました。当時の睡眠薬といいますとバルビツール酸系が主です。他にちょっと変わった構造式をしていますが、プロムワレリル尿素があります。この N-phthalyl-glutamic imide は、効力がフェノバルビタールの 1/2 と言われていますけれど、睡眠前の発揚期もなく、また心臓、血圧あるいは呼吸機能に影響を及ぼさないということから、非常によく使われた薬です。我が国では、1年遅れの1957年に「イソミン」という名前で「大日本製薬」から売り出さ

副作用等の経緯

- 1.1959(昭34)年, 妊婦のなかに手足がしひれる末梢神経炎様の訴えが多発したが無視された。
翌年に、新生児の手足が異常に短いアザラシの手のような奇形が発症した(後のサリドマイド事件)。
キノホルムを投与された腸疾患の患者に原因不明の神経炎症状、下半身麻痺を呈する症状が発症した
(後のスモン訴訟)。
 - 2.1965(昭40)年, アンプル入り風邪薬事件が発生した。
 - 3.1967(昭42)年, 医薬品副作用モニター制度が発足した。新薬は承認後2年間, 副作用報告が義務づけられた。新薬の製造承認にあたってDBTを導入した。
 - 4.1972(昭47)年, クロロキン投与による視力障害が発症した。既に, 1959年, 英国ではクロロキンによる網膜症が報告されていた。
 - 5.1979(昭54)年, 「医薬品副作用被害救済基金法」が成立。1980年施行。
 - 6.1982(昭57)年, 新薬の承認申請にあたって, メーカーによる臨床試験データの捏造が発覚した。
米国立疾病対策センター(CDC)が, 非加熱血液製剤を使用した血友病患者がカリニ肺炎で死亡と報告。
9月にCDCがエイズと命名した。
 - 7.1983(昭58)年, 新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議が発足した。
 - 8.1990(平2)年, 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準: GCP」が実施された。
 - 9.1993(平5)年, 「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準: GPMS P」が実施された。MMR3種混合ワクチンの使用中止を決定した。
ソリブジンとフルオロウラシルの相互作用による死亡が発生した。
 - 10.1995(平7)年, 製造物責任法(PL法)が施行された。
- 第3回日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が, わが国で開催された。

スライド1

れ, その後1959年になりますと, 適応症の拡大が図られます。この適応症拡大で「悪阻(つわり)」に, ということから妊婦に大量に使われるようになったという経緯があります。そのようなことから, サリドマイドによる奇形の発症は全世界に多くあります, 西ドイツでは, 8,000人とも言われております。我が国でも2,500症例ぐらいが報告されていますが, 実際に認定された患者さんは309人と言われています。このような不幸なことが起きたのですが, このサリドマイドという薬は非常におもしろい運命をたどります。実は, 現在でもサリドマイド児が誕生しております。これは後ほどもう少し詳しく話をさせて頂こうかと思います。

同じ頃ですが, キノホルムを投与されました腸疾患の患者さんに「原因不明の神経症状がでる。」というような報告がありました。ところが, その原因をキノホルムと同定するにはなかなか

か至りませんでした。なんと11年間かかるわけです。その11年の間にはウイルス説が出まして, キノホルムが話題に出てこない状態が続きます。キノホルムは, 1899年ですから今から98年ほど前になるかと思いますが, やはりドイツで開発されました外用の殺菌剤であります。ところが, このキノホルムは, 1930年代頃から内服によってアメバ赤痢にも有効であると世界的に言われるようになり, 内服が始まると同時に、我が国には戦後に入ってきます。外用の殺菌剤としての乳化キノホルムは, 実際にはポツポツと戦前も入ってきていましたが, 大量に入ってくるようになったのは戦後です。このキノホルムという物質はキノリン誘導体です。1900年前後にはキノリンの骨格をもった化合物が非常に研究されまして, この中のひとつがキノホルムで, 後にスモン訴訟と言われて騒がれた薬害のひとつです。普通, 薬害とか副作用の場合には, 薬の名前ができるのですが, この

キノホルム投与で起きた薬害はスモンという名前がつけられました。スモンは、その症状の名前です。亜急性脊髄視神経症という日本語の病名ですが、英語で Subacute Myelo Optico Neuropathy というので、頭文字の S-M-O-N をとってスモンと称したわけです。それも11年たってようやくキノホルムが原因だということが言われた薬害ですけれど、その間、1960年から1965年に至るまで副作用のことはあまり論じられませんでした。サリドマイドについて言えば、不幸なことに副作用が次世代に発症することです。その他いろいろな薬害が出現してくるわけですけれど、相変わらず効果のみに注目して薬の開発は進んで行きます。

その背景には、日本人の薬好きというようなものがあったようにうかがえます。と言うのは、例えば「風邪をひく、風邪をひきますと医師の所に行って注射をしてもらう。良くなった。あの医師は注射をしてくれるいい先生だ。あの医師は薬をたくさんくれるいい先生だ。」というような日本人独特の風習があったようです。そのようなことに製薬会社が目をつけないはずはないのです。そこで出てきたのが風邪薬をアンプルに入れて、投与しようということです。このアンプル入りの風邪薬は医師が投与するのではなく、一般の人が医師の指示なしに買える、俗に OTC といいますが、そういう形のものが販売されました。当時、医師の所に行って注射をしてもらう時は、今のようにアンプルがワンポイントカットアンプルではなくて、おもむろにアンプルを取り出し、先の方に入っている空気をコンコンと指で抜いて、そしてハート形をしたやすりでアンプルの周りを削って、そしてコンと折って注射針を入れる。その行為というのは、非常に薬の効果を高めるような印象があったのではないでしょうか。そのようなことから、風邪をひいた人が薬局に行き、この薬を買い求めます。そうするとハート形をしたやすりがあり、自分でアンプルをカットして、注射針に似たような細いストローを入れて吸います。つまり、今のドリンク剤の走りだったのです。ご存知のように、その当時の解熱鎮痛剤というのはアミノピリン、アンチピリンが主流で

す。したがって、水に溶けません。そのため大量の溶解補助剤等を加えて水に溶かし、甘味をつけて市販したわけです。ところが1965年、風邪がものすごく流行します。そうすると、そのアンプルには「一応、朝出勤する前に1本飲めば充分です。夜ねる時に飲んでもいいですよ。」というようなうたい文句があったのですが、1日1回より2回、3回と飲む人がいまして、この風邪が流行っている最中に死亡者が出了ました。最初1人、2人と言われていましたからあまり気にも止めなかつたのですが、あるとき、一度に4人も亡くなつたということがあります。それで保健所が、それはおかしいというので調べてみると、アンプル入り風邪薬の過剰摂取であることが分かりました。これによって、初めて薬は諸刃の剣であることが言われるようになります。そして、効果ばかりでなく、副作用というネガティブな作用に対してもきちんと対応しなければいけないと言わればはじめました。

そこで、とりあえず副作用の報告をしてもらうようにできないかという検討がはじまりまして、その結果、1967年「医薬品副作用モニター制度」ができました。これはどういう制度かと言いますと、病院に勤務している医師から、薬の副作用らしいという時に自発的に報告していただこうという制度なのです。一方、製薬会社に対しては、新薬を承認した後2年間、医師のところに行って副作用が発生したか否かよく聞いて、発生したらそれについて報告することを義務づけたわけです。また、薬の効果について、もっと科学的な目をもって評価をしなければいけないということで、スライド1に示しますように、製造承認にあたって DBT、すなわちダブルブラインドテストというものを初めて導入するわけです。その当時はまだ、推測統計学はあまりなじみのないものでした。当時の製薬会社は、ダブルブラインドテストについて、かなり慌てたという記憶も残っています。

この「医薬品副作用モニター制度」と言いますのは、当初は国立病院をはじめ大学病院等、約七百数十施設の医師にお願いしました。ところが、

1年たってみると、そこから出てくる副作用というものは百数十件にも満たない少ないものでした。それは分母が少ないのであるからだろうということです。分母を増やす努力をしていったわけです。20年後には、施設数は2,990に増えましたが、副作用は相変わらず1施設1件にも満たない、すなわち2,900件にも満たない状況です。海外の例を見ますと、同じ時期、米国では71,000件、英国では56,000件の報告が出されていました。もちろん、1つの事象、1つの薬について多いものだと、1,000人の医師から同じような報告が出されます。米国、英国あるいはドイツ等の医師の方々は副作用に注目をしていることがうかがえる例かもしれません。

日本では、副作用報告数が、相変わらず伸びないということがありまして、本年、1997年7月に、医薬品副作用モニター制度を発展的に解消しまして、「医薬品等安全性情報報告制度」というものに名前を変えました。そして、診療所の医師あるいは開業している医師、または歯科医師の方、そしてもっと幅広く、薬局に勤務する薬剤師にも報告を求めようということで、現在18万くらいの施設から報告を受けるということになりつつあります。本年の7月からのことですから、その結果はみていませんが、そのような経緯をもって副作用の報告をするようになってきています。

話をもどしますが、1972年にクロロキンによる視力障害が起きました。実はこのクロロキンによる網膜症というのは、サリドマイドであるとか、キノホルムが騒がれはじめた1959年、米国でクロロキン投与によって、網膜症が起きるから気をつけなさいという warning が報告されました。それに伴いFDAは、1960年にクロロキンの投与についての注意をしています。ところが、我が国はなんと、12年くらい過ぎたにもかかわらず、何の処置もしなかったため網膜症の被害が起きたのです。クロロキンは、1934年にドイツで開発されましたキノリン誘導体です。この物質は、マラリアに適応症がありましたけれど、我が国では、喘息であるとか、腎機能障害にも効くというように、適応症拡大を図ったため、マラリアでない患者さ

