



東京医療センター 臨床研究(感覚器)センター

市民公開講座

# 第12回 感覚器シンポジウム

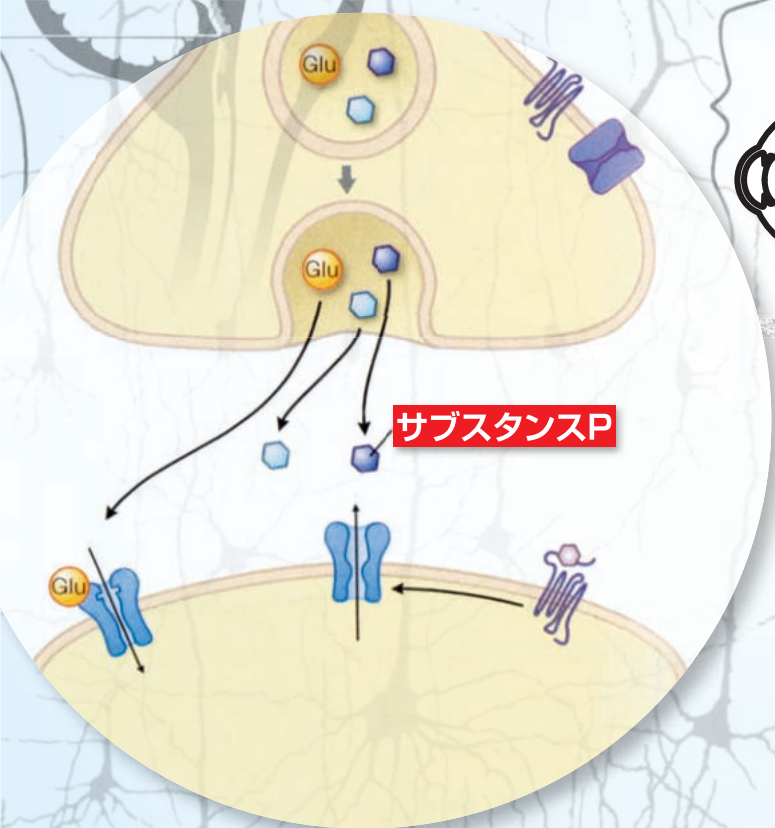
# サブスタンスPの発見と 感覚器研究のフロンティア

## 2017 2/10 Fri.

開催時間/13:15~17:30

会場/国立病院機構 東京医療センター 大会議室

主催/東京医療センター臨床研究(感覚器)センター NISO



### 眼科の臨床— 加齢と目、最近の白内障手術

◎野田 徹/臨床研究センター ロービジョン研究室 室長 眼科医長



### 耳鼻咽喉科の臨床— 嗅覚障害の基礎と臨床

◎近藤 健二/東京大学大学院耳鼻咽喉科学教室 准教授

### 《特別講演①》

## 私の神経伝達物質研究、 特にその初期、を振り返って

◎大塚 正徳/東京医科歯科大学名誉教授

### 《追加発表》

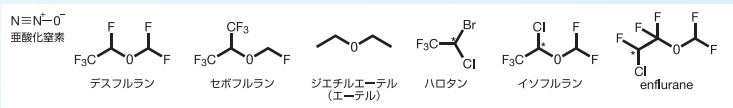
## 臨床におけるサブスタンスP—薬剤師の視点から

◎小川 千晶/当院がん薬物療法支援マネージャー

### 《特別講演②》

## 痛みの無い手術を求めて —日本の近代麻酔の歴史—

◎武田 純三/慶応大学名誉教授当院院長 臨床研究センター長 併任





サブスタンス P の発見と感覚器研究のフロンティア

講演

1. 眼科の臨床「加齢と目、最近の白内障手術」…………… 2  
野田 徹／臨床研究センター ロービジョン研究室室長 眼科医長

2. 耳鼻咽喉科の臨床「嗅覚障害の基礎と臨床」…………… 16  
近藤 健二／東京大学大学院耳鼻咽喉科学教室 准教授

3. 特別講演1  
「私の神経伝達物質研究、特にその初期をふり返って」…………… 33  
大塚 正徳／東京医科歯科大学 名誉教授

追加発表

- 「臨床におけるサブスタンス P —薬剤師の視点から—」…………… 43  
小川 千晶／当院がん薬物療法支援マネージャー

4. 特別講演2  
「痛みの無い手術を求めて —日本の近代麻酔の歴史—」…………… 48  
武田 純三／慶應大学 名誉教授 当院院長 臨床研究センター長併任

- あとがき……………人工臓器・機器開発研究部 部長 角田 晃一 …… 56

# 1. 「加齢と目、最近の白内障手術」

臨床研究センター ロービジョン研究室室長 眼科医長

野田 徹

角田 (晃) それでは、眼科の臨床、「加齢と目、最近の白内障手術」、座長の角田 (和) 先生、よろしく申し上げます。

角田 (和) よろしく申し上げます。野田先生は当院の眼科の医長で、白内障の手術を中心にたくさん手術をしています。今回は、市民公開講座を兼ねて、白内障という非常にポピュラーな病気について、分かりやすい話をしてもらえenと思います。

白内障という手術によって人工レンズを目に入れますが、野田先生は手術の達人であるばかりでなく、人工レンズの質をいかに高めていくか、手術の前と後で、外の景色がいかに高い質で見えるように工夫できるかという研究を長くされています。

そういった目の質を高く維持する研究をする過程で、目の人工レンズの度数を決める計算式を独自に開発され、計算式にはいろいろなものがありますが、それが世界的にスタンダードとして認められつつあるのが最近の出来事で、この世界では世界的に非常に高名な仕事をしています。

今回は、そういったことも含めて、いろいろ話をいただけたと思います。それでは、よろしく申し上げます。

野田 このような機会をいただきまして、誠にありがとうございます。また、過分なご紹介をいただき、大変恐縮しています。本日は、加齢と目、特に最近の白内障の手術に関しての話をします。

東京医療センターは感覚器医療の中心として位置付けられていて、その医療を担っています。感覚器医療の重要性が言われていますがその端緒は、延命治療が医療の最重要課題であったのが、1990年代に、QOL (クオリティー・オブ・

ライフ)、つまり生活の質をどう向上して、いかに充実した生活を送るかに、医療の本質のかじ取りが大きく変わったことによります。

例えば、従来の治療なら余命が12ヵ月だったのを、厳しい治療、手術をして14ヵ月にするのがいいのか、それとも、12ヵ月が10ヵ月になったとしても、きれいなものが見えて、いろいろなものを感じられる充実した生活を満喫できる医療と、どちらのほう重要かと考えたときに、以前は、眼科とか耳鼻科とか形成外科とか歯科、口腔外科はマイナーな科と言われていましたが、この時代に至ると、がぜんメジャーな第一線の舞台に大きく参画する役割を担うようになりました。

昨今、テレビにインターネット、さらに時代は進化してスマホ、パソコンは今の若い人たちからすると少し古くて、パソコンが苦手な若い世代が最先端だそうですが、いずれにせよ情報化社会です。その情報を採り入れる9割以上が視覚からと言われてています。

さらに高齢化社会です。私の感覚からすると、神様は人間を人間らしくそのまま、楽しく苦痛のない便利な生活を送れるのは、大体50年で作られているように感じております。ですが、医学、医療、社会の進歩により、平均寿命は80歳にならんとしています。神様が想定した年数以降の寿命である30年の中に、例えば白内障などの問題が出てきます。

老化は、100%みんなに出てきます。これをいかに克服するか、これと上手に付き合っていくか、ということは、その後半の人生、折り返し以後の復路の人生において、何よりも重要な一翼を担っている医療の分野ではないかと思えます。

さて、目の構造についてからお話を始めます

(図1)。目はカメラに非常によく似ていると言われますが、基本的な構造は全く一緒です。虹彩、つまり瞳孔一絞りがあって、水晶体ーレンズがあって、網膜ーフィルムがあります。外の景色がこのフィルムにうまく映ることによって、見える仕掛けになっています。

それが眼球についている筋肉で動かされ、左右の目が同時に連動することによって、さらに両眼視が生まれて、立体感覚も得られます。そのプロセスに関しては、映ったものが神経系を通じて、視神経から脳に伝わって、いろいろな高次な情報処理が行われます。

目の構造はカメラと似ていますが、大きく違う点が二つあります。一つは、まず形が違います。最近、「フィルム」と言うと、「フィルムって何ですか」と若い人たちに言われますが、今は銀塩のフィルムではなく、CCDとかCMOSなどの画像素子が用いられています。いずれにしてもそれらのフィルムは平面ですから、ここからここまでという終わりがあります。ですから、カメラにはファインダーがあり、そこより周辺のものとは写らない仕組みとなっています。しかし、人間の目はなぜか前の方が全部見えています。なぜなら、目が丸くてその後ろ半分全部にフィルムが貼ってあるからです。どんな端から来ても、どこかでキャッチするような光学的なシステムが採られているので、前にあるものは全部見えるわけです。

ただ、違う点はもう一つあります。これは眼科の臨床上非常に重要ですが、カメラは、しっかりピントのあった写真であれば、撮られた写真の真ん中だけがよく見えて周囲がぼやけているなどということはありません。しかしそれに対して、人間の目は、実は網膜の中心のごく限られた部分、つまり黄斑部だけが非常に精密に見えて、つまり、視野の中心部分のみがはっきりと見えており、あとの部分はほとんどぼけた像しか見えません。視力表で視力を測ることができる機能をもつのは、この黄斑部付近の範囲だけです。一般の視力表の一番上の視標でも、5メートル離れて見える機能は、黄斑部以外にはありません。ですが、私たちは、真ん中だけがシャープで周囲がぼやけている像だとは全然感じてはいません。なぜかという、いつも見ようとした所を見つめるので、いつも一番見える

所で見ようような機能になっているからです。言われなければ通常自覚されませんが、これは眼の病気の診断上、また、重要な病気を早期に発見する上で非常に重要なことです。

例えば、物が歪んで見えるというのは、最近日本でも多くなってきた加齢黄斑変性症という病気に特有の初発症状になることが多いです。物が歪んで見えるのは、間違いなく黄斑部の固有の症状です。なぜかという、黄斑部以外の所でフィルムに歪みを生じるような病変が生じても、それを検知する感度がフィルムの機能自体にないから歪みとして自覚できないのです。ですから、物が歪んで見えるという人が居たら、それは視力に最も重要な黄斑部に異常があることを示しています。黄斑部にはいろいろな病気がありますが、早く治療すれば、視力を失わなくて済む場合が多々ありますので、もし、周りにそういう人が居たら、「それは取りあえず眼科で1回診てもらいなさい」とアドバイスしてあげてください。

これらの眼の構造に加齢に伴い変化が起きてきます。必ずおこるのがいわゆる老眼で、近くが見えなくなります。また、白内障では視力が低下します。それ以外に、代表的な疾患として、緑内障、黄斑変性症などがあります。緑内障は視神経が年とともにどんどん痩せていく病気です。これは眼圧に影響すると言われていて、早く見つけて、眼圧をできるだけ低くコントロールすることにより、明らかに視神経の悪くなり方が遅くなる、予防する病気です。黄斑変性症は遺伝的な要因もありますし、後天的な要因もあります。虫眼鏡で太陽光を集光させて黒い紙を焦がす実験のように、黄斑部には常に眼のレンズのピントが合っていて、常に光刺激に暴露されているので、一番傷みやすく弱い所です。これらは発症する人と、発症しない人がある、いわゆる病気です(図2)。

老眼、白内障は、病気というより加齢変化そのものといったほうがいいかもしれません。加齢変化でまず生じるのが老眼です。水晶体には無数の糸状の組織が付いていて、毛様体というところに固定されています。毛様体には毛様体筋という筋肉があり、この筋肉が弛緩(しかん)した状態、つまり力が抜けると遠くが見える仕掛けです。近くを見るときは、毛様体にぐっと

力が入って、水晶体が厚くなります（図3、4）。若い時は自動でピント合わせがされるオートフォーカスの機能が当たり前のようにあって、私たちは年をとるとこれがどんなにありがたいことであったかを思い知るわけですが、私自身も若い頃は、「老眼というのがあります。あなたもなります」と言われても、なかなか意識することができませんでした。

若い人が本を読むとき、どの距離でもオートフォーカスで見えますが、加齢によりだんだん水晶体が硬くなって、ぐっと毛様体の筋肉に力を入れてもなかなか水晶体が変形しなくなります。老眼の初期では、ある程度離せば見えますが、近付き過ぎると見えにくいという症状が経験されます。この時期で辛いのは、見えないということよりも、見ることに伴ってしばしば生じる眼精疲労です。私はよく患者さんに、「若いときは、紙を持ち上げるぐらいの力でピント合わせができます。でも、40代になると、それが徐々に重い鉄アレーのような状態になって、最後に50代になると全く上がらなくなるわけです。見えるからといって鉄アレーをずっと持ち上げているような状態で眼の筋肉を酷使して見続けていると、肩がこると頭が痛くなって気持ちが悪くなるのと同様、眼の中の筋肉も肩こりの場合と同様の発痛物質を出して、目も痛くなるし、目の奥も痛くなるし、頭痛もする、ということがあるんです」と説明しています。

老眼が完成してしまうと、オートフォーカスという便利な機能は失われますが、これはこれで変な苦痛からも解放される時期でもあると思います。ピントはその目のもつ焦点距離、1ヵ所にしか合いません。それ以外の距離を見るためには、私も持っていますが、二重焦点の眼鏡で遠くを見る所と近くを見る所で分けて見たりします。

二重焦点のコンタクトレンズもあります。昔の二重焦点のコンタクトレンズは、本当に頭がくらくらして、見えるは見えますが、こんなものは着けていられない、というような製品でしたが、今は結構いけます。ただ、これは合う人と合わない人がいます。ですから、とりあえず試してみて、「これは便利で使える」と判断できる方には便利な選択肢となります。

老眼を治す手術については、その研究がされ

ていますが、まだ臨床的に日常的な手術として、実用性、確実性において、例えば私たちの家族が安心して受けられるような術式にはまだ至っていないというのが現状であり、今後の検討課題、と私は考えています。

一方、この老眼の手術と近い効果を得られるようになってきたのが、多焦点眼内レンズを用いた白内障手術です。遠くと近くの2つの距離に焦点を形成する眼内レンズを白内障の手術を受けると同時に挿入します。究極的には、もしその手術で術後の見え方の状態が非常にいいのであれば、老眼になってきたら、白内障で視力が低下しなくても、老眼に対する治療策としてこういうレンズが適用になる時代もありえると思います。

水晶体が加齢で硬くなってピント合わせに支障を生じてくるのは40代で、50代ではもう機械的にはピント合わせをする機能は全くなくなります。さらに水晶体が硬くなるだけでなく、濁ってきて、眼鏡でピントを合わせても見え方が悪くなるという症状が白内障です。水晶体の混濁も年齢を重ねるとともに、必ず徐々に進んできます（図5）。

初期の白内障では、変化が徐々に来るので、自覚症状がないことも多いのですが、さらに進むと、何か見えづらい、と視力の障害が自覚されるようになり、また、昔はこんなにまぶしくなかったのに、向こうから光を当てられるととてもまぶしく感じられるようになったり、照明が強いと真っ白になってむしろ見えづらく少し日が陰るとちょうどよく見える、などというような症状も、白内障の症状であることが多いです。

さらに進行すると、水晶体の中身は真っ茶色になってきます。「白内障というのは白いものですか」とよく言われますが、真っ白くなるタイプもあります。そこまで見えなくなっても放置される症例が現代では少なくなりましたが、今でも外から見て瞳孔の中が真っ白に見えるタイプの白内障もあります。割合としては圧倒的に茶色っぽくなる症例の方が多いです。いずれにしても、眼の中のレンズが強くと濁ってくれば、映る像が濁るので、見えなくなってきました（図5）。

白内障に対して最初に外科治療が行われたの

は、インドと言われています。それがヨーロッパに伝わって日本に伝来した、という、カレーのような伝達の仕方ですが、日本でもこの術式がやられたという記録が残っています。どういう術式かという、前から針を刺して、白内障になったレンズを後ろにずぼっと落とすというものです。そうすると、ここにある遮蔽物が瞳孔からはずれて光がまた眼内に入るようになります。光がまた入るといっても、レンズがないのでぼーっとしたのですが、全く見えなくなっていたものが、ぼーっとでも手でも人の影でもその形が見えるだけでも、随分助かった人も出たことは想像に難くありません。しかしながら、これは非常にリスクが高い手術であったはずで、この手術を受けたあと、非常に苦痛を生じた人が大変多かったことが想像できます。というのは、まず一つは感染です。この時代に、目の中にこのようなことをすれば、抗生物質のない時代ですから、かなりの率で最近感染が目の中に起きて、眼の中が膿だらけになって、大変な痛み、苦しみを生じたはずで、

水晶体には、外にサランラップのようなカバーがかかっており、中身のたんぱく質がしっかりとくるまれています。水晶体の後ろには硝子体というどろっとした透明な構造があります。水晶体のカバーが破れて水晶体の中身のタンパクが硝子体と混じり合うと強い炎症が起きます。もし、水晶体を後ろに落とそうと水晶体に向かって針を刺すと、サランラップみたいな水晶体表面の膜はかなりの確率で破れたと思います。そうするとかなりの確率で、この中のタンパクと硝子体が混じり合って、後でものすごい炎症が起きて大変な苦痛を生じる、そんな手術だったのではないかと思います。

水晶体を中に落としては駄目だということがわかった後、17世紀の後半から、ヨーロッパでは水晶体を外に取り出す手術が始まり、それが本格的な白内障の手術の始まりと言われています。最初は水晶体を全部すぼんと抜く手術が一番いい手術とされていました(図6)。というのは、中身が残るといろいろな問題が起こるので、手術としては、囊(のう、英語でカプセル)にくるまれたまま水晶体を全部取るのが一番合併症が少ないと、かなり長い間考えられてきました。

しかし、こんな厚いレンズがなくなったら、焦点が合わなくなってしまいます。ピントを合わせるためには、水晶体に替わるレンズを目の前に用意する必要があります。とても分厚いレンズのメガネが必要になるわけです。実際に、昔は、厚い眼鏡を掛けているご老人を多く見かけました。ある程度以上の年齢の人は覚えておられると思います。街には牛乳瓶の底のようなレンズを掛けている人が、何人か必ずいました。それは白内障の手術の後、こういう理由で厚いレンズを掛けていたからです。しかし、分厚い眼鏡は歪みも強く不便なので、その後、これを薄いレンズにして角膜の上に乗せて、つまりコンタクトレンズにして矯正する、というかたちになりました。

しかし、何といても、白内障になった水晶体というレンズを取り出した後は、水晶体の代わりになる人工のレンズを目の中に移植できれば、厚いレンズを掛けたり、コンタクトレンズをしたりすることがなく自然に見えるであろうということは、元から考えられていました。そして、いろいろな工夫が試みられてきましたが、ようやくそれが安全にできるようになったのが、1980年代でした。

サランラップのような囊を残して、中身だけ吸い出す、もしくは抜き取ってしまってから、その囊の中に人工のレンズをはめ込む方法が確立されて、ようやく人工のレンズを眼内に移植する手術が安全にできるようになります(図7)。この前にもいろいろと紆余曲折があって、最初に思い付くのは、ここの角(=隅角)に引っ掛けてやればいいのではないかと思うわけですが、それでは角膜が駄目になりました。虹彩に縫い付けたらどうか。実は、今もその改良版がありますが、この時代の未成熟な技術では、術後に炎症が起きてしまって、うまくいきませんでした。やはり、もともとのレンズの囊の中に、人工のレンズを入れ込んで固定するのが、何といても自然で安全だということになって、実際にやってみたらとても具合が良く、一気に白内障の手術は、ほとんど全てが眼内レンズを入れる手術になりました。

最初は、この硬くなった水晶体の内容物をそのままつるんと娩出していました(図8)。そのためには、囊をまず缶切りのようにぎくぎくと

丸く切って、眼球をぎゅっと押すと中身の堅いものがぶるんと出てきます。ですから、この時代には、あまり進んでいない初期の白内障は、うまくいかないのが手術をするべきではないとされていました。なぜかという、水晶体が硬くなっていないので、熟練した術者でないと、押してもなかなかうまく出てくれなかったのです。そういう時代がありました。ですから、非常に高齢の人には、「白内障の手術は早くやるとうまくいかない」と伝え聞かれて、そう思っている人が今でも居られますが、それはそういう時代のことを覚えておられるからだと思います。そして、その中に眼内レンズを入れるわけです。しかし、この時代はそれらの操作を行うために創を大きく切る必要がありました。角膜というものは、空気と水の境界で一番レンズの機能を果たしますが、ちょうどその辺縁を大きく切って縫うと、角膜が引きつれてしまい、なおかつ、術後にそれが伸びたり縮んだりして、二次的になかなか屈折が安定しませんでした。また、この部分の切開創はとても治りにくいのです。例えば、おなかの傷は、1週間たてばものすごく強くなりますが、ここの傷は1週間ではちょっと押したらすぐ開いてしまいます。半年、1年でようやくそこそこの強度になるぐらいのもので、この時代は、1年に1人か2人は必ず術後に目をぶつけて大変なことになって、夜中に救急手術をすることがありました。

その後、超音波手術が1990年代に急速に普及し、すごく小さな創で手術ができるようになりました(図9)。つまり、水晶体を大きく開けてそのまま取り出すのではなく、小さい傷からノズルだけを入れて、超音波で水晶体の内容物を破碎しながら吸い出すことが可能となります。さらに、創の切り方も、ざくっとそのまま突き刺すのではなく、ちょっと切って、ざっと角膜の間をトンネルのように裂いて、外側の切開部分から離れた所で内側に入るようにすると、トンネルの所が弁になって、押しても水が漏れません。これを自己閉鎖創と言いますが、縫わなくても、創傷治癒がなくても手術直後から、ぶつけてもほとんど傷が開いたりしないという技術が付加されました(図10)。

最初はやみくもに削って超音波で破碎しながら削り取る術式でしたので、周囲のカプセルを

破かないようにするするために、とても繊細で時間のかかる手術でした。しかし、手術機器や術式がどんどん進歩して、水晶体の中身を十字に溝を掘ってから4つに割り、さらに8分割、6分割してから、例えるなら丸いケーキをまずショートケーキのように分割してから1つずつ外のサランラップから剥して食べる、ような術式が今の主流です。そのことによって効率よく安全に手術ができるようになりました。

さらに、囊の切り方も工夫されるようになりました。例えば、せんべいの入っているビニールの袋を缶切りのような感じでざくざく切った中のせんべいを出したら、どこかが裂けます。ですが、囊をひきさくように切開を丸く連続したかたちでどこにも亀裂なくつなげると、どんなに引っ張ってもどこにも裂け目ができませんから、レンズを入れる操作も非常に安全で、さらに術後のレンズの中心固定もいいということがわかり、それが現在の標準的な囊の切開法となりました(図11)。

挿入されるレンズの大きさは大体6ミリ径が必要ですが、当初は挿入されるレンズはプラスチック製の固いもので、いくらノズルだけを入れられる小さな創で水晶体を除去できても、つまり3ミリの切開で水晶体の除去ができても、レンズを入れるために6ミリ開けたら、やっぱり傷を大きくしなければなりません。そこで、折り畳み型の眼内レンズが同時期に開発されました(図11)。素材はアクリルもしくはシリコンラバーで、レンズを折り畳んで小さい創から眼内へ入れて、中で開くことによって、3ミリ以下から、現在は2ミリ前後で手術が完了できる時代になって、さらに手術が安全なものになりました。

手術で切開される創がとても大きかったのが小さくなったことによって、術後の角膜の形がほとんど変わらなくなりました。その結果、屈折がより早期に安定するようになりました。例えば、術後に眼鏡を作るのは、以前は最低でも3ヵ月、それ以前に作ったらずえなくなっていたのが、今は1、2週間でかなり安定します。私は1ヵ月ぐらい待ったほうがより長く使えると話していますが、今の手術は昔の手術に比べて早期に見え方が安定します(図13)。

小さいだけではなくて、前述の通り、手術直



後から開きにくい構造の創を形成しますので、何しろ安全です。手術時間も長かかっていたのが、比較的短い時間でできるようになりました。麻酔も、昔は、歯を抜くときに歯肉に麻酔をするような注射を目の下の皮膚から針を刺していましたので、非常に痛い麻酔でしたが、今は、点眼剤のみもしくは表面から浸潤させる麻酔で手術ができるようになりましたので、ほとんど痛くない手術ができるようになりました(図13)。

