

ベロテック (フェノテロール) の危険は使い方ではなく そのものの心毒性 ———— 濱 六郎

はじめに

現在問題になっているフェノテロール (商品名ベロテック) を、どのように医師・薬剤師としてとらえるのか、患者さんにはどういうふうに捉えてほしいのか、根拠になるデータをお見せしながら、一緒に考えていきたいと思ひます。

ベロテックは β_2 選択性が高いと言われるが

TIP誌で、実は以前、「喘息の治療におけるネブライザー吸入剤療法」という Drug and Therapeutics Bulletin の記事を翻訳して記事にしたことがあります (TIP Vol3, p34-36, 1988)。このとき、喘息治療では信頼できる専門家にコメントをいただきました。そのコメントの中に、フェノテロールは β_2 選択性が高い、要するに心臓に影響の少ない薬剤の一つとして紹介され、その記事を載せたことがあります。

わたくし自身は、ちょうど半年ほど前に薬害オンブズパースンの発足に先立ってベロテックの安全性の検討に関して調査委託を受け、この薬の問題を検討することになりましたが、それ以前は、私もフェノテロールは β_2 選択性が高い薬と思っていました。TIP誌では、ニュージーランドでの疫学調査の関連では、疫学調査からニュージーランドやドイツ政府が、それをどのように扱ったを紹介した記事を紹介するに止まりました。使い過ぎるから問題になるのであって適切に使えば危険な薬ではないのだ、という記事でしたので、そのように受け止めておりました。今から思ひますと、メーカーは別にしても、専門家と言われる方々、外国政府の対処などの情報をそのまま受け止めるという、ごく普通の態度と思ひましたが、その疫学調査の原著にあたって自分自身で確かめる姿勢を欠いていたと反省しております。

今回、これを検討して驚くべきことがいろいろと出てきたわけです。午前中の動物実験での危険性の見方でも示しましたが、 β_2 選択性がある薬剤とは決して言えない。むしろ、心臓刺激作用や心筋の傷害作用は非常に強く、場合によってはイソプロテレノール (イソプレナリン) よりも強いかも知れないほどだということもその一つでした。

有効性は厳密に、危険性は蓋然性があれば

わたくし自身もともと臨床医ですが、薬剤の分析に関しましては10年以上前から医薬品と治療に関する情報誌であるTIP誌を出しております。ここ2~3年は、新薬や問題薬の評価をやってきました。有効性あるいは危険性の問題について、既存の資料からベスト・エビデンスの有無を検討する努力をしてみたりしました。

私たちがやってきた薬の有効性や安全性の検討方法は、最近Evidence-Based Medicineにおいて提唱されている方法と共通します。つまり、有効性に関しましてはランダム化比較試験 (RCT) が行われて、厳密に有効であることが証明されている必要があります。それで効果が証明されていなければ有効とは言いません。

ただし、安全性の問題に関しましては、有効性と同一レベルの証明が必ずしも必要ではありません。そのように厳密な危険性の証明を待っているのは、危険なものを放置してしまうことになるからです。現在あるエビデンスの中で相当危険なことがあるとすれば、使わないことが、危険を早期に回避して重大な薬害につながらない、という点で大事なことだと考えるべきものです。

喘息死の流行と気管支拡張剤の導入

図-1は、フェノテロールの問題点が指摘されて、ニュージーランドの論文に対して批判的な見解を投げかけたランセットの論文の一つから引用したものです。イギリスでは1940年頃に喘息死が増加するいわゆる喘息死の流行がありました。その前からアドレナリンが吸入として使用されるようになっていたようで、この頃の喘息死の流行にはアドレナリンの吸入が関与していたようです。アドレナリンは血管を収縮させる作用と、心臓を刺激する作用、それに気管支を広げる作用の3つを持っています。イソプロテレノール (イソプレナリン) は、アドレナリンから血管を収縮する作用 (作用) を除いた薬ですが、これは気管支を広げる作用もありませんが、心臓を刺激する刺激作用の強い薬です。イギリスやオランダではアドレナリンが用いられてから、ニュージーランドではイソプレナリンが喘息治療に導入されてから、喘息死が流行しています。1960年頃から高用量のイソプレナリンの定量噴霧式ネブライザー (MDIとか、インヘラーとか言われているものですが) が導入されました。これは急性期の喘息発作には抜群の効果がありましたから、導入された時、喘息死はこれで減るのではないかと期待されたほどです。しかし、現実には逆で、喘息死が増えました。1968年にイギリスでイソプレナリンのMDIと喘息死の増加の関連を示す論文が出て警

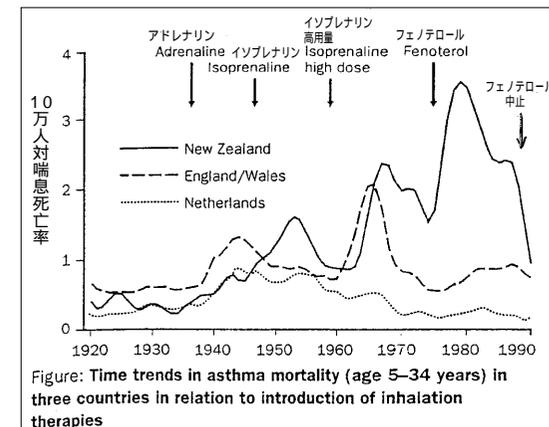


図-1 三つの国の喘息死亡率 (5~34才) の年次推移と吸入療法
の導入 (Westendorp RGJ, Lancet 345:2, 1995)

告が発せられ、高用量のイソプレナリンは使用されなくなり、喘息死は減少しました。

イギリスの喘息死の調査

1968年のブリティッシュ・メディカル・ジャーナル (BMJ) に載ったイギリスの研究に話を戻します。35歳から64歳までの喘息死はほとんど変わりませんが、5歳から34歳までの喘息死が増えています。1960年以前に比較して約3倍に増えている。特に10歳から14歳の死亡に関しては8倍くらいに増えている。このときにステロイドの使用はあまり関係なくて、イソプレナリンが問題ではないか、使い過ぎが問題であろう、と警告が出されて使用量が減ることで実際に喘息死も減ってきております。

