



ESTABLISHED IN 1985

JECCS

ニュースレター

公益社団法人臨床心臓病学教育研究会

Vol.12 No.5 2012.10

Japanese Educational Clinical Cardiology Society

www.jeccs.org

巻頭言

「国内製薬企業の国際競争力の現状と期待」

ジェックス理事 田辺三菱製薬株式会社執行役員

中田 繁樹

講演要旨

臨床心臓病研修会 2012年3月17日講演

「超音波でみる心機能と動脈硬化」

大阪医科大学内科学Ⅲ 講師

伊藤 隆英

生活習慣病研修会 2012年4月11日講演

「日本人と糖尿病」

済生会茨木病院 糖尿病・内分泌内科部長

加藤 純子

臨床心臓病研修会 2012年4月21日講演

「生体内冠動脈プラークイメージングから学ぶ急性心筋梗塞発症予防戦略」

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器病態内科学 江原 省一

医療事情のウラオモテ

「動脈硬化の危険因子 フラミンガム心臓研究」

ジェックス会長 北摂総合病院院長

木野 昌也

寄稿

「我輩は聴診器である」

ジェックス理事長 高階国際クリニック院長

高階 経和

お知らせ

ジェックス理事 田辺三菱製薬株式会社執行役員

中 田 繁 樹



2012.5より前任の重内の後任としてJECCSの理事に就任致しました中田と申します。微力ながらJECCSに少しでもお役に立てるように鋭意努力致しますので前任同様ご支援を賜りますようお願い申し上げます。私は1984年に田辺製薬株式会社(当時)に入社し現在に至るまで製薬企業の営業本部一筋に邁進して参りました。その間、医療を取り巻く環境は激変しました。その要因として、生命科学の飛躍的發展、急速な少子高齢化の進展に伴う医療費の増大、医療に対する国民意識の変化、グローバル化の進展と国際競争の激化、それに伴う国内市場における外資系企業との競争激化、国内におけるM&A増加等が上げられます。そのような環境の変化の中で弊社も2007年10月に合併となり田辺三菱製薬株式会社として新たに発足し本年で5周年を迎えることが出来ました。これも偏に関係者の皆様のご支援、ご協力があったものと存じます。甚だ失礼と存じますが、この紙面をお借りしまして関係者の皆様に心より感謝を申し上げます。

さて、日本経済新聞(2012.5.14)に、2011年度の我が国の貿易収支は2兆5647億円の赤字であり、東日本大震災という特殊事情が最大要因としてあったのですが、赤字は石油危機の1980年以來31年振り、そしてその貿易赤字の「陰の主役」を医薬品だとする記事が掲載されました。本当に医薬品が「陰の主役」なのでしょう。JETRO2011主要商品別貿易収支より見ますと、最も大きなマイナスは鉱物性燃料(原油等)マイナス2577億ドルで、次に食料品(魚介類等)マイナス688億ドル、原料品(鉄鉱石)マイナス538億ドルであり、その次に医薬品マイナス171億ドル(1兆3680億円)として上がっています。そして参考までにプラスは輸送用機器(自動車等)プラス1543億ドル、一般機械(原動機等)プラス1105億ドル、電気製品(IC等)プラス452億ドルとなっています。確かに医薬品の貿易収支は赤字ですが、これを見る限り「陰の主役」を作ろうとするのでしたら鉱物性燃料、食料品となります。

しかし、医薬品輸入の急増が続き貿易赤字が拡大しているのは事実です。医薬品貿易収支の推移は、輸入は2001年度6119億円から2011年度1兆7694億円と大幅に伸びています。一方輸出は2001年度3316億円から3462億円になっただけです。その結果、医薬品貿易収支は2001年度マイナス2802億円から2011年度マイナス1兆4233億円と赤字額が5倍に膨れ上がりました。

但し、日本の製薬企業(26社)の国内と海外の売上高という違った角度で比較して見ますと、国内2004年度4兆6836億円から2009年度5兆22億円となり平均伸長率1.3%で微増でしたが、海外2004年度1兆8303億円から2009年度3兆1673億円と急激に拡大させています。また国内での外資系企業(16社)の売上高は2004年度1兆8651億円から2兆5299億円で平均伸長率6.3%させていて構成比を上げています。この日本の製薬企業の医薬品輸出が増えていないのに海外売上高が大きく伸びているということは、日本の製薬企業が海外販売する製品の多くを海外生産して来ていることを示しています。即ち、日本の製薬企業の海外進出は着実に進んでいると言えます。このことは、国内市場の売上構成比の状況等から、当然、全世界の有力な製薬企業が急速にグローバル化を進展させていると言うことは間違いありません。

更に、国の技術水準、研究開発力の国際競争力の水準を示す指標として技術貿易収支があります。技術貿易全体の収支を見ると科学技術研究調査の産業区分全20業種のうち18業種が黒字で、業種別には輸送用機械器具製造業のプラス9372億円が突出していて、次いで医薬品製造業がプラス2163億円と大きく、この2業種で全体の8割を占めています。医薬品は知的集約産業であり、グローバルで日本の製薬企業の存在価値を示しているとも言えます。

以上より、世界でも革新的な新薬を継続的に創出できる国が10ヶ国も無い中で、日本は世界で第3位の新薬創出国であり、その創薬技術は世界に通用するレベルであることは間違いありません。しかし、政府は07年に「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略」を策定し、早くから知的集約産業が日本経済を牽引するとし、医薬品産業の育成に一段と注力する方針を見せましたが、その成果は不十分な状況です。また「医療イノベーション5ヵ年戦略」が示すように、我が国におけるイノベーションの成果を健康大国日本の実現のみならず、世界へ発信することが期待されています。日本の製薬企業は、国内に留まらず世界規模のニーズに応えるべく国際展開基盤を強固にするために一層の研鑽を積んでいく必要があります。そして医薬品の創製を通じて世界の人々の健康に貢献できればと思います。最後にJECCSの一員に加えて頂き、このような貴重な機会を与えて頂きましたことに感謝申し上げます。今後、製薬企業の一員としてJECCSに貢献していく所存ですので、何卒ご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