眼内レンズは何年もちますか、との質問をよくお受けします。これは、原則として人間の寿命よりずっと長いと考えられています。ただ、レンズを固定するためにサランラップに例えた水晶体表面の透明な膜を残しますが、術後にこれが濁ることがあります。これは生体の反応としてどうしても起こることがあります。手術終了時にきれいだったものがだんだん濁ってくるともう1回白内障になったような感じになります。大昔は、もう1回手術をして、切開してピンセットで除去していましたが、今はレーザー治療で切ることができる技術が確立されています(図14)。水晶体の囊には痛覚がないので、処置は全く痛くありませんし、時間は5分ぐらいのできるのです。これに関しては、起こってから考えればいいと思っています。あまり心配はなくなりました。

視力がいくつになったら、手術を受けなければいけませんか、という質問もよくお受けします。昔は、視力が(1.0)ある人を手術するというのは、倫理的に問題があるとまで言われましたが、今は、(1.0)の人でも手術をすることは多々あります。手術適応は、「手術を受ける人の日常生活が明らかに不自由になったとき」という基準が適した時代になりました。視力はあくまでも判断材料の一つの目安です。

というのも、(1.0)の視力の人の中にも、見えやすい(1.0)と見えにくい(1.0)の人があり(図15)、その人が日常生活に必要とする視覚が障害された時点が確認されたら、手術を考えるということがいいと思います。つまり、年齢や視力だけではなく、日常生活に何が何でも困っているかを、眼科医と患者さんとの間で十分話し合っただけで手術の適用は決められるべき時代になっていると思います。

昔は術後の屈折がものすごく不安定でなっ

みないと予測できませんでしたが、術後の屈折状態がほとんど術前と「変わらない」状態で手術が行えるようになった、ということは、術前から術後の屈折状態が「予測できる」ことになります。つまり、乱視も一緒に治すことも可能ということになりました。

「乱視」とはどういう状態かという、角膜はレンズとして機能するのですが、料理で使うアクリルのボールをレンズに例えると、それが完全な球を切り取った歪みのないような半球形状であれば、上下の方向も左右の方向も同じ所でピントが合うレンズになるはずですが、そのアクリルのボールを一方向に縮めて歪めてみると一方はよりぎゅっと曲がったレンズになって、もう一方の方向は逆に伸ばされた型になります。つまり、急峻になった方向の光は焦点が短くなり、もう一方は焦点がより長くなります。学問的にはこれが乱視で(図16)、乱視はぼやけてシャープに見えないという症状であって、物がダブって見えるという症状ではありません。

術前から角膜がどの方向に撓んでいくのかが分かっていたら、そのたわみの方向に合わせて、それを矯正するような方向に撓んだ眼内レンズを正確に合わせてやれば、術後に乱視のない眼を造ることができ、乱視を矯正する眼鏡も掛けなくて済むようになります(図17)。しかし、乱視矯正を目的とした眼内レンズは、1980年代に日本人の手で開発され、治験までされましたが、結果はうまくいきませんでした。

というのは、術前に、この人は115度の方向に乱視があると分かっても、実は手術をするときは測定した立位から仰臥位に頭の位置が変わり、頭を動かすと目の動きが回旋して変わり、どこが115度なのか分からなくなります(図18)。その後、手術室に入って手術を受ける前に、「この検査をした方向でここが水平だとしたときの115度です」というマークを付けてから手術に入って、手術のときにそれに合わせて手術をするということが工夫されるようになり、この問題はほぼ解決されました。今は、事前に屈折を測定した状態で撮っておいた眼の写真に、「この方向に乱視がある」という軸方向を描き加えておいて、それを手術野の近くに参照できるようなイメージを表示し、術野の中で、この血管のこの部分のこのラインが乱視だということを見なが

ら、術野で眼内レンズの方向をしっかりと合わせる、などの方法を工夫することによって、乱視が安定して矯正できるようになりました(図19)。

しかしそれでも、検査を受ける機械に患者さんが乗せていた頭の角度はその度毎に結構ずれます。本当に正確にやるためには、検査を実施する際に眼に何らかのマークを付けて、マークを写し込んだ画像を作っておき、そのマークが付いた状態で手術室に行って、マークから何度ずれているかを確認しながらレンズの位置を決めることが必要になります。いろいろ工夫があって、手術はだんだん進化しています。

老眼も一緒に治せますか。これにつきましては冒頭でも話しましたが、多焦点眼内レンズというものがあります。いろいろな多焦点眼内レンズがありますが、大きく分けると、屈折型と回折型があります。

屈折型(図20)は比較的分かりやすい構造です。例えば、焦点距離の短い太いレンズの一部分と焦点距離の長い薄いレンズの一部分だけを切り取って、1個のレンズになるように組み合わせると、近くにピントが合う部分と、遠くにピントが合う部分をもつレンズできます。一番分かりやすいレンズですが、見え方としてはどうしても変な方向、私たちはグレアとかハローと言いますが、影が付いたり、変な光が散ったりする症状が、単焦点に比べて出ます(図21)。さらに、このレンズはしっかりと中心固定する必要があり、つまり、非常に丁寧に熟練した術者がやらないとうまくいきませんし、瞳孔が小さすぎる患者さんには適していません(図22)。

回折型(図23)は、光の方向を、回折格子というのをレンズに付けて干渉を利用して複数の焦点を結ぶようにしたものです。詳細は省きますが、それによって40%が近くの方の焦点、40%が遠くの焦点、あとの20%はそのはざままで散乱してなくなります。40%の光で遠くを見て、40%の光で近くを見ますが、通常は人間の感覚では40%の光で十分によく見えます。しかし、例えばいろいろな病気で機能が落ちている人は、適していない場合もあります。

回折型のレンズには、全面が均等に回折構造となっているものと(図23)、この回折格子を周辺と中心部とで形を違え、周辺に行くと回折格子がない、つまり遠くにピントが全部合う、近

くを見るときには、近くの焦点は中心部分だけに付けるという工夫をしたもの(図24)とがあります。人間の目は、近くを見るとき瞳孔が自然に小さくなります。遠くを見るときには、明るさ・暗さが同じであっても瞳孔が大きくなって、近くを見るときには瞳孔が小さくなります。近くを見るときには近くを、遠くを見るときは遠くに見えるものがより比率が多くなることで、より自然な、特に遠くを見る場合に変な光が入りにくいようにとの工夫がされたレンズです。このレンズでは、近くを見るときは瞳孔が小さくなる必要があります。例えば暗い所で物を読むという状態は、近くを見ようとしても暗いので瞳孔が大きくなりますから、近くがよく見えません。ですから、そういう条件で近くを見る必要があるような人には適しません。色々な型のレンズそれぞれにいろいろな長所と欠点があります(図25、26)。

多焦点眼内レンズは、今、自費の手術になります。両眼の手術費用は70万円から100万円かかります。眼内レンズにはいろいろなタイプがあって、その人がスポーツをやりたいのか、夜の運転をする運転手さんなのか、それとも遠・近ともにしっかり解読ができないと駄目なのか、何を重要にするかということからそれに適した眼内レンズを適切に選択して、適切に手術をすることが何より重要です。例えば、「当クリニックはこのレンズを推奨して、これをやっています」というのは、適切な治療には至りません。術者は、よく患者さんのニーズを聞いて、どのレンズが一番合っているかを選択できることが非常に重要だと思います。当院は、自費診療の多焦点眼内レンズは現状ではしていませんが、今年から多焦点眼内レンズに準じた遠方から中間距離まで見えるレンズ設計がされた眼内レンズに関して新しく承認を受けるべく、治験を担当しています。エントリーが終わって、これまでに20例手術を実施していますが、すべてとても良好な経過を得ており、今後の承認を期待しています。そのレンズでは、多焦点眼内レンズによく伴う、変な光が散ったり、影ができたりという症状は全くありません。非常に自然な見え方が得られるので、これが次の時代の第一選択となる可能性も考えられると思います。慎重に臨床的な評価を今後もしていきますが、もう

ヨーロッパでは多数例が検証されていますので、安全性には問題がないと思いますし、さらに今年から、これに乱視矯正機能が入ったレンズの治験も検討されていますので、今後の臨床応用に期待をしております。

私がこの世界に入ってこの白内障手術を習得し始めた研修医の頃に、その時代の最先端の先生たちが究極的に最先端の手術をどう考えていたかという、「超音波の手術ができるようになるだろう。そうすると、嚢に小さい穴を開けて、水晶体の中身だけ吸い出してしまって、この入れ物はそのまま残して、それに何らかの物質を詰め込めば、ピント合わせの筋肉はちゃんと機能しているのは分かっているから、老眼も治って自然にオートフォーカス機能が戻る。もう白内障も起きない。こういう手術が起きるだろう」と想定していました(図27)。私もそれにすごく期待をかけて、それに類推するいろいろな臨床研究を幾つかしてみました。実際には、その実現は難しいということがわかりました。というのは、嚢を残すと、それが濁って後発白内障になってしまうことがどうしても避けられないのが一つ。それがもし避けられたとしても、そういうかたちで無機質なサララップのような構造だけを残して、この中にある程度重さのあるプラスチック製、もしくはアクリル製のレンズを入れた場合、無機質な構造は10年も10年もたず、入れ物が壊れてレンズが落下してしまうことになる可能性が高いと思われます。ですから、この構想の実現はなかなか難しいですが、概念としては非常に魅力的なものを感じます。

手術機器もいろいろ進化していますので、最後に紹介します。私たちは、手術顕微鏡を使って手術をします。術者は顕微鏡の対物レンズ、接眼レンズ、中間のレンズを通して術野を見ますが、顕微鏡の中間部分にハーフミラーを付けて、観察光の何分の1かの光を分光してカメラに映し出すとビデオの記録ができます(図29)。このビデオカメラの光路は、もともと手術の映像を記録するためのものですが、映像化されていますので、先ほどの乱視の軸の方向や、術前に必要な検査情報をその映像の上に付加できます(図30)。その映像を術野の動きに合わせたトラッキング技術で映像のマークにちゃんと追従するようなシステムを組んで再度顕微鏡に戻す形

で投影するシステムを組むことによって、術野に、乱視の軸とか、ここを切るなどの情報を投影することができるようになります。この技術の応用により、検査情報が手術顕微鏡に投影されて、術野の中に、ここを切りなさい、この方向に切りなさい、この方向に眼内レンズを入れなさいという情報が見えるという技術が、今、実用的に利用できるようになりました(図31、32)。

さらに、進化した映像技術は、もう人間の目の感度よりも今のカメラの感度・性能は高くなりつつあります。とすると、顕微鏡を通して術者の肉眼で術野を見るよりも、カメラで映像を捉えて、さらに高精度なモニターで表示することにより、人間の目で見るとよりもずっと精密で、まぶしい光を与えなくても、少しの光でまぶしくなく安全な手術ができるという時代になりつつあります。この数年で、このシステムは急速に顕微鏡手術の分野の中で進んでいくと思えます(図33)。

さらに、角膜をトンネル形状に切開し、前嚢を円形に切開し、超音波で水晶体を粉碎除去し、眼内レンズを入れる、という白内障の手術を全部機械が行ってしまうということも現実的な視点に入ってきました。角膜切開、前嚢切開はプログラムしておいたレーザー装置が行い、硬化した水晶体の内容物も術者の手技で分割するのではなく事前に分割したプログラムで分割・粉碎しておいてしまい、あとはノズルを入れて吸うだけというような手術が実現する時代になりつつあります(図34)。さらにすべての操作をプログラムされたロボットで代用することも可能となりそうです。全てがプログラムの時代になっていく可能性が出てきました。この図(図35)は、十数年前に東大の先生が想定したシステムですが、この映像システムの部分は、この時代にNHK放送技術研究所と私共が協力して開発を進めていた分野です。その後、「ダ・ヴィンチ」というロボットシステムは泌尿器科の分野を中心として実用稼働するに至り、今は人間の技術を超える不可欠な技術となっています。今後、人間の技術の熟練、上手下手、不注意などの介入のする余地のない、高精度で安全性の高い手術が、もしこのようなかたちで実現できる社会になったら素晴らしいと考えています。

ご清聴ありがとうございました。

**角田 (和)** どうもありがとうございました。野田先生には、白内障の治療の歴史的な古い術式から最先端、将来のことまで詳しくお話しただきました。会場から、どなたでも結構です。質問等ありましたら。どうぞ。

**○さん** 7年前になりますが、加我先生から紹介されて、野田先生に網膜疾患の治療をしてもらいました。当時は、本当にまともに見えない状況だったのが、おかげさまで今はいい景色も何も昔と変わらず見えるようになって、大変喜んでいきます。ありがとうございました。

その時ももちろんそんなに若くはありませんが、もういよいよ高齢者になり、今日の話は全く素人の私でも、完全ではないと思いますが理解できてとても良かったと思っています。おかげさまで網膜は落ち着いて順調にきていますが、多少、白内障の初期になっていて、そんなに心配することはないけれどもということで、予防の目薬だけをもらっている状況です。

網膜疾患を持っている場合は、これから白内障が進んでいったときに、どうなるのか心配があります。先生のお世話になっているときは、「この病気が進むと緑内障の恐れを持っているけれども、今は大丈夫でしょう」という話でしたが、白内障という話は、自分でもあまり意識していなかったのが、最近になって、「初期の白内障ですね」と言われて、そのことが気になってお聞きしたいと思います。

**野田** 眼内レンズが開発された当初、1980年代、1990年代の初め頃は、例えば糖尿病があって眼底が悪い人は、眼内レンズを入れてはいけないのではないか、悪さをするのではないかとということが随分議論されました。ですが、今の考え方は、状況によりますが、大多数の場合、眼底の疾患があっても白内障の手術はほぼ問題なくできると判断される時代になりました。

白内障に関しては、見えなくなってから考えても全然遅くありません。緑内障に関しては、かなり病気が進んでしまうまで症状がありません。これは神経の病気ですので、気が付かないうちにどんどん視野が狭くなってしまって、気が付いたときにはかなり狭くなってしまっており、回復不能という状態になってしまうことがあります。白内障と緑内障の両方がある人に、

白内障を手術することはほとんど問題ありません。逆に、白内障の手術のあとの方が眼圧が若干低下しますので、プラスになることはあるかもしれません。

見えなくなった原因が本当に白内障であれば、手術は見えなくなったあとでも構いません。ですが、他の病気、例えば緑内障を併発していて、緑内障の部分で見えなくなっているということがないということが前提です。ですから、しっかり定期検診を受けていただければ、ご心配されることはないと思います。

**○さん** ありがとうございました。

**角田 (和)** 私から一つ、よく患者さんに、「目薬は効くんですか」と質問されます。一時論争になって、よく分からないという話が多かったのですが、今になってまた、目薬の治験が始まりつつあるという話を聞いたのですが、手術によらない治療というのは、将来あるのでしょうか。

**野田** 白内障の点眼薬、もしくは内服薬とかいうのがいろいろあって、今まで、眼科医の多くはもしかしてこれは効かないかもしれないなどという人も居るし、機序から考えて効くと考えるドクターも居て、論争がありました。最近、きちんと条件を決めて全く公平な条件となるよう、バイアスを取り除いて科学的に評価が進められているようですが、非公式な中間データでは、どうも効くらしい、という結果が出ているみたいです。まだ正式に発表されたものではありませんので現時点では確定された結果ではなく、最終的に覆る可能性もありますが、点眼薬をさしていたほうが白内障の進行が抑制されるという結果がどうも出ているみたいです。

しかし、それは、その薬を点眼している人が点眼していない人よりも白内障の進行の程度がやや遅くなる、という程度の効果であり、白内障が良くなる、というところまではまだ行かないようです。しかし、将来的には、どのような機序で水晶体が濁るのか、何で加齢が起こるのかというような病態の機序が、例えば遺伝子的な解明によって解明され、それを何らかのかたちで止める機序が解明されたり、組織を再生するような技術が開発されたりして、すべてが解決される時代が来ることも、もちろん可能性はあると思います。「白内障の薬は絶対効かない」

と言っておられた先生もおられますが、どうもそれは少し言い過ぎである可能性が高くなって

きました。現時点ではここまでしか言えません。  
角田 (和) どうもありがとうございました。

1

### 目の構造 目 vs カメラ

- ◆フィルムが球面で広い
- ◆中心部(黄斑部)のみが精密に解像する

1

2

### 眼の加齢に伴う変化

- 白内障
- 老視
- 緑内障
- 黄斑変性症

2

3

### ピント合わせ機能: 「調節」

■ 遠くを見る時 ■ 近くを見る時

3

4

### ピント合わせ機能: 「調節」

■ 遠くを見る時 ■ 近くを見る時

4

5

### 水晶体の加齢に伴う変化

■ 水晶体の混濁 ⇒ 白内障

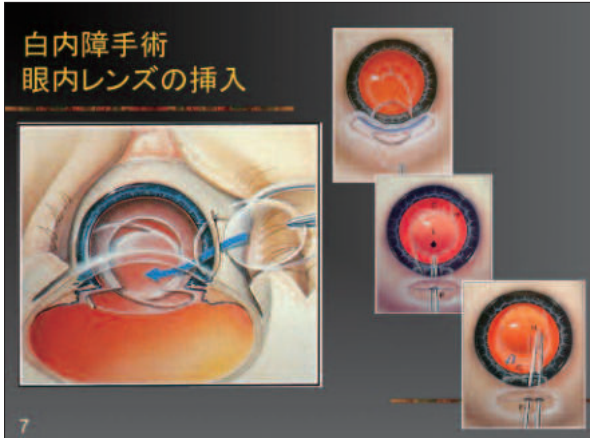
5

6

### 白内障手術 ■ 水晶体嚢内摘出術(全摘術)

6

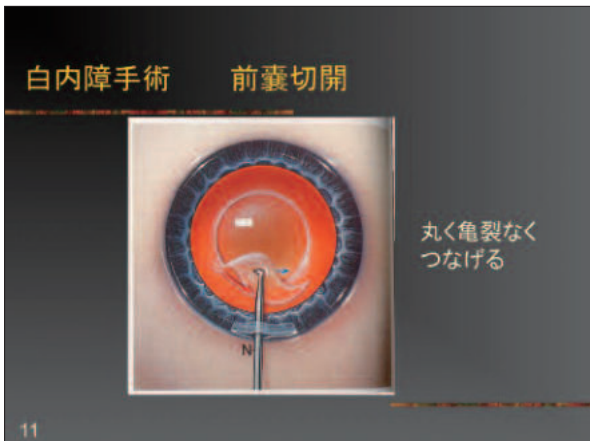
7



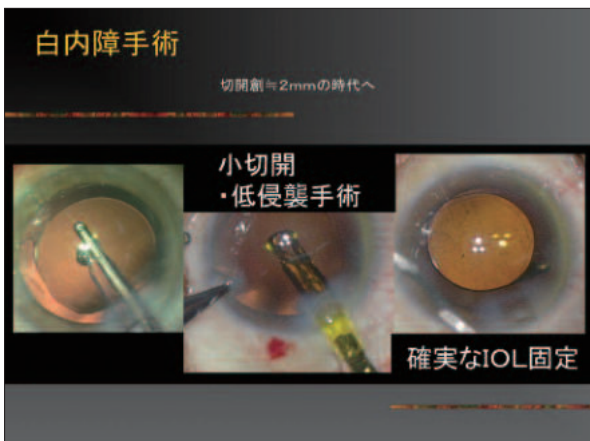
9



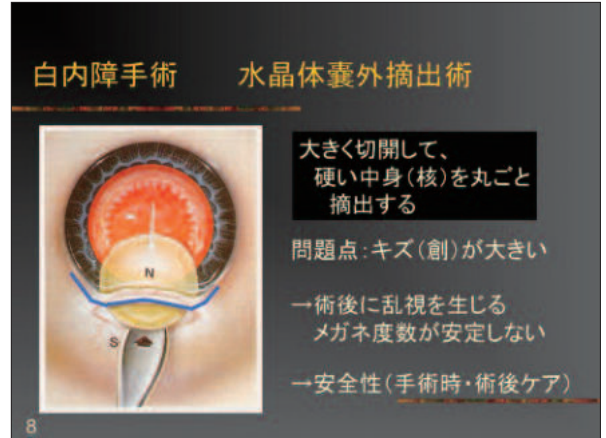
11



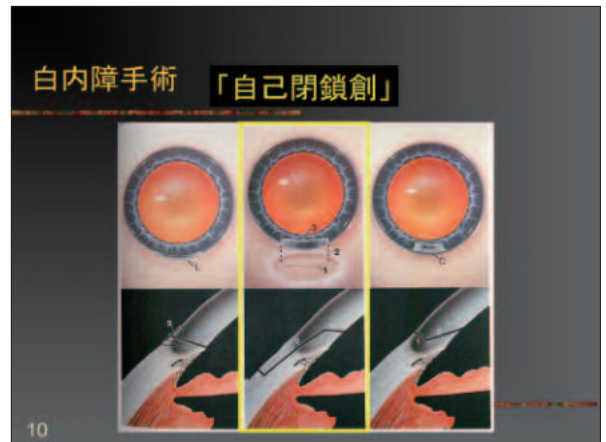
13



8



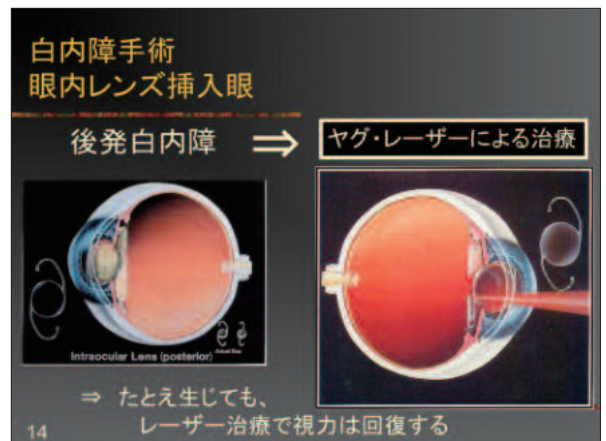
10



12



14



白内障手術

視力 ~~≠~~ 見えにくさ 1.0

15

目の構造 — 乱視

乱視の構成要因

- ◆角膜乱視(前面 >> 後面)
- ◆眼内で発生する乱視(水晶体・眼内レンズ)

16

トーリックIOLによる乱視矯正

- ◆角膜乱視
- ◆トーリックIOL

17

座位で測定⇔仰臥位で手術  
頭の向きを変えると  
眼は回旋して測定した軸と変わってしまう

⇒ 乱視軸を事前にマーキングする必要あり

18

トーリックIOL  
挿入方向の決定

19

1. 屈折型多焦点IOL

①屈折型の光学機構

遠用部  
近用部  
遠用部

問題点: 瞳孔径の影響を受ける  
瞳孔の小さい眼は多焦点にならない

20

Monofocal vs 5-zone Refractive multifocal

ゾーンの幅が狭いので、ピンホール効果(リング効果と呼ぶのが正しいのか?)で明確なグレア、ハローが現れる。

21

1. 屈折型多焦点IOL

①屈折型の利点と欠点

**利点**

- ・中間距離が見やすい
- ◎PC作業・しやすい

**欠点**

- ・近距離が見にくい
- △長時間の読書
- ・グレア・ハローが強い
- △夜間の運転
- ・小瞳孔の人は適さない

HOYA MVII-C AMO ReZoom

22

## 2. 回折型多焦点IOL

### ①回折型の光学機構

**全面回折型**

20%  
40% 40%

23

## 2. 回折型多焦点IOL

### ①回折型の光学機構

**(アクリソフ®レストア®) アポダイズ回折型**

周辺に行くほど段差が低い

Apodization  
周辺部は溝が浅い

<中心部> 遠:近 = 1:1  
cf.  
<周辺部> 遠用↑

24

## 全面回折型 vs アポダイズ回折型

Conventional Blazed  
TECNIS®マルチフォーカル

Apodized blazed  
ReSTOR®

遠方焦点の付近にグレア、ハローが少ない

27

## 2. 回折型多焦点IOL

### ② 利点と欠点

Restore (Alcon) アポダイズ型

- ◆遠近ともよく見える
- ◆中間距離が見にくい
- ◆グレアが少ない
- ◎夜間の運転
- ◆暗いと近見みづらい
- ▶暗い明かりのレストラン

Technis Multifocal (AMO) 全面回折型

- ◆グレアは中等度
- ◆遠近とも見える

28

## 白内障手術 手術の究極の目標(理想)

小さな孔から白内障除去

27

## 白内障手術 手術の究極の目標(理想)

オートフォーカス眼内レンズ

弾性物質を中に充填

28

## 2つの手術顕微鏡観察系

モニター

ビデオカメラ

画像赤子 CCD CMOS

オートアイリスアダプターレンズ

接眼レンズ

肉眼

29

## サージカルガイダンス

接眼レンズ

ビデオカメラ (L)

