

によって、そのような「予防対策につながる原因」をつかむことができるにもかかわらず、していないのです。

薬害エイズだけに限りません。日本ではライ症候群の原因としてNSAIDsが最も疑わしく、まさしく「予防対策につながる、介入できる原因」であると強く予想できるのですがそのようなデザインの研究が行われないうで、「予防対策につながる研究」を10数年にわたって延々と続けてきています。

薬剤疫学の課題に応える研究を育てるために

日本ではこういうふうな研究ばかりが横行しているのです。適切な薬剤疫学的な考え方をちょっと導入しますと、同じような使用で比較してどうかを見ることになりまして、そうすれば、結論がすぐ出るはずなんです。「予防対策につながる原因」がつかめるようなデザインの研究を普及させ、いくらやっても「予防対策につながる研究」、「結論の出るはずもない研究」には研究費を出させないようにしないとダメです。きちんとしたプロトコルを提出させて、きちんとしたデザインの治験計画、調査計画にのみ、国の研究費を渡すというふうにしなないと、ただでさえ研究費は少ない訳ですから無駄遣いになるだけです。この他にも色々あるんですが、これは大きな一例だということで私の話を終わらせて頂きます。

## (3)臨床薬剤師にとっての課題

薬剤疫学の重要な担い手 —— 丁 元鎮



病院勤務薬剤師

担当業務は院内治験審査委員会(IRB)および薬事委員会の運営、医薬品情報の提供。1989年よりネットワーク通信サービスNIFTYの電子会議室「FDRUG:医薬品情報フォーラム」の運営代表者。TIP「正しい治療と薬の情報」の編集アドバイザー。JANCOC会員。

はじめに

ご紹介ありがとうございました。薬剤疫学については素人ですが、おそらく薬剤疫学について全く知らないほうがおもしろいことを言うのではないかという期待で指名されたのだと思っています。私がここ数週間いろんな教科書とか参考書を斜め読みして、薬剤師と薬剤疫学に何が関係しているのかということを、わたしなりにまとめてみました。

薬剤疫学とは

まず、薬剤疫学とは何かということ調べてみました。今日最初にご発言になった楠さんが次のように定義されています。「ある種の医薬品を使用する集団をとらえて、使用実態の中で有効性、安全性、経済性を評価し、適正使用に至る合理的道筋をつける学問」ということで、『ファルマシア』という雑誌から抜粋してきました。特に「適正使用に至る合理的道筋」というところですが、これはまさに今回のセミナーのタイトルにもなっていますEvidence-based Medicine、Evidence-based Healthcareと、最近薬剤師の間で提唱されているファーマシューティカル・ケア; pharmaceutical care、これをつなぐものではないかと考えます。つまり、「適正使用に至る合理的道筋をつける」というのはEvidence-based Healthcareを通じてファーマシューティカル・ケ

アを実現することだと思います。また、当然ながら薬剤疫学というのは(JIPはJapan Institute of Pharmacovigilanceの略ですが)pharmacovigilanceのための重要な手段であると理解しています。

薬剤疫学の方法

次に、全くの素人ですから初歩的で申し訳ないんですが、ここで用語の整理をして来ましたので、中には釈迦に説法の方もいるかと思うんですが、もう一度復習ということでお聞きください。良く出てくる言葉なんですが、症例集積研究、ケースシリーズと言いますが、これはあるものに暴露された人(この暴露という言葉も難しい言葉でして、英語ではexposureといいます)つまり薬剤などの投与を受けた複数の患者を集めて、その臨床的結末を記述・評価したものであるということです。あるいはある単一の結末、今度は逆に副作用だとか体に何か起こったことを見つけて、その結末である患者さんを集めて、その患者さんに対する過去の暴露を検討する。どういう薬剤が出されていたかを調べる、これは両方とも通常、対照群は設定しません。これが症例集積研究というものです。この症例集積研究には、非常に地道な努力がいるということを聞いております。

次に先ほどから何度も出ておりますけれども、ケースコントロール研究についてです。まず結

果である有害事象。有害事象というのは副作用とかイベントとか患者さんに何か起こったことですね、これが発生した群をケース（症例）と呼びます。それと、発生しなかったコントロール群というものを設定します。その2つの群について、時間を過去に遡ってどういう医薬品が投与されていたかを比較する。時間的には後ろ向きになりますが、これがケースコントロール研究（症例対照研究）と呼ばれるものです。