理事紹介

中田繁樹 (ナカタ・シゲキ)

1984年京都薬科大学卒業。田辺製薬株式会社(現田辺三菱製薬株式会社)入社、2012年同社執行役員営業本部副本部長。2002年神戸大学経営学部修士MBA取得。2012年よりジェックス理事

超音波でみる心機能と動脈硬化

大阪医科大学 内科学III 講師
伊 藤 隆 英

「動脈の硬さ」を簡便に計測する

動脈硬化の促進因子として最も影響力が強いのは血圧である。最近、中心血圧や増幅係数(AI: augmentation index)が動脈硬化の新しいサロゲートマーカーとして注目されている。すでに中心血圧やAIを非侵襲的に測定する機器が製品化されており、動脈の硬さ(スティフネス)に関する情報を手軽に臨床の場に取り込むことが可能となっている。そうした機器のひとつであるHEM-9000AI(オムロンヘルスケア社)(図1)は、橈骨動脈波形に現われる反射波のピークであるP2から推算式を用いて大動脈近位部の血圧、すなわち中心血圧を算出する。実際、HEM-9000AIを使用した研究では、P2と侵襲的に測定した中心血圧との間には良好な相関関係が認められている(文献1)。

簡単にいえば、中心血圧とは駆出波のピークに反射波のピークが上乘せされたものであるので、駆出波のピーク(P1)を収縮期血圧とする上腕血圧測定では大動脈近位部における血圧の増幅状況はわからない。一方、AIは駆出波のピークが反射波のピークによって押し上げられる割合である(P2/P1)。

中心血圧の重要性を始めて示したのはASCOT研究である。つまり、同等の降圧効果であったにもかかわらず、アテノロール治療群に比べアムロジピン治療群のほうが心血管イベントの発症率が低かった(文献2)。さらにそのサブ解析であるASCOT-CAFÉによると、アムロジピン治療群において中心血圧が有意に低値であったことから、中心血圧を制御することが

イベント発症抑制に重要であることが示唆された(文献3)。別の研究では、動脈スティフネスが増大すると中心血圧やAIの上昇がもたらされ、その結果、左室への負荷が増大し、左室肥大のリスクが高まるとされている(文献4)。

動脈スティフネスと左室拡張障害

心臓超音波検査による左室拡張能のドブラ解析を用いた報告では、左室弛緩能のパラメータである拡張早期僧帽弁輪速度(E')は加齢とともに減高するとされる(図2)(文献5)。同様にAIやPWVなども増大することを考慮すると(文献6)、左室弛緩特性は動脈スティフネスとは少なからず関連していることが推察できる。実際、内外の実験的・臨床研究において、両者の関連性について指摘されている(文献6, 7)。たとえば、高血圧患者において、E'はAIと有意な逆相関を示し、同時に左室弛緩特性の侵襲的指標である時定数(Tau)とも相関することが報告されている(文献8)。

前述したように中心血圧やAIの持続的な上昇は左室肥大を招く可能性があるため、年齢不相応にE'が低下した高血圧患者に対しては、左室肥大の有無にかかわらず積極的に降圧をはかることが望ましいかもしれない。アンジオテンシン受容体拮抗薬バルサルタンを用いた二重盲検試験によると、降圧の程度が大きいほど、遠隔期におけるE'の増高幅が大きいことが示されている(文献9)。

中心血圧やAIを効果的に下げる降圧薬は？

ASCOT研究で示されたカルシウム拮抗薬のほか、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、および α 遮断薬が、利尿薬や β 遮断薬と比較して中心血圧ないしAIをより低下させるとされている(文献10)。

しかしながら現状では、従来の上腕血圧を用いたものに比べ中心血圧やAIに関するエビデンスが圧倒的に不足している。また、中心血圧やAIはいつどのような状態で測定するのか、測定値のバリエーションはどうか、「正常値」なるものが設定できるのかなど、実臨床に取り入れるにはまだまだ検討・克服すべき課題が多い。



図1

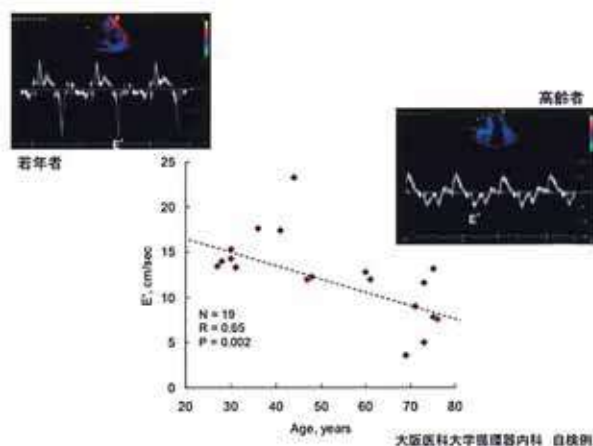


図2

文献

1. Takazawa K, et al. Hypertens Res 2007; 30: 219
2. Poulter NR, et al. Lancet 2005; 366: 895
3. Williams B, et al. Circulation 2006; 113: 1213
4. Yaginuma T, et al. Jpn Circ J 1985; 49: 206
5. Daimon M, et al. Circ J 2008; 72: 1859
6. Hori M, et al. Am Heart J 2004; 147: 324
7. Borlaug BA, et al. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1570
8. Nagueh SF, et al. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1527
9. Solomon SD, et al. Hypertension 2010; 55: 241
10. Miyashita H, et al. Am J Hypertens 2010; 23: 260

共催：協和発酵キリン株式会社

日本人と糖尿病

済生会茨木病院 糖尿病・内分泌内科部長
加藤 純子

現在、世界はもちろんの事、日本でも糖尿病患者さんが増加しています。そこで本日は、日本人と糖尿病と題しまして御話しさせていただきます。

『糖尿病の種類』

1型糖尿病・2型糖尿病・特定の原因によるその他の型の糖尿病・妊娠糖尿病の4種類に分類。

1型糖尿病—膵臓のB細胞が壊れてしまうタイプ。日本人の糖尿病患者さんの5%程度が該当します。自己でインスリンを分泌する事ができないインスリンの絶対的欠乏状態であり、インスリン注射が不可欠であります。この1型糖尿病は突然発症するタイプとじわじわ発症するタイプがあります。

