

## 喘息死 フェノテロール原因説は正しいか？—— 福本眞理子



北里大学薬学部臨床薬学研究センター中毒部門講師

医薬品安全性学・薬剤疫学、医薬品情報学の講義を担当。専門は中毒・医薬品の安全性に関する情報評価、分析、臨床評価。現在、タバコ誤食によるニコチン中毒について、in vivo, in vitro 毒性試験や患者を対象としたケースコントロールスタディを行っている。今回は、1992年より全国の医師、薬剤師、患者団体と行っている患者教育キャンペーン「喘息デー」事務局の一員として発言。

はじめに

時間がだいぶ過ぎましたのでわたくしも駆け足で話をしたいと思います。中毒部門に勤務しておりますので、浜医師は特に動物実験のデータについての解析を私に期待されていますようですが、実は薬理は専門ではございません。

長年、臨床薬学教育をしていてその中で中毒関係の分野に興味があり、現在その方面へ仕事がシフトしてきたということがあって、中毒に関する情報や分析が専門です。

大学で医薬品安全性や薬剤疫学関係の講義をしており、今回のフェノテロールについては、先に説明がありましたサスカチュワンの結果なども学生に示しました。また、「喘息デー」といって、医師や薬剤師が主体のパソコン通信での患者教育のキャンペーンを5年前からやっています。この「喘息デー」では土居ドクターも浜ドクターにも協力していただいております。今回は、喘息患者教育にかかわっている薬剤師という立場からフェノテロールの問題を考えたいと思って出てきたわけです。

問題提起は重要だが…

今回のセミナーのEvidence-Based Medicineは、入手し得る最も確かなデータを検討するという趣旨は非常に大事なことで、浜ドクターの問題提起はある意味では良かったとわたしは思っています。ただ、実際にはいろいろ、多分浜ドクターはいろんなところで喘息関係のドクターか

ら噛みつかれているというところがあります。ボロボロかもしれません（浜：いいえ、しゃっきり元気です。会場笑い）。入手し得るデータがこの結論を引き出すに十分なだけのデータがあったのか、ということと、今あるデータからこの結論に到達するのに妥当性があったのかという点が一番議論の的になりました。

もう一つ、喘息関係の医療関係者が（浜医師の説を）一番問題にしているのは、喘息治療を十分にバックグラウンドとして把握した上で出した結論なのか、ということです。

日本の喘息死亡率

喘息死は、先ほどから5%くらいと言っていますが、日本では、有病率として厚生省が出しているのは、喘息患者が107万人という数字が出ています。高血圧の患者が640万人ということですから、6分の1くらい。喘息による死亡というのが10万人に対して1.5から5人、というのが平均的な考え方です。

今年の人口動態統計から見ますと、1997年度からWHOが第10改正の死因統計分類に変えたので変わったので、1995年1年間の喘息死亡数が7253人と認定されております。これが日本では全年齢層での死亡率ということになりますと5.8/10万人となります。

いろんな統計で喘息死を言うときは、5歳から34歳というのがよく使われます。これはなぜかと言いますと、喘息死は高齢者が多いのです。5

歳から34歳の年齢層というのは、この年齢群が喘息による死亡と認定するのに精度が高いということがいろいろな学会で提唱されてそれを使っています。先ほどの話でも、シアーズ（文献-1）のデータが出ましたが（浜：日本はきちりとそういうデータが出ていないです。だから5歳刻みで全部集計しなくてはならない。分母になる人口が必ずしもわからないので。計算がなかなかむづかしい。）そうしますと5歳から34歳の最近の日本の死亡率は0.73、0.69、0.68と、わたしたち、喘息死を今までよく見ている人間にしてみると、ちょっと高めだけど安定してきているかな、という印象がまずあります。

