

薬害の反省からEBM、ビジランスへ

はま ろくろう
浜 六郎



医薬ビジランスセンター JIP 代表、医薬品・治療研究会 (TIP) 副代表、内科医

大阪大学医学部卒業後、同附属病院、大阪府衛生部を経て、1977年から阪南中央病院内科勤務。1997年3月退職し、医と薬の監視機関として、医薬ビジランスセンター JIP を設立。大阪大学医学部公衆衛生学非常勤講師。主な研究分野は、医薬品の安全かつ適切な使用に関する研究、医薬品の評価 (系統的レビューを含む) 医療経済的研究、薬害の発生要因に関する総合的研究など。著書『クスリへの告発状』(共著) エール出版社、『薬害はなぜなくなるか』日本評論社、『抗生物質治療ガイドライン』(翻訳監修) 医薬ビジランスセンター発行など。

おはようございます。朝早くから、非常に遠方の方々もたくさんお出でいただきましてありがとうございます。ほぼ 500 人の方々が参加していただけるということです。わたくしどもがこれを企画しましたときは、ほんの 100 人か 150 人、せいぜい多くても 200 人くらいと思っていたのですが、思いの外ご関心を持っていただきましてお集まりいただきました。

先ほどの別府代表からのあいさつにもありましたが、日本にはいろいろと問題の薬剤があります。医療者の立場としては、それを一人ひとりきちんと見てこれたのか、という問題があります。まず日本の薬害の問題を簡単に振り返って、このセミナーにおいてみなさまにどういう点で問題をとらえていただきたいか、という主催者としての希望を申し上げたいと思います。そして各セッションでどんなことが行われるかということもかいつまんでお話しします。

[サリドマイド——薬害の原点]

ドイツで原因不明であったアザラン肢症の原因がサリドマイドであるということが 1961 年末に明らかになりました (現在では四肢の異常だけでなく聴覚や内臓の異常もあると考えられていて「胎芽症」と言われています)。しかし日本ではその後もサリドマイド剤は売られました。サリドマイド被害者自身が主人公を演じた「典子は今」という映画がありました。彼女は手の代わりに足で料理も編み物もしますし、泳ぐこともできますしマンドリンも弾きます。このようなサリドマイドの被害がどうして起きたのか、日本ではどうして拡大したのか、これは日本の薬害を考える上での原点です。この問題を取り上げます。

[スモンと薬害の発見]

スモンは、下痢をした後だんだん足や手が痺れてきて目も見えなくなる病気です。

1956 年頃から原因不明の難病と恐れられました。スモンの患者さんには舌に緑色の物質が蓄積することがあります。日本ではこの緑色の物質が蓄積するので、これが分析されて、キノホルムであることが判明しました。このことからキノホルムに焦点が当てられたという経過があります。図-1はキノホルムの生産量とスモン患者さんの新発生の数とのグラフです。販売量が増えるとともに患者数が増え、中止されてから発生が急激に減りました。こういう関係は、例えばニュージーランドでのフェノテロールと喘息死の関係にも当てはまります。ニュージーランドではフェノテロールを保険適用からはずしたところ、喘息死が減りました (P.416 図-2 参照)。

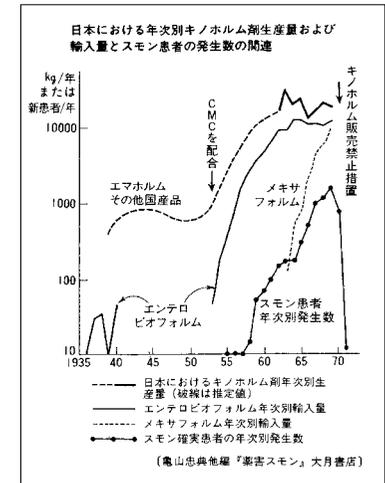


図-1

キノホルムが原因とわかった後で行われたある調査を見ますと、手術をした後にキノホルムを使った患者さん 78 人中 34 人 (44%) と、半数近くがスモンを発症しています。使わなかった 77 人には全く発生しなかった。これだけはっきりした事実があれば、一人ひとりの患者さんをきちんと診ておれば、医師は見分けられるはずなのです。これが日本の医師には、わたくしも含めて、1 万人以上、推定では 2 万人の患者さんが発生するまで原因が分からなかった。

一方スウェーデンでは、1 人の患者さんを見て、キノホルム中毒と診断した医師がいました。しかも日本でスモンのキノホルム説が出る前のことです。さきほど別府代表の話にも出てきました、オ・レ・ハンソン氏です。

