



特定非営利活動法人
エイチ・エー・ビー研究機構

〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16
学会センタービル
TEL/FAX:03-3815-1909
理事長 雨宮 浩

HAB研究機構 叢書 Vol.6

心臓病の予防と治療

Proceedings

座長:岡 希太郎(東京薬科大学薬学部)・安原 一(昭和大学医学部)

「突然死の実態とその予防」
五関 善成(東京医科大学第二内科学)

「知っておきたい「不整脈の成り立ちと治療」」
山科 章(東京医科大学第二内科学)

「ヘルベッサー開発物語ー日本から世界へ」
成田 寛(田辺製薬株式会社)

第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム

日時:2005年10月30日(日)

会場:共立薬科大学 芝校舎1号館

地下1階マルチメディア講堂

Non Profit Organization
Human & Animal Bridging Research Organization



特定非営利活動法人
エイチ・エー・ビー研究機構

〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16
学会センタービル
TEL/FAX: 03-3815-1909
理事長 雨宮 浩

HAB研究機構 叢書 Vol.6

心臓病の予防と治療

Proceedings

座長: 岡 希太郎 (東京薬科大学薬学部)・安原 一 (昭和大学医学部)

「突然死の実態とその予防」

五関 善成 (東京医科大学第二内科学)

「知っておきたい「不整脈の成り立ちと治療」」

山科 章 (東京医科大学第二内科学)

「ヘルベッサー開発物語ー日本から世界へ」

成田 寛 (田辺製薬株式会社)

第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム

日時: 2005年10月30日(日)

会場: 共立薬科大学 芝校舎1号館

地下1階マルチメディア講堂

Non Profit Organization
Human & Animal Bridging Research Organization

目次

第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム 心臓病の予防と治療

座長：岡 希太郎(東京薬科大学薬学部)

安原 一(昭和大学医学部)

日時：2005年10月30日(日)

会場：共立薬科大学 芝校舎1号館

B1階マルチメディア講堂

目次

第7回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム 心臓病の予防と治療

- プロシーディングス発刊にあたって 1
- 突然死の実態とその予防 3
 五関 善成 (東京医科大学 第二内科学)
- 知っておきたい「不整脈の成り立ちと治療」 17
 山科 章 (東京医科大学 第二内科学)
- ヘルベッサ開発物語 ―日本から世界へ― 45
 成田 寛 (田辺製薬株式会社 薬理研究所)
- 総合討論 61
- 市民公開シンポジウムを終えて 65
 安原 一 (昭和大学 医学部 第二薬理学教室)

第7回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム 心臓病の予防と治療

プロシーディングス発刊にあたって

2005年10月30日に第7回エイチ・エー・ビー（HAB）研究機構市民公開シンポジウムが、共立薬科大学芝校舎1号館地下マルチメディア教室で開催されました。

HAB 研究機構市民公開シンポジウムも第7回を数え、毎回熱心な市民のご参加をいただいております。毎回のシンポジウム終了後にはアンケートにご協力をお願いして、この市民シンポジウムで取り上げる主題に関してお尋ねしているのですが、市民の皆様の関心の高いものは生活習慣病です。第7回市民シンポジウムでは生活習慣病のひとつである心臓病を主題に選びました。過食や高カロリー食といった不適切な食生活、さまざまなストレス、運動不足など、現代人の生活環境が生活習慣病を増加させています。心臓病は狭心症と心筋梗塞などの総称ですが、今日、日本人の死因の第2位を占める病気です。皆様には、元気になっていた人が、ある日突然に発作を起こし、そして発作を起こしたら手遅れであるというような恐ろしいイメージと不安があるかと思います。この心臓病を正しく理解していただくことを目的として「心臓病の予防と治療」と題しまして本市民シンポジウムを開催いたしました。



講師の先生方からは、

- 心臓が規則正しく動き続ける仕組み
- 突然死が何故起こるのか
- 不整脈とは
- ペースメーカーと除細動器（AED）
- 心臓病の内科的薬物治療
- ヘルベッサの開発

など、たくさんのお話をいただきました。ご講演を通じて心臓病を正しく理解することが、一番の予防となることとお分かりいただけたことと思います。毎日心臓病患者の治療にあたられている東京医科大学山科 章先生、五関善成先生そして田辺製薬の成田 寛先生から、ユーモア溢れるご講演をいただきました。

また、この心臓病の治療薬であるヘルベッサはわが国で開発され、世界的に使われるようになった医薬品の第1号ということで、30年以上にわたって処方されている薬です。しかしながら、心臓病の画期的な予防薬、治療薬の開発が待たれる現状もお分かりいただけたかと思えます。

心臓は人間が生まれてから死ぬまで休み無く規則的に黙々と働き続ける臓器であります。心臓をいたわりましょう。

本書を末永く御手元においていただきまして、先生方のご講演を思い出していただき、皆様のお役に少しでも立てればとスタッフ一堂で願っております。

なお、当日はプロジェクターの不調のため、演者の先生方、ご来場された市民の方々に大変ご迷惑をおかけいたしましたことを深くお詫び致します。

叢書の目的

HAB 研究機構では市民公開シンポジウムを開催して、一般の方に身近な病気を取り上げて、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演をいただいております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解いただければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が創り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬が作れなかった病気が、難病として残ったとも言えます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解していただきまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えていただければ幸いです。



突然死の実態とその予防

五関 善成（東京医科大学 第二内科学）

突然死の実態とその予防

平成17年10月30日 第7回HAB市民公開シンポジウム
東京医大第2内科 五関 善成

Tokyo Medical University

今日は医学的な面だけでなく社会的な面においても問題となる「突然死」についてお話しをさせて頂きたいと思います。一概に「突然死」と言っても皆様の中では漠然としたイメージでしかないかもしれないと思いますので、今日のお話をさせて頂く事で少しでも皆様の知識の整理に役立てばと思っております。

講演内容

- 突然死の疫学
- 突然死の発生状況
- 突然死の原因
- 突然死の予防
- 自動体外式除細動器(AED)

Tokyo Medical University

今日お話しする内容としましては、最初に突然死の一般的な疫学について、次に発生状況。それから心臓が原因で起きることが多いので、心臓を中心とした突然死の原因について。次に突然死の予防。最後に新聞やテレビ等で名前を聞いたことがあるかもしれませんが、自動体外式除細動器(AED)というものについてお話しをしたいと思います。

突然死の定義

症状発現後死亡までの時間が1時間以内の例は心臓突然死、1時間を超え24時間以内の例は単なる突然死として区別する。原因疾患の明らかな例は含めない。

Tokyo Medical University

最初に「突然死」の定義ですが、一般には症状発現後 24 時間以内に死亡することを「突然死」としております。ただその中でも特に1時間以内の例は「心臓突然死」と命名されています。また、原因疾患が明らかな例は「突然死」には認めないということが定義になっております。

突然死はなぜ問題となるのか

遺族の気持ち

「その瞬間に、人は死んだのか、と考えると、ぼくは人間が生まれてくるのに十ヵ月かかるのならば、死んでゆくにもやっぱり十ヵ月ぐらいかかるのではないかな、と、非科学的な話ですけれども、考えざるを得ません」

五木寛之の『大河の一滴』

たとえ物理的に死んでいても、まわりはすぐにそれを認めることができないのです。それには時間がかかる、というわけです。人は死ぬのではなくて、死んでゆくのだ、と五木寛之さんは述べています。

Tokyo Medical University

「突然死」はなぜ問題となるのかということですが、「突然死」に対しては色々な考えを持っている方がいらっしゃると思います。これは五木寛之氏の「大河の一滴」という作品の一小節ですが、突然死されて残された遺族の方々の気持ちが書かれています。そのまま読みますと、「その瞬間に、人は死んだのか、と考えると、ぼくは人間が生まれてくるのに十ヵ月かかるのならば、