今度は逆に、医薬品曝露の有無で比較する群を設定する、つまりある医薬品が使われていた患者さんの群と全く使っていない患者さんの群をまず2つ設定する、それをこれから時間が経っていくにつれてこういう副作用が出てくるのではないかとすることを問題として有害事象の発生頻度を観察、比較する、時間的には前向きになります。これをコホート研究というそうです。以上、私なりの復習をしてみました。

#### 薬剤疫学で注意すること

薬剤疫学ということで、一番問題になるのがバイアスということです。バイアスというのは偏りということですが、正しい結果が得られない誤った結果を導く、そういう原因となるものです。

まず選択バイアスです。これは対照とした集団の設定が、いろんな設定をするわけですが、その設定が妥当であったかどうかという点ですね。これは非常に基本的なことですが、曝露や有害事象発生（副作用と言っていると思いますが）についての正確な情報、本当にそういう薬を飲んでたのかとかそういう副作用が本当にあったのかどうかということ、そういう基本的なところが怪しいと全く意味がありません。これを情報バイアスといいます。

それから、あまり聞き慣れない言葉ですが、交絡バイアス。たとえば観察された有害事象発生リスクが増えた場合、それを調べている人がある薬を飲んだからこういう副作用が出るんだろうと考えて（これも一種のバイアスです）研究を始めたような場合、実はそういうことが起

こるのは別の原因があるかも知れないということです。

これはどこかで読んだのですが、津谷さんが交通事故を例にとって交絡バイアスの説明をしておられました。運転手の死亡率を調べるときにシートベルトをしていなかった人たちと、シートベルトをしていた人たちを比べます。その結果、シートベルトをしているの方が死亡率が低かったとします。だからやっぱりシートベルトは死亡率を下げると、単純に誰もが思うでしょう。ところがもう少し考えてみると、そもそもシートベルトをする人は運転があまり上手ではないというか乱暴でない。しかしシートベルトをしない人というのは運転が上手だが乱暴な人が多いかも知れない。だからシートベルトをしている人の死亡率が低いことをもって、シートベルトをすることが必ずしも安全につながるとは断定はできないのだと。そういうことを読んだことがあります。

#### 情報収集の問題点

次にこういう情報を集めるときの日本における問題点について。まず集める際に形式が整っていない、決まっていない、要するに標準化が進んでいないということ。どういう方式でどういうフォーマットで調べるのかということが整っていない。それから患者さんのプライバシーを守るとい点がきちんと法的におさえられていない。集めた情報をどういった人たちがどの程度まで共有できるのかという点に、まだ曖昧なところがある。それと集めた情報を統括する中立的な機関がなさそうであるということが問題点としてあげられると思います。

#### 薬剤疫学に関する薬剤師としての課題

次に薬剤師としての今日のテーマに入りますが、ここに書いてあります臨床薬剤師としての立場というのは、必ずしも病院に勤務する薬剤師だけではなくて、薬局の方も含めて臨床薬剤師と言っています。

結論から言いますと、病棟や薬局での調剤や

最近よく言われております服薬指導業務は、薬剤疫学的データの宝庫であると思います。薬歴が必ず管理されているはずだからです。薬歴を管理しないとこの仕事は成り立ちません。それから副作用、adverse event；有害事象ですね、この監視もしているはずで。患者さんに必ずそういうことを聞くはずで。それをしない薬剤師というのは、ちゃんと仕事をしていないと思います。

それから、文献情報だけではなく、患者さんから直接、薬物治療や、薬物治療以外の種々の情報を収集することができますし、実際得ています。それから薬剤師としての立場から、治療効果を客観的に観察できます。いわば、この点で（医師や患者に比較して）ひとつバイアスがはずれているということですね。

次に話が少し別のところに飛びますが、薬剤師は薬学診断に基づいて薬物治療に介入すべきであると思います。この薬学診断というのは、これは中木さんという医師や北海道の早川さんという薬剤師（お二人とも治療計画とその記録の方法論、POSの分野で実績を上げておられます）たちがおっしゃっていることなんです。診断というのは一般には医師だけがすると思われていますが、医師以外にも看護婦だとか薬剤師も独自に診断をしているし、すべきであるというのが、中木さんだとか早川さんのお考えです。それから、薬物治療に介入すると申しましたが、介入するというのは医師の邪魔をするということではなくて参画するということです。