ただ全体として、先ほどのグラフ（P.417の図-4）を見ても世界的に見ると、比較的高い方ではあるのかもしれません。

ニュージーランド研究の是非論争

喘息死がベータ・アゴニスト（ベータ刺激薬）のMDI（定量噴霧式吸入器）と関連性があるのかどうかは、先ほど演者の方々が出したケース・コントロール・スタディが5つありました。4つがニュージーランドで5つ目がサスカチュワンのスタディです。これらの研究結果は、データの解析の仕方というか解釈の仕方でも取れるという点があり、1989年のクレインさんのデータ2）に対して、1995年のランセット3）では、その反対意見として、なぜフェノテロールが多いと、フェノテロールと喘息死との関連、先ほど一番初めに浜ドクターが出したグラフ（P.415の図-1）（浜：あれは関連があるというデータです）実際にはこの論文は反論をしている論文で、その趣旨としては、この著者が言うには、結局ニュージーランドではフェノテロールは処方せんなしに得られた、と。それからプレッシャーネブライザー（加圧式ネブライザー）が非常によく使われていた、つまりそれらが乱用の原因になっている、と反論しています。

ところがまた、この論文に対して、シアーズさんたちが、ランセットで反論しています4）。ニュージーランドの疫学をわたしは中心的にや

った人間だから言うのだが、フェノテロールはニュージーランドでは処方箋なしでは使えなかった、とおっしゃる。

浜：保険薬として認めなくなって、あれだけ消費量が下がるわけですから、それは処方しないと出ないでしょう。

福本：そのところわたしもわかりませんが、確かに言えることは、日本でもイソプロテレノールが非常に流行ったときに日本でもあったことは、メジヘラー・イソですが、法的には処方箋がないと買えないにも係わらず実際には薬局で患者さんにバカスカ売っていたという、それがバックグラウンドとしてあるわけですね。だからここで処方箋なしでは買えないというのは、建て前ではそうかも知れないけど、実態としてはどういふような販売がされていたか、またどんな使われ方をしていたのか分からないというのが、ちょっと引っ掛かります。

それから、このシアーズさんは、フェノテロールと喘息死の関係に対して二つのメカニズムがある、と。一つは先ほどから浜ドクターがずっとおっしゃっている心毒性との関係。もう一つは、フェノテロールのような強力なベータ・アゴニストを濫用、頻回に使うことによって喘息の重篤性が増すのだ、と。だから理論的には心毒性は考えられるけども、必ずしもこれを死因との確証にはならないのが一般的である、というふうには彼自身はそう言っています。

他のβ刺激剤にも共通する？

今現在、フェノテロールに関するいろいろなレビューを読んでも、やはり二つあって、フェノテロールは確かに危険性は否定できない。だけれども（そのような危険性は）フェノテロールだけではないだろう、ベータ・アゴニスト全体を考えなければいけないだろう。それから先ほどから言っているように、フェノテロールを投与するのはある程度重篤な患者に対して、つまりプロカテロールとかサルブタモールとかを処方しない、処方しても効かない人に使っている、と。それは重症度の一つであるから（浜：

それはエビデンスをちゃんと示して、そういう話をしていただいたほうがいい。エビデンスを示さないで、そういうこともある、こういうこともある、こういうことも考えられる、では議論は噛み合わない) ...そうですが、でも(浜: 僕はだから、いろいろとエビデンスを示してやっておりますので、是非その辺を...) 分かりませうけど、わたしは浜さんのエビデンスというのに対してちょっと引っ掛かりますので(浜: どの部分が引っ掛かるのですか、どういうふうにひっかかるのかを言っていたほうがいい)、ひと通り私の言いたいことも話させてください。

と言うのは、どの論文に対しても、浜さんの解釈は、元の論文の趣旨と違うように解釈されていることが多いんですね。それから<sup>2</sup>選択性の問題と心毒性の問題というの、同じ論文でのデータもありましたが、1000倍という計算をなさったのに対してもわたしとしては、動物実験のデータに対する解釈方法が納得いかないということがあります。

浜: ちょっとごめん、一つひとつ行きましょや。あんまりパーツとこれもある、これもある、いくつもあると、僕もすぐ忘れるから。

福本: でも、最後まで結論を言いたいのですが、データの話はこっち置いて、浜さんのやられている問題提起は非常にいいけれども、今のわたしたちが集められるデータだけで、この結論に達していいのか。つまり足りないデータはいっぱいあるはずで、動物実験にしても心毒性だけで、<sup>1</sup> <sup>2</sup> 選択性のデータも足りない。先ほどからケース・コントロール・スタディをやっていますが、その前に販売量との、例えばシェアだとかその推移と喘息死との因果関係を言っている論文がいくつかあります。

