

## 既存の抄録雑誌、情報誌、専門書をもとにした 情報検索・収集の例

むらいなおき  
村井直樹



小文字病院内科医師

『TIP 誌』編集委員

『日経メディカル』のコラム「副作用アラート」を適宜担当

雑誌からの情報検索というのは最もプリミティブで、システムティック・レビューのベースになるものだろうと思いますが、一般的にクスリの情報あるいは副作用情報は、内外の医学雑誌に発表される記事（論文や Letters to editor の短い報告など）から得られます。既存の抄録雑誌からではなく、直接一つひとつの医学雑誌から副作用情報を得るのは大変な労力を要することです。従って、医学雑誌に発表される副作用報告を迅速に抄録にまとめ定期的に刊行される医薬品情報誌の役割は貴重なものであり、決して小さくないものがあります。

### TIP 誌と情報源

いろいろな情報誌がありますが、その中で "REACTIONS" は最も情報が豊富であると思います。ウィークリーで非常に薄っぺらで読むのにそれほど時間がかかるわけではありません。せいぜい 12 ページくらいです。副作用情報のほかに、incidence study や clinical study など、さまざまな情報が掲載されています。

" Adverse Drug Reaction Bulletin " はイギリスの情報誌ですが、定期的に副作用情報を収集し評価した結果を掲載しています。このほか、国際医薬品情報誌協会 (ISDB = International Society of Drug Bulletin) に参加する世界各国の情報誌がありますが、risk / benefit 比や cost / benefit 比

などを含めた医薬品の価値についての、総合的な評価を行った情報が掲載されています。この他に、イギリスの DTB " Drug & Therapeutics Bulletin " やフランスの " Le Revue Prescrire "、オーストラリアの " Australian Prescriber "、この 3 誌は TIP 誌の提携誌でもあります。この他に薬物相互作用の情報を 3 ヶ月に 1 回提供してくれる " Drug Interaction facts "、" Meyler's Side Effects of Drugs "、" USP-DI " " AMA-Drug Evaluations " " PDR " など既存の情報誌を参考にしながら TIP 誌 ( The Informed Prescriber ) が作られていきます。

TIP 誌というのはご存じのように、日本で唯一の IDI 誌 ( Independent Drug Information ) です。TIP 誌面の終わりのほうに 3 ~ 4 ページくらいのコラム CAPSULE ( P.280 ) がありますが、ここで内外の副作用情報を抄録として紹介しております。それをまとめながらわたくしが感じていることを 2 ~ 3 述べたいと思います。

### 日本からの副作用報告の特徴

一般に日本からの副作用報告は、外国に比べると極端に少ないと思います。これは丁度、厚生省への副作用モニター報告が少ないのと一致しています。そうは言っても、最近では英文雑誌に日本からの副作用報告を目にすることが多くなってきたようです。ただ日本からの副作用報

告には特徴があります。クスリの副作用であるということの強力な裏付けがないと、なかなか報告しようとしません。その代わり、報告する場合はページ数が多く、内容もなかなか堂々としているように見えます。しかし、実際には、副作用報告というのはもっとシンプルな形で気軽になされていいのではないかと思います。

例えば、「このクスリを使って、こんな症状が起こった。クスリを止めたら良くなった。しばらくしてそのクスリを再開したら、また同じ症状が起こった。クスリの使用と症状発現の経緯から、もしかするとこのクスリによる副作用ではないか、そういう可能性がある」というのが、最も単純なパターンの副作用報告です。初めての副作用報告というのはそういうものから始まればよいと思います。

例えば、制ガン剤に発癌性があるということは今でこそ常識ですが、最初に制ガン剤治療を行って 5 ~ 10 年後に新たな癌が初めて見つかったとき、その癌が制ガン剤治療と結びついて考えられたわけではなく、そういう症例が、3 例、4 例、5 例……と、癌の発症が積み重ねられて行って、ずっと後になって、薬剤疫学的に裏付けられたのです。