死んでゆくにもやっぱり十ヵ月ぐらいかかるのではないかな、と非科学的な話ですけれども、考えざるを得ません」とあります。つまり、急にご家族の方等がお亡くなりになると、当然中々ご遺族の方はそういった状況を受け入れられないものです。では十ヵ月たてば受け入れられるかと言うとそういうことでもないとは思いますが、ある人が亡くなった場合はそれを周りにはすぐには認められないものです。徐々に時間をかけて周りの人が理解していく。つまり人は「死ぬ」のではなく、死んだ後にご遺族の中では認識される。つまり「死んだ」と、「死んでいく」のだと、五木氏は述べています。

突然死は理想？

「突然死はいい、願わくは突然死で死にたい」という不届きな言葉を聞くことがあります。そういう私なども「死ぬなら突然死」という派かもしれません。……その通りになれるかどうかは、わかりませんがありません。結構だったらと苦しみながら、助けて、と叫びながら死ぬのかもしれませんが。突然死がいいと言っている人達の大多数は、どちらかというと死と向き合って闘病するだけの勇気のない、気の小さい人間なのかもしれません。……

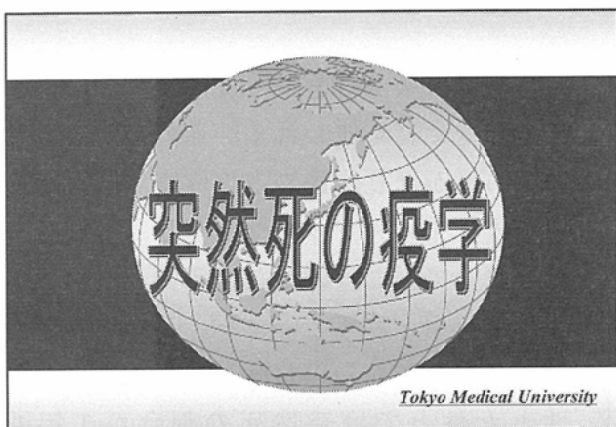
ただ、「突然死はいい」という主張は「だったらと苦しみながら死ぬ」とこととの比較論であって、「生き続けることよりもいい」と言っているわけではありません。そこを間違えてはいけません。

三田村秀雄「心臓突然死は救える」(三省堂)

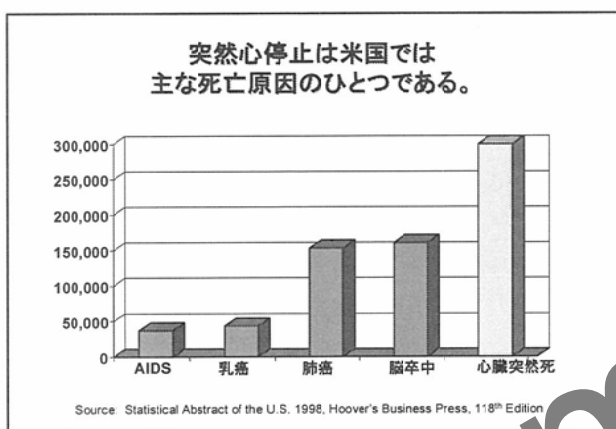
Tokyo Medical University

一方、突然死される側の人間、患者さん側にとってはどうかということです。これは慶應義塾大学の教授でいらした三田村先生の書かれた「心臓突然死は救える」という本の中の一節です。患者さんからは「突然死はいい。願わくは突然死で死にたい」というように言われている方は多いと思います。実際、僕も突然死というのはある意味いいかもしれないと解る気はします。ただ

これは、自分も含めて突然死は良いと言っている人達の大多数は、どちらかというと死と向き合って闘病するだけの勇気のない、気の小さい人間なのかも知れません。勿論必ずしも皆さんそうとは限らないと思いますし、少し気にされた方には申し訳ないと思います。ただ一番言いたいのは、「突然死はいい」、「ああ早く突然死したい」と言っている方も、「だったらと苦しみながら死ぬ」ことよりも突然死が良いと言っているだけであって、必ずしも「生き続けることよりも良い」と言っているわけではないということです。突然死はできれば避けたいというのが大部分の方の考えだと思います。



次は突然死の疫学ということで一般的な
ことをお話させて頂きたいと思います。



突然死ですけれども、アメリカではかなり
大きな死亡原因の一つになっています。
大体年間で約 30 万人が突然死されており
まして、その死亡数というのは AIDS とか
乳癌、肺癌、脳卒中といったものよりも多
くなっています。

心臓突然死の疫学

- 年齢とともに突然死は増加
- 心臓突然死は一般人口において0.1-0.2%の発生頻度。
- 日本において年間約80,000例の突然死が生じる。
- このうち約44%、35,000例が心臓突然死。毎日100人が心臓トラブルで突然に命を失っている。
- このうち原因として虚血性心疾患の割合が約80%と最多。

心臓突然死について言いますと、年齢と
ともに増加してきます。一般人口におい
ては 0.1~0.2%の発生頻度と言われてい
ます。日本人では年間大体 8 万~10 万人
くらいの突然死が起きているともされて
います。そしてこのうちの 44%、数に
しますと 35,000 人くらいが心臓突然
死です。つまり症状が出てから 1 時間
以内に急に亡くなってしまうというこ
とです。35,000 人と言

ますと 1 年間の日数で割りますと、1 日あたり 100 人くらいの方が何らかの心臓のトラブルで突然に命を失っているという計算になります。

またこの心臓突然死の原因としましては、後でお話いたしますけれども虚血性心疾患という、所謂、心筋梗塞とか狭心症とかそういったものの割合が 80%を占めています。

第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「心臓病の予防と治療」
突然死の実態とその予防

日本における年代別突然死の頻度

表1 久山町人口を母集団とした急死の頻度の推定値(久山町, 1981-1983年)

年齢階級*	男性			女性			男女		
	人口*	急死 例数	死亡率 /1,000人/年	人口*	急死 例数	死亡率 /1,000人/年	人口*	急死 例数	死亡率 /1,000人/年
20~29	15,510	0	0.00	15,752	1	0.06	31,262	1	0.03
30~39	12,980	6	0.46	13,662	4	0.29	26,642	10	0.38
40~49	11,836	11	0.93	11,484	2	0.17	23,320	13	0.56
50~59	6,930	16	2.31	8,844	3	0.33	15,774	19	1.20
60~69	5,390	20	3.71	6,710	9	1.34	12,100	29	2.40
70~79	2,904	10	3.44	4,268	13	3.04	7,172	23	3.21
80~	660	5	7.58	1,562	5	3.20	2,222	10	4.50
計	56,210	68	1.21	62,282	37	0.59	118,492	105	0.89

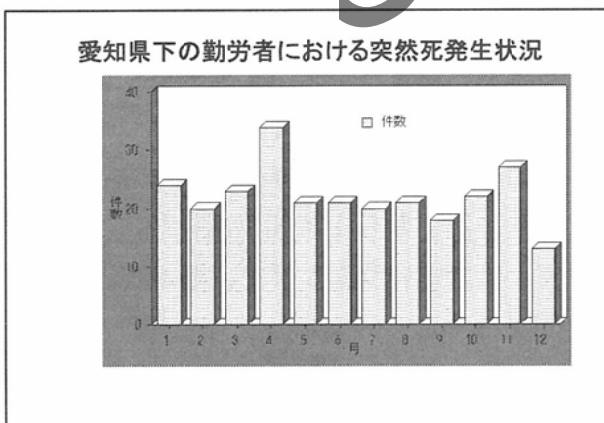
* 死亡時年齢、* 久山町昭和48(1973)年人口により推定した年齢人年

日本には久山町という疫学的なデータを取るときに良く使われている町があります。この町はかなり住民の方の健康診断とかその後のフォローアップなどがしっかりしておりまして、こういった疫学データを取るときに有用とされています。この町のデータで見ましても先程お話ししました通り、男性と女性とでは突然死の割合が1年間1,000人当たり男性1.21人、女性0.59人と