でもはっきり言って、シェアが10%だったら100人中10人使ったと計算していいか、というと必ずしもそれどころじゃないと思うんですね。特にこれは定期的に1日3回とか使っている薬ではなくて、人によって2回しか使えないと言われても10回パフしているかもしれない。また、人によって1本、使ってしまったらいいかも知れない。

もしくは非常にコントロールされていると1ヵ月1回も使わないかも知れない。だから本数とかシェアであれこれ言うのはちょっと無理があるのではないか。

日本でも疫学調査を

もし(使用頻度調査を) やるとしたら、日本でもできるはずで、例えばIMSみたいなところの調査にお金を出してシェアとか本数とか調べて、それに対してWHOのやっている1日推奨量で割って、ドーズ(平均用量)で物を言うとか。もう一つは、95年度の喘息死委員会のレポートというのがあって、11例中7例がフェノテロールということで「緊急安全性情報」が出たのですが、その話を土居ドクターと先ほど話していたのですが...

浜: ちょっと聞きますが、厚生省の研究班ですか。

土居: いいえ、小児アレルギーの喘息死委員会のデータです。

浜: あれは35か36例でしょう。

土居: それは要は医者にアンケート葉書を出してその回答があって死亡例があったという人にまたアンケートを出して、まとめたらこうだったというのがアンケートの趣旨なわけです。

福本: 喘息死と言われた人に詳細なアンケートをまた配ったという形なので、実際にはケース・コントロール・スタディにはなっていないのですが、やり方としてはあの方法で対照群を置くことも可能だと思うのです。だから浜ドクターがここまでやったんなら学会とかに働きかけて、これでは駄目だと評価できないからこういうふうにしる、と提示するのが、まず浜ドクターのやることではないかと思うのですが。(編集部註: 平成11年度の厚生省班研究に申請しましたが却下されました。なんとかJIP/TIPや薬害オンブズパースンで取り組もうと四苦八苦しています。どなたか一緒に取り組んでくださる医療関係者はいませんか。)

動物実験のデータも足りないところは薬学医学関係者または基礎系の人に、これをちゃんと

やれ、こういうデータがどうなのか公平な立場でデータを出せと、それを提示するのが浜ドクターの役目ではないかと。

浜: メーカーがやったらいいと思うんですよ。

福本: でもメーカーがやればまたメーカーのバイアスが入るとなるでしょう。

浜: いえ、メーカーはやってますよ。

福本: でもまあそれは公正な立場でやってほしい。

浜: 公的なところがやるべきだと思います。

福本: 浜ドクターの立場は、薬自体の害、薬害ということで、これが疑わしいから中止したほうがいい、ということなのですが...

浜: これ(フェノテロール)疑わしいを通りこしています。ほぼ確実です。

福本: でも、それはそれとして、浜ドクターのレポートで足りないところは、喘息治療の現状をなぜ把握してくれなかったのか。

浜: 僕が調査せんといかんのですか。(喘息専門家がやるべき仕事では?との意)

福本: いえ、浜ドクターだけでは公平ではないと思います。喘息治療を専門にしている人たちの、小児科・内科の実態、考え方、専門医でない人たちが喘息患者さんを診ている医師たちの知識とかこの問題に関するデータをまず取ることと、あと患者自身がセルフ・コントロールすることですから調査した上でデータをお作りにならないといけないと思うんです。

まだ言いたいことはいっぱいありますし、大事なところが残っていますが、これくらいで終わります。

#### 【文献】

1. Sears MR et al., Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990;336:1391-6.
2. Crane J et al., Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. Lancet 1989;Apr,917-922.
3. Blauw GE et al., Asthma deaths in New Zealand: whodunnit? Lancet 1995; 345:2-3.
4. Sears MR, Asthma deaths in New Zealand. Lancet 1995; 345:655-6.