それが図になって『月刊薬事』に掲載されています（図-1）。医師は診断、治療、薬物療法を行います。患者さんは、ここには「薬識」と書いてありますが、薬に関する認識（「病識」に対応する言葉）を得ようとしています。ここに看護婦さんがいまして、看護婦さんも独自に診断をしている。薬を直接渡すのは看護婦さんが多い。そのときに患者さんの状態をモニターする。看護婦さんと患者さんと医師の守備範囲の重なる部分、ちょっと色が濃くなっている、ここを薬剤師がカバーしているはずだと。この部分を

薬学診断と言おうと。それを通じて薬物療法に寄与しようじゃないかということです。この資料、文献には薬剤疫学については何も書かれていないんですが、これは大いに薬剤疫学に関係するのではないかと思います、とって来ました。

#### 病院薬剤師に何が出来るか

次に病院勤務の薬剤師に何が出来るか、何をすべきかということについて、少しメモをしてきました。最近、大きな病院だとか中規模の病院では、処方オーダーリングというのがどんどん導入されています。これは医師自らキーボードなどで処方を入力するんですね。それが自動的にデータとして蓄えられます。これはまさに薬剤疫学の基本データとして大いに使えるものとして期待されています。実際にはあまりうまく利用されていないんですが、今後処方オーダーリングを導入する病院が増えて来ますと、それを使わない手はない。コンピュータ屋さんに任せるのではなく、薬剤師がきちんと管理すべきであると思います。

それと先ほどの話と関連しますが、患者さんに起こるイベントの収集とそれをデータベース化していくということも重要であろうと思います。病院内にはいろんなデータベース、小さなデータベースがたくさんあります。医事データベース、検査データベース、その他のデータベースがありますが、それらを全て統合してひとつのデータベースにする。処方のデータベース

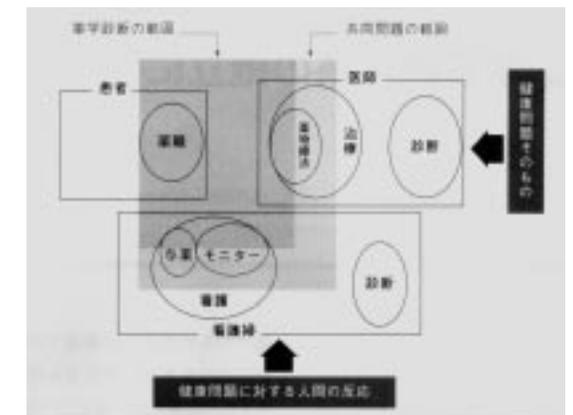


図-1 (中木高夫：薬剤師のためのPOS, 月刊薬事, Vol.39, P.197, 1997)

を作っただけでは、広い意味での薬剤疫学ではないだろうと思います。あくまで経済性も加味して、最初の楠さんの定義にもありましたように、いろんな面からの薬の適正使用に関することを統合していくということが大切ではないかと思えます。

それから、既に実施されているところも多いと思えますが、薬剤のPK/PDというものを考える必要があります。PKはpharmacokinetics(薬物動力学)、PDはpharmacodynamics(薬物動態学)のことです。先ほどから曝露という言葉が何度も出てきていますが、曝露といっても、例えばAという錠剤を1日10ミリ飲んだ患者さんをひとくりにするのでは、科学的とはいえないのではないかと思います。といいますのは、全身的に薬剤が体の中にどのように広がってどのように排泄されるのかということと全く考えていないからです。本当は、患者さんの中で薬がどのように分布されて排泄されているのかということと患者さん個々のパラメーターを計算した結果に基づいて、同様の曝露を受けたという風な考えをしなければなりません。そのときのツールになるのが、TDM；治療薬物モニタリングというものです。TDMではPK/PDを活用します。患者さんの体液(通常は血液)中の薬物量を測定して効果や副作用を予測する技術です。これは今後薬剤疫学への寄与が期待されると思えます。

#### 調剤薬局でできること

次に調剤薬局。単に「薬局」としてもいいんですが、薬局をベースとしたPMSの研究の試みということ。薬局をベースとしたということとかなり面白い発想だと思いますが、アメリカなどではかなり大規模に行われている研究もあるようですが、長所として患者さんの募集のために臨床医を用いることに起因する選択バイアスの回避ということがあります。それから医師の処方行為に干渉しなくていいということです。また一般に調査自体が安価に実施できるということもあります。短所としまして、患者さんが持っているバイアスの潜在的な危険、そ