日本では 1 万人以上の被害者が出るまで発見できずに、スウェーデンでは 1 人の患者さんで因果関係が確立した。その差は何なのかを考えることは日本の薬害問題を考えるうえで非常に重要なことです。日本ではキノホルムは吸収されないので安全だ、だから神経の障害など起こすなど思いもよらなかった、専門家もそう信じていました。しかしハンソン氏はどう考えたかということ、キノホルムを使用した患者さんを診ていたら視神経の障害が発生した。キノホルムの類似物質には吸収されて神経障害を起こすものがある。キノホルムは一般的には吸収されないと言われているが、場合によっては吸収されることもあるのではないかと疑って、吸収されるかどうかなどを調べ、キノホルムが中毒を起こしたことを証明したのです。

こういう事例に学んで、医師・薬剤師の方々は、何か薬剤が投与されていてその後障害が起こった、そういう人を診た場合に、これは薬害ではないか、薬剤によるものではないか、という疑いをもって、疑いが完全に晴れるまではきちんとフォロ

一する、診ていくということをするのが重要ではないかと思えます。

[筋短縮症]

次に、筋短縮症についてです。スモン以前から実は発生していたわけですが、注射された筋肉は壊死して線維に置きかわります。線維に変わった後は筋肉は成長しません。しかし骨は筋肉とはお構いなしに、本来の速度で成長します。骨と筋肉の成長はアンバランスとなって相対的に筋肉が短縮し、肩の筋肉がやられると手が真っ直ぐに下りません。大腿の筋肉に注射されて短縮すると正座ができないといったことが起こります。日本の医師の注射に対する姿勢に問題がありますし、また、整形外科医はこの症例を学会などでたくさん発表していましたが、残念ながら肝心の小児科医に十分情報が伝わっていなかったという問題もあります。

[臨床試験の問題——過去も現在も同じ]

次に臨床試験論文の問題点です。30年ほど前、コラルジルという物質（薬とは言いがたいので物質と言います）が狭心症に効く、コレステロールも下げるといううたい文句で発売されました。ところが実際は、コレステロールの値が500-600mg/dl以上、最高700mg/dl以上にもなったのです。ふつうコレステロールの値は200mg/dl前後ですからその上がり様は尋常ではありません（P.71図-1、図-2）。メーカーは医者へのパンフレットにこのデータは載せていません（P.71図-3）。ところが、臨床試験論文では、コレステロールが上がったことについては「原因については不明である」といいながら、「心疾患には有効である」という結論を書いていました。

これに類似したことは、ごく最近もありました。ソリブジンです。死亡された方がごく初期の臨床試験の段階で1人でした。この死亡例を見てから実はメーカーは動物実験をしたのですが、ある種の抗癌剤と併用すると、10倍どころではなくさらに大きく毒性が強まることを確かめたのです。この臨床試験の論文が書かれたときにはすでにその動物実験をやっている抗癌剤と相互作用で抗癌剤の毒性を異常に強めることが分かっていました。治験医も知っていながら報告書には「死亡の原因は不明である」と書いた。コラルジルの論文は約30年前ですが、この30年前と同じ論法がいまだに続いているのです。これが日本の薬害の一つの典型、医師の側の、あるいは専門家の責任かと思えます。

[日常診療で使う薬による害——解熱鎮痛剤]

次に日常私たちが使用している薬による害を見てみましょう。薬で潰瘍ができて胃に穴があいた例を経験したことがあります。鎮痛剤、いわゆる非ステロイド系の抗炎症鎮痛剤によって胃に穴があいたものです。十二指腸は穿孔することがありますが、普通、胃は壁が分厚いので薬以外では滅多に穿孔はしません。しかし、鎮痛剤では穿孔するのです。薬が血液中から排泄される速度は、濃度が半分になる時間

（半減期）で表しますが、普通の鎮痛剤は半減期が2～3時間から数時間です。ところが、この原因になった鎮痛剤は30時間以上もかかって半分になるのです。高齢者ではさらに延長して、100時間とか150時間かかるとも言われます。だからお年寄りでは鎮痛剤が蓄積して、このように穴があいてしまったのです。

