

特別寄稿

エーザイとパイオニア精神 エルメッドエーザイ15周年によせて

川 眞 人



はじめに

私がエーザイという会社に最初に関心を持ったのは、1972～1981年の期間勤務していた九州労災病院で骨髄炎に関する研究をしていたことである。ある種の抗菌剤が仮骨新生を阻害し、ビタミンKを投与すると阻害作用が打ち消されるという加藤¹⁾の論文を読んで、ビタミンKに骨生成作用があるのではないかと考えたことから始まった。早速、北野元生病理部長（現鹿児島大学名誉教授）とラットを使用²⁾して実験的に骨折を作製し、①抗菌剤投与群、②ビタミンK投与群、③対照群に分けて仮骨の長さ、厚さを測定したところ、②のビタミンK投与群にやや骨化が速やかであることが判明。この実験結果を1973年西日本整形災害外科学会で報告し、学会誌²⁾にも掲載したが、周囲の反応は真に冷ややかで「止血剤で骨ができるなんてあり得ない」と言われ、非常に落胆してしまった。ただ一人当時の九州労災病院院長であ

った天児民和九州大学名誉教授が「バイオニア的な研究とは、そういうものだ。あまり落胆せずにひとまず詳細を商業誌に投稿したらどうか」と励まして下さり「臨床と研究」に掲載してもらったことになった。海のものとも山のものともわからぬ研究に動物と薬剤を提供して、実験の手伝いまでして下さったエーザイの溝端省吾氏をはじめ、社員の方々には心から感謝を申し上げたい。そのビタミンKが現在、薬剤名「グラケー[®]」として骨粗鬆症の代表的な治療薬になろうとは当時だれも予想していなかったが、天児先生の眼力には、いまさらながら恐れ入る。

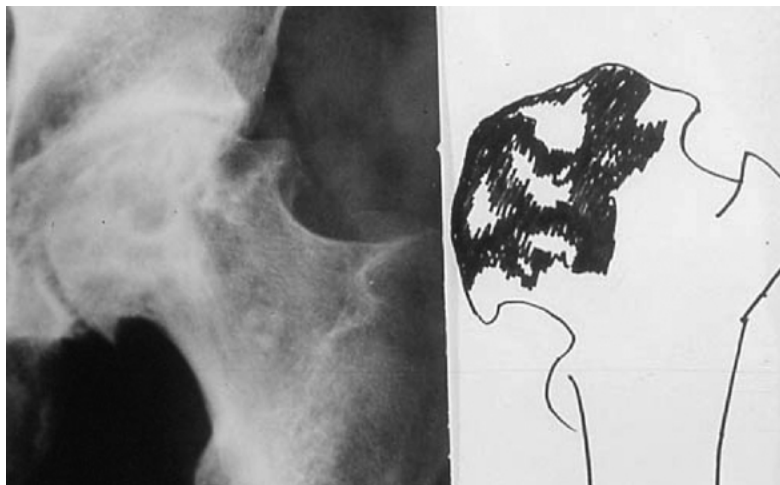
減圧性骨壊死

当時天児民和院長のご指導で「減圧症と骨壊死と高気圧医学」というテーマに取り組み、有明海の大浦漁協で潜水士の骨壊死調査のための集団健診を行っていた。また労働省から研究費をいただいで、ラット、犬、猿を使用して実験

的減圧症と骨壊死を作製するために、林皓高気圧医療研究部長（当時）、鳥巢岳彦整形外科部長（現大分大学名誉教授）、北野元生病理部長（現鹿児島大学名誉教授）、加茂洋志医師（前九州労災病院副院長）と共同研究を始めていた。これらの研究は毎年のように、国際潜水・高気圧環境医学会、国際高気圧酸素治療学会、日米天然資源開発会議・潜水技術専門部会合同会議にも発表され、次第に内外でも認められる研究となっていくた。