映像投射装置 (R)

ガイド情報を含む前眼部検査画像をスーパーインポーズ

トラッキング映像(眼)の動きに追従させる

眼の動きに追従するガイド映像情報

30



31



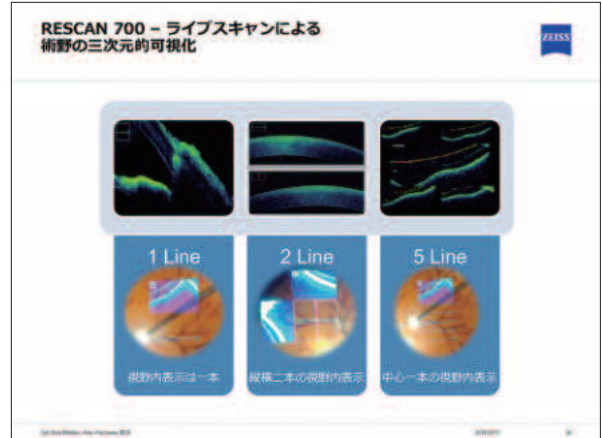
33



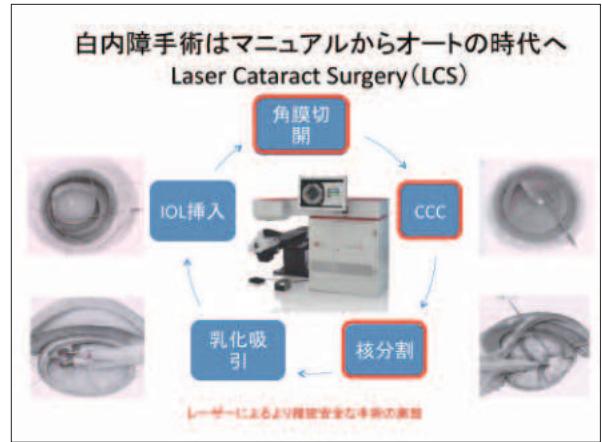
35



32



34



## 2. 「嗅覚障害の基礎と臨床」

東京大学大学院耳鼻咽喉科学教室 准教授

近藤 健 二

角田（晃） ありがとうございます。続きまして、耳鼻咽喉科の臨床、「嗅覚障害の基礎と臨床」ということで、東京大学大学院耳鼻咽喉科学教室の近藤健二准教授にお話をいただきます。

最初に簡単に近藤先生の紹介をします。1994年に東京大学医学部を卒業し、そのあと東京大学附属病院、亀田総合病院耳鼻咽喉科で研修を始めました。そして、大学院に入り、2001年に東京大学大学院を修了され医学博士となり、助手、2004年から米国カリフォルニア大学サンディエゴ校にて研究、2006年から医局長、2008年5月から講師になりました。2016年6月からは東京大学耳鼻咽喉科の准教授に就任されています。

先日、NHKのテレビでやっていた「スニッファー」というドラマで、阿部寛さんがにおいを嗅ぐ捜査官の役をやっていました。そのドラマの医学考証でずっと近藤先生の名前が出ていたことをご存じの人も居ると思います。耳鼻咽喉科というと、耳とかめまいとかばかりに目が行きますが、嗅覚は非常に重要です。呼吸で入ってくるのはにおいですので、その話も含めて今日は分かりやすい嗅覚の話をしていただけたと思います。準備はよろしいでしょうか。

近藤 皆さん、こんにちは。東京大学からまいりました近藤です。私からは嗅覚、においの話をします。においというのは多分耳鼻科の分野の中では一番小さな分野なので、あまりまとまった話を聞く機会がないと思いますが、実は結構において困っている人は居ると思いますし、身近な話題だと思います。今日の話は、学問も出てきますが、においに関するよもやま話みたいなものが多いので、5分お楽しみいただければと思います。

今、角田先生から紹介されましたが、年末に

NHKで「スニッファー」というドラマがありました。もしかしたら、中には見てくださった先生方も居るかもしれませんが、土曜日にやっていました。このドラマは、嗅覚が超人的に鋭い探偵、阿部さんが嗅覚を使って事件を解決していくドラマです。

あとで出てきますが、嗅覚というのは文学にはたくさん登場しますが、映像とか絵画にはほとんど登場しません。結局、においという概念を絵画で表現するのが非常に難しいからだと思います。ですから、NHKがどういうふうに取り扱うのか興味がありましたが、非常にうまく工夫をしていたと思います。

私が医学考証を担当した理由は、このドラマは耳鼻科の医師が準主役で登場するという、あまりない設定だと思いますが、それが井川遥さんです。井川さんの撮影のお手伝いということで行っていました。これが、耳鼻科の診察室です。スタジオに完全にセットを作りました。実は、この診察のユニットは美術さんの手作りです。NHKはお金があるなと思って見ていましたが、ちなみに診察器具は東大病院のレンタルです。

これが、一番最後にみんなで撮った写真で、私がここに居ます。ドラマの撮影は、常時これぐらいの人が働いています。私が撮影に立ち会って感じたことは、当然ドラマなので俳優さんや監督さん、美術さん、メイクさん、照明さんとかたくさんのスタッフの方が居ますが、ほとんど相互に話しません。相互に話しませんが、あうんの呼吸でどんどん撮影が進行していきます。

私たちの医療の分野ですと、「報告・連絡・相談」で何回も確認する課程がありますが、もちろん、患者にとって安全な医療を提供するため

なのでそれでいいのですが、そういうものの対極にあるクリエイティブな仕事のプロフェッショナルを垣間見たような思いがして、非常に貴重な体験でした。

嗅覚という感覚が、例えば視覚とか聴覚に比べて、どういう特性があるのかを自分なりに考えてみる場合があります。二つあると思います。一つは、記憶との結び付きが非常に強い。しかし、媒体に記録することはできません。もう一つは、いい悪いより、好き嫌いで判断されることが多い感覚です。

あるにおいが、それにまつわる記憶を誘発する現象を、「プルースト現象」と呼んでいます。これは、フランスのマルセル・プルーストの代表作で、「失われた時を求めて」という、読むのが嫌になる本当に長い小説がありますが、この小説の中で、主人公がマドレーヌを紅茶に浸してその香りをきっかけとして、幼年時代を思い出すという描写が元になっています。

多分、私たちもあるにおいを嗅いだときに、いろいろなことを思い出すことがあると思いますが、それは文学には度々登場します。例えば、「五月待つ花橘の香りを嗅げば昔の人の袖の香ぞする」（古今和歌集）。タチバナの花の香りを嗅ぐと恋人のことを思い出すという歌もあります。

芥川龍之介は、小さい頃に習字を習いに行くと、いたずらっ子によくいじめられたけど、それを先生に言いつけると、あとでまたいじめられるので、一生懸命悔しい気持ちをのみこんで習字の練習をする。そういうときの気持ちは、大人になると何となく忘れてしまって、思い出そうとしても思い出せないけれども、墨のにおいを嗅ぐと、自然に戻ってくると書いています。

そういうことも、私たちが日常生活で感じていることではないかと思います。先日、資生堂の香りをデザインしているチーフパフューマーの堀田（龍志）先生とお会いする機会がありました。調香師というのは千種類ぐらいのにおいを嗅ぎ分けることができるそうですが、においをどう記憶するかです。ジャスミンは割とよく使われる香料ですが、堀田先生は、「私にとってジャスミンのにおいは、子ども時代によく遊んだ田舎の夏の河原の雑草と日差しと石ころが一体化したむっとした甘さのある香りです」と述べられました。

既に自分の一部となっているものと結び付けたりとか、既成のものと組み合わせたり、色もよく使うそうで、「この香りは赤味が足りない」なんていう表現もするらしいです。なかなか言語化しにくい感覚である嗅覚を、いかに言語化するかということがよく表れているエピソードだと思います。

人に言ったことはないが、実はあれのにおいが好きだ。これは、多分、みんなにあることではないかと思います。私にもありますが、恥ずかしいので人にはあまり言いません。例えば、新しい畳のにおいとか、体育館シューズのゴムなんて、小さい頃によくくんくん嗅いだような記憶があります。

犬の肉球なんてよく分からないと思っていたら、このスライドを見てくれた某耳鼻科教授が、犬の肉球がいかにかぐわしいかということ語ってくれて、においフェチはすぐ近くに居ることが分かりました。くさやのにおいというものがありますが、くさやのにおいがいいにおいだと言う人は居ないと思いますが、くさやのにおいが好きだという人は居ると思います。ですから、いい悪いよりは、好き嫌いで語られる感覚だと思っています。

それに関連して、悪臭爆弾の話があります。人を殺傷せずに効果的に戦意を失わせるために、米軍の依頼を受けて、アメリカで一番有名な化学感覚研究所であるフィラデルフィアのモネル化学感覚センターが、悪臭爆弾のための選定に乗り出しました。

腐った魚、養豚場、人糞、わきが、髪の毛の焼けるにおい、腐乱臭、あらゆる悪臭を検討したということで、これを混ぜて詰め込んでさく裂させると、兵士が悶絶して戦闘不能になるはずだったのですが、大半の被験者にとって耐えられない悪臭でも、必ず一部の被験者の中ににおいを好む者が居たということで、普遍的な悪臭は存在しないという結論に達し、プロジェクトが中止になったという実話があります。ということからも、においの嗜好性は非常に奥が深いものだということがよく分かります。

さて、嗅覚障害は障害なのかということですが、ご存じの方も多いと思いますが、視覚障害も聴覚障害も身体障害者認定があって、それぞれ1級と2級ですが、嗅覚障害は身体障害者認

定はありません。こちらの感覚器センターには、嗅覚研究部はないと思います。嗅覚という感覚は、一般には非常に軽視されていて、正常人からすると、嗅覚がなくなると何が困るのかよく分かりません。

患者さんに話を聞くと、そういうふうに分の悩みが感じてもらえないのがさらに自分の悩みを深くしているということをよくおっしゃいます。嗅覚が低下すると、どういうことが困るのか。野生動物だと、当然死んでしまいますが、これは患者が実際に外来で話したことをまとめました。

例えば、食べ物がおいしくない、季節の花の香りを楽しめない、これは香りの賞味に関することです。それから、ガス漏れに気付かない、火事を起こしそうになったとか、食材とか料理が傷んでいるかどうか判断ができない。これは身体の安全に関することです。

こういう内容を考えると、私は健康で文化的な生活を送るために必要な感覚といつも思っていますが、ある種の職業、例えば調理師、調香師、アロマセラピストにとっては、嗅覚がなくなると職業が続けられないので、非常に重大な問題になります。実際、私の外来でも、仕事を辞めてしまった料理人が何人か居ますし、資生堂の堀田先生は鼻には本当に気を使っていて、大体1年の半分ぐらいの寒い時期はずっとマスクをしていると言っていました。

嗅覚障害を取り扱った一般書はほとんどありませんが、1冊だけいい本がありますので紹介します。これは、ニューヨークでもともとシェフを目指していたモリーさんが交通事故で嗅覚を失い、シェフを断念してライターになり、自伝を書いたものです。これはハーバードで彼女を診察した私の友人に、「いい本だから読め」と言われて、買って読んでみました。こちらは英語版ですが、日本語版も出ていて、「アノスミアー私が嗅覚を失ってからとり戻すまでの物語」(モリー・バーンバウム著・勁草書房刊)という本です。私たちが嗅覚の外来で患者から聞く話が満載ですので、もしご興味がありましたらご一読いただければと思います。

ここからは、このように話を進めます。まず、目や耳に比べると、「嗅覚器って何？よく分からない」と思っている人も多いと思いますので、

解剖のことを少し説明して、そのあと、嗅覚障害の診断検査と統計のことを話します。そして治療についての話と、東大でやっている研究のことも少し紹介します。最後に、そういう患者とどういうふうに向き合うかという話をします。

まず解剖です。これが人の鼻を縦切りにしたものです。一番上の狭い空間を嗅裂と呼んでいて、ここにおいの神経があります。この少し上には骨があり、この骨には穴がたくさん開いていて、篩板(しばん)と言います。そこを通過してにおいの神経が連絡しています。すぐ上側に嗅球という脳の一部があり、そこが嗅覚の中継核になっています。

こちらは、患者の遺体の篩板の部分に粘膜の裏から見た図です。このように白いものがにおいの神経で、こういうものが網の目のように走っている様子が分かります。

これはにおいの粘膜の一番表層の部分で、嗅神経上皮というのですが、その模式図です。嗅神経上皮は空気の通り道です。気道の一部であると同時に、神経組織であるという全身にないユニークな組織で、簡単に言うと、脳が体の表面に出ている部分と言ってもいいと思います。一番下の部分に絶えず分裂している細胞があり、そこから幼弱な神経が出て成熟した神経に分化して、最後は脱落していくという新陳代謝があります。

哺乳類の体の中で神経が絶えず作られている所は、脳の中の海馬とか幾つかありますが、嗅神経上皮ほどたくさん新陳代謝をしている場所はほかにはありません。非常にユニークな場所です。なぜこのような再生能が備わっているかということは、よく分かりませんが、野生動物の場合は、においの神経が駄目になると死んでしまうぐらいの大きな影響があります。しかし一方鼻というのは、例えばウイルスとか化学物質とか、絶えずいろいろ汚い物が入ってきてダメージを受け続けます。ですから、その二つを両立するために、こういった再生能が哺乳類に至るまでずっと保持されているということではないかと考えられています。

これは、ネズミの鼻の断面です。においの神経は、オルファクトリー・マーカー・プロテインという、においの神経だけに発現しているタンパクを大量に持っています。これに対する染

色をすると、においの神経だけに色を付けることができます。この茶色いのが全部においの神経で、こういう所はにおいの神経から脳につながっている神経線維です。

そういう目でこちらの大きな図を見ると、このマウスの鼻はほとんど全部においの神経があって、においの神経がないところはほんの一部だということが分かります。ですから、いわゆる呼吸上皮というのがこの部分で、そのほかは嗅上皮ということになります。

そういう所の表面を拡大して電子顕微鏡で見ると、いわゆる通常の鼻粘膜の部分はこのように線毛が生えていて、これが粘液を押し流して鼻の表面をきれいにしています。においの神経がある所の表面は全然違う様子をしていて、このように嗅小胞という塊があって、そこから放射状に嗅線毛が出ています。この嗅小胞はにおいの神経の神経突起の末端が体の表面に出ている場所で、この嗅線毛の表面におい受容体があって、においを感知しているという構造になっています。

これはヒトの鼻の断面図です。なかなかこういう標本を作ることも今は難しくなっていますが、真ん中が鼻中隔です。よく染色して拡大すると、わずかな所においの神経があります。ネズミの図と比べて非常に数も少ないですし、ばらばらと不規則になっていることが分かります。この辺りが、恐らく目で生きている動物と、鼻で生きている動物の違いということが言えると思います。

そのようににおいの神経で受容された情報が脳の中に入って、まず嗅球という、においの神経の中継核で情報処理されます。この嗅球における嗅覚情報処理は、2004年にノーベル医学生理学賞を受けて一躍有名になりました。人間の鼻にはにおい受容体というのが大体400種類ありますが、実は一つ一つの神経は、その400種類の中のただ1種類のおい受容体しか発現していません。

例えば、赤のおい受容体を発現している神経とか、青のおい受容体を発現している神経とか、緑のおい受容体を発現している神経がばらばらと存在していますが、これが嗅球にやってくると、二つの嗅球に同じにおい受容体が発現している神経が収束することが分かっています。

ます。

ですから、鼻にあるにおい物質が入ってきたとき、そのにおい物質は、赤とか青とか緑のおい受容体をいろいろなレベルで刺激し、あたかもこの嗅球の部分にたくさん豆電球が並んでいて、いろんな割合でちかちか点滅しているような電気活動で表されます。それを「におい地図」と呼んでいます。こういったことが、最近の研究で解明されています。

さらにそこから上に行くと、中枢の嗅覚伝導部ということで、ここに嗅球があり、そこから外側嗅索、前嗅核、梨状皮質、嗅内野皮質といったいわゆる二次中枢におい情報が伝わり、さらに扁桃体とか海馬といった記憶・情動の座に情報が流れていく仕組みになっています。

例えば、視覚情報とか聴覚情報のように割と高級な情報は、まず視床という所から大脳新皮質のいわゆる感覚野という所で1回処理されてから、記憶・情動の座である大脳辺縁系と呼ばれる扁桃体や海馬に投射することが分かっていますが、一方においは、嗅球からダイレクトに海馬につながります。こういうところが、においが記憶や情動と関係がある理由なのではないかと想定されています。

では、嗅覚の障害の話に移ります。嗅覚を障害する原因疾患はたくさんありますが、炎症性の鼻副鼻腔疾患、慢性副鼻腔炎とかアレルギー性鼻炎、それから、いわゆる風邪ウィルスでにおいの神経が障害される感冒後嗅覚障害、頭を打ったときににおいの神経が引き伸ばされて起こる頭部外傷嗅覚障害、この三つが世界中どの統計を見てもトップ3です。

これは、東大病院で嗅覚の検査をした人865人、女性が赤色で男性が紫色ですが、50代、60代に受診のピークがあります。決してそのあと治るわけではないと思いますが、この辺りに受診のピークがあります。そして、男性も女性もパターンとしては同じですが、どの年代も必ず女性のほうが多い。この辺りは世界中で共通の現象です。

実は、この病気は男女で原因疾患がかなり違います。例えば、男性の50代、60代では慢性副鼻腔炎による嗅覚障害が半分以上です。女性の場合は、ウィルス感染後の嗅覚障害が最多となります。耳鼻科の病気の中には、例えば喉頭がんとか、性差が非常に強い病気がほかにもあり

ますが、嗅覚障害もかなり性差が強い病気ではないかと思えます。ただ、この原因はまだよく分かっていません。女性ホルモンが関係しているという説もあります。

では、嗅覚障害をどのように診断、検査するかということですが、目とか耳と比べると、まだ原始的なレベルにとどまっていて、まだまだ限界があります。まず問診をします。例えば、頭を打ったとか、風邪を引いたあとだとかの誘因がなかったかどうかを聞いて、嗅覚に影響するような薬を使っていないかと聞きます。

鼻の中を内視鏡で診て、CT 写真とか MRI 写真で副鼻腔とか、脳の病変がないかを確認します。最後に嗅覚検査を行うという流れです。例えば、こちらは慢性副鼻腔炎の患者で嗅覚障害がある人ですが、ちょうどこの部分ににおいの神経があります。その辺りが鼻茸で埋まっています。従ってそこに空気が届かないので、嗅覚が落ちることが想像できると思えます。

こちらは、頭を打ったあとの嗅覚障害の人で、この脳底部に脳挫傷があって、少し白くなっているのが分かります。これは、先天性の嗅覚障害と思われる人で、こちらは正常人で、こちらが患者です。こういう断面でここの嗅球の輪切りが二つ写っていますが、こちらには存在していません。こういう人を診ると、先天的な嗅覚の問題と判定がつきます。

嗅覚検査は、日本国内で保険診療で行われているものは二つあります。一つは基準嗅力検査です。これは「A・B・C・D・E」の五つのにおいを、いろいろな濃さで患者に嗅いでもらい、まず、においがあるかどうか分かるかという点と、においの種類が分かるかという点を判定するものです。あくまで自覚的な検査ですので、うそをついている人の結果を正しく示すことはできません。残念ながら、聴覚とか視覚のように他覚的な検査はまだありませんので、世界中でこういう検査方法でやっていますが、まだまだ限界があります。

もう一つは、静脈性嗅覚検査、俗にアリナミンテストと呼ばれているものです。これは、いわゆる武田（薬品工業）のアリナミンです。ビタミン B を静脈から注射すると、正常人では注射してから大体 6 秒から 7 秒で、アリナミンのにんにくのようなにおいを感じて、1 分から 2

分持続します。こういうものを確認する検査ですが、アリナミン検査はそのときにその人がにおっているかどうかということとは必ずしも関連しません。例えば、全然におっていない人でも、アリナミンテストでにおいが分かる人が居ます。そういう人にはにおいの神経はあるが、単に空気が流れていないだけだという判定をします。

ですから、慢性副鼻腔炎でにおいが落ちている人で、アリナミン検査でにおいが分かる人は、治療したり薬を使ったり手術をすると、嗅覚が回復する可能性があります。治る見込みについて情報を与える検査です。

それから、最近のトピックスです。神経変性疾患と嗅覚障害ということで、今、神経内科の先生方もたくさん研究をしていると思えますが、嗅覚が落ちると言われる病気はたくさんありますが、特にアルツハイマー病とパーキンソン病が数が多いので、この話題を示します。

アルツハイマー病は、世の中で最も多い神経変性疾患です。病理としては、 $\beta$ アミロイドの沈着である老人斑と、タウタンパクの凝集である神経原線維変化があります。こういった病変が、病初期の段階で嗅内野皮質とか嗅球とか前嗅覚といった嗅覚の伝導路に出てくることが分かっています。

これは、認知機能に障害のない高齢者 600 人ぐらいに、においの検査を行って 5 年間追跡するという結構大変な研究ですが、成績が平均以下の人は平均以上人に比べて、MCI（軽度の認知障害）に移行する危険率が 50% 増していたという研究です。さらに、既に MCI と診断されている人を嗅覚のスコアで分け 4 年間追跡すると、嗅覚障害があるが自覚がなかった人は、アルツハイマー病に進行する割合が有意に高かったという研究です。

このタイプの研究はたくさんあります。ですから、患者さんも心配して、外来でよく、「私は認知症になる前兆でしょうか」と言われますが、もちろん大半の嗅覚が落ちている人は、認知症にはなりません。嗅覚検査は、特異性が非常に低いので、その辺りが問題です。ですから、あくまでもほかの検査と組み合わせて使う補助検査と言えます。

パーキンソン病は、2 番目に多い神経変性疾患です。いわゆる四大徴候と呼ばれる運動症状

が有名ですが、それ以外にいろいろな非運動症状を示すことが知られています。その中でも嗅覚障害は頻度が高くて有名です。こちらも病理としては、黒質のドーパミン作動性神経の変性が有名で、レビー小体も出てきますが、やはりパーキンソン病も初期の段階で嗅球や前嗅核にレビー小体が出てきます。嗅球は、全身でレビー小体病理の一番初めに出てくる部位であることが分かっています。

パーキンソン病の場合は、ある程度治療薬がありますが、治療薬はなるべく早く使うと効果があることも分かっています。運動障害が出現する時期には、神経の変性が高度に進行しているため、薬が効きにくいので、なるべく早く診断するために、非運動症状をうまく使う必要があります。嗅覚障害がそれに使えないかという研究がいろいろ行われています。

これは、ホノルルスタディーと呼ばれています。ハワイの日系人のうちで、パーキンソン病を血縁に持つ2千人の健常者に嗅覚検査を行って、パーキンソン病の発症を前向きに追跡したという、これもまた大変な研究です。嗅覚が悪い人は、発症する割合が5倍高かったという結果でしたので、リスクが高い人で嗅覚が落ちている人には、より細かく定期観察をすることが論理的に成り立つかもしれません。

次は、治療の話です。治療もまだまだ限界があります。まず、慢性副鼻腔炎とか鼻炎で鼻の粘膜が腫れていてにおいがしない人は、こういったもの自体を治療することが治療なので、例えば抗生物質を使ったり、アレルギーの薬を使ったり、ステロイド薬を使ったり、手術を行うこともあります。

一方、神経自体がやられている、嗅粘膜性障害とか中枢性障害は、残念ながら今のところきちんとしてエビデンスがある薬物治療は存在しません。ただ、漢方の薬が使われていたり、最近、嗅覚トレーニングというものが割とはやっています。先ほど眼内レンズの話が出ていましたが、嗅覚を補う補装具はありません。眼鏡とかコンタクトレンズとか補聴器に相当するものはありません。「ドラえもん」には出てきますが、現実にはありません。こういった研究も今後は必要だと思っています。