いうように男性の方の割合が高いですし、突然死の比率も年齢が高くなるにつれて増加して行くことがお分かり頂けると思います。



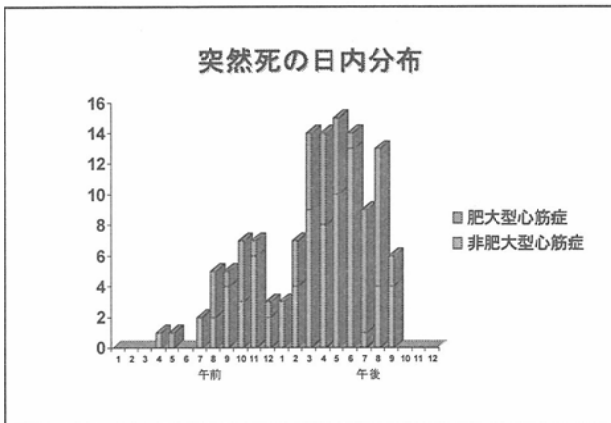
次に突然死はどういった時期に多いかということをお話します。



これは愛知県下の勤労者の突然死の発生状況を、約20万人を対象として調べた結果です。勤労者ということが一つのポイントなのですが、ご覧になって頂くと判るように4月が一番多くなります。その次が11月です。これはやはり皆さんも想像される通り、4月というのは例えば異動などで色々なストレスがかかりやすい時期であるというのが原因の一つになっていると思

われます。

第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「心臓病の予防と治療」
突然死の実態とその予防



次は一日のうちで時間的には何時くらいに突然死する方が多いかということです。これは肥大型心筋症と非肥大型心筋症の例です。肥大型心筋症は心臓の筋肉の病気、非肥大型心筋症は心筋梗塞とか血管の病気と考えて頂ければよいと思います。すると、8時から10時くらいの午前中に一つのピークがあります。それからもう一つのピークが夕方の4時から6時くらいにあります。

これが大きな特徴でこの原因としては色々なことが言われています。実は睡眠中というのは自律神経や迷走神経というリラックスしているときに働く神経が中心となっていますが、起きてからというのは交感神経というかなり緊張したりとかストレスがかかったりするときに働く神経が動き出します。つまり午前中のピークに関しては、迷走神経から交感神経にスイッチする時期ですので、急激な自律神経の変化が原因の一つになっているのではないかと思います。また夕方というのは、昼間の仕事などでかなり疲労やストレスが溜まってくる時間でもありますので、そういったことが原因になるのではないかと思います。

突然死と発生時期

- 月曜日と木曜日に集中している
(田村康二著「病気の時刻表」p24)
- 勤労者では4月に多発する。
(川村孝・京大保健管理センター所長)
- 午前8時頃と夕方4-6時頃に起きやすい。
- 高齢者では冬場に多いが曜日による差は無い。

Tokyo Medical University

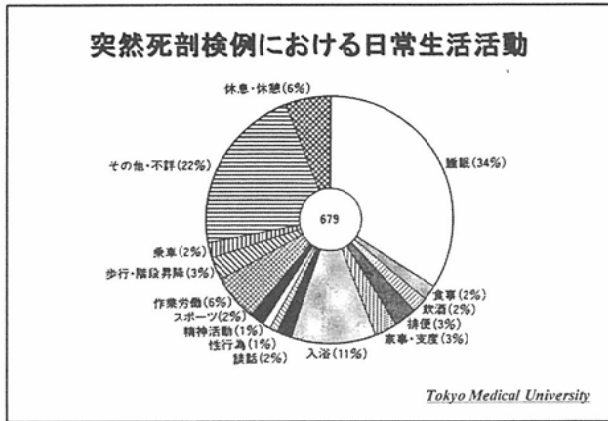
もう少し発生時期について述べますと、曜日ではいつが多いかという点です。これは前山梨大学医学部の田村先生が調べられた結果ですけれども、月曜日と木曜日に集中しています。4月に多発する、あと午前8時と午後4時から6時に起こりやすいというのは先程申し上げた通りです。そして年齢の高い方に関しては曜日による差はないと言われております。つまり、月曜日と

木曜日というのもこれはやはり一週間の仕事のサイクル上、休みの後とか丁度疲れが溜まってくるなどが影響している可能性はあると思います。



では突然死は何をしている時が多いかというお話しに移ります。

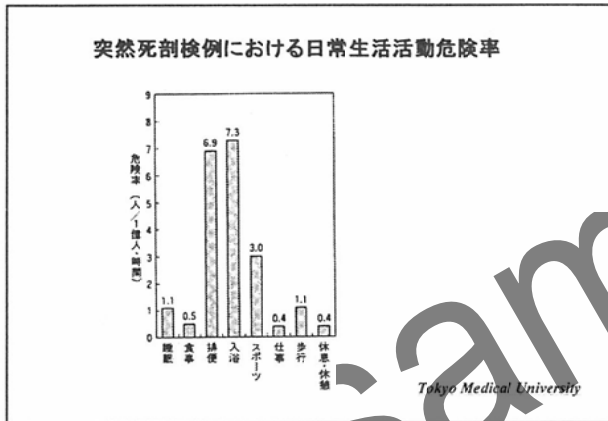
第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「心臓病の予防と治療」
突然死の実態とその予防



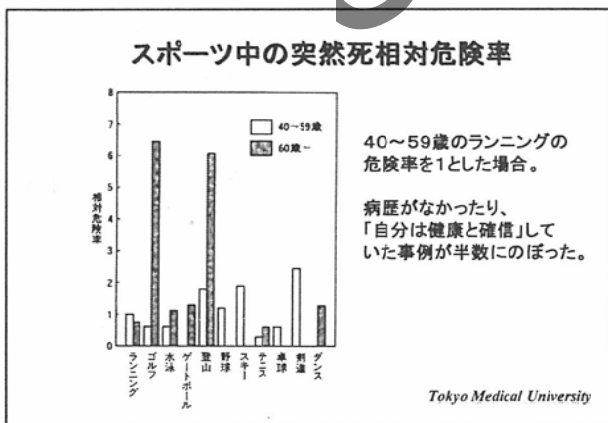
これは日常生活の中で突然死が起きた状況を示している表です。ご覧になって頂くと解るように、睡眠中に起きることが多くなっています。次には入浴中です。その他には歩行とか階段とか、少し作業をして負荷がかかっている状態です。そういった時に起きる場合が多くなっています。

では睡眠中というのは、突然死がこれだけ起きているので危険なのかと言います

と、これは単純に起きた状況毎の人数を比較しただけであって、睡眠というのは一日の中であって時間にすると3分の1を占めていますので、一概に睡眠が危険だということには繋がらないと思います。



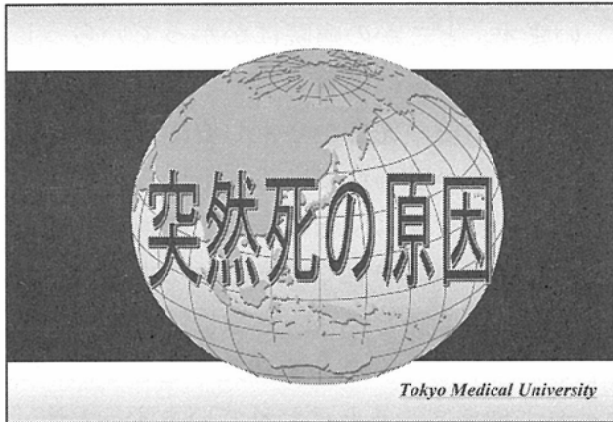
そこで突然死を起こした人数の割合を実際に時間で割って危険率を示したものがこちらです。このように時間で補正しますと、睡眠の危険性というのはかなり低くなっています。寧ろ入浴とか排便とか運動などをされている時とかが多くなります。これらは一日の中で時間的には少ないのですが、ただその少ない時間の中で突然死が起きやすいということが解ってくると思います。