2型糖尿病—インスリンの量が少ない場合と働きが悪い場合、それらが混ざって発症するタイプが考えられ、日本人の95%がこの種類の糖尿病。自覚症状が無い為、検査をしないとわからない。以前は、中高年が多かったが欧米化での食事スタイルに変化し、中学生などの若い年齢からの発症が増えた。危険因子などは、年齢・肥満・飲酒・喫煙等が言われている。

その他の型の糖尿病—膵B細胞機能やインスリン作用にかかわる遺伝子に異常があるもの、他の疾患(内分泌疾患・膵外分泌疾患・肝疾患)やステロイドの服用(痛みが強いリウマチ)などに伴って発症するものが該当。脳梗塞や肺炎等、身体に異常がありストレスが上昇した状態だと、血糖値が上がる。

妊娠糖尿病—妊娠がきっかけとなって耐糖能が悪化。妊娠中期から血糖値が高くなる。妊娠前に発症している人は、これに該当しない。

『日本人における糖尿病の原因』

1、儉約遺伝子仮説

20万年前に誕生したといわれている人類誕生時

の環境に適応した遺伝子(飢餓時に備えて栄養分を蓄積させようとする遺伝子)素因を受け継ぎながら、現在に至っている。(現代では栄養の摂り過ぎで発症が多くなっている。)

2、日本人の祖先

日本人は縄文時代をはじめ、古来農耕民族で炭水化物が食事の中心であった。かたや、欧米人は狩猟民族だったので、農耕民族に比べて蛋白質、動物性脂肪など栄養価が高かった。

そのため、日本人は高カロリーの食事への対応が十分できない素因があり、食事の欧米化に十分なインスリン分泌がおいつきにくい。

3、日本人の居住地と冠動脈疾患。

明治以降ハワイやアメリカ西海岸に移住した日本人では、食事の変化に伴い心血管系で死亡するリスクが高まった。同じ食事をしていたら日本人の方が糖尿病になりやすい。

しかし、現在アメリカやヨーロッパでは、栄養指導に多額の予算をかけており市販の食品表示の規定や指導、外食への啓蒙がなされ、食事の改善が進みつつある。国内にいる現代の日本人の食事は欧米化し、脂質もアメリカの平均を超えてきている。

『糖尿病の頻度と合併症』

糖尿病人口については、肥満の多い家系の民族が多いという事もあるが、米国は3位。日本は6位(2011年度の日本人データ。)糖尿病の人口が1000万人を超えている。糖尿病に関連した死亡が8万人。若い世代も発症が増加。

糖尿病は合併症が危険。→1965年前後で糖尿病性腎症の割合が全体の45%。ここ最近では少し減少→血圧の薬等良い物が出てきている。

糖尿病は一言で言うと、血管が痛む病気。糖尿病は単独ならまだしも、脂質異常症等合併して

いと糖尿病が加速し、危険度合いが増加。

『糖尿病の診断に関するデータ』

血糖値とHbA1cで診断。

糖尿病測定方法のHbA1c(採決から過去1～2か月を反映)の値が4月から改訂。

診断値をNGSP値で御紹介するようになる。

『糖尿病と合併症を防ぐ為のコントロール基準』

体重を理想体重に保ち、血圧も130/85未満に。毎日、体重を計り記録することは肥満解消の動機付けになるので良い。注意しなければならないのは日本人は小太りでも発症し易い。又、高血圧と糖尿を合併している割合は高いので糖尿病の人は血圧値を、高血圧の人は糖尿病に気をつける。

『食事療法』

飽和脂肪酸やトランス脂肪酸を多く含む食品を制限する。

食品交換表のしくみを日本糖尿病学会では活用している。1単位は80キロカロリーで表示。

基本は、朝・昼・夜の食事を朝寝坊せずにきっちり摂る。

又、血圧値に関しては診察室と家庭での測定値には違いがあるものの糖尿病があるとさらに血圧を厳格にする必要がある。食塩摂取は英国で企業もまきこんだキャンペーンや食品表示の結果、全国民の摂取平均値1日6g未満が達成された。現在日本人の平均摂取が11gといわれ、さらなる減量が期待される。日本人の血圧は塩分摂取に反応しやすく、入院で1日6g程度の塩分摂取だと格段に血圧が良好になりやすい。

炭水化物の配分は、50%位にすることが世界的に推奨されている。黄緑色野菜をしっかり摂

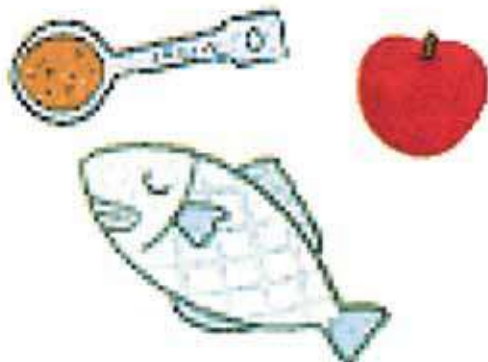
り、フルーツも適量摂取する。バランスの取れた食事が重要。

『環境』

各国の取り組みの例として、空気の汚染を防ぐためにグリーンベルトを一定の面積規定されていたり(英国)、住居などの窓からの景観がかわるときには承諾が必要であったり(英国など)、自転車の車道が整備されたり(北欧)、清潔で気持ちのいい設計がなされたプールなどの施設が公共料金で300円程度で利用できたり(ドイツ)、集合住宅の場合には住居前道路に自動車が無料登録制で駐車されるようになっていたり(イタリア、英国など)、日常の食パンが繊維の多いおいしいパンになっていたり、食品や外食以外にもストレスフリーや運動のため、公園を含む種々の工夫がなされていたりする。あたりまえのように思うことが結構違って、全体として疾病の罹病がかわってくることが考えられ、今後そういったトータルな幸せ感を持ちやすい社会にすることが重要と考えられる。