「本当にクスリの副作用なのか」「どんなメカニズムで副作用が起こるのか？」などというのは、大事なことではあるけれど差し当たっては目をつぶってよい、むしろ後になって判ればいいことで、副作用に関する報告はもっと気軽に積極的になされるべきであると思います。

話変わって、医学雑誌は、日本の医学雑誌だけでも、相当な種類と数があります。専門分野別に見ても、同じ内科で、肝臓病・糖尿病・腎臓病・呼吸器疾患・感染症・循環器疾患・血液疾患などがありますし、ほかに精神神経疾患・眼科疾患・皮膚科疾患・泌尿器科疾患など、キリがない。それぞれの専門雑誌にときどき副作用報告が発表されます。例えば、肝臓の専門誌であれば、クスリによる肝障害や、最近ではインターフェロンによる種々の重篤な副作用が報告されています。腎臓の専門誌であれば、クス

リによる間質性腎炎や腎不全、糖尿病専門誌であれば、インターフェロンによる糖尿病の発症や グルコシダーゼによる腸閉塞、薬剤相互作用による低血糖など、呼吸器専門誌であれば薬剤による間質性肺臓炎、血液専門誌であれば薬剤による血小板減少症など。とにかく、一人の医師がすべての雑誌の副作用報告に目を通すということは物理的に不可能なことですし、だからといって自分の専門領域の雑誌しか目を通さないでいると、重大な副作用情報を知らないままに過ぎてしまうことになります。

一昨日の筋短縮症の分科会に出ましたが、かなり以前から整形外科学会では筋短縮症は話題になりながら、筋肉注射の現場である小児科へは情報がフィードバックされずに、何年か放置されていた事実があった、と。さらに、抗アレルギー剤による出血性膀胱炎というのが泌尿器科領域ではしばしば話題になっていながら、内科へはなかなか情報が届かなかったという現実もあります。アバンによる重篤な SLE が、皮膚科の雑誌に報告されているにも関わらず、内科医の目にはなかなか届かないなど、特定の専門誌に発表される重大な副作用情報が、必ずしもすべての領域の医師に伝わらないことが、しばしば経験されていることです。このようなことから、特定の専門誌に発表される副作用報告でも、迅速にしかも的確に、できるだけ多くの分野の医師・薬剤師に伝えることは、今後の TIP 誌の役割なのかもしれないと思います。

### インターフェロン後に白血球発症

最後に、わたくしが経験した事例を紹介したい。「患者は 64 歳の男性で、慢性 C 型肝炎に対してインターフェロンによる治療が行われ、引き続き外来で follow-up されていた。約 1 年後、感冒様症状を訴えていたが、数日を経て、咳嗽の後、突然呼吸困難を来して緊急受診、血気胸を認めて入院した。初診時、白血球数 57,000/i、赤血球数 153 万/i、Hb5.5g/dl で、翌日、骨髄穿刺の結果、急性骨髄性白血病と診断された。直ちに血液病専門病院に移送されたが、全身状態

は悪化して、3日後に死亡した。(臨床薬理 26:207,1995)」。この症例に見られた急性骨髄性白血病とインターフェロン療法間の因果関係は明らかではありませんが、疑いなく重大な adverse event であり、今後の監視が必要だと考えます。確かに、インターフェロン治療によって、肝細胞癌の発生頻度は抑えられることが期待できますが、その他の悪性腫瘍に関しては、長期にわたる追跡調査を待つほかないわけで、本当の意味のインターフェロンの有用性については、まだ結論が出ていないのだと思います。当面の疾患に対するクスリの効果も大切ですが、新し