先程、運動中も突然死する割合が多いということでした。ではどういった運動で突然死が起きやすいかということですが、これは□が40~59歳、■が60歳以上の方を示しています。中年の方ですと多いのは登山とかスキーとか剣道などですが、60歳以上の方ですと著明にゴルフの占める割合が高くなります。あとは登山、ダンスというものも入ってきます。こういったものは突然死が起きやすいスポーツとして挙げられるかと思いますが、

何故それぞれのスポーツで突然死が起きやすいかという事ですが、これも色々な理由があると思います。実際にゴルフの最中に心臓の発作が起きるとか、お亡くなりになられる方というのはいらっしゃいます。実はゴルフというのは、日中炎天下に長時間歩きますのでかなり汗もかき脱水傾向になり易いとか、休む場所が限られておりますのでどうしてもそこまでがんばってしまうとか、あとは皆と一緒にやるスポーツですので自分の具合が悪いからといって中々自分だけそこで休め

ないとか、色々な理由があると思います。



それでは次に、突然死の原因についてお話しします。

心臓突然死の原因

虚血性心疾患	非心臓病
◆ 心筋梗塞	◆ 乳幼児突然死症候群
◆ 狭心症	◆ 睡眠時無呼吸症候群
非虚血性心疾患	◆ 肺塞栓
◆ 心筋梗塞や狭心症を伴わない冠動脈疾患	
◆ 肥大型心筋症	
◆ 弁膜症	
◆ 先天性心疾患	
◆ QT延長症候群	
◆ Brugada症候群	

Tokyo Medical University

先程から申し上げておりますように、原因としては心臓が原因の「心臓突然死」が大部分で8割くらいを占めています。原因としましては、殆どが心筋梗塞とか狭心症とかいった心臓の血管が詰まったり狭くなったりすることが原因で起きてくる突然死です。これ以外の原因で起きてくる心臓疾患としましては肥大型心筋症とか弁膜症とかがあります。この中の幾つかについて少しご説明したいと思います。

冠動脈疾患

- ◆ 剖検により、突然心停止患者の90%が冠動脈疾患を有することが明らかになっている。
- ◆ 剖検により、突然心停止患者の75%が心筋梗塞の既往を有することが明らかになっている。
- ◆ 突然心停止患者のうち20~50%では、突然の心停止が心疾患の最初の症候である。

Tokyo Medical University

まず冠動脈疾患ですけれども、冠動脈というのは心臓の表面を走っている血管で、この血管によって心臓の筋肉が栄養や酸素を送られて養われているわけです。この冠動脈が詰まったりしますとその先に血液が全く流れなくなりますので、その分、心臓の筋肉がどんどん死んでいってしまいます。それが心筋梗塞です。

突然心停止した方を剖検してみますとその90%に冠動脈疾患を有することが明らかになっています。同じく突然心停止した方の75%が心筋梗塞の既往を有することが明らかになっています。これは必ずしも生前に自覚していない場合も多いのです。心筋梗塞を知らないうちに起こしていたのですけれども、症状が軽かったりして本人は気がつかなく、亡くなった後に剖検してみても始めて気がつくということも多いです。あと注目したいのは、突然心停止されて亡くなった方のうち20~50%がその突然心停止が最初の症状だったということです。ですから、普段全く症状がない人がいきなり心臓の病気で胸が苦しいというのが最初で最後の症状ということも多いです。



知っておきたい不整脈の成り立ちと治療

山科 章（東京医科大学 第二内科学）



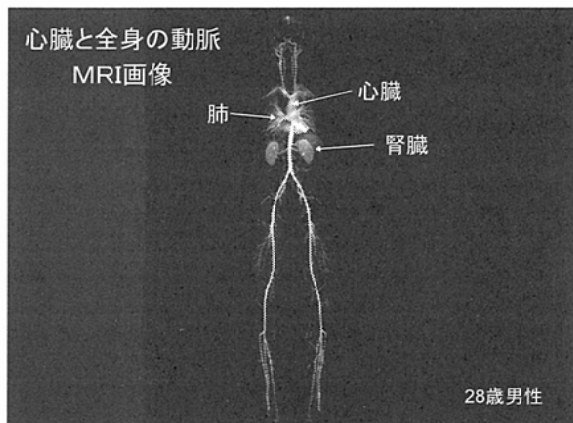
知っておきたい
不整脈の成り立ちと治療

東京医科大学第二内科
山科 章

東京医大の山科です。本日はたくさんの皆様にお集まりいただきましてありがとうございます。今日の演題は「知っておきたい不整脈の成り立ちと治療」ですが、隣のスクリーンに映し出されて、103 と出ていますのは私の今の心電図です。フクダ電子のご好意でこのようなテレメーターというものを付けています。皆さんも入院されたことがある方は、モニター心電図を付けたことがあるか

と思いますが、さっきまで 90 位だったのが、今 100 位まで増えていますね。実は今日はインターネットでちょうどいい画像がでるホームページを紹介しながら講演をしようと予定していたら、この会場が地下のため電波が届かずにまずいと思ったのと、先程の映字のトラブルが発生してしまいまして、私の脈も速くなっています。この数字を見て山科、今緊張して脈が増えているなあと思っていただければと思います。

不整脈というのは非常に分かりにくいところがありまして、お医者さんの中にも嫌いな人が多いんですね。循環器は好きだけど、不整脈が嫌いだから循環器をやらなくて、外科を専攻したという先生がいらっしゃるんです。逆も、もちろんいらっしゃるかと思いますが、なぜ不整脈が嫌がられるかというと、やはり分かりにくいんですね。今日こうやって市民の人にお話をするにあたって、私もどうお話ししようかと考えました。そこで、先ほどお話したインターネットのホームページがちょうど良いと思っていたら、電波が届かないんで困ったな—と思っているのですが、CGも用意してきましたので、それを見ていただきながらお話をすすめたいと思います。



MRI という医療機器がありますが、この MRI で全身をスキャンしますとこのように映し出すことができます。ここに見えていますのはすべて動脈です。心臓があつて、腹部の大動脈があつて、腸骨動脈があつて、両足にゆきます。血管の多いところが濃く映り、腹部の右左に見えるのが腎臓です。首のところに頭にいく血管がみえます。ここが肺です。心臓が収縮を繰り返して、血液が動

脈を通して全身に行き、そして戻ってくるわけです。この写真は私の医局の28歳の男性で、足が長いですね。

心臓の働きとは

- 心臓の働きは、よくポンプに例えられます。
- 心臓の働きが悪くなって心不全になることを、ポンプ失調と言います。
- ポンプとして働きをするには
 1. ポンプに水を貯めること
 2. 水をくみ出すための力(収縮力)
 3. 水を逆流させないための弁
 4. それぞれの貯留槽の調和した動き
 5. 必要に応じた回数が必要です。

心臓はポンプです。心臓の病気に心不全という病気がありますが、それはポンプの調子が悪くなっておこるので、ポンプ失調ともいいます。ポンプとしてちゃんと働くためには、いくつかのことが必要です。ポンプがあっても中に水が入っていなければ空打ちしますので水が出て行きません。逆にポンプにいくら水を溜めても、押し出す力が弱いと出て行きません。それからもうひとつはポンプに力がいくらあっても、井戸水のくみ上げ式ポンプでいうと、くみ上げた

水がまた地下に戻るような、弁の機能が悪いと駄目です。また心臓には心房と心室がありまして、それが調和して動いていないと駄目なのです。それから回数も関係ありますね。私の心拍数はいま毎分94回ですけども、走ればもう少し増えないといけないわけで、必要なときに増えて、就寝中などには毎分60とか50に下がるようになっています。