鼻の手術はポリープを切除して、なるべく嗅

裂に空気が入るようにしますが、上鼻道という構造物があり、ここをきれいに開放することが嗅覚に重要だと言われています。これは鼻の中を内視鏡で見た図です。鼻の中は、穴が開いているだけでなく、ひだがたくさんあります。下鼻甲介、中鼻甲介、上鼻甲介と三つあり、ここに鼻中隔という左右の鼻の間の仕切りがあります。

嗅覚障害が起こる人は、こういう所にポリープができます。そのポリープを取るわけですが、このすぐ裏の中鼻甲介と上鼻甲介の間に細い通路があり、そこを上鼻道と呼んでいます。そこをできるだけ丁寧に手術中に開けることが、嗅覚にとって重要と言われています。

漢方薬でよく使われているのは、当帰芍薬散、人參養榮湯、加味帰脾湯です。こういうものは基礎研究で、神経栄養因子の産生を増加させるとか、神経の活性を増加させると言われていて、だんだん使われるようになってきます。今、全国で多施設共同の臨床研究が進んでいます。

においの神経が障害されたあと治るのにどれぐらいかかるかという話ですが、これはウイルス感染後の嗅覚障害の人の追跡調査です。6ヵ月未満、6ヵ月から1年。実は、この辺りはあまり変わりません。1年を過ぎる辺りから変わってきます。においの神経の障害からの再生は、思っているよりかなり時間がかかるもので、6ヵ月ぐらいでにおいの状態があまり変わらなくても、諦めないで治療を受けるのがいいと思います。

ここから研究の話をつづけてみます。一つは、「上鼻道の開放は嗅裂気流を増加させる」という研究です。嗅覚にとって、においの神経に空気が到達することが重要であるのは当然のことですが、気流は見えないので、どのように手術をしたらどのように嗅裂に気流が入って、どれぐらい増加するのかということは、考えても分かりません。

実は、それをコンピューターでシミュレーションすることが、最近の技術でできるようになってきています。昔から、この上鼻道を開放すると、術後、嗅覚は改善することは、ベテランの内視鏡の先生方が伝承でよく言っていたのですが、それを科学的に検証できないかという研究です。

まず、このCT写真を基に、鼻の中の空間だ

けを抽出して鼻の空間の立体モデルを作ります。このときに、実際の手術のやり方に従って、骨の板を外していく仮想手術をします。そのときに、通常の副鼻腔手術をただけのものと、副鼻腔手術をして上鼻道を大きく開けたものを作ります。

これが手術をしていない人の鼻です。今から鼻の中に入ります。これが鼻の中の空間です。ここに下鼻甲介があって、中鼻甲介があります。この人は手術をしていないので、こういう骨の板がたくさんあって非常に狭く、通常の鼻と同じ形です。

これが手術をするとどうなるかということですが、また鼻の中に入ります。下鼻甲介、中鼻甲介はさっきと同じですが、もう少し進んでいくと、手術をしてこの辺りの骨壁が全部取り去られているので、がらんどろになっていきます。ここが上顎洞です。ここに上鼻甲介がありますが、上鼻道はここに少しだけ開いている空間で、正常ではこれぐらいの空間になります。

これが上鼻道を開放するとどうなるか、やはり鼻の中に入っていくと、この辺りは同じですが、上鼻甲介と中鼻甲介の間に大きな空間がある構造になります。ここまで仮想内視鏡でちゃんとモデルになっているかどうかを調べたあとで、この立体を大体200万個の四面体に分割します。その一つ一つの四面体に入ってくる気流と、出ていく気流の微分方程式を次々と無限に解いていくようなプログラムです。温度とか、鼻から吸い込むときの気流の速さとか量とかのいろいろなパラメータを入れて、ボタンを押すとコンピューターが計算します。

計算するとこういうものが出てきます。これは気流の流れを示した線ですが、手術をしてない人、手術をした人、手術をして上鼻道を開放した人ということで、その嗅裂というにおいの部分を拡大すると、これが一番気流線が多いことが分かると思います。

これはそれを断面にしたもので、よく見ると、ここが嗅裂で一番強く色が付いていることが分かると思います。嗅裂を通った空気が上鼻道を通って、篩骨洞に抜けて鼻の奥に入っていく新しいルートができていくことが分かります。気流は入ってくる側だけでなく、必ず出る側が必要なので、後ろ側の抵抗を落とすことが重要で

すが、上鼻道を開放することで後ろ側の気流抵抗が落ちて、気流を通過する空気が増えることが、この研究で分かります。

こういった研究は嗅覚の生理の研究でもありますが、最終的には、鼻の手術の標準化とか、オーダーメイド手術に寄与できるのではないかと思います。つまり、患者のCT写真を基にして、前日に1回仮想的に手術をして、どういふふう手術をしたら一番気流の流れが最適化されるかをちゃんと把握したうえで、例えば将来的にはロボットになるかもしれませんが、最適な手術をするという将来の治療につながっていく可能性があると思っています。

もう一つはもっと基礎的な話です。嗅覚入力依存的な嗅上皮障害の再生です。こういう研究をやっている背景として、嗅覚トレーニングというものが、最近ドイツから日本に上陸しました。嗅覚脱失患者を2群に分けて、片側は4種類の香りを1日に2回ずつ12週にわたって嗅いでもらい、もう1グループは何もしないで前と後に嗅覚のテストをしたところ、練習した群のほうがにおいの改善がありました。こういったものが、実際に検証できないかということです。

ネズミの体にメチマゾールというにおいの神経を障害する薬を注射すると、このようににおいの神経が完全になくなって、だんだん再生していきます。鼻に栓をしてにおい情報を遮断すると、遮断した側は再生が悪いです。非常にはっきりした現象です。面白いことに、障害を加えてから直後から1週間鼻栓をして、そのあと鼻を開放すると差が出ません。ところが、直後の1週間はそのまま開放して、その次の1週間鼻栓をすると差が出ます。

では、この1週間から2週間には何が起きるのか。ちょうどこのときに新しくできてきたにおいの神経が嗅球に接続する時期です。つまり、神経というのは、接続するときに刺激を受けないと成熟できなくて死んでしまうという性質がありますが、ちょうどそれを表していることになると思います。

実際に鼻栓をして飼育したあとで、鼻栓を取り、両鼻においを嗅がせる、つまり、この時点では、鼻栓をしていた側の鼻にもにおい物質はちゃんと入っています。その鼻オープンの際は、嗅球の応答が悪いことが分かります。です



から、嗅神経が障害された患者は、再生期ににおいを嗅いだほうが良いということになります。どういったにおいを使えばいいのかということについては、まだ研究が少ないので、今後の課題です。

最後に、嗅覚障害の患者へのアドバイスを紹介します。全ての患者が治るわけではないので、日常生活の不具合を改善するにはどのようなアドバイスをすればいいのかという研究が幾つかあります。

煙探知機とか、ガス漏れ探知機を設置する。食物の鮮度を確認するために日付を記入する。体臭とか口臭に対する注意を払う。香水は適切な量を使用する。食事を楽しめるようにスパイスを使う。危険なガスを発生する可能性のある洗剤や化学薬品を使用しないなどです。

先ほどの「アノスミア」の本に、「サルサを本当によく食べた。辛い唐辛子が容赦なく喉の奥を蹴り付けてくるのがささやかな生命の印だった」というフレーズが出てきます。つまり、モリーさんは嗅覚が落ちているので、三叉神経を使って食事を楽しもうとしています。「食べるときは目の前の食べ物の食感とか温度とか色彩に集中した」、こういうことをうまく組み合わせ、なるべく食事が楽しいものになるように工夫するのがいいのではないかと思います。

最後に、モリーさんは幸い4年ぐらいたって、少しずつにおいの感覚が戻ってきました。その戻ってきたときの感覚を、「においがひたひたと戻ってくるにつれ、着いたときには嗅覚環境が白紙だったニューヨークという町に、今まで見えなかった意味の層が現れた」と書いています。

この話を私が読んだときに、すぐ思い出した患者さんとの会話がありました。それは私が担当した嗅覚障害の、空間認識が専門の大学の先生で、「視覚とか聴覚が障害されると空間認識に歪みが生じることは自明のことですが、嗅覚が障害されても空間認識に歪みが生じることに、嗅覚を失って初めて気が付きました」と言われました。

私たちは、視覚とか聴覚ほどではないにせよ、嗅覚を使って外界のいろいろな情報を無意識のうちに手に入れていきます。それは、失って見ないとなかなか分からないことです。そういう細かいことにも注意を払って、患者の診察を行っ

ていくことがより良いケアにつながると思って診療しています。以上です。とりとめない話でしたが、ご清聴ありがとうございました。

**角田（晃）** 近藤先生、ありがとうございました。皆さんの中でご質問があれば、お一方。安富先生。

**安富** 神経内科の安富です。いろいろと興味深いお話をありがとうございました。われわれ神経内科医も変性疾患の病理に注目していますが、今日お聞きしたいのは、味覚と嗅覚の障害はどのようなかということです。においが悪い人は、変性疾患が見つかってきていますが、訴える人は少なく、どちらかというとも味覚障害と一緒にある人のほうが、そういうことを訴えるような印象を、個人的には持っています。これは、においというより、味との絡みのような印象を受けますが、その辺を教えていただければと思います。

**近藤** ありがとうございます。嗅覚より味覚のほうが頑強な感覚だと思います。患者も少ないですし、年齢変化も少ないです。実際、嗅覚が悪い人は、徐々に落ちていく人はあまり言いませんが、急に嗅覚が落ちると、「味がしません」ということを言います。そういう人に味覚検査をすると、甘いとか辛いとか、大体分かります。ですから、それは私たちの分野だと風味障害と呼ばれていますが、嗅覚が落ちたところで味の感覚が非常に下がったような感覚を感じているということになると思います。

実際には、味覚の伝導路と嗅覚の伝導路は、末端では全く交差しないので、恐らく、かなり上位の中枢に進んでからインタラクションがあるということは考えられています。おっしゃるように、嗅覚ほどは味覚が落ちている人は居ないという感覚を持っています。

**安富** ありがとうございます。

**角田（晃）** 加我先生。

**加我** 近藤先生、ありがとうございました。特に、最初の序論は大変面白かったです。私は、交通事故で頭を打って嗅覚が全くなくなった人に何人か会ってきました。特に若い女性は結婚して子供を育てているとき、においが分からないと大変です。何とか人工嗅覚ができないものかと思って、生理の森先生にも話したら、「可能性がないわけではない」と言っていました。今

のところ何も進んでいないようですが、嗅上皮を電気刺激すると、何かにおいに類似した感覚が得られるでしょうか。味覚のほうは電池をなめるような味がして、味覚テストに使われていますが。

**近藤** ありがとうございます。人工内耳のように電氣的に嗅神経を刺激するという研究は、それなりにあります。まだまだ臨床応用できるほどのレベルではありませんが、そういう研究はなされています。やはり、嗅覚が視覚とか聴覚と違ってのは、物理感覚ではなく化学感覚なので、化学物質の数だけセンサーが要ります。これも、センサーが小型化されて凝集することができれば、そのうち解決できる問題かもしれません。

あとは、あの部分を刺激するということが、てんかんとか、脳内に異常な電気活動を惹起(じゃっき)しないかというのが、少し心配な面です。その辺りが研究の課題になると思いますが、研究としては少しずつ進んでいると思いま

す。

**加我** 例えば、人工内耳も電極が12本だったり22本とか、そんな限られた数です。そういうことで聴覚を再獲得できるようになっていますので、何かできるんじゃないかという気がします。

**近藤** そうですね。やっぱり化学感覚なので、センサーの開発が一番重要だと思います。この辺りの工学技術の進歩は医学より早いので、そのうちにできる可能性はあると思っています。

**加我** もう一つ言うと、例えば人工内耳もセンサーを刺激しているのではなく、神経を刺激しています。電気味覚テストも、味蕾を刺激しているのではなく神経を刺激しています。同じように嗅覚も可能性がないかなと思うところです。

**角田 (晃)** ありがとうございます。おっしゃるとおりです。私も人工臓器部門ですから、今度研究します。どうぞよろしくお願いします。どうもありがとうございました。皆さん、もう一度拍手をお願いします。

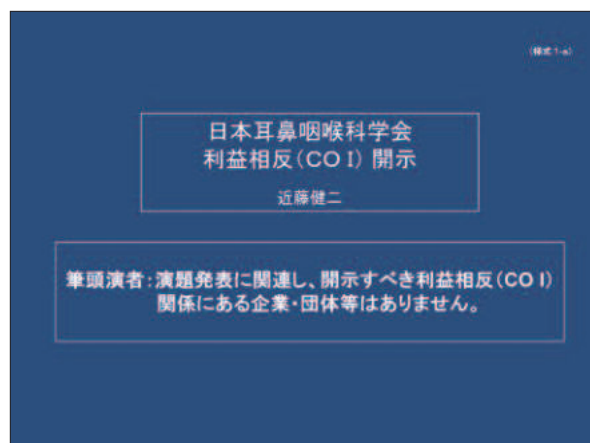
1



3



2



4



## 嗅覚の特性

記憶との結びつきが強固、  
しかし媒体に記録できない

よい、悪いより 好き、嫌い

## プルースト現象

ある匂いがそれにつわる記憶を誘発する現象

- ・フランスの文豪マルセル・プルーストの代表作  
「失われた時を求めて」の文中において、主人公がマドレーヌを紅茶に浸し、その香りをきっかけとして幼年時代を思い出す、という描写がもたれている。






五月待つ花橘の香をかげば  
昔の人の袖の香ぞする  
(古今和歌集・詠み人知らず)

唯一ほひだからと云つても、決して高麗にしたものではない。少くとも私にとっては、大抵な事が妙に嗅覚と関係を持つ。早い話が子供の時の心もちだ。...

(芥川龍之介 世之介の話(筑摩書房))



人に言ったことはないが、  
実はアレのにおいが好きだ。



- ・ブルに入ったあとの自分の手のおい
- ・犬の肉球
- ・新しい畳のおい
- ・体育館シューズのゴム
- ・夕刊
- ・野球のグローブ
- ・タクシーの排気ガス
- ・夏の夜の川原のおい
- ・雨の降り始めのアスファルト
- ・舗装道路のおい
- ・ストーブ
- ・ナフタリン

## 嗅覚障害は障害か？

視覚障害: 身体障害者認定あり 最高1級  
聴覚障害: 身体障害者認定あり 最高2級  
嗅覚障害: 身体障害者認定なし(自賠責では等級あり(13級))

感覚器センターには嗅覚研究部がない？

## 調香師はにおいをどう記憶するか？

資生堂チーフパフューマー 堀田龍志様からうかがいました

「私にとってジャスミンのにおいは、子供時代によく遊んだ田舎の夏の河原の雑草と陽射しと石ころが一体化したムツとした甘さのある香りです」

- ・すでに自分の一部となっているものと結びつける
- ・既成のものを組み合わせる
- ・色もよくつかう「この香りは赤みが足りない」など..

## 悪臭爆弾のはなし

- ・ヒトを殺傷せず効果的に戦意を失わせるため、米軍の依頼をうけてフィラデルフィアのモネル化学感覚センター(全米でもっとも有名な嗅覚味覚研究所)が悪臭爆弾(Stink Bomb)のための臭いの選定に乗り出した。
- ・腐った魚、養豚場、人糞、ワキガ、髪の毛の焼ける臭い、腐乱臭などあらゆる悪臭を検討した。
- ・「この悪臭爆弾が炸裂すると周囲に悪臭が広がり兵士が悶絶して戦闘不能になる」はずだったが...
- ・大半の被検者にとって耐えられない悪臭でも、必ず一部の被検者のなかに臭いを好むものがいたため、普遍的な悪臭というものは存在しないという結論に達し、プロジェクトが中止となった。

Dilks et al. Chem Senses 24: 599 (1999)

## 嗅覚が低下すると・・・

- 動物では: 致命的(動物によっては視覚、聴覚より重要)
- エサをさがせなくなる
  - 敵を発見できなくなる
  - 生殖パートナーを発見できなくなる
- ヒトでは(患者さんの困っている事):
- 食べ物がおいしくない
  - 季節の花の匂いを楽しめない
  - ガス漏れに気付かない
  - 火事をおこしそうになった
  - 食材、料理が傷んでいるかどうか判断できない
  - 香水をつけすぎてしまうので周りの人にいやな顔をされる
  - 味付けが濃くなったといわれる
  - 職業を続けられなくなった(調理師、調香師、アロマセラピスト)

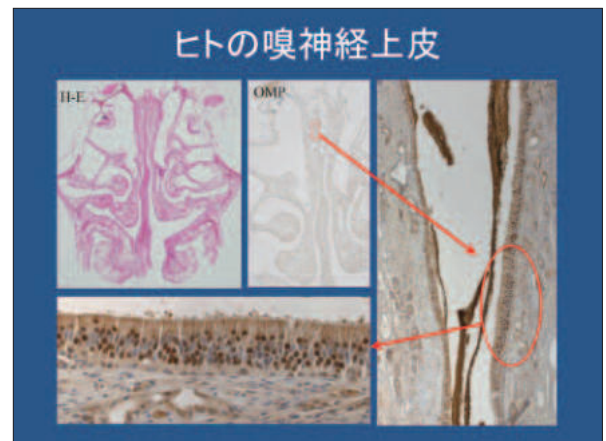
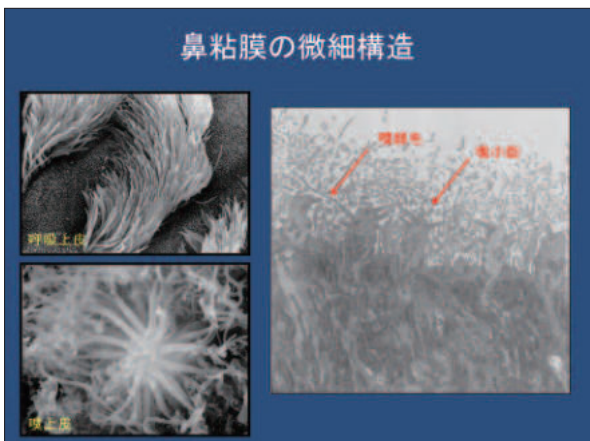
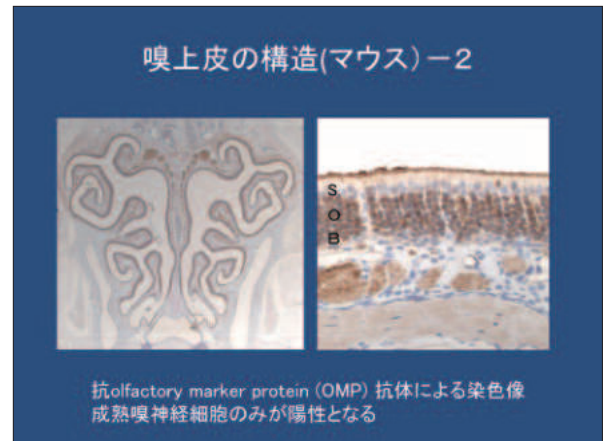
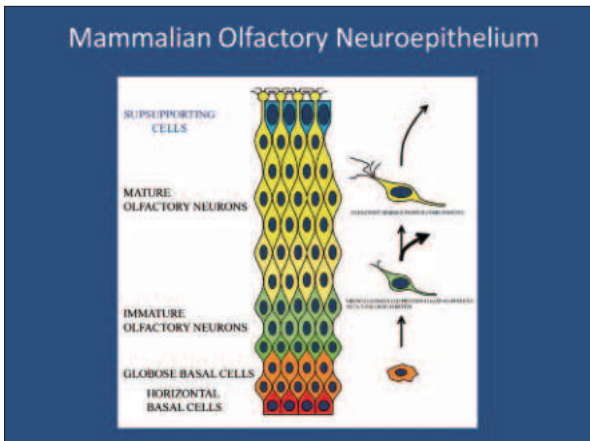
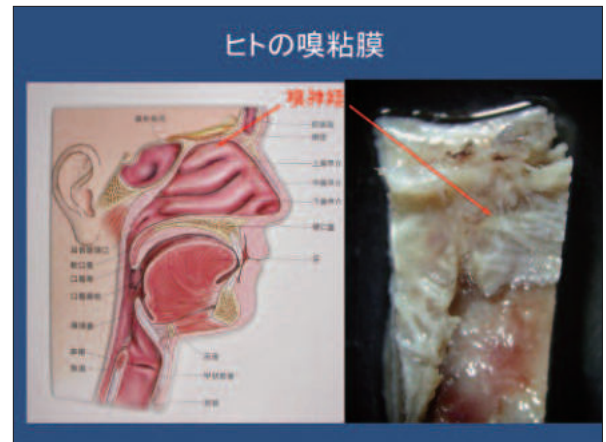
生存に関わる感覚  
QOLを高め健康で文化的な生活を送るために必要な感覚

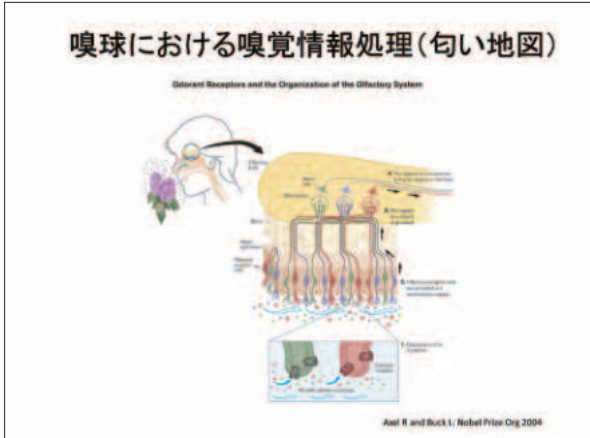


### 本日のテーマ

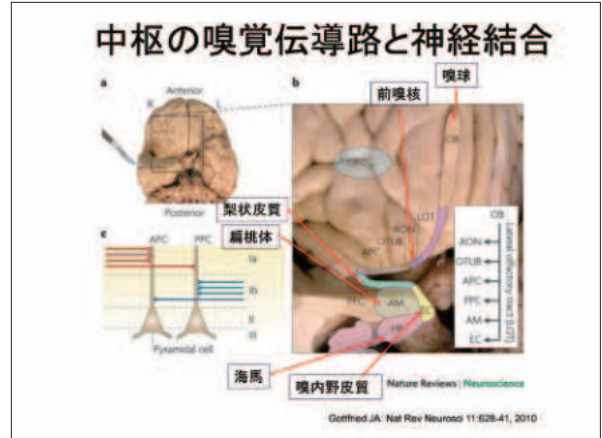
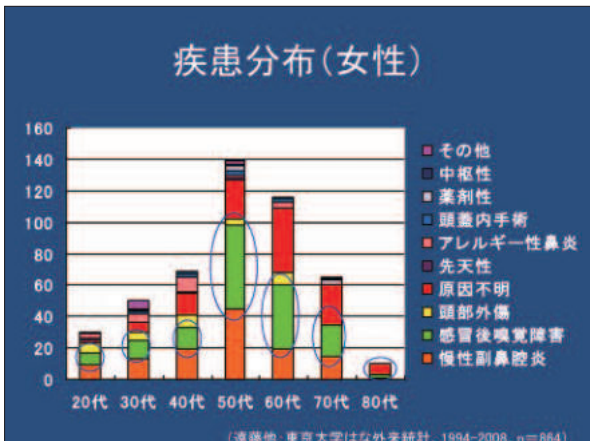
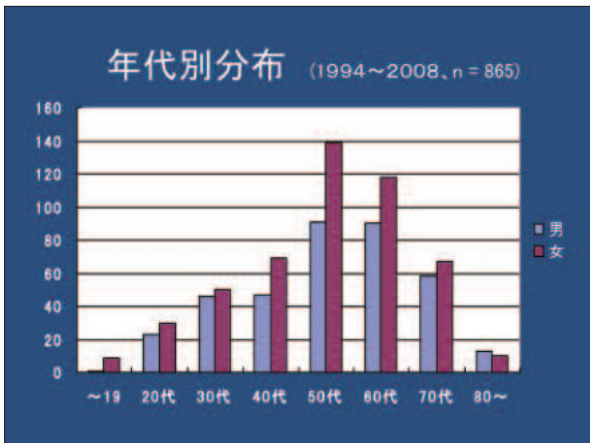
1. 末梢嗅覚器と嗅覚伝導路
2. 嗅覚障害の診断・検査と臨床統計
3. 嗅覚障害の治療
4. 神経性嗅覚障害の基礎研究ご紹介
5. 嗅覚障害患者へのアドバイス

### 1. 末梢嗅覚器と嗅覚伝導路



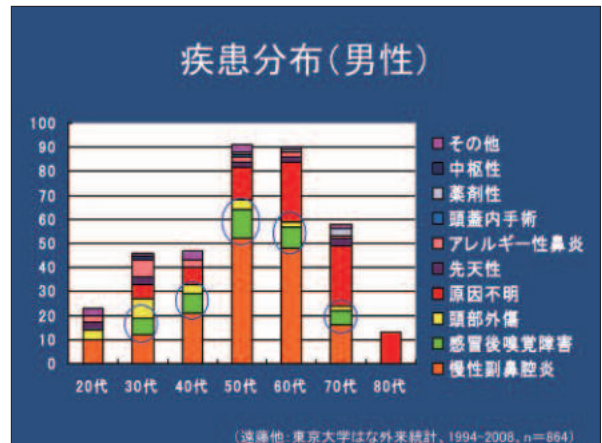


## 2. 嗅覚障害の診断・検査と臨床統計



### 嗅覚障害の原因疾患

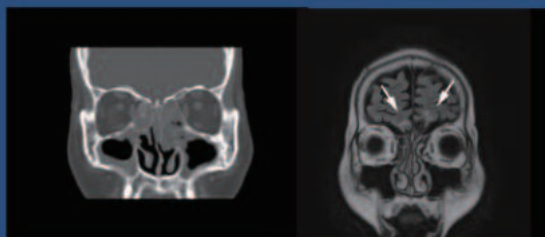
- 炎症性鼻副鼻腔疾患 (慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎)
- 感冒後嗅覚障害
- 頭部外傷
- 先天性 (Kallmann症候群)
- 薬剤性 (抗腫瘍薬、抗甲状腺薬、ガス)
- 中枢疾患 (脳腫瘍、神経変性疾患)
- 頭蓋内手術
- 原因不明 (含む加齢変化?)