んにまで投与されました。そして、結果的に1972年に薬害は起きるのですが、その後2年間は放置されたままでした。1974年になって、クロロキンによる網膜症だったということが認定されるわけですが、当時認定された患者さんは259人でした。これも非常にお気の毒な例です。スモンの時も10年後の1972年にキノホルムであることが分かりました。その間に大腿四頭筋拘縮症がありますが、1975年頃には、薬に関する訴訟が非常に出てきます。この訴訟を起こすには時間がかかるという事が分かっています。一般に訴訟を起こすにはいたる経過というのは、刑事責任は比較的、短時間で問えるのですが、民法を盾にしての訴訟は、会社の責任を問うわけですので、民法の709条にあります不法行為法という法を盾にして訴訟を起こすわけです。「企業の責任=過失である。過失=注意義務違反である。」というようなプロセスをとることから、非常に時間がかかります。また原告側ではそれを立証しきれないことがあります。できることなら、そのような被害にあった人々をいち早く救済することが大切ではないかということになりました。そのため、1977年医薬品による健康被害救済に関する法律（案）が、国会に提出されるわけですが、当時の国会は非常に荒れています。2年後の1979年に、「医薬品副作用被害救済基金法」が成立し、1980年から施行されたわけです。この基金法がずっと運用されてきましたが、副作用が起きたから、救済すればいいという問題ではないだろう。なぜ副作用が起きたかということの研究も必要ではないかということから、1983年に、この医薬品副作用被害救済基金法が「医薬品副作用被害救済研究振興基金法」に名前を変えます。ところが研究だけではなく、実際には調査も必要だろうということで、1994年には、「医薬品副作用被害救済研究振興調査機構法」に変わりました。そして、厚生省も年間10億円ほどの予算を組みまして、国立の研究所あるいは大学で調査をしている先生方に研究の補助をするようになったわけです。

実は、スモンの患者さんというのは11,007人が認定を受けています。その患者さんの中の6,490

人が訴訟を起こしています。ところが6,490人のうち、和解している患者さんは、昨年の11月1日現在で6,489人、1人を残して和解しているわけですが、その時に支払われた金額は1,423億円です。この金額が大きいのか小さいのか、最近は非常に大きな金額がマスメディア等で報道されていますから、ちょっとピンとこないかもしれません。医薬品救済基金法には、15年間で4,300件の請求がきています。そのうち3,400件について、中央薬事審議会の指針によりまして46億6千万円を支払っていますから、スモンで1,423億円を払ったことは、金額からみますとスモンがいかに大きな薬害であったかということが分かると思います。

このような経緯を踏まえまして、副作用の報告が集められ、それから、新薬の申請にあたってはDBTというきちっとした科学的な評価ができました。しかも、薬の害を受けたときには、この基金によって救うことができました。これで薬については万全だ、大丈夫だ、といって当時の厚生行政に携わる方、また専門家といわれる先生方は胸をはりました。ところが、1980年の施行後すぐに起きたのが新薬の承認にあたってのメーカーによるデータの捏造です。これが今でしたら、そのメーカーはおそらく取り潰されたと思いますが、当時は大きなおとがめもなく、その製品は1年半の後に市場に出てくるわけです。そのようなことが、実は、6社ほどありました。

ところが、わが国でデータの捏造とか、改竄とか言っている時に、米国のCDC (center for disease control)、国立疾病対策センターから、非加熱血液製剤を使用した血友病患者にカリニ肺炎が起き、そして死亡したという報告がなされるわけです。その報告は7月に行われました。そして9月には、その死亡例に対してCDCはエイズと名前を付けました。それから14年たった1996年に、厚生大臣の謝罪に始まり、当時の審査に当たった方、あるいはその研究に携わった方が、国会で尋問をされるということになり、そして本年、1997年の3月には第1回のサーベイランスが開かれたという経緯です。このように海外では、

今から考えますと15年前に騒がれていたわけです。だいたい10年ぐらい遅れてから、日本に情報が入ってくるということが考えられるのではないかと思います。そして、新薬のデータ捏造で慌てまして、早急に新薬の承認に当たっては、なんとかしなければならないと、1983年に新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議が発足するわけです。この時の座長が、熊谷 洋先生です。そして、この専門家会議というのが、1990年に我が国で「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」、GCP (Good Clinical Practice) というガイドラインを作るわけです。そのGCPを作るために、初めてこの専門家会議では、サリドマイド事件を受け1962年米国で制定されたキーフォーバー・ハリス法案を紐解きました。また、一方、ヘルシンキ宣言による人権擁護の問題を、どう絡めるか、日本国内に持ってくるにはどうしたら良いのか、検討に検討を重ねてできました。ところが、このGCPができる前から、日本に対して米国をはじめとする欧州数カ国が、「日本のGCPは困る。薬というのは人類の幸福のためにその開発をしている。日本のGCPでは新薬の開発がスムーズに行えないのではないか。」という危惧を示しました。というのは、ICHという中で話しますけれど、日本独自のGCPではなく、国際的に適用するGCPをつくる国際会議が必要ではないか。その会議の中ですこし論じようじゃないかという声が、1989年頃からありました。それでも、とりあえずGCPは施行されたのです。1990年です。そして、それと一緒に、いろいろと海外の情報をみていくなかに、薬というのは承認審査が終った後、市販されてからも、その時代ごとの水準、科学水準をもって見直す必要があるのではないかということで、1993年に「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」、GPMSP (Good Post Marketing Surveillance Practice) というガイドラインができてくるわけです。見直しは、新薬によって4年後あるいは6年後にもう一度、re-examinationといいますが、再審査するということです。それにパスしたものは、今度は5年ごとにre-evaluation、再評価をし

ましょうというのがこの基準だったわけです。ところが、新薬だけではだめだろう、すでに出ている薬についてもということで、1993年にできたガイドラインも、1994年になりますと新という字を取りまして、「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」と名を変えまして現在運用されています。筑波大学でも、病院にあります治験薬の審査委員会、IRB (Institutional Review Boards) ですが、そういったところで市販後の実態の調査であるとか、治験のときにはみられなかった特別調査というかたちで協力をしています。

GCP もできました。それから GPMSP もできました。今度こそ大丈夫だろう、という矢先に起きたのが、実は MMR 三種混合ワクチンの使用中止の決定です。この MMR 三種混合ワクチンというのは、1989年に我が国で初めて国産化したワクチンで、それが4年後に、使用を中止せざるを得なくなつたということが起きます。その MMR 三種混合ワクチンの使用中止に續いて起きましたのが、ソリブジンとフルオロウラシルの相互作用による死亡です。発売後1ヶ月の間に15人の死亡、7人の重症例が報告されました。これは、ソリブジンあるいはフルオロウラシルという化学物質の構造をみると、製薬企業にも責任はありますが、使用者側である医師にも多少責任があるのではないかといわれた薬害であります。

このような経緯を踏んで1995年には、「製造物責任法」、PL 法が施行されます。この PL 法というのはその20年前の1975年頃から、既に話は出ていました。ところが、一般の人にむけた安全性ということから、家庭の電化製品であるとか、自動車産業について PL 法の適用をということが言われてきました。ところが、医薬品については PL 法はなじまない。特に、血液製剤等については、製品そのものよりも原料にどのように PL 法を適用させるかということが議論されました。まして、未知の副作用について PL 法がはたして適用できるのかどうかということについて、製薬会社は耳を傾けたのですがそのままになってしまいました。一方、PL 法をきちんと日本に導入しようという専門家の間では、医薬品であっても PL 法

の対象になるということになりました、結果的には医薬品も含め、1995年にこの PL 法が施行されるわけです。PL 法というのは「製造物責任法」、Product Liability の頭文字を取って PL 法といっているわけですが、これは製品に対して安全性の基準を明示します。その基準に沿つてその製品が安全か安全でないかを消費者が見極めます。それで、消費者が安全でないと認識したなら、この PL 法を盾に訴訟を起こせばいいということです。そのようなことから、最近新聞等をにぎわしていますように、例えばアンプルの中にガラス片が入っていたとか、あるいは虫が入っていたとかいうのがあります、それは新聞社がすっぱ抜いたのではなく、製薬企業が記者会見をしてそういったことの公示をして下さいといっているのです。ですから、ごく希ですけれど、製薬会社で活動している MR が、当社では製品を回収している、申し訳ないということではなくて、大したものだらうというような態度が見受けられなくもないようなこともおこります。

このような PL 法では未知の副作用はどうするかという問題が起きます。この未知の副作用については、開発危険の抗弁ということがいわれます。開発危険の抗弁を盾に、司法の場で判断を仰ぎなさい、ということで医薬品全てがこの対象になってしまいます。これで、なぜ製薬企業がこのようなことに大変騒いだかといいますと、実は1970年頃、米国では、中ぐらいの会社がかなり倒産しています。PL 法で、一番我々に関係のある事例として米国の DES 事件というのがござります。DES 事件というのは、ジエチルスチルベステロールという流産防止剤を投与されたお母さんから生まれた女の子には、なぜか癌が多発することであります。それで、被害者が結束しまして、その会社に対して PL 法で訴訟を起こしました。その会社は25億ドルの賠償金を払つて潰されました。1970年代は、そういうことが多くきました。例えば、家具のつや出しの会社であるとか、化粧品、あるいは口紅に至るまで、そのようなことが論じられるようになって、製薬企業がこの PL 法に非常に過敏になつていま

