医学情報誌

あいみっく

INTERNATIONAL MEDICAL INFORMATION CENTER

Vol. 24　No. 4

October　2003

特集／第27回IMIC公開セミナー

脳卒中診療の現況
―薬物治療を中心に―

フランスにおける診療ガイドラインの動向

（財）国際医学情報センター

CONTENTS

EDITORIAL◇先端技術者の責任　北澤　式文　3

特　集／第27回IMIC公開セミナー

脳卒中診療の現況
—薬物治療を中心に—　山口　武典　4

論　文

フランスにおける診療ガイドラインの動向　池田　俊也　11

連　載●　医薬品情報—SELIMICから—
30．検証：治療技術革新の現状と将来（改正薬事法時代）
—医薬品の副作用回避と新医療技術の関係
（統合医療とは？）—　柴田　徹一　16

新着資料紹介 ……32

IMICだより
「より安全な医療を求めて」の紹介 ……33

編集後記 ……34

先端技術者の責任

日本大学大学院薬学研究科　客員教授
北澤　式文

科学の進歩は著しい速度で進んでいる．ひと昔前は「真理の探究」を掲げて基礎的な研究を地道に進める研究者が多かったが，最近の調査によれば，実用化のための研究が多くを占めるようになってきた．それはそれで非常に結構なことである．科学の進歩がわれわれの日常生活に反映されて，生活の質の向上に直接結びつくものであり，われわれとしては科学の進歩を直ちに享受できるのである．

しかし問題がないわけでもない．直接の研究者は，研究がどのようにして展開し，どの部分が実用化されたのかをよく認識しているのであろうが，実用化されて取り扱う技術者は，細部まで理解していないのではないかと思われる場面に遭遇する．テレビなどを見ていると「高度な理論が使われているのだから，あなたたちに説明してもわからないでしょう」という態度が映し出されることが多いと思うのは，私だけだろうか．そこに技術者のエリート意識と傲慢さを感じるのである．

確かに科学の進歩は各専門分野で著しいが，そのためにわれわれ素人との知識レベルの差が甚だしく開いてしまったのではないか．原発事故やさまざまな事故が起こるたびに，技術者による事故の原因と影響について十分な説明責任がなされていない．取材する報道関係者も十分な理解ができないまま，取材の撮影場面だけが放映されるに留まってしまう．事故だけが大きく取り上げられて内容のない報道が一人歩きしてしまい，徒に素人の不安を掻き立てることになっている．したがって，先端技術を駆使して仕事を行っている人たちは，その分野での仕事内容を十分説明できる，しかも素人でも理解できる言葉で説明する責任を果たさなければならない．また聴く方も，それぞれの分野についてできるだけの予備知識を持って臨んで欲しい．

一方で，科学の進歩が日進月歩であるにも拘らず，子供たちには何故か「ゆとり教育」が行われてきた．この結果が顕在化して，その影響が深刻と考えるまでには，まだまだ時間がかかるであろうが，必ず近い将来やってくるのではないかと危惧するものである．

医学の領域でも例外ではない．先端医療が次々に開発されて，医療の質的な向上に貢献している．しかし，そのときに必要なのは，患者の自己決定権を前提にした説明責任を，医師や医療関係者は果たさなければならないことである．医師の裁量だけで施行した場合には，大変なことになるばかりではなく，最近では幾つかの例で見られるように罪人扱いにされてしまう．したがって，患者が十分理解できるまで説明するとなると，今後は今まで以上に説明を安易な言葉でしなければならなくなる．そして，医師と患者の信頼関係が基本的に問われることになる．

研究成果が実用化されるまでの時間が非常に短縮されてきた今日では，研究者は勿論，それを実用化した技術者は自らの誇りをもって仕事を進めるとともに，その内容を素人にもわかりやすく説明する能力とともに責任を強く感じて欲しいものである．医師を始め医療関係者も決して例外でないことを，肝に銘じて欲しい．