### 嗅覚障害の診断に必要な検査

- 問診
  - 頭部外傷や先行感冒などの誘因の有無
  - 使用薬剤、とくに5-FUなどの内服抗腫瘍剤
- 視診、内視鏡検査
  - 鼻粘膜の状態、特に嗅裂病変の有無
- 画像検査 (CT, MRI)
  - 篩骨洞病変、嗅裂病変の有無
  - 前頭蓋底の確認
- 嗅覚心理検査
  - 基準嗅覚検査 (T&Tオルフクトメーター)
  - 静脈性嗅覚検査 (アリナミンテスト)

画像診断



基準嗅力検査

- A: β-フェニルエチルアルコール  
花の匂い、はらの花びらのような匂い
- B: メチルシクロペンタノロン  
甘いこげ臭、菓子プリンのような匂い
- C: イソ吉草酸  
汗くさい匂い、むれたくつ下の匂い
- D: γ-ウンデカラクトン  
熟した果実臭、桃の缶詰のようなにおい
- E: スカトール  
かび臭い匂い、糞臭

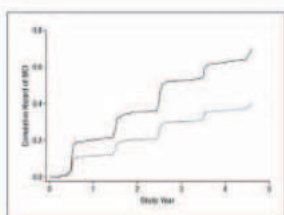
の5種類の嗅素をさまざまな濃度で被験者に嗅いでもらい、においの存在が分かるか(検知)、においの種類が分かるか(認知)を判定する



神経変性疾患と嗅覚障害

- ・アルツハイマー病
- ・パーキンソン病
- ・レビー小体型認知症
- ・多系統萎縮症
- ・大脳皮質基底核変性症
- ・進行性核上性麻痺

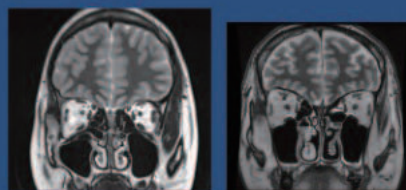
嗅覚障害の有無はMCIの発症と相関する



認知機能障害のない高齢者589人における同定試験を行い5年間の追跡を行うと、成績が平均以下の被験者は平均以上の被験者に比べて軽度の認知障害(Mild cognitive impairment, MCI)に移行する危険率が50%増加していた

Arch Gen Psychiatry. 2007;64:802-808

先天性



アリナミンテスト

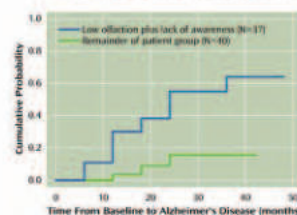
- ・プロスルチアミン10mg(2cc)を肘静脈から20秒かけて静注し、特有のにおい(アリナミン臭)の有無とその持続時間を測定する
- ・静注されたアリナミンは体循環から肺循環に入り、呼吸に乗って気管を上行し、後鼻孔から嗅裂に到達しにおいの感覚を起こす(retronasal olfaction)
- ・正常人では静注開始後6~7秒でアリナミン臭を自覚し、持続時間は1から2分である。
- ・神経性嗅覚障害患者では開始時間の遅延と持続時間の短縮を認める
- ・呼吸性嗅覚障害ではほぼ正常である→炎症性鼻疾患に伴う嗅覚障害の予後診断に役立つ

アルツハイマー病の脳病理

- ・老人斑:βアミロイドの沈着
  - ・神経原線維変化:タウ蛋白(微小管結合蛋白)異常なリン酸化が生じ、凝集して線維状の構造をとる
- ◎初期の段階で嗅内野皮質、嗅球、前嗅核に病変が出現する

Auerbach P. Lancet 19: 1203, 1983  
Esiri MM, Wilcock GK. J Neuro Neurosurg Psychiatry 47: 58-60, 1984  
Ohm TG, Braak H. Acta Neuropathol (Berl) 73: 365-9, 1987  
Braak H, Braak E. Acta Neuropathol (Berl) 82: 239-59, 1991  
Novak T, Cairns NJ, Lentini PL. Neuropathol Appl Neurobiol 25: 481-493, 1999

MCIからアルツハイマー病への進行は嗅覚障害と相関する



軽度認知障害と診断されている患者を嗅覚検査のスコアが悪く、しかし嗅覚障害があると認識していない患者とそれ以外に分けて4年間追跡すると、嗅覚障害あり、かつ自覚なしの群ではアルツハイマー病に進行する割合が有意に高かった

Am J Psychiatry. 2000;157(9):1399-1400

## パーキンソン病とは

- ・アルツハイマー病に次いで頻度の高い神経変性疾患
- ・運動症状(振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害)
- ・非運動症状(嗅覚障害、自律神経障害、精神症状、認知機能障害)

## パーキンソン病と嗅覚

- ◎PDにおいて運動障害が出現する時期にすでに中脳黒質のドーパミン神経の変性脱失は高度に進行している
- 早期診断、治療に非運動症状の検出が重要であり、PD早期診断への応用に期待が高まっている

Olan et al. J Neurol 257:969-976, 2010

## 4. 嗅覚障害の治療

- 嗅裂の確認とポリープ切除(癒着しないように注意)
- 上鼻道を開放する:嗅部を通過する気流を増加させる
- 術後のステロイド点鼻

## 内視鏡下副鼻腔手術

## パーキンソン病の脳病理

- ・黒質のドーパミン作動性神経の変性脱失
- ・レビー小体(シナプス関連タンパクである $\alpha$ シヌクレインの蓄積)

◎初期の段階で嗅球、前嗅核にレビー小体の出現や $\alpha$ シヌクレインの蓄積が出現(嗅球は全身でLewy小体病理が初めに出現する部位である)

Reese RB, et al. Mov Disorder 20: 281-287, 1995  
 Hawkes CH et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 436-446, 1997  
 Braak H et al. Cell Tissue Res 318: 121-134, 2004  
 Hubbard PS, et al. J Anat 211: 117-124, 2007  
 Sempke R, et al. J Neuropathol Exp Neurol 67: 1073-1083, 2008

## PDの発症は嗅覚障害と相関する (Honolulu Study)

Quartile of Olfaction Score	Incidence/10,000 Person-Years (95% CI)	Age-Adjusted HR (95% CI)*
Quartile 1 (Best)	10.7 (7.0-16.0)	1.0
Quartile 2	16.7 (10.9-25.5)	1.6 (1.2-2.1)
Quartile 3	48.1 (34.0-67.0)	4.5 (3.3-6.1)
Quartile 4 (Worst)	88.8 (64.0-122.0)	8.3 (6.2-11.0)

ハワイで日系人のうちパーキンソン病を血縁者に持つ2267人の健康者に嗅覚検査を行い、パーキンソン病の発症を前向きに追跡した

Ross GW, et al. Ann Neurol 63: 187-193, 2008

## 嗅覚障害の治療

### 呼吸性嗅覚障害

- 原因疾患(慢性副鼻腔炎、鼻炎)の治療
- マクロライド系抗生物質、抗アレルギー薬、ステロイド
- 点鼻、ロイコトリエン受容体拮抗薬
- ステロイド液の懸垂頭位点鼻(嗅裂への滴下)
- 手術療法(鼻中隔矯正術、内視鏡下鼻内副鼻腔手術)

### 嗅粘膜性障害、中枢性障害

- エビデンスのある薬物治療はない
- 漢方製剤、嗅覚トレーニング

### 嗅覚を補う補装具はない

- (視覚障害におけるメガネ、コンタクトレンズ、聴覚障害における補聴器、人工内耳等に当たるものは何もない)

(本邦では鼻噴霧用ステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬の慢性副鼻腔炎に対する保険適用はありません)

## 内視鏡下副鼻腔手術



### 漢方製剤

当帰芍薬散: 感冒後嗅覚障害でベタメタゾン点鼻に比べ治癒率を改善(三輪, 2005)

人参養栄湯  
加味帰脾湯

神経系への薬効(基礎研究)

コリン作動性ニューロンの活性増加(アルツハイマー病に使用)  
嗅球において神経栄養因子の産生を増加させる  
軸索伸長効果

### 上鼻道の開放は嗅裂気流を増加させる

-Computational Fluid Dynamicsを用いた検討-

東京大学耳鼻咽喉科<sup>1</sup>

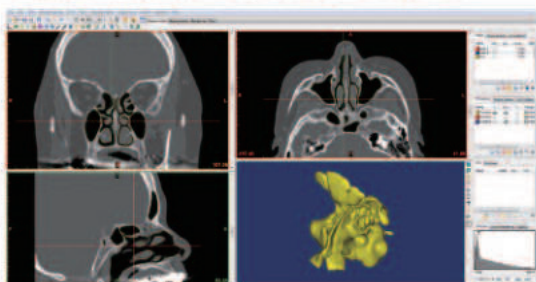
埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科<sup>2</sup>

西島大宜<sup>1</sup>、近藤健二<sup>1</sup>、野村務<sup>2</sup>、山崎達也<sup>1</sup>

Nishijima et al, Laryngoscope Invest Otolaryngol in press

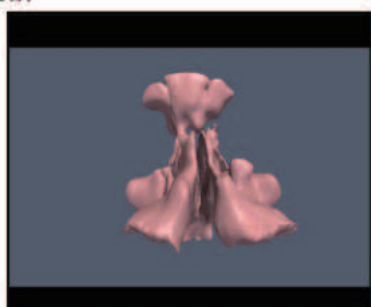
### Virtual ESS

Mimics Innovation Suite を用いてCT画像を編集した。

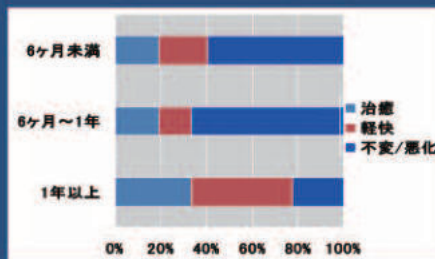


Virtual Endoscopy (仮想内視鏡)

非手術群



### 感冒罹患後嗅覚障害の予後: 観察期間と治療成績



40.5%

33.3%

77.7%

### 上鼻道の開放は嗅裂気流を増加させるか?



### Middle Turbinate Fenestration Method

	MTFM	Previous surgery
Stable improvement	8 (32%)	12 (34%)
Improvement	4 (20%)	12 (34%)
No change	2 (14%)	11 (32%)
Improvement ratio	80%	66%

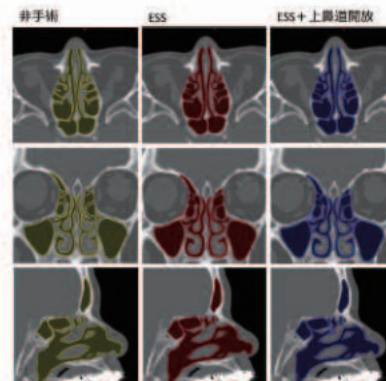
上鼻道の開放は術後嗅覚を改善する

Miwa et al, Chem Senses 2005

### Virtual ESS

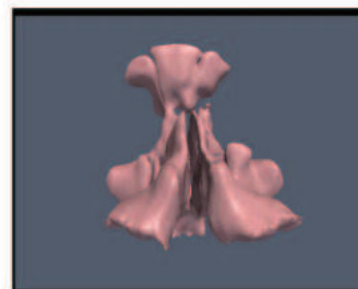
- ESSでは
- ・ 鉤状突起除去
- ・ 前後篩骨洞開放
- ・ 上顎洞開放
- ・ 前頭洞開放

さらに  
ESS+上鼻道開放群  
群を作成



Virtual Endoscopy (仮想内視鏡)

ESS群









### 3. 「私の神経伝達物質研究、 特にその初期を振り返って」

東京医科歯科大学 名誉教授

大塚 正徳

角田 (晃) それでは、本日の特別講演、大塚先生のお話です。座長の加我先生、よろしくお願ひします。

加我 今回の感覚器シンポジウムのメインテーマは、「サブスタンス P の発見と感覚器研究のフロンティア」です。サブスタンス P の神経伝達物質機能を発見した大塚正徳先生に話を伺います。大塚先生は、北海道出身で、昭和28年に東京大学医学部を卒業され、東大の薬理学教室で研究し、東京医科歯科大学の薬理学教室の教授をされています。

大塚先生と同じ昭和28年の卒業生には、プルキンエ細胞抑制を発見した伊藤正男先生、それから小児科で有馬病を発見した有馬正高先生、小説家で精神科出身の加賀乙彦先生など、大変高名な方が多い学年です。先生には今日、二つの神経伝達物質、GABA とサブスタンス P、の確立に至る過程と、その後の発展についてお話しいただけるといので、われわれにとって大変うれしいことです。それでは大塚先生、ご講演をお願いします。

大塚 加我先生、ご紹介ありがとうございます。本日はシンポジウムにご招待くださりまして、誠にありがとうございます。私は現役を去ってから久しく、現在の研究のことは何もお話できませんが、昔のことは皆さんよりは知っていますので、私の研究の初期の時代を振り返ると同時に、そのときに巡り合った偉大な研究者の横顔などについても、お話ししたいと思います。

1950年、私が医学部の二年の頃、私たちのクラスには熱心な人が居て、その頃、酵素学というのが非常にアトラクティブだったので、酵素の本の輪読会、あるいは、大学祭でホルモンの展示をやるとうことで、ここ (図 2) に示

している人たちが企画して、私も仲間に入れと誘われたことがありました。

そのときに、指導者として誰かが探してきたのだと思いますが、江橋節郎先生にお願いしました。江橋先生は昭和19年に東大医学部を卒業され、すぐに軍医として中国に行かれ、戦争が終わってから2年ぐらい上海に残っておられたのだと思います。この頃は、まだのちの偉大な研究者になる以前で、若く、比較のお暇だった時代です。これは、28歳の江橋先生を囲んで学生たちが撮った写真です (図 2)。

江橋先生はその後、非常に有名な研究をされて文化勲章を受章し、世界的に有名になります。これは (図 3)、江橋先生が教授になった少しあとだと思いますが、奥様と一緒に実験をしている写真です。先生は教授になってからも自ら奥様と一緒に、夜遅くまでと言っても私は先に帰ってしまって分からないのですが、3時ぐらいまで研究をしていました。

これは、タンパクを分画しているところだと思いますが、先生はこういうスタイルで次のステップを一生懸命考えていたのだと思います。一方、私はその頃、自分の研究の展望を見失い、どうしていいのか分からない状態でした。江橋先生は、これをやれ、あれをやれとはあまり言わない方でしたが、私が悩んでいるのを見て、「大塚くん、アメリカに行ってきたらどうですか」と言って下さいました。

これは非常に有難いことなのですが、私は、「行くとすればクフラー先生の所ですが、採ってはもらえないと思います」と、甚だ気乗りのしない返事をしたことは、今でも申し訳ないことをしたと思っています。それにもかかわらず、江橋先生はロックフェラー財団からグラント (助成金) を取ってくださり、クフラー先生に交

渉して、どういう交渉されたのか今もって分かりませんが、その困難な教室に私を送り込んでくださいました。

1964年に私は35歳ぐらいでしたが、そういうレベルの高い教室なので、非常に不安な気持ちでハーバードの研究室に出掛けました。このスライド(図4)の真ん中に居るのがクフラー先生、これがヒューベルさんウィーゼルさんで、この二人はのちにノーベル賞を受賞しています。それから、ポッターさんと、フルシュパンさん、この二人は電気シナプスを発見したことで、その頃すでに有名でした。ここに居るクラビッツさんは、GABA(γアミノ酪酸)研究グループの中心となった人です。GABAの研究を始めたのはクフラー先生ですが、私が研究室に行くとクフラー先生にお会いしたところ、すぐに、「ポッターと一緒にGABAの研究をやりなさい」と言われました。ポッターは、「では、GABAニューロンの細胞体の研究をやりましょう」と言って、動物はロブスターを使うということでした。

ボストンは海産料理の中心で、レストランでロブスターをたくさん料理して、大学にも届けてくれます。ロブスター(図5)はここが食べる所で、この腹部に神経節があります。ポッターに言われるままに、私はすぐにコールドルームに行きロブスターを取ってきて、この部分を皿に置いて神経節を露出しました。そうすると、ここに見えるように(図6)細胞がごろごろとあります。毎日これを眺めていると、この神経細胞が一定の位置でどのエビも同じ構造を持っていることがだんだんと分かってきます。最初は全然分かりませんので、めくらめっぽう電極を差し込んだところ、静止電位が得られ、どこかの細胞に刺さっていることが分かりました。

クフラー研の記録装置にはスイッチが付いていて、そのスイッチを回すと、記録電極が刺激電極に変わります。そこで刺激装置のボタンを押すと、エビのしっぽが動きました。細胞を刺激すると、しっぽが動くということをポッターさんに報告したところ、ポッターが飛び上がって喜んで、「マサノリがすごい標本を作った」と、教室を触れ回ったので、研究室の皆さん一人一人が見に来て、刺激装置で刺激するとしっぽが動くことを確認しました。みんなに、「これはすごい」と言われて、私もそんなにすごいこと

なのかと思いましたが、研究室の人たちはお互いに勇気づける雰囲気だったと思います。

左側のほうは自然の状態ですが、右側は地図を作ってから示したものです(図6)。「M」と書いてあるのは運動をつかさどる細胞で、いろんな細胞を刺激すると、それぞれ違った場所が収縮するという運動神経細胞です。M1から14まで同定すると、どのエビも一定の位置に昨日も今日も同じ顔をしています。

ところが、ここに「I」と書いてあるものがありますが、この細胞はいくら刺激しても応答がありません。いろいろあれこれやっていると、この細胞は所々でスパイクを出します(図7下のトレース)。そのスパイクが出るのに続いて、上に示す電位が下に下がります(矢印)。これが抑制性のシナプス電位で、IPSPというものです。ですから、この細胞がスパイクを出すと、抑制性の信号が筋肉に行っていることが分かり、これが抑制細胞であることが分かりました。

それらの細胞を取り出して(図8)、スケールは200ミクロンですが、ピペットに吸い込みGABAを測定すると、抑制性の神経細胞はGABAを高濃度に含んでいます。そして、運動性の細胞はGABAを含んでいないことが分かり、さっきのような地図がどんどんできました。

半年ぐらいの間にこの研究がどんどん進み、地図が完成したので、アトランティックシティで学会報告をするようにと言われました。それで学会報告をしたところ、その当時はケネディー大統領が暗殺された翌年で、アメリカが非常に高揚していた時期です。アメリカでできないことはないという雰囲気で、アトランティックシティの学会も興奮の渦のような感じがありました。私は初体験ですので一生懸命発表したら、クフラー研の威光だと思いましたが、思いもかけず皆さんがすごく拍手をしてくれて、私は驚き戸惑いました。

うちに帰りましたら、クフラー先生から私の家内に手紙が来ていました(図9)。これはクフラー先生のサインですが、手紙の中身は、マサノリがすごくいい発表をしたということ、家内宛に手紙を書いて送ってくれました。クフラー先生は天才的なひらめきがあると同時に、教室の人に対してもその家族に対しても非常に親切で温かい扱いをしてくれる先生でした。

ここに(図10)居るのがクフラー先生です。クフラー先生は1937年にオーストリアのウィーンの医科大学を卒業した後、病理の教室に居られました。ところが、その翌年の1938年は大変な年で、ナチスがオーストリアに侵入して、オーストリアを併合した年です。さらに核分裂が発見されたのもこの年です。

クフラー先生は大学を出たばかりで、レジスタンスにいくらか関わっていたと言われていいます。そのリストがナチスの手に入って、非常に危ない状態でした。クフラー先生に、「出頭して報告せよ」という呼び出しがかかり、クフラー先生は直ちに国境を超えてイギリスに渡りました。偶然のことで、イギリスでオーストラリア行きの船に乗り、シドニーまで来たとき、最終目的地ではありませんでしたが、クフラー先生はそこで降りました。そこでシドニー大学に雇われましたが、先生はテニスが上手だったので、テニスコートでエックルスさんに偶然会いました。エックルスさんはクフラー先生に、テニスの相手をやれ、なおかつ、自分の研究室に来いと言ったので、クフラー先生は偶然の機会からエックルスさんの弟子になりました。その場所は兼松研究所で、今でもありますが、日本の兼松江商という会社が寄付をして、オーストラリアと日本との交流のために研究所を作ったものです。その研究所で、クフラー、エックルス、それからカツさんという3人が有名な方が戦時中、研究をしました。

エックルスさん、カツさんはノーベル賞受賞者です。クフラー先生は、後で述べるように若くして亡くられました。クフラー先生はこのとき軍事病院でも働き、そこでアメリカの医者を知り合いになりました。その人たちは、ジョンズ・ホプキンス大学から来ていたので、その縁で先生はのちにアメリカに渡り、ジョンズ・ホプキンスに行って、眼科の教室に付属する研究室に入り、目の研究をします。

私は、先ほどの腹部神経節の研究に続き、1年目はある程度結果が得られたので、2年目は気楽にクフラー研で残されていた一つの課題をギャンブルで採り上げることになりました。これは(図11)エビのはさみの部分です。この部分を灌流して、興奮性の神経と抑制性の神経を別々に刺激します。そのときに、興奮性の刺激

では GABA は出てこないが、抑制性の刺激では GABA が出てくるということを示せば、GABA は伝達物質としてみんなが受け入れるということです。

その実験は、口で言うのは簡単ですが、非常に大変です。結局は、抑制性の神経を刺激すると灌流液中に GABA が出て、興奮性の刺激では GABA は出てこないという結果が得られました(図12)。これが1966年のことで、ここに GABA が抑制性の第三の伝達物質として認められるようになりました。

ここで伝達物質について少し話します。ここに見えるのが(図13)、高等動物の脳の中にある神経細胞で、先ほどのエビの神経細胞よりはるかに小さいです。これが1ミリで、これが1千億個ぐらい詰まっているのが人間の脳です。その1千億個の細胞が、その千倍ないし一万倍ぐらいの結合を作っています(図14)。神経細胞と神経細胞がつながっているそのつなぎ目がシナプスであり、伝達物質によって情報が伝えられます。

これが神経伝達物質で、今は大体10個から20個ぐらいの間が知られています。恐らく50個ぐらいあるのではないかと考えられていますが、伝達物質が非常に重要な物質であることは、一つには伝達物質が分かれば、神経系におけるケミカルメカニズムの一面が分かります。それと同時に、その伝達物質に関連して薬が開発され、かつ、病気が解明されるということで、伝達物質は非常に重要視されています。