た。

海外で開発した薬を日本に導入した時には、日本でまた基礎実験から行わなければならぬ。例えば急性毒性等についても、すでにデータがあるのに、6ヶ月にわたってその毒性を調べなければいけない、というようなことが起きます。そのようなことから「何とかそういうものについて規制緩和をするような会議を開きましょう。」といって、1991年に第1回がベルギーのブリュッセルで開かれました。この会議は2年に1回ずつ開かれます。第2回は、米国フロリダ州のオーランドで開かれました。そして第3回が、我が国の横浜で開かれました。そして今年1997年は、ベルギーのブリュッセルで開かれました。日本語では、「日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議」、ICHといいますが、このICHといいは International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use の略で、頭文字でありますI, C, Hの三つをとってICHといいます。非常に長たらしい名前です。このICHといいのはどういうものかといいますと、第1回目に先ず問題点を定義します。2回目の時にそれを持ち帰って各國の中で論議をします。そして3回目になって「それをどのように法律化しよう。」です。そして4回目の時には「国内法ができましたよ。」という会議をするわけです。今のGCPは、ICH-4のGCPとか、新GCPといっていますが、これは本年開かれた第4回目のブリュッセルの会議でそのようになりました。あと2年経ちますとまた会議が開かれ、そこで初めて国際法に基づいた批准がされます。現在、四百数十項目がこのICHで出ています。ところがそれは医療というより、薬の開発に絡んだものが多いことから、この英文字のICHは変わりませんが、スライド1に示しました「日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議」というのは、第4回から「日米欧医薬品承認審査ハーモナイゼーション」というように変わっています。このような経緯を含めながら、時代的な背景をもとに少し詳しく副作用のことについて、サリドマイドを例にとって話をし

たいと思います。

2. サリドマイド事件

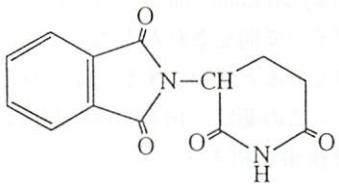
スライド2に示しましたサリドマイドは、N-phthalylglutamic imideという化合物です。これはドイツで開発されたものです。バルビツール酸に似ていると思いますが、よく見るとやはり違います。この薬は、46ヶ国14社から売り出され、不幸な結果を招きました。最終的に我が国では1962年に販売が中止されました。何と、レンツ博士が指摘をしてから1年近くも我が国では売られてしまいました。一方、米国ではFDAのフランシス・ケルシーという審査官が非常に強く反対した結果、サリドマイド禍を防いだということが言われています。この方は当時46歳で、FDAのメンバーの中では若手の方だと言われていました。この方がなぜ反対したかと言いますと、実は米国でもサリドマイドの治験が行われていたのです。その中で9人のお母さんから奇形児が生まれたのです。このフランシス・ケルシーという方は長いことシカゴ大学で抗マラリア薬の毒性の研究をしていましたが、それを聞いて、「何しろ因果関係は問題ではないのです。とりあえずそれを承認することは、私はできません。」と、独りで頑張ったという立派な経歴の持ち主なのです。

スライド3は確か朝日新聞だったと思いますが、「薬を試す」という記事がありました。この方は80歳、当時はタイムズに若くて綺麗な写真が出ていました。この方が反対したおかげで、米国ではサリドマイド禍を未然に防いだということで、のちにケネディ大統領から、連邦市民勲章を貰ったという、FDAではかなり有名な方のようです。写真の人形はその部下から貰った「がんこもの賞」というのだそうです。

3. サリドマイド剤のその後

スライド4に示しますようにこのサリドマイドは、非常におもしろい運命をたどります。西ドイツで1954年に開発されたのですが、その数カ月前の1953年にスイスのCIBA社でも同じものを合成しています。ところがCIBA社では、主だった薬

サリドマイド事件



1. サリドマイドとは、西ドイツで開発された非バルビツール酸系睡眠薬の一般名である。
2. わが国では、1957(昭和32)年に承認され、「イソミン」という商品名で発売された。
3. 1959(昭34)年、適応症の拡大で、悪阻に頻繁に用いられるようになった。海外でも、西ドイツ、英国、ベルギー、デンマーク、オランダ、カナダで悪阻に用いられた。

4. 1960(昭35)になると、新生児の手足が異常に短いあざらしの手のような奇形児が生まれはじめた。わが国では、副作用を全く疑わなかったが、西ドイツのレンツ博士は、奇形児発症と同時にサリドマイドの副作用であることを指摘した。

5. 1962(昭和37)年に製造販売を中止した。

6. 一方、米国FDAのフランシス・ケルシー女史が製造承認に強く反対したことから米国では発売に至らなかった。

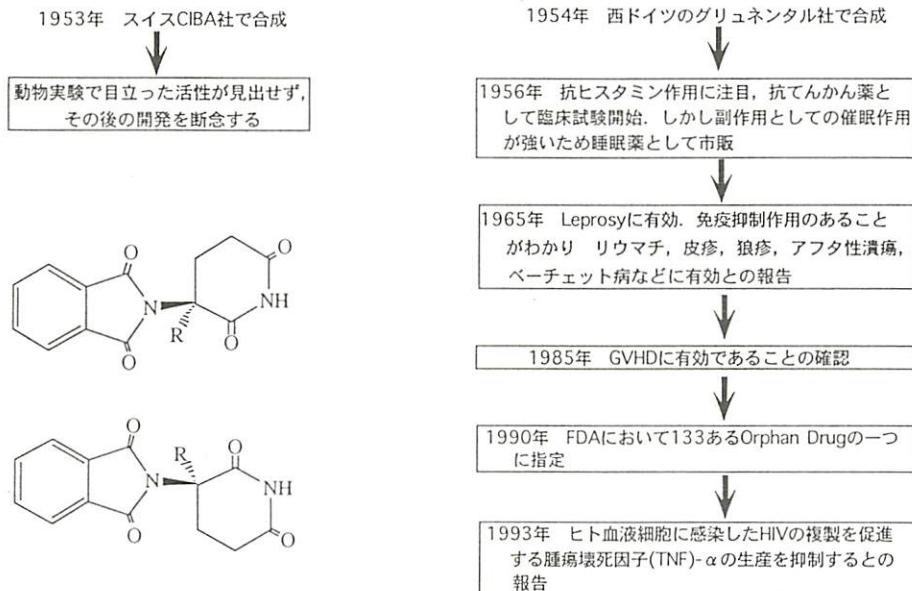
スライド2



スライド3

理活性がみられない、有効性がみられないということから開発を断念してしまいます。ところが西ドイツでは先程述べましたように、抗てんかん薬として、最終的には睡眠薬として発売されました。このような経緯から、普通でしたら、この薬剤は全世界から1962年に消えるわけですが、米国という国は非常に不思議で、木の葉が枯れるとか、奇形が生まれるというところから研究が始まることがあります。そして、このサリドマイドで、なぜ奇形が生じるのかという研究が始まりまして、まず効果が確かめられます。1965年にはLeprosyに有効ということがまず分かります。一方、免疫抑制のあることも分かりました。ところが、サリドマイドを投与すると奇形が生じる危険性があります。実はサリドマイドはエナンチオマー、光学異性体です。最近の添付文書には、ラセミ体の場合はスライド4に示しますような記号で記載されています。ラセミというのはご存じだと思いますが、スライド4の二つの化学構造式の真中に線を引きまして上と下を重ねると一致します。例えば右手と左手、機能は違いますが合わせることはできます。例えば1-メントールは

サリドマイド剤のその後



スライド 4

ハッカの臭いがしますが、d-メントールはハッカの臭いがしません。また旨味の素でありますグルタミン酸ソーダも1体には旨味がありますが、d体には旨味がありません。サリドマイドも実はそういうものであったわけです。サリドマイドは1体に催奇性があります。ところがd体には催奇性がありません。d体と1体を分ければ、前に述べました疾患にも使えるかもしれません。ところがd体と1体を分けるのは難しいことです。ある薬は分けることができるようになった。それでは、次も同じ手法で分けることができるかというと、それはいきません。しかし何とか分けたい。米国というのは非常におもしろくて、そういったような事を研究しろと政府が企業に言いますと、その企業に対しては税制上の免除をします。また、それが成功した暁には、必ずその企業をバックアップし、できるだけの利益を与えます。そのよう事があります。ニュージャージー州にありますセルジエン社という化学会社は、効率的に分ける手法を考えだしました。それには長い年月がかかる

わけですが、一方、薬の効果についても研究が進みました。そして薬の分離と同時に、効果の研究が進んでいく中で、1985年には、GVHD：移植片対宿主病にも有効であるということが分かります。まもなくして、1体とd体を分けることができます。そこで1990年米国のFDAにおいて、その当時、133あるOrphan Drugの一つに指定され、サリドマイドは名誉を回復するわけです。ところが効果の研究がさらに進み、1993年ご存じのようにロックフェラー大学のミラ・タフガン博士がTNF、Tumor Necrosis Factorの产生を抑制するという事を報告しました。現在、メリーランド州にありますアレルギー感染症研究所で、HIVの患者さんに治験が行われています。このような経緯で、普通ですと「もうこの薬はダメで切ってしまって」となりますが、米国は先ほど触れましたように「毒ということに関して非常に興味を示す国柄なのでしょう。」研究が進んで、名誉を挽回した一つの例です。