喘息死の増加とフェノテロールの導入

[ニュージーランド]

もう一つの流行は、ニュージーランドでフェノテロールが導入されてからです。ニュージーランドで実は1976年頃から喘息死が増えてきた。ちょうど図-1の1975年頃の谷のところでフェノテロールが発売開始になっています。この部分を詳しく示したのが図-2です。フェノテロール発売シェアと喘息死の増加にかなりきれいな関連が認められます。ただし、いったん上がった喘息死がやや下がってきた、2から3前後になってきたことに関して、フェノテロールの使用が増えているのになぜかということが言われていますが、1980年頃に喘息死の流行と喘息に使用する薬との関連を指摘する論文が出たことが関連するのではないかと考えられます。ニュージーランドでは最終的にはフェノテロールが保険給付の対象から外されてから使用が激減して、それとともに喘息死も激減しました。他の国でもニュージーランドほど明瞭ではありませんが、フェノテロールMDIが導入されてから喘息死はやや増加し、ニュージーランドでの警告以降使用量が減少して喘息死も減っています。このように、世界的にはイソプレナリンやフェノテロールなど喘息治療のための薬剤

が使用されたことと、喘息死の流行とが関連しているのです。

疫学調査によるフェノテロールの危険の指摘

表-1は、ニュージーランドにおいてCraneさんらが調査をした最初のものです。ケース・コントロール・スタディ（症例対照研究）の典型的なものです。喘息の患者さんで死亡した人と、喘息で入院したが死亡しなかった人で、喘息の治療に使用した薬を比較した研究です。薬剤の

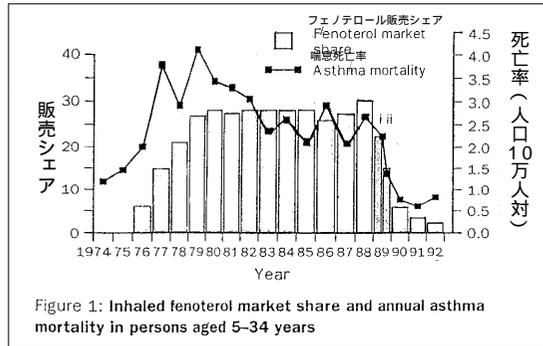


図-2 フェノテロール吸入剤の販売シェアと喘息死亡率（5～34才）の年次推移（Pearce N et al. Lancet 345;41,1995より）

他、過去の入院歴なども調査して重症度も分類できるようになっています。全体ではフェノテロールの危険は使用していない人に比較して1.6倍程度ですが、重症の患者ではオッズ比で最高13.3倍の比率で危険があるという結果が出ています。調査方法に関しての批判もなされましたが、それ以後、それらの批判に答えるための調査も実施されました。どの調査でもおよそ全体で、2～2.7倍危険との結果が出ています。

ある程度の危険のエビデンスで対策

【ニュージーランド政府の英断】

この最初の調査結果を受けまして、ニュージーランド政府はフェノテロールを薬価表から削除しました。日本で言えば薬価基準から外す処置です。市場には出ておりますが、医療保険基金からの支払い対象にしない、という措置がとられました。論文の発表が1989年4月で、その年の後半には喘息死が下がり始め、図-2のように、90年、91年と下がっていき、92年でやや上昇しておりますが、フェノテロール使用量減少とともに喘息死は激減しました。

（注：CraneらWellington大の二つ目の調査を入手した時点で、メーカーや専門家の情報も総合した結果、ニュージーランド政府の副作用委員会（MARC: Medicines Adverse Reactions Committee）は「どちらかということ、フェノテロールと喘息死の間に因果関係ありとするエビデンスの方が強いということに同意する:The MARC agreed that the balance of evidence was in favour of a causal association between fenoterol use and asthma death.」という見解を発表している。）

調査に対する批判とそれへの反論

それに対して、先ほどの話にもありましたが、ステロイド吸入療法が普及してきたから喘息死が減ったんだとい

う反論があります。あるいは他の刺激剤も制限されて少なくなったのではないか、という指摘もありました。

喘息死の急激な減少の時期に合わせてステロイド吸入もドンと増えておれば、このステロイド吸入療法の普及が関与したと言えるかもしれません。フェノテロールも含めて刺激剤全体の売り上げが減ったのであればフェノテロールだけでなく他の刺激剤も減ったからだと言えるかもしれません。しかし、1995年のランセットに載ったデータ（図-3）では、ステロイド吸入が普及したからとは考えられません。喘息死の減少は失業者が減ったからではないかという反論があったそうですが、失業者は減っておりません。むしろこの間増加している程です。

日本の喘息死増加はβ作動剤MDI導入時期と一致 [1960年からの増加はイソプレナリン]

日本ではどうでしょうか。図-4は、Craneさんを通じて、Sears氏が収集したデータを教えてもらったもので、日本と諸外国の喘息死亡率の推移のデータです（ただし、1975年以降のみ）。

喘息死亡率の推移を見るのには、半対数グラフを用いるのがよいので、半対数グラフで表示しています。死亡率推移を表示するとき、最大値が最小値の2～3倍程度だと普通のグラフでもよいのですが、5倍以上、とくに10倍以上にもなりますと、下の方での変動がほとんど分からなくなります。ニュージーランドの最大値が10万