浜：まず確認しておきたいのは、有効性の情報に関しては非常に厳密なエビデンス、確実なエビデンスが必要だということです。効くというからには確実なエビデンスが必要であるということ。一方、危険性の情報に関しては、有効性と同じような程度のエビデンスを要求しては、薬害が生じてしまうかもしれない。だから、それほどではなくても、つまり危険の可能性の方が大きいことを示す根拠となるエビデンスがあり、危険を回避するための対策があり、問題の薬を中止しても代わりの治療がある。その場合は対策をとるといのが、安全を確保するための方法だと思ふのです。それがまず一点。

まず最初に前提として申し上げたのは、これがもの凄く重要だと考えたからです。現在あるベスト・エビデンスで、危険性を回避すべきかどうかの判断をわれわれはしなければいけない。われわれは、喘息の患者さんがどれだけ死ぬのかと予測して、それがかなりのものであれば、そして代替薬があれば、その薬に代えることによって救えるのであれば、それを救うという方向で物事を考えていかなければならない。

このフェノテロールとサスカチュワンのオリジナルデータをそのまま、補正をせずに、ただ100 μgと200 μg、現実にサルブタモールは100 μgで使われていますし、フェノテロールは200 μgで使われている。それにもかかわらず逆にそうだからこそということもあるかもしれませんが、フェノテロールを年間25本以上使っている人が全体の13%ありますし、サルブタモールでは8.7%程度。非常にたくさん使う人がフェノテロールの場合はサルブタモールの1.6倍くらいいる。(フェノテロールが)強力であるにもかかわらず非常にたくさん使われる、使う人が多い。これは重症の人

だからと言いますがそれは補正してありますから、必ずしもそれは言えない。

もしフェノテロールをサルブタモールに代えるとすれば、相対リスクを計算しますと13倍ですから。

大橋：調整して6倍であったと思うのですが。

浜：いえ、論文では力価を調整したとして6倍ですが、元のデータを使いますと13倍です。ですから、フェノテロールをサルブタモールに代えることによって、90%を死亡から救える。100人が対象だったら92人が救える。

大橋：トリートメント・バイアスを考えていないと危険ですよ。

浜：一応荒っぽいものですが、危険性を考える場合はこれでよい。荒っぽくといっても、重症度についても調整済みのデータでこれだけの危険率があるんですから。これだけの危険の可能性があれば、意味があるものとして考えなくてはいけない。統計の問題ではなくて、考え方の問題なんです。

大橋：それはそうです。ただ、切り換えられないと言うかもしれない。そういう状況があれば。

浜：切り換えられないことはなく、大部分の人は切り換えられると考えてもらったほうがいい。

福本：それは違う。

浜：そんなことはありません。実際にアメリカではフェノテロールは売られておりません。フェノテロールなしでも医療が行われております。日本の状況で販売量を考えてみますと、これで年間100人が救えます。

福本：代替薬があるかどうかの問題ですよ。

土居：浜さんがしゃべりっぱなしでなくて、他にも意見を聞いたらどうでしょうか。じゃあ、どうすればいいんだ、と。パソコン通信などを見ると、ベロテックの危険性について

いろいろ報道されて不安にかられるので、納得したのではなくて恐怖感にかられて行動する患者さんもいる。お医者さんに相談したら、じゃあ、わかりました、とベロテックをインソプロテレノールに変更されることもある。それが現実なので、それをどう考えるかが実際に患者さんを治療している者で、患者さんを前にして正論を述べるだけでは、実際の患者さんは困っているし、治療するドクターも困っているわけですから、この辺で、フロアーの意見も聞いたらどうでしょうか。このまま一人でしゃべり続けるつもりですか。それで自分の意見を参加者に理解してもらえたと、勝手に判断しないでください。

浜：いや、すべてご理解いただいたとは思いませんが。フロアーの意見を聞きましょう。

土居：僕も時間がないから圧縮して言いましたが。福本さんは発言の途中で意見を遮られてしまったのですから、浜さんもこの辺でフロアーの意見を聞きませんかと言われてもそれはいいんじゃないですか。