EDITORIAL

特集／第27回IMIC公開セミナー（2003年10月2日，大阪開催）

脳卒中診療の現況 ―薬物治療を中心に―

山口　武典

はじめに

脳卒中は1951年以来，国民死亡の第1位を占めていたが，1970年をピークに次第に減少し始め，1981年には悪性新生物（癌），1985年には心臓病に抜かれて，現在第3位の状態が続いている．中でも脳出血の減少が著しく，1960年には全脳卒中の73%を占めていたのが，1999年にはわずか20%となっている．これは住民検診およびそれに伴う高血圧管理の普及・徹底，優れた健康保険制度および優れた降圧薬の開発などによるものであろう．

いったん脳卒中を起こすと，完全に症状が回復するものは約20%に過ぎず，60%は何らかの障害を残し，40% は介護を必要とするか死亡する．1年間の脳卒中による死亡は約13万人であるが，厚生労働省の最近の報告（2000年）によると病院あるいは診療所に入院または通院中の患者は130万人強とされている（介護施設入所中の患者は含まれていない）．また，脳卒中関連の医療費は1.8兆円に上り，脳卒中患者が要介護者の約30%を占めている．

ここでは脳卒中の中で最も重要かつ複雑な脳梗塞について，その薬物療法を中心に述べる．

1．脳卒中とその分類

脳卒中とは「卒然として脳が（蛇）風に中（当）る」ということから発したもので，古く脳卒中を起こした患者を「中風病み」と呼んだのは「悪い風に当たった人」という意味である．医学用語でいう「脳血管障害」は，症状がなくても（無症候性），あるいはごく緩やかに起こったものでも，脳の血管の異常に起因して生じた病気全てを指し，脳卒中よりも広い意味である．

脳卒中は大まかには虚血性脳卒中と出血性脳卒中に分けられ，虚血性つまり脳梗塞は更にラクナ梗塞，アテローム血栓性梗塞，心原性脳塞栓症に，出血性脳卒中は脳出血（脳内血腫）とくも膜下出血に分類される（図1）．

ラクナ梗塞とは主として高血圧性の小動脈病変（直径200～300 μ 程度，繊維性肥厚あるいは血管壊死の修復された状態）によって起こる，直径15mm以下の小梗塞である．1回の発作での症候は重症ではないが，繰り返すことにより脳血管性痴呆やパ