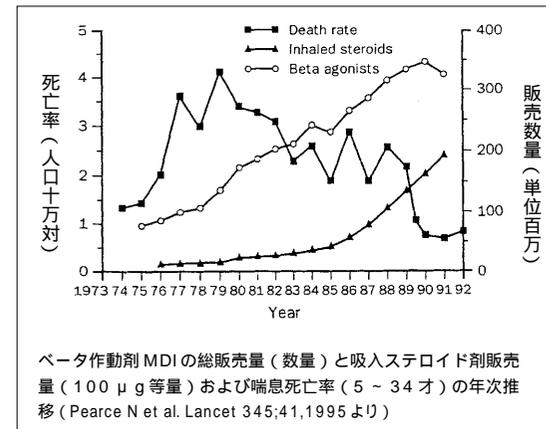


図-3

対4で、アメリカなどでは10万対0.2～0.3というところがありますから、半対数グラフで比較しました。

日本では1960年頃に喘息死が少し上昇しますが、しばらくはあまり変化しません。イギリスでイソプロテロール（イソプレナリン）が問題になったのが1968年ですから、少し遅れて日本でも喘息死が減少していく。1960年代は大気汚染が相当強い時期ですのでその影響もあるかなと思いますが、1970年以降に喘息死が減ってきたのは大気汚染がそれほどよくなってきたとも思えませんし、やはりイソプロテロールの使用が減ったことが関連するのではないかと思います。ただしこれは感じだけで、特別エビデンスがあるわけではありません（注：むしろ1960年からの喘息死亡率の増加は、10～14歳ではより著しく、増加の開始はイソプレナリンMDIの導入に一致している）。

1970年頃以降は喘息死がだんだん減ってきて、75年、84年あたりまでは横這いです。サルブタモールが使用され始めたのが1976年です。しかし、その後もまだ減り続けています。このあたりはまだ喘息死の減少傾向がずっと続いています。少なくともサルブタモールの導入は大きく増加の方に転じさせる力としては働かなかったと思われる。

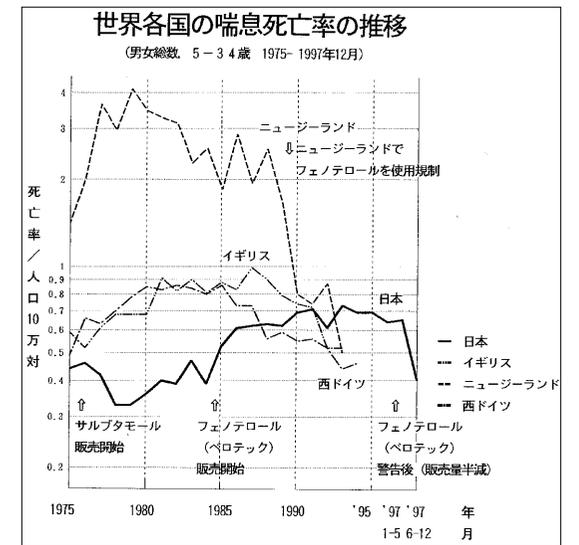


図-4

フェノテロールMDIの処方と喘息死に対する相対危険： （重症度によるサブグループ解析）								
サブグループ	フェノテロールMDI処方		対照		オッズ比	95%信頼区間	P	
	症例数	対照数	症例数	対照数				
喘息用薬3種類以上	あり	44	24	93	112	2.21	1.26-3.88	0.01
	なし	16	33	96	167	0.84	0.44-1.61	0.61
過去1年間に入院歴	あり	34	18	76	87	2.16	1.14-4.11	0.02
	なし	26	39	113	192	1.13	0.66-1.96	0.66
経口ステロイド剤	あり	26	7	38	66	6.45	2.72-15.3	<0.01
	なし	34	50	151	213	0.96	0.59-1.56	0.87
前年入院 喘息薬3種以上	あり	32	9	47	53	4.01	1.78-9.01	<0.01
	なし	14	24	67	133	1.16	0.56-2.39	0.69
前年入院 経口ステロイド剤	あり	18	2	21	31	13.29	3.45-51.2	<0.01
	なし	18	34	96	157	0.87	0.46-1.62	0.65
フェノテロールMDI全体	60	57	189	279	1.55	1.04-2.33	0.03	
サルブタモールMDI								
サブグループ	症例		対照		オッズ比	95%信頼区間	P	
	症例数	対照数	症例数	対照数				
サルブタモールMDI全体	43	74	211	257	0.71	0.47-1.07	0.10	

表-1

1985年からの増加はフェノテロール市販開始に一致
ところが、1985年から増えている。1990年頃
は、1980年から1984年までの平均の約2.5倍程度
に増えています。

イギリスでも西ドイツでも、喘息死がフェノ
テロール（ベロテック）の導入に伴って増えて
いるように見えます。西ドイツでは許可に伴っ
て喘息死が増えているということをきれいに示
しているデータもあります。フェノテロールは
84年7月に承認され、薬価基準に記載されたのが
84年12月です。したがって、実質的に発売され
たのは1985年からです。発売後だんだん売り上
げを伸ばしていますが、発売後、喘息死が急に
増えているようです。特に男性で多かったとい
うことであります。特に15歳から29歳の男性の
喘息死の増加率が非常に大きい。一番増加率が
大きいのが25歳から29歳で約3.5倍になってい
ます。最大では4倍を越えていました。

ベロテックの影響だったらどんどん増えてい
かないとおかしいじゃないか、という反論もあ
りますが、1990年代頃から吸入ステロイド剤の
重要性が認識されはじめ、普及し始めていま
すので、そういう因子も絡んで、喘息死を増やす
方と減らす方のバランスがとれているのかも知
れませんが。

カナダの疫学調査でも危険証明

世界的な喘息死の疫学調査で重要なものが、
カナダのサシュカチュワンでの調査です。ベロ

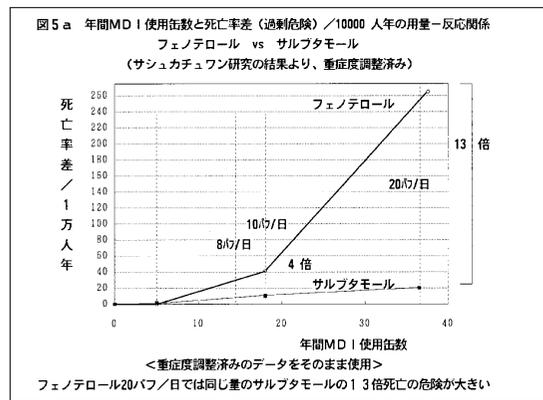


図-5a (Suisa Set al Am J Respir Crit Med 149;604,1994 のデ
ータをもとに浜が作図)