ところがこの薬のもっと不思議なことは、Lep-

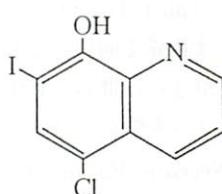
rosy に有効であることです。「らい」の発症が一番多いのはインドです。ブラジルが二位です。昨年の7月15日にクローズアップ現代というテレビ番組の中で、アザラシのような手をしている少年すなわちサリドマイド児が、サッカーに興じている痛々しい映像が映し出されました。その後に、お母さんが、「医師からは何も言われなかったけれど産んだ子供がこんなになった。」と嘆き悲しむという映像が紹介されました。現在、サンパウロ市内には六十数名のサリドマイド児が誕生しているという放送がありました。実は、ブラジルでは、年間、800万錠のサリドマイドが生産され使われています。もっと不思議なことは、1965年にLeprosy に有効と言われてから5年間、我が国の10人の患者さんにブラジルからサリドマイドを輸入して、現在でも使われています。この間、霞ヶ関の刊行物センターに行って調べましたら、1970年（昭和45年）から10人の患者さんに継続して使っています。このように変わった経緯をとった、サリドマイドのお話をしました。

4. スモン事件

スライド5は、スモンについてです。ご存知のように、構造式中の水酸基とヨードとクロルをとるとキノリンの骨格です。1900年頃はキノリンの全盛期です。先ほどクロロキンの話をしましたが、クロロキンは1934年にドイツで開発されたマラリアの特効薬です。クロロキンというのは、同じキノリンの骨格をしていて、水酸基とヨードがなくて、クロルが付いています。7位にクロルが入っていて、Nのパラレルの位置にエーテル結合の側鎖が付いています。それがクロロキンです。このような構造式をもった薬は殺菌力が強いです。今日では、ニューキノロン剤という薬が使われていますが、ニューキノロン剤の化学構造の基本骨格は、キノリン骨格です。

キノホルムの一番の問題点は11年間、何も疑うことなく使われ続け、しかも、安全性を過信して使ったというところにあります。大量に、しかも長期間です。当初、この薬は、1日500mgの投与量でした。それがいつのまにか750mgになり、1, 1.5, 2gと使うようになりました。投与期間も、5日間だったものが一週間になり、14日、28

スモン事件



- 1.スモン(SMON)とは、Subacute Myelo Optico Neuropathy(亜急性脊髄視神経症)の頭文字である。
- 2.スモンは、キノホルムという医薬品を用いたため下痢、腹痛の後にしびれが現れ、後に歩行困難、起立不能、視力障害を発症する。
- 3.キノホルムは1899(明32)年に開発された外用殺菌剤であった。その後アーベバ赤痢、疫痢、大腸炎と適応が拡大され1930(昭5)年頃から内服されはじめた。

- 4.わが国では1960(昭35)年前後に、「キノホルム」「エマホルム」「エンテロ・ヴィオホルム」という商品名で発売され、安全性を過信して大量・長期投与が行われた。
- 5.1969(昭44)年には、発症数が最高に達しだけ社会問題になった。
- 6.1970(昭45)年に製造販売を中止した。スモン患者の数は、11,007人が認定されている。
- 7.米国FDAでは、1960(昭35)年キノホルムの適応をアーベバ赤痢に限定していた。

日、1ヶ月と投与されるようになりました。その結果起きたのが、このような薬害だったというわけです。先ほど言いましたように、11,500人にものぼる多くの患者さんが、悲しい薬害の犠牲になりました。この時、やはり、FDAは1960年、キノホルムの内服には問題があると言っていました。FDAのニュースをみていましたと、FDAは、ものすごく対応が早く、厳しいのです。審査員が一人でも反対すると認可しません。ですから、最近では、我が国でも、「FDAで許可を得た薬です。」と、FDAの名を出して、いろいろな販売がなされるようですが、FDAはすでに、我が国でスモンやサリドマイドの発症をみた1960年にアメーバ赤痢に限定してキノホルムを認可しています。

5. MMRワクチンの副反応等の経過

スライド6は、MMRワクチンについてです。先ほどちょっと悲しい物語があると言いましたが、このMMRのMはmeaslesの麻しんです。次のMはmumpsのおたふく、Rはrubellaの風疹

です。この3つのワクチンを1つにして、それを、国産化して、1989年、米国でパテントの切れるのを待って発売された薬です。ところが、4年後の1993年には発売中止になってしまいました。なぜ、これが悲しいかと言いますと、実は、1960年、昭和35年のことですが、日本にポリオが大流行いたしました。その当時、ポリオの流行というのは、専門家の間では、10年に1回流行し、罹患する数も決まっている、というのが、専門家の見方だったのです。ところが、昭和35年、36年と流行が続きます。そのため、罹患した患者さんの数が非常に多くなります。当時米国では、既に防疫体制が整っています。ポリオに罹患する患者さんは皆無に等しいと言われていました。しかし日本では、昭和35年にポリオが流行してしまいます。しかも、1年で終わらないで、どんどん数が増えるため、米国に、「ワクチンを頂きたい。」というお願いをするわけです。その当時、米国で使っていましたワクチンというのは、ピツバーグ大学のソープ教授が開発しましたソープワクチンです。不活性化したワクチンです。このワクチ

MMRワクチンの副反応等の経過

1. 1989年4月、MMRワクチン接種開始.
2. 1989年9月、無菌性髄膜炎の発生は、10万～20万人に1人の割合と都道府県に通知. 10月、無菌性髄膜炎の発生は、数千人～3万人に1人の割合「MMRの接種は慎重に扱う必要あり」と都道府県に再通知.
3. 1990年1月、医師へ副作用に注意「MMRワクチンの概要」を作成配布.
4. 1991年5月、1200人に1人の割合で発生、原則として単独ワクチンを接種 MMRは希望者のみに使用.
5. 1992年3月、MMRによる副作用で死亡したケースにはじめて健康被害を認め救済制度を適用した.
6. 1993年4月、接種を当面中止(最終的には1044人に1人の割合で発生).

ンで、万全な態勢を取っていました。そこで、我が国でも「そのワクチンを譲ってください。」とお願いしましたが、米国のその教授は冷たくて、「そんな事言われても困る。ワクチンというのは、前年度にどのくらい必要かということをきちんと計画をたてて生産に入るから、アメリカでは今、ソープワクチンはない。けれど、我が国ではいざれ、来年か、再来年にはソープワクチンに変えて、シェービング博士が開発しましたシェービングワクチンをつかう予定です。これは、生ワクチンです。それもFDAで許可されています。量産に入っています。その生ワクチンを使ったらどうですか。」と言われました。当時の政府の対応は、「えー、生ワクチン？ボリオの流行を食い止めるどころか、火に油を注ぐようなものだ。」ということで、それをお断りしました。それで、方々の国を探し、やっとソ連からわずかなソープワクチンを手に入れて供給しましたけれど、対応できませんでした。それで、ワクチンというのは、自分たちの手で作らなければならないということで、研究を続けるわけです。それでできたのが、このMMRワクチンです。そして、米国のパテントが切れるのを待つわけです。ところが、このMMRワクチンについても、いろいろな菌種が出たのでは使用に困る。だから、起源菌が一番進んでいるワクチンを選定してやろう、ということになりました。それで、measlesのワクチンについては北里研究所のハイブシンというAIK-C株が使われます。mumpsについては、阪大微研（大阪大学の微生物病研究会）で開発されました占部AM-9株が使われます。rubellaについては、武田のTO-336株というのを調達しまして、この3つを混ぜて作るわけです。当時、これ1回の接種でいい、すごくいいワクチンができたと言って、接種を始めるわけです。ところが、接種を始める前に、前橋地区の小児科の先生方から「大丈夫か？3つのワクチンを混ぜていいのか？」という疑問の声もあったそうです。ところが、「何を言っている。一つ一つのワクチンの安全性が確立されているのだから、仮に副反応が起きたとしても、3つの足し算ではまったく気にな

らないよ。」、ということで実行しました。当然、この実施をした当時は、無菌性髄膜炎のことは考えられていませんでした。自然感染による無菌性髄膜炎の発症は多少分かっていたのですが、ワクチンを投与すれば大丈夫ということで実施しました。ところが踏み切って数ヶ月たちますと、だいたい10万人から20万人に一人の割合で無菌性髄膜炎が発症します。10万から20万人に1人が、何と数千人から3万人に1人というように発症しました。そこで、ご存知のように厚生省は、都道府県に通知を出しました。最終的に中央薬事審議会等などでいろいろな議論がなされました、「自然感染で死亡する患者さんがいます。しかし、ワクチンでは死亡しないから、ワクチンはまだ有効だ。」と言って使用を続けました。しかしついに、死亡者が出了ました。この件は、まだ係争中ですけれど、本当に、ワクチンによって無菌性髄膜炎が発症したか否か定かではないのです。先生方もご存知のように、無菌性髄膜炎は、接種後3週間位から症状が出来ます。ところが、訴訟を起こしている患者さんは、最初の患者さんで1週間、別の患者さんは接種後直後に起こしているということがあるので、必ずしもその因果関係はあるのかないのかわかりませんが、因果関係が無いとはいえないということから、厚生省はいろいろと協議した結果、4年後にこの接種を中止しました。このような事が起きて、最もさわがれたのは、阪大の阪大微研で作っている菌種が悪いという話であります。現在は、阪大微研の菌種は使われておりません。mumpsについては化血研の宮原株、武田の鳥居株が主流をなしていますが、年間やはり数十人からの無菌性髄膜炎が発症しています。先生方がお使いになるときにはどういうわけかワクチンは国産でなく、外国のものを指定される方がいます。例えばmeaslesでみると、武田のシュワルツFF-8株というのがいいとかです。