ここでクフラー先生とヒューベル、ウィーセルさん(図15)の研究に少し触れます。これ(図16)が視覚系で、視覚の情報は目を通じて網膜で情報処理が行われ、それが大脳皮質に入ってから、大脳皮質の視覚領でさらに情報処理が行われます。クフラー先生は網膜で研究をし、網膜までで情報が処理されることを明らかにしました。それがジョンズ・ホプキンスの眼科教室付属の研究所での研究です。

クフラー先生は網膜から外側膝状体辺りまで少し研究をしましたが、その頃、ヒューベルは32歳で、ウォルター・リードの研究所からクフラー研にやって来ました。これは全くの偶然で、ヒューベルは既に32歳でしたが、マウントキャッスルという人の後輩で、そこに行こうと思っ

ていたところが、マウントキャッスルから少し都合が悪いから1年延ばしてくれと言われ、ヒューベルはやむなくクフラー先生の所に行ったら、クフラー先生が採ってくれたということです。

ヒューベルは、ウィーセルとともに、この大脳皮質で視覚情報がどのように処理されるかを徹底的に解明して、ノーベル賞を受賞しました。その前年にクフラー先生は亡くなっていて共同受賞はなりませんでした。ヒューベルさんは、私が居るときに、研究は少し分野が違っていましたが、大変仲よくしてくれて、いろいろおしゃべりしているうちに、日本語に非常に興味を持ち、日本語を勉強しようということになりました。

これは、ヒューベルさん書いた手紙です(図17)。尋常一様の勉強ではありません。のちに、ノーベル賞受賞の前に日本に来て、私のうちに来て、「日本での講演は日本語でやる」と言いました。私たちは仰天して、そんなことはできるのかと思いましたが、時差ぼけで眠れないからというので、私のうちで大学院生を相手に日本語の原稿を徹底的に直し、日本語で講演しました。

1時間ぐらいの立派な講演でしたが、聴衆は驚くと同時に、「これは日本語が分かるんだ」と思い、質問のときに日本語で質問しました。そうしたら、さすがにヒューベルさんもそれには答えられなくて困っていました。偉い人は何でもできるということです。この人は、物理もできるし、工作はできるしというような人です。

最後に、私のサブスタンス P の研究の話を書きます(図18)。サブスタンス P は、1931年にフォン・オイラーが偶然の機会から見つけた物質です。私はその頃、クフラー研から帰り、東京医科歯科大学の薬理の教授に採用されたので、これから何をやるかということで、そのときはクフラー研ですっかり元気になっていて、もう一つ神経伝達物質を見つけようという希望に燃えて研究を始めました。

そのときに目に入ったのがサブスタンス P で、サブスタンス P は1931年のフォン・オイラー先生の発見以来、その頃は1971年ぐらいですから、この40年間に目覚ましい進歩はありませんでした。サブスタンス P という訳の分からないものがあるということが、教科書に小さく書いてあ

りました。1971年の時点では、サブスタンス P の構造も分からなければ、神経細胞にどういう作用を持っているかということも分かりませんでした。

ただ一つヒントがあり、1953年に感覚神経中にサブスタンス P があることがオーストリアのレンベックといくつかのグループによって報告されました。脊髓を輪切りにすると(図19)、後根というインプットの感覚神経と、前根という運動神経のアウトプットがあります。アウトプットにはアセチルコリンがあり、後根にはありません。サブスタンス P は、後根にはあるけれど前根には少ないということが分かり、これは非常に大きなヒントです。

この事実に基づきレンベックはサブスタンス P が感覚神経の伝達物質ではないかと提唱しました。このような考えはクフラー研の場合にもあり、抑制性の神経と興奮性の神経を1本ずつ分離して(図20) GABA を測定すると、神経線維としては全く同じ顔をしていますが、一方に GABA を含んでいて、他方には GABA を含んでいないということがあります。

ですから、私はレンベックの説には何かヒントがあるに違いないと思いました。ただ、その頃の雰囲気は、サブスタンス P が伝達物質である可能性には否定的で、証拠がないとされていました。一つにはサブスタンス P の構造が分からない、もう一つには、神経細胞に作用がみられないということです。

それが1971年の状況でしたが、私たちはまずサブスタンス P が中枢神経細胞に作用があるかどうか再検討したかったわけです。その当時、サブスタンス P は組織から抽出した不純物しかありませんでした。組織から抽出したものをそのまま中枢神経に加えて作用を見るのは、私は気が進まなかったのですが、サブスタンス P は実はフィザレミンというペプチドと似ていることが知られていて、しかもそれを合成した人が日本にいたのです。ペプチドの合成化学は、日本で非常に進んでいました。合成フィザレミンを大日本製薬の延原好文さんから頂いて、それをカエルの脊髓にかけてみました。灌流によってかけるので、濃度が決まります。濃度が決まれば、濃度でグルタミン酸とフィザレミンの作用を比較することができます。

グルタミン酸は、興奮性の物質として一番代表的なものです。グルタミン酸の濃度よりも100倍ぐらいの薄い濃度で、フィザレミンが同様の興奮作用を持っていることが分かりました(図21)。ですから、フィザレミンと似ているサブスタンスPも同じように興奮作用を持っていることが容易に推定されました。

1972年に私はサンフランシスコの国際薬理学会の招待講演でGABAについて講演をしました。サブスタンスPの話はまだどこでも話していませんでしたが、GABAの話をした最後に、フィザレミンの話をしたところ、聴衆は非常にエキサイトし、その1年前に、リーマンという人がサブスタンスPの構造を決定し、合成したので、そこに行きなさいと言ってくれました。

私は、サブスタンスPをもらう目的ではなかったのですが、数年ぶりにクフラー研に行きましたら、その隣の教室にリーマンさんが居て、合成サブスタンスPを分けてくれました。サブスタンスPの構造はフィザレミンに非常に近く、カエルの脊髄で興奮作用は直ぐに見ることができました。

1974年頃から私たちは実験系をカエルから温血動物のラットに変えました。これは(図22)生まれたばかりのラットの脊髄で、非常に小さいので酸素の供給が十分行き、取り出してからも十分生きています。このラットの摘出脊髄を使って、リーマンさんからもらったサブスタンスPとグルタミン酸を比較すると、1万倍ぐらいの差が見られ、著しい興奮作用があります(図23)。

この辺の1年、2年の間に、サブスタンスPは一躍、神経伝達物質としてほとんど確実にになりました。あとはこの考えを一般に認めてもらうための作法のようなものです。ここに示したのは(図24)、GABAについてロブスターで行った実験と同じような考えで、ラットの摘出脊髄を灌流して後根を電気刺激すると、サブスタンスPの放出が見られます。また、カルシウムを下げると、それがブロックされることが分かりました。

さらに、サブスタンスPは細い神経線維に含まれていることが分かっていますので、この細い繊維を含む伏在神経を選択的に刺激して(図25)、脊髄を経て前根というアウトプットに至る

レスポンスを見ると(図26)、コントロールでは脊髄反射電位が記録されるのが、サブスタンスPのブロッカー(拮抗物質)を1マイクロモル与えると抑制されます。洗浄すると回復します。

それとは反対に、サブスタンスPの分解を抑えるペプチターゼインヒビターを与えると、コントロールは脊髄の反射電位がこのように記録されますが(図27)、ペプチターゼインヒビターを与えると反応が大きくなります。反応が大きくなっているのは明らかですが、納得がいかない人のために、コントロールを赤色で、ペプチターゼインヒビター下の反応を青色で示しています。反応が大きくなっていることがよりはっきり分かります。

さらに、中枢神経ではサブスタンスPの機能を細胞単位で分析するのは難しいので、後根、あるいは末梢の感覚神経を刺激して前根で記録するようなことしかできませんが、末梢神経系、すなわち交感神経節(椎前神経節)では細胞1個の単位で研究を行うことが可能で(図28)、サブスタンスPの伝達物質の証明を行うことが可能です。ここでは、私たちのグループの小西史朗君を中心に研究を行いました。

最後に、サブスタンスPは伝達物質であるということは広く認められていますが、私たちが願うことは、その臨床応用が進むことです。このあと、薬剤部の小川千晶先生からお話があると思いますが、サブスタンスPに関する臨床研究は、まだまだ進歩が期待されるのが現状です。

一つだけ明らかなことについてお話します。イメンドという薬がメルク社から出ていて、これはサブスタンスPの拮抗薬で、嘔吐を抑える作用があります。嘔吐中枢にはサブスタンスPのシナプスがたくさんあります。そこでサブスタンスPの伝達を抑えることによって、嘔吐を抑えます。

がんの化学療法の場合には嘔吐が大問題だそうです。私は知りませんでした。患者さんが非常に苦しむそうです。従来の薬では嘔吐を抑えることが完全にはできなかったのですが、このイメンドを加えると、嘔吐の抑制が非常にうまくいって、患者さんが化学療法をより容易に続けることができることが知られています。

イメンドの売れ行きは2000年代の初めの頃から急激に上昇して(図29)、10億ドルに近付くか

と思われましたが、この辺で頭打ちになっています。それにしても非常によく売れているのは、サブスタンス P のシナプスが嘔吐中枢にあり、それを抑えると嘔吐が抑えられるためです。アルコール中毒とかうつ病にもサブスタンス P の拮抗薬が効果のあることが報告されています。このような臨床研究がさらに発展することが期待されます。

神経伝達物質は現在10個から20個くらいのものが知られていて、その中でグループ分けがされていて、アミン、アミノ酸、ペプチドという大きなグループがあります(図30)。そのアミノ酸のグループの中の第1号が GABA で、ペプチドのグループの第1号がサブスタンス P です。私たちの研究は、アミノ酸とペプチドの二つのグループのそれぞれ第1号について伝達物質として確立するうえで貢献したと考えています。ご清聴ありがとうございました。

**加我** 大塚先生、ありがとうございました。先生がアメリカで会われた歴史に残るような有名な科学者が次々と紹介されたのは、大変驚きました。例えば、ヒューベル、ウィーゼルは視覚中枢のカラム構造でノーベル賞を受賞していましたが、どうしてそういうことになったか、やっときっかけが分かりました。クフラー先生から始まったつながりであるということのようですね。

**大塚** ヒューベルさんはもちろん偉大な学者なので、独力でも立派な仕事ができただけかもしれませんが、やっぱりクフラー研に居たおかげで、あのような研究ができとも言えます。もちろんウィーゼルさんに出会ったことも重要だったこともあります。カラム構造は、皮膚刺激でマウ

ントキャスルがある程度はやっていました。併し大脳皮質の働きは全く理解されていませんでした。

ヒューベルがのちに振り返って書いていますが、「少しでも文献を読んで、頭の良い人は、こんな悲しい状態の分野は避けたらう」というほど、悲観的な分野だったそうです。ヒューベルさん達のおかげで、大脳皮質の情報処理の仕方が現在のように分かるようになったといえます。**加我** 会場から、質問はいかがでしょうか。最初に紹介された江橋先生には、私も教わりましたが、ご夫婦でカルシウムと筋肉の収縮の研究をされていて、あの頃、私たちは基礎医学者になると朝まで実験しなくては行けないとか言っていて、これは大変な世界だと思ったものです。**大塚** 江橋先生は、1時ごろにバスがなくなりますから、3時ごろに近くのお宅に奥さんと一緒にタクシーで帰ります。それを見ていると、まねできないです。

**加我** 最後に、個人的なことでお話したいことがあります。今日、座長をさせていただいて本当にありがたくて、その理由は、実は先生も私も北海道出身です。先生のお父さんは、北海道の三菱美唄炭鉱病院の院長でした。私の父も同じ病院で働いていて、子どもの頃から大塚先生のお父さんのこと、そして優秀な息子さんの話は何度聞かされたか分からなかったです。

今日はこのように久しぶりにお会いできて、かつ、座長をさせてもらい、角田先生、どうもありがとうございました。それでは、先生、またお元気で活躍ください。ありがとうございました。

1

**特別講演**

**私の神経伝達物質研究、  
特にその初期、をふり返って**

**大塚 正徳 先生**  
東京医科歯科大学名誉教授

感覚器シンポジウム 2017年2月10日  
国立病院機構 東京医療センター

2





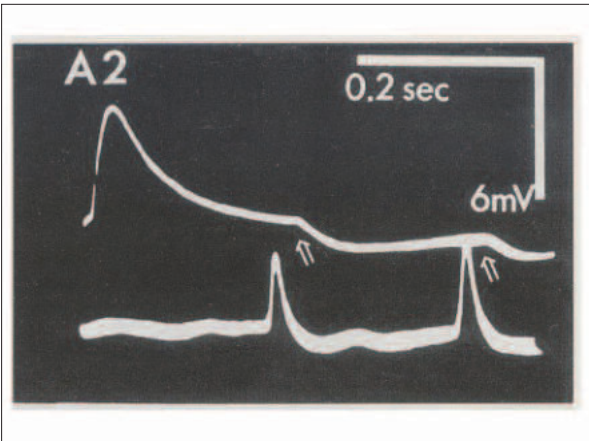
3



5



7



9

Dear Mrs. Otsuka:

I feel almost certain that Masanori will be too modest to tell you everything about his talk at Atlantic City. Well, you should know that he had a very great success and I don't remember any other brief talk with such an enthusiastic reception. His presentation was clear and given in very good English and, of course, the material that he presented was excellent. Therefore, it is not surprising that everybody was enthusiastic and we hope that he will feel great satisfaction in all that.

I hope everything goes well with you and the children and you are looking forward to Woods Hole. We hope to see more of you during the summer.

With best regards,

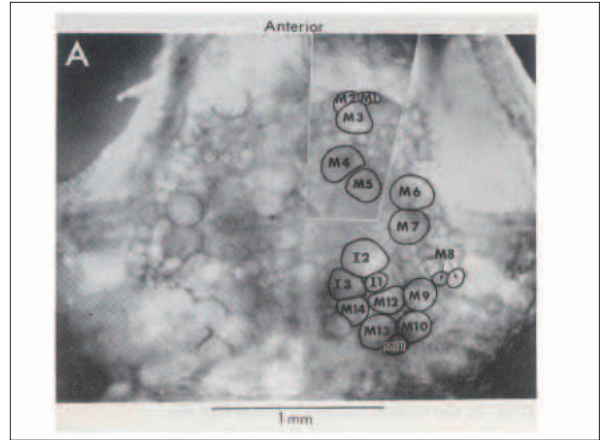
Yours,

  
Stephen W. Kuffler, M.D.

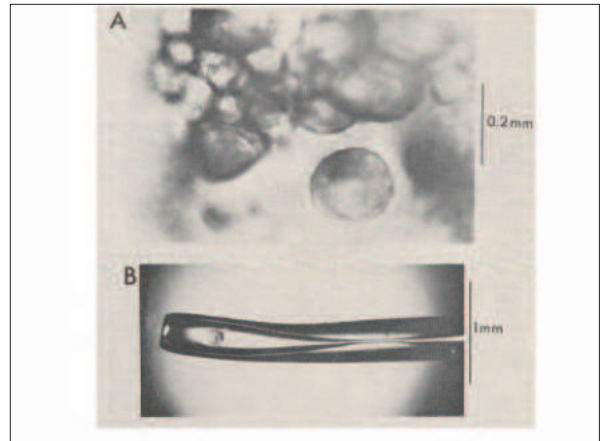
4



6



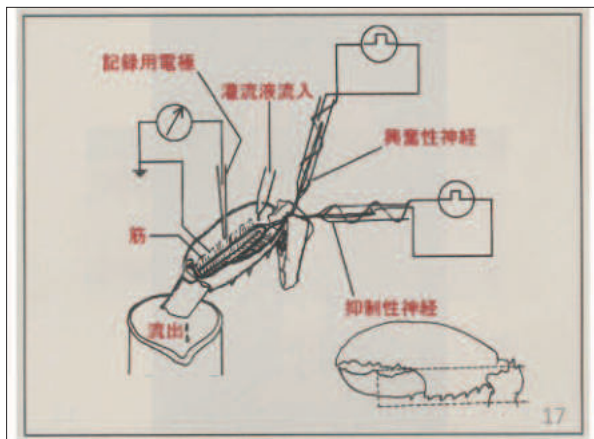
8



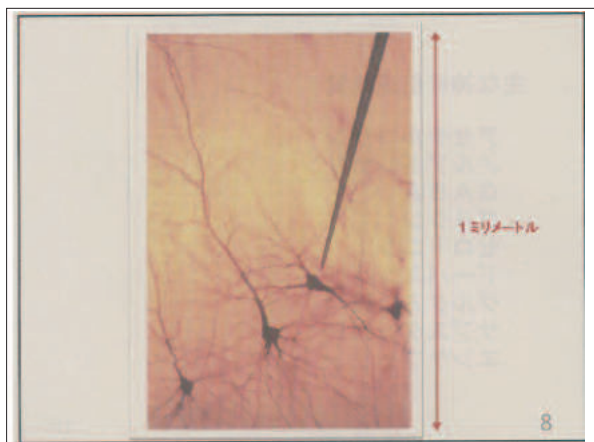
10



11

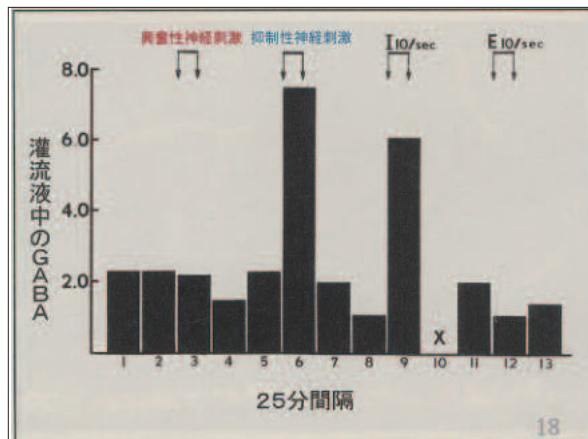


13

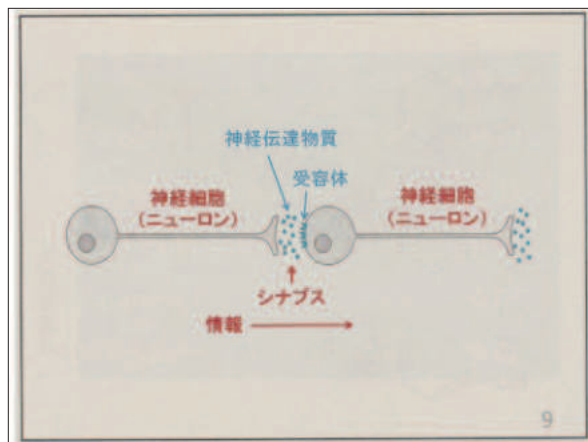


15

12



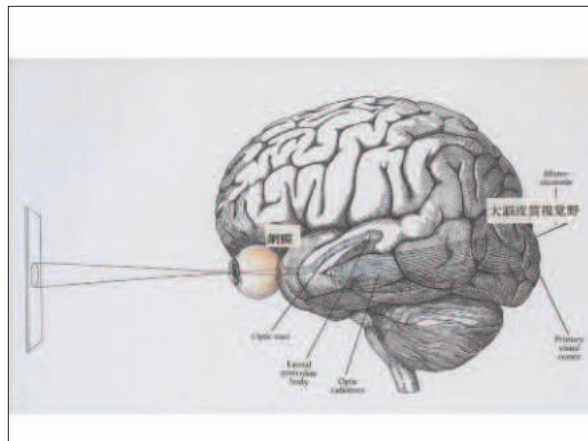
14



16



17



18

大塚三徳兄

（以下は縦書きの文章）

**サブスタンスP**

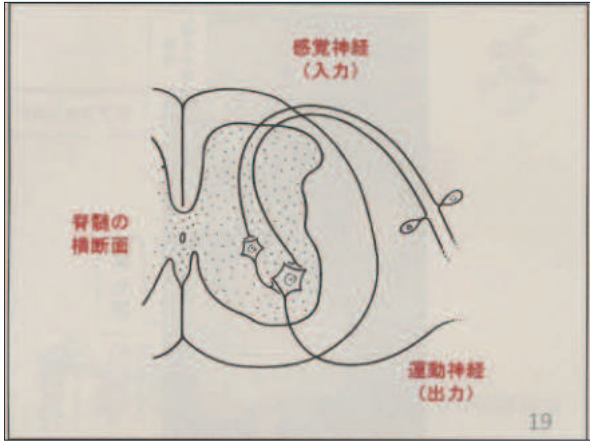
1931 存在の発見

1953 感覚神経中に存在

1971 構造決定

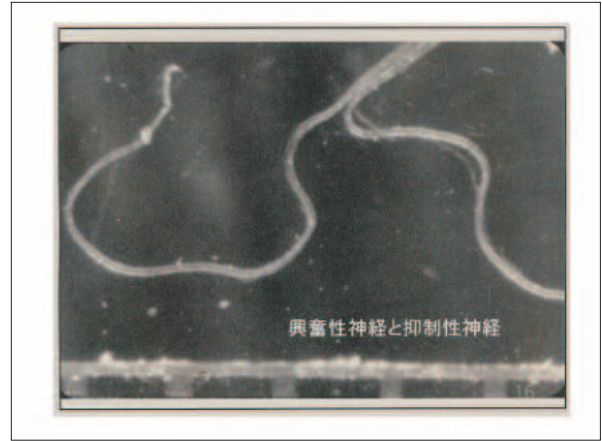
アミノ酸11個が繋がったペプチド

19



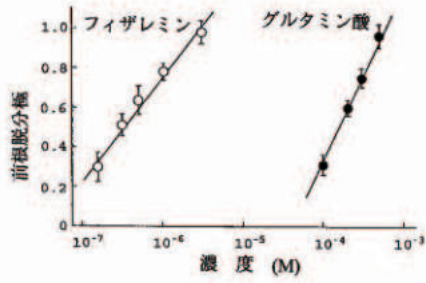
21

20

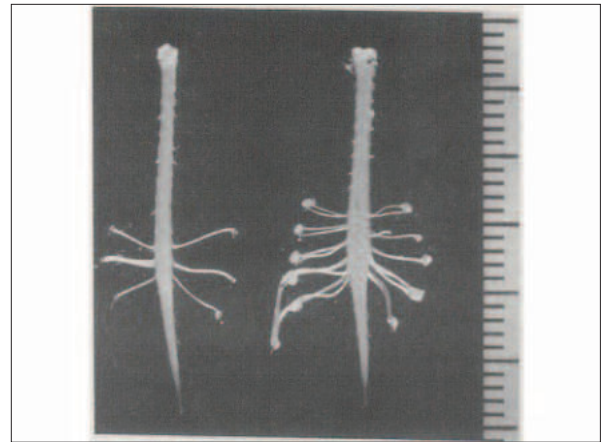


22

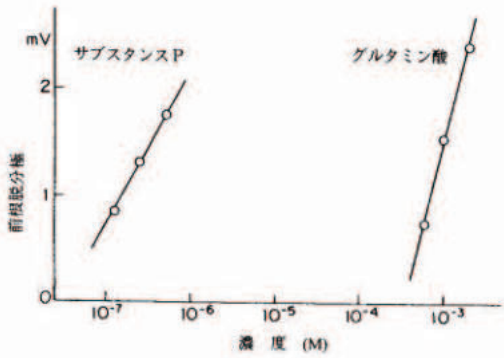
カエル脊髄ニューロンに対する  
フィザレミンの興奮作用



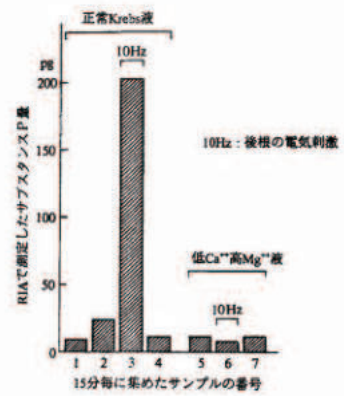
23



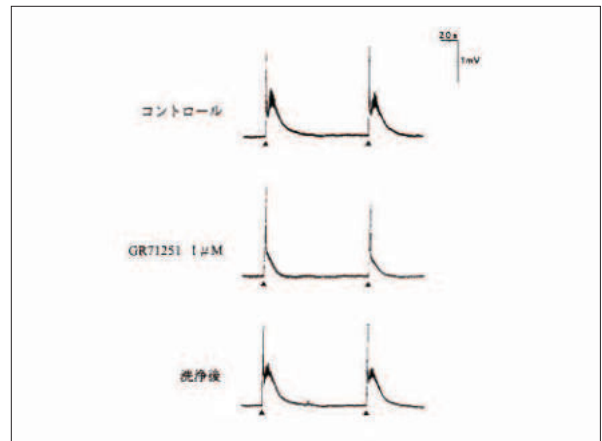
24



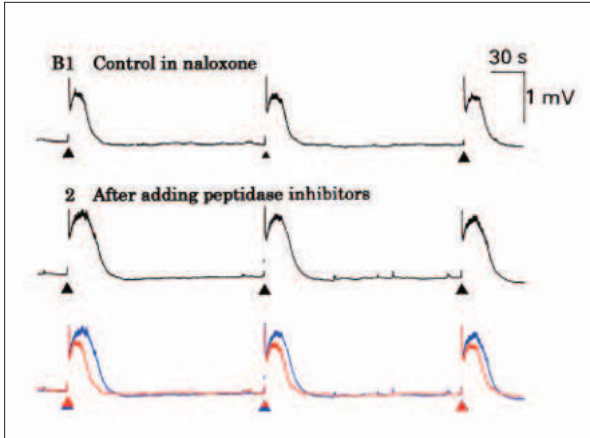
25



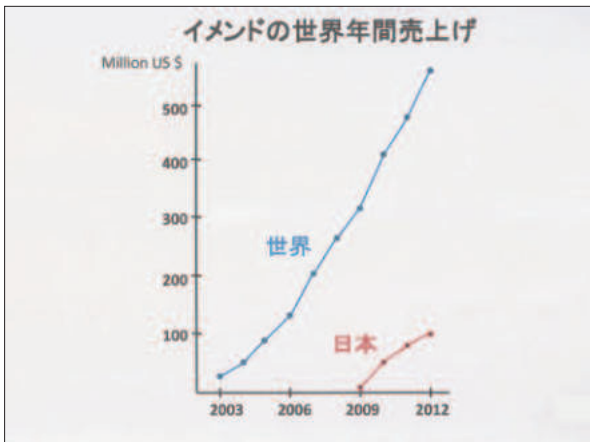
26



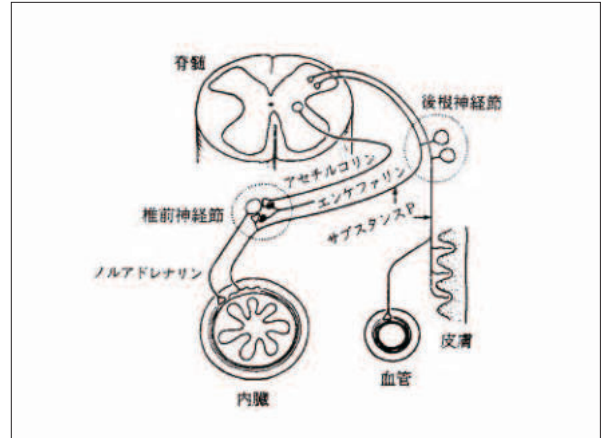
27



29



28



30

## 神経伝達物質

1. アミン
2. アミノ酸: GABA
3. ペプチド: サブスタンス P
4. 他

## 追加発表

## 「臨床におけるサブスタンス P

## — 薬剤師の視点から —」

当院がん薬物療法支援マネージャー

小川 千晶

角田 (晃) ここで、臨床応用について、薬剤部の小川先生にサブスタンス P (SP) が実際の臨床でどのように活用されているか、お話しいただきます。

加我 追加発表ですが、東京医療センターの薬剤部がん薬物療法支援マネージャーの小川先生に、「臨床におけるサブスタンス P—薬剤師の視点から」という話をいただきます。