テック製造発売元のベーリンガー・インゲルハ
イム社が出資して実施された調査です。大学で
行われていますので、メーカー出資ではあるけ
れども中立である、との意見もあります。

最初の報告では、経口ステロイド剤などの薬
剤、入院回数を重症度を表すものとして調整す
ると、フェノテロールの使用者は使用しない人
に比較して9倍喘息死を起こしやすいとの結果が
報告されています。さらに詳細に検討された報
告ではフェノテロールの使用者は非使用者に比
較して、1万人当たり36.2人死亡が多く、サルブ
タモールの使用者は非使用者に比較して1万人あ
たり3.6人死亡が多い。したがって約10倍フェ
ノテロールの危険が大きいと報告しています。

図-5aに、論文に示されていたフェノテロ
ールまたはサルブタモールを使用した場合の死亡
率差（それぞれを使用しない場合との差を重症
度を調整して計算）を用量別に示します。年間
の使用量が同じ程度の患者どうしを比較する
と、年間使用量が増加するほどフェノテロ
ールとサルブタモールの危険度は開いていきま
す。年間12缶以下だと差ははっきりしません。し
かし、年間25缶以上（平均37缶）使う人は、1日
20噴射（パフ）程度の吸入になり、フェノテ
ロールはサルブタモールの13倍危険ということに
なります。年間13缶から24缶（平均18缶）使
う人（1日10噴射（パフ）程度の吸入になる）の危
険度は4倍程度になります。明瞭な用量 - 反応関

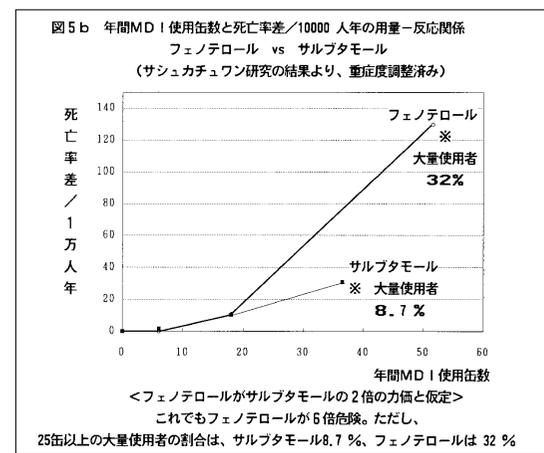


図-5b (Suisa Set al Am J Respir Crit Med 149;604,1994 のデ
ータをもとに浜が作図)

係がありますから、平均13～24缶の群で、有効
性を証明するための統計学的な意味のある水準
($P < 0.05$) ではありませんが、危険性を考える場
合には十分に問題になる傾向です。

カナダの論文の解釈

フェノテロールの1回噴霧量が200 μ g (0.2mg)
サルブタモールは100 μ g (0.1mg)です。このこ
とから、フェノテロールは倍の力価が吸入され
るのだから、倍投与したことになる主張して、
この論文の著者らは、再集計を試みました。フ
ェノテロールがサルブタモールの2倍の力価があ
るとして計算し直して作ったグラフが図-5bで
す。私がかももとのデータをむしろ忠実に再現
して書いたグラフが図-5aです（当日は図-5bは示
しませんでしたが、示したとして記載した）。

論文の著者は、これをさらに、二次方程式の
曲線になると仮定して回帰して図-6を作成して
います。こうすると年間18缶程度のところでは
差がなくなるのでフェノテロールもこの程度
では安全だというわけです。しかし、図-5aのデ
ータは経口ステロイド剤の使用や、過去2年間の入
院回数など重症度をすでに調整したデータです。
そして、フェノテロールの力価が高いのであれば、
フェノテロールの使用量は少量ですむはず
ですが、フェノテロールが200 μ gでも年間25缶
以上使用する大量使用者の割合はサルブタモ
ールよりもかえって多いほどです。

図-5aのデータをどう考えるかは、統計学の問
題というよりは、物の考え方、安全性と有効性

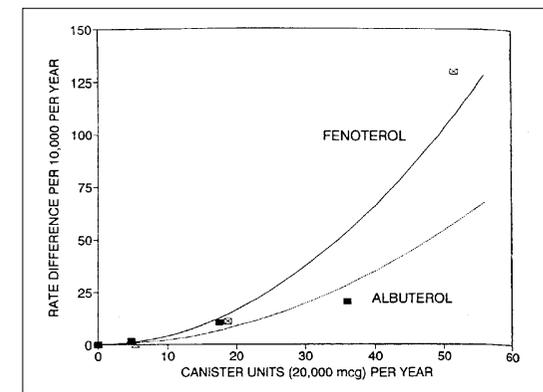


図-6 (Suisa Set al Am J Respir Crit Med 149;604,1994)

の物の考え方に関わる問題です。これは統計学
の問題ではありません。

フェノテロールは心刺激が強い

午前中にお話した毒性試験あるいは β_2 選択性
の問題に関して、もう一度復習します。図-7は、
横軸が濃度で縦軸が心拍の増加率です。左の曲
線がイソプロテレノール、真ん中がフェノテ
ロール、右端がサルブタモールです。濃度を上げ
ていくと心拍が増加する。イソプロテレノール
の増加率の上昇は緩やかです。これは臨床的に
は都合がよい。急激には増加しないので、用量
の調節が比較的やりやすい。フェノテロールは
急激に心拍が増加しています。

