医学情報誌

あいみっく

INTERNATIONAL MEDICAL INFORMATION CENTER

Vol. 24 No. 2
April 2003

エビデンスを作る：
わが国の臨床研究の現状と展望

内分泌系に関する用語

（財）国際医学情報センター

CONTENTS

EDITORIAL◇臨床こぼれ話　末舛　惠一　3

論　文

エビデンスを作る：わが国の臨床研究の現状と展望　川合　眞一　4

医学用語の基礎知識（6）
―内分泌系に関する用語―　今西　宣晶　9

「第1回：EBMを支える情報の専門家のための
ワークショップ」参加報告　平位　信子　15

連　載●　医薬品情報―SELIMICから―
28．医療事故のEBM：日米の薬と医療用具の事故発生率は，
統計学上差が無い
―米国は薬の合併症を病棟Pharm. Dで減らし，
日本はバーコードとITで防ぐ―　柴田　徹一　18

新着資料紹介 ……32

IMICだより　賛助会員便り ……36

編集後記 ……38

臨床こぼれ話

済生会中央病院　院長
末舛　惠一

医師になってはや54年．その間，胸部外科医として，石川七郎先生のご指導を頂き，肺結核，肺癌，縦隔腫瘍等々の外科治療に専念してきました．

医療には人と人，心と心の触れ合いを欠くことができないのは，自明のことです．医師，ナース等は，毎日色々な人，色々な病気の人，年齢，性格，人生の履歴も様々な人が目の前に現れます．診断を確定するための検査は，時により多岐にわたり，中にはそれでも疑診の域をなかなか出ない人も少なくありません．

医師の立場は，医療の経験を踏まえて患者さんの診断に迫り，結果適確な診断を得て，治療を選択，治癒せしめようとする立場であり，一方患者さんの立場は自分の体を医師に預けて診断を決定してもらう．更にその治療についても医師は色々な選択肢を選び各々の長所短所を述べ，患者さんの理解を得ながら患者さんが最終的には自分で決める．いわゆるインフォームドを得て患者さんに治療法の自己決定の権利を用いてもらうわけです．

外来で問診から診察を開始したあとに，これだけの診断，治療，決定にたどりつかなければなりません．従って，目線を平にして，医師の立場に優越性を示してはいけない，ということがしばしば言われますが，総じて目線そのものは必要のない配慮であると思います．医師が威張ってもいいというのではありません．

動物学の方で，しばしばaltruismが言われます．利他主義と訳されています．これは旧脳にその中枢があると考えられ，本能的なもので，間脳の働きと言われています．“癒したい，癒されたい”は，ひとつの自然な心の傾斜です．

sympathy，empathyもまた同根のもので，思いやりの心です．思いやりを受けた側は，心の中にある反応が表れる．例えば，エジソン効果にみる電子の個体外への放出の様に，思いやりに応える人の心に反応が表れる(？)のかもしれません．この反応が“思いやる”人にわかることもあるのではないでしょうか？思いやりのエジソン効果(？)でしょうか？

1）外来で患者が暗い顔で下を向いて入ってくる．初診です．
“どうなさいましたか？”
“無言.”
“お家はどちらですか？ここまで来て疲れましたか？”
“無言.”・・・・・.
患者の側に近づいて，手を取って，
“私は，医師としてあなたの悩みを晴らして差し上げたいと思います．あなたのお心の中に何が起きたのでしょう？打ち明けて下さいますか？”
“無言.”・・・・・.
ついに！
“先生お力を下さい！先生のお力を私に.”ハンカチ，涙・・・.
顔を上げて私を見てくれました．涙で一杯の目に求める心を見ました．
なおしてあげたい私の気持ちに縋ってくれたのだと思います．

2）院内で，病棟で患者が怒鳴っています．“先生，来て下さい.”（と電話.）
“廊下に看護師がいるのに，俺が何度叫んでも見向きもしねえ.”
それはナースではなく，白い服を着たご婦人だったのです．糖尿病網膜症で，白い服→ナースと勘違い．よく外界がみえなくて色々．呼んだのに知らん顔され，腹立たしく，悲しかったのだと思います．

EDITORIAL

エビデンスを作る：わが国の臨床研究の現状と展望

川合　眞一

はじめに

EBM（evidence-based medicine）というと，エビデンスを使う立場からの話が殆どだが，利用すべきエビデンスがなければ使うことはできない．しかし現状では，海外の臨床研究の結果をエビデンスとしている場合が多い．そこで本稿では，エビデンスを作るという観点からわが国の臨床研究・臨床試験の現状を述べ，その問題点を改善するための筆者の提案も含めてまとめてみたい．

1．臨床研究・臨床試験の位置づけ

エビデンスを作るためには，医学研究の中でもヒトを対象とした臨床研究が必要である．その臨床研究の中で何らかの介入を伴うものを臨床試験と呼ぶ．介入は薬物療法には限らず，食事療法や手術療法なども含まれる．臨床試験の中のごく一部が新薬開発のためのものだが，厚労省への承認申請に使うものを，わが国では特に治験と呼んでいる．しかし，最近では種々の臨床試験が提唱されており，図1のように様々な名前で呼ばれている．

臨床試験を行う上での倫理的規範として，世界医師会が提唱するヘルシンキ宣言がある．ヘルシンキ宣言の最も重要な柱は，患者・被験者に十分な情報を与えて，理解してもらった上での同意を得ることと，第三者機関によりその臨床試験のプロトコールを審査・承認されることの2つである．これを具体的に臨床試験の場で規制する各国のルールとして，GCP（good clinical practice）がある．GCP自体は必ずしも法規制を伴うとは限らず，実際わが国では，以前は行政からの通知のみであった．現在では，1996年の薬事法改正に伴う1997年の厚生省令「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」として，治験のみに限定して法制化している．実際，治験と治験以外の種々の臨床試験の間には，ヒトを対象とした臨床試験であるという点においては本質的な差はないが，現状では図1のよ

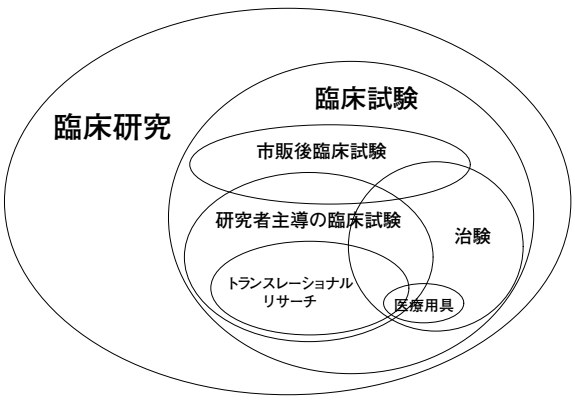

図1　種々の臨床研究・臨床試験の位置付け

Shinichi Kawai
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

うに種々に分けられて議論されている．

2.「臨床研究推進基本法（仮）」の提案

EBMの観点からは，本来臨床試験を含む臨床研究は，人類の福祉のために必須のものである．これを否定するのであれば，海外のデータであったとしても，種々のエビデンスを使うことには大きな矛盾となろう．ところが一方で，臨床試験を科学的に行えば行うほど，倫理性は低下する．この原点に立てば，臨床試験を科学的且つ倫理的に如何に推進すべきか，が追求すべき到達点ということになる．そこで筆者は，こうした原則を「臨床研究推進基本法（仮）」という形で，臨床研究全体について，その倫理性を保ちつつ推進する法律を制定することを提案したい．このことにより，社会には臨床研究の重要性を，臨床研究を担う医師などの研究者や企業には倫理性の重要性を十分に伝えることができると考えている．もちろん，法制的な問題点などを十分に検討した訳ではないので，その点は今後の問題である．現在，行政は，種々の臨床研究に関する倫理指針を公表している．これも新たなGCPと呼ぶべきものであろう．しかし，本来ヘルシンキ宣言も世界的な倫理規範であるが，法律ではないため必ずしも社会や研究者に周知徹底しているとは言えない．また，こうした倫理指針は臨床研究の実施者のみに守るべきルールを課すものだが，一方で臨床研究が社会にとっても人類の福祉にとっても必須の情報であるという前提が示されにくいという側面がある．

省令GCPが薬事法に基づくということで分かるように，現在，**図1**に示した治験以外の多くの臨床試験は，省令GCPの規制下にはない．そのために，個々のGCPが検討されているが，将来これらの概念に合わない臨床試験が出てこないとは限らない．行政の倫理指針はそうした臨床研究全体に及ぶものであろうが，省令GCPとは異なって法的な規制がない．従って，臨床研究のルールの基本的な考え方を法制化することは，全ての臨床研究が省令GCPと同様に法律の下にあることが示される上に，臨床研究の重要性が社会全体に理解されやすいのではないだろうか．

3. 関節リウマチにおけるエビデンス

筆者の専門はリウマチ膠原病疾患であるため，この領域に関連する話題を若干提供したい．関節リウマチは関節病変が主病変だが，関節痛や腫脹

表1　抗リウマチ薬と関節破壊阻害効果のエビデンス

わが国で承認されている抗リウマチ薬	
1）金チオリンゴ酸ナトリウム（シオゾール）	[△]
2）D- ペニシラミン（メタルカプターゼ）	[△]
3）ロベンザリット（カルフェニール）*	[？]
4）オーラノフィン（リドーラ）	[×]
5）ブシラミン（リマチル）*	[？]
6）ミゾリビン（プレディニン）*	[？]
7）アクタリット（オークル，モーバー）*	[？]
8）サラゾスルファピリジン（アザルフィジンEN）	[○]
9）メトトレキサート（リウマトレックス，MTX）	[○]
10）レフルノミド（アラバ）	[○]
11）インフリキシマブ（レミケード）＋MTX	[○]
わが国では未承認（一部適応外使用）の抗リウマチ薬	
・免疫抑制薬：アザチオプリン（イムラン，アザニン）[△～×]；シクロホスファミド（エンドキサン）[△]；シクロスポリン（サンディミュン，ネオーラル）[△]，タクロリムス（プログラフ）[？]	
・ヒドロキシクロロキン：[×]	
・ミノサイクリン（ミノマイシン）：抗菌薬，[？～×]	
・生物学的製剤：エタネルセプト［○］，アナキンラ［△］，アトリズマブ［？］	

＊わが国でのみ承認，下線＝わが国で臨床開発中，[○]＝関節破壊阻害効果のエビデンス

が持続するばかりでなく，関節破壊が進行すると，変形・身体障害を来たすことが最大の問題点である．この疾患の病状の推移は2つのコンポーネントに分けられる．1つは滑膜炎の症状が悪化と改善を繰り返して推移すること，もう1つは関節破壊による構造的障害が進んで行くことである．従来から治療薬として使われていた非ステロイド抗炎症薬とステロイド薬を合わせた抗炎症薬は，滑膜炎症を抑える治療薬である．これらは長い間関節リウマチの薬物治療の中心だった訳だが，最近では構造的障害の進行を抑える，という本来の意味の関節リウマチ治療のエンドポイントを目標とした抗リウマチ薬という薬物群が注目されている．

現在，日本で使用可能な抗リウマチ薬は，2003年4月に承認された薬物も含めると11種類が承認されている（**表1**上段）．しかし，実際にこれらの薬物の中で，臨床的エビデンスとして明確なランダム化比較試験で関節破壊阻害効果が証明されているのは，サラゾスルファピリジン，メトトレキサート，レフルノミドおよびインフリキシマブとメトトレキサートの併用のみである．しかも，そのエビデンスに関しては，いずれも海外の臨床試験で証明されたものである．もちろん，これらの薬物のリウマチ炎症に対する治療効果は，他の抗リウマチ薬と同様にわが国の臨床試験で証明されてはいるものであるが，本来の抗リウマチ薬の求める効果ではない．また，例えばサラゾスルファピリジンとメトトレキサートは，わが国の承認用量は世界的な標準用量の約半分であるため，世界で認められている関節破壊阻害効果のエビデンスがわが国の用量でも同様であるという保証もない．

近年，世界では抗リウマチ薬の新薬が次々と開発されており，既に前述の意味での臨床的エビデンスが証明されているものが少なくない（**表1**下段）．しかし，そういった薬剤の日本での承認が非常に遅れている，という現実がある．新規の抗リウマチ薬について，米国（一部英国）と日本での承認状況を比べた（**表2**）．わが国で開発された薬物であるタクロリムスとアトリズマブのみが日本と海外とで同時開発が進んでいるのに対し，他の薬剤はいずれも5年前後は遅れている．これは以前からの状況とあまり変わらず，例えばメトトレキサートの関節リウマチへの適応の承認は，米国が1988年であったのに対し，わが国では11年遅れた1999年であった．しかも，わが国での承認用量は，わが国の治験の結果のみで申請されたため，海外の標準用量の約半分である8mg／週以下となってしまった．それに比べれば，5年前後の承認なら約半分になったと喜ぶのではあまりにも寂しい．