先生は、幾つもの大学と共同研究していて、今日は先ほど大塚先生が、「悪心・嘔吐に関連して、サブスタンス P の臨床応用はもっと広がるはずである」と言われておりましたので、その現状についても踏まえてお話しいただきます。よろしくお願ひします。

小川 加我先生、過分な紹介をいただきましてありがとうございます。皆様、こんにちは。東京医療センター薬剤部がん薬物療法支援マネージャーの小川です。発表に先立ちまして、本日はこのような場で発表する機会をくださった加我先生、角田先生、そして本会の運営等に尽力された先生方に感謝申し上げます。

私は、臨床薬剤師として、病棟あるいは外来、主に通院治療センターにて業務を行っております。本日はそのような場所で働く臨床薬剤師の視点より、臨床において SP がどのように応用されているのかを、第一線で SP 研究をしているわけではありませんが、お話ししたいと思います。

ここに SP の構造式を示しました。何やら英語がたくさんありますが、薬学出身者、あるいは工学、理学関係の方々にとっては馴染み深いものかと思うのですがこれは IUPAC 名と言います。この長い名前を丁寧に左から順序よく書いていくと、このような構造式になります。

確か大学の一回生ぐらいに有機化学の講義の中で、このような構造式をたくさん勉強した記憶が

あります。テスト前には150個ぐらいの構造式を丸暗記した記憶があります。

これは、パブケム (PubChem) というオープンケミストリーデータベースから引用したのですが、実際に SP という物質は、このようなペプチド結合 (NH-CO) を有しています。これは11個のアミノ酸が結合したのになります。大体10個以下ですとオリゴペプチドと言ひ、10個以上になるとポリペプチドと言ひます。私が薬学生だった頃、SP などの神経伝達物質は種々の情報伝達において非常に重要な役割を果たす物質であると習いました。その他、エンケファリンとかエンドルフィンとかダイノルフィンというのがあります。

1974年の「ネイチャー」というジャーナルに、ラットの脊髄ニューロンに SP を投与すると、神経が興奮することを報告し、SP が神経伝達ペプチドの可能性があることが報告された論文を拝見し驚愕しました。神経伝達物質にペプチドがあることなどは周知の事実であり、すでに100年ぐらい前から分かっていたこととして理解していましたが、実際はそうではなく、ごく最近分かったということに驚きました。

私は薬学者ですから、このような物質を見ると、立体的に安定なのか、どのような条件下がもっとも安定な構造であり、温めたりあるいは冷たくしたりすることにより、どこの部分でどのような反応が起こり、それによって生理活性がどのように変わるのかなどに興味深く考えてしまいます。

余談になりますが、一つの薬ができるまでには、約15年から17年ぐらいかかると言われています。SP は基礎研究とか、動物実験が主になってくると思います。私のような病院に従事する者ですと、臨床試験など実臨床に主だって介入

することが多いです。

アプレピタント（イメンド）という薬剤は、SPの生理活性がきっかけとなり、約15年ほどかかって登場したのだと思います。このように一つの薬剤ができるまでには約500億円、また薬になることのできる最終段階まで残れる確率は3万分の1と言われています。実臨床において安全かつ効果的にお薬を使うには、臨床試験も非常に大事ですが、やはり基礎研究や動物実験による詳細な検討が重要だと思います。

こちらはSPの代表的な生理作用をまとめたスライドです。このほかにも、もちろん情動系、鬱（うつ）とか不安とかアルコール依存とかもあります。皆さんがよく知っていることの一つとしては、SPが増加すると、咳嗽（がいそう）とか血管拡張、炎症、疼痛（とうつう）、悪心・嘔吐の原因になりうることで理解されていると思います。

もう少し薬理的に話しますと、SPはアンジオテンシン変換酵素によって分解されます。臨床医は血圧が高い患者に対してACE阻害薬（レニベースとかタナトリルなど）を処方されることがあると思いますが、本剤にはSPの分解を阻害する作用がありますので、結果として血管を拡張させて血圧が下がります。しかしながら、SPが分解されないとSPが増加し咳嗽が出現しやすくなりますので、ACE阻害薬を使うと咳嗽という副作用に難渋するケースを経験するのです。

そして、SPが増えてくると、炎症とか疼痛とかの症状が出てきますが、モルヒネなどの強オピオイド薬、モルヒネのほかには、オキシコドン、フェンタニル、一部向精神薬ではレペタン、ブプレノルフィンという薬剤などですが、そのような薬剤は知覚神経末端の $\mu$ オピオイド受容体に結合することで、ブラジキニンや、SPなどの疼痛関連物質の遊離が抑制されて強力な鎮痛が得られます。その他、殺細胞性抗がん薬を投与すると、化学受容器引き金帯（CTZ）が直接的に刺激されてSPの分泌が増え、それがNK-1受容体に伝達されて、悪心・嘔吐を出現することがわかっています。

これは先ほど話した薬剤が、実際にどのように利用されているのかを示したものです。SPを減らさないようにする薬剤には先ほど話したACE阻害薬があります。SPの分解が抑制されま

すので、降圧作用が現れますが、有害事象として空咳が出現します。漢方薬の半夏厚朴湯も臨床でよく使われますが、本剤はSPを増量し咳嗽させやすくすることで誤嚥性肺炎の予防に用いられます。このような主作用ではなく副作用を利用して臨床に応用されることがあります。

一方で、SPを抑制する目的で使われる薬として、抗がん薬の制吐目的に使用されているNK-1受容体拮抗薬のアプレピタントがあります。

私は主として、がん薬物療法に従事していますが、今日の抗がん薬治療の悪心・嘔吐に対する忍容性をよくしたその背景には、SPの生理活性の解明がこれまでの目覚ましい臨床効果への発展に繋がり、画期的な制吐薬を登場させているのだと思います。抗がん薬が投与されると、例えば、中枢ではSPやセロトニンが分泌されて、ターゲットレセプターであるNK-1受容体、5-HT<sub>3</sub>受容体に結合します。末梢では消化管から同じようにSPやセロトニンが分泌されてNK-1受容体に結合します。そうすると、第4脳室にあるCTZを経て延髄の嘔吐中枢に伝わって悪心を出現させ、さらに遠心性刺激が横隔膜神経に伝わって嘔吐に至ります。2010年に、日本癌治療学会から、「制吐薬適正使用ガイドライン」が発刊されましたが、ここまで悪心が脚光を浴びるようになったのはここ10年ぐらいの話であります。

従来はどのように治療をしたかということ、恐らくがんに従事されている先生は経験があるかと思いますが、メトクロプラミド、プリンペラン等の薬剤を1日20本とか、30本ぐらい投与していた時代がありました。少しは効果があったようですが、第4脳症のような錐体外路症状に非常に悩まされて苦労された先生も多かったのではないのでしょうか。

ここに示したのは、「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・キャンサー」、「キャンサー」、「アナルズ・オブ・オンコロジー」などのヨーロッパの著名な雑誌のデータです。このデータに日本人は含まれていませんが、1983年にはアプレピタントのような薬はまだ使われていませんでしたから、「抗がん薬治療を受けた患者の苦痛ランキング」は、「悪心・嘔吐」がトップ2に入っています。取りあえず抗がん薬といえば、吐くというイメージだったわけです。

それがその10年後には「嘔吐」は改善されて

「悪心」だけがトップ3に残っている状況になりました。さらにその10年後の2003年になると、「悪心・嘔吐」はトップ3から消えています。逆にセクシャリティーとかアピアランスというものが出てきました。そういった背景には、やはりSPのような神経伝達物質の生理活性が詳細に解明され、それが安楽な治療に繋がっているものと考えられます。

このスライドの表題には「タスク・フォース」と格好良く書いてみましたが、従来は医師だけが悩んでいた「悪心・嘔吐」という副作用は、現在では看護師や私のようなメディカルスタッフとともに協働しチーム医療で取り組んでいく必要があります。

この「制吐薬適正使用ガイドライン」の総論に「がん薬物療法を行う医療者のステート・オブ・ジ・アーツは、治療強度を維持して最大限の効果を導くものである。」と明記されていますが、これもまたSPの生理活性の解明が大変大きいと思います。

薬には、主作用と副作用があります。副作用がない薬はありません。ACE阻害薬の主作用は血圧を下げることです。そして、主作用以外の好ましくない反応が咳嗽になります。しかしながら実臨床では、高齢者で嚥下機能が低下して誤嚥性肺炎のリスクがある患者の場合、本来であれば好ましくない副作用を利用し実際に使われることがあるのです。このように様々な生理作用や薬理作用を理解することによって、諸々の症状軽減に寄与できることが分かっていたかと思えます。

最後に、今日はSPの神経伝達物質を例に話しましたが、こういった物質の増加・減少によ

て起こり得る生理作用をきちんと理解しておくことが私たち臨床薬剤師には大切です。SPは多様な生理作用を有しているのです、それらを勘案した上で最適な薬物療法を実践していくことが重要です。薬剤師の日常業務で言い換えますと、医師に対して処方設計支援などを積極的に行っていく必要があると思います。

神経伝達物質はもともと薬ではないので、添付文書やインタビューフォームに記載はありません。ですが、先述したような有益な情報がありますので、いかにしてそれらを臨床の現場、医師をはじめ看護師にも情報提供を行いつつ、患者に対してよりよい薬学的介入を実践していくことが大切ではないかと考えています。拙い話でしたが、以上です。ご清聴ありがとうございました。

**加我** 小川先生、どうもありがとうございました。随分身近な視点からSPを採り上げてもらい、ありがとうございました。何か質問はありませんか。先ほどの先生の説明で、私たちは、「今日の治療薬」という書籍を見てこの薬がいいとして処方していますが、SPの分泌量の増減などで引き起こされる作用やそういう大きな仕組みがあることを実によく理解できました。

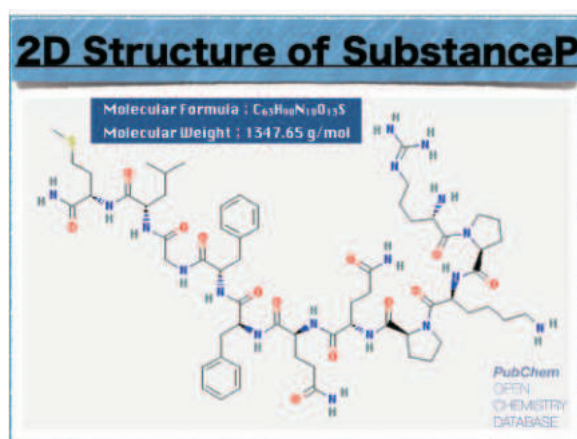
この東京医療センターの薬剤部は、私が歩んできた病院の中で最も私たち臨床医のそばで応援してくれる薬剤部だと思っております。何か少しでも過剰に処方すると、すぐにアドバイスをいただけて、非常に助けてもらえる薬剤部であります。先生、今後どうぞよろしく願います。それでは、特別講演の部を終わります。

**角田（晃）** 大塚先生、加我先生、小川先生、どうもありがとうございました。

1



2







## 主作用と副作用

すべての医薬品は、「主作用」と「副作用」を併せ持っています。

**主作用**

薬を服用

薬本来の目的である  
病気を治したり  
症状を軽くする働き

**副作用**

薬を服用

薬本来の目的  
以外の  
好ましくない働き

http://www.rad-ara.com/textbook/highschool/img/slide\_all.jpg を参考に作成

## ご清聴ありがとうございました

NHO東京医療センター 公認ゆるキャラ「とうにちゃん」

## まとめ

- \* 神経伝達物質 (サブスタンスP など) が増加, 減少することによって起こり得る生理作用を理解しておく必要がある。
- \* サブスタンスP は多様な生理作用を有しているため, それらを勘案した上で最適な薬物治療を实践 (処方設計支援など) する。
- \* 添付文書やインタビューフォームに記載されていない有益な情報をいかにして臨床の現場に情報提供し, 患者に介入していることが重要である。

## 4. 「痛みのない手術を求めて —日本の近代麻酔の歴史—」

慶應大学名誉教授 当院院長 臨床研究センター長併任

武 田 純 三

**角田 (晃)** 最後の「特別講演 2. 痛みのない手術を求めて」、当院の武田純三院長の講演です。座長は、前院長の松本先生です。よろしく願います。

**松本** それでは「特別講演 2」として、武田先生に講演をいただきます。麻酔の歴史の話です。武田先生の略歴は今日のアブストラクトに出ています。私の次の院長を、何と慶應義塾大学病院の院長を務めたあとにやってくださいました。

彼は、医学部を卒業してメリーランド大学に留学したあと、当時の国立東京第二病院の麻酔科の医長として赴任し、今使っている手術検査棟に手術室を造るときに、夜、酔っぱらってこういう円を描いてそのまま設計図に落としましたと。楕円（だえん）形の手術室ができました。

それが使いやすかったか、使いにくいのかというのは皆さんの判断に委ねるところですが、彼はそれなりにその決着をつけるために院長を引き受けてくれたのではないかと考えています。あまり言うに講演の時間がなくなるので、また最後に少し皮肉交じりに冷やかして、特別講演を終わりたいと思います。よろしく願います。

**武田** それでは、今、紹介いただきました当院の院長の武田です。今日は、第12回感覚器シンポジウムにお集まりいただき、ありがとうございます。松本先生、ご丁寧な紹介をいただき、ありがとうございます。あまり悪いことはできないもので、自分の身に降り掛かってくるというのはこういうことかと思っています。

私は、ご紹介がありました麻酔科で、麻酔の話をしてなかなか受けないので断っていましたが、角田先生の熱意に押されてうっかり受けてしまって今回の講演をやることになりました。タイトルは、「痛みのない手術を求めて」と書い

てありますが、内容としては日本の近代麻酔の歴史の話をしします。

もし麻酔がなかったら、昔は麻酔なしでいろいろな手術がされていました。これはアンプレーションだろうと思いますが、足の切除を無麻酔で縛り押さえ付けてやっている時代がありました。それから、もう一つ、今はかなり高度な手術がされていますが、もし麻酔がなかったらここまで到達できなかったらと思います。

これは脳外科の手術、これは心臓外科の手術です。これは胸腔外科、肺外科の手術をしているところです。さらにただ痛みを取って麻酔をかけて手術ができるだけでなく、私たちの仕事の大半がもう一つの医療安全の確保というところに大きなポイントがあると考えています。

日本の麻酔というと、多分華岡青洲を筆頭に挙げられると思います。1804年ですから、210年の昔になります。通仙散（チョウセンアサガオ）はよく聞かれると思います。これは本物ではなく、私の家のベランダで私が栽培していたダチュラという種類で、当時の華岡青洲が使っていたものではない種類です。

実の黒い所がだんだん成熟してくるとげのようになって、茶色になってはじけ、中から出てくる種を使っていたと思います。これは、その辺の花屋でエンジェルトランペットという名前で売られているようです。青州の里に行った人があるかもしれません。ここが和歌山市、ここが関空で、この辺に青州の里、フラワーヒルミュージアムがあり、華岡青洲が施術をやっていたと思われる当時の風景がまだ残されています。このように人形が置かれて、こういうふうな手術をしていたということがミュージアムにあります。すぐ近くにも華岡青洲と奥さんの加恵さんの墓もあります。私も行って撮りましたが、

写真が見当たらずネットから拝借しています。

これは外科学会の100周年です。北島（政樹）先生が会長だったと思いますが、外科学会のシンボルにもなり、切手のデザインにダチュラと華岡青洲が使われています。

現在の西洋式の麻酔のスタートは、マサチューセッツ・ジェネラル・ホスピタルにあります。行かれた人も多いと思いますが、私が行ったときは、ちょうど何かのセレモニーがあってテントが張ってありました。後ろにこんなに大きな建物が建ってしまいましたが、エーテルドームがあります。ここで、歯科医師のウィリアム・トーマス・モートンが最初にエーテルで麻酔をかけたということで、エーテルドームという名前が付けられています。右側にあるのは当時の吸入器です。ここに記載はありませんが、今回、このコピーを日本に頂いて、神戸に置いてあります。

1846年ですから、華岡青洲より40年あとにエーテルでの麻酔が行われたことになります。皆さんも見たことがあると思いますが、エーテルドームに行けばこの絵があります。私の部屋にも一つ飾ってあります。もう一つ同じ内容の絵がありますが、ここで手術をして、モートンがエーテルを嗅がせています。実際に、こういった格好で果たしてかかるかどうか、下手をすると術者にもかかってしまうかもしれませんので、もしかすると別の方法でやったのだらうと思います。このようにして1846年にエーテルで麻酔がかけられたのが、吸入麻酔のスタートです。

また、日本の話に戻りますが、1949年以前の日本では、麻酔についての記述はほとんどないと言っていい状況でした。ここに書いてあるように、全身麻酔が一つあるだけで、あとはほとんど局所麻酔についての報告しかありません。それもほとんどがドイツの翻訳か抄訳的なものしかありません。明治32年に書いてありますが、この間は麻酔に関する記述はほとんどされていなかったのが実情のようです。

もう一つ、あまり得意ではありませんが、平圧開胸論争というのがあったようです。1925年に外科学会の中のようなのですが、京都帝大の鳥瀧（隆三）先生と東北帝大の関口（蕃樹）先生の二人で、かなりの論争がありました。平圧開胸のほうが良い、加圧は有害であるという、今から

考えるととても信じられないような議論が行われていたようです。

このことが、全身麻酔の衰退を招いたと言われています。当時、どうやって加圧をしたのかということ自体もよく分かりませんが、こういうことが行われていました。もう一つ、胃がんの手術成績ですが、これはその1年前の1924年です。外科学会でこういう議論があったようです。

全身麻酔の報告があり、死亡率が33%、それから10年後にも同じように全身麻酔でやったのは約30%の死亡率でした。ところが、そのあと局所麻酔でやった胃がんの手術の成績は死亡率が16%ということで、これからすると局所麻酔のほうが安全で、全身麻酔は危険であるという報告になっています。

よく見てみると、ここが1904年から14年まで10年間で180件ぐらいの症例です。ここは1914年から1919年まで5年ぐらいでほぼ同じ症例です。ここは約4年間でほぼ同じかそれ以上の手術件数がありますので、今の考え方からすれば、当然スキルアップしてきたので、死亡率が大きく減少したと見えると思いますが、当時は、全身麻酔は危険で、局所麻酔が安全であるという結論に至ったことがあるようです。

そういうことで、戦前の日本では麻酔の研究がほとんど行われず、全身麻酔もほとんど行われてきませんでした。それを大きく変えたのがGHQです。この写真もどこかで見たことがあるかと思いますが、日本にアメリカの占領軍が上陸してきたことが、大きなコーナーストーンになりました。

これは、1947年（昭和22年）、終戦2年後の日本医学会です。佐谷（有吉）先生を「会頭代行」と書いていますので、会頭はこの前に亡くなったようですが、代行が開会の辞で述べています。

「欧米各国全然隔離せられ、交通途絶すること約5年に及び、終戦とともに先方の文献が移入されるや、英米の医学界における進歩は目覚ましき程度で、これを時間的に見れば、10年か20年のハンデーキャップが生じたことほど引き離されていることに気付いて、あぜんなる仕儀であると言うべき現実であります。日本の医学は進歩した、発展した、欧米に勝るとも劣らないと自負していたのは全くのうぬぼれにすぎない。蓮花一朝の夢でしかなかったのでありまし

て、静かに振り返ってみると、やはり模倣と追従の域を脱せず、日本独創の構想に基づいて生まれた医学の進境などはほとんど存在してなかった」というようなことを述べています。

さらに、これは日米医学教育者協議会の書簡です。昭和医学師会産婦人科教室助教授松本(清一)先生と書いてあります。松本先生は東京帝大を出て、昭和医学専門学校、今の昭和大学から愛育病院、関東通信病院、群馬大学の産婦人科の教授から病院長になって、さらに自治医大の院長だった先生です。

先生がまだ若いときに、日米医学教育者協議会に出席したときの報告書を書いています。「麻醉分科会だけはわが国の状況とは全く異なり、非常に珍しい、かつ、興味ある事項をたくさん聞き得たからにはほかならない。麻醉学の協議会は、ロードアイランドホスピタルのドクター・(マイヤー・)サクラッドの講義を中心として行われたが、これから感じたことは、わが国では麻醉は単に手術時の鎮痛法と理解されているが、米国では完全な無痛を高度の科学性を駆使して実現させるだけではなく、術前・術後の良好な推移の維持によく心が配られている。麻醉学というのは単に麻醉技術を研究する学問ではなく、麻醉による手術時の病態性に関する基礎的な知識、すなわち薬理、生理、病理学等に関する基礎学的な研究が大きな進歩を占めている。

さらにまた米国の近代外科手術の発達は、実に麻醉学の発達に負うものである。また、われわれが不幸にして麻醉は手術者が楽に手術できるために施すという感を持つことがあるが、麻醉は手術者のために施すのではなく、患者のために施すという人道的な思想が麻醉学の根本に持たれているということも感じられた」と書かれています。