図-8は縦軸が心筋の収縮力の増加率です。サ
ルブタモールは最高でも約130%、イソプレナ
リンでもたかだか150%ですが、フェノテロ
ールのピークは約250%にまでなります。しか
も、その上昇の速度を見て下さい。サルブタモ
ールやイソプレナリンに比べて、フェノテロ
ールの上昇速度がはるかに急激です。心筋の収
縮力が増す、大きな力を持って収縮するとい
うことはエネルギーをたくさん使うということ
です。エネルギーを使うということは当然酸素
を多く使わね。酸素を多く使うところでは心
筋の障害が起りやすい。だいたいイソプロテ
レノールの毒性試験を見ていると、動物では
心筋に壊死が起る。一種の心筋梗塞状態が起
っていると考えてもらいたいと思います。

フェノテロールの増加の速度やピークに比較

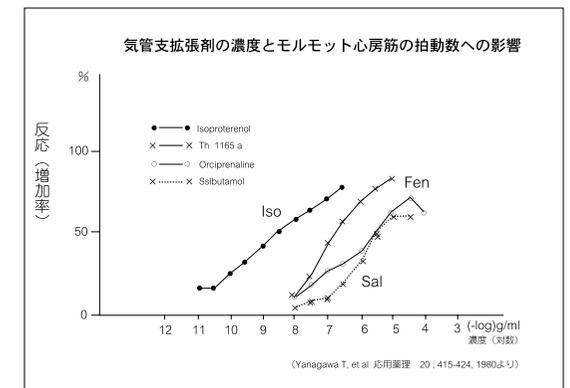


図-7

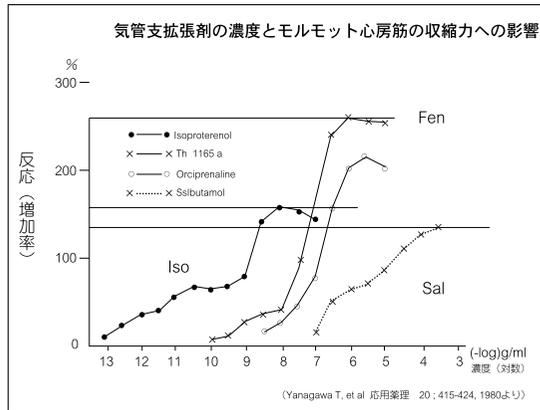


図-8

して、イソプロテレノールの方がむしろ増加も緩やかですし、ピークも低い。イソプロテレノールの方が臨床で入院患者さんに使うのにそれほど問題がないというのは、酸素吸入をしながらということもありますが、このような薬理的な性質が関係しているかもしれません。

フェノテロールのβ₂選択性

気管支拡張剤の中の作動剤は、気管支を広げるβ₂作用と心臓を刺激するβ₁作用があります。β₂選択性というのはβ₂作用がβ₁作用に比較して大きいということを示します。そこで、いろいろの薬剤のβ₁作用とβ₂作用の強さの比をとって比較します。

そのためには、β₁作用に相当する用量 - 反応曲線とは別に、気管支の平滑筋の用量 - 反応曲線を調べて、それがだいたい同じような傾きで、ピークも同じ程度ということを確認しておくから、それぞれの作用の強さの比を比較する必要があります。同時に実施したと思われるものを異なるグラフに載せているものはありましたが、残念ながら、気管支平滑筋の弛緩の用量 - 反応曲線を同じグラフ上に載せているものはありませんでした。50%の気管支拡張の活性を示す用量と、50%の心臓刺激の活性を示す用量を比較します。

午前中にもお話ししましたが、効果は80%くらいには出て欲しいし、副作用は数%以下にしたいとすると、気管支拡張作用は最大活性

の80%が得られる量、心刺激は、最大の（しかも弱い方の物質の）10%程度の活性を示す用量どおしで比較して欲しい。あるいは極めて危険な状態を想定するなら、80~100%の心刺激を起こす濃度で比較する必要もある。このように臨床にも役立つ形での比較がなされてはいません。

この論文の著者は最もフェノテロールのβ₂選択性が高く出る方法で比較して、フェノテロールがサルブタモールよりも5.7倍β₂選択性が高かったと言っています。しかし、臨床的な状況を考えたβ₂選択性の分析をしたわけではありません。

喘息患者で重症になった人は酸欠状態になるわけですし、そこでβ₂刺激剤が投与されますと、余計に心筋の酸素の需要が増すわけですから、心臓に傷害を起こすことがあります。例えばもともと不整脈のあるような人の場合、あるいは心筋障害のある人の場合は、少し心拍が増しただけでも問題になるかもしれない。こういうことを考えると、気管の平滑筋には80%位効く濃度と心筋には10%位の活性を示す濃度も比較するのが必要ではないかと思うのです。

臨床的に大事と思われる見方で、β₂選択性をいろいろ表示してみますと、フェノテロールがサルブタモールに対して、β₂選択性が高いというデータは最高で5.7倍で、もう一つが1.3倍でした。それ以外ではサルブタモールよりフェノテロールの方が3倍から6600倍心臓刺激性が強い、β₂選択性は逆に低い、という結果になっています。全体を幾何平均すると、25.5倍フェノテロールが心臓刺激性が強い、25.5倍サルブタモールの方がβ₂選択性が高いという結果になりました。

実は、最初Kajimotoさんという人はフェノテロールはイソプレナリンよりはβ₂選択性が高いけれども、サルブタモールよりもβ₂選択性が低いという結果を出していたのですが、メーカーでは別の研究者に依頼して実験をやり直して、先のように5倍選択性が高いという結果を出しました。いくつもの表示の仕方がある中で、薬剤にとって一番都合のいい表示のみをピックアップ

して論文の結論としているのです。メーカーのパンフレットに載るデータというのは、そのようにしてできたものなのです。

（註：P.211、G 2の図-7のように、人でもサルブタモールでは喘息の改善の結果心拍数は減少するが、フェノテロールでは呼吸状態の改善は同じでも心拍数が増加し、動物実験の結果と符号する。）