スライド7はMMRワクチンの使用を中止したことに関する記事がすごい勢いで書き立てられていましたので、これを切り抜いたわけです。実施4年で副作用が改善できなかった、と言うような事が当時言われました。



スライド8も「厚生行政に怒りと不信、危険と予防、なお悩む母親」というMMRワクチンに関する記事です。このMMRワクチンは1993年に使用中止となります。それを受け1994年には予防接種法も大きく変わります。それまでは、予防接種は国民の義務と言ってきたのですが、国民の義務ではなくて努力義務ということで、特に幼児への予防接種は親の責任において接種を受けて下さい。しっかり説明を受けて自分で判断して下さいというような指導に変わっているようあります。

スライド9はMMRワクチン接種で死亡例があり、損害賠償を求めるケースが生じたという切り抜きで、阪大微研が業務停止となりました。占部株は無くなりましたが、ほかの菌株でもまだ起きているという現実があります。

6. ソリブジン薬害が教えるもの

スライド10はソリブジン薬害が教えるものとい



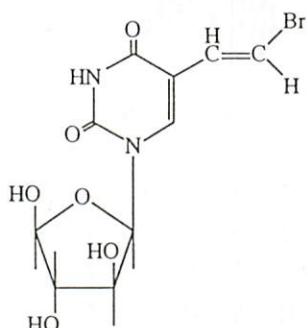
うことです。この薬害になりますと記憶に新しいかと思いますが、ソリブジンとフルオロウラシルとの相互作用ということで、非常にマスコミを騒がせ、製薬会社が非常に対応に苦慮した一つの例であります。このソリブジンはスライド10に示したように bromovinyl aravino furanocyl uracil で、構造式をみますと炭素と酸素の二重結合があります。この酸素とプロモビニル基そして、アラニル基をとってしまいとそれはピリミジン骨格です。要するに帶状疱疹の薬というのは2種類あります。ピリミジン骨格をもったものと、イミダゾール骨格をもつものの2つです。ピリミジ

ン骨格をもったものはソリブジン等があります。それからイミダゾール骨格をもったプリン骨格にはアシクロビル、今、治験に入っていますけれどガンシクロビルもあります。平成9年7月製造承認になりましたガンシクロビルというのは、帯状疱疹の薬ですが、HIV適応、サイトメガロウイルス適応と変わってくるわけです。帯状疱疹もHIVも同じといっては、怒られますが、そのように変化してくるわけです。このソリブジンはピリミジン骨格を持っていて、5FUと非常に類似の構造をしています。この薬の投与には多くの問題があります。いろいろな人から指摘されている問題点をここに3つあげました。

第一番目の問題は、スライド10に臨床試験中の経過を示しましたが、この化学物質はヤマサ醤油で合成され、日本商事が臨床試験を行い、そしてエーザイと一緒に共同発売をしたという経緯をもっています。この薬は、第2相試験で244名の患者に投与されました。1987年に前期第2相試験で77人の患者さんに投与を始めます。そして、後期第2相試験で220名ですから、第2相臨床試験

を受けた患者さんは297人になります。ところが、プラセボ投与が53人いますから、それを引きまして、244人の患者さんにこの bromovinyl aravino furanocyl uracil が投与されています。ところがこの時5FUを併用していた患者さんが4人いました。しかし、この患者さんについてはデータを解析から除きます。特に5FUを併用していた患者さんのうち3人が死亡しています。治験の評価をするとき、有効性を論じるときにはネガティブデータあるいは脱落データは除いてよいのですが、安全性を評価するときは除いてはいけません。スライド10に示しましたように Intention to treat analysis という一つのフレーズがあります。これは議論すれば議論した人の数だけの定義が生まれると言うくらい解釈の難しいものであります。現在安全性については、治験中たとえ死亡例があろうが脱落データがあろうが、安全性のときはこれらを入れて評価をしなさい、検定をしなさいと言われています。それを日本商事は報告しないで、脱落データのままで解析をしてしまったということが問題なのです。要するに240

ソリブジン薬害が教えるもの



1. 1980年に水痘/帯状ヘルペスなどの感染に有効であることがわかる。
2. 1987年6月～12月に前期第Ⅱ相試験を8施設77人を対象に実施。翌年4月～11月に後期第Ⅱ相試験を220人に実施(5FU併用4名/プラセボ投与53人)。
3. 1989年4月～11月に第Ⅲ相試験を31施設185人に実施(プラセボ投与64人)。
4. 1993年7月に製造承認。
5. 1993年9月に発売開始。
6. 1993年10月に相互作用による死亡が厚生省より発表(15人死亡、7人重症)。

問題点

- 1) 第Ⅱ相でソリブジン投与は244名、この244名中5FUを併用していた者4名を除外した(この4名中3名が死亡している。未届け)。安全性の評価を240名で行っている。
… intention to treat analysis …
- 2) プラセボ使用の是非(117人に偽薬)。
- 3) 論文の見落とし,
Desgranges C et al. Cancer Research 46: 1094, 1986
Ben Efraim S et al. Br. J. Cancer 54: 847, 1986

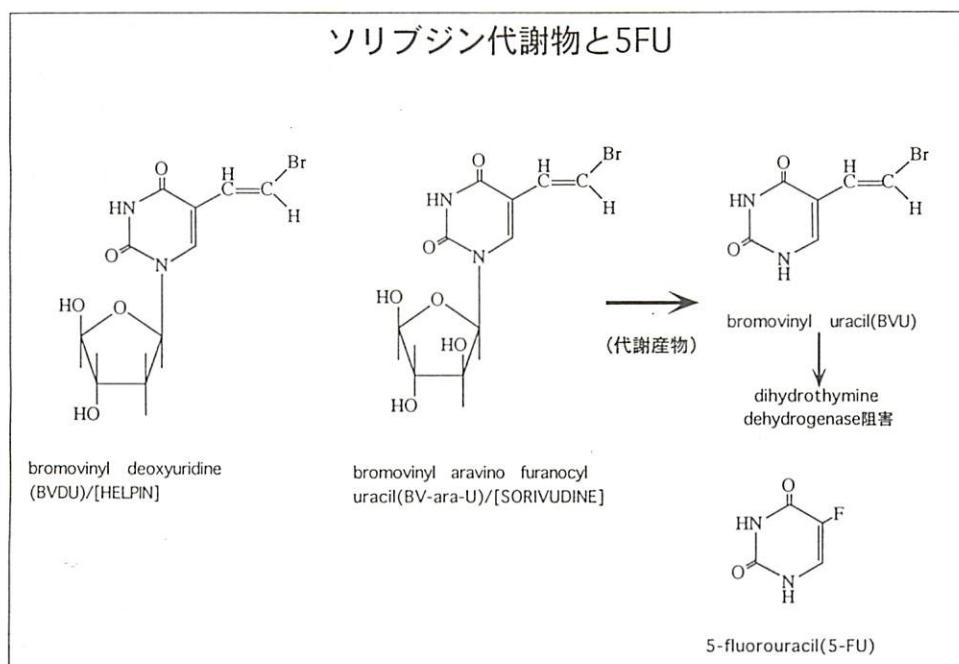
名で試験をやったという感じです。パソコンの中にはいろいろな推測統計のプログラムがあります。いろいろな確率を求めるプログラムがありますので、私もデータを入れてみました。この4人を含め、抗がん剤5FUと併用した時に死亡と関連がないという帰無仮説のもとにデータを入れて、P値といいますかフィッシャーの確率を求めてみると 1.67×10^{-6} です。学生さんがいましたら、計算してみると良く分かります。その結果、動物実験をするまでもなく死亡と関連があるとなります。そういうことなのにこれを除いたということが大きな問題なのです。

次の問題はプラセボの使用です。53人と64人の117人ありますが、帯状疱疹は非常に痛い、苦しいものであるのに、ネガティブプラセボを使用したということは人権無視ではないでしょうか。その時すでにイミダゾール骨格を持ったアシクロビル、ゾビラックスがありました。それならなにもネガティブプラセボを用いなくてもアシクロビルのような有効な薬を用いれば良いのではないかと言うことをマスコミが特に責め立てたといったことです。

その次の問題は論文の見落としが騒がれました。Cancer ResearchとBr. J. Cancerに出ていた論文が、なぜ見落とされたかということです。ソリブジンという物質ではないのですが、ソリブジンに非常に類似したBVDUという物質と5FUとを併用すると5FUの効果が変わります。そのため、BVDUというソリブジンに非常に似た物質と5FU、テガフルを併用すると、5FUやテガフルの血中濃度が高くなります。それは、BVDUがピリミジン代謝酵素を阻害するためです。このソリブジンに似た物質のBVDUと言うのは対象が帯状疱疹ではなく、制癌剤との併用によって延命効果をはかることができるかもしれないと言う論文でしたから見逃してしまいました。危ないと言う論文ならまだしも、良いですよと言う論文がありました。