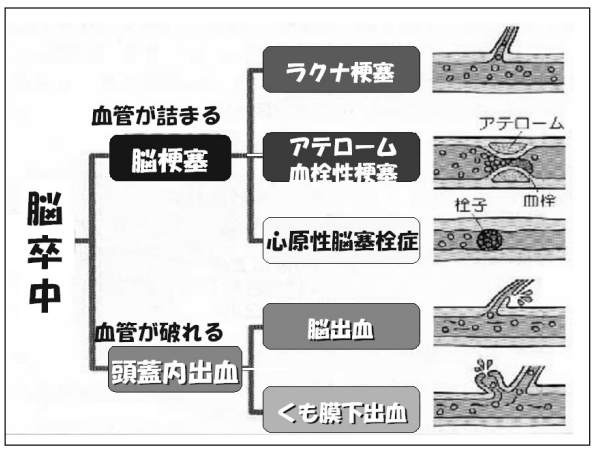

図1　脳卒中の分類

Takenori Yamaguchi
国立循環器病センター　名誉総長

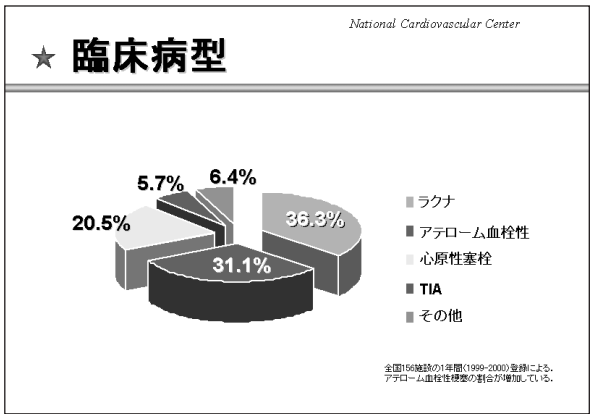

図2　脳梗塞の臨床病型（亜病型）の割合

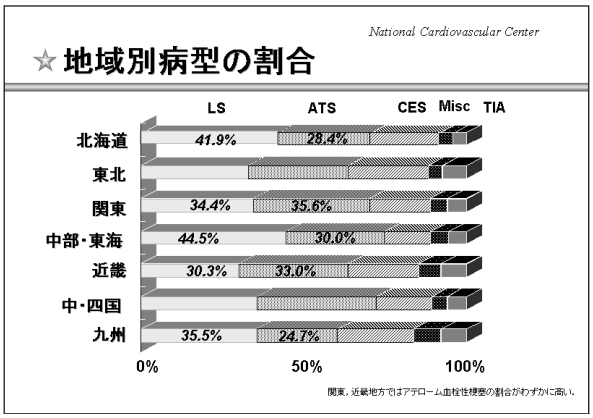

図3　亜病型の地域別割合

ーキンソン症候群の原因となる．アテローム血栓性梗塞は頭蓋内・外の頚動脈や中大脳動脈主幹部のアテローム硬化が原因となって起こるもので，中等度の障害を認めることが多い．心原性脳塞栓症は突然脳動脈が閉塞するためきわめて重篤な症候を呈する．しかし場合によっては，急速に回復するものがある（約10%，spectacular shrinking deficitと呼ぶ）．これは閉塞動脈の早期の再開通によるものと考えられている．

従来，欧米諸国に比べて日本人には脳出血が多く，脳梗塞の中ではラクナ梗塞がアテローム血栓性梗塞に比べてかなり多いといわれてきた．事実，国立循環器病センターの20年間の統計でも，脳出血が全脳卒中（くも膜下出血を除く）の20%を占め，脳梗塞の中ではラクナ梗塞が42%に対しアテローム血栓性梗塞は21%とかなり少なかった．しかし，近年の食生活の欧米化と生活様式の変化により，アテローム血栓性梗塞の増加が報告されている．われわれが1999年から2000年にかけて全国156施設を対象として行った急性期脳梗塞（発症7日以内）入院登録では，ラクナ梗塞36%に対し，アテローム血栓性梗塞31%と，かなり両者の比率が接近していた[1]（図2）．中でも，関東，近畿の大都市を含む地域では，両者の割合が逆転していた（図3）．これらの地域では危険因子としての糖尿病，高脂血症の頻度が，他の地域より高く，1，2位を占めていたことと関係があるかもしれない．

2．脳卒中は一つの専門領域の疾患ではない

脳卒中は脳の血管の異常によって発症するため出てくる症候は神経症候である．しかし，その原因は血管あるいは心臓であり，発症には血栓形成が関与してくる．更に，高齢者に多い疾患であり，かつ救急医学を必要とする．また，くも膜下出血の全て，脳出血の一部は脳外科的処置あるいは治療を必要とする疾患である．このように，脳卒中の治療には多くの専門領域にわたる知識と技術を必要とするのである（multidisciplinary disease）．また，関与するのは医師だけではなく，看護師，リハビリテーション・スタッフがその治療に大きな役割を演ずる．このような意味で，脳卒中の治療には急性期から慢性期までいくつかの専門分野のスタッフによるチーム医療が必要となってくる．

3．脳梗塞急性期の治療

1）脳卒中専門病棟

専門病棟（stroke care unit, SCU，またはstroke unit, SU）での，専門家チーム（医師，看護師，リハビリテーション・スタッフ）による対応が必要で，これにより死亡を含む転帰不良例の割合が約30%低下するとされる[2]．われわれが行った連続例の調査でも，重症例でSCUで治療された患者は，転帰良好例の割合がICU，一般病棟に比べて明らかに多く，死亡率も低かった．これは呼吸・血圧管理，感染症，水・電解質バランス保持の対策が理想的に行えるからであろう（図4）