『インクレチン関連薬』

血糖値に依存して作用する消化管ホルモンの薬剤が利用できるようになって、治療の選択肢が増えた。単独では低血糖がおきにくい特徴がある。日本人によく効きやすい薬剤である。その分、SU剤といわれる薬剤のうち遅延性低血糖をおこしやすい種類の薬剤を併用するときは、併用効果が大きいとひどい低血糖をおこす。普段のお薬の加減や食事療法が危険を避けるために重要である。



共催：ノバルティス ファーマ株式会社

生体内冠動脈プラークイメージングから学ぶ急性心筋梗塞発症予防戦略

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器病態内科学

江 原 省 一

はじめに

社会の高齢化やメタボリックシンドロームの増加を背景として、動脈硬化病変とそれに基づく病的血栓形成を発症原因とする急性心筋梗塞(AMI)、脳梗塞などの心血管イベントの発症率が増加している。ヒト冠動脈や頸動脈の動脈壁には、経年的にプラークと呼ばれる内膜の肥厚性病巣が形成されるが、近年そのプラークをさまざまな生体内イメージングで直接観察することが可能となり、その特徴が明らかにされてきている。

急性心筋梗塞を発症するプラークの特徴と患者背景
これまでの病理学的、および画像診断学的研究により、AMIを引き起こす不安定プラークの特徴が明らかにされてきた。AMIの冠動脈責任病変では「プラーク破裂」、もしくは「プラークびらん」が認められ、いずれも高度な内皮細胞の機能障害や傷害、マクロファージやTリンパ球、および好中球などの炎症細胞のプラーク内浸潤、閉塞性血栓形成が特徴である。また「プラーク破裂」部位では、局所的に菲薄化した線維性被膜を有するlipid-richプラークが主体であり、病変部血管径が近位血管径より拡大したpositive remodelingを呈していることが明らかにされた。一方、AMIを発症した患者背景の特徴として、高LDL血症よりむしろ低HDL血症が重要であり、特に若年者では脂質異常症に加え、肥満、喫煙が大きな危険因子となりうる。

プラーク安定化戦略

心血管イベント抑制のためのプラーク安定化戦略として、スタチンの可能性が期待されている。スタチンは、LDLコレステロールの低下のみならず、抗酸化作用により、酸化LDLを減少させること、またHDLコレステロールを上昇させプラークを退縮の方向に向かわせること、これらが複合的にプラーク安定化、ひいては心血管イベント抑制につながると期待されている。これらの治療戦略から

得られる恩恵はメタボリックシンドロームに罹患する若年者でより大きく、スタチンの早期積極的投与によりLDL/HDL比低下(<2.0)を目指す必要がある。

急性心筋梗塞を予知するための戦略

AMIを発症する『不安定プラーク』を有する『不安定患者』を同定するために、非侵襲的なプラークイメージングやバイオマーカーが期待されている。近年、マルチスライスCTを撮影した患者で、インターベンションを要するような有意狭窄はないものの、positive remodelingでCT値が30HU以下のlow densityなプラークを有する場合、急性冠疾患イベントを発症するリスクが高いことが報告されている1)。またT1強調black blood法を用いたMRIで高信号を呈するプラークは血栓と関連していることが示唆されており2)、AMIの予知へ向けさらなる研究の発展が期待されている。

まとめ

近年、多くの動脈硬化研究者のテーマが「プラーク形成・進展による内腔狭窄率」ではなく、「プラーク不安定性」を予知するバイオマーカーやプラークイメージングに向けられている。さらに脂質異常症をその量のみならず、質にまで掘り、心血管イベント抑制を目指している。今後はマルチスライスCTやMRIなどの最新技術を駆使して、生体内でのプラークの量、および質を把握し、プラークの抗不安定化戦略、さらには心血管イベントを発症しやすい個人の同定、および個々に適した治療が選択される時代が訪れるであろう。

References

- 1) Motoyama S, et al. J Am Coll Cardiol 2009;54:49-57
- 2) Ehara S, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012;13:394-399

共催：サノフィ・アベンティス株式会社

医療事情のウラオモテ

ニューライフ誌2012年4月号より

動脈硬化の危険因子 フラミンガム心臓研究

ジェックス会長 北摂総合病院院長

木 野 昌 也

動脈硬化は程度の違いはあれ誰にでも起こる状態であり、一般には年齢とともに進むものです。しかし、個々の人をみると、40歳や60歳ですでに全身の老化現象が進行し、極めて重度の動脈硬化に陥っている人がいるかと思えば、100歳をすぎても、かくしゃくとし、脳や心臓の動脈に動脈硬化がほとんど見られない人もいます。一体、どうしてこのような違いが生まれるのでしょうか。

平成22年に亡くなった人は、厚労省の発表によりますと、119万7012名。そのうち、悪性新生物(がん)は29.5%、心疾患は15.8%、脳血管疾患は10.3%、肺炎が9.9%、老衰が3.8%、不慮の事故は3.4%、自殺が2.5%、腎不全 2.0%、慢性閉塞性肺疾患1.4%、肝疾患1.4%です。心疾患と脳血管疾患の原因は動脈硬化ですから、動脈硬化が原因で亡くなる人は26.8%。4人に一人は動脈硬化が原因で亡くなっていることになります。喫煙や飲酒、偏った食事や運動不足、仕事や家庭でのストレス等、長い間の生活習慣が基で高血圧や糖尿病、さらに高脂血症を発症することが分かっています。そしてこれらが治療されずに、そのまま放置されますと、気がつかないうちに動脈硬化が進み、ついには狭心症や心筋梗塞、脳卒中や閉塞性動脈硬化症といった重大な疾病を引き起こすことになります。動脈硬化を促進する要因を危険因子と呼びますが、危険因子を取り除けば、動脈硬化の進行を予防することが可能であることが分かってきました。

「人は血管とともに老いる」という言葉があります。動脈硬化を予防することが、すなわち老化を予防する要点であると言えます。今は誰でも知っている動脈硬化の危険因子とその重積によって起こる心臓や脳血管障害との関係。この

関係が明らかになるには、数十年の長きにわたる多くの人々の地道な努力が必要だったので。今回は、動脈硬化を進める危険因子とその研究に携わった人々についてお話をしたいと思います。