7. ソリブジン代謝物と5FU

スライド11は先ほど言いましたソリブジンすなわちbromovinyl aravino furanocyl uracilです。ソリブジンは代謝されますとbromovinyl uracilに変わります。このbromovinyl uracilの構造式



スライド11

をみていただきます。BVU の下には5FU の構造式がありますが、5FU は 5 の位置がフッ素です。BVU は 5 の位置がプロモビニルです。これが違うだけです。ソリブジンは体内に入って bromovinyl uracil になります。この bromovinyl uracil はピリミジン骨格をもった化合物を代謝する dihydrothymine dehydrogenase という酵素を不可逆的に阻害します。そのため 5FU の血中濃度はどんどん上がってしまい、血液障害が起きたということです。bromovinyl aravino furanocyl uracil と bromovinyl deoxyuridine は水酸基があるかないかの違いです。これだけです。我が国で BVU の第三相試験が始まった 1989 年には、BVDU は前東ドイツで「ヘルピン」という名称で帯状疱疹の薬として出ていました。そのヘルピンという帯状疱疹の薬が出る前の 1986 年に既に Cancer Research 等には、5FU の血中濃度を高めるために有効ですという論文が掲載されていたのです。ソリブジンの構造式はこれとほとんど同じです。作用機序も全く同じです。もし、臨床の本ばかりでなく、構造活性相関等に少し目をやって下されば防げたのではないかと思われた薬害であります。

スライド 12 は併用薬についてですが、随分書き立てられました。記憶にあるかと思いますが、併用薬を見せたが医師は大丈夫と言った。実際に新聞に書いてありますけれど、安全な薬ですというお墨付きを与えた。或いは大丈夫ですかと患者さんが医師に薬を見せたら、医師は、カルテに名前を書いて大丈夫と言ったなどと、新聞報道されています。そうすると、一般の人たちは、凄く不安になるかもしれません。

スライド 13 については申し訳ないと思ったのですが、「臨床試験統括の先生は併用薬で患者が死するとは思わなかった。」と実際、そういうことを新聞社に言ったのか、新聞記者が新聞を売るためにこういうような書き方をしたのか、定かではありませんが、こういう形で報道されてしまうということであります。

スライド 14 は、治療薬があるのになぜ、ネガティブコントロールを使ったか。なぜ、アクティブ



スライド 12



スライド 13

ラセボにしなかったかというような話です。

今、急いで話をできましたが、このように薬というものは、実は発売までに長い時間と大きなお金がかかります。だいたい、薬一つを開発するのに 100 億～150 億のお金がかかると言われています。そして、開発期間は 10 年～15 年と言われています。そのような薬が、世に出て、ちょっとした

ソリブジン治験対象の患者11人

治療薬あるのに偽薬

効き目判定理由に



スライド14

ことから姿を消してしまうというのは非常に残念な気がしますし、それから、サリドマイドのようにしつこく研究をし、毒を薬に変えていくという例もございます。薬には幾つかの作用があり、副作用もあるというような話をさせていただきました。

これをもって私の最終講義にさせていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。

頸椎－教科書にない解剖学

林 浩一郎 教授

この骨は人の第4頸椎です。大きさ僅か数cmに足りませんが、この骨は無限の内容を物語っています。なぜならこの骨は過去何百万年かの進化の過程を経てこの形態を取ったわけであり、その情報が凝集されている筈であります。見る人が考古学者なら考古学的内容を、解剖学者なら解剖学的内容を物語ると思います。私は臨床家ですから、まず臨床的に重要な要素から考察していきたいと思います。

椎体上面の側方にある高まりは鈎突起またはuncusとよばれています。頸椎のみにあり、胸椎腰椎には認められません。なぜ頸椎にこのような突起ができたかを調べてみました。このようなアプローチには二つの方法があります。縦軸と横軸です。縦軸は発生学的調査であり、横軸は比較解剖学的調査です。

まず他の動物で調べてみると、ハイエナや黒豹ではこの突起が認められません。カンガルーは立派な鈎突起を持っています。他にヒヒ、チンパンジーにも鈎突起があります。概して言えば四つ足動物には鈎突起が無く、直立位をとる動物は鈎突起があります。

直立動物の首の動きで特徴となるのは回旋動作です。四つ足動物は横を見る時は回旋ではなく側屈して見ます。鈎突起は回旋という動きに刺激されて受動的に形成されたものという説を唱えた人がいます。過度回旋防止という意味においてもっともな点があり、文献上もしばしば引用されています。

しかし私はC2-3間の先天性椎弓癒合の晒し骨を見つけましたが、これにも立派な鈎突起が形成されていました。従って回旋という動きにより

受動的に形成されるという説は間違いただろうと考えています。

発生学的に見ると、32週の胎児では、椎体の骨化核とは別に鈎突起の骨化核ができます。つまりこの部分は椎体ではなく椎弓に所属しています。4歳の男児でみると鈎突起の部分は椎体より頭側にずれた位置に形成されています。7歳の頸椎でも同様の所見があります。その隣に上椎切痕が形成されるために鈎突起が結果的に突出した形で残ることになります。これが鈎突起の形成機序です。つまり突起ができるのではなく隣のくぼみができるということです。

胸椎と腰椎でなぜ鈎突起が形成されないかというと、この部分では椎弓が椎体と同じ平面で形成されるため鈎突起ができないのであります。

比較解剖学のところで述べたように、どうして立位の動物に鈎突起が形成されるといえば、その方が頭の重量を支えるという点で合目的だからではないかと思います。椎弓が頭側に形成されることと荷重を支える椎間関節が頭側にずれて形成されることを意味し、その場合椎間関節に垂直に引いた荷重線は丁度椎体を通るようになっています。力学的に計算してもこの方が有利という結果になります。

頸椎柱を前頭面で切って見ると、椎間板側方に小さい裂け目が認められます。これは頸椎の特徴で、1858年にLuschkaが報告し、以来Luschka関節とよばれています。その後この関節の本体は何なのかという議論が延々と続いています。眞の関節であるとする説、椎間板の変性所見であるという説、外側環軸関節との類似説、肋椎関節との類似説などがあります。

椎間板の発生を調べると椎体に呼応して発生することがわかります。椎弓に対しては発生しません。24週の胎児で見ると鈎突起の部分には椎間板が発生していないことがわかります。この部分は椎弓だからであります。8歳の男児で見ると鈎突起の上には粗な結合織が存在しており、これが次第に吸収されて裂隙となります。これがLuschka関節です。従って真の関節でも変性所見でもありません。

第5頸椎を見ると上関節突起の椎体に対する位置が人によって違うことがわかります。上関節突起が前方に位置すると椎間孔が狭くなり、従って神経根症が生じ易くなります。神経根症患者24名と年齢を一致させた対象24名を比較すると、神経根症の患者では上関節突起が前方に位置する例が多いことがわかります。

後縦靭帯骨化症患者では頸椎の後縦靭帯が骨化し、脊髄が圧迫され障害を受けます。臨床では重要な疾患です。後縦靭帯につき今までにわかっていることは浅層と深層があること、椎体側方で浅層が深層と分かれて神経根の周囲組織に移行するということです。

浅層を剥がしてみると非常に薄く、普通我々が扱っている靭帯という構造と異なる印象を受けます。次に深層をはがすと骨膜がその下にあります。しかし骨膜がそこに存在するという意識がないと骨膜を確認するのはかなり困難です。それを確認するのに14本の頸椎を要しました。それまでは骨膜があるのに無いと判断したり、深層と一緒に剥がしたりしていました。問題意識を持って見ないとあるものも気づかないことがあることがわかりました。

頸椎の水平断を見ると、後縦靭帯の浅層は辺縁部で神経根に移行しています。この事実については解剖学の教科書にも書かれていますが、我々整形外科医の常識では骨と神経を繋ぐ靭帯はありません。靭帯は骨と骨を繋ぐもので、その意味から言って後縦靭帯の浅層は靭帯ではないだろうと考えました。

まず発生学的に調べてみると、32週の胎児では後縦靭帯の浅層は確かに神経根に移行していま

す。しかし一部は更に後方に移行していました。前方は後縦靭帯深層と接触していますが、その本体は神経根と硬膜を包んでいる膜様組織であると言えます。

前縦靭帯の側方部分は頸長筋に接しています。その頸長筋と前縦靭帯との関係を調査しました。深部頸筋膜を剥すと一層の前縦靭帯があり、その下に骨膜があります。前縦靭帯の側方は頸長筋の下を回って後縦靭帯の深層と繋がっています。従って前縦靭帯、後縦靭帯深層はぐるりと椎体を包んでいます。しかし文献ではこうした記載はありません。

椎体の上下面には沢山の孔があいています。篩板と称されています。この孔を通して酸素と栄養が椎間板に運ばれます。椎間板は血流の無い組織です。高齢者の篩板には大きな孔があいています。ミクロの標本で見るとその孔に椎間板組織が嵌入しているのがわかります。ここで椎間板の老化過程を見てみます。

髓核は脊索に由来し、発生の早期に他の組織と免疫的に遮断されます。体循環とは切り離された組織です。その髓核を強靭な線維輪が取り囲み、その上下には軟骨板があります。これは硝子軟骨です。更に篩板があって椎体になります。軟骨板は非常に大切な役割を担っていて、これが血管の侵入を防いでいます。硝子軟骨と血管は相性が悪く、軟骨の方が健常であるかぎり血管は侵入できません。