浜：だから聞きますって言っているのですが。どうぞ。

中西：(城北病院薬剤師)一番薬剤師として困るのは、今までこの疫学の話、いっぱい、いっぱい、してきたのですが、じゃあ、実際に現場で仕事してますと、なかなか情報を得にくいんです。数少ない情報でもって、いかに患者さんの治療を害なく有効に行うことができるのか、というのが一番大きな課題です。当院は喘息の患者さんもかなり来てますし。ベロテックに関して、当院ではベロテックを使っていないのですが、なぜ初めから使わなかったのかと言うと、ベロテックに関するデータが少なかったことと、治療の基本は何なのかをきっちり考えた上で薬剤の評価をする、といった評価法をどこでも(薬剤師や医療機関が)取れるのか、です。

この評価法をいかにわれわれは活用して治

療に生かすかが大切になってくると思いますので、実用的な評価法にどこまで出来るのかなと知りたくて、多分、今日はみなさんここに来ていますので。是非是非、参加者のみなさん、どんどん意見を述べていただけたらと思います。

ちなみに、ベロテックをなぜ使わなかったかと言うと、サルブタモールとプロカテロールは使っていたのですが、あとアロテックの吸入。これ以上強い薬はいらんだろう、と。まあ心臓の方は1レセプターはあるし、2選択性が100%だったとしても、やはり心毒性が起こり得るのではないかとという生体側の理由もあって、使わなかったということのようですが、主治医が心毒性もあるだろうと予測を立てていたこともベロテックが当院で不採用になった理由でもあると聞いております。何分、わたくしが病院に就職する前の話なのでどこまで正確かは言えませんが、参考にさせていただけたらと思います。

福本：みなさん、知っていらっしゃるかも知れませんが、中西さんが勤務されている城北病院というのは、清水たかし副院長以下、医師、看護婦、薬剤師から、十分な喘息の患者教育が行われている素晴らしいところなんです。だからこそベロテックがなくてもちゃんとやっていけるようにコントロールできているというバックグラウンドがあります。

佐々木：(薬剤師)一番問題にしなければならないのは、ベロテックがどういうふうに使われて来たか。例えば、吸入方法が正しかったのかとかを評価方法に入れていないというのが。喘息死の患者さん、吸入の仕方が正しかったのかどうか。そういうことを考慮に入れていない。吸入薬は基本的に局所療法と言われているが、血中にどれほど流れるかを考えた場合に、正しい仕方では使えばたとえ心毒性が強くても、それほど出ないのではないかとこの考えです。

当院では、吸入指導を薬剤師で行っているのですが、紹介してくる患者さん、重積発作とかで入院してくる患者さんたちは、正しい薬の仕方を理解していないというのがある。だからまずその辺から話をしなくてはいけないのではないかと思います。だからもしもベロテックもきちんと吸入指導がなされていて、しかもきちんとした使い方がなされていたら喘息死は今ほど起こっていなかったかもしれないというのが僕の考えなのですが。

**浜：**いかがですか。他にご意見のある方は。言わなければ、僕がまた言いますが（会場笑い）

**会場：**（薬剤師）当院はベロテックを使っていました。この論議がある中で中止をしました。ただ中止をしたのは、疑わしきは罰せよ、ということで提案し、ドクターにも快く受け入れてもらえました。現実はどうか。代替薬のことですが、実際にはベロテックは、精神的な依存も含めて依存性のある患者さんがいて、そういう患者さんに中止をすることのむつかしさがまだ残っているのが現状です。実際にベロテックを使っている患者さんが何十人残っているのが現状であります。そういうの方が実は喘息死する可能性が高い、リスクとしては、ベロテック自身の効きのよさとか、ドーズの多さとかが依存を強めることになっているのではないかと、（わたしの）感じですが、印象的には（そのように）考えるし、そういうリスクのある薬だということは、どこかで医師の方々の協力を得て、臨床の現場から切っていった方がいいとわたしは現場の薬剤師として思っております。