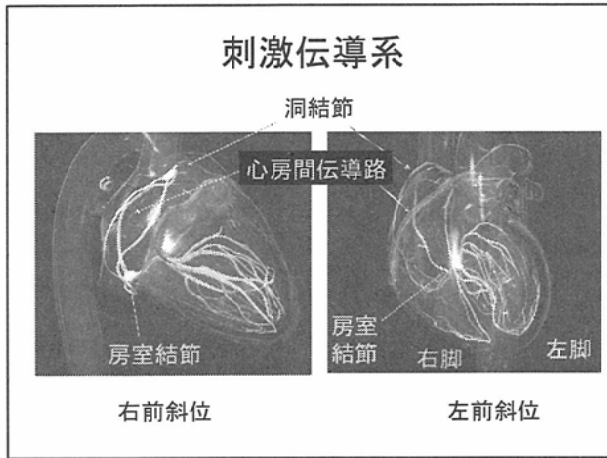
ここで心臓の動きと その制御システムを見てみましょう

コンピューターグラフィックで提示



ここで、心臓の動きを制御しているシステムを見てみましょう。教育用のCGを用意してきましたのですが、心臓はご覧のように収縮と拡張を繰り返しています。この収縮があつて初めて血液は全身に出て行きます。この血管が大動脈で、心室が収縮して、大動脈に血液がでていくのが分かるかと思います。こちらが右心室で、右心室が収縮することで血液は肺動脈から肺に行き、肺から帰ってきた血液は左心房、左心室から全身へ行くわけです。ここに小さく見えてい

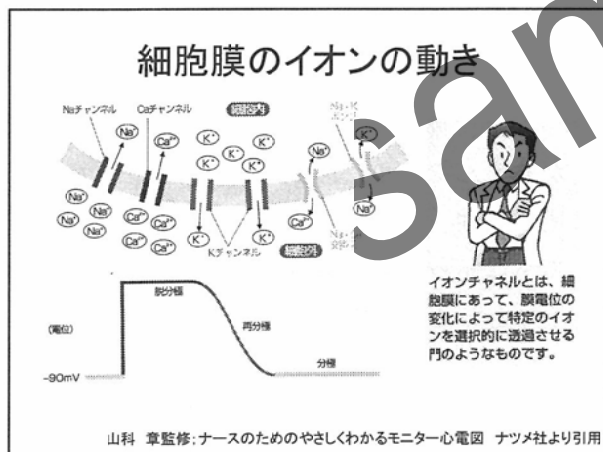
るところが右心房です。右心房と左心房は同時に拡張し収縮しています。右心室と左心室も同時に拡張して収縮しています。心房と心室が同時に収縮すると血液は心房から心室に行かなくなります。その意味でも心房と心室が調和をとって、収縮することが必要です。この調和の取れた動きを調整するために刺激伝導系があります。



刺激伝導系とは、このスライドはわかりやすく電線のように示しています、右心室側に行く電線と左心室側に行く電線と、これが上手に電気が流れて、心房は心房、心室は心室と電気が流れるようにできているのです。

まず洞結節で電気が起きて、その電気は心房全体へと伝わり、心房が収縮します。その後、房室結節を通過して、電気が心室全体へと伝わります。房室結節は電気の伝わる速度が遅くなっており、心房が興奮して心室が興奮するまでに、

少しといっても 0.2 秒くらいですが、時間がかかるようになっています。心室の中の伝導経路を説明しましょう。房室結節を通過した興奮はヒス束というところを通過すると左右に分かれます。右の伝導路は右脚と呼ばれ主に右心室に分布します。左の伝導路は左脚と呼ばれ主に左心室に分布しています。右脚も左脚もプルキンエ線維を介して右心室と左心室を興奮させます。右脚も左脚もプルキンエ線維も興奮の伝わるスピードは速く、一瞬のうちに心室全体を興奮させます。そうして、心室の収縮が始まります。



心臓はこういった電気現象を繰り返しているんですね。もう少し詳しくどのようにしてこういった現象がおきるのか説明しましょう。皆さんはナトリウムやカルシウムとかカリウムとか聞いた事があるかと思いますが、こういったイオンが、細胞の内と外を出入りして電気現象がおきているのです。赤色で示しているナトリウムが細胞の中に入って、興奮が始まりますが、ついでカルシウムが細胞の中に入り反対にカリウムが細胞の外に出て行きます。ナトリウム

が細胞の中に入りっぱなしだとこまるので、その後、細胞の外に排出されます。このような細胞の内外でイオンをやりとりすることによって心臓の興奮が調節されています。このメカニズムが狂うと不整脈が起こってくるのです。逆に、薬でこれを上手にコントロールすると、不整脈が止まります。脈を調整するものの中でもう一つ大切なのに、自律神経があります。自律神経には交感神経と副交感神経があります。交感神経が興奮するとアドレナリンがでるという話は聞いた事があると思うのですが、交感神経を刺激すると、脈が速くなります。逆に副交感神経を刺激すると脈がゆっくりになります。

不整脈とは

心臓の拍動が

- 速すぎたり
 - 遅すぎたり
 - 乱れたり
- する状態をいう。

これまでの話で一応、心臓の機能を理解していただいたとして、不整脈とはどういうものかというお話しをします。不整脈は心臓の拍動が速すぎたり、遅すぎたり、あるいは乱れたりする状態のことをいいます。

なぜ不整脈が問題になるか

1. 不整脈により死亡することがある(突然死)。
2. 不整脈の発作により失神や心不全、脳梗塞などの合併症を併発することがある。
3. 不整脈は軽くても強い自覚症状や不安を生じさせることがある。
4. 何らかの心臓病の前兆であることがある。

不整脈がなぜ問題となるかという点、第一は不整脈によって突然死することがあるからです。それから長島監督がなった様に不整脈が原因で脳卒中で倒れることがあります。小渕首相、田中角栄さんもそうでしたね。歴代の偉い方も心房細動になられて、脳梗塞で倒れているのです。あるいは心不全などになることがあります。不整脈自体は軽症でも強い自覚症状を伴う方もいます。私も、ときどき脈が飛ぶことがあります。脈が飛ぶと、「うっ」となるので嫌な

感じになります。夜寝ている時にたくさん飛ぶことがあるんですね。あるとき三三七拍子のように脈が飛んだことがありました。その時は、本当に明日の朝、生きて起きれるかなあと心配しました。それから、不整脈自体はたいしたことが無くてもなんらかの心臓病の前兆であることがあるのです。不整脈がきっかけになって病気がみつかることがあるのです。

不整脈を捉えるには

1. 自覚症状(動悸など)
2. 脈拍による
3. 心電図による



不整脈は動悸などの自覚症状、脈拍、心電図から分かります。

いろいろある動悸の表現



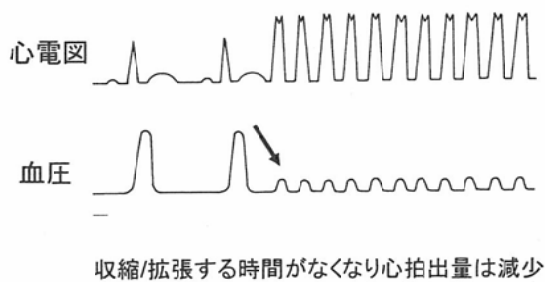
動悸とは、定義をすると「心臓の鼓動を感じること」です。言い換えれば心臓の動きを意識することです。脈が飛ぶとか、ドキドキしているとか、あるいはつまる、おどる、とびはねる、体がゆれるとかさまざまな表現がされます。このような症状が出た時に不整脈のことがあります。しかし、ただのノイローゼのこともあります。