2）血栓溶解療法

動脈が血栓で詰まった場合，それを溶かして血流を回復させれば，症状の改善があると考えるのは当然である．しかし，脳は他の臓器に比べてきわめて虚血（低酸素状態）に弱いので，短期間の虚血で壊死に陥ってしまう．その状態で急激に血

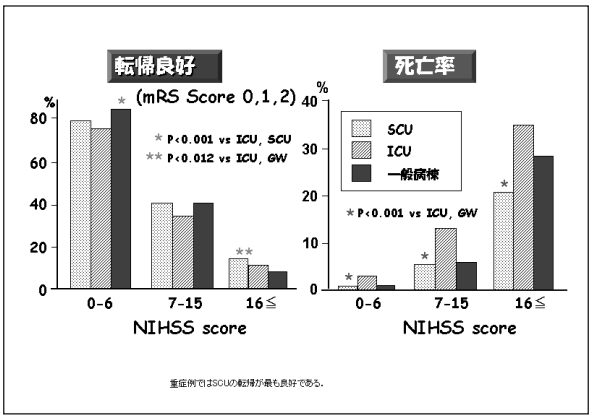

図4　入院病棟（SCU，ICU，一般病棟）ごとの退院時転帰の比較

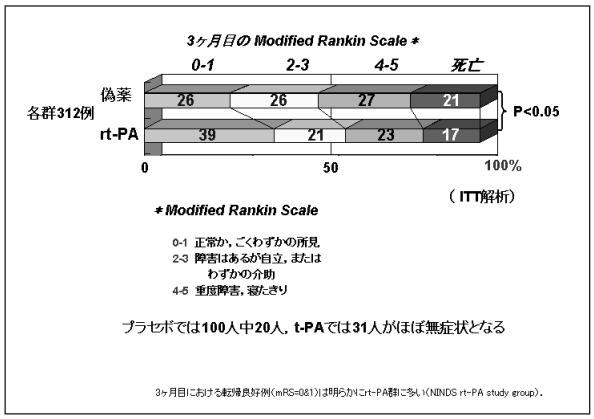

図5　発症3時間以内のt-PAの効果

流が回復し，大量の血液が流れると，脆弱化した動脈から血液が漏れ出し（あるいは破れて出血し），脳は腫上がって重篤な状態に陥ってしまう（出血性梗塞，梗塞内出血）．

画像診断技術の発達によって，虚血による脳の障害がある程度判別できるようになり，また，1980年代初頭に組織型プラスミノーゲン・アクチベータ（rt-PA）が開発されたことから，一旦諦められていた脳梗塞の血栓溶解療法が再び注目され始めた．また，発症時にきわめて重篤な症候を呈していた患者が，時々急速に回復することが経験され，その原因は一旦閉塞した血管が開通するためであると判明した[3]ことも，血栓溶解療法の臨床試験に拍車をかけたのである．

超急性期の血栓溶解療法に関する臨床治験は，米国，ヨーロッパ，日本がほぼ同時に開始したが，米国NINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）主導で行われた発症3時間までの症例を対象とした試験で有効性が証明され，異例の速さでFDAに認可された（1996年）[4]．それによると，rt-PA群ではプラセボ群に比べ，3ヵ月後に殆ど症候を残さないものが明らかに多く（プラセボ群20%に対し，rt-PA群では31%），死亡例も少なかった（図5）．ヨーロッパでは発症6時間後までの症例を対象として，治験が2回行われたが，残念ながら有効性に関して統計学的な有意差は得られなかった（2回目の試験，ECASS IIでは，mRS 0-2を転帰良好群とすれば差が見られた）[5,6]．わが国では，発症6時間以内の塞栓性梗塞を対象として，rt-PA投与前後での血管撮影も義務付ける精度の高い治験を行い，閉塞血管再開通に関しては明らかに有効，4週後のHemispheric Stroke Scale scoreの低下度に関しても効果が見られる傾向にあった[7]が，特許の問題で使用できなくなったのは極めて残念である．