「サクラッドが何かの折に、『医師は患者の下僕である』と言われたが、このことがわれわれに欠けていた何かを示唆されているかのごとく感じた」とも書いています。その先は、当時の麻醉の研修等についても書いています。当時は麻醉科医というのは居なかったのですが、内容は現在の麻醉科がやっているようなことがまさにそのまま講義されていたようです。

日米連合医学教育者協議会は、GHQによって1950年、1951年、1956年に使節団として行われ

ています。ユニタリアンサービスという民間団体を使ってGHQが日本に講義をしています。1950年には、こういったメンバーが日本に来て講義をしています。特に、外科系のところが目新しかったようですし、マイヤー・サクラッドが麻醉科の講義をしています。

日にちまで書いてありますが、関東では東大、慶應、慈恵会医大、関西では大阪大学、京都大学、大阪市立大学で講義が行われました。これは、マイヤー・サクラッドの写真です。ここに書いてありますように、ユニタリアンサービスという団体を使って、GHQはドイツ医学だった日本にアメリカ式の医学を持ち込んで半強制的に教育をしてきたようです。

これは多分東大のどこかの講堂の前で撮られた写真のようですが、サクラッドがここに居ます。多分、ここには先ほど挙げた各先生が並んでいるのだらうと思われま

す。その次の1951年に、第51回の日本外科学会が開催されて、そのときの会長が前田和二郎先生です。京都帝大を出て、熊本医科大から慶應の整形外科の教授、さらに慶應の外科の教授になっています。この先生が会長のときに、麻醉学の教育及び研究は緊急事であるということ述べて、ここで急速に日本に米国式の麻醉が普及するようになっていきます。

その翌年の1952年から、東大に教室ができ、東北大学が翌年にできて、慶應大学に麻醉学教室ができ、京都大学、札幌医大、岩手医大とできあがって、その先30年以上かかって最後にできたのが琉球大学です。1984年までに日本中に教室ができあがりました。

そのあと、日本麻醉学会が設立されます。現在はもうありませんが、築地の折鶴という料亭に、こういうメンバーが集まって会合が開かれました。篠井(金吾)先生は東大を出て東京医大、福田(保)先生は東大、前田先生は慶應、清水(健太郎)先生は東大、木本(誠二)先生も東大、武藤(完雄)先生は東北大学、この先生方は皆さん当時の外科の重鎮で、麻醉科を専任していたのは東京大学の山村秀夫、慶應の天野道之助の2名だけでした。この先生方で麻醉学会の設立が相談されました。篠井先生が中心になって集めて話をしたということです。

麻醉科の専任だった二人の、山村先生は大正

9年（1920年）生まれの97歳で、まだご健在です。ついこの間まで奥様の看病をされてきました。天野先生は1916年生まれで、今101歳か102歳でまだご自宅で、さすがに、「会合に出てきてください」と言うと、「ノー」と言われますが、とくに歴史上の人物と思っていた人も居ると思いますが、まだお二人は健在です。

生きておられるうちに話を伺おうということです。

#### （ビデオ上映開始）

—— 1950年、昭和25年、日本の近代麻酔に夜明けが訪れた。日米連合医学教育者協議会が東京と大阪で開催されたのである。この協議会では、全国の外科の指導者が出席した。麻酔学の講義を行ったのは、ロードアイランド病院のドクター・マイヤー・サクラッド。その高度な医療内容に日本の医学界は大きな衝撃を受けた。それは、昭和の黒船の到来とまで称された。

**山村** それは、本当にわれわれが麻酔のことを知らなかったことを表していて、全てのことがびっくりしました。

—— ドクター・サクラッドの来日にさかのぼること1年前、1949年、昭和24年、アメリカ合衆国政府は、占領軍を通じてガリオアプログラムという教育交流を計画、研究や教育を行う機会を提供するための予算を立てた。11月3日付の新聞に、文部省が初めて留学生を公募するという記事を載せた。その募集を見て、のちに日本の麻酔学を支える人物となる天野道之助氏が受験した。

**天野** 病院では、朝から晩まで休暇も取らないで勤務するような状態です。全てが今まで私が見たことがないような新しいこと、進んだ方法で、非常に感心して、病院の先生に伺って、もう1年延長してもらいました。

**岩月（賢一）** 朝は食事が6時半からで、7時から麻酔開始ですから、もう走るようになって手術場に行った。7時半から手術開始でしたから、本当に忙しいんですよ。

#### （ビデオ上映終了）

**武田** ということで、これをやっていると5分かかるので、時間の調整のためにあとははしります。

こうやって麻酔学会が設立されることになって、外科学会の評議員会で承認され、いよいよ麻酔学会が設立されることになりました。第1回目はその年の10月に豊島公会堂で開催されています。普通は、新しい領域ができると、その領域に関していろんなことを始める臨床医や研究者がいて、その人たちがだんだん増えて集まって研究会をやったりして学会ができます。学会ができあがって、さらにそこから教室ができるのが普通の流れですが、こと麻酔科に関しては今まで説明したように、まず最初に教室がつくられて、教室ができただけで外科学会が中心になって麻酔学会をつくりました。

そして、当時は麻酔科医は先ほどのお二人、プラス・アルファぐらいしか居なかったというのがスタートです。当時の設立の挨拶の書面が残されています。左に書いてあるメンバーの先生方はほとんど全部が外科の先生ですが、こういう方たちが名前を連ねています。

さらに地位を確立しようということで日本医学会に分科会を申請したところ、大きな問題もなく認められましたが、もう一つ、標榜科の申請をしています。標榜科というのは皆さんご存じのように、これが当院の標榜科目になります。麻酔科だけは特殊標榜科で、ここに名前を挙げるためには特別な申請が必要になります。標榜科にするために、医道審議会を通すことになって、当時の委員長が塩田（広重）先生です。日本医大の学長ですが、もともと東大の出身です。西野忠次郎先生、それから皆さんご存じの武見太郎先生等がここに名を連ねています。

塩田先生は東京帝大の病理から外科に行き、輸血でいろいろな功績を挙げています。子宮筋腫による高度な貧血に対し輸血をしたり、東京駅で銃撃された浜口雄幸に駅長室で輸血をしたりしています。

西野先生は当院とは切っても切り離せない先生で、東京帝大を出て、山口に行き、北里柴三郎が慶應に医学部をつくるときにはせ参じて、慶應の院長から当院の前身である国立東京第二病院の初代の院長になっています。医道審議会に対して、いろいろ働き掛けをしたようです。塩田先生に話したところ、「麻酔を標榜科することに異存はないけれども、一歩誤ると命に関わることであるので、全ての医師に標榜を許可

するわけにはいかない。ある程度麻酔の経験のある医者のみにするべきである」という意見でした。

武見先生は、「医師法の改定をしなければいけないので、手続きが大変だし、もう一つの方法は、厚生大臣が特に指定した特殊標榜科にすることがいいだろう」ということで、話がまとまったということです。

特殊標榜科に内定はしましたが、当時の医務局長との面談では、「やはり標榜科は患者のためにあるもので、患者が病気になったときにどの医者にかかればいいのかを見極めるために必要なものである。患者が病気になったとき、麻酔科の医師に直接かかることはないので、標榜科にする必要はない」という意見もあったようです。しかし、何とか標榜科が決定して通知が出されています。これは当時の麻酔科の標榜の許可について、厚生省の医務局長の名前で書類が出されています。

特殊標榜科としての要件としては、ここに書いてある三つです。これは現在の麻酔の標榜科の内容と同じです。これが認められました。唯一ここで問題になるのは、適当な指導医をどうするかというところで話し合いが行われました。適当な指導者の認定ということで、日本麻酔学会に認定委員会を設置して指導医をつくらうということになりました。ここに書いてあることも、ついこの間まで行われていた麻酔の専門医の試験内容とほとんど同じです。

同時に、個人の医師だけではなく、病院の指導・指定も同時に行われて、これは現在の日本の専門医制度と全く同じ状態になっています。これは当時の指導医の認定委員からの通知で、招聘（しょうへい）している書面です。当時は専門医ではなく、指導医という名前にしてあります。その一つの理由が、医師会が、専門医にすると料金が付けられてしまうということを懸念したということのようです。

もう一つ、現在につながるのですが、学会指導ではなく厚生省指導による専門医構想が当時からあり、再来年度から始まろうとしている専門医構想の中に、厚生労働省の指導のもとの専門医制度の感覚が非常に強くなってきたというのは、この当時から既にこの構想があったということだと思います。

そして、その意味では日本初の専門医制度が麻酔科でできたのは、専門医をつくらうとしてできたのではなくて、こういう経緯があって専門医ができるようになったことが分かると思います。当時の標榜医の名簿などが残されています。

このスライドを出すかどうか迷いましたが、最近はこういう見方をする人が増えています。私がこのことに賛成しているわけではありませんが、今の（ドナルド・）トランプのやり方を見ると、アメリカがずっと通してきたやり方と全く真逆のことをやっているのかなという意味で、このスライドを出しました。

さて、話を変えて、加我先生がポスターに麻酔薬の構造式を出したので、少しだけ話をします。現在黒い字で書いてあるのは臨床で使われているものです。亜酸化窒素（笑気ガス）以外は、ほとんどここ20年ぐらいできあがってきたものが、現在日本で使われているものです。笑気は嘔吐を起こしやすいことと、温室効果があるということで、最近ひどく避けられるようになりました。最近シバガスを吸って遊んでいるというニュースもありますが、もともと笑気は遊ぶために作られた代物ですので、元の使用法に戻ったというのが正しいのかもしれませんが。

笑気のために少しだけ弁解をすると、亜酸化窒素の地球レベルでの生産量は明らかに農業で産生されるものがほとんどです。肥料の中に入っていて、田畑から大気に放出されています。牛が「モー」と鳴いてげっぷをしたら、そこからも笑気が出ているというのが地球温暖化の原因であって、医療用の亜酸化窒素の消費量は非常に少ないのに、悪者にされてしまったという経緯があります。

かつて採った統計ですが、非常に早い間隔でハロセンからエンフルランへ、エンフルランからイソフルラン、セボフルランに替わっています。この図で見ると数年かかっているように見えますが、1ヵ月ぐらいでイソフルラン、セボフルランに置き換わってくるのが吸入麻酔薬の歴史です。

麻酔の管理は3要素とよく言われますが、鎮痛と鎮静と筋弛緩、不動化といったことが挙げられます。構造式を挙げてもらいました。左が静脈麻酔薬、こちらは吸入麻酔薬と言われるものです。今使われているもののほとんどがプロ

ポフォールで、こういった式です。チオペンタールはかつてよく使われましたが、現在もかなり使われています。笑気、ハロセンと言われていたシンプルな構造式です。あとのものはほとんど同じような構造をしています。

セボフルランは、「セブン」＋「フロライド」でセボフルランという名前が付いていて、日本で開発されました。イソフルランはエンフルランと光学異性体です。あとはほとんど同じような構造をしています。先ほどの麻酔の3要素があるかということ、実は鎮痛作用があるのは笑気とメトキシフルランが比較的強くて、これらのほとんどは鎮痛作用があるかないかも分からないような程度です。

静脈麻酔薬に至っては、鎮痛作用は全くありません。そういう意味で、これらが麻酔薬と言えるかどうかという疑問はずっと持っています。薬物学的には既に麻酔薬で分類されてしまっているので、それを換えようという気はありませんが、麻酔薬と言われていても、鎮痛作用のない麻酔薬がいっぱいあるということをぜひご理解ください。

例えば、麻酔薬の作用を意識低下、呼吸抑制、舌根沈下、鎮痛作用、循環抑制と分けて考えると、こちらは非常に強い作用、こちらが弱い作用と考えると、古い先生方のご存じかもしれませんが、アナルガイザーはこういう筒の中に綿があって、薬を入れて自分で手で吸って、意識がなくなるとぱたっと落とす。また目が覚めると、自分で吸う。

ベッドに寝て、メトキシフルランを入れます。鎮痛作用が非常に強いので、意識がなくなる程度では、呼吸抑制、循環抑制、舌根沈下しないので、吸って意識がなくなってもまだ息はできています。でも、鎮痛作用が強く、意識が出ると鎮痛作用もまだ少し残っている状態ですが、自分で吸うことができました。今、使われている吸入麻酔薬は、鎮痛作用がほとんどなく、意識低下、呼吸抑制、特に舌根沈下が非常に強い薬です。

吸入麻酔薬の中にもこれだけ大きな差があります。最近では、鎮痛は鎮痛薬、鎮静は鎮静薬や麻酔薬、筋弛緩は筋弛緩薬で使う、それぞれの作用を分けて使うのが一般的になっています。かつては、NLAと言われた Neurolept anesthesia、

最近では TIVA であつたり、吸入麻酔薬と鎮痛剤を組み合わせたのがごく普通になってきています。

麻酔科医が麻酔の仕事をどう考えているかをどう説明すればいいかと考えたときに、大学院・大学講座の名前を少し並べてみました。ほとんどが侵襲制御学とか、生体管理学とか機械制御学とか管理制御学、病態生理といったような名前が使われています。

従って、鎮痛を目的とすると考えている教室はほとんどなくて、生体の管理学というのは、麻酔科の考えている自分たちの立ち位置と言えると思います。麻酔管理というのは、鎮痛、鎮静、筋弛緩のほかに、さらに生体管理が両輪と考えています。

安全管理の中で、一つだけ、誰でも知っているパルスオキシメーターの開発を少し話したいと思います。パルスオキシメーターは皆さんよくご存じですが、この人を知っていますか。日本光電（工業）の社員で、青柳（卓雄）さんという人です。パルスオキシメーターの原理の開発者です。当時は、今みたいな LED がないので、光源をフィルターで分けて使っていたという非常に原始的なものでした。1974年に、半分手書きみたいな論文を出しています。

これは現在のパルスオキシメーターの原理のスタートです。青柳さんは、色素稀釈（きしゃく）法による測定の精度を上げるために、どのようにしてノイズを取り去ろうと考えていたが、逆にそのノイズをシグナルと見なして、酸素飽和度の測定に至ったということです。

左が、酸素飽和度が高い酸素化されている血液の吸光度、こちらは静脈血の吸光度です。赤い所は吸収されてしまうので黒く見えるという原理です。さらに動脈と静脈の拍動を利用し、拍動部分が動脈血として出てくるのをうまく拾って計算しています。

1974年に青柳さんがこのパルスオキシメーターの特許を出しましたが、迫るようにミノルタカメラがオキシメーターの特許を出し、1977年にミノルタカメラのほう指先のタイプを開発して商品化して、それがアメリカに持ち込まれ、アメリカのネルコア社が開発して現在のパルスオキシメーターが定着し、それが日本に逆輸入されました。

パルスオキシメーターはネルコア社が開発さ

れたと、世界中で思われていたことがありました。そうではなくて、青柳さんが開発したということの世界に広めてくれたのが、(ジョン・W)セプリングハウスという人です。UCSF (カリフォルニア大学サンフランシスコ校) の名誉教授で、CO<sub>2</sub>電極を開発した人ですが、この人が論文で、「原理の開発はミスター・アオヤギである」と書いて、やっとパルスオキシメーターの原理の開発者が青柳さんであることが世界中に認められたという経緯があります。

最後に、この10年ぐらい私がこつこつ裏でやっていた仕事が、博物館の設立です。アメリカの麻酔学会には、(ポール・)ウッドという人が寄付したものを基にして、シカゴにウッド・ライブラリー・ミュージアムがあります。日本でもつくろうということで始めました。

これはイギリス、ロンドンにある博物館です。私も1回だけ行ったことがあります、こぎれいにまとまっています。外科学会に関しては、国際外科学会の外科歴史博物館がシカゴにあって、その中に日本部会が置かれているようです。日本外科の殿堂の紹介として、日本の外科学会のものが集められています。中の一人に掛川(輝夫)先生という、現在も当院にもときたま来ている先生ですが、2010年に食道がんに関して記載されています。

エドワーズライフサイエンス社の本社に行くと、このように写真が並べてあります。これはスワン、こちらはガンツと言えればお分かりになると思いますが、スワン・ガンツ(カテーテル)のお二人です。こちらの正面に、エドワーズが作った人工弁の初期のものからずっと時系列で展示されています。

こちらはドイツのドレーゲル社の本社です。私も一度行って、まさにこのとおり並べられています。炭酸ガスのボンベがありますが、吸入用ではなくビールに炭酸ガスを入れるのに使ったのが最初だと聞いています。日本では印旛に(印西市立)印旛医科器械歴史資料館があります。人工心肺をはじめ大きなものまで、かなりいろいろなものがあります。

これは私の仕事で、平成21年に麻酔資料館を神戸につくりました。日本で初めて輸入した麻酔器とか、初期の吸入麻酔器、一番左がエーテルの吸入用です。右は現在も使われているもので

す。これは大学にあったカーレンスのチューブと言って、ダブルルーメン用のゴム製のチューブです。

こういう名簿等、麻酔学会の雑誌を1号から並べてあります。こういった資料や機械や書籍を集めています。もし時間があれば、来てもらえれば、私がデザインしたキティのストラップもあります。神戸のポートアイランドの中にあります。

今日は感覚器ですので、眼科や耳鼻科の資料館がないかと思って探しましたが、これはロンドンです。ユニバーシティー・カレッジ・ロンドンにアイホスピタルミュージアムがあります。耳鼻科に関しては、ソサエティーはありますが、ミュージアムは見つかりませんでした。

先生方の中で興味のある方は、耳鼻科学会、眼科学会で作ってもらいたいと思います。あつという間になくなってしまいますので、本物を残しておく大切さを考えていただければありがたいです。

最後に、松本先生から院長室を引き継いで、その部屋に「奉使日録」というものがあります。1858年に日米修好通商条約が締結されて、咸臨丸がアメリカに行きます。咸臨丸は正規の使者ではなく随行船で、正規の使節団がポーハタン号という米軍の軍艦でアメリカに行きます。そこに乗っていた漢方医の村山伯元という人が書いた航海日誌が、「奉使日録」です。複製版は見つかっていましたが、本物が見つからなくてどこに行ったんだろうということでしたが、松本先生の部屋にありました。当院の先生がみつけて、大事にしろと言われていました。

ご清聴ありがとうございました。

**松本** 武田先生、ありがとうございました。麻酔の博物館をつくったということが一番大事な業績だったかもしれませんね。冗談を言っても仕方がないので、どなたかコメントなり、質問なりありましたらお願いします。加我先生、お願いします。

**加我** 東大病院の最初の麻酔科の教授だった山村先生は、私が入局したときはもう引退されていましたが、卒後すぐに帝京大学に移ったら、そちらで麻酔をかけていて、それは忘れられません。術者の手元を眼光鋭く見ていて、術者は冗談なんか言えないような雰囲気をつくる人で



した。麻酔のパイオニアの先生は、このような真剣勝負の侍のような人だなというのが忘れられません。以上です。

**武田** どうもありがとうございます。先生が言われるとおり、山村先生は本当にいろいろなことに気遣いが……。私は残念ながら山村先生の麻酔は付き合ったことはありませんが、ほかの面では結構お付き合いして、いろいろ指導もいただきました。まだご健在で、年1回山村の集まりがあるようで、子弟が米国からも集まって会を開いています。

**松本** そのほか、ありますか。角田先生、お願いします。

**角田（晃）** オックスフォード大学の最初の教授が、確かマッキントッシュですよ。あの人はまだ生きていますか。

**武田** そこまで存じませんが、多分、もう亡くなっていると思います。ただ、ビデオで山村先生と天野先生を出しましたが、ウッドライブラリーそのものがあれをやっていたので、実は私たちはばくったわけです。ネットでウッドライブラリーに入って探すと、ひよっとすると存命

のときのビデオが見られるかもしれません。

**松本** ありがとうございます。では、最後に冗談みたいなフレーズを話して、武田先生の講演を終わりたいと思います。私が病院長になってから、まだ外来をさせてもらっていますが、それは武田先生のおかげだと思っています。多くの患者さんは、外科に来るのではなく、「どの先生が評判が良くて、かかったらいいですか」というのが、初診の患者さんに多いです。外科系に関しては、「麻酔科の先生に聞くと、誰が手術がうまいか分かるよ」とよく言います。

麻酔科の先生は、外来とか人に触れるところになかなか出てきません。人を眠らせて仕事をおしまいにして、文句も言わずに帰すことが大事だと思います。私は外来ではそういうふうに言うことにしています。麻酔科の術前外来が、そういう意味でのセカンドオピニオンという外来を開いてくれると、きっと患者のためにはなるでしょうが、外科医にとってはあまりうれしくないことになるかもしれません。

それでは、武田先生の講演はこれで終わりにしたいと思います。ありがとうございます。

## あ と が き

国立病院機構（NHO）東京医療センター臨床研究センターは、国立がんセンターや国立循環器センターのようなナショナルセンターと同様に、感覚器の政策医療研究、臨床研究を行う施設、国の準ナショナルセンター（ある意味、国立感覚器センター）として、国立東京医療センター時代に発足しました。その後2004年から国立病院機構所管となり現在に至っています。

このため、臨床研究センター（感覚器センター）は年に1回、NHO 感覚器グループ会議の一環として、院内外の第一線の科学者を招聘し市民公開講座としてその研究成果の啓発を「感覚器シンポジウム」として、行っています。

今回で第12回を迎え、「サブスタンス P の発見と感覚器研究のフロンティア」のタイトルで、特別講演に日本学士院会員でサブスタンス P、GABA など神経伝達物質研究の第一人者である、東京医科歯科大学名誉教授の大塚正徳先生に御登壇いただき、「私の神経伝達物質研究、特にその初期、をふり返って」として、偉大な先生の若い頃の研究の御苦労や発見の喜び、良き指導者との出会い、その後の留学先での多くのノーベル賞受賞者はじめ著名な研究者との交流、研究への姿勢など普段聞けない、自然科学への取り組みについて学びました。さらに、その後のサブスタンス P の臨床応用について、当院薬剤師の小川千晶先生から病気に対する研究開発の展開（抗がん剤の副作用低減、誤嚥性肺炎の予防など）を解説いただき、基礎研究の重要性を認識できました。

さらに、「痛みの無い手術を求めて—日本の近代麻酔の歴史—」として、当院院長で慶応大学名誉教授、現在不在の臨床研究センター長も務めていただいている武田純三先生に、華岡青洲先生からからはじまり、その後の近代麻酔の歴史を戦後のドイツ医学から米国医学への転換と、安全な麻酔の確立まで、ご自身が中心となっている麻酔博物館設立など、科学者として客観的に麻酔の歴史を振り返っていただき、戦後の麻酔科の設立からの驚愕すべき麻酔の進歩に一同感銘を受けました。

特別講演で座長を快諾され、それぞれの講演を進めていただいた、名誉センター長の加我君孝先生、松本純夫名誉院長にこの場を借りて深謝いたします。

眼科臨床は「加齢と目、最近の白内障手術」としてロービジョン研究室室長で眼科の医長の野田徹先生に、ご自身の研究開発から最先端の白内障手術への展開と、白内障になっ

た場合の対処法を解りやすく解説いただきました。

耳鼻咽喉科臨床は、今回は嗅覚研究・臨床の第一人者で、NHKの人気ドラマで、阿部寛さん主演の「スニッファー嗅覚捜査官」の医療考証などでも有名な東京大学准教授の近藤健二先生に、解りやすく嗅覚障害の研究から嗅覚障害の対応法など解説いただき、嗅覚への関心が高まりました。

同時に毎年年末に開催される、務台博士、難波博士、家島博士、須賀博士など若手の先生方が中心になり企画、開催された若手研究発表会の優秀論文受賞者4名によるポスター発表と、各研究部、研究室の研究成果紹介のポスター提示も行われました。

臨床研究センターのみならず病院全体、国立病院機構感覚器グループの協力で、基礎と臨床科学研究の大切さを紹介させていただいた事にここに感謝いたします。

来年も市民公開講座で春先に第13回の感覚器シンポジウムが行われます。皆様のご参加をお待ちしております。

人工臓器・機器開発研究部 部長 角田晃一

第12回 臨床研究(感覚器)センター

感覚器シンポジウム

東京医療センター 臨床研究(感覚器)センター 記録集 No.11

監修 角田 晃一

---

発行/平成29年6月30日

発行人/武田 純三

発行所/独立行政法人 国立病院機構 東京医療センター  
臨床研究(感覚器)センター

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

T E L:03-3411-0111(代表)

03-3411-0379(事務室直通)

F A X:03-3411-0185

印刷所/株式会社 学術社





東京医療センターと臨床研究(感覚器)センター