問題となる不整脈の症状



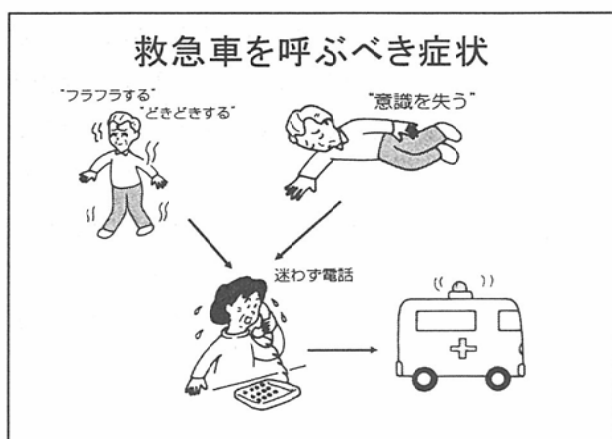
こういったふうに不整脈には色々な症状がありますがスライドのように、倒れてしまう、めまいがする、息切れがする、心臓がバクバク、ドキドキするというような場合に重症の不整脈が多く要注意です。

頻拍症と血圧

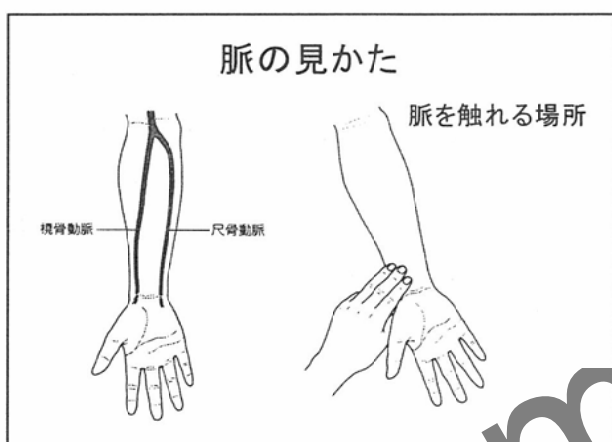


なぜ不整脈になると倒れることがあるかを説明しましょう。皆さんちょっと手を上に上げていただけますか。まず握ってみてください。握りっぱなしだと血液は出て行きません。広げて、また握ってようやく血液は出て行きます。速くやってみてください。少しの間繰り返してみてください。・・・もう結構です。手が疲れたでしょう。このように、心臓も疲れてしまうのです。握りきらない間に開かなければならない。開くのに結構力が要るんです。心臓が頻

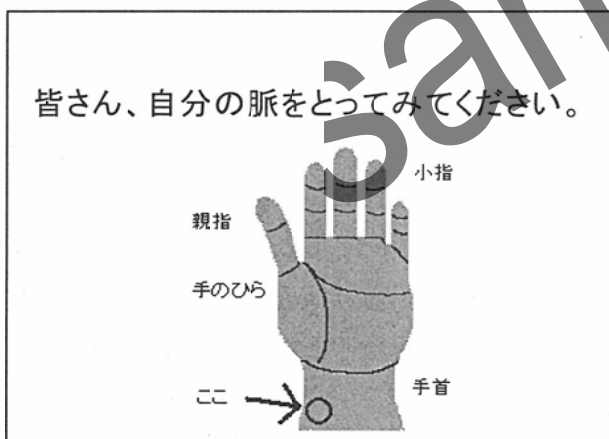
脈すなわち速くなると開こうと思っているときにまた刺激が出て、開ききる前に握らなければならない。ということで血液は出て行かなくなり、血圧は下がってきて、脈は触れなくなってしま



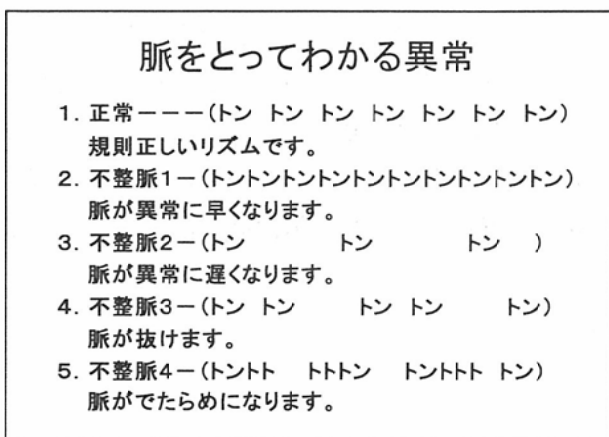
そうすると不整脈で血圧が下がってしまい、脳に血液がいかなくなって、めまいがしたり、倒れてしまうことがあるわけです。もし不整脈で意識がなくなったときには、迷わず救急車を呼んでください。



心臓から血液が押し出される時に脈が発生します。池の中に石を投げ込むと波紋ができますね。心臓から血液を大動脈に送り出すときも波紋を生じて、手足まで伝わるのが脈なんです。一番触れやすいのは、橈骨動脈です。足の付け根の大腿動脈や首の頸動脈もよく触れます。



皆さん、左手を出して手首のところに右手の人差し指、中指、薬指の3本の指を当てて下さい。脈を触れると思います。皆さんは60回から70回くらいだと思います。120回くらいですと異常に速い、30回は極端に遅いです。あるいは脈がとんでいる方もいらっしゃるかもしれません。脈を感じたらトントントンと声を出してみてください。



脈をとることによって不整脈は分かります。正常ですとトントントントントと打っています。急に速くなったり、遅くなったり、途中で抜けたり、変な脈がでると不整脈です。トントト トン トントト こういうのは心房細動です。このように脈から不整脈は分かります。



ヘルベッサー開発物語 -日本から世界へ

成田 寛 (田辺製薬株式会社 薬理研究所)

ヘルベッサー開発物語 -日本から世界へ-

田辺製薬(株)薬理研究所
成田 寛

ご紹介ありがとうございます。それでは私の話をさせていただきます。前の2題の先生方の話とは違いまして、私の方からはクスリの話させていただきます。先程の山科先生の方からは、不整脈の世界ではあまりクスリが役に立っていないという話がありまして、それは自覚しているところでもあります。しかし、本日私の方からお話しさせていただきます「ヘルベッサー」は、所謂Ca(カルシウム)拮抗薬というクスリになります。これは高血圧ですとか狭心症をメインにしたクスリです。このクスリは多くの先生方にもお使い頂いて、良い評価を頂いているのではないかと考えております。

田辺製薬株式会社

1678年(延宝6年)

田邊屋五兵衛、大阪土佐堀に「たなべや薬」を看板に創業

1916年(大正5年)

大阪北区本庄川崎町に本庄工場を新設し、各種薬品の国産化体制に乗り出す

1925年(大正14年)

山口県小野田市に小野田工場を建設し、サリチル酸の生産を開始

1933年(昭和8年)

個人組織の田邊五兵衛商店を株式会社に改組(資本金415万円)

1943年(昭和18年)

社名を田辺製薬株式会社と改称

1949年(昭和24年)

当社株式、東京・大阪両証券取引所に上場

話を始めるにあたりまして、まず、私の所属しております田辺製薬株式会社についてお話をさせていただきます。当社は本社が大阪にございまして、比較的関東の方には馴染みが薄いのではという面がございまして、ご紹介させていただきます。

田辺製薬株式会社は創立が1678年で、世界で2番目に古い製薬会社です。私どもよりも先に創立いたしましたのは、ドイツのメルク社というところで、そこが1673年創立ということになっておりますので、僅か5年差ではありますが、世界で2番目に古い薬屋ということでご記憶頂ければと思います。

当時は「たなべや」ということで創業を始めました。江戸時代は省略しますが、大正の年代になりまして、漢方薬から洋薬、所謂西洋のクスリを作って売るようになりました。その後、第二次世界大戦などを挟みまして現在に至っております。先程も申し上げました通り、本社は大阪の道修町というところがございます。

当時「たなべや」ということで創業を始めました。江戸時代は省略しますが、大正の年代になりまして、漢方薬から洋薬、所謂西洋のクスリを作って売るようになりました。その後、第二次世界大戦などを挟みまして現在に至っております。先程も申し上げました通り、本社は大阪の道修町というところがございます。