心毒性、心筋傷害もフェノテロールが強い

以上の動物試験のデータの多くはメーカーから提供されたフェノテロールの承認の根拠になった論文がもとになっています。このようにメーカーから提供された論文でも、EBMの基本である批判的に文献を読むということをやりますと、いろいろの問題点が出てきます。

次にやはり午前中に申し上げましたように、毒性試験について検討してみます。メーカーさんに、日本で承認されているいろいろの刺激剤の承認の根拠になったデータを全部請求して提供されたものをまとめて表-2に示しました。

まず、慢性毒性試験あるいは亜急性毒性試験における、心臓に対して全く悪影響を起こさない量（NTDmax：non-toxic dose）あるいは無影響量（non-effective dose）を調べます。毒性試験ではその量を決定することが極めて大切なことです。その量が決められないような毒性試験は失格です。しかし、それが決められていないのなら、心毒性が生じた最小量（最小中毒量：minimum toxic dose）を記載しておきます。そして、仮にその1/5を最大無影響量（NTDmax）と考えます。大抵は最大無影響量が求められていたのですが、ベロテックはラットではまったく最大無影響量が求められていませんし、犬でも一応求められていますが、よく見ると全く影響なしとは言えません。しかし、一応犬の最大無影

薬剤一般名 (主な商品名の例)	心安全係数 a	相対心毒性指数 (4170/a)
弱心毒性群		
マブテロール (ブロンコリン)	60000 倍	0.07
テルブタリン (ブリカニール)	8330 倍	0.5
サルブタモール (サルタノール、ベネトリンなど)	4170 倍	1
ツロブテロール (ホクナリンなど)	1250 倍	3.3
中心毒性群		
クロルプレナリン (アストン)	400 倍	10
プロカテロール (メブチン)	500 倍	83
強心毒性群		
クレンブテロール	40 倍	500
最強心毒性群		
ヘキシプレナリン (ワノール)	3.3倍	1250
ホルモテロール (アトック)	9.4~0.3 倍	440~13000
フェノテロール (ベロテック)	3.3~2.0 倍	1250~ 2000
イソプロテレノール (アスチム、アスタム、イバール P など)	0.44~0.11倍	9400~37500

オルシプレナリンはデータがないが、おそらく強~最強群の可能性のある心安全係数 a = 最大無影響量 (mg/kg) / 臨床用量 (mg/kg) [より正確な心安全係数 (体表面積当り用量どおしの比較) はこれより小さい]

表-2

響量を0.3mg/kgとしておきます。

つぎに、人の体重を50kgとして、臨床常用量をmg/kgで表します。そして最大無影響量と臨床用量 (mg/kg) の比を求めて、心臓安全指数として表します。これは心毒性指数の逆数となります。

その結果が表-2の心臓安全指数です。サルブタモールが約4000倍、プロカテロール (メブチン) は500倍、ホルモテロール (アトック) は約10倍、フェノテロール (ベロテック) は2.0倍でした。

さらにサルブタモールの心臓安全指数を「1」とした場合の、他の作動剤の心臓安全指数の逆数を相対心毒性指数として表-2に示しました。サルブタモールを1にしたなら、テルブタリンが0.5、ツロブテロールが3.3倍、メブチンは8倍、ベロテックは2000倍以上となりました。

これを分類しますと、5未満の心毒性の弱い群がサルブタモール (サルタノール、ベネトリン) やマブテロール (ブロンコリン) 6から100未満の中間群にメブチン、強心毒性群にクレンブテロール、最強心毒性群にアトック、ベロテック、

イソプレナリンがきます。最近出されたツロブテロールはサルブタモールに比べて100倍から1000倍²選択性が高いと言われてますが、亜急性毒性試験に関しましてはそれは言えません。

動物実験で突然死が用量依存的に増える
(当日は示さなかったが追加した)

フェノテロールではラットの亜急性毒性試験が2種類実施されています。一つは、75mg/kgまでは突然死はありませんが、600mg/kgでは20%が突然死し、亜急性毒性の予防試験では1200mg/kgで31%が死亡しました。もう一つは150mg/kgまでは突然死はありませんが、1500mg/kgでは44%に突然死が生じています。合成すると明瞭な用量-反応関係があります(図-9)。サルブタモールの場合は、肺炎による死亡が150mg/kgにあります。1000mg/kgまで突然死や心筋の傷害は認めておりません。フェノテロールの場合は、75mg/kgで20%に明瞭な心筋壊死、2.5mg/kgでも10%に心筋壊死の所見を認めています。それより少量では実験がされていけませんので、心筋傷害が現れない用量がどの程度なのか決定されていないのです。

吸入毒性試験では、200 μg (吸入だから体重に応じて吸入されるので、体重比でも人と同じ量を吸入していることになる)を1日100吸入を36匹のラットに1ヵ月の予定で投与していたところ、1匹のラットが突然死(循環虚脱)しています。この場合、突然死に関して最大無影響量は1日10吸入です、1日100吸入でも、臨床での最大

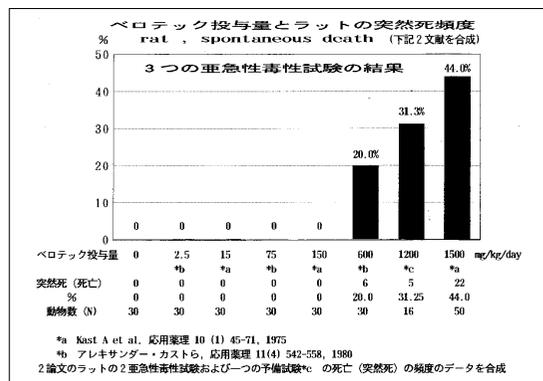


図-9

許容量とされている1日8吸入のたかだか、13倍です。カナダやニュージーランドの調査では、1日20~50吸入も現実にはありうるようですから、そうなれば、1日100吸入で1ヵ月以内に突然死というのは現実にはありうる用量ということになります。