フラミンガム心臓研究

(Framingham Heart Study)

米国の東海岸、ボストンから西に向かって高速道路(マサチューセッツ・ターンパイク)を車で40分程走ると、フラミンガムという緑あふれる美しい町に着きます。そこが1948年に世界に先駆けて住民5,000人の疫学調査を開始、約半世紀にわたる調査研究の結果を次々に発表し、数々の偉大な実績を上げているフラミンガム心臓研究の舞台です(図1)。フラミンガム心臓研究が開始された当時、米国の死因の80%は、循環器疾患によって占められていました。そこで疫学調査により心臓病や脳血管障害の危険因子を同定し、明らかになった危険因子を取り除くことで、最終的には冠動脈疾患を撲滅することに目標が設定されました。研究に参加した人達は、全く自覚症状のない30歳から62歳の健康なフラミンガムの住民5,209名です。生活習慣の綿密な調査と徹底した身体診察、さらに血液検査など様々な検査が行われました。そして二年に一



図1：フラミンガム心臓研究が開始された当時の本部

度、定期健診が繰り返し行われました。1971年には、最初に参加した人達の配偶者やその子、5,124名が第二世代の集団として登録され、同様に定期的な健診が開始されました。そして2002年にはさらにその子(最初の参加者の孫)が参加する第三世代の集団についての研究が現在進行中です。米国国立心肺血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute)から研究費の支援を受け開始された心臓研究は、現在はボストン大学との共同プロジェクトとして、今でも運営が続けられています。

フラミンガム心臓研究の特徴

フラミンガム心臓研究の特徴は、研究を始める前の段階から実に見事な計画がたてられていたことです。今では当たり前のことですが、当時の循環器の研究には珍しく統計の専門家が研究に加わっていました。統計の専門家たちは、疫学調査の手法を用いて、研究の遂行に必要な参加者数、研究期間、そしてデータの処理の仕方から解析の方法まで、綿密な計画を練っています。まず、健康調査を2年毎に行い、参加者の健康状態を長期間にわたり観察するという研究計画が立てられました。研究スタッフの仕事量を考えれば、6,000人の人に対して、2年毎に健診を行うことは可能であると考えたのです。循環器疾患の発症率を考えると、30歳から59歳の参加者を集めて健康状態を追跡調査すれば、健康な状態で調査を開始し、経過中に心臓病や脳血管障害を起こす人がでてくるであろう。町の人口の約2/3の人が参加し、6,000人の参加者を集めるとすると、調査に適当な町の人口は10,000人である。当時の米国人の健康調査から推計すると、6,000の人が集まれば、確率からすると健康な人は5,000人。そして心血管病の発症率から推計すると、健康な5,000人も5年後には400人に心血管病が発症するだろう。10年後には900人、15年後には、1,500人、そして20年後には2,150人に心血管病が発症するであろうこと

は予想されました。つまり、6,000人の参加者を集めることができれば、統計的に意味を持つ結果を得ることが出来るだろうと考え研究が開始されたのです。そして20年後の1968年には疫学調査を終えるという計画を立てたのです。

フラミンガムの町の特徴は、適度な大きさと適度の人口の町であり、住民の出入りが少なく、何世代にも渡って人々が住み続けるというところにあります。さらに、調査研究を実施する場所の近くにメディカルセンターがあり、必要な時にはいつでも医療サービスの支援が得られること、全ての住民のリストが毎年更新して発表され、そして町には健康医療部が組織されており、住民が亡くなった際には死亡診断書やその他の健康状態にかかわるあらゆる情報が提供されることです。その上、フラミンガムはこの調査が始まる30年前、肺結核の疫学調査に対して町を挙げて参加し成功を収めた実績がありました。こうして、マサチューセッツ州フラミンガムが疫学調査の舞台に選ばれました。

この当時に疫学調査の手法を初めて循環器研究にとりいれ、長期間にわたる疫学調査を実施したことは正に驚異です。心血管病は単独の原因でおこるのではなく、多くの因子が重なって発症すること、さらに数十年の期間を経て心血管病を発症することを予測し、医師やナース、研究にかかわるコーディネーター、統計学者、その他多くの人々を組織し、これだけの長期間に



図2：健診風景：体重測定

わたる疫学調査が敢行されたことに敬意を表したいと思います(図2、3、4、5)。その結果、過去50年間に1200編の論文が生み出され、その研究成果として、高血圧、高コレステロール、喫煙、肥満、糖尿病、運動

不足などの危険因子が同定されました。そしてその危険因子を治療することで心臓病や脳血管疾患が予防できるようになったのです。最近では、遺伝子研究、現在では、脳血管障害、痴呆、骨粗しょう症、関節炎、糖尿病、耳鼻科や眼科疾患にまで拡大されて継続されています。



図3：健診風景：
頸動脈雑音を聴診する Kannel 医師



図4：健診風景：
胸部x線写真の読影風景



図5：施設内風景：
健診者を案内するコーディネーター

研究に携わった人々

フラミンガム心臓研究の創始者は、トーマス・ドーバー医師(Thomas Dawber, 1913-2005)です(図6)。ハーバード大学を卒業後、米国衛生局に入り、第二次世界大戦中には米国海軍少佐に任命されています。1949年、フラミンガム心臓研究の初代ディレクターに就任、当初は20年で研究が終了する予定でした。ドーバー医師は1966年に退任しボストン大学予防医学部長に着任します。そして当初の計画通り米国国立衛生研究所(NIH)は1968年に研究費を打ち切ろうとしますが、ドーバー医師は自己資金500,000ドルを投じて研究を継続。その後、NIHからの研究費も復活し、フラミンガム研究は継続されることになります。フラミンガム心臓研究の創始者として果たした人類に対する偉大な貢献により、ドーバー医師はノーベル賞候補者に三度もノミネートされています。



図6：Thomas R Dawber, MD, MPH
(1913-2005)

実は私は1973年、ボストン留学時代にこのフラミンガム心臓研究に参加し臨床研究を行っていました。週に一度、ボストン市内にある病院から車でフラミンガムへ通い、健診をおこなっていた当時は思い出しています。私が参加していた当時の責任者は、二代目のディレクター、ウィリアム・カンネル医師(William B Kannel, 1923-2011)です(図7)。残念ながら2011年8月、87歳で亡くなりましたが、心臓病の疫学研究で