1974年、私たちの共同研究に対して医学書院優秀論文賞が授与され、1975年、減圧性骨壊死（潜水士、潜函工の骨壊死）が日本で初めて職業病として労災認定された。これらのことに大いに勇気づけられた私たちは、減圧症の病因解明のための病理学的研究と実験医学的研究をさらに進めていった。当時潜水士の職場環境は極めて厳しく、重症の減圧症が次々に来院し、4名は緊急再圧治療にもかかわらず、死

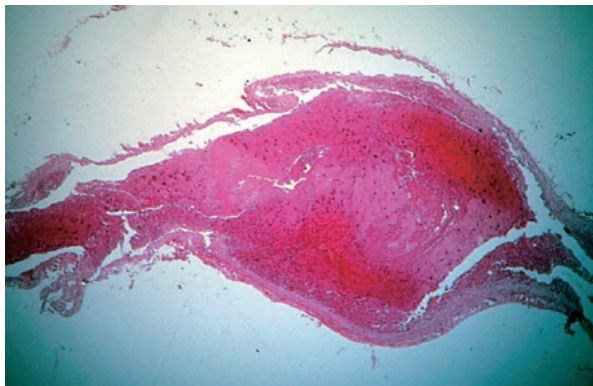
①減圧性骨壊死、左股関節レントゲン像



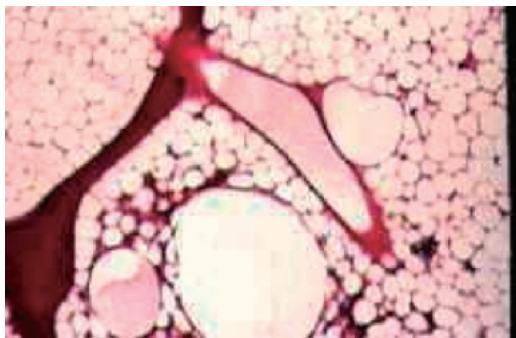
亡した。私たちは彼らの死を無駄にしたくないという強い思いから、4名を病理解剖させていただいた。従来、減圧症は窒素ガスによる空気塞栓という説が一般的であったが、私たちが見たのは脊髄の静脈血栓や肺の脂肪塞栓、大腿骨頭の静脈洞の血栓形成が主体であった。1977年カナダのトロントで開催された国際潜水・高気圧環境医学会で、これらの所見を発表したところ、なんとオンタリオ大学のフィリップ教授もラットの実験的減圧症において、電子顕微鏡レベルで気泡周囲に血小板凝集が確認できたと発表し、お互いに喜びあつて握手して研究成果を交換した。

このことから血小板膜を安定させるビタミンEを投与すれば、減圧症による血小板血栓に伴う脊髄障害や減圧性骨壊死を予防できるのではないかと考え、帰国してから早速エーザイから実験用のビタミンE欠乏食、コントロール食、添加食の提供をいただいた。すでに黒川⁴⁾のビタ

②剖検例に見られた硬膜外静脈の血栓（北野、川瀧）



③剖検潜水士の大腿骨頭に見られる拡張した静脈洞内の気泡と周囲の血小板凝集（北野、川瀧）



ミンEは血小板凝集を抑制するという報告があったため、まずコントロール食（ビタミンE 18 mg/kgで飼育したラットを高気圧治療装置・海底50mの圧力下2時間滞在させ、15分で減圧

したところ、血小板数は $56 \cdot 28$ 万/ mm^3 平均から $45 \cdot 62$ 万/ mm^3 平均へと有意に $81 \cdot 3\%$ に減少し生存率は $25 \cdot 0\%$ であった。次いでビタミンE 欠乏食（ビタミンE 3 mg/kg）のラットを同様

に減圧したところ、血小板数は $64 \cdot 84$ 万/ mm^3 平均から $56 \cdot 66$ 万/ mm^3 平均と有意に $87 \cdot 4\%$ に減少し、生存率は $16 \cdot 7\%$ と極めて低かった。さらにビタミンE添加食（ビタミンE 180 mg/kg）のラットを同様に減圧したところ、血小板数は $48 \cdot 26$ 万/ mm^3 平均から $50 \cdot 94$ 万/ mm^3 平均と実験前と有意の差が