加令と共に生じる最初の変化は軟骨板の硝子軟骨細胞の消失です。軟骨細胞は基質を産生し、その正常状態を維持しています。軟骨細胞が変化すると基質も変化します。軟骨細胞が消失した周囲の基質は染色性が変化します。こういう状態の軟骨板にはすかさず血管が椎体側から侵入して来ます。この血管侵入が以後の椎間板変性の鍵となる変化です。

血管が髓核に達すると、血管はこれを一種の異物として認識し盛んに吸収が始まります。髓核は粗造化し動きに伴い細分化されていき、椎間板機能は多大に障害されます。一方軟骨板の変性部分に髓核側から線維軟骨が侵入して行きます。線維

軟骨は硝子軟骨より機能がはるかに劣っており、軟骨の瘢痕組織と言ってもよいものであります。従って軟骨板は椎体側からも髓核側からも侵食を受けてここに破断するに至ります。

軟骨板が破断すると髓核の弾力が残っていれば椎体内に突出してミクロシュモールとなり、髓核の弾力が残っていないければ椎体節板が部分的に壊されて椎間板内に突出して来ます。ここに至って椎間板は構造的に破綻し、荷重や動きも加わって椎間板を水平に横切る輝裂が走り、また辺縁に小さな縦または横の輝裂が見られるようになります。更に進行すると椎間板組織は吸収されて殆ど消失し、節板は硬く象牙質化して来ます。

以上の変性過程を分類すると五つの stage に分けることができました。Initial st. は軟骨板細胞の消失、Early st. は血管の侵入、Progressive st. は髓核の変性、細片化、Late st. は軟骨板崩壊、Terminal st. は椎間板の消失です。

最後にもう一度初めにお見せした骨を出します。この一個の骨が物語る内容に比べ、私が今日お話しすることはその隅っこのかけらくらいのものでしょう。物を見る時に大切なことは問題意識を持って見ること、既成概念にとらわれないで見ることです。この視点に立つことで、一個の骨も無限の内容を語りかけてくれるものであります。

1998年2月13日(金)

最終講義

鹿を追う者は山を見ず

‘利益を得ようと熱中する者は、他を顧みない。
(広辞苑 第4版 岩波書店)’

長谷川 鎮雄 教授

私は、昭和50年に筑波大に着任しまして、20数年間呼吸器内科学をやってまいりました。私が参りました昭和50年頃の筑波は、大分今とは違っており、若い皆様方には全然見当もつかないと思います。大学病院はその当時ありませんでしたが、代わりに芋畑がありまして、その芋畑に繩が張ってありここに病院が建ちますという様な事でした。もちろん周りにはいろいろな建物、道路等も無いような状況で、昭和51年10月1日に筑波大学附属病院は開院しました。その前後1年以上は、開院のための色々な会議をひっきりなしにいたしました。私が筑波大学へ来ました経緯は、昭和49年の夏頃、千葉大学で外来をやっている最中に、すでに亡くなられました阿南前学長より、「すまないが昭和50年に来てくれないか」というお電話をいただいた事がはじまりです。そして第1回生の講義、いわゆる人間生物学呼吸系をやって欲しいということでしたが、それは基礎医学が主体でした。当時、私は臨床をやっておりましたが、研究分野では生理学の肺機能が専門でしたので、阿南先生のお言葉を快くお引き受けし、昭和51年第1回生のM3で、初めて人間生物学呼吸系を講義しました。その頃の呼吸器グループはほとんど人がいなかつたため、M3、M4はずいぶん長い間私自身が講義しておりました。今回M2、M3の方が呼吸系の講義を受けておられるので、少しお役に立てるようなお話を講義できれば非常に幸いと考えております。

最近、多細胞生物が一種のDNAの乗り物という様によく言われます。極端に言えば、生物体が

生殖細胞を放出して次世代にDNAを渡せば、その多細胞生物の体はDNAの当所の目的を果たしたということになります。すなわち、ヒトというのは単なるDNAの乗り物だということです。これは全く私の個人的な考えですが、ヒトの体は単純な乗り物ではないといつも思っています。ヒトは心があって、DNAで引き継がれた体は脳で心を持つことができ、その心は結果として文化を作る。この文化と心が後世に伝えられるという意味では、生殖的なDNAが伝えられるのと全然別な次元で、ヒトはこの心を持った文化を引き継いでいると考えられます。そう言う事からすると、私達が勉強しているヒトの医学は、ヒトの命を扱う単なる生物学ではないわけです。ヒトは心と社会を作り後世に引き継ぎ、そういう人間の文化の中に、私達は医学を実践する医療というものを持っていると思います。医療と申しますと、老人医療、在宅医療等、日本の社会には色々な医療がありますが、私達が医学を柱にして行っている医学的医療も社会の文化の中に入り、私達の人間の命を扱う医学の大きな目標はこの医療にあります。すなわち、単なるDNAの乗り物ではない人間が、社会の中で文化を引き継ぎ維持していく心を持った医療が存在することです。

ちょっと分かりにくくて恐縮ですが、例えば、医療とは健康回復を目指して、色々な病気に悩む人を癒す作業と言うことができます。しかし、分析してみると、病気そのものが大きな要素を占めるような局面もあるし、精神的なものが非常に大きな要素を占めるところもあります。それとは別

に、社会的な条件が病気の非常に大きな要素となっている部分も医療にはあります。すなわち、医療全体は非常に色々な学問分野から成り立っていると考えられます。私達の臨床医学は、その中で非常に重要な分野ですが、医療というのはそれだけでは出来ないとと思います。ありとあらゆる色々な分野の協力により成り立っています。例えば、看護学の様に非常に多岐に渡る分野と関係しながら貢献しているものもあるし、臨床検査技術学の様に、臨床医学と密接な関連を持ちながら応用工学やライフサイエンスと関係する分野もあります。いわゆる基礎医学は、メディカルライフサイエンスというべきものです。私達の医学が目標としなければならないのは、こういう包括的な多分野の学問から構成されている医療なのです。それと言いますのも、ヒトというものが単純な生物学的なDNAの乗り物ではなく、心というものを自分で持ち社会を構成するというところに、人間の医療の大きな特徴があるからなのです。

古代からの医学の流れというのは、結局20世紀になるまで物質の科学としての医学であったと思います。その背景には非常に哲学的大きな力がって、デカルトなどの精神・物質二元論が基盤となってきたわけです。すなわち、物質科学としての医学はヒトを物質とみなし、客觀性を重視するナチュラルサイエンスとしてのメディカルサイエンスとして、19世紀あたりから成立したという流れであります。しかし、先程から私が申し上げている医療からすると、これは医療を形成する医学の一部であり、物質としての医学だけでは医療は出来ないとと思います。ヒトの医学、特に臨床に關係した医学を、物質の医学と割り切っていた面がありますが、これはよく考え直さなければなりません。医療とは文化の中にあるため、土着的な傾向があります。しかし、医学はあくまで客觀的、普遍的、世界的であります。このところもよく理解していないと、混乱することになるわけです。