フェノテロールによる突然死のメカニズム

最後に、喘息用の種々の薬剤の使い方として適切に使用した場合と不適切に使用した場合などいろいろの状況を想定した場合に、起こっているであろうと思われる病態をまとめて図-10に示しています。これまでの疫学的なデータ、動物試験のデータ、臨床症状、突然死の状況などを考慮して考えております。

先ほど土居さんのほうから言われたような適切な使用方法、つまり²作動剤は頓用として緊急避難的に使うことはあっても常用はしない、そしてステロイド吸入を行うことでコントロールしておいて炎症を抑える治療をする。このような使用方法だと喘息は軽快していく。ところが、ステロイド吸入をせずに、ベロテックなど¹刺激性のかなり強い薬剤を常用していると、受容体の減少が起こる。もともと喘息によって低酸素血症があるところにフェノテロールによって刺激作用で心拍が増加する、心筋収縮力が増加する、酸素需要が増加する。ところが一方で低酸素血症はなかなか改善しない。心筋壊死が起こる。動物実験でもそういうことがわかっているし、²選択性と動物実験のおける心



図-10

筋壊死とは非常によく相関するという研究報告もあります。そういうことで心筋壊死から癒痕化していますと、心筋に対する刺激があれば不整脈も起こり得るのではないかと。これは単なる推測ですが、実際に臨床的な現象として心停止の報告もされています。薬害オンブズパースンに相談のあった例の中にもそのような心臓死を強く示唆する事例が何例もありました。これは最終的に確認しなくてははいけません。

(注:その後、²作動剤の突然死のメカニズムを考えるうえで重要な論文があることが判明した。これは、12%の酸素を吸入させて低酸素血症となった動物にイソプレナリンを投与すると、通常酸素状態ではまったく心停止を起こさない用量で心停止を起こすというものである。病院ではイソプレナリンを大量に吸入しても酸素吸入も同時に実施しているが、家庭では酸素吸入のない、低酸素状態で²作動剤を大量に吸入することになる。これが、病院内では喘息の突然死が少なく、病院外でよく起きる理由として最も可能性の高いことであろうと考えられる。)

おわりに

これまで一般的には²選択性が高いとされよく使用されていた薬剤を、実は元のデータを詳細に、批判的に検討してみると、これがEBMの基本だと思いますが、²選択性、動物実験での、*in vitro*それから*in vivo*の実験でも、毒性試験でも、心臓に対する刺激や心筋に対する傷害性がかなり強く、決して²選択性が高いとは言えないことが分かりました。臨床的にも観察される喘息発作中に突然心停止から死亡する例とよく似た動物の突然死(特別な症状なく死亡した一種の突然死のような死亡)が用量依存的に増加していたこと、心筋傷害性も用量依存的に、つまり用量が増えるほど傷害の発生が増えている。こういうふうなことを考え合わせますと、やはりフェノテロールの過剰使用はもちろんです、相当低いところでも危険性があるのではないかと考えるべきでしょう。

年間18本は3600吸入、365で割りますと、1日

10吸入。現在フェノテロールは緊急避難的には1日8回まで使えるということになっていますが、それはかなり危険な用量であると言えるでしょう。

きょうは疫学的なことについて説明不足で申しわけなかったのですが、疫学的なこと、全体の状況、各国でのデータ、動物実験の見方、そういうふうなことをそれぞれ含めた議論していきたいと思ひます。

浜: 司会をする人間がこういうことを話ますと、偏った、誘導するようなことになってしまうのではないかと(会場笑い)と思われるかもしれませんが、その辺は許していただいて、できるだけ公平にやりたいと思ひます。

大橋靖雄氏(東京大学、生物統計学者)からのコメント

きょうは一聴衆のつもりでしたので準備してきていなくて、5分くらいならば話ができると思ひます。公平な立場で。

この問題は古い問題でして、実はニュージーランドの、年代については不正確なところがあるかもしれませんが、テープにとっている方がおられましたらその点をご承知ください。正確なデータは、東大出版会から今年(1997年)4月に出している『薬剤情報学』でしたが、その中で、わたくしも薬剤疫学について書きまして、この問題を題材として使っております。実は薬剤疫学の講義をもっているのですが、この問題を1992年から学生に話しています。

なぜそういうことを話したかと言いますと、90年に国際薬剤疫学会というのがありまして、その冒頭のシンポジウムでこの話題が取り上げられて、ニュージーランドで疫学研究をなされた研究者と矢面に立つベーリンガー・インゲルハイムの方と病理学者がパネルディスカッションをやったんです。そのときの結論ははっきりとはわからん、ということでした。

92年にNew England Journal Medicine (ニューイングランド・ジャーナル・メディスン = NEJM) に、カナダのサスカチュワン州での疫学研究が、4月だったと思いますが、かなりきちんとした研究が行われました。なぜそういう所でやったかと申しますと、その州では保険医療データが非常にしっかりしてしまっていて、すべての薬を使ったデータがデータベースの中に入っているのです。死亡データも入っている。それを使うことを政府は許しているのです、研究者に。お金をとりますが、データベース・リンケージで喘息の患者さんをコンピューター上で同定し、つまり喘息薬を使っている人は患者とみなし、その中で死亡した人が何人いるかを調べる。そして薬をどれだけ使っているかを全部遡って調べて、あのデータが出ている。こういう研究をやったわけです。

薬剤疫学というのはインフラストラクチャーがないと出来ないんです。そのことを『呼吸』という雑誌の巻頭に書いておきました(16巻9号, 1997年)。とにかく事実とはまかくインフラを作っておかないと薬剤疫学はできないということを書いたかったです。