**土居：**患者さんがおられたらご意見を伺いたいのですが。電話相談などですとよく相談の電話がかかって来るのですが、こういう場で立って話をすることはストレスがかかると思います。

**浜：**どうでしょうか。患者さんの立場で、

どなたかいらっしゃいませんか。

**土居：**発言しやすい場を作るのが僕らの役目なのですが。

（しばらく、発言を求める浜の声）

**田中：**（記者）僕自身ではなくて、息子が喘息なのですが、このベロテックは要するに全く使ってはいけないのか、それとも基本的な予防の治療をしていたら発作を抑える薬として使っても構わないのかわからないのですが。

**土居：**僕は実は、基本的な予防的な治療をきっちりしていたらベロテックを禁止すべきではない、という立場の医師に来てはしかなかったのです。わたしは小児科医を19年していますが、まだベロテックを1度も処方したことがないのです。それは軽い患者さんばかり診ているからです。15歳から29歳の一番死亡率が高い年齢でしかも非常に重症な患者さんに、僕は小児科医ですので、患者さんには、「学校を休んで入院するべきだ」と言えるのですが、そんなことはしてられない生活がかかっています、と言われたときに、苦心しながら治療している内科の医師に来ていただきかけたのです。そういう医師がここで話をすべきで、僕は（今回の報告者役は）辞退したかったのですが、どうもそういう先生はこういうところに来てくれないようでして。ここにいらっしゃらないでしょうか。

**浜：**そういう医師でここに来てくれるような人がいないので、土居さんが一所懸命ここでベロテックを擁護しておられるのですが。

**土居：**いえ、僕は実際にはベロテックを使っていないので、別にわざわざ使うべきだ、とサクラを演じているわけではありません。使っていないので、禁止されても患者さんも僕も困りません。ちょっとはわれわれの普段の治療がいいからだ、と言いたいのですが（会場笑い）ここではみんな軽い患者さんであると一応謙遜しておきたいので、使わざる

を得ないという重症な患者さんを診ておられるドクターの意見も謙虚に聞いて、討論していきたいと思います。

**浜：**いろいろと意見が出てきたようですが、ベロテックが存在していてもいいと考えておられる方に聞きたいのですが、この増加をどう考えるのかということと、この図（P.417の図-4参照）過剰死亡を年間の死亡数に換算しますと5歳から34歳、この年齢層の男性で、年間100人に相当します。それから先ほどのグラフでも、この年齢層で100人ということとフェノテロールの販売量から換算した使用量と、それからの推定した日本における年間の死亡、フェノテロールの寄与率と申しますか、そういうものを計算しますとやはり100人。

この男性のこの年齢のこのグラフから推定したほうが、こっちで推定した方よりも少し少ないのですが、そういう喘息死の増加の原因としてどういうことを考えられますか。

**土居：**コメントですが、喘息死を捉える場合に、NIHのガイドラインに、解釈が幾つか書いてあるのですが、一つは喘息の患者さん自体が増えている。また喘息を診断する精度自体も上がっている。ニュージーランドの場合は、極端な例といえますが、特に先進国では考えられないような高い死亡率を来していました。それはレギュラー・ユースと言って気管支拡張剤を定期的に、発作があってもなかっても使用していたということが背景にあって、フェノテロールを止めたら極端に高かった死亡率が他の先進国並みによやく是正された。オン・ダイヤモンドといつて必要なときだけ気管支拡張剤を使うというのに戻ったから極端に高かった死亡率が他の国と同じくらいになってきた。それを機会に患者教育で使い方をしっかり教えるようにしたから少しましになってきたというのが、僕の解釈なのです。

**浜：**途中ですが、その考えを支持するエビ

デンスを。

**土居：**ですからニュージーランドの死亡率はかつてべらぼうに高く、特に1980年代は極端に高い状況だった。そしてフェノテロールのレギュラー・ユースを止めたら他の国と同じくらいになったのです。

**浜：**そうです。もの凄く大事なことなんです。フェノテロールの使用を抑えたら死亡率が減るんです。

**土居：**発作が出ているのに何も治療薬を使わなかったらどうなるのでしょうか。基本的な予防薬を使わずに気管支を広げる薬ばかりを使って、本当は休んでいなければいけないのに、そうしないで無理に無理を重ねて、拡張剤だけに頼ってばかりいると危険だというのは確かです。レギュラー・ユースによってフェノテロールの販売量が増えたから喘息死が増えたかもしれないというのは推測が出来るわけですから、乱用自体を、正しく使うようにしたら、世界と同じレベルになるのは確かで、それだけでいいのか、と予防薬の吸入ステロイド剤を積極的に使い出したのです。