多大な貢献をされました。1961年、危険因子 (risk factor) という言葉を初めて導入し、当時の医学会の常識を根本的に変えました。心臓や

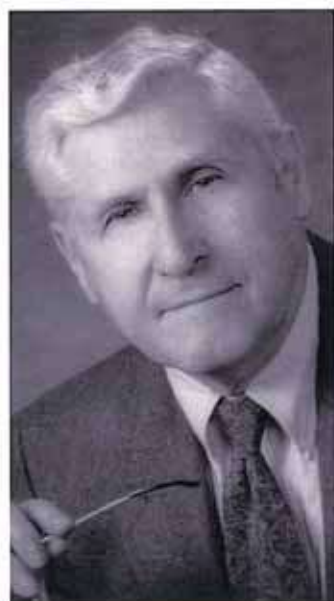


図7: William B Kannel, MD (1923-2011)

脳血管疾患は多くの危険因子が重積して起こることを初めて提唱。喫煙や食生活、運動不足等の悪い生活習慣を改善し、高血圧や高コレステロール血症を治療することで心臓や脳血管障害を予防できることを予測、それを60年にわたる疫学調査と臨床

における実践を通じて見事に証明してみせたのです。1948年に疫学研究への参加要請があった時、フラミンガムの住民の2/3にあたる5,209名もの人達が参加しました。フラミンガム心臓研究を紹介するサイトに参加者のプロフィールが紹介されていますのでご紹介しましょう。

ウォルター・サリバン氏はフラミンガム心臓研究が開始された当初の参加者です。当時36歳。職業は教師、後に弁護士。米国公衆衛生局からきた医師と看護師の熱心な説明を受け、研究への参加を決意。奥様と三人の子供も後に全員この研究に参加し、検査のたびに遠方からフラミンガムに帰郷しているとのこと。現在は孫も全員参加しています。ご本人は2005年に28回目の健診に参加されています。サリバン氏が研究に参加した動機は、この研究の本質的な部分が町のためになると思えたからだと言っています。「私はフラミンガムで生まれ育ち、町の学校に通い、沢山の人の人に出会いました。だから、町の保健福祉には関心があったし、町の集会にも参加していました。最初は研究のことを詳しく理解

したわけではなかったのですが、町の皆にとって良いことに思えました。それに、友人が公衆衛生局の職員であり、私を市の諮問委員会のメンバーに推薦してくれ、その友人をガッカリさせたくなかったから参加したのです」と笑いながら、研究へ参加した動機を語っています。しかし、その後、研究に参加することでサリバン氏に様々な変化が起こります。まず、タバコをやめたことです。最初、タバコは身体に良くないと言われても、よく理解できなかった。しかし、研究に参加している内に、1960年代にタバコが身体に悪いと分かったので止めたこと。食生活も徐々に変わったこと。食生活はそれほど悪いほうではなかったが、少しずつさらに良い方向に変わったこと。食習慣をかえるのに苦労はなかった。なぜなら奥様もこのフラミンガム心臓研究に参加しており、奥様も同様に研究の意義を理解していたので、それほど苦労なく食生活をかえることができたこと。インタビューの最後に、この研究に参加できて本当によかった。今健康でいられるのは、この研究に参加した御陰であるとの言葉は大変印象的です。

数々の研究成果

フラミンガム心臓研究のホームページには、疫学調査により明らかになった数々の研究成果が纏められています。その一部をここでご紹介しましょう。

まず明らかになったのは喫煙の影響です。フラミンガム研究は1948年に開始されましたが、12年後には、「タバコが心臓病の危険性を増加する」ことが明らかになりました。

そして翌1961年には、高コレステロール血症、高血圧、心電図に異常がある人は、心臓病の危険性が増加することが明らかになったのです。1967年には、身体活動で心臓病の危険性が減ること、そして肥満は心臓病の危険性を増加することが分かりました。

1970年には高血圧が脳卒中の危険性を増加する

こと、そして心房細動があれば、脳卒中の危険性が5倍に増加することが明らかになりました。フラミンガム心臓研究により心血管病の危険因子が特定され、そしてその後、数多くの臨床研究が行われました。米国政府はアメリカ国民の心臓病による死亡を減らすため、フラミンガム心臓研究やその他の多くの研究により明らかになった数々の成果を基に様々な対策を講じてきました。そのうちの代表例が、米国国立心肺血液研究所(NHLBI)による高血圧教育プログラムやコレステロール教育プログラムです。米国民に治療目標を明確に提示し、目標の血圧値やコレステロールの値に向けて一大キャンペーンを行ったのです。その結果は明らかでした。1970年から1990年の20年間に、冠動脈疾患による死亡率が半分に低下したのです。そして米国における心臓病による死亡率は今も低下しつづけています(図8)。

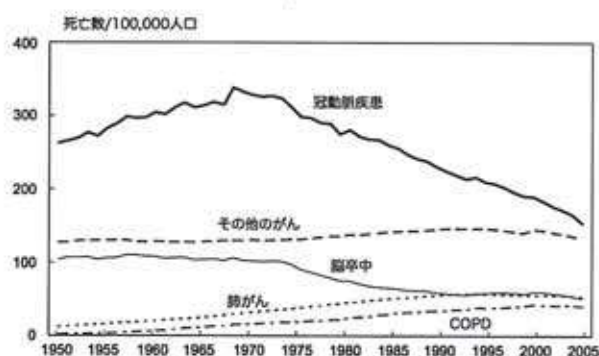


図8：米国・疾患別死亡率の年次推移(NHLBI 2007)
1950年から1960年の後半にかけて冠動脈疾患による死亡率は増加していたが、1968年から一転、死亡率は急速に低下、現在も減り続けている。しかし肺がんと慢性閉塞性肺疾患(COPD)による死亡率は増加を続けている。