れからこれは少し矛盾するかも知れませんが、施設募集やデータ収集に広範囲な資源と時間を要すること。安価にできるといっても、こっちの方で手間がかかるとプラスマイナスゼロになっちゃいますね。

これを先ほどからお話がでておりますように、日本の薬局でイベントモニタリングをしようという動きが具体的にあります。日本薬剤師会会長の名で、東京大学医学部薬剤疫学教室の久保田氏が提唱されている日本版のPEM(Prescription Event Monitoring)に協力しようという依頼文書が1996年6月12日付けで出ています。英国では、医師に対して回答用紙を郵送して、回答を得るそうですが、その回答率が60%に達するとされています。日本でやるならやはりこれぐらいのパーセンテージが得られると良いのですが、まだ始まったばかりなのでわかりません。(日本版PEMの最初の対象薬物はノスカルという薬でした)

日本薬剤師会が考えたといいますが、たぶん外部の業者に頼んだのでしょうが、イベントモニタリングの基本コンセプトの図があります。処方箋が来て、レセコン(レセプトコンピュータ)を利用して簡単なデータベースとする。さらに薬剤師会の方でCD-ROMやインターネット等随時データを提供してより詳しいデータとする、という2本立てのようです。

もうひとつ同じようなことですが、別のコンセプトも示されています。院外処方箋による方法の概略、それとレセプトによる概略という提案がされています。フォーマットなども提案されています。これはまだ見本なのでこの通りになるかはわかりませんが、一部の薬局には配布されています。薬剤名、患者コードナンバー、患者名、あなたの薬局でのID番号、処方医の機関、処方医師、送付先とあります。控えと研究先に送るものとあります。記入用紙も用意されています。日本版のPEMですね。項目はこれぐらいでいいのかなとも思うんですが、これはあくまで提案、あるいは見本ですので今後どうなるのかわかりません。

#### まとめ

以上、いちおう薬剤師が関係してくることを概説しました。まとめてみますと、薬剤師は薬剤疫学の重要な担い手になりうるということです。そのために薬剤師による薬学的知識の積極的な活用が求められます。処方の設計、処方権は医師にあります。医師が調剤し、薬剤師が服薬指導をするという、いわゆる医薬分業と同じように、医師と薬剤師は連携して、薬剤疫学においても適宜分業、協業しながら積極的に協力、参加が望まれる。これが今日の結論です。

#### 質疑/討論

**阿部：**(医療事故市民オンブズマン) 今、服薬指導や医者の治療に参画するという薬剤師さんのお話、とても素晴らしいと思います。4月から実際、薬を買いますと、どんな薬ですとか、どんな副作用がありますとか、服薬指導していただいて患者としてはとても助かっています。

ところが、長野県上田市の医師会と薬剤師会の問題をご存知の方も多いと思いますが、医師会の方は治療に介入するつもりなのか、けしからんということで、薬剤師会の役員が辞任した問題がありまして、これはとんでもない話だと思うのですが、薬剤師さんたちの世界ではこの問題をどのようにとらえていて、どのようなアクションをとろうとしているのかをお教え頂ければと思います。

**丁：**薬剤師を代表してお答えすることはできませんが。その話は関係者からもよく聞いております。その内容はお話しませんが、薬剤師の側でやり方に少し問題はあったようです。ただそれに対してすぐに、医師の処方権に薬剤師は介入するなという医師が居るとしたら、おそらくそれはだめな医師だと思います。今日この場にはいらっしやらないと思いますが。ですから、上田市の問題は大きな問題ではないと考えています。

**津谷：**最終的には、浜さんの方から報告があると思いますが、このセミナーに参加登録した500人前後の参加者の約半数が薬剤師の方ということで、薬剤疫学にとって薬剤師の果たす役割は大きいものだと思います。

丁さんのプレゼンテーションの中で、交絡因子やバイアスのことが頼りなげに話されていて、私の名前も出てきていましたが、ここはプロの疫学者にお話いただいた方がいいと思いますので、楠さんから、日本薬剤疫学研究会の会長として交絡因子やバイア