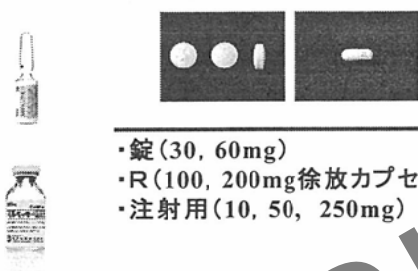
田辺製薬株式会社

- 経営理念
 - 田辺製薬は、医薬品およびその周辺事業を通じ、健康で豊かな暮らしを願う世界の人々に貢献する
- 経営ビジョン
 - 田辺製薬は、研究開発型国際企業を指向し、日本および海外医薬品市場で独自の地位を築く

こちらは私どもの会社の経営理念と経営ビジョンです。このように「医薬品及びその周辺事業を通じて皆様の健康で豊かな暮らしに貢献する」、「研究開発型の国際企業を目指す」という理念及びビジョンで経営しております。ただ、「研究開発型の国際企業」というビジョンを持てるようになりましたのも、本日お話しするヘルベッサーというクスリがあったからではないかと、私

自身は思っております。

Ca拮抗薬ヘルベッサー
(一般名:塩酸ジルチアゼム)



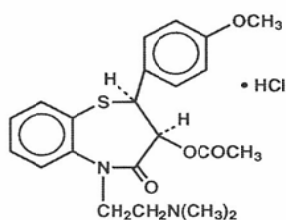
- 錠 (30, 60mg)
- R (100, 200mg徐放カプセル)
- 注射用 (10, 50, 250mg)

いよいよ本題に入らせて頂きます。

こちらがヘルベッサーの製剤です。錠剤がありますし、カプセルがありますし、注射用の製剤もあるという、何種類もの製剤を用意してあるクスリです。

ヘルベッサー
(一般名:塩酸ジルチアゼム)

Diltiazem hydrochloride is a calcium ion cellular influx inhibitor (slow channel blocker or calcium antagonist). Chemically, diltiazem hydrochloride is 1,5-benzothiazepin-4(5H)one,3-(acetyloxy)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-, monohydrochloride, (+)-cis-



PDR Electric Libraryより

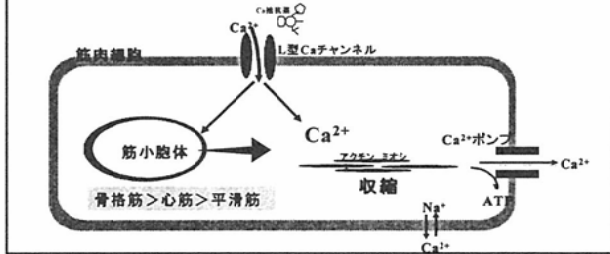
ヘルベッサーは一般名を塩酸ジルチアゼムと申しまして、こちらにありますのがその化学構造です。これには不斉炭素¹⁾というものがこの中に2つありまして、こちらのように平面で書いてしまうとこれだけなのですが、立体的に見たときには4つの形で書けるものが存在します。その4つある中で、所謂塩酸ジルチアゼム(ヘルベッサー)として製品にして販売させて頂いている

るのは、そのうちの1つということになります。その1つを選択的に製造して販売させて頂いているということです。

この塩酸ジルチアゼム(ヘルベッサー)はCa拮抗薬と呼ばれるカテゴリのクスリです。Ca拮抗薬も色々な呼ばれ方をすることがございまして、「slow channel blocker」とか「calcium ion cellular influx inhibitor」などと言われますが、「Ca拮抗薬」という言い方が一番ポピュラーかと思えます。

Ca拮抗薬の作用機序

- ・細胞内のCa濃度は細胞外濃度の1/1000以下
- ・Ca拮抗剤は細胞膜にあるCaチャンネルに結合し、細胞外から細胞内へのCaイオンの流入を抑制する
- ・Ca拮抗剤の選択性は 血管>>心筋(収縮)>>骨格筋



す。

Ca イオンというのは細胞の特に筋肉の、収縮に必要なイオンです。必要なときにはCaイオンが収縮の機序を担う部分に行かないといけないということになっておりますが、ずっとありますと筋肉が収縮しっぱなしということになりますので、必要なときには取り込んで、いらぬときには排出されるという形でコントロールされています。その出入り口がCaチャンネルといわれる部分で、この出入りをCa拮抗薬というのは抑制します。つまり、入ってくるCaを抑制するので、その筋肉は弛緩するということです。ただご存知の通り、身体の中には骨格筋、心筋、平滑筋というように大きく分けても色々な筋肉があるわけですが、細胞外からのCaに依存している程度がそれぞれの筋肉で違ってきますので、その作用の仕方も変わってきます。その他諸々の環境によって色々作用する仕方が違うということが実際のところなんです。その辺りは細かく説明しますとちょっと専門的過ぎますので、作用する場所によってクスリの作用というものは変わってくるということだけ覚えておいて頂きたいと思えます。

標準的高血圧治療薬

高血圧の程度、合併症リスクの状況により適用する薬剤を選ぶという共通のスタンスが取られている

- >日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン(2004):
 - AT1拮抗薬, ACE阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬, β遮断薬
- >第7回米国高血圧合同委員会報告(2003):
 - サイアザイド系利尿薬, ACE阻害薬, AT1拮抗薬, β遮断薬, Ca拮抗薬
- >ヨーロッパ高血圧学会高血圧管理ガイドライン(2003):
 - ACE阻害薬, α遮断薬, β遮断薬, AT1拮抗薬, サイアザイド系利尿薬, ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬, ベラパミルやジルチアゼムなどのCa拮抗薬, ループ利尿薬, 抗アルドステロン薬
- >WHO/ISH高血圧管理ガイドライン(1999):
 - ACE阻害薬, AT1拮抗薬, Ca拮抗薬, α遮断薬, β遮断薬, 降圧利尿薬

国際高血圧学会のガイドラインなどです。これが代表的な4つのガイドラインですが、基本的には高血圧の程度とか合併症リスクの状況によって薬物を選びなさいということがいずれのガイドラインでも共通のスタンスになっております。この4つのガイドラインのいずれにおきましてもCa拮抗薬というのは選ぶクスリの中の一つにリストアップされています。このように高血圧の治療薬の中では、ポピュラーなカテゴリのクスリということになっております。

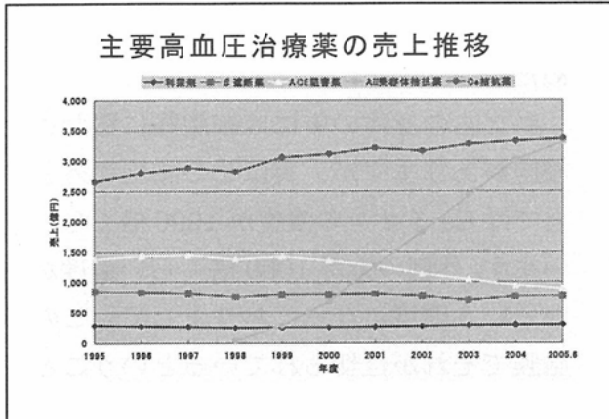
Ca拮抗薬は何故効くのかという話ですが、こちらが簡単に作用機序をまとめたものです。

私たちの身体の中には細胞膜に覆われた細胞がありますが、実はこの細胞の外と中とはCaイオンの濃度が1000倍くらい違います。外側の方が1000倍くらい濃度が高いという環境になっておりまして、この細胞膜でそれが仕切られているということ

Ca拮抗薬は主に高血圧、狭心症のクスリということで覚えて頂きたいと思えますが、日本では特に高血圧のクスリということで知られているのではないかと思います。

こちらでは標準的な高血圧治療薬のガイドラインを挙げております。日本高血圧学会のガイドライン、米国高血圧合同委員会のガイドライン、ヨーロッパの高血圧学会高血圧管理ガイドライン、それからWHO/