次回からは、フラミンガム心臓研究の研究成果や、その後に行われた数々の疫学調査の成果をご紹介します。

参考資料

1. Framingham Heart Study:
<http://www.framinghamheartstudy.org/>
2. 循環器疫学サイト：
<http://www.epi-c.jp/>
3. Remembering Dr. William Kannel, Framingham Heart Study Pioneer:
<http://www.nhlbi.nih.gov/about/directorscorner/messages/2011-messages/august-2011/remembering-dr-william-kannel-framingham-heart-study-pioneer/index.html>
4. Morbidity & Mortality: 2007 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases, June 2007 For Administrative Use, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute

「我輩は何かである…」と書き出すと、どうやら夏目漱石の小説を思い出しますね。ところで、皆さん、聴診器はお医者さんのアクセサリだと思ってられる方が多いのではありませんか。確かに病院に行くと聴診器を肩に掛けて廊下を歩いているお医者さんを見かけますが、診察室で患者さんの胸に聴診器を当て熱心に診察してくれるお医者さんが、最近では本当に少なくなってきたからです。「あの病院では診察に行っても聴診器を胸に当ててもらったこともない」など、手厳しい言葉をしばしば耳にします。何故、最近のお医者さんは聴診器を使わなくなったのでしょうか、それには理由がある筈です。

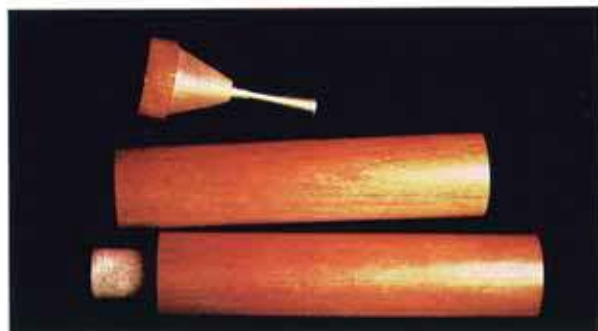
では聴診器は、何時ごろ誰が発明し、そして医療に使われるようになったのか、その誕生の歴史から、お話ししてみましょう。

1. 聴診器の誕生

聴診器の歴史は1816年に遡ります。フランスの若き医師であったレネック(Rene T. Laennec)が、ベッカー病院(Becker hospital)からの帰途、馬車の中から1人の少女が長い木の棒の端に耳を当て、もう1人の少女がピンで反対側の棒の端を引っ掻く音を聴いて遊んでいるのを目にしました。その光景を見た途端にヒントを得た彼は急いでオフィスに戻り、机の上に敷いてある厚紙を丸めて筒を作ると、馬車で病院に引き返しました。

そして患者の胸部に紙の筒の片方を自分の耳を当て、もう片方の端を患者さんの胸に聴いてみました。すると、何と今まで直接患者さんの胸に耳を付けて聴いていた小さな心音や心雑音が、ハッキリと聴き取れるではありませんか。そこでレネックは、医療器具として毎日診療に使用するためには紙筒のような一時的なものではなく、木の筒を使えばより丈夫なものとなり、心音を伝達する診療機器ができるのではないかと考えました。そして自ら木製聴診器を木片から彫り出し、臨床に応用したのが聴診器の始まりで

す。そしてこの装置を「ステト(胸)」+「スコープ(見鏡)」=「ステトスコープ」と名付けました。しかし「近代医学の歴史」に関する参考図書で彼の創った聴診器の資料写真を見ると、木でできた2本の木の筒にイヤープースという何の変哲もないものでした。



レネックが最初に創った木製聴診器

レネックが木製聴診器を臨床診断に応用するまでは、ヨーロッパのお医者さんは患者の胸に直に自分の耳を当てて聴く「直接聴診法」を行っていました。男性患者は良いとして、女性患者の場合には、ハンカチを胸部に当てなければ、医師であっても女性の胸に耳を当てて聴くことは、当時の社会通念上、許されなかったのです。



直接聴診法で患者の聴診を行うレネック

レネックは自ら創った木筒の聴診器を使い、心弁膜疾患の際に聴かれる心雑音や呼吸音から各肺疾患などの診断を行い、当時、最も先進的な内

科医となりました。しかし、19世紀初頭のヨーロッパ全土には結核が蔓延していたため、彼も多くの患者を診察している間に肺結核に罹患してしまったのです。後にイギリスにも招かれましたが、不幸にもレネックの肺結核は徐々に進行し、体力の消耗も激しく、自作の木製聴診器36本目を最後に36歳の若さで亡くなったのです。

2. 聴診器の発達

レネックが自ら創った木製聴診器の後、素材も木製からより高級な感触の象牙製に変わりましたが、まず象牙で作ったラッパ型の聴診器が登場し、1851年、アメリカの「リアド」がラッパ型より使いやすい、両耳型聴診器を発明し、広く普及しました。しかし象の乱獲禁止のため徐々に製造中止となっていました。

さらに1894年、アメリカの「ボウルズ」が中高域周波数の音を聴くことが出来る膜面型聴診器を発明し、1926年、アメリカの「スブラーグ」(Sprague)が、現在の聴診器の原型となる「スブラーグ型聴診器」を作りました(私が子供の頃は父が診察に使っていたのは、象牙聴診器で2本のゴム管がイヤピースに繋がっていたのを覚えています)。

その後、1967年ドイツの医師でハーバード大学医学部教授の「リットマン」(David Littmann)が、スブラーグ型聴診器を小型化、軽量化し、今日、世界で最も愛用されている「リットマン聴診器」(Littmann stethoscope)が作られました。その後、20世紀の後半から世界中の医療機器メーカーが聴診器に改良を重ね、現在は各種の金属(真鍮、ステンレスや軽金属) 或いはプラスチック製のスマートな形のものとなりました。1991年には日本人医師「風間 繁」先生により左右の耳で別々の音を聴き分けられる「ステレオ聴診器」(Sterophonette)が開発されました。

しかし、2008年、「フィンケルスタイン」(Eli Finkelstein)という医師が聴診器の形や、低音から高音まで聴ける音響特性、使いやすさ、などについて調査した結果、何と1926年に創られた「スブラーグ型聴診器」が「リットマン聴診器」に