い治療に対しては、長期にわたる adverse events の監視が、何がなんでも必要であります。

### TIP 編集部へ情報を

TIP 誌スタッフは非常に忙しい者の集まりで、十分なことが出来ていませんが、特定の、特殊な領域の副作用報告を目にされた場合は、是非、TIP 誌編集部へ「こういう副作用報告がある」ということをお知らせいただければ、わたくしどもこのCAPSULEがもっと充実するのではないかと考えております。

## 臨床現場での Evidence-Based Medicine

ふくいつくや  
福井次矢

京都大学大学院医学研究科臨床疫学、研究者

昭和26年生まれ。京都大学医学部卒業、ハーバード大学公衆衛生大学院卒業。聖路加国際病院、国立病院医療センター循環器科、佐賀医科大学附属病院総合診療部を経て、現職(京都大学医学部附属病院総合診療部部長併任)。著書に、『EBM実践ガイド』(編集、医学書院、1999)、『臨床医の決断と心理 Clinical Decision Making』(医学書院、1988)など。

はじめに

京都大学の福井と申します。(医薬品を主に取り上げている今回の)医薬ビジランスセミナーの中で薬のことを直接扱わないテーマを私は用意してきております。臨床現場でのEBMということと話をするようにということですので、私の立場から Evidence-Based Medicine を日常の診療の中、臨床研修の中でどういうふうに取り込もうとしているのか、またどういう考え方なのかについて話をさせていただきます。

おそらく基本的な考え方というのは、医薬品の有効性、副作用を評価するときに用いられる臨床疫学的な考え方そのものとほとんど同じだと思います。

### EBMの必要性：診療パターンの違いとその根拠

医薬の分野だけではなく、診療には常に不確実性を伴っております。地域や国による診療パターンの違いが1980年代から繰り返し指摘されてきております。これは手術の頻度についてですが、病気の頻度、年齢などについて標準化されたもので、なおかつ3つの国で、例えば子宮摘出術の頻度が、地域や国によって5倍も違うとか、扁桃摘出術の頻度が3倍違うというものであります。

こういう診療パターンの違いの背後にあるものは、何といたっても科学的データの欠如であります。どのような診療が一番いいのか、その根拠が分かっているんです。個人差、自由裁量

に任されているところが非常に多いわけです。また、同じ病気で同じ治療が勧められる患者さんが複数いたとしても、価値観がさまざまに異なるために、どうしてもチョイスが異なってくることがあります。例えば扁桃摘出術が適応にならないような人でも、将来のことを考えて自分はどうしてもやってほしい、という患者さんもいるわけです。その他にも医療費の支払いシステム、文化的・社会的背景が異なるとチョイスが異なることは当然ございます。

このセミナーでもしばしば出てきていると思いますが、コクラン・センターを始めた研究者たちが、この問題に関して大がかりな調査をしました。妊娠時や分娩時の281種類の医療行為を取り上げまして、それを科学的な視点で評価すると、有効性が証明されたものは幾つあるのか、という研究です。

281のうち35%は有効性が科学的な視点からいっても証明されている。ところが21%は無効であるにもかかわらず世界中で広く行われている。43%は科学的に有効性が証明されていない。このような結果でありました。

EBMとは：信頼できる証拠に基づいて理に叶った診療を行うこと

ー昨日、ヒックスさんが Evidence-Based Medicine についてお話をされているようですが、私の立場から概略を説明させていただきます(編集部：セミナー1日目のゲスト講演：

医薬品評価の方法

その(3)

(M・N・O)

毎月11回28日発行 The Informed Prescriber 第12巻10号 1997(平成9)年10月28日発行 105

**CAPSULE**

**BCGワクチンによる Reiter 症候群**  
35歳の女性が膀胱癌に対して膀胱内に5回目的BCG投与を受けた後、Reiter 症候群を発症した。患者は両眼の結膜炎を来し、右手首の激しい痛み、膝関節および紅斑が出現し、その後関節障害を来した。1週間後、左膝と右手中指関節に関節炎が見られた。検査では、白血球増多、血沈亢進、CRPおよびASLO値の念価を認めた。インドメタシンが投与され、2週間後には症状は消失した。 Saporta J. et al. *Scand.J.Urol. & Nephrol.* 31: 211,1997