4．わが国の治験・臨床研究の現状

日本での治験件数は，近年の医療機関の治験に対する基盤整備の充実にも関わらず，全国的にみても減少している．例えば，聖マリアンナ医科大学病院における年度ごとの申請件数を見ると，**表3**に示したように，明らかに治験件数は減少している．このことは，必ずしも近年のエビデンスを作

表2　近年開発中の抗リウマチ薬の承認年

抗リウマチ薬	米国	日本
免疫抑制薬		
・シクロスポリン（生物活性物質）	1998年	PII or III
・レフルノミド（ピリミジン拮抗薬）	1999年	2003年
・タクロリムス*（生物活性物質）	PIII	申請中
生物学的製剤		
・エタネルセプト（TNF受容体）	1998年	申請中
・インフリキシマブ（キメラ抗TNF抗体）	1999年	2003年
・アナキンラ（IL-1ra）	2001年	開発？
・アダリムマブ（ヒト化抗TNF抗体）	2002年	PI/II
・アトリズマブ*（抗IL-6受容体抗体）	PIII（英国）	PIII

＊わが国で開発された抗リウマチ薬

表3　聖マリアンナ医科大学病院における治験件数の推移

	年度						
	1997	1998	1999	2000	2001	2002（半期）	合計
治験							
件数	48	30	23	18	15	7	141
症例数	280	207	162	154	110	48	961
医療用具							
件数	1	2	1	1	1	0	6
症例数	12	18	20	40	10	0	100
市販後臨床試験							
件数	—	5	4	1	3	2	15
症例数	—	117	24	2	69	11	223
合計							
件数	49	37	28	20	19	9	162
症例数	292	342	206	196	189	59	1284

表4　米国の代表的医学部におけるIRB数

	1995	1999	2002
Johns Hopkins Univ.	2	2	5
Univ. of Pennsylvania	3	7	8
Washington Univ.	4	4	10
UCSA	1	2	2
Yale Univ.	1	1	2
Stanford Univ.	2	4	4
UCLA	3	3	3
Univ. of Washington	3	3	4
Columbia Univ.	1	1	1
Univ. of Michigan	1	1	4
Duke Univ.	1	1	5

（Steinbrook R：*N Engl J Med* 2002；346：1425）

表5　聖マリアンナ医大倫理委員会臨床試験部会における審査件数の推移

	年度				
	1998	1999	2000	2001	2002（半期）
臨床試験	11	16	31	35	25
医療機器	5	2	1	5	0
生体材料	16	15	36	34	21
その他	5	5	6	20	5
合計	37	38	74	94	51

る動きに否定的な傾向とは言えず，むしろ無用な治験が減少した結果で，倫理的にも意味のあることと考えたい．しかし，世界的には，臨床試験・臨床研究の件数は増加している．**表4**はN Engl J Medからの引用だが，米国では臨床試験件数の増加のために，代表的な医科大学内の臨床研究の第三者による審査機関（institutional review board；IRB）の数が増加してきている．

聖マリアンナ医科大学には，治験審査委員会に加え，生命倫理委員会の中に臨床試験部会とゲノム遺伝子解析研究部会と呼ぶ2つの委員会がある．すなわち学内に3つのIRBがあることになる．前述したように，治験の件数が減少しているのに対し，治験以外の臨床研究の審査件数は著増している（**表5**）．こうしたわが国における治験以外の臨床研究の活性化は，エビデンスを作るという意味で注目すべきである．

5．適応症拡大の考え方

既に他疾患での副作用情報が十分に蓄積されている薬物の適応症拡大については，海外のエビデンスを十分に活用すべきである．そのために，厚労省は既に旧厚生省健康政策局研究開発振興課長および医薬安全局審査管理課長による「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（所謂2

課長通知）と呼ばれる文書により，1999年に（研第4号・医薬審第104号文書，平成11年2月1日）これを推進する姿勢を示している．しかしながら，必ずしもこの通知が十分に活かされているという現状にはない．その原因の1つでもあろうが，日本人のエビデンスがないままに適応症を拡大するのは非倫理的であるという議論がある．

確かに，自国の臨床試験のエビデンスは，診療に当たって重要な情報であることは間違いない．しかし，海外発でも国内発でも，それらの臨床試験の結果はあくまで確率データであり，個々の患者の有効性や有害反応を完全には予測できない．エビデンスは，元来全ての患者に無条件且つ一様に使うべきものではないのである．実際の診療に当たっては，例えばメトトレキサートのような用量依存性に肝障害合併例が増加するような薬物については，低用量から漸増するなどの方法を取るのが医師の常識だからである．

6．ブリッジングの考え方

将来，国際間で各々の国における臨床試験データを相互に認め合うような真のブリッジング環境が整備されれば，人類全体としてリスクを分散して良質のエビデンスを得るためのより良い方法となろう．現在，治験を巡って一般に理解されているブリッジング試験とは，ある薬物の臨床開発がわが国以外の地域で進んでいる場合の規定であり，その地域で行われた臨床試験の1つに類似した治験（通常，用量反応試験）をわが国でも行い，類似した結果が得られれば，その地域で行われた臨床試験の成績をパッケージとして承認申請資料に使うことができるというものである．しかし，この考え方では，わが国の医師および患者に追試を強いることになり，かえって倫理的に劣るのではないだろうか．

前述の筆者のいう真のブリッジングとは，各国で異なったプロトコールによる臨床試験が行われ，総合してその薬物のエビデンスを明らかにしていくというもので，むしろ追試を避けるという観点からの提案である．もちろん，個々の薬物によって性質や開発の進み方の違いもあることから，全ての薬物の開発にこの方法を求めることはできないが，臨床試験は科学性を追求すればするほど倫理性は劣るという原則に立てば，新たなエビデンスが得られないような臨床試験を可能な限り避けるという方向性が重要ではないだろうか．

おわりに

エビデンスを作るという観点から，わが国の臨床研究・臨床試験の現状をまとめた．筆者は，「日本は他の国とは人種や医療環境が異なるので，どうしてもわが国のエビデンスが必要」という立場には立っておらず，「人類のエビデンス作りの一端をわが国も担うべき責任がある」という立場から本稿をまとめた．わが国のみのエビデンスは，医薬品の承認申請のみには重要であろうが，人類全体の福祉に役立つようなエビデンスを求めることができないからである．わが国の臨床研究環境は，省令GCPを契機に急速に改善しつつある．この機会に，臨床研究の社会的な認知も目指した「臨床研究推進基本法（仮）」の制定について関係各位に再度提案し，本稿を終えたい．

なお，本稿に示した聖マリアンナ医科大学のデータに関しては，本学治験管理室および総務課の担当者にまとめていただきました．この場をお借りして深謝いたします．

医学用語の基礎知識(6)

内分泌系に関する用語

今西　宣晶

前回，身体の恒常性を維持するための情報の伝達，統合システムとして，神経系＝nervous systemと内分泌系＝endocrine systemの2つのシステムがあることをお話しし，神経系についてはすでに勉強しました．今回はもう1つの内分泌系について勉強しますが，神経系と内分泌系は各々単独で機能しているのではなく，互いに密接に関係しあいながら身体の恒常性を維持しています．また，内分泌系は恒常性だけでなく，生殖＝generationや成長＝growthにも深く関わっています．今回はこの内分泌系の器官や分泌されるホルモン＝hormoneの役割について勉強しながら用語を覚えていきましょう．

ホルモンとは

内分泌系の器官は人体に1つだけではなく様々な場所に存在します（**図1**）．主なものは，頭蓋内には視床下部＝hypothalamus，松果体＝pineal body，下垂体＝pituitary，頚部には甲状腺＝thyroid gland，上皮小体＝parathyroid gland，胸部には胸腺＝thymus，腹部には副腎＝adrenal gland，膵臓＝pancreas，卵巣＝ovary（女性），外陰部には精巣＝testis（男性）があります．その他にも，女性では妊娠中の胎盤＝placentaも一時的に内分泌機能を営みますし，腎臓，胃，腸や心臓にも内分泌機能を有する細胞が見出されてきています．内分泌系の器官は基本的には腺組織＝glandular systemであり，外的内的要因で身体の環境が変化しようとする際に，身体の恒常性を維持し，あるいはその環境に身体を適合させようと腺組織の細胞からホルモンと総称される物質が産生されます．このホルモンの多くは，血管内に入り血流に乗って全身を循環します．このようなホルモンを循環ホルモン＝circulating hormoneと呼びます．一方，血管内に入らず近くの細胞に働きかけたり，自分自身に働きかけるホルモンを局所ホルモン＝local hormoneあるいは組織ホルモン＝tissue hormoneと呼び，代表的なものにプロスタグランジン＝prostaglandinがあります．血管内に入って全身に運ばれるからといっても，必ずしも全身すべての細胞にホルモンは働きかけるわけではありません．ホルモンが作用する器官（細胞）には，そのホルモンを認識し，特別に受け入れ結合する受容体＝receptorというものが存在します．このホルモンと受容体の結合によって，初めてホルモンの働きかけを受け，ホルモンの効果がでてきます．このようにホルモンを受け入れる細胞を標的細胞＝target cell，標的細胞を持つ器官を標的器官＝target organと呼びます．基本的には上に述べたように，ホルモンは血管の中に放出され，血液の流れに乗って情報が伝達されるため，神経系に比較し時間的に緩慢なシステムとなりますが，その代わりその効果の発現している時間も比較的長くなります．

Nobuaki Imanishi
慶應義塾大学医学部解剖学教室

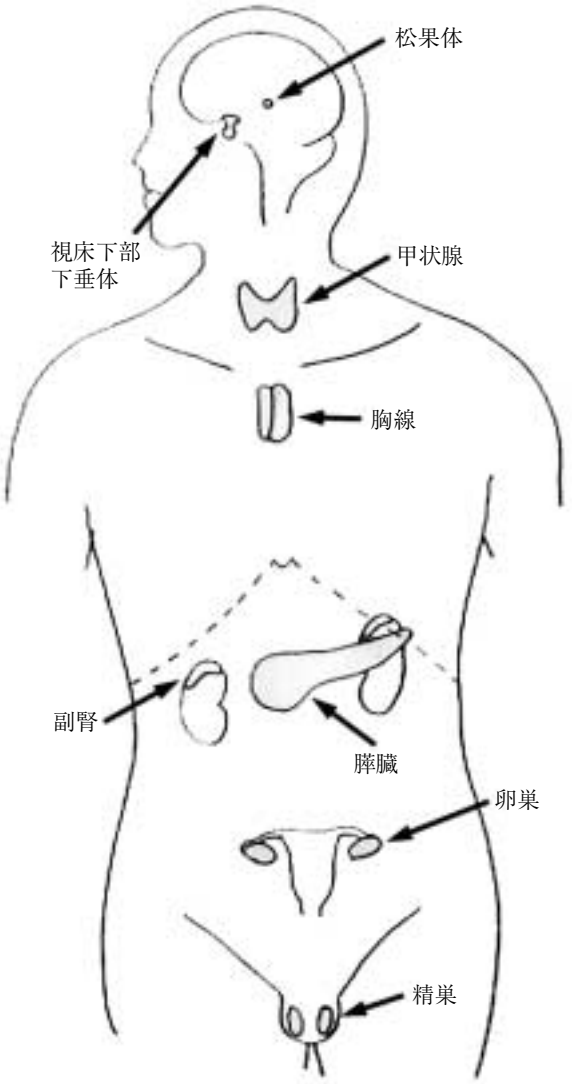

図1　人体の代表的な内分泌器官

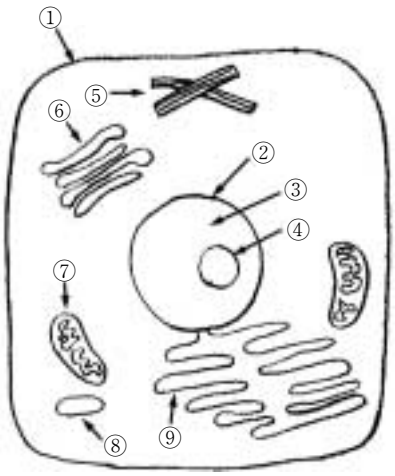

図2　細胞の基本構造

①細胞膜，②核膜，③核質，④核小体，⑤中心体，⑥ゴルジ装置，⑦ミトコンドリア，⑧ライソゾーム，⑨小胞体

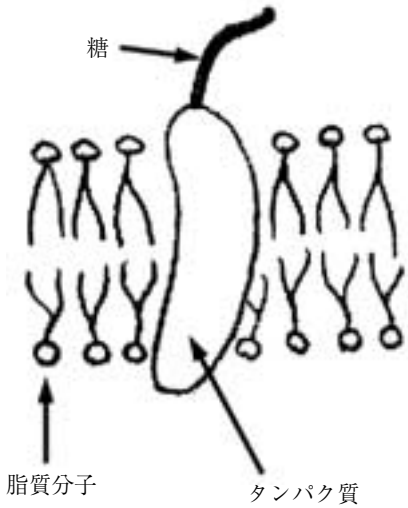

図3　細胞膜の拡大像

脂質分子が2層になり，その分子間にタンパク質が存在している

細胞について

ホルモンは細胞＝cellに働きかけますが，これまで一般的な細胞そのものの構造には触れてきませんでした．ここで細胞ということについて少し勉強しておきましょう．私達の体は約60兆個の細胞が集合して人という形を作っています．これら細胞は身体各部位で様々な形をしていますが，基本的には外側から細胞膜＝cell membrane（形質膜＝plasma membraneともいいます），細胞質＝cytoplasm，核＝nucleusの3つの主要構成要素でできています（図2）．細胞は1つの独立した工場のようなもので，工場の建物の壁が細胞膜にあたり，その内部が細胞質で，その工場が作りだす製品の設計図室が核にあたります．