多くの鎮痛剤は解熱剤としても使用されます。解熱剤に関しましては、今日も東京から国立感染症予防研究所の小船さんが見えておられます。その小船さん達のグループの実験であります。麻疹ウイルスに似たレンダーペストウイルスというウイルスをウサギに感染させますと、ウサギは熱を出しますが、たいていは自然に回復します。ただ6羽中1羽は死亡しました。しかし、メフェナム酸という抗炎症鎮痛解熱剤（日本ではポンタールという商品名で小児にもよく使われています）を使いますと、10羽中7羽が死亡してしまいました。熱がよく下がったウサギほどよく死亡しているようです。実験で使ったメフェナム酸の量が多かったのではありません。感染させないで使っても全く死なない程度の量を使っただけです。原因不明の脳症あるいはライ症候群との関連を解熱剤のところで詳しく討論していただきます。

今まで解熱鎮痛剤は50数種類許可されてその内約3分の1がすでに中止あるいは実質的に中止になりました。それでもなおかつ販売されていまして、これは本当に患者さんのためになるものだろうか、ということも非常に心配になります。

[日常の診療での薬による害——薬剤性ショック]

次にショックについて触れておきます。ごくありふれたものでショックが起きること、しかも使い方に問題がある例をお示しします。勤務していた病院で、日常診療の場で普通に使っていた消毒剤、ヒピテン（グルコン酸クロルヘキシジン）でアナフィラキシー・ショックを経験しました。創傷の消毒に普通使われる濃度の10倍の濃度のものを使っていたことに気づきました。しかし、これは実は私がいた病院だけではなくたのです。当時大阪府内の病院を調べてみたら、40%くらいの病院で同じように濃い濃度で使用していました。出身大学の付属病院がやっていたとおりに右へならえだったのです。非加熱製剤の第4ルート問題と同じことです。大学がすることを無批判に真似してしまった例です。

ショックの事例をもう一つお話しします。薬そのものではなく、薬剤に含まれている添加剤によっても、ショックを起こすことがあります。非常に激烈な、危うく亡くなりかけたショックを経験しました。ビタミンK製剤のケーワンという止血剤ですが、これも現場での使用に問題があります。ビタミンK不足はなく、したがって必要ない人にビタミンKが投与されたのです。手術後の一種の「約束処方」だったのです。こういうことが現在でもまだあちこちで起きているのではないかと、思います。点検が必要です。

わたくしが在籍しておりました病院は当初150床ほどでしたが（現在は312床）、そこで最初の3年間に10例のショックを経験しました。その後も毎年数例を経験し

ました。決してショックはまれなことではありません。

抗生物質のセファクロル（ケフラール）はアナフィラキシー・ショックを起こしやすい薬剤です。いまでも年間200～300億円くらい売っていますが、ほかの内服の抗生物質に比べてショックを起こしやすい。1万人に1人でもショックがあれば結構多いほうですが、これは2000人に1人くらいの割合でショックを起こします。しかも、われわれの調査だけでなく厚生省の調査も集計しますとやはりショックがほかの抗生物質に比べると多いと出ましたし、外国でも、他の経口抗生物質よりも重いアレルギーを10倍以上起こしやすいという報告があります。このような危険なものが、かつては売り上げ単独トップを2年間も占め、私たちの警告もあってその後使用は減ったとはいえ、今も年間数百億も使われているという現状、それを問題にしなけりばならないと思います。

[OTC薬も問題]

今までお話ししました事例はすべて医療機関で処方する薬剤です。薬局で一般に販売される薬剤についてですが、OTC薬といって一般消費者が処方箋なしで薬局で買える薬剤があります。今年（1997年）春に、医療用つまり処方箋が必要であったシメチジンやファモチジンなどH2ブロッカーが胃もたれの薬として一般に売り出されるようになりました。われわれが以前に調査したのですが、H2ブロッカーの副作用として、白血球とか血小板といった血液の成分が非常に少なくなってしまうことが起こります。あるいは感染が起こりやすくなる。お年寄りではいわゆる「痴呆症状」のような精神症状がでることもあります。そういう強い副作用を持った薬剤が医師の処方箋なしで手に入るようになった。こういうことも監視していかなければならない問題だと思ひます。

[薬事法改訂後に問題薬が多くなった]

サリドマイドが1961年、スモン、クロロキン、コラルジルといった大きな薬害が1970年に判明しました。その後10年間くらいは人々の薬害に対する関心も非常に高いものがありました。その集大成であるはずの薬事法の改定が1979年にありました。危険な薬剤は回収が出来る、従来よりもきちんとした有効性や安全性の根拠を示さなければならない、ということが薬事法に盛り込まれることになりました。