**インターフェロンα(スミフェロン)によるSheehan 症候群の増悪と昏睡**  
54歳の女性が、C型肝炎に対するインターフェロンα治療の4日目に昏睡に陥った。昏睡は、もともと存在したSheehan 症候群が増悪した結果、重篤な低Na血症と低血糖により起こされたものと考えられる。患者は糖尿病の既往歴を有していた。インターフェロンα100万単位/日筋注を開始して4日目に、昏睡状態となった。血糖は60mg/dl で、グルコースIV投与がなされた。血糖はすぐ回復したが、意識レベルは半昏睡程度に戻ったに過ぎなかった。インターフェロンα治療の約2週間後、他の病院へ移送された。入院時、血圧125/66mmHgで、重篤な低Na血症・低Cl血症を認めた。電解質輸液により、徐々に意識レベルは軽度程度にまで改善した。検査結果はSheehan 症候群を示しており、ハイドロチゾンと甲状腺ホルモンにより意識レベルは改善した。 Mabe K. et al. *J.Gastroenterol. & Hepatol.* 12: 551,1997

**インターフェロンα(スミフェロン)によるネフローゼ症候群**  
54歳の男性の慢性腎臓性白血病に対するインターフェロンα治療に続いて、ネフローゼ症候群が起こった。インターフェロンαは500万単位/dayの量で開始されたが、下痢、関節痛、筋肉痛、体重減少のため300万単位/dayに減量された。約7ヶ月間のインターフェロンαによる治療の後、発熱、末梢の浮腫および右胸水貯留で入院した。検査では軽い貧血が認められた。血清クレアチニン0.8mg/dl、BUN 17mg/dl、クレアチンクリアランス96ml/min、アルブミン1.4g/dlで、24時間尿蛋白排泄量は7gであった。感染は除外され、ネフローゼ症候群と診断された。急性転化を来しインターフェロンα治療は中止され、タウロマイシン、シタラビン、チオグアニンが7日間投与されたが、翌日、尿蛋白排泄量は24時間で0.5gに

減少し、血清アルブミンは2.4g/dlに増加した。その後、利尿剤治療で右胸水減少を来し感染により死亡した。 Hudak-Aldopon T. et al. *Clin.Nephrol.* 48: 59,1997

**ジクロフェナク(ボルタレン)による溶血性貧血**  
75歳の女性が、ジクロフェナク治療中にケムス試験陽性を示す急性溶血性貧血を来し、腎不全を来した。患者は骨関節炎の症状に対して約2年前から間欠的にジクロフェナクを服用していたが、溶血性貧血を来して入院した。入院の約2週間前にジクロフェナク75mg錠を2錠服用し、症状が出現する24時間前にも1錠服用していた。入院中、腎不全による無尿が見られ、2週間後に7回の血液透析を必要とした。腎機能は改善し25日後に退院した。退院時、末梢血の所見も正常化しており、ジクロフェナクを服用しないようにアドバイスされた。 Bougie D. et al. *Blood* 90: 407,1997

**インターフェロンα-2a(キャンフェロン)による重症筋無力症**  
59歳の男性が、腎臓癌の手術に引き続いて行われたインターフェロンα-2a治療の後、重症筋無力症と診断された。患者は最初、インターフェロンα-2a 300万単位/日を開始され、1週間後に300万単位ずつ増量された。2ヶ月間の治療(最終の用量は1800万単位/日)の後、白血球減少とインフルエンザ様症状のためインターフェロンα-2a 治療は中止された。中止して1ヶ月後、視力、四肢の脱力、嚥下障害を来した。検査の結果、抗アセチルコリン受容体抗体の抗体価が7855PML(正常<400)で、チンシロン・テストが陽性を示した。ピリドスチグミン、ブレドニゾン、アザチオプリンが投与され、症状は軽減した。約6ヶ月後のfollow-upで、抗アセチルコリン抗体の抗体価は1811PMLで、状態は安定している。 Jora I. et al. *Europ.Neurol.* 38: 68,1997