細胞膜は細胞の最表面の膜のことで，1つ1つの細胞を区分けしており，細胞内の環境を保ったり，細胞外と細胞内の情報の仲介役などの働きをしています．基本的には細胞膜は脂質分子が2層に膜状に並んでいますが，所々に，タンパク質が埋まり込んでいます（図3）．このタンパク質の中には，

ホルモンと結合する受容体となっているものがあります．また，これらタンパク質表面には糖が結合しているものがあり，その糖は個人に現れる識別標としての役割をもち，臓器移植の際にドナーの臓器がレシピエントに適合するかどうかの組織適合検査に応用されています．

核は細胞内にありますが，細胞膜で取り囲まれた部分で核以外のところを細胞質といいます．先ほど例えた工場でいうと，細胞質には様々な製品を作りだすための器械があり，その周りには作りだされた製品の他に，原料（栄養素や酸素）や廃棄物（老廃物や二酸化炭素）や器械を動かすためのエネルギーなどが存在します．工場内の器械は総称して細胞小器官＝organelleと呼ばれています．これらの小器官にはリボゾーム＝ribosome，小胞体＝endoplasmic reticulum，ゴルジ装置＝Golgi apparatus，ミトコンドリア＝mitochondria，ライソゾーム＝lysosome，中心体＝centriole，線毛＝cilium，鞭毛＝flagellumなどがあります．少し難しい話になりますが，各小器官の役割について簡単に述べておきます．リボゾームはタンパク質を製造する役割を担い，小胞体はそのできたタンパク質を輸送したり，また細胞の膜を新しく作っています．ゴルジ装置は新しくできたタンパク質や化合物を修飾し，細胞外へ放出する前の貯蔵庫の役割も果たします．ミトコンドリアでは細胞の活動に必要なエネルギーが産生されています．ライソゾームは内部に細胞内に取り込まれた物質を溶かす酵素＝enzymeを含んでおり，侵入した微生物＝microbeを溶かし殺す役割も担っています．中心体は棒状のものが2本対になった構造をしており，細胞がその数を増やしていく（細胞分裂＝cell division）際に重要な役割を果たします．線毛は細胞表面から突出した毛様の構造で，気管などでは分泌物を外界に向かって送りだすように波打っています．鞭毛は人においては精子＝spermに唯一見られ，細胞表面から一本，尾のように突出しており，これを動かすことにより精子は移動できます．

核は核膜＝nuclear envelopeおよび核質＝nucleoplasmからできています．核膜は細胞膜と同様脂質分子でできています．核質には主に核小体＝nucleolusと染色質＝chromatinがあります（図2参照）．核小体ではリボゾームそのものが作られています．染色質はタンパク質とデオキシリボ核酸（DNA＝deoxyribonucleic acid）の複合体という遺伝物質＝genetic materialsからなっています．DNAという言葉はお聞きになったこともあると思いますが，DNAはヌクレオチド＝nucleotideと呼ばれる基本単位が長く繋がったものであり，この基本単位はリン酸，糖，窒素塩基が結合したもので窒素塩基の種類により，4種類あります．この4種のヌクレオチドは様々な順で一列に鎖状に繋がっており，さらにこの鎖が2本，各々の鎖の相対する窒素塩基間の化学的結合により寄り添い，しかも螺旋を描いています．DNAの窒素塩基の順序を塩基配列＝base sequenceと呼びますが，この配列が重要なのです．DNAの部分部分の配列が特定の各々のタンパク質の設計図となっているからです．この各設計図が遺伝子＝geneと呼ばれるものです．細胞は分裂することによってその数を増やしていきますが，分裂が始まるとDNAはコイル状に巻きあがり，外見上短冊のように見えてきます．これを染色体＝chromosomeといいます．1つの染色体はこの短冊が4本X字形に結合した形を呈しています．人においては，この染色体は23対（46個）あり，対の一方は父方に由来し，他方は母方に由来します．人の染色体には合計約30億個のヌクレオチドが並んでおり，約10万個の遺伝子があるといわれています．この遺伝子の群をゲノム＝genomeと呼びます．この30億個の塩基配列を全て決定しようというヒトゲノムプロジェクトが行われています．

ホルモンの作用

ホルモンの名前は各器官でそれぞれ固有の名詞が付けられていますが，その働きや化学的性質によっても分類され，同じようなものを○○ホルモンと総称することがよくあります．例えば男性や女性の性に関わるホルモンはひとまとめにして性ホルモン＝sex hormoneと呼ばれます．また，水との親和性によって，脂溶性ホルモンと水溶性ホルモンに分類されたりします．この水との親和性による分類は標的細胞への働きかけ方への相違につながります．人の細胞膜は先に述べたように脂でできています．従って脂溶性ホルモンはこの膜を通りぬけ，細胞の中に入って行くことができ，細胞内にある受容体に結合します．このホルモン－受容体の結合体は特定の遺伝子の発現のスイッチを入れたり切ったりしてその細胞の機能を引きだ

します．一方，水溶性ホルモンは細胞膜が脂であるため，通過して細胞内へ入ることができません．そのかわり細胞膜に散在しているタンパク質の受容体と結合します．この結合により，細胞内のある物質を活性化させ，この物質が細胞内の酵素の活動を活性化させ，一連の化学的反応が引き起こされていきます．

次に代表的なホルモンについて個々に見ていきましょう．

下垂体＝hypophysis, pituitary glandは頭蓋内で大脳の下面に茎をもって豆状にぶらさがっており，前後に区域分けができ，それを下垂体前葉（anterior lobe），後葉（posterior lobe）と呼んでいます．前葉からは刺激ホルモン＝trophic or tropic hormoneと総称される各種ホルモンが分泌され，甲状腺，副腎皮質，卵胞，黄体,メラニンが標的器官となり，各内分泌腺を刺激します．その他に正常な身体の発育成長に重要なヒト成長ホルモン＝human growth hormoneが分泌されます．この成長ホルモンの分泌異常で巨人症や小人症などが出現してきます．その他にプロラクチン＝prolactinと呼ばれるホルモンがあり，これは乳腺に働きかけ，乳汁分泌＝lactationの準備と開始を促進させるホルモンです．下垂体後葉からは腎臓に作用して尿細管から血管への水分移動を亢進させる抗利尿ホルモン＝antidiuretic hormone，および分娩前後で子宮の平滑筋収縮を亢進させ分娩の開始および維持する役割と乳腺からの乳汁の放出を促進するオキシトシン＝oxytocinが分泌されます．

甲状腺＝thyroid glandは頚部に存在し気管の前に付着しています．甲状腺からはサイロキシン＝thyroxine，トリヨードサイロニン＝tri-iodothyronineと呼ばれる甲状腺ホルモンが分泌されます．このホルモンは非常に広範囲の身体の細胞に作用し，細胞の代謝機能を亢進させます．この他に甲状腺ホルモンを分泌する細胞の近くにはカルシトニン＝calcitoninというホルモンを産生する細胞があり，このホルモンは血液中のカルシウム濃度を低化させる作用を持っています．一方，甲状腺の背側には副甲状腺（上皮小体）＝parathyroid glandという器官があり，血中カルシウム濃度を上昇させる役割を持つ副甲状腺ホルモン＝parathyroid hormoneが分泌されます．

副腎＝adrenal glandは腎臓の頭側に帽子状に乗っている器官で，その断面を見てみると2層となっています．外側の皮質＝cortexと内側の髄質＝medullaに分けられます．副腎皮質＝adrenal cortexからはステロイドホルモン＝steroid hormoneと総称されるホルモンが分泌されます．ステロイドホルモンはその化学式でステロイド核を持つ分子で，コレステロールから作られる代表的な脂溶性ホルモンです．副腎皮質からは，電解質コルチコイド＝mineral corticoid，糖質コルチコイド＝glucocorticoid，と性ホルモンの1つでもあるアンドロゲン＝androgenが分泌されます．主要な電解質コルチコイドはアルドステロン＝aldosteroneと呼ばれるもので，腎臓に働きかけ，尿細管での電解質の吸収，放出により血液中の電解質のバランスをとります．主要な糖質コルチコイドはコルチゾール＝cortisolと呼ばれるもので，タンパク質や脂肪の分解を促進し，肝臓でのアミノ酸や脂肪酸からの糖生成を亢進させ，その結果血液中に糖が放出されることにより血糖値を上げる作用を持っています．また炎症を抑える作用や免疫反応＝immune responseを抑える作用も有しています．男性ホルモンであるアンドロゲンは男性では精巣からの大量の分泌があるため，副腎からの分泌量は無視できますが，女性では当然精巣がありませんので重要な男性ホルモンの分泌器官となります．女性では性徴＝sex characteristicsに影響を与え，閉経後のエストロゲンの供給源ともなります．副腎髄質＝adrenal medullaではアドレナリン＝adrenalin（エピネフィリン＝epinephrine），ノルアドレナリン＝noradrenalin（ノルエピネフィリン＝norepinephrine）というホルモンが分泌されます．身体に対するあらゆるストレスに対する自己の防御反応であり，鼓動が早まったり，血圧が上昇したり，骨格筋への血液供給が増したりします．

膵臓＝pancreasは以前お話したように内外両分泌機能を有しています．内分泌機能を営む組織はランゲルハンス島＝islands（islets）of Langerhansと呼ばれ，膵臓の中に散在しています．この島からは主としてグルカゴン＝glucagon，インスリン＝insulinと呼ばれるホルモンが分泌されます．グルカゴンは肝臓のグリコーゲンを分解し血糖値を上昇させます．一方インスリンは血液中のグルコースが細胞膜を通って細胞内に移行するのを促進することで血糖値を下げます．

生殖器とホルモン

性に関係する器官は総称して生殖器＝genital organsと呼ばれます．その中でもホルモン産生に関する器官としては男性では精巣＝testis，女性では卵巣＝ovaryが挙げられます．

精巣は陰嚢＝scrotumに収まっており，精子が作られる他，ホルモンとしてはテストステロン＝testosteroneという男性ホルモンが作られます．男性ホルモンは精巣の発達を促し，またいわゆる男らしくさせる作用を持っています．テストステロンはタンパク同化ホルモン＝protein anabolic hormoneというグループの中の1つであり，タンパク質の合成を促進させる作用を持っており，筋肉を増強したりします．オリンピック選手がタンパク同化ホルモンを使用し，メダルが剥奪されたというニュースをお聞きになったことがあると思います．競技力向上の目的で薬物を使用することをドーピング＝dopingといいますが，この薬物の1つとしてタンパク同化ホルモンがあります．当然，必要量以上のホルモンを使用することになるわけですから，ホルモンのバランスがくずれ，副作用＝side effectもでてきます．精巣で作られた精子は陰嚢の付け根を走行している精管＝deferent ductの中を通り，精管は膀胱の近くの尿道に開口しています．またこの開口部周囲の尿道は前立腺＝prostataという組織に囲まれています．前立腺は精子の活性化と運動維持に役立つ液を分泌しています．