④実験的減圧症におけるビタミンEによるラット生存率の改善

Survival rate after decompression			(Experiment III)
Group	Survival	Death	Total
A (E-Deficient)	2(16.7%)	10(83.3%)	12(100.0%)
B (Control)	3(25.0%)	9(75.0%)	12(100.0%)
C (E-Sufficient)	6(50.0%)	6(50.0%)	12(100.0%)

⑤実験的減圧症におけるビタミンE添加食と血小板の変化

Effects of decompression on platelets in rats			(Experiment II)
Group	Count before compression ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Count after decompression ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	
A (E-Deficient)	64.84 \pm 3.70	56.66 \pm 5.03	
B (Control)	56.28 \pm 3.12	45.62 \pm 13.84	
C (E-Sufficient)	48.26 \pm 7.23	50.94 \pm 7.78	

なく、生存率も50・0%と最も高く、ビタミンEが血小板凝集に伴う血小板減少を抑制し、減圧症やそれに伴う脊髄障害、骨壊死の予防に有効である可能性を示した実験結果である。⁵⁾

これらの結果を1979年マ
イアミで開催された国際潜水・
高気圧環境医学会で発表したと
ころ、デューク大学のピーター
・ベネット教授(現国際潜水・
高気圧環境医学会理事長)が大
変興味を示し、当時進めていた
人類初の740m混合空気活用
飽和潜水に応用したいと申し出
て来られたのには驚いた。
1980年対馬沖、水深94m
の海底に沈んだ帝政ロシアが誇
ったバルチック艦隊の巡洋艦ナ

ヒモフの財宝引き上げ作業は、ヘリウムガス、窒素ガスと酸素の混合ガスを活用したわが国では最も早い時期の外洋における商業的飽和潜水であった。私はダイバーの健康管理を任せられ、土曜日、日曜日毎に対馬に向き、テンオーという船に乗り込んで健康管理を担当した。全世界から集められた深海潜水士たちの悩みは、加圧時の血流変動に伴う関節痛であったが、ビタミンEを一人に投与したところ消失したということで、全員が潜水中に内服するようになり、減圧症の発生もなく無事終了した⁶⁾。

その後、減圧症患者に再発治療と併用してヘパリンやビタミンEを投与しており、当時（1971～1981年）56・4%を超えていた骨壊死の発生率も当院の田村らの調査（1981～2005年）では11・6%と減少している⁷⁾。

ようやく私たちの研究が認められるようになり、1999年には大分合同新聞文化賞、2002年には国際潜水・高気圧環境医学会で名誉

あるシリング賞を、2008年に日本臨床整形外科学会から学術賞を授与された。これはひとえにエーザイの方々による基礎研究に対する援助と多くの共同研究者、当院の職員、患者さんのおかげと心から感謝を申し上げる。

その後ビタミンEが薬物としてのみならず生活習慣病に伴う脳梗塞、心筋梗塞、動脈硬化の予防として健康食品にも広く普及している現状をみると、私たちの研究も決して無駄ではなかったようである。

私たちの研究は、日米政府間の専門家会議である日米天然資源開発会議、潜水技術専門部会のテーマにも取り上げられ、ウイスコンシン大学のレーナー博士とは、延べ500頭の羊を使用した実験的骨壊死の共同研究が、15年以上にもわたって続いている。有明海で東京医科歯科大学の眞野喜洋名誉教授（現日本高気圧環境・潜水医学会理事長）と行った調査で得た潜水ダイバーのダイビングパターンを羊に応用したと