続いて第2位の性能を持っていることを報告しました。聴診器は見た目だけではなく、心音や心雑音を明確に聴き分けることが出来なければ、臨床的には良い聴診器とは言えませんね。

実は私の祖父が1916年、ドイツ留学中にトラウベ(Traube)型の象牙聴診器を購入し、日本に持ち帰りました。その聴診器が祖父から父へ、そして私へと伝わった宝物として、今も私の診察室に置いています。



トラウベ(Traube)型象牙製聴診

しかし、20世紀後半になってから、電子工学を応用したハイテク技術が医療分野に導入されたことで、心エコー図やCTスキャン、MRIに代表される画像診断など、臨床医学は長足の進歩を遂げました。その反面、残念なことに若い医師やベテラン医師の間でも、小さな心音や心雑音を時間をかけて聴く臨床手技を修得する診断法よりも、初心者でも心エコー図を見ればすぐに心臓の動きが見られるため、興味の焦点がハイテク技術診断法へと移っていきました。

しかし、これらハイテク技術に依存し過ぎるあまり、臨床の基本である問診、視診、そして聴診を行なう診察手技を軽視し、時には無視する傾向が出てきたことは残念なことです。聴診器も使えなくなると、彼らはもはや医師ではなく検査技師に過ぎません。残念ながらこの傾向は、聴診学の本場であったアメリカでも見られる傾向で、嘗てアメリカで臨床訓練を受けた医師たちは、時代の流れとは言え、「時代が変わっても聴診器は永久に変わってはならないものだ」という、私と同じ気持ちを抱いていることでしょう。

続く

レポ ー ト

★2012年度循環器専門ナース研修コース夏期

日 時：7月14日(土)～8月26日(日)

会 場：ジェックス研修センター

参加者：42名

今回も全国から42名が集まり、22名の講師のもと2ヶ月全4回の一泊研修を行いました。土曜日の夕食後は「イチロー研修」を行い聴診トレーニングを行っています。コース修了後は認定試験を受けた後、当法人より認定証を授与されます。

★第198回日本内科学会近畿地方会 研修医・学生のためのスキルアップセミナー

「聴診」トレーニング

日 時：9月8日(土) 午前9時30分から正午

会 場：京都テルサ

講 師：高階経和ジェックス理事長、木野昌也ジェックス会長、斎藤隆晴ジェックス業務執行理事、
天野利男ジェックス理事

参加者：19名

高階経和理事長による講義の後、3台の心臓病患者シミュレータ「イチロー」を使って視診・触診・聴診の実習を行いました。少人数のため、納得いくまで実習ができ充実したセミナーとなりました。

研修会・セミナーのお知らせ

★薬剤師のための医学講座(2日連続)

日 時：10月27日 午後2時から6時・28日午前10時から午後1時

会 場：ジェックス研修センター

受講料：ジェックス会員 8,000円 / 会員でない方 10,000円

講 師：高階経和ジェックス理事長、駒村和雄ジェックス理事

★心電図研修会(2日連続)

日 時：11月10日午後2時から8時・11日午前10時から午後1時

会 場：ジェックス研修センター

受講料：ジェックス会員 10,000円 / 会員でない方 12,000円

講 師：高階経和ジェックス理事長、木野昌也ジェックス会長、小糸仁史ジェックス業務執行理事

~~~~~

### 新入会員(敬称略)

B会員：園村恭子

### 寄 附 者(敬称略)

(平成24年7月1日～8月31日までにご寄附をいただいた方並びに企業)

津田和子 前田道子・景山照子 高階経和 浅井貞子 尼ヶ崎佳子 匿名 2名

株式会社三笑堂 匿名 1社

有り難うございました。

~~~~~

理事会報告

6月21日(木) 午後6時から午後7時10分 企画委員会 出席：理事6名、事務局1名

7月19日(木) 午後6時から午後7時10分 理事会 出席：理事10名、監事2名、事務局2名

研修会・講座案内

◆臨床心臓病研修会：医療者向け ※開始時間が変わりました。

2012年10月20日(土) 午後3時から午後4時30分

「心原性脳塞栓症の予防について

～地域連携パスを用いた心房細動のマネジメント～

講師：一番ヶ瀬 明先生(協仁会小松病院総院長)

2012年11月17日(土) 午後3時から午後4時30分

「心不全の診断と治療」

講師：大谷朋仁先生(大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学助教)

◆生活習慣病研修会：一般の方向け

2012年10月10日(水) 午後2時から午後3時30分

「循環器疾患における画像診断の進歩」

講師：武田義弘先生(大阪医科大学循環器内科助教)

2012年11月14日(水) 午後2時から午後3時30分

「インフルエンザの診断と治療について」

講師：福家良太先生(北摂総合病院呼吸器内科)

★薬剤師のための医学講座(2日連続)

日 時：10月27日 午後2時から6時・28日午前10時から午後1時

会 場：ジェックス研修センター

★心電図研修会(2日連続)

日 時：11月10日 午後2時から8時・11日午前10時から午後1時

会 場：ジェックス研修センター

事務局から

◎ニュースレターは会員と全寄附者にお送りしており、寄附を強要するものではありません。

寄附に関してご質問等ございましたら事務局までお尋ね下さい。

また、ご住所等変更がございましたら、御手数でも事務局まで御連絡下さいますようお願い申し上げます。

編集後記

最近の国際情勢をみても、情報の広がりとそのスピードの速さに驚かされる。それを可能にしたのはウェブやSNSや動画サイトなどのインターネットを利用したサービスであることには異論がないであろう。しかしそこで流される情報は果たして正しいものなのだろうか、疑ってみた事がありますか？

この溢れる情報の洪水のなかで、何が正しい情報なのかををみわけるリテラシーが大事で、そのためには直感もさることながらなんでも疑ってみるというスタンスも必要なのではないだろうか。(文責：加納康至)



発 行：公益社団法人臨床心臓病学教育研究会
(略称：ジェックス事務局)

編集人：高階経和

532-0011 大阪市淀川区西中島4丁目6-17新大阪シールビル4階

電話：06-6304-8014 FAX：06-6309-7535

http://www.jeccs.org E-mail:office@jeccs.org