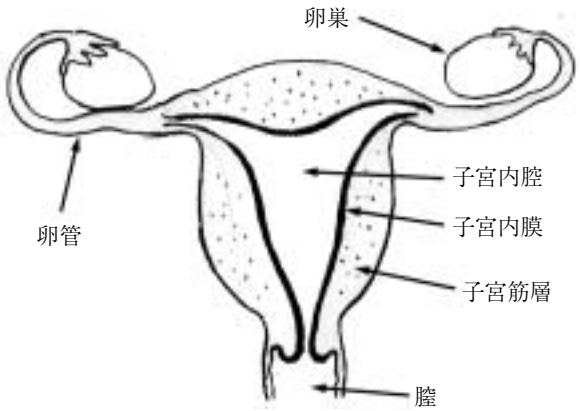

図4　卵巣，卵管，子宮の構造
卵巣で排卵された卵子は卵管を通り，子宮内に移動する．子宮，膣は断面で描かれている。

表1　内分泌，細胞に関する接頭語・接尾語

腺	adeno-	adenocarcinoma	腺癌	adenitis	腺炎
副腎	adreno-,adrenal-	adrenalectomy	副腎摘出術	adrenogenic	副腎由来の
男性	andro-	android	男性様の	andrology	男性（病）学
性腺	gonado-	gonadectomy	去勢	gonadotropic	性腺刺激の
女性	gyne-,gyneco-	gynecology	婦人科学	gynecomastia	女性化乳房
月経	meno-	menopause	閉経	menorrhalgia	月経痛
卵	oo-	oocyte	卵母細胞	oogenesis	卵子発生
卵巣	oophor-	oophoritis	卵巣炎	oophorectomy	卵巣摘出術
	ovaryo-	ovaryocele	卵巣瘤	ovaryocyesis	卵巣妊娠
精巣	orchi-	orchitis	精巣炎	orchiopexy	精巣固定術
甲状腺	thyro-	thyrotoxicosis	甲状腺中毒（症）	thyroptosis	甲状腺下垂
乳汁	galacto-,lacto-	galactorrhea	乳汁漏出	lactogenesis	乳汁産性
細胞	-cyte	erythrocyte	赤血球	leukocyte	白血球
	cyto-,cyt-	cytology	細胞学	cytoplasm	細胞質
細胞増加	-cytosis	erythrocytosis	赤血球増多（症）	thrombocytosis	血小板増多（症）
核	karyo-,nucleo-	karyolysis	核融解	nucleoid	核小体状の
色	chrom-,chromat-	chromosome	染色体	chromatography	クロマトグラフィ
内	endo-	endocrine	内分泌	endometrium	子宮内膜
正常、良好	eu-	euglycemia	正常血糖	euthyroidism	甲状腺機能正常
糖質	gluco-	glucocorticoid	糖質コルチコイド	glucogenesis	糖形成
溶解	lyso-	lysosome	ライソゾーム	lysogen	溶原
	-lysis	autolysis	自己溶解	hemolysis	溶血
奇形	terato-	teratoid	奇形様の	teratosis	奇形

卵巣は卵管＝uterine tube , fallopian tube，子宮＝uterusとともに骨盤＝pelvis内にあります（**図4**）．卵巣では卵子の形成の他，ホルモンとしてはエストロゲン＝estrogen，プロゲステロン＝progesteroneという女性ホルモンが作られます．1個の卵子はたくさんの小さい細胞で囲まれており，全体を卵胞＝ovarian follicleといいます．エストロゲンはこの小さい細胞で作られ，女性の二次性徴とともに卵胞の周期的な成熟を促します．成熟した卵胞中の卵子は卵巣から放出されます．これを排卵＝ovulationといいます．この排卵された卵子は卵管を通り，もし精子がいれば，精子と結合（受精＝fertilization）し，その後子宮に運ばれ，子宮の粘膜（子宮内膜＝endometrium）にくっつき（着床＝implantation），そこで育っていきます．この着床のための子宮内膜の環境を整えるホルモンにはエストロゲンの他に，排卵後に残った小さい細胞群が変化した黄体＝corpus luteumからのプロゲステロンがあります．妊娠＝pregnancy, gestationしなければこれらホルモンの分泌が減り，準備のために厚くなった子宮内膜が剥げ落ち，月経＝menorrhea，menses，menstruationという現象が現れます．妊娠した場合，胎児と母親の間で栄養素，老廃物，酸素，二酸化炭素の受け渡しが行われている胎盤＝placentaでは，一時的に妊娠の維持のため絨毛性ゴナドトロピン＝chorionic gonadotropinやプロゲステロン，エストロゲンが分泌されます．

今まで述べたホルモンは代表的なものであり，またその作用も代表的なものを述べたに過ぎませんが，内分泌系に関して大筋のことは理解できたと思います．現在も内分泌系の研究は盛んに行われ，これからも様々なホルモンが発見されその役割が明らかとなることでしょう．

覚えておきたい接頭語・接尾語

―内分泌および細胞に関する接頭語・接尾語―

今回は，知っておいてほしい内分泌および細胞に関する接頭語，接尾語を挙げておきましたので，**表1**を覚えましょう．

まだお話していない領域も残っていますが，今回で一応，「医学用語の基礎知識」シリーズの連載を終らせて頂きます．医学用語がでてきた際には，少し面倒ですが用語を分解しながら，その1つ1つを覚えていくことが必要だと思います．今回のシリーズで少しでも皆さんの医学用語に対する理解が深まれば幸いです．これからも頑張って勉強して下さい．

参考文献

1）相磯貞，和訳．ネッター解剖学図譜・第2版．東京：丸善；2001.

2）石川春律，他，訳．わかりやすい解剖生理－構造と機能への入門・第2版．東京：分光堂；2001.

（本シリーズは，平成13年度IMIC内部教育研修会での講義内容に沿って書き下ろした論文となっています．）

「第1回：EBMを支える情報の専門家のためのワークショップ」参加報告

平位　信子

去る2002年12月，「第1回：EBMを支える情報の専門家のためのワークショップ」が，埼玉県和光市の国立保健医療科学院において開催された．このワークショップは，平成14年度厚生労働科学研究・医療技術評価総合研究事業「EBMを支える人材の系統的な養成に関する調査研究」班の主催によるものであり，平成10年度より4回に渡って実施された「EBMリサーチライブラリアン・ワークショップ」の成果を踏まえ，「EBMにおける情報」をキーワードとしてEBMのさらなる発展に寄与することを念頭に置かれたものであった．

1．日程

以下のとおり，分刻みのスケジュールで開催され，EBMについて様々な視点から問題提起がなされた．延べ16時間を超える長丁場のワークショップであった．

日程：2002年12月16日（月）～18日（水）
場所：国立保健医療科学院（教室および情報統計解析室）
参加者：医科大学図書館・病院図書室司書をはじめ，医師，歯科医師，医学データベース編集者等約40名およびトレーナー・スタッフ約20名．
スケジュール：

■1日目（12月16日）　EBMの基礎
13：20－13：30　ガイダンス（磯野威）
13：30－13：45　概要（緒方裕光）
13：45－14：45　EBMとは何か（福岡敏雄）
14：45－15：45　システマティック･レビュー概論（津谷喜一郎）
16：00－17：00　EBMと情報（酒井由紀子）
17：00－17：30　フリーディスカッション（問題提起）（磯野威）
18：00－20：00　懇親会

■2日目（12月17日）　EBMの実際
9：00－12：10　EBMの教育技法(名郷直樹)
13：30－16：30　情報・資料の網羅的収集，検索，集積，評価（河合富士美，小田中徹也，八重ゆかり）
16：30－17：30　フリーディスカッション（問題提起）（磯野威）

■3日目（12月18日）　EBMにおける情報専門職の役割
9：00－10：00　リサーチライブラリアンの

Nobuko Hirai
特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会

立場から（小田中徹也）
10：00－11：00　専門大学院における社会人教育の立場から（中山健夫）
11：10－12：10　EBMにおける情報専門職の展開（野添篤毅）
13：30－15：00　総合討論（緒方裕光）

2．ワークショップ1日目（EBMの基礎）

はじめに，主任研究者の国立保健医療科学院の緒方裕光氏より，本研究班の経緯およびワークショップの目的等の概要説明があった．

続いて，名古屋大学大学院医学研究科救急・集中治療医学の福岡敏雄氏による「EBMとは何か」についての講義がなされた．EBMの考え方へスムーズに入っていくための，初心者でも戸惑うことなく理解できるよう，実によく噛み砕かれた，工夫された導入であった．

次に，東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学の津谷喜一郎氏による「システマティック・レビュー概論」の講義があった．ここでは，コクラン共同計画とEBMの位置付けが説明され，システマティック・レビューのニーズについてEBMの視点からの解説があり，診療ガイドライン作成のためのガイドラインとしての「診療ガイドライン作成の手順」についての紹介があった．

1日目最後の講義は，慶応義塾大学医学メディアセンターの酒井由紀子氏よる「EBMと情報」をテーマとしたものであった．EBMを支えるためになぜ情報専門職の参加が必要なのか，どんな貢献ができるのかについて，アメリカでの取り組みを紹介しながら，エビデンスを「つくる」「つたえる」「つかう」の3つの観点から論じた．さらに，そのために情報専門職に必要とされる知識・スキルについても提示がなされ，アメリカにおける習得コースが紹介された．

最後にフリーディスカッションの時間が設けられ，参加者からの問題提起がなされた．

3．ワークショップ2日目（EBMの実際）

午前中の3時間は，作手村国民健康保険診療所の名郷直樹氏による，「EBMの教育技法」に費やされた．参加者全員を6名程度の小グループに分け，1つのシナリオから，「EBMの5つのステップ」の1番目である「問題の定式化」に取り組み，PECOを組み立てた（PECOとは，Patient，Exposure，Comparison，Outcomeの略である）．また，3分間で論文を読むことを試み，「安定狭心症患者の冠血管イベントにおけるニコランジルの効果」のRCT文献について速読を行った．さらに，データの読み取り方のポイントとして，RR（リスク比），RRR（相対危険減少率），NNT（治療必要数）を取り上げて解説がなされた．

午後の3時間は，「情報・資料の網羅的収集，検索，集積，評価」というテーマで，聖路加国際病院医学図書館の河合富士美氏，薬害オンブズパースンの八重ゆかり氏，および国立京都病院図書室の小田中徹也氏の3氏による実習が行われた．

河合氏，八重氏の実習では，文献検索用のシナリオが準備され，「更年期障害女性にホルモン補充療法を行うと乳癌・狭心症のリスクが増えるのか」といったPECOに沿って，PubMedによる文献検索を行った．

小田中氏の実習では，診療ガイドライン作成における経験をもとに，PubMed，EndNote，FileMakerProの操作法の解説，および文献検索結果の「データベース化」の例が紹介された．

1日目と同じく，最後にフリーディスカッションの時間が設けられた．

4．ワークショップ3日目（EBMにおける情報専門職の役割）

まず，国立京都病院図書室の小田中徹也氏が，「リサーチライブラリアンの立場から」，様々なワーキンググループにおけるライブラリアンの役割と位置付けが紹介された．

次に，京都大学大学院医学研究科社会健康医学系医療システム情報学分野の中山健夫氏より，「専門大学院における社会人教育の場から」，EBMとPublic Healthの人材育成についての関わりについて紹介があった．

続いて，愛知淑徳大学文学部図書館情報学科の野添篤毅氏より，「EBMにおける情報専門職の展開」として，Informationistという新たな役割が提示された．生物医学・生物統計学の知識を持った図書館員，或いは情報学の知識を持ったScientistといった

Informationistの姿が示され，その教育・訓練の問題点や課題，アメリカにおける現状が紹介された．さらに，医学図書館員の自己改革のための処方箋等，自己研鑽のための方法が示された．

その後，まとめとして1時間半にわたり，総合討論の時間が設けられ，小グループに分かれて様々な角度から問題提起がなされた．

5．おわりに

今回のワークショップは，医療情報を扱う主にライブラリアンの方々に，EBMを支援するために何をすればよいかを啓蒙することを目的としているように受け取れた．ライブラリアンを情報の専門家として考えた場合，医療従事者の方々にどのような形で関わりを持ち，共にEBMを進めていくために，果たしてどのようなことができるであろうか，と考えさせられた．

ライブラリアンにとって，EBMをはじめとするライフサイエンスの諸知識は，今後，判らないではすまされない知識となっていくものと思われる．そのためには日々の研鑽が一層求められるであろう．

一方，医療従事者にとっては，より良い文献検索を行うためには，ライブラリアンとの連携を取り，ライフサイエンスの知識をフォローした上で，その交換条件として各データベース検索の裏技を学ぶという過程を踏むことがポイントであるように思われる．飽くまでも「連携」することに大きな意味があり，一方的にライブラリアンに検索を任せ切ってしまうことは，相互にとってプラスには働かないものと思われる．