そのため，わが国ではrt-PAは認可されておらず，専らウロキナーゼの選択的動脈内注入に頼っている．選択的動脈内注入法はおそらく有効であろうと考えられるが，レベルの高いエビデンスはなく，ランダム化比較試験が現在進行中である（MELT Japan）．rt-PAの静脈内投与による治験は現在ほぼ終了し，3ヶ月目の追跡調査が行われている．

3）抗凝固薬

これまでに急性期の治療薬として種々のヘパリンが期待され，いくつかの臨床試験が行われたが，有用であるとする科学的根拠は得られていない．ただ，心原性脳塞栓症の急性期再発予防については，発症24時間以降のCTで出血性梗塞が見られず，梗塞巣が中等度以下，血圧180／100mmHg未満であれば，ヘパリンの使用が勧められている（特に，弁膜疾患に基づく場合，心内血栓が認められる場合に勧められる）．

選択的抗トロンビン薬として，わが国ではアルガトロバンが発症48時間以内のアテローム血栓性梗塞に対して認可されている[8]．わが国だけの治験で，評価方法などは旧GCPに準拠して行われているので，今後国際的な評価が待たれるところである（既に，北米において治験が開始されている）．

4）抗血小板薬

アスピリン160～300mg／日の経口投与は急性期の転帰改善に有効であるとされているが，エンドポイントを死亡または要介助状態とした場合，NNT（number needed to treat）はおよそ80である[9]．

わが国ではオザグレル・ナトリウム160mgの点滴投与は発症5日以内のいわゆる脳血栓症の転帰改善に有効とされ，保険適用が認可されている[10]（本薬も旧GCPによる治験であり，国際的評価が期待される）．

5）脳保護薬

虚血そのものは改善されなくても，虚血による細胞障害を極力軽減させようというのが脳保護薬である．脳虚血が生じたときの細胞障害のカスケードの色々な時点で，その進展をブロックしようという目的で多くの物質の開発が行われ，動物実験では非常に良い成績が得られたため臨床成績に期待がもたれた．しかし，最も期待されたNMDA拮抗薬はその副作用のために中止され，カルシウム拮抗薬，Na，Kポンプ作動薬，NO拮抗薬などもヒトでは効果が証明されていない．虚血カスケードの下流にある酸化物質，フリーラジカルに対する抗酸化物質，フリーラジカルスカベンジャーに期待がもたれている．

わが国ではフリーラジカルスカベンジャーであるエダラヴォンが発症24時間以内の脳梗塞に対して保険適応が認められた[11]．最近，高齢者の腎機能を悪化させる可能性があるとして注意が喚起されているが，唯一の脳保護薬として盛んに使われている．今後は国際的に認められるような臨床試験を行って欲しいものである．

4．慢性期の再発予防　ー病型別の対応ー

1）危険因子のコントロール

危険因子のコントロールが重要であることは，発症予防（一次予防）と同等あるいは更に厳密である必要があるが，これまでに再発予防を目的とした臨床試験は余り多くない．糖尿病や高脂血症などは脳梗塞を起こしたからといって，そのコントロールのための治療により悪影響を受けるとは考え難い．しかし，高血圧に関しては過度の降圧によって脳梗塞を誘発（血行力学的機序）する可能性が否定できないため，再発予防における降圧に関しては消極的な考えが多かった．数少ない臨床試験でも，明らかな有効性は証明されていなかったのである．更に，われわれの施設でのretrospectiveな検討では，拡張期血圧にJカーブ現象の存在が示唆された[12]．一方では，一過性脳虚血発作の追跡研究での層別解析で，収縮期・拡張期ともに低いほど脳梗塞発症は少なかったというデータも出された．これらの事情を踏まえて，脳卒中の既往を有する患者での前向き二重盲検法による国際共同研究（PROGRESS）が行われた．