さらに、臨床医学の本質の一つに、個別性というものがあります。ヒトというのは一人一人全部違ひ、心を持っているわけですから、臨床医学の

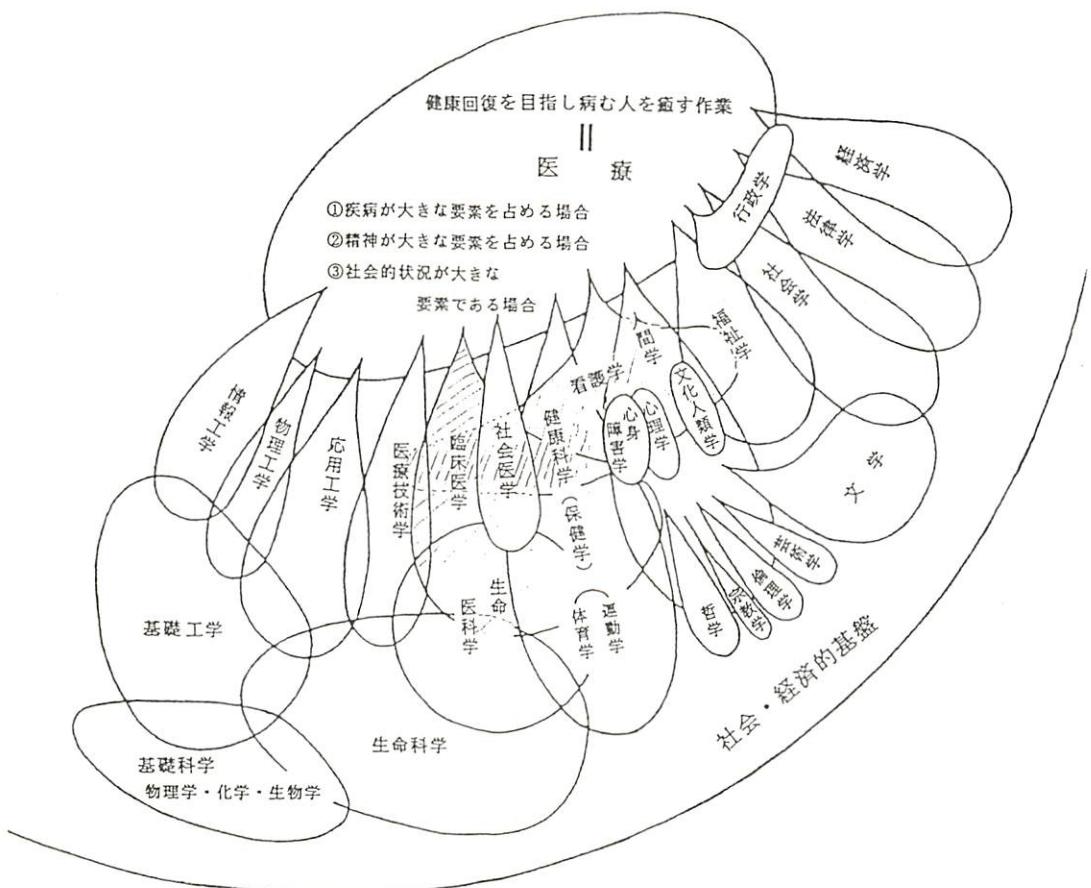
目指すものは、やはり一人一人違うもので個別性が非常に大切となるわけです。あるルールで人間を一つに決めてしまうというやり方は、あるステージでは必要ですが、その先は個別化をしていかないと本当の臨床医学にはなりません。それから非常に難しいのは、一人一人心を持つ人ですので、時々刻々と状況が変わることです。これは患者さんを見ているとよく分かると思います。朝診た患者さんが、お昼前にはこう変わり、午後にはこう変わる。そういう意味で、臨床医学は個別的であることを、動的であることをどうしても目標にせざるを得ないことになります。そういう点が人間の医療における特徴でもあると思います。したがって、臨床医学は最初はかなり模索的です。それから経験を重視し、しだいに科学的普遍性が中心となる様になり、それが本当に完成すれば個別的、さらに動的なものにいけるわけです。しかし、これは理想であり、ここまでほとんど到達していません。現実には、ヒトの病気の診断や治療について、物質としての科学の論理にしたがって、それらの出現する確率で割り切って方針を決めることが行われています。しかし、たまたま一人の患者さんの診断や治療がその確率からはずれたものであれば、その患者さんは不幸な立場に立つことになります。けれども、科学的確率がいくら稀であってもその患者さんにとっては100%のものであり、そのためにその人のたった1回の人生の運命が決まることがあるのです。したがって、私達臨床医の判断には常にこのような危険が存在するという認識を、医療の場で各自の心に銘じておく必要があります。

私は呼吸器の内科学をやっておりますので、筑波大に参りましてから出来るだけ呼吸器全般の臨床医学を一生懸命皆様方にお示ししようと考えてやってきました。しかし、大学の教授ですから当然研究も行なわなければなりません。そうすると呼吸器の分野にもいろいろありますので、その内容は非常に多岐にわたり大変になるわけです。私が最近痛感することは、このように困難を伴う臨床医学研究の発展を阻害するような要因が存在することです。その一つは臨床医学の研究ラ

ンク付けです。それをしてしまいますと、臨床医学研究者の中にはこれだけにこだわってしまう者もでて、本来の臨床医の研究の方向性を狂わせてしまい非常に問題であります。臨床医学者の評価としては、まず臨床医としての力量が医療の現場で評価されるべきであり、その上で臨床医学者としての本当の臨床医学研究が行われなければなりません。そうしないと医療の現場で混乱が起こると思います。

中国から来た日本の昔のことわざに、『鹿を追う者は山を見ず』という言葉があります。広辞苑（岩波書店）によりますと、『利益を得ようと熱中する者は、他を顧みない』と書いてあります。私は大学の臨床医として患者さんを診ます時に、いつもこの言葉を思い出す事にしています。

講義の最後にこの言葉を引用させていただき、私の最終講義を終ることといたします。



第18回(平成10年度)桐医会総会報告

副会長 海老原次男(2回生)

表2 平成9年度決算

第18回(平成10年度)桐医会総会は1998年5月23日(土曜日)に筑波大学医学専門学群棟(4)A-411室において開催された。議事内容を報告する。

1. 平成9年度事業報告

副会長海老原次男氏(2回生)から表1のごとく報告された。

2. 平成9年度会計報告

平成9年度決算は、表2のごとく報告された。
4月1日付けて、監事2名宮川創平氏(3回生)、田中直見氏(賛助会員)の監査を受けた旨、報告された。

3. 平成10年度事業計画

副会長海老原次男氏(2回生)から表4のごとく説明され、承認を得た。

4. 平成10年度予算

平成10年度予算は、表5のごとく説明があり、承認を受けた。

以上である。

表1 平成9年度事業報告

平成9年

4月	第1回定例役員会
5月	第2回定例役員会
5月24日	第16回桐医会総会開催
6月	第3回定例役員会
7月	桐医会会報41号発行 平成9年度桐医会名簿発行 「18回生から後輩諸君へ」発行
9月	第4回定例役員会
10月	第5回定例役員会
11月	第6回定例役員会
12月	第7回定例役員会

平成10年

1月	第8回定例役員会
2月	第9回定例役員会
3月	第10回定例役員会 桐医会会報42号発行
3月25日	第19回生桐医会加入

収 入

内 訳	予 算	決 算
前年度繰越金	4,472,831	4,472,831
会 費	5,000,000	4,194,354
広 告 収 入	1,200,000	1,856,000
名簿売上	80,000	26,000
保険金手数料	250,000	531,631
利 息	569	1,415
計	11,003,400	11,082,231

支 出

内 訳	予 算	決 算
総 会 費	423,400	135,061
事務局運営費	500,000	250,157
広報発行費	3,000,000	803,238
名簿発行費	3,500,000	1,475,137
通 信 費	2,200,000	639,711
消 耗 品 費	250,000	26,960
備 品 購 入 費	200,000	176,423
事 務 費	80,000	3,204
涉 外 費	50,000	0
慶弔 費	50,000	15,750
積 立 金	300,000	5,300,000
予 備 費	100,000	0
学 生 援 助 金	150,000	150,000
卒 業 記 念 品	200,000	122,140
繰 越 金	0	1,984,450
計	11,003,400	11,082,231

平成10年4月1日

桐医会会长 山口 高史 印
監事 宮川 創平 印
監事 田中 直見 印

表3 人事

会長 山口 高史(1回生)
 副会長 鴨田 知博(1回生)
 海老原次男(2回生)
 事務局長 湯沢 賢治(3回生)
 会計 堀 孝文(7回生)
 大谷 浩司(10回生)
 監事 田中 直見(賛助会員)
 宮川 創平(3回生)

平成11年

1月 第8回定例役員会
 2月 第9回定例役員会
 3月 第10回定例役員会
 桐医会会報44号発行
 3月 第20回生桐医会加入

表5 平成10年度予算

収入

内訳	予算
前年度繰越金	1,984,450
会費	4,500,000
広告収入	2,000,000
名簿売上	30,000
保険金手数料	250,000
預金利息	1,550
計	8,766,000

支出

内訳	予算
総会費	486,000
事務局運営費	700,000
広報発行費	1,000,000
名簿発行費	1,500,000
通信費	1,000,000
消耗品費	250,000
備品購入費	1,200,000
事務費	80,000
涉外費	50,000
慶弔費	50,000
積立金	1,500,000
予備費	600,000
学生援助金	150,000
卒業記念品	200,000
繰越金	0
計	8,766,000

表4 平成10年度事業計画

平成10年

4月 第1回定例役員会
 5月 第2回定例役員会
 「19回生から後輩諸君へ」発行
 5月23日 第18回桐医会総会開催
 6月 第3回定例役員会
 7月 桐医会会報43号発行
 平成10年度桐医会名簿発行
 9月 第4回定例役員会
 10月 第5回定例役員会
 11月 第6回定例役員会
 12月 第7回定例役員会

同窓会報告（第3回生）

3回生の同窓会は、毎年総会の日の午後6時から、筑波山水亭で行うことを恒例としています。毎年ということもあって参加人数はそれほど多くありませんが。細く長くをモットーに続けています。

ちなみに、今年は8名、昨年は15名、一昨年が11名でした。場所を変えれば少しは集まるかな、と言うことで来年は桐医会総会の翌週に、東京（東京駅の近く）で行うことになりました。筑波へはバスがあり、各新幹線も直結するので良いのではないか、ということなのですが果たして結果はどうなりますか、来年ご報告することにします。

編集後記

今回は3教授の最終講義を中心に編集しました。今年の退官教授は4名ですので、今回間に合わなかった方は次回に掲載させていただきます。

同窓会も18回を迎えるました。20回には何か記念となるイベントをやりたいと思います。各回の方、それに合わせて同窓会を開いてはいかがでしょうか。会報に載せたいと思いますので是非原稿をお送り下さい。

恒例のシンポジウムは、「教え方 教わり方」というテーマで行われ、活発な討論となりました。教わることの難しさ、教えることの難しさを改めて考えさせられました。ご報告は次回の会報に譲りますが、字数に制限があることとどうしても文字にするとインパクトに欠けてしまう発言も多々あり、実際に聞いてもらえば（聴いてもらえば）、と思う次第です。是非是非皆様の御参加を希望いたします。

異常気象はまだまだ続くのでしょうか。お体にお気をつけください。（宮川）

桐医会会報 第43号

発行日 1998年7月3日

発行者 山口 高史 編集 桐医会

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

筑波大学医学専門学群内

印刷・製本 株式会社 イセブ