ライブラリアンには自らの知識の不足するところを知り，それを補っていく中で，医療従事者との繋がりを育み，より良い医療情報の入手にいっそう貢献できるようになることが期待される．

医薬品情報
—SELIMICから—

28. 医療事故のEBM：日米の薬と医療用具の事故発生率は，統計学上差が無い

—米国は薬の合併症を病棟Pharm. Dで減らし，日本はバーコードとITで防ぐ—

東海大学医学部付属病院・主席技師
柴田　徹一
（治験管理部 室長）

はじめに

本連載は，「国内医薬品副作用文献集」（SELIMIC）で掲載した重要な副作用を，「予知，回避そして克服」する目的で，副作用の発生機序解析や治療手段等を27回提供してきた．

通常の承認医薬品は，市販後に「相互作用」や思わぬ「重篤な副作用」に悩まされる．国際医学情報センター（IMIC）は，これらの医薬品名をキーワードに，自ら収集した最新情報を「国内医薬品副作用文献集」（SELIMIC）として，国内の主要な医薬企業の各部署を始め，医療機関や研究機関に約1,000部を毎月届けている．またインターネットでも検索可能にして，緊急時に情報を提供出来る様にしている．

これらの薬の合併症を予知，回避，克服をするのも医療に於けるリスクマネージメントであろう．

本連載「医薬情報－SELIMICから－」が，今回で28回目となるのを機会に，医薬品リスク即ち「医療事故に占める医薬品事故」（薬原性障害事故）を学問的に検証してみる．

日本で本格的に「医療事故」が社会問題として取り上げられた発端は，平成11年（1999年）1月11日の「患者取違手術」であろう．横浜市立大学病院で起きた心臓と肺の手術部位を取り違えた「患者取違事故」である．当時の日本医師会も，医療事故抑制に取り組んで，医師会雑誌に特集を組んだ．この特集は，医療現場で如何に多くの医療人が，毎日「医療事故防止に鋭意努力しているか！」を取りまとめる結果となった．筆者も執筆した[1]．

しかし，既に1991年にハーバード大学（公衆衛生）のリープ教授らのグループは，医療事故の解体研究を報告していた．即ち，1984年に3万冊以上のカルテの山に取り組んだ「医療事故の解析結果」をThe New England Journal of Medicineに第1報として報告していた[2]．一般に事故は，「過失事故negligence：NG」と「不運な事象adverse events：AE」に大別でき，医薬品の副作用は，主にAEに属する薬原性障害（ADE：Adverse Drug Events）による，とした内容であった．

日本では，研究目的でもカルテを病院外に貸し出して「多施設共同研究」は出来ない．筆者は，本文で述べる様に医師法21条に基づく所管警察への届け出が，警察署詰めの「事件記者」へほぼ全件が報道公開されている事情を入手していたので，新聞報道を集めた．その結果，「重篤な医療事故（アクシデント）」は，1999年1月以降の社会環境で「警察報道」に集約されて来ている傾向を把握した．

以下の本文で，先ず，前述の日米の医療事故全体を解析して，「医療事故の構造」を検証する．次に，医薬品と医療用具など薬事法関係の医療事故に絞って検討結果を述べる．そして，夫々，日米両国の「重篤医療事故（アクシデント）分類別の発生率」の比較から，日米間で，医薬品と医療用具の医療事故には，統計的に差が無いと結論した．その経緯を述べ，さらに対策にも言及する．

医薬品情報
—SELIMICから—

I. 医療事故の構造

1. 日米医療事故解析の経緯

日本医師会雑誌は，「医療に於けるリスクマネージメント」と題して「特集号」を組んだ．当時薬剤部長だった筆者に「薬剤部の立場から」と題して執筆依頼が来たので，「薬剤部の取組状況」を報告した[1]．主に，薬剤部の日常の事故対策であった（**表－1**）．

内容は，①門前の望星薬局と完全な「医薬分業」を20年以上行ってきた．②同時に，個々の入院患者毎に注射の「一本渡し」を行い，DI（医薬情報）室も設置していた．③1997年には，10診療科に年間約 7,000件の薬剤管理指導を行っていた．④「院内コンピュータ・オーダリングシステム」を立上げた．これら，初代薬剤部長が「完全医薬分業」を中心に，開院当時から東海大学病院での外来処方システムや調剤の自動化などで，「取り間違え事故の無い」医薬品管理に努力した経過を書いた．

また，薬剤部のリスク回避の経験例は，①救急センターの6人部屋に1人長期入院MRSA患者の除菌に，本院の正月休み直前に成功し，一般床に移した例．②ブスルファンの誤投与患児の血中濃度測定（TDM）の実施とそのAUCグラフ作成で救命の見通しをつけた例．③「東海大学病院・薬師夏期講習会」を催し，現役薬剤師に大学院レベルの再教育を試み，知識と経験で適切な判断をする医薬品安全性の専門家育成を試みた例，などである．

しかし，前述の様に，米国での医療事故研究は，ニューヨーク州の資金援助でハーバード大・公衆衛生学部が既に1984年以降行っていた．即ち，リープ教授らは，ニューヨークやボストンの病院のカルテから医学統計学的実証研究を行い，1991年から1999年まで約10報を The New England Journal of MedicineやJAMA（米国医師会雑誌）に報告していた．日本では，上述の理由で現時点でもカルテから拾う「実証的研究」は現在でも不可能である．

その後，筆者は所轄警察署経由の新聞報道から医療事故（小児18才迄も）を集め，規制法規別に分類したデーターを「小児科診療」の「医療事故特集」（2001年2月号）に掲載した[3]．その後，多発する「調剤ミス」の観点から，筆者の法規別分類を米国のデーターと較べ「日米医療事故比較」を統計処理してみた．このデーターを医療薬学会や病院薬剤師会の年会に口頭発表したところ，ことのほか好評だった．

その内容は，日米の医薬品や医療用具事故が統計学的には同一の母集団に属する結果を得ていた．何故「日米の医療事故の発生率に差が無い」のか，原因の解析も求められた．

2. 医薬品開発環境と改正薬事法による大きな変化

昨年（2002年），「待望の薬」として登場した「ラジカット」や「イレッサ」の市販後調査報告にも薬の合併症で多数の死亡例が報告された（**表－2－1，2**）．さらに，今回の薬事法改正で，医薬品に細胞・組織からできるものが生物由来医薬品として加わり（**表－3**），血液法も変更された．組織移植や血液の医療事故について日米で新聞報道が続いた（**表－2**）．

米国で，優先順位や血液型そして組織抗原を無視した「医療事故？」が発生した．善意で治療する筈の医師が「意図的に仕組んだ？」との疑いが持たれている医療事故が報道された（**表－2－3**）．国内では，1999年以来検討してきた厚労省医療防止対策部会の討論には，法的基礎となる「業務上致死罪」の観点が無い（**表－4**）．「これで安心して受診できるだろうか？」と不安である．

以下に医療事故，特に薬原性障害事故の日米比較を中心に詳しく解説する．

II. 医療事故とは

1. 日本の医療事故対策

1999年の「横浜市立医大病院の患者取違事故」は，医療事故の衝撃を社会に与えた．その後も，都立広尾病院の「消毒薬点滴事故」や，京都大学病院の「人工呼吸器へのアルコール注入事故」が続いた．「事故は，隠すより，取り敢えず警察に届ける事で処理する」との傾向が見え，これは「後々に問題をこじらせる事が少ない」との病院長などの判断でもあった．

1999年1月から2000年9月までの厚生省（現，厚労省）の対応は文献[3]でまとめた．しかし，**表－4**

に示した様に，現時点（平成15年2月）でも事故報告に関する見解が，病院側と行政当局の間で見解が異なっていて，実情を把握出来ていない状態である．

本題に入る前に，予備知識として，医薬品と医療用具の事故に関する用語を説明する．

2．NG（過失事故）とADE（薬の合併症事故）などの事故用語解説

1）医薬品と医療機器：本稿では，薬とは治療・診断・検査に用いる「医薬品」（血液製剤や血液をも含む）とし，医療用具も治療・診断・検査に用いる「医療機器」を指す（平成15年4月より薬事法と血液法が改正され，施行された）．

2）NGとAEの違い：また，医療事故は，後述する様に，①偶発的な過失事故をNG（Negligence）とし，②一般的な医療水準でも発生する不運な医療事象をAE（Adverse Events）とに2分する．

3）薬原性障害事故：「調剤過誤」，「薬剤取違事故」や「投与経路取違事故」などは，①の薬の過失（NG）に属し，「過剰投与」，「併用禁忌」や「相互作用回避」などを無視した処方箋による事故は，②のAE中の，薬の合併症事故（ADE：Adverse Drug Events）に分類する．

4）機能的障害と器質的障害：NGやADEによって生じた薬原性障害事故は，障害の程度によって2分される．①薬剤投与を止める事で，可逆的に回復出来る軽症の障害（多くは「機能的障害」）と，②薬剤投与を止めても，引き続き障害が持続または進展する重篤な障害（炎症や免疫反応などから組織障害に進展する「基質的障害」）とに分けて考える．

5）障害解析と診断：機能的障害は，臨床検査値や症状から薬力学的解析が可能な場合が多いが，画像診断では直ちには診断出来ない．しかし，器質的障害は，組織損傷を伴う場合が多いので画像検査所見などを参考に進展度を注意深く解析する事が可能である．

6）薬原性障害の解析：薬原性障害は，通常の原疾患や合併症の診断する以上に煩雑な病態解析能力を要求される．当該原疾患や合併症を診断する通常の臓器別「専門医」と，他の臓器も関与する薬原性障害の「解析経験を持つ薬剤師」（米国ではPharm. D）の「共同作業」が要求される．

7）NGの防止策：薬剤師が行う調剤などでも医療人個人の注意力に依存する作業では，通常「100作業に1つ」は間違える（To err is human；人は誰でも間違える）．国内では，最近，都内や横浜の病院で採用されたバーコードやICチップなどとIT機器の確認作業を組合せて，「過失回避」と「作業効率向上」そして「作業記録作成」を行う事は，今後さらに発展する傾向にある．例えばICチップが現在1個20円を切ったので，個々の薬や医療用具に付け得る．思い込みや手違いなどの過失事故は，「クリニカルパス」を携帯端末に入れ，確認出来る．

8）ADE回避策：併用禁忌や相互作用を熟練薬剤師個人の記憶で対応する時代から，携帯端末中の豊富なデーターと対話し「安全確認」する知識と技術で適切に判断するIT活用時代に入って来ている．

以上の様な薬原性障害事故の基本姿勢を念頭に入れたところで，次に述べる米国で始まった1991年以降10年余の医療事故回避の歴史と日本の医療事故を比較し展望してみる．

III．米国の医療事故分析（ニューヨーク州の病院カルテをハーバード大学が統計解析）

1．最初の医療事故研究

医療事故を学問的に調査研究した最初の論文は，1991年のリープ教授ら（ハーバード大学公衆衛生学教室）のThe New England Journal of Medicineに発表した論文（表題：Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients）であろう．この中で，初めてブレナムとリープらは，偶発的な「過失事故：NG」と「一般的医学水準でも発生する医療事故：AE」とに大別し，定義した（**表—7—1**）[2]．

実際に，ニューヨーク州内の病院の30,121人分のカルテから，医療事故は1,133件（3.7%）に発生している事（95%の信頼度）を提示した．その27.6%の「過失事故」が原因で2.6%の障害者と13.6%の死亡者が出ていた．その値を推計学を用いてニューヨーク州と全米に拡大すると，交通事故の2倍（全米では約10万人が医療事故で死亡している）との推計値がこの1991年の論文で発表された．

この値が1995年まで全米医師会との論争の原因

となった．他方，1999年の米国医療の質委員会報告や2000年2月のクリントン大統領提案で医療政策へ反映する根拠となった．

2．医療過程の各段階での事故発生率とADE

1）ADEの発生頻度と過失事故：医療プロセス中多発するのは，内科系の治療段階では医薬品事故が19.4%であったが，外科系の手術事故では48%と高い．NG（過失事故）が多発するのは，「診断」，「治療」や「救急」のどこでも70%以上（3/4）と高い発生率であった．医療管理でも事故は，58%に発生してその半分は偶発事故である（**表—7—2**）．

2）何処でADEとNGが発生するか：ニューヨーク州内の2病院の事故発生率は，6.5%と5.5%で，平均の3.7%より高い．その内，生命が関与する12%と重篤事故は30%で，他の57%は防止可能な事故である．重篤例の大部分（28%）は，防止が可能であろう．薬剤の院内流通過程での事故発生率は，処方箋発行時（56%），投薬時点（34%）処方箋の転記時（5%）そして調剤時（4%）であった．従って処方箋発行時のADEと投薬時の過失事故の約90%を防ぎ，事故を1/10に出来る余地がある（**表—7—3**）．