その結果をまとめると次の通りである[13]．試験薬であるペリンドプリル（アンギオテンシン変換酵素阻害薬，ACEI）使用群（必要に応じて降圧利尿薬，インダパミドを追加）では偽薬群（必要に応じて他の降圧薬追加）に比べて，脳卒中の発症が28%（4年間の追跡）少なかった．これは登録時の血圧が140mmHg以下，90mmHg以下の群でも同様であった．これらの結果から，脳卒中の既往を有する症例でも，積極的な降圧が再発予防に有効であることが強く示唆された．終了時点での血圧は両群間で9／4mmHgの差はあるものの，最近報告されたJNC-VIIでは脳卒中の既往例での第1選択薬としてACE阻害薬（＋降圧利尿薬）を推奨している．ただし，低い頻度ではあるが，主幹動脈の高度狭窄／閉塞のある患者では，降圧に慎重でなければならないのは当然である．

2）抗血栓療法

（1）抗血小板薬

心原性脳塞栓症を除く全ての脳梗塞の再発予防に，抗血小板薬が有効であることは既に確立している．ATT（Antithrombotic Trialists’ Collaboration）による2002年の報告では[9]，アスピリンはTIA／脳梗塞症例の心血管疾患発症を22%抑制するとされている．現在のところ，アスピリンに勝る抗血小板薬はなく（チクロピジンとクロピドグレルを合わせたチエノピリジン群では有意にアスピリン群より抑制率は高いが，チクロピジンでは肝障害，白血球減少症，血栓性血小板減少性紫斑病の副作用に注意が必要である），特に用量による優劣はないとされているが，75～150mgでの抑制率が数値的には最も大であった．

わが国では，脳梗塞再発予防薬としてシロスタゾールが認可（効能追加）されたが，これはラクナ梗塞の再発にも明らかに有効であることが証明された唯一の薬剤である[14]．

（2）抗凝固薬

心臓に原因のある脳塞栓症の再発予防には抗血小板薬は有効でないので，抗凝固薬を使用すべきである．リウマチ性心臓病，心筋症，急性期心筋

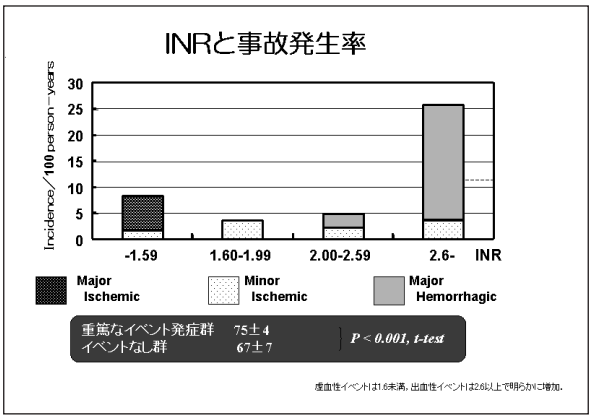

図6　コントロール中のINR値とイベント発生率

表1　脳梗塞慢性期の病型別対応

	ラクナ梗塞	アテローム血栓性梗塞	心原性脳塞栓症
降圧薬	＋＋	＋	#
抗血小板薬	＋	＋＋	＊
抗凝血薬	？	＊	＋＋
外科的手術	－	＋	#
		（CEA,狭窄＞70%）	（心臓）

－，不要（不可）；＋，ほぼ必要（慎重）；＋＋，必ず（積極的）；＊，次善の策として；#，必要に応じて；CEA，血栓内膜除去術

梗塞，非高齢者の心房細動例ではINR（International Normalized Ratio*）を2.0～3.0にコントロールすることはほぼ確立しているが，高齢者（70歳以上）では出血性合併症が起こりやすいため，高齢者の非弁膜性心房細動（nonvalvular atrial fibrillation, NVAF）ではINRをやや低めに（1.6～2.6）コントロールする方が良いことをわれわれは提唱した．その根拠は，①retrospectiveな検討でINR2.4を境に出血性合併症が増えること[15]，②prospectiveな無作為振り分け研究でINR2.2～3.0 を目標にコントロールした群では出血性合併症が6例見られ（1.5～2.1を目標にした群では出血なし），かつ6例中5例が70歳以上であったこと[16]，③その後の前向き登録研究でINR2.6未満までは許容範囲であることが判明したこと[17]（図6）などである．