**プロピルチオウラシル(チウラジール)による ANCA 陽性の急速進行性糸球体腎炎**  
甲状腺機能亢進症を有する52歳の女性が、プロピルチオウラシル(PTU)300mg/day投与後に、ANCA陽性の急速進行性糸球体腎炎を発症した。PTU 300mg/dayに増量した後、甲状腺機能は正常化した。両側下腿に紫斑が出現し腎機能は急速に悪化して入院した。皮膚生検では白血球破壊性血管炎が明らかで、糸球体に半月体形成を認めた。血清学的にはANCA陽性、抗核抗体(+)であった。PTUを中止してブレドニゾン投与を行い、紫斑は消滅、ANCAも陰性化して腎機能も徐々に回復した。 Kodoh Y. et al. *Clin.Nephrol.* 48: 41,1997

アンフォテリシンB(ファンギゾン)による低Mg血症  
17歳の男児が、アスペルギルス肺炎の疑いでアンフォテリシンB 50mg/day IVによる治療の途中で、低Mg血症を来した。患者は慢性肉芽腫性疾患を有し、肺炎の疑いで入院。入院6日目にアンフォテリシンB治療が開始された。5日後、腎臓障害のためアンフォテリシンBは中止となった。入院16日目に鉀剤(20mg 1日おきに点滴投与)で再開された。この間、血清Mgは0.9mg/dlに減少し、第19日日より、アンフォテリシンBを中止して硫酸マグネシウム12.5mgが1日おきに投与された。硫酸マグネシウム補給の後、血清Mgレベルは1.4~1.7mg/dlに増加したが、第25病日に、過性の左半身の感覚異常を経験した。テタニーを認め、低Mg血症の結果と考えて硫酸マグネシウムを25mEq/dayに増量したところ、以後テタニーのエピソードはなかった。アンフォテリシンB治療中には、テタニー、全身痙攣などを念頭に置くべきであり、その際には大量の硫酸マグネシウムを充分な期間、投与すべきである。 Narita M. et al. *Europ.J.Pediat.* 156: 421, 1997

**ジゴキシン/クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッ)併用時に見られた心電図異常と悪心・嘔吐・下痢**  
78歳の女性で、ジゴキシンとクラリスロマイシン服用時に、相互作用によると思われるジゴキシン中毒が出現した。うち血清心不全に対してジゴキシン治療を始めて約3ヶ月後(0.25mg/dayまで増量)に、発熱、悪心、嘔吐などを伴った悪化様の症状でクラリスロマイシン500mg1日2回の服用を開始した。クラリスロマイシンを開始した翌日、下痢が起り、悪心・嘔吐も持続して入院した。血清ジゴキシン濃度は、最後にジゴキシンを服用して8時間後の検血で4.4μg/lであった。心電図のSTの変化はジゴキシン中毒に合致した。クラリスロマイシンが中止され、ジゴキシンも中止され、まもなく症状は消失した。入院5日目に血清ジゴキシン濃度は1.5μg/Lに低下し、0.125mg/dayの用量で再開された。退院して12日後のジゴキシン濃度は0.7μg/lであった。 Nowarskas J. et al. *Ann.Pharmacotherapy* 31: 864,1997

**遺伝子転換ESBワクチンによる脳神経マヒ**  
35歳の健康な労働者(男性)が、EDワクチンの追加接種を受けた後、脳神経マヒを来した。ワクチン接種の4日後に、2日前から顕著な四肢性まひのため入院した。前日から悪心があり、左目を閉じることができず、耳鳴があった。症状は、5日前からの上気