3）ADEへの対策：①6ケ月で334件のADEが発生したが，264件は防止可能で，16件がシステムが原因とされた．内科医の知識不足が97件で，検査値などの誤りが60件である．システムなどで検査・知識情報を必要時に供給する体制整備が重要である．②処方箋等をオーダリングシステムで行い，医療チームの事故防止努力で，重篤事故は55%，防止可能な事故は17%と各々減少した．ADEも84%程減少する結果を得た．③ICUとCCUに薬剤師（Pharm. D）を配置して，「朝回診」や「オンコール体制」で病棟常駐したら，ADEが66%（約2/3）も減少した（**表—7—4〜6**）．予想以上の事故防止効果をPharm. Dの専門的知識が寄与した．

IV．日本国内の医療事故分析（新聞報道の記事から東海大学が統計解析）

1．日本国内の医療事故（新聞報道）の収集：筆者は，主に上記の1999年1月から，2000年9月までの新聞報道を集め，140件の医療事故の解析を行った[3]．その内18才以下の患者が関与した医療事故を「小児病棟事故」と抜き出して取りまとめた（**表—8**）．解析項目は，①法規上の4分類，②発生年月日，③年齢，④男女別，⑤都道府県，⑥入院理由，⑦事故原因，⑧経過，⑨予後，そして⑩一部裁判結果，などである．

2．医療事故の3分類：医療事故を程度により3つに分けた．致命的な事故である「アクシデント」は所管警察署に届ける義務がある（医師法第21条）．通常「ヒヤリ・ハット」と呼ばれる重大事故で，「致命的では無い」事故を「インシデント」と称し，通常病院長へ一定の書式で届けている．思わぬ事故でも，未然に防げた事故は「エラー」として今迄は病棟婦長に届けていた（**表—5**）．

3．法規制によるアクシデントの解析：医療に於ける規制法規は，医師や病院を規制している「医師法」と「医療法」がある．治療技術は医師法で規制し，病院長は医師の病院管理を医療法で義務付けている．他方，医薬品と医療用具を管理する「薬事法」と，医薬品などを取扱う薬剤師を規制する「薬剤師法」とがある．これらに規制範囲で分類して4つのセクターに分け，「大分類」とした．

従って，大分類は，①医薬品事故，②医療用具事故，③診断・治療事故，④病院管理事故に分ける．さらに，この4つのセクター内の事故をA〜Lに小分類した（**表—6**）．

4．日本の医療事故の収集：日本の医療事故を新聞報道から，医療事故140件と小児病棟事故44件を集め，上記の大分類と小分類とで，一覧表にした（**表—8**）．今回は，小児事故についてはあまり触れている紙面が無いので，医療事故140件の内容だけ解説する．大分類と小分類の各項目の数字は，発生件数で，カッコ内はその発生割合を示した．**表—8**の数字を基に分類毎の発生率（%）を**表—6**に表示した．

①大分類の特徴：最も多いのは，医薬品関係事故で全体の38.8%を示し，次に多いのは，診断・治療関係事故で32.9%を示した．共に薬剤師と医師がその知識と技術そして責任で「独占的業務」である．医師や薬剤師が管理者として把握・調整する管理業務では，夫々15.0%と13.6%の事故発生率である（**表—6**）．

②小分類の特徴：薬剤師の業務である医薬品関係事故には，薬剤取違（A）と薬用量過誤（C）に事故率が高い．しかし，米国のカルテ調査では，造影剤取違（B）が無く，輸血取違（D）は別に取り扱っていた．薬剤師の管理業務である医療用具は，日米の事故項目は対応していてE～Gを比較できた．医師の管理業務の内転倒・転落事故は，米国には無い．医師の業務である手術・分娩事故は，米国は5%以下なのに，日本は，3倍以上の15%も発生している（表－9）．

V.「薬剤事故」と「医療用具事故」の日米比較

1．日米医療事故の共通項目：米国のデーター（表－7）と日本の新聞報道データー（表－8）中で，共通する小分類の項目で比較可能なものを抜き出して一覧表した（表－9）．

日米で共通の項目を大分類毎に取り出すと，①医薬品事故で小分類のA，C（医薬品），②医療用具で小分類のE，F，G（医療用具），③診断・治療事故で小分類のJ（手術・分娩），そして④病院管理で小分類のL（感染），K（転倒・転落）が比較可能であった．

2．日米共通項目の比較：医薬品（A＋C）事故は米国19.4%で，日本20.0%と誠に近接した発生頻度であった．また，医療用具も米国13.0%で，日本13.6%とこれも近接し，夫々日本が少し頻度が高い．他の感染や手術・分娩等は，日米がまちまちであった．

3．薬事法規制分野：医薬品事故も医療用具事故も，日本での法規の取り扱いは表－6で示した様に，共に薬事法が規制する領域で，又薬剤師が管理責任を担っている分野でもある．

4．医学統計学での群間比較検定で日米に差が無い：上記の近似する2集団の発生頻度を，医学統計学で「母集団が異なる」との「帰無仮説」で統計処理した（表－10）．先ず，薬剤と医療用具の各々の事故を，正規分布が成立すると仮定して，「日米間で発生率が異なる」との仮説を立て，Z_0値を計算した．有意水準5%のZ値（1.96）と比較した．薬剤事故（Z_0値＝0.173）と医療用具（Z_0値＝0.199）とは，共に有意水準5%のZ値より低値の為に，「日米で異なる」との仮定を棄却され，「有意の差が無い」と結論した．

また，χ^2検定（nが少ないのでYatesの連続補正を用いた）[4]では，薬剤事故と医療用具事故と2項目（n＝2）で日米比較をした．χ^2検定の計算値χ^2_{oc}（2.39×10^{-3}）は，有意水準5%でのχ^2値（3.841）より小さく，「日米で差が無い」との仮定が棄却され「有意の差が無い」との結果を得た．

VI. 日米の医療事故対策

1．米国の医療事故対策：1999年に米国の医学研究所の「米国医療の質委員会」が医療事故報告（提言）を出した[5]．これを受けて，2000年2月，クリントン大統領は，5年間で死亡者数50%削減を指示した．医学研究所の提言は，①患者安全センター（CPS）の設立,②CPSの業務内容，③ピアレビューに於ける情報の保護，④医療機関の業務標準と期待目標，⑤医療従事者の再試験と免許更新，⑥ラベル・デザインや新薬名称そして市販後の問題点をFDAが適切な対応を取る，⑦異なる専門職でチームを組み，トレーニング・プログラムを確立する，⑧安全性が証明された薬物治療法を行う，などであった．

2．日本の医療事故対策：薬剤事故については，薬剤師会（日薬）も病院薬剤師会（病薬）も今まで共にリスクマネージメントの記事を機関誌に盛り込んできた．病薬は，リスクマネージメント委員会の他に，副作用の回避症例を「プレアボイド」として収集して機関誌に掲載している．一方，市販雑誌でも，「薬局」が昨年1月に特集を組んだ[6,7]．その中で，日薬の井上常任理事は，「米国では医療事故を数字で把握しているが，日本では医療安全対策に関する，公式で横断的なレポートが存在しない」と事故研究の重要性を強調した[5]．

3．日米の医薬品・医療用具事故に差が無い事の意味：米国の大統領の策定で，5年で医療事故を半分にする方針が取られた．それは，ハーバード大などの「医療事故の原因解明」が既に為されているので，後は「活動するだけ」と言える．その点日本の事故解析研究は弱い．しかし，日本の「オー

ダリング普及率」とIT産業から「バーコード応用や電子カルテの普及」へのアプローチは盛んである．繰り返すが，ICチップ（1個20円以下）と携帯端末（1組5万円以下）を，クリニカルパス[7]と共に臨床に持ち込んで欲しいと願っている．

4．法規制の問題点：医療の現場は，「医療法」で規制されている．一方，治療薬や医療器具は「薬事法」に規制されている．この基本的な2つの法律の関係は，罰則規定が無い「医療法施行規則」によって薬事法の円滑な実施を「病院長の義務」と規定しているところで繋がっている．なんとも情けない法体系になっている．病院内では，医薬品管理を疎かにするなど，「薬事法」を無視出来る状況が，院内の薬剤事故を多発させている．

5．近未来の医療事故と細胞／再生医療：冒頭で，組織移植で人工心肺で命を繋いでいる少女の新聞記事を紹介した．細胞・組織の免疫反応では，液性抗体より細胞性抗体の法が重篤な反応を示す．従って，細胞／再生医療での取違医療事故は，即ち死亡事故となる．

医療担当者は，ABOの血液の取り違いで重篤症例を経験するが，細胞・再生医療での過失で，重篤な免疫障害事故の防止方法を，予め「ガイドライン」や「携帯端末」などで，回避方法を明示して初期から備えておきたい．

おわりに

1．医療技術の特許化と技術革新

筆者は，1970年代後半から，コラーゲン代謝研究（コラーゲンの微量定量法，型別合成と分解の酵素活性の微量測定）の基礎と応用を23年程続けた．その間，「Hyp測定法を臨床応用」と称して，外科での新手術法の開拓や既存の術式を統計学的に比較して，術後合併症の回避策を模索した．当時は，新しい医療法の機器は特許出願できたが，若い医者と考えた「外科技術の特許申請」は不可能であった．現在は，これらの技術を「細胞／再生医療」へ応用され，有望視されている．また技術「特許」の申請も可能になった．

2．医薬品と細胞医療の併用効果など複合技術

医薬品と医療用具の事故が，全医療事故の50%以上を占める時代となった反面，医療では新薬や新しい測定装置など，新技術への依存度が年々高くなっている．「過失の回避」技術や「副作用の予測」技術を，ITシステムなどに組み込んで医療を支援する時代が直ぐ目の前にきている．

しかし，社会資本を医療へ投資する政府や民間企業は無い．投資しても，現行の医療保険制度では「資本の回収が出来ない」仕組みである．「禍転じて福と為す」の諺の様に，医療事故の教訓を学び，「老化による能力低下の回復研究」を発展させて「老人の能力アップ」が実現出来れば，老人医療費の高騰も抑制が可能になろう．細胞／再生医療は，その可能性の一部が既にデーターとなっている．期待したい．

以上

文　献

1）柴田徹一．医療に於けるリスクマネージメント－薬剤部の立場から－．日本医師会雑誌　2000；123（5）：661-665.
2a）Brennan TA, Leape LL, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 1991；324（6）：370-376.
2b）柴田徹一．医療リスクマネージメントへの米国Pharm Dの実績とEBM評価．Pharm D 2000；2（3）：42-46.
3）柴田徹一．小児病棟でのリスクマネジメント－薬剤部から－薬事法を担う薬剤師の立場から小児科医療事故を解析する．小児科診療　2001；64（2）：202-207.
4）懸俊彦．やさしい保健統計学．東京：南江堂；2003/04. p.89-110
5）米国医療の質委員会　医学研究所（著），医学ジャーナリスト協会（訳）．人は間違える－より安全な医療システムを目指して－．東京：日本評論社；2000/11.
6）井上章治．メディカルリスクマネジメントシステムとしての薬剤師業務の体系化－調剤過誤と新たな機能提携－．薬局　2002；53（1）：19-26.
7）飛野幸子．クリティカルパスとリスクマネジメント－済生会熊本病院の場合－．薬局　2002；53（1）：70-81.
8）Leape LL, Brennan TA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. New Engl J Med 1991；324（6）：377-384.
9）Bates DW, Cullen DJ, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995；274（1）：29-34.
10）Leape LL, Bates DW, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995；274（1）：35-43.

医薬品情報
—SELIMICから—

11）Bates DW，Spell N，et al．The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group．JAMA　1997；277（4）：307-311.

12）Bates DW，Leape LL et al．Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors．JAMA　1998；280（15）：1311-1316.

13）Leape LL，Cullen DJ，et al．Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit．JAMA　1999；283（3）：267-270.