ころ、ほぼ90%の確率で骨壊死が発生している。ビタミンEで実験的に確実に予防できればと期待している。

このように、エーザイ(株)のパイオニア精神は、海のものとも山のものともわからぬ研究を助成し、また自らも新薬を開発してきたところに現われている。

貼布薬の研究開発

1999年よりエルメッドエーザイ(株)がジェネリックと呼ばれる製品も発売するようになり、当院ではその信頼性からほとんどの製品を採用している。とくに、経皮吸収型鎮痛消炎剤フェルピナクテープ70mg「EMEC」を最もよく使用している。非ステロイド性消炎鎮痛剤は、最近様々な新薬が開発されてきたが、運動器の慢性疼痛疾患の患者が多い整形外科では、その長期使用に伴う副作用に最も注意が必要となる。その点で優れた治療効果と副作用が少ない貼布

薬が開発されれば、患者の満足度と安全性が大いに高まるものと考ええる。当院では2001年3月から3カ月間にわたってフェルピナクテープ70mg「EMEC」を投与した312例に対してアンケート調査を行った。「貼りやすかった」が81%、「粘着力はちょうどよい」が88%、「貼り心地はよかった」が63%、「伸縮性はちょうどよい」が92%と満足している回答が得られたが、中には「剥がすときに痛かった」という回答もやや見られたので、その点の工夫をもっと研究して欲しい⁸⁾。

パイオニア精神

1804年世界で最初にマンダラゲを主成分とする麻酔薬(麻沸散)を開発して、全身麻酔を行い、乳癌の手術を行った華岡青洲は「内外合一活物窮理」と唱えて医師教育を行ったわが国を代表するパイオニア医師の一人である。内科も外科も兼ね備え、総合的、習学的、学際的

であれと言ったと一般的に解釈されてきた。青洲の研究では群を抜いた医学史研究者・松木明知弘前大学名誉教授によると、「内」とは漢方

医学、「外」とは蘭医学、さらに身体の外表面のみを視て診断してはならず、身体内部の機能を十分に考慮に入れて、診断、治療しなければならぬと説いたものであるという。「活物」

とは患者を活かすことであり、「活かす」とは死者や死にかけた患者を蘇生するという狭義の意味だけでなく、患者が本来持っている生理機能を十分に發揮させ、最終的に患者を苦しみや病気から救い、社会復帰させることまでも意味したと松木名誉教授は述べられている。「窮理」とは医療の原則、医の原則を究めるという意味で、まとめるとひたすら病人を治療して助けることが、医療の原則、医の原則に連なることであり、「活物」の最終目的であると説いている。⁹⁾青洲は1802年紀州藩主・徳川治宝から和歌山に移住して侍医を務めるように請われたと

きに、「庶民の病を治すことが使命と心得る」と述べ、紀ノ川の北岸、名手庄の山中から生涯出ることはなかった。

東日本大震災という大災害を経験した私たちも、今こそ不撓不屈のパイオニア精神を持続し、前人未到の荒波にチャレンジして行くときがきたと思っている。

(川嵜整形外科病院 理事長)

文献

- 1) 加藤・日整会誌、35、67 (1961)
- 2) 川嵜真人ら・骨折治療機転に対する抗生物質の影響について、整形外科と災害外科、24 (1974)
- 3) 川嵜真人ら・抗生物質とビタミンK₂の仮骨新生に及ぼす影響、臨床と研究、52 (1975)
- 4) 黒川一郎ら・ビタミン、41、1-4 (1970)
- 5) 川嵜真人ら・ビタミン、53 (1979)
- 6) 川嵜真人・ナヒモフ引き上げダイバーを健診して、ろうさいフォーラム (1981)
- 7) 田村裕昭ら・九州における潜水漁民の減圧症と骨壊死、日本高気圧環境・潜水医学会雑誌、42、115 (120 (2007))

8) 古田聖三ほか…経皮吸収型鎮痛消炎貼布剤の使用感、
整形外科、52、1343～1348 (2001)

9) 松木明知…華岡青洲と麻沸散、真興交易株式会社医
書出版部、東京都、2006年

