

ニトログリセリン

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

ニトログリセリンは19世紀の中頃に化学物質として発見されました。爆薬の開発に従事していたアルフレッド・ノーベルはこの爆発力に注目し、1867年、ついにダイナマイトを完成させました。圧倒的な爆発力をもつダイナマイトに対して世界中からの注文が殺到し、これによりノーベルは、莫大な富を築きました。しかし、当時のノーベルに対する世間の評価は芳しくなく、死の商人とまで言われたこともありました。これに対して、ノーベルは自分の遺産を元にノーベル賞を創設するように遺言で残すことで自分の考えを表明しました。

ノーベルの経営するダイナマイト工場では、奇妙な病気がはやっていました。工場は日曜日がお休みでしたが、月曜日に工場で仕事を始めるとひどい頭痛やめまいに悩まされました。仕事を続けてゆくうちに症状は軽快してゆきました。しかし、週末の休暇が終わって月曜日に仕事を始めると、また頭痛に悩まされたのでした。これを月曜病と呼んでいました。この一連の現象を現代医学によって説明しますと次のようになります。月曜に生じる頭痛は脳血管が拡張するため、めまいは急激に一過性に血圧が低下するためです。両者に共通する生体反応は血管平滑筋の弛緩です。狭心症の患者に使えば、主に静脈が拡張して心臓への還流量を減らすため心臓の仕事量が減り、また冠状動脈を拡張させます。これらの作用のために狭心症の特効薬になっているわけです。ニトログリセリンによる血管拡張作用には耐性が生じることが知られています。ニトログリセリンの添付文書を見ますと、次のように書いてあります。「本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある」。つまり、ニトログリセリンは使っているうちに効き目が落ちる、言い換えると血管が拡張しなくなる、さらに言えば、頭痛やめまいが起こらなくなる、と言うわけです。ニトログリセリンがなぜ血管を拡張するかを研究し、一酸化窒素という物質がニトログリセリンからできることを解明したのはムラッド博士らの研究グループでした。これには日本人も参加していました。一酸化窒素を生成するニトログリセリンになぜ耐性が出来るのか、その分子機構は何か。これはまだ良く分かっていません。一酸化窒素は大気汚染の原因の一つですが、1980年代に入り、人体でも生合成していることが分かりました。人体の一酸化窒素は血圧の調節、感染防御、神経機能などに大切であることが分かってきました。世界中で話題になっているバイアグラ（これは商品名で一般名はシルデナフィルと言います。我が国では未承認です。）は、この一酸化窒素の働きを強めることによって

効いているのです。この薬についてはまた回を改めてお話しすることにします。ムラッ
ド博士を含む三人の一酸化窒素の研究者には 1998 年ノーベル医学生理学賞が与えられ
ました。

耐性を生じる薬の多くは依存性も起こしますが、ニトログリセリンにも当てはまります。
長期間この薬を使用していた患者が突然服用を止めると、耐薬症状として血圧が上昇
したり、狭心症の発作を起こすことが知られています。アルフレッドノーベルの場合、
会社経営に伴うストレスか、あるいは工場に長期間出入りすることによるニトログリセ
リンへの暴露が急になくなったためか、原因はともかく、晩年ノーベルは狭心症をきた
しました。そのころはニトログリセリンは狭心症に効くことが分かっていたので、彼
自身もニトログリセリンを舌下投与されることになりました。自分でも、皮肉なこと
であると回想したそうです。

ニトログリセリンという薬は、ノーベルにノーベル賞を作らせ、ノーベル賞を創設した
ノーベルを含む狭心症の患者を救っているばかりでなく、1998 年には 3 人のノーベル
賞も送りだしたのでした。これはすごい薬です。ちなみに私にも論文を書かせてくれま
した。