表—1　東海大学に於ける「薬剤障害事故」への対策　……（NGとADE対策）
医療に於けるリスクマネージメント—薬剤部の立場から—（柴田徹一，日本医師会雑誌，2000）[1)]

①外来処方は，開院当時（1974年）から外来処方箋で，分業率約100%を行ってきた.（医薬分業でダブルチェック）	NG	ADE
②入院患者には，開院当時から個々の患者毎に注射処方で「一本渡し」システムと以前からDI（医薬品情報）室を設置（1989年）していたので，1997年には10診療科に年間7,000件の薬剤管理指導を行っている.（注射薬管理と薬情報から薬の相互作用を監視）	NG	ADE
③1997年からは，入院患者の検査と処方箋のオーダーをコンピューター化し，これに自動調剤システムを結合して，調剤過誤防止の対策手段とした.（処方調剤の自動化対策）	NG	—
④ADE（薬原性事故）対策の実例は，i）救急救命センターのMRSA患者を，正月休みに入る直前に除菌する事に成功した（除菌薬のTDM測定で適切な選択と用量）やii）ブスルファンの誤投薬患児の血中濃度測定とAUCによる予後評価に成功して，救命した.（薬物動態的解析）	—	ADE
⑤院内の薬剤師の卒後再教育の1つとして「東海大学病院『薬師夏期講習会』」を業務終了後開催して，大学院レベルの「薬物動態・薬力学」などの演習で「副作用の予知，回避そして克服」,「医療保険・医療法」や「病態解析学」など2週間行った.（薬剤師の能力改善）	—	ADE

表—2　最近（平成15年）の主な副作用報道

1．脳梗塞薬［ラジカット］（一般名：エダラボン／三菱ウエルファーマ）の副作用死40人に　（朝日朝刊03/3/2）
①平成13年6月日本で発売開始　②国内使用患者数：約18万人（2002年12月末現在）
③副作用報告数：93人（2002年12月末現在）（急性腎不全，播種性血管内凝固症候群，肝疾患）
④副作用死亡患者：40人（2002年12月末現在）（但し，70才以上は37人）

2．肺がん剤「イレッサ」（般名：ゲフィチニブ／アストラゼネカ）／副作用医師に説明遅れる　（朝日新朝刊03/3/2）
①平成14（2002）年7月日本で承認：世界初）　②国内使用患者数：2万4千人（2003年1月末現在）
③副作用報告数：473人（3%）（2003年1月末現在）（間質性肺炎，急性肺障害など）
④副作用死亡患者：173人（2003年1月末現在）
⑤有効率：約20%（治験段階から日本人と欧米人に有効性の差があった）
⑥特徴：特殊な医薬品に属するが，承認時は重篤な副作用の予測は無かった.
⑦問題点：副作用発生による「緊急安全性情報」は，平成14年10月15日に発行した.
しかし，その1ケ月前に副作用とイレッサの因果関係を認め，添付文書改訂を検討していた.
従って，その間に米国の承認審査への影響を，英国本社が配慮した疑いがある.

3．心肺移植で異型血液間の臓器移植　（朝日朝刊03/2/20）
①合衆国のデューク大学病院（ノースカロライナ州）で，17才少女が心筋が硬くなる「拘束型心筋症」なり,「心肺移植手術」が行われた．この少女は，3年前から同病院に入院していたが,「心肺移植をしないと，あと半年の命」とされ，最近（3月7日）手術に踏み切った.
②しかし，手術前の血液型は，少女はO型なのに，何故か「A型の心肺」が移植された.「待望の心肺移植で，医師のミス」との報道見出しで始まるこの記事には,「A型の2人の患者」を飛び越えて，この少女を選んでいた．外科医が「初歩的ミス」を犯した疑い，とされているが，調査中である.
③手術直後から，この少女は「急性の拒否反応」に襲われた．提供臓器の到着直前に，少女自身の心肺は切除された為，現在は「命の綱の人工心肺」だけ.
④再手術の可能性は，心肺移植が合衆国では2年間で55件（心臓移植は約5,000件）なので，望みは少ない.

4．輸血で「重い副作用」，2,000人に1人／全国大病院で／うち5%程度は死亡　（日経朝刊03/3/26）
国立大学病院（44病院）の輸血担当者で構成する,「副作用の登録委員会」の調査が，3月25日に公表された.
①内容は，輸血患者の2,000人に1人の割合で「重い副作用」が起きている.
②その原因は，輸血用血液に混入した細菌などが原因と見られる.
③その内，5%は副作用が原因で「死亡している」.
これらの統計は，1998年～2000年度に，輸血を受けた約12万人に内,「血圧低下」や「呼吸困難」など,「重症非溶血性輸血副作用」と報告された患者は，66人で，うち3人（5%）が死亡した．死亡した3人に内2人は，輸血後1～6時間以内に，急激な「肺水腫」を起こす「輸血関連急性肺障害」（TRALI）と診断されていた.

医薬品情報
—SELIMICから—

表—3　日本の販売許可薬の分類と今後承認申請される医薬品の分類

	分子量 （D；dalton）	医薬品の例 （分子量；D）	アミノ酸残基数 （aa No.）	投与経路
I. 低分子・有機化合物医薬品 （抽出・精製の単品／合成化学品）	500以下	エダラボン（ラジカット／三菱ウエルファーマ）（174D） ゲフィチニブ（イレッサ／アストロゼネカ）（447D）	—	点滴静注 経口
II. ペプチド・蛋白性医薬品				
1. 中分子ペプチド	1万以下	グルカゴン（3,550D）	29aa	筋注，静注
		インスリン（5,807.69D）	51aa	皮下注など
2. 高分子ペプチド	3万以上	インターフェロン（INF α）（17～30kD）	165～6aa	
		（INF α-2a，INF α-2b）（19kD）	165aa	筋注
		（INF β）（20kD）（INF γ-a）（17kD）	166～146aa	局注，静注
		インターロイキン（15.5kD）	174aa	点滴静注
		G-CSF（18.8kD）	175aa	点滴静注
3. 抗体医薬品	10万以上	トラスツマブ（148kD）	1,326aa	点滴静注
III. 細胞／組織医薬品（細胞・組織移植） （薬事法改正（03/7/25）で新設） 特定生物由来医薬品の新設				
1. 生物由来医薬品		遺伝子組換え製剤，自己由来製品， ワクチンなど.		
2. 特定生物由来医薬品		人血液製剤，人細胞組織医薬品，動物（生）細胞組織医薬品・医療機器など.		

表—4　平成15年，厚労省の医療事故防止策の検討状況

1. 医療事故報告義務化をめぐり対立／厚労省部会で論議大詰め　（日経朝刊03/2/26）

①憲法38条では，医療事故は「業務上過失致死罪」など刑事事件になる可能性がある．従って，報告義務は問題を含む．
②医療の現場では「任意」に，都道府県に報告するが，都道府県側では重大な事故を中心に厚労省に報告．
③医療機関が「内部で処理する」ケースが多い．実情は新聞報道で収集する．義務化しないと集まらない．
④坂口厚労大臣は，部会の意見である「義務化を明確にすべき」とは，流れが逆である．
⑤部会側は，中立な第3者機関の設置に向かっている．理由は，処分権を持つ行政への報告は成功しない．

2. 医療事故報告で厚労省部会／大病院は制度化／義務化には賛否．　（朝日朝刊03/2/28）

厚生労働省の医療事故検討部会は，2月27日，特定機能病院など大病院に医療事故報告を制度化する内容の報告書の骨子を提出した．その内容は次の通りである．
①事故の収集と分析を第3者機関を設置し，情報を収集する．
②事故をした医師，看護師への処分は，切り離す．
③原因分析に必要なカルテ開示を「法制化」する．
④国が必要な施策を総合的に実施する．

3. 重大医療事故・報告義務化を検討／厚労省部会．大学病院など対照　（日経朝刊03/3/11）

「医療事故の再発防止のための報告制度」のありかた検討部会は，3月11日起草委員会（前田都立大教授）から「特に重大な事例については，報告を義務付け，その収集促進を図るべき」との報告書案の検討に入った．
①義務化の対象は，大学病院など一部の大病院に限定する，など事故の範囲も今後検討する．
②それ以外の病院は，「具体的内容を列挙して」，報告を促す．
③事故原因の分析の為，全国から幅広く情報を集める．
④報告書案は，義務化する医療事故は「明らかに間違った医療行為で患者が死亡や高度な障害が発生した事例」とする．i）患者の取り違え，ii）手術する部位の間違え，iii）医薬品の投与ミス，iv）輸血製剤の取り違え，v）医療機器の誤った使用や誤作動．
⑤ミスが明確でなくても「実施前に予期出来なかったケース」も対象にする．
⑥原因がはっきりしなくても「疑い」があれば，報告書を求め病院の判断で事故情報が隠蔽されない体制を作る．
⑦報告書の提出先は，中立的な「第三者期間」の設置を提言する．即ち，事故の被害者や処分権限のある行政から独立して，医療機関や医師が報告しやすくする．

表—5　医療事故の分類

事故分類	事故内容	医療担当者の認識	義務提出の先
1．アクシデント（Accident）	致命的医療事故	重大事故	所管警察署への届け出義務(医師法第21条) 警察報道として新聞記者を経由して報道
2．インシデント（Incident）	重大な間違いでも事故に至らない（ヒヤリ・ハット）	院内事故	病院長への届け出義務 （インシデントリポート：但し，匿名） （一定期間病院で保管後破棄）
3．エラー（Error）	思わぬ間違えの経験未然に防げたものを含む.	病棟内事故	病棟婦長への届け出 （病棟で一定期間保管後破棄）

表—6　法規制によるアクシデントの解析

	大　分　類	規制法規		小　分　類	発生率
1	医薬品関係事故（38.6%）	薬事法	薬剤師法	A　薬剤取違 B　造影剤取違 C　薬用量過誤 D　輸血取違	8.6% 3.6% 11.4% 15.0%
2	医療用具関係事故（13.6%）		薬局管理者薬剤師	E　経口・経鼻と点滴チューブ取違 F　点滴漏れ G　人工呼吸器事故	3.6% 2.9% 7.1%
3	診断・治療関係事故（32.9%）	医療法	医師法	H　手術器具・機材体内遺残 I　診断・治療過誤 J　手術・分娩過誤	11.4% 6.4% 15.0%
4	病院管理関係事故（15.0%）		病院管理者医師	K　転倒・転落等管理 L　感染	7.1% 7.9%

表—7　アクシデントの日米比較（1）

米国の医療事故解析（ハーバード大学公衆衛生学教室の「医療事故解析研究」報告）

1．1984年，ニューヨーク州の入院患者の医療事故と過失事故

（Brennan TA, Leape LL et al, New Engl J Med, 1991）[2)]

（1）医療事故は，①偶発的な「過失事故（NG：Negligence）」と②「一般的医療水準でも発生する医療事故（AE：Adverse Events；不運な事象）」に大きく2分できる．

（2）医薬品の副作用事故は，後者のAEの1つADE（Adverse Drug Events：薬原性障害事故）に分類する．

2．具体的な内容の事故解析結果を次に示す．

（1）30,121人（51病院）の入院カルテより，疫学・医学統計学上95%の信頼度で次の結果を得た．

①医療事故の発生頻度は全カルテの1,133件（3.7%）に発生していた．医療側過失280件（1.0%）．

②この医療事故の内，27.6%は「過失事故」であった．

③これらの医療事故の結果，2.6%の患者が「障害者」となっていて，死亡率は13.6%であった．

（2）推計学的考察をニューヨーク州に適用した結果は次の通りである．

①1984年，ニューヨーク州の入院カルテ数は，2,671,863件であった．

従って，上記の医療事故発生率3.7%から，州全体の医療事故推定件数は98,609件となる．

②さらに，上記の死亡率13.6%からは，推定死亡患者数は13,451人となる．

また，障害率2.6%から，障害患者数は2,550人となった．

（3）この推計学的手法を，全米に適用すると，次のような推定値が算出される．

①1年間の医療事故発生による障害者数は，130万人となる．

②また，医療事故による死亡者数は10万人との推計値を得た．

ちなみに，同時期の，全米で発生する交通事故死亡者数は4万5千人なので，医療事故死者は2倍以上．

2．医療プロセスの段階別事故発生率とADEの位置付け

（Leape LL, Brennan TA, et al, New Engl J Med, 1991）[8)]

（1）医療処置段階で医療事故分類（1,133件の医療事故を頻度比較）．

①医薬品の合併症（副作用）：　19.4%

②傷の感染（感染予防失敗）：　14.0%

③医療用具など技術的事故原因：13.0%（内，手術関連4.8%）

（2）手術関係事故の頻度比較．

①手術手技関連事故：　48%

②手術手技以外の事故：　37%

③手術中の不注意事故：　17%

（3）「過失」に基づく診療場所別の事故発生頻度の比較（過失事故発生率は3／4，除去必要）

①診断段階：　75%

②治療段階：　77%

③救命救急室：　70%

（4）医療事故と医療管理の関係

医療管理の誤りは58%に達し，その半数は「過失事故」であった．

3．ADE（薬剤障害事故）の解析事例

（Bates DW, Cullen DJ, et al, JAMA, 1995）[9)]