それでみなさん、安心してしまったのかもしれませんが、それまで毎年許可される新薬は30種類未満だったのですが、むしろ薬事法改定以降、平均して40種類くらいの薬剤が毎年承認されるようになってきました（表：最近中止になった薬剤も含めて1998年7月末現在で改定したものを示す）。その中には問題の薬剤がたくさんあります。全く臨床試験をせずに丸ごと臨床試験を捏造して、それで審査を通ったという薬剤さえありました。薬害エイズで問題になった第8因子加熱製剤の切り替えが遅れたのもこの頃です。発売直後に1ヵ月以内に中止になったものもあります

し、ソリブジンもこの中にあります（編集部註：1998年5月に中止になった主な脳循環代謝改善剤もこの頃導入されたものが多い）。

[有効性、安全性の証明されていない薬剤]

別府宏園代表の呼びかけで、このように問題薬が氾濫し、現場での使用にも問題のある状況を考え、1986年から『正しい治療と薬の情報』（The Informed Prescriber；長い名前なので「TIP」誌と呼んでおります）を毎月発行しはじめました（P.337写真-1）。

やっているうちに、有効性の証明が曖昧である点や臨床試験のあり方の問題にも関心を持ちはじめました。2日目のセッションで、抗アレルギー剤や脳循環代謝改善剤などについて詳しい報告があります。こうした検討を通して、有効性の評価、方法論に非常に問題があることがわかってきて、この問題にも大いに取り組むことになりました。有効性が適切に確認できていないこの種の薬剤が欧米よりも非常にたくさん売られていて、問題の抗アレルギー剤だけで、年間約1600億円消費されています。

[よい薬が安く、無効／有害な「新薬」が高い逆転薬価]

次に薬価の問題です。2日目午後の経済性のところで取り上げますが、日本は消費量も相対薬価も高い。1人当たりの医薬品の消費額が欧米と比べると飛び抜けているということです。簡単に申しますと、古い薬は比較的安い、新薬が欧米と比べると非常に高い。また問題のある薬、例えば抗アレルギー剤トリルダンの薬価はイギリスの約11倍もします。新薬が薬剤費全体に占める割合はドイツは10%程度ですが、日本は約50%ですので、新薬の使用をドイツ並に減らしますと約3兆円の費用が節約できます（P.263図-2）。

[薬害の起こる構造]

薬害が起こる構造をいろいろ事例をあげて見てまいりましたが、それをこのようにまとめて、『薬害はなぜなくなるのか』でご紹介しました（編集部註：この薬

表 承認新薬数の推移と主要な問題薬・問題物質 (1967年以降)

年次	承認新薬数	承認中止の承認新薬数	薬効分類	副作用・問題点	対策	問題になった年次
1967	38	0	抗炎症鎮痛剤	血液障害、消化性潰瘍	【実質的撤回中止】	84年
68	41	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
69	23	0	抗炎症鎮痛剤	血液障害、多形性紅斑	【実質的撤回中止】	95年
1970	32	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
71	38	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
72	20	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
73	32	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
74	22	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
75	29	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
76	22	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
77	29	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
78	37	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
79	34	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	82年
1980	53	0	抗炎症鎮痛剤	消化性潰瘍	【実質的撤回中止】	84年
81	59	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
82	35	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
83	32	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
84	22	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
85	53	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
86	30	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
87	50	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
88	54	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
89	32	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
90	41	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
91	36	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
92	32	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
93	40	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
94	47	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
95	25	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年
96	23	0	抗炎症鎮痛剤	肝障害	【使用中止】	86年

表

害を招く構造概図は、巻末資料(P.475)として掲載した)。

簡単にまとめますと、そもそも薬剤の評価のところすでに間違っている。評価がちゃんとできていない。効果については過大評価し、危険性については過小評価する、全体として薬剤を過大評価し、高い値段をつけて、製薬企業は膨大な利潤を得ている。その膨大な資金によって、様々な人々や組織が動き、情報が偏ってくる。医療機関側の問題としては経営困難や医薬分業の問題、また、情報を生み出し、提供する大学や研究機関の研究費の少なさも、製薬企業の潤沢な資金に影響されやすい体質となり、大学ぐるみの閉鎖的な組織も批判的な考え方を排除する機構となっています。非加熱製剤で問題になりました適応外使用も大学との関係で、安全性を十分検討しないまま使うことにつながっているようです。情報が公開されていないことも問題です。不適切な医療、研究、情報活動への経済的誘導がからみ合い、さらに情報の誤り、偏りを招き、薬害を発生させているのではないかと考えます。