95年のアメリカのアレルギー学会では、吸入ステロイド剤を使っている地域と使っていない地域とでの死亡率の差を示すデータが出ています。BMJ (British Medical Journal) にもパブリッシュされていますし、昭和大学の足立教授のところにもエビデンスがあります。患者指導をちゃんとして、抗炎症治療をすることが喘息死亡率を下げることであり、予防的な喘息治療を進めることが患者さんのQOLを高めることになる、はっきりしたエビデンスはあるわけです。それが喘息治療の基本だというのが言いたいためにこの場へ出て来たのです。

きっちり普段の予防的な治療を受けていて、フェノテロールを1回使っただけで死亡したというのであれば、むしろそういうエビデンスを示してほしいのですが、それはあるのでは

ようか。フェノテロールを乱用したらいけないというのであれば、薬というのは乱用したら悪いのは分かっているわけで、要は能書に書かれている通りにしてもだめな場合は悪いと言えるでしょう。元々乱用してはいけない薬を乱用したら悪くなるのはむしろ当然なわけです。

学会雑誌の論文にはレフェリーがいますので、論文はレフェリーが妥当だと判断したのを載せているので、浜さんも論文を書いてレフェリーの査読を受けた上で載ったら、それはエビデンスがあると言えます。論文になっていなければエビデンスがあるとは言えません。

浜：だから今、初めてみなさんにご披露しているわけです。

土居：ですから期待しております。レフェリー・ジャーナルに載せて、それも世界中の人が読めるような雑誌に載せて、それをベースにして議論をしたいというのが僕の考えです。まだパブリッシュされていない、プレ・リミナリなデータを披露されている、と僕は解釈しています。

浜：ありがとうございます。わたくしがこれからやらなければいけない方向性を示していただきましてありがとうございます。セミナーをやっているというわれわれのグループに関しましては、世界的な基準で物事を考えていく、エビデンスを求めていくことをモットーにしておりますし、その精神をきちんと貫いていくために、世界のレビュアーのあるものに論文を出していくことを目指しております。そういうところで勝負したいと思っておりますので、是非ともみなさん方もそういうふうなレベルの議論をやっているっていただきたい。

ところで、まだわたくしの質問に対してお答えいただいておりますが、

大橋：増えていたのですね。92年まで、ア

メリカでも。

浜：アメリカの話ではなくて日本のことを。わたくしは、とりあえず先ほど示しましたように、ここでサルブタモールが承認されたときはそれほどではなかったのに、フェノテロールの承認から喘息死が増える傾向があることとか、動物実験のデータとか、いろんなエビデンスを示して、その関連全体、整合性のある考え方をすれば、フェノテロールは非常に危険なものであって、例えば、今、まだフェノテロールが承認されていない状態と仮定して、こういう動物実験のデータしかまだない、臨床試験に入る前として、臨床試験をして使いものになるというように、つまり、1相、2相、3相と臨床試験をしていって開発できるものと考えられますか。このようにサルブタモールと毒性や2選択性の点で差があることを認識したとして。

大橋：データはこれだけでしょう。これとこれだけ。でしたら慎重な動物実験を要求するでしょうね。それで結果をきっちり見ますね。

浜：少なくともそれをしなければ臨床にいつてはいけません。

大橋：浜ドクターがこれだけなされたのだから、徹底したケース・コントロール・スタディをするだけの準備ができた、と。

浜：ケース・コントロール・スタディをやるには、これはもうあまりにもバイアスがかり過ぎていると思います、現時点では。

大橋：後は動物実験ですか。

浜：(ケース・スタディー・コントロールは)できないと思います。

大橋：時間があつたのだからやるべきだと...

土居：前さばきの予備調査をされた、と。それを拝聴してこれからこういうふうにしたと計画を行ったというふうに理解します。浜さんが薬を中止すべきだというときに、そ

れはまた別の議論としないと。

浜：しかし、みなさん、このデータを見てどう思われますか。

大橋：それは(浜さんのグラフで13倍となっている部分は)6倍だともうのですが。

浜：6倍であつても問題ですよ。

大橋：フェノテロールとサルブタモールどちらでもリスクが増えているんですよ。(註：そのリスクの増え方が、フェノテロールがサルブタモールよりも少なくとも6倍、元のデータで言えば13倍ということ)