第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「心臓病の予防と治療」
ヘルベッサー開発物語 ー日本から世界へ



これは国内の高血圧治療薬の売上推移というものを調べたものです。1995年から2005年の6月までということで表しています。一番上の推移がCa拮抗薬です。その他にACE阻害薬、β遮断薬、利尿薬、アンジオテンシン拮抗薬があります。ご覧頂ければお分かりかと思いますが、最近ではアンジオテンシン拮抗薬が非常に伸びておりまして、来年にはCa拮抗薬と逆転する

勢いにはなっておりますが、Ca拮抗薬は長く高血圧治療の主たるクスリとして使われてきているということです。

承認年度と起源会社

一般名	発売開始	起源会社
塩酸ベラパミル	1965年9月	クノール
塩酸ジルチアゼム	1974年2月	田辺製薬
ニフェジピン	1976年10月	バイエル薬品
塩酸ニカルジピン	1988年9月	アステラス製薬(山之内製薬)
ニルバジピン	1988年4月	アステラス製薬(藤沢薬品)
ニソルジピン	1990年4月	バイエル薬品
ニトレンジピン	1990年4月	バイエル薬品
塩酸マニジピン	1990年9月	武田薬品
塩酸ベニジピン	1991年11月	協和発酵
塩酸バルニジピン	1992年9月	アステラス製薬(山之内製薬)
ベシル酸アムロジピン	1993年12月	ファイザー
塩酸エホニジピン	1994年4月	日産化学
フェロジピン	1995年3月	アストラゼネカ
シルニジピン	1995年12月	フジレジオ
塩酸ロメリジン	1995年7月	日本オルガノン
アゼルニジピン	2003年5月	三共
アラニジピン	2003年7月	マルコ製薬

それではCa拮抗薬にはどのくらいの種類があるのかということですが、こちらは国内で承認されておりますCa拮抗薬の販売名ではなく、一般名でリストアップしたものです。全部で17品目があります。このくらい多くのCa拮抗薬が日本では使われているということです。最初に承認されましたのが塩酸ベラパミルというクスリでして、一番最近では2003年にアラニジピン

ンというものが発売されています。

米国で発売中のCa拮抗薬

- > Adalat CC Tablets (Nifedipine)
- > Caduet Tablets (Amlodipine Besylate & Atorvastatin Calcium)
- > Cardizem LA Extended Release Tablets (Diltiazem Hydrochloride)
- > Covera-HS Tablets (Verapamil Hydrochloride)
- > DynaCirc CR Tablets (Isradipine)
- > Isoptin SR Tablets (Verapamil Hydrochloride)
- > Nimotop Capsules (Nimodipine)
- > Norvasc Tablets (Amlodipine Besylate)
- > Sular Tablets (Nisoldipine)
- > Tiazac Capsules (Diltiazem Hydrochloride)
- > Verelan PM Capsules (Verapamil Hydrochloride)
- > Cardene I.V. (Nicardipine Hydrochloride)

先程は日本でしたが、こちらはアメリカで発売されているCa拮抗薬のリストです。こちらは商品名でリストアップしており、()の中に一般名を記載しました。商品名ですので、重複しているものがありますが、成分としては8成分が挙げられています。その中で塩酸ジルチアゼム(ヘルベッサー)は商品としては2種類が市販されているというのがアメリカの状況です。

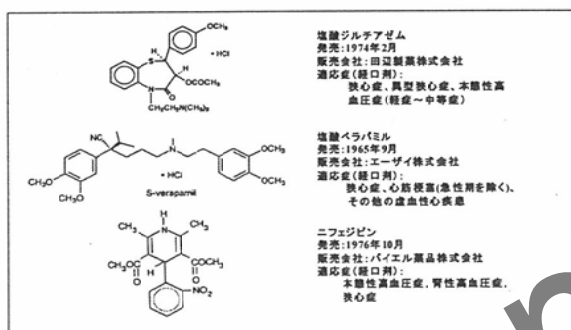
第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「心臓病の予防と治療」
ヘルベッサ一開発物語 ー日本から世界へ

承認年度と起源会社

一般名	発売開始	起源会社
塩酸ベラパミル	1965年9月	クノール
塩酸ジルチアゼム	1974年2月	田辺製薬
ニフェジピン	1976年10月	バイエル薬品
塩酸ニカルジピン	1988年9月	アステラス製薬(山之内製薬)
ニルバジピン	1989年4月	アステラス製薬(藤沢薬品)
ニソルジピン	1990年4月	バイエル薬品
ニトレンジピン	1990年4月	バイエル薬品
塩酸マニジピン	1990年9月	武田薬品
塩酸ベニジピン	1991年11月	協和発酵
塩酸バルニジピン	1992年9月	アステラス製薬(山之内製薬)
ベシル酸アムロジピン	1993年12月	ファイザー
塩酸エホニジピン	1994年4月	日産化学
フェロジピン	1995年3月	アストラゼネカ
シルニジピン	1995年12月	フジレリオ
塩酸ロメリジン	1999年7月	日本オルガノン
アゼルニジピン	2003年5月	三共
アラニジピン	2003年7月	マルコ製薬

先程、17成分が販売されているということをお知らせしました。ご覧の通り、1965年に塩酸ベラパミル、1974年に塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサ一）、1976年にニフェジピンが承認されています。この3つは私が弊社に入社して研究を始める前にできた薬ですが、以後、続々と新しい薬が開発されています。

代表的カルシウム拮抗薬



この3つのCa拮抗薬というのは色々な意味で特徴がありますので、それぞれの化学構造式を表してみました。ご覧の通り、化学構造式にすると明らかに異なっています。ただ、いずれもCa拮抗薬ということでは共通の薬です。しかし、このように化学構造式が異なりますので、Ca拮抗薬の研究をするときにはこの3つを常に念頭においていました。

また、それぞれの適応症も記載しました。塩酸ベラパミルでは、国内においては高血圧の適応はありませんが、塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサ一）やニフェジピンでは本態性高血圧症²⁾、その他に狭心症というものを適応にもっています。

承認年度と起源会社

一般名	発売開始	起源会社
塩酸ベラパミル	1965年9月	クノール
塩酸ジルチアゼム	1974年2月	田辺製薬
ニフェジピン	1976年10月	バイエル薬品
塩酸ニカルジピン	1988年9月	アステラス製薬(山之内製薬)
ニルバジピン	1989年4月	アステラス製薬(藤沢薬品)
ニソルジピン	1990年4月	バイエル薬品
ニトレンジピン	1990年4月	バイエル薬品
塩酸マニジピン	1990年9月	武田薬品
塩酸ベニジピン	1991年11月	協和発酵
塩酸バルニジピン	1992年9月	アステラス製薬(山之内製薬)
ベシル酸アムロジピン	1993年12月	ファイザー
塩酸エホニジピン	1994年4月	日産化学
フェロジピン	1995年3月	アストラゼネカ
シルニジピン	1995年12月	フジレリオ
塩酸ロメリジン	1999年7月	日本オルガノン
アゼルニジピン	2003年5月	三共
アラニジピン	2003年7月	マルコ製薬

また話が戻りますけれども、こちらはその薬をどこの会社が作ったかということで、起源会社をリストアップしてみました。

塩酸ベラパミルは、実は当時はクノール社といい、現在はM&A³⁾の結果アボット社となっておりますが海外の会社となっております。ニフェジピンはバイエル薬品社、塩酸ニカルジピンは現在ではアステラス製薬となっておりますが昔の山之内製薬、ニ

ルバジピンは同じくアステラス製薬ですがこちらは昔の藤沢薬品工業というように、国産のCa拮抗薬というものが段々にできてきて、2003年に至っているというのが現状です。