情報公開の問題も含めて、総合的な討論を3日目の午後に予定しております。

[患者さんへの情報の提供の意義]

2日目の午後、経済性のあとで行いますのが患者への情報提供の問題です。そこで詳しくは紹介があると思いますが、患者さんに薬の説明書をお渡しして意識調査をしました。簡単な説明書と副作用も書いてある詳しい説明書と2種類用意しましたが、詳しい説明書で薬のリスク、副作用なども含めて必要だということにしました。これは分科会でやろうと考えていたのですが、参加に薬剤師さんも多いことからこのセッションへの希望が非常に多く、当初のプログラムを変更して全体会議にいたしました。2日目の最後は、最近の話題に関する分科会です。

[コクラン共同計画と Evidence-Based Healthcare]

もう一つの大きな出来事は、昨年(1996年)3月にミュア・グレイさんという方が日本に来られました。イギリスの医師で公衆衛生畑で働いてこられ、現在は政府の研究開発を担当し、コクラン共同計画の財務を担当しておられる方です。Evidence-Based MedicineあるいはEvidence-Based Healthcare科学的根拠に基づく医療というものが必要である、ということをお願いいたしました。その方が書かれた著書「Evidence-Based Healthcare」には、今や「Doing right things right」でなければならないと書かれています。従来は「Doing things right」でよかった。薬の分野の「薬の適正な使用」に相当します。この考えでは薬そのものはよいものだという前提で進めていたわけですが、しかし、現在は先ほどからお話していますように、使用している薬剤が本当にいいものかどうか、つまり「right things」かどうか問われるようになってきているのです。だから今や、「Doing right things right」でなければならないのです。いいものはちゃんと使うが、使う前にいいものか悪いものか見分けておく必要があるということです。日本のいわゆる抗アレルギー剤などは、グレイさんに

言わせると、単なる「chemical = 化学物質」に過ぎない。「not a drug = 薬などではない」のです。そういう区別を始め、実際によいと言えるものだけを使うようにしていこうというのが、医薬品・治療研究会など国際独立情報誌協会(ISDB)が進めている本当の意味でのrational use of drug,あるいはコクラン共同計画、EBM、Evidence-Based Healthcareのコンセプトであります。

ニコラス・ヒックスさんが今日はイギリスからお見えです(紹介、拍手)。今日の午後に講演していただきます。もちろん英語で、通訳はつきませんが、日本語の解説をいたしますので是非お聞きいただきたいと思います。

[コクラン共同計画/EBM、TIP/JIPの新薬評価]

3日目のセッションは、コクラン共同計画で行われているやり方を日本に根付かせるために設けました。かなり専門的になりますし、このため、3日目は参加者が少なく250人くらいです。3日目の午後は、コクラン共同計画の手法や、提携誌La Revue Prescrireの新薬評価の手法なども取り入れて日本特有の問題も加味しながら、TIP/JIPが新薬の評価の独自の基準をつくりました。その方法と評価結果をお示しします。

[おわりに]

このセミナーはスケジュールが非常にハードです。普通、欧米の会議などでは30分くらいのティータ임을午前中にも午後にもとるのですが、このセミナーでは、会場を移動するとき以外は、ほとんど休憩らしい休憩がございません。参加者の方々には非常に大変だと思いますが、(内容が密すぎて)消化不良を起こされるかもしれませんが、消化不良を起こしても安易に抗生物質など使われませんように。じっくりと自分の力がかみ砕いて、咀嚼していただいて、飲み込んでいただいて、自分のものにしていただきたいと思います。このセミナーだけで全部分かってしまうものではありません。わたくしの本(『薬害はなぜなくなるのか』日本評論社)などを後で読んでいただくと参考になるのではないかと、手前味噌ではありますが、そう思います(編集部註:その後EBMやコクラン共同計画について紹介したすぐれた著作が多数出版されるようになったので、それも参照していただきたい。末尾にまとめて記載した。また講演された講師の著作はそれぞれの講演録にも記載した)。

3日間、非常に詰まっておりますが、どんどん質問をしていただきまして、あるいは個人的にでも捕まえていただいて、お聞きいただければと思います。このあとは、分科会になっておりますが、事務局からお知らせや注意事項などの伝達がございます。

では、どうぞみなさん、しっかりと、われわれもしっかりと頑張って進めてまいりますので、大いに意見交換をして、いいものを作っていきたいと思っております。よろしくお願いたします。ありがとうございます。