今日提示された選択性の問題はまったく知らなかったですから、コメントしません。が、コメントできることはフェノテロールとサルブタモールに関しては1パフ(噴射)のドーズ(用量)がまったく違う。2倍ほど違う。フェノテロールという骨格のせいなのか、ドーズのせいなのかは、多分分離できないかもしれない。少なくともドーズはフェノテロールの方が2倍高い。1回吸入すれば2倍量入るということ。それがグラフの乖離につながっている可能性が高いわけです。研究者はそのドーズの違いを調整した結果、フェノテロールとサルブタモールのリスクは同じである、という結論を出しています。NEJMでは。

浜さんが出された、とても同じとは見えないようなデータがありましたけれども、あれについても説明をしています。見かけ上はフェノテロールの方がものすごく高く見えている。どう

いう説明かというと、重症例ほどフェノテロールに薬が移行している、と。重症例をどうやって定義するか非常にむずかしいのですが、過去の入院歴、何回医者を訪問したか、経口のステロイド剤を使っているかなどを非常に高度の統計手法で調整をしまして、しかもサルブタモールを同時に使っているあるいはスイッチしている可能性もある、そういうものを全部調整すると、ドーズも調整すると同じだ、という結論もっていつているのです。

これが正しいかどうかは、疫学の答えですから、ランダムイズド・トライアルのように完全な答えはなかなか出せない。結論は、ベータ刺激剤が喘息の死亡に関して直接のリスク因子になっていることは確かである、と。しかし、それが薬のせいなのか、病態が悪化してのことなのかは釈然としない、と。そういう結論です。疫学的にはそういう結論しかできないですね。

それとは別にランダムイズド・クリニカル・トライアルがベータ刺激剤の常用と頓用との間でいくつか行われていて、それらの結果は肺機能を長期的に落とす、常用するとよくないというものです。またもう一つの疫学データで喘息死が増えていることを示す研究がアメリカのJAMAの90年に出ています。ニュージーランドのクレインさんたちはランセットで、この増加はベータ刺激剤の乱用にあるとかなり強い調子で言われている。JAMAのEditorialでも、やはりこれは治療法に問題があるのではないかと書いていたように思います。

繰り返しますが、かなり高等なと申しますか、かなり慎重に解析を行った結果、あまり強いことは言えないけれども、少なくとも1パフでいくとフェノテロールは強い。ドーズが2倍ですから、それは確かであるということです。

浜：1パフ(噴射)のドーズ(用量)が2倍というのは、どうも納得がいかない。

サルブタモールが1パフ100でフェノテロールが200だから、フェノテロールのドーズが2倍だ、というのはそもそもおかしい。100 μgあたりに

効果が本当に2倍あるのかどうか確認されているわけではないからです。1 μgあたりは同じだという考え方がそもそもナンセンスです。

編集部註：その後、呼吸機能改善に対する効果はフェノテロール(ベロテック)800 μgはサルブタモール400 μgにむしろ近く、サルブタモール800 μgよりも有意に劣ることを示すランダム化比較試験の結果が存在していたことが判明した(図-11) 図中Albuterolはサルブタモールと同意。

大橋：そうナンセンスです。強い薬だという認識でドクターが使われていて、重症度の高い喘息患者さんに使われることもあるし、あるいはひょっとしてほんとに悪い影響を与えているかは、疫学的には...

浜：そういう重症度も調整した上でこういうデータが出たわけですね。フェノテロールを半量にして、半量をまた拡大して、こんな統計操作をやっていいのか、というふうなことをやっています。

大橋：ロジスティック回帰を使っているんです。

浜：ともかく半量投与したと仮定して、それを2倍して、それでデータを並べ代えて更に二次回帰、つまり二次曲線に乗るとしている。その根拠にしても明確でない。そういうあまり根拠のない解析して、この辺は差がないから安全だ、ということをやっていますが、元々の経口ステロイド剤の投与と入院歴を重症度としてこれを調整したデータでやりますと、1日20パフでは13倍の差、10パフで4倍の差がある。これはやはり素直にデータを読めば意味があるとするべきです。オッズ比として10倍以上あるんですから。オッズ比が1.5倍とか2倍でも問題なのに、10倍以上もあるのは極めて問題であって、これに対して、ドーズで調整したら安全だという考え方そのものが問題だと思うのです。

それと研究費がベーリンガーから出ていると関連はないとは言えないと思うのです。そのように僕は解釈いたしました。

(註：25缶以上を使用する大量使用者は、サルブタモール100 μgは8.7%ですが、フェノテロール200 μgは13%である。大量使用している患者の割合はサルブタモールの1.6倍に達する。フェノテロールのドーズ(用量：力価)がサルブタモールの2倍とすると、サルブタモール25缶以上に相当するフェノテロール大量使用者の割合は32%(オッズ比で5倍)に達する。フェノテロール使用者にサルブタモール使用者の5倍も重症者が多いというようなことは、他の調査からいってもあり得ないことである。Beaseleyらはニュージーランドでの疫学調査の対象となった患者を詳細に検討し、フェノテロール使用者とサルブタモール使用者の使用開始時点の重症度には差はないし、重症化した時のサルブタモールからフェノテロールへの切り替わりは殆どないと報告している。)

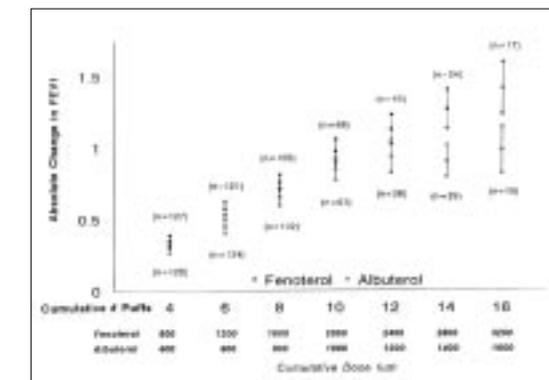


図-11 Newhouse M. T. et. al., CHEST Vol.110, No.3, 1996