プリガム・ウイメン病院（726床）とマサチューセッツ総合病院（846床）の11病棟で発生した247件の医療事故の内，194件の「重篤」な医薬事故を解析した．

①発生率は，各々事故率6.5%と重篤事故率5.5%であった（無視出来ない頻度と評価した）．

②年間発生件数は，薬剤事故1,900件，重篤事故は600件．

③そのうち，致命的ADEは19件（1%），生命に関与する事故は228件（12%），重篤事故は570件（30%）．

残りの1,083件（57%）は，防止が可能な事故である．

④重篤な事故532件（28%）は，薬剤供給段階で防止出来る．その頻度の割合は，次の通りである．

処方段階（56%），投薬段階（34%），処方箋の転記段階（5%），薬剤師の調剤過誤（4%）

表—7（続）

4．ADE（薬剤障害事故）にどの様に対処するか？

（Leape LL, Bates DW, et al, JAMA, 1995）[10]

（1）ハーマン病院で，6ケ月間に，334件のADE（薬原性障害事故）が発生した．
（2）その内，264件は防止可能であったり潜在的な事故であった．しかし，16件は重要なシステム過誤が原因であった．
（3）334件の内，内科医の知識不足が起因した97件（29%）と検査値の誤りなど「患者情報の誤り」が60件（18%）に関係していた．内容は，医師（指示ミス）39%，看護婦（与薬ミス）39%，複数要因20%．
（4）システムの誤りが薬原性事故の78%に関係していた，
以上から，①システムの早急な改善と②医療や検査の情報は，必要時に入手可能な体制が必要である．

5．POE（Physicians computer order-entry）システムとチーム医療で医療事故が激減した

（Bates DW, Spell N, et al, JAMA, 1997）[11]

（1）米国がADE（薬原性事故）に費やす費用は，推定で20億ドル（約240億円）である．
しかし，この中には入院中の誤診や外傷は含まれていない．
（2）プリガム・ウイメン病院で，POEシステムと医師，看護婦と薬剤師の「チーム医療」でADE防止効果を同一病棟で検証した．

（Bates DW, Leape LL, et al, JAMA, 1998）[12]

（3）その結果，①重篤な医療事故を，1,000患者･1日当たり，10.7件から4.86件へと55%も減少させた．②当然防げる医療事故でも，4.69件から3.88件への17%減少した．③ADEでは，同じく，1,000患者・1日当たり，5.99件から0.98件へと84%も激減した．

6．薬剤師の関与で，処方段階のADE（薬原性障害事故）を防止した．

（Leape LL, Cullen DJ, et al, JAMA, 1999）[13]

（1）マサチューセッツ総合病院の医療（研究）棟のICU（集中治療室）とCCU（心臓集中治療室）で，75人の患者を，無差別に3群（対照群，実験群，基準群）に分け，無差別に選んだ50人患者を対照群に加えて，次の比較試験を行った．
（2）薬剤師（Pharm. D）が，①朝の回診やスタッフ相談を行い，②1日中オンコール状態で勤務した群と，①と②を行わない群，の2群で比較した．
（3）上記の比較試験の結果，次の様な結果を得た．
①1,000患者・1日当たり処方箋によるADEは，10.4件から3.5件と66%（約2/3）も激減した．
なお，対照群は，10.9件から12.4件となり，発生率は統計上不変である．
②実験群では，薬剤師が内科医の処方366件に「推薦処方箋」を提示したところ362件（99%）が内科医に採用された．
従って，薬剤師が，医療チームに正式メンバーとして「回診」に参加し，処方段階で「推薦処方」を提示する事で，ADEを実質的に減少するのに役立っていた．
なお，これらの「変化」は，内科医に容易に受け入れられた．

表—8　アクシデントの日米比較（2）
日本の医療事故解析（東海大学治験センターの新聞報道「医療事故解析」報道）

	新聞報道医療事故	新聞報道小児医療事故	小児医療事故率	予　後　（件数）			致命的予後率（致命率）
大分類（規制法規別） 小分類（医療技術別）	大分類事故数［事故率］ 小分類事故数（事故率）	大分類事故数［事故率］ 小分類事故数（事故率）	小児事故／分類事故数 ％［順位；大分類別］ ％（順位：小分類別）	死亡	植物化	手術 （用廃･切断）	死亡＋植物化（％） 小児事故率
1. 医薬関係事故 （薬剤師法、薬事法関係）	54　［38.6%］	9　［20.5%］	16.7%［4］	3	2	1	83.3%
A：薬剤取違	12　（ 8.6%）	2　（4.5%）	16.7%（10）	2	0	0	100.0%
B：造影剤取違	5　（ 3.6%）	0　（0.0%）	0.0%	—	—	—	—
C：薬用量過誤	16　（11.4%）	7　（15.9%）	43.8%（5）	1	2	1	75.0%
D：輸血取違	21　（15.0%）	0　（0.0%）	0.0%	—	—	—	—
2. 医療用具関係事故 （薬事法関係事故）	19　［13.6%］	11　［25.0%］	57.9%［1］	6	3	2	81.8%
E：経口・経鼻や点滴チューブ	5　（3.6%）	2　（4.5%）	40.0%（6）	2	0	0	100.0%
F：点滴漏れ	4　（2.9%）	2　（4.5%）	50.0%（3）	0	0	2	0.0%
G：人工呼吸器事故	10　（7.1%）	7（15.9%）	70.0%（1）	4	3	0	100.0%
3. 診断・治療関係事故 （医師法、医療法関係）	46［32.9%］	18　［41.0%］	39.1%［2］	3	10	2	86.7%
H：手術器具・機材体内遺残	16（11.4%）	3（6.8%）	18.8%（9）	—	—	—	—
I：診断・治療過誤	9（ 6.4%）	4（9.1%）	44.4%（4）	2	1	1	75.0%
J：手術・分娩過誤	21（15.0%）	11（25.0%）	52.4%（2）	1	9	1	90.9%
4. 病院管理関係事故 （医療法関係）	21　［15.0%］	6　［13.6%］	28.6%［3］	5	0	1	83.3%
K：転倒・転落等管理	10　（7.1%）	3（6.8%）	30.7%（7）	2	0	1	66.7%
L：感染	11　（7.9%）	3（6.8%）	27.3%（8）	3	0	0	100.0%
総医療事故件数（比率合計） 事故発生率	140（100.1%）	44（100.1%）	30.4%	17 （32）	15	6 （6）	72.7%

表—9　アクシデントの日米比較（3）
—米国ハーバード大学調査と日本の新聞報道事故の頻度比較—

	米国 1991：ハーバード大学 （カルテより抽出）	日本　（140件） 2000：東海大学 （新聞報道より抽出）	日本 2001：病院会
医療事故（分類）別			
AC　薬剤事故	19.4%	20.0%	59.5%
EFG　医療用具	13.0%	13.6%	——
L　感染	14.0%	7.9%	——
K　転倒・転落	——	7.1%	24.0%
J　手術・分娩	4.8%	15.0%	7.4%
医療担当者別			
看護婦	39%	53.2%	83%
医師（指示）	39%	32.9%	6%
薬剤師（調剤他）	4%	——	4%
医療事故率	3.7%	—	—
事故患者死亡率	13.5%	—	—

表—10　日米に於ける「薬剤事故」と「医療用具等技術事故」の発生頻度の統計学的検討

国　別（調査年次） （報告年次）	米国（1984年） （1991年）	日本（1999～2000年） （2000年）	正規分布（z）	χ^2検定 （Yatesの連続補正）
総事故件数：	1,133件	140件		
薬剤事故（A，C）	19.4% （220件）	20.0% （28件）	$Z_0=0.173$ （z＝1.96：5%）	$\chi^2_{oc}=2.39\times10^{-3}$ （$\chi^2=3.841$：5%）
医療用具など技術事故 （E，F，G）	13.0% （147件）	13.6% （19件）	$Z_0=0.199$ （z＝1.96：5%）	

医薬品情報
—SELIMICから—

下記に，本連載「医療品情報—SELIMICから—」シリーズNO.1～28．の論題一覧を示します。これらのバックナンバーをご利用になりたい場合は下記の編集事務局までお問い合わせください。

財団法人国際医学情報センター　医学情報誌「あいみっく」編集事務局
TEL：03-5361-7089　／　FAX：03-5361-7110　／　E-mail：jigyo@imic.or.jp

連載「医療品情報—SELIMICから—」シリーズNO.1～28．の論題一覧表

論　題	年	巻	号	頁
1. サイトカインの副作用 インターフェロンによる高血糖，糖尿の発症と増悪の例	1996	17	1	46-52
2. 副作用情報の読み方 抗凝固剤ワルファリンの副作用を例に	1996	17	2	46-52
3. 薬物代謝酵素欠損症と副作用 お酒に弱い人は薬の副作用にも悩む？	1996	17	3	32-36
4. 高齢者における薬の副作用 そのメカニズムとその落とし穴	1996	17	4	52-58
5. オピオイドの副作用 麻薬規制による麻薬依存性防止と癌疼痛緩和での極量廃止の理由	1997	18	1	26-32
6. 気管支炎喘息薬の副作用 テオフィリンやテルフェナジンの毒性発現は代謝酵素阻害に由来する	1997	18	2	34-37
7. 歴史は繰り返す「高カロリー食の副作用」 再び起こった脚気・高カロリー輸液へのビタミンB^1併用禁止の通知	1998	19	1	40-43
8. インスリン抵抗性改善薬「トログルタゾン」（ノスカール）の副作用	1998	19	2	30-34
9. 内因性インスリン（IRI）の副作用？ 老化と肥満で血中インスリンが増加して，これが成人病をもたらす？	1998	19	3	31-37
10. 経口糖尿病薬の副作用 αグルコシダーゼ阻害（αGI）剤とスルホニール尿素（SU）剤	1998	19	4	28-34
11. 糖尿病治療薬エパルレスタットの副作用 酵素阻害薬の生理作用の有用性と有害性	1999	20	1	36-39
12. クエン酸シルデナフィル（バイアグラ）の副作用 性交不全治療薬の光と影	1999	20	2	28-35
13. 前立腺癌治療剤・フルタミド（オダイン）の副作用 重篤な薬物肝障害の発症機構と治療法	1999	20	3	31-36
14. 術後血栓予防薬の致命的な副作用 塩酸チクロピジンによるTTP（血栓性血小板減少性紫斑病）	1999	20	4	24-31
15. 重篤な副作用「横紋筋融解症」 外傷性の挫滅症候群と中毒性の薬剤副作用の比較	2000	21	1	30-36
16. 漢方薬の副作用 小柴胡湯の副作用「間質性肺炎」を例に	2000	21	2	21-27
17. 痛風治療薬の副作用「劇症肝炎」 尿酸排泄促進薬ベンズロマロンの副作用	2000	21	3	31-35
18. 解熱鎮痛薬ロキソプロフェンナトリウムの肝障害 最近のNSAID薬剤性肝障害の傾向と対策	2000	21	4	31-35
19. 抗結核薬の肝障害 イソニアジド，リファンピシン，塩酸エタンブトールなどの重篤肝障害「劇症肝炎」	2001	22	1	21-26
20. NSAID薬・ジクロフェナクナトリウムの重篤な副作用 「インフルエンザ脳炎・脳症」に禁忌の理由	2001	22	2	23-28
21. クラリスロマイシン（CAM）の「二次的副作用」とは？ 複数の組織障害（肝機能障害と横紋筋融解症）発生の原因解明	2001	22	3	29-38
22. 抗体医薬品の位置付けとその現状 合成医薬品の副作用から回避する新薬となれるか？	2001	22	4	27-35
23. P糖蛋白（Pgp）と副作用（心・肝・筋） 酵素阻害に隠れていた「膜透過阻止蛋白」活性阻害の薬品相互作用	2002	23	1	27-34
24. 食－薬相互作用 三食毎に飲んでいる薬と食事成分との相互作用を知ってびっくり	2002	23	2	27-38
25. 抗うつ薬（SSRIとSNRI）の副作用？ 「ベンゾジアゼピン系薬からセロトニン再取込阻害薬へ」の意味	2002	23	3	26-37
26. 非定型抗精神病薬オランザピンの副作用 精神分裂病（統合失調症）とその治療薬の問題点	2002	23	4	18-29
27. 抗てんかん薬フェニトインの医療事故 治療量と中毒寮が近い治療薬は，相互作用と医薬管理とで薬剤性事故の原因となった	2003	24	1	33-48
28. 医療事故のEBM：日米の薬と医療用具の事故発生率は，統計学上差が無い 米国は薬の合併症を病棟Pharm.Dで減らし，日本はバーコードとITで防ぐ	2003	24	2	18-31