浜：まだ発言されていない方、どうぞ。

福本：まったく異なる条件で行われた動物実験のデータをひと並べにしてもものを言うこと自体がやはり相当問題ではないですか。

浜：この問題は疫学の基本的な問題だ。こういうデータが出た場合に、どう解釈するか。どういうことを患者さんに、医師として、あるいは行政としてどういう対策を取るかという問題です。

大橋：NIH(アメリカの公衆衛生研究所)はアゴニストの禁止措置はとらなかったですね。FDA(アメリカの食品医薬品庁)もとっていませんね。

土居：なぜそういう事実(フェノテロールがサルブタモールの6倍とか13倍死亡の危険があるというデータ)がわかっていたのなら、ドイツとかイギリスでは販売されているのでしょうか。

浜：それはそうなんです。毒性のデータが外国では必ずしも公表されていない。

大橋：ちょっと質問。FDAはフェノテロールを認めているのですか。

浜：認めていません。

大橋：カナダは認めていますね。

浜：認めています。

大橋：カナダは取り消してませんね。

浜：アメリカでは8年間くらいFDAとメーカーとの間で、データが不足しているとかの

やりとりがあつて、結局、メーカーは取り下げました。

土居：いい薬だったらどうしてアメリカで売らないのか、また悪い薬ならどうしてカナダやイギリスではそれを取り消さないのか。浜さんがそのことを世界中のドクターに早く言うべきではないでしょうか。日本の喘息の患者さんだけを治すだけではなく世界中の患者さんを考えないと(会場笑い)。イギリスのドクターが来られているのなら(ゲストのヒックス氏のこと)、どうしてEvidence-Based Medicineの専門のイギリスから来てもらっておりながら、なぜイギリスでは取り消さないのかというふうには聞かないのですか。

浜：すべてにオール・マイティではありませんから、二木さんではありませんが(2日目午後、1-1の講師)自分の分野でかちつとしたエビデンスを主張する、と。そういうことをしようと思えば、限られる。ただし、われわれとしては欲を出して、いろいろなところを出していきたくい。わたくしも臨床家として今までやってきて、数は少ないですが、ランセットにもレターが載りましたし(ケフラールでアナフィラキシー・ショックが多いことの報告)、抗アレルギー剤の問題では林さん(高槻日赤病院小児科、TIP誌メンバー)と一緒に書いた一文が載りました。そういうことがあつて、林さんが小児アレルギー学会で抗アレルギー剤のことを問題にしてもだれも反論が出ない、ということがありますから、世界的な場で発言していくことが大事だと思っておりますから、これからのわたくしの仕事です。

このセミナーが終わりましたら、そういう問題に全力を挙げたやっけていきたいと思いますので、是非ともみなさんにお力を貸していただきたい。たくさんの方がちゃんとしたそういうエビデンスに基づくものを世界に発信していく、それで日本の医療を変える

ということがこれからは必要になると思いますので。...何か終わりのような挨拶になってしまいましたが。

会場は午後8時半まで使用できるのですが、あまり遅くなると血糖値も下がって、アドレナリンも出て心臓にも悪い、イライラもしてくる、ということもありますので、そろそろこの辺で。特別に発言したい方がおられましたら。

**大橋：**一つだけ。話題になってケース・コントロールがやりにくくなった、ということは事実ですね。慎重な使用という段階で、ケース・コントロール・スタディをやればエビデンスは出たと思います（註）。

**浜：**それが、日本ではきちんとしたケース・コントロール・スタディがない。

**大橋：**やるところがないから。

**浜：**やる予算がない。やる予算が出ない。

**大橋：**やる人がいない。

**浜：**予算が出ない。予算が出れば（わたしが）やります。ライ症候群もきちんとした症例対照研究に予算がでない。きちんとしたデザインでない変な研究ばかりに予算が出る。

これで終わります。

（註：ニュージーランドのCraneらの症例対照研究は、過去に逆上った症例（死亡例）と同時期の対照例を用いた症例対照研究を実施しているので、問題になったフェノテロールの使用が変化しても、症例対照研究は可能である。そのようなデザインの研究を、1999年度の厚生科学研究に応募したが、認められなかったことを、付け加えておく。）