まだ国際的にも薬剤として認められてはいないが，直接的トロンビン阻害薬であるキシメラガトランは，一定用量の投与でコントロール可能で，国際共同第3相試験（日本も参加）ではワルファリンに比べて出血性合併症少なく，効果も劣っていなかった[18]．現在北米で二重盲険法による試験が行われており，その結果が期待されている．

3）外科的（侵襲的）治療

1970年代から80年代にかけて，わが国でも盛んに行われた頭蓋外・内動脈吻合術（EC-IC bypass）は，国際共同研究によって，その再発予防効果は否定された[19]．現在，わが国では更に厳密な基準によってランダム化比較試験が行われており，その成果に期待がもたれている．

頸動脈血栓内膜切除術（carotid endarterectomy, CEA）の有効性の有無については米国（NASCET；North American Symptomatic Carotid Eudarterectomy Trial），ヨーロッパ（ECST；European Carotid Surgery Trial）で別個にランダム化比較試験が行われ，両試験とも症候性の高度狭窄例**（≧70%）では，抗血小板療法を含むoptimal medical careに比べ，これに加えてCEAを行うことは明らかに再発予防効果が強いことが報告された[20,21]．ただし，手術に熟達した施設（周術期合併症率≦6%）で行うことが条件である．その後の層別解析によれば，狭窄度50%以上でもCEAによる予防効果が見られるようである．

最近，頭頸部動脈にもステント留置術が行われているが，CEAとの優劣については，現在ランダム化試験が進行中である[22]．今後の成績に期待がもたれている．

以上，脳梗塞の現況と急性期および慢性期の治療（主として薬物療法）について概説した．急性期でも慢性期でも，脳梗塞の臨床病型（亜病型）を常に考えながら治療法ならびに薬物の選択，用量の設定に努めることが重要であることを強調したい（表1）．

＜脚注＞

＊　INR＝［患者のプロトロンビン時間（PT）／コントロールPT］^{ISI}

ISI（International Sensitvity Index）はそれぞれの試薬の持つ指数で，1に近いほど測定値は正確になる．

＊＊　NASCET法狭窄度＝（狭窄部より末梢の管径－狭窄部の管径／狭窄部より末梢の管径）×100（%）

文献

1）山口武典. わが国の脳卒中医療の現状と展望. 脳卒中 2002；23：261-268.

2）Joergensen HS, Nakayama H, Raaschou HO et al. The effect of a stroke unit：reduction in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay and cost. A community-based study. Stroke 1995；26：1178-1182.

3）Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. 'Spectacular shrinking deficit'：rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. Neurology 1992；42（1）：157-162.

4）NINDS rt-PA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995；333：1581-1587.

5）The European Cooperative Acute Stroke Study. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. JAMA 1995；274：1017-1025.

6）Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke（ECASS II）. Lancet 1998；352：1245-1251.

7）Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. Cerebrovasc Dis 1993；3：269-272.

8）田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫 ほか. 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬MD-805 の臨床的有用性．プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1992；161：887-907.

9）Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Brit Med J 2002；324：71-86.

10）大友英一, 沓沢尚之, 小暮久也 ほか. 脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性．プラセボを対照とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬 1991；7：353-388.

11）The Edaravon Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, Edaravon （MCI-186）, on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovasc Dis 2003；15：222-229.

12）Irie K, Minematsu K, Yamaguchi T, et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993；24：1844-1849.

13）PROGRESS Collaborative Group. Radomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimens among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001；358：1033-1041.

14）Goto F, Tohgi H, Hirai S et al. Cilostazol stroke prevention study： a placebo- controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2000；9：147-157.

15）森安秀樹, 矢坂正弘, 種田二郎 ほか. Nonvalvular atrial fibrillation（NVAF）による脳塞栓症の再発予防と抗凝血薬療法．－ワーファリン至適量に関するretrospectiveな検討－. 臨床神経 1993；33：850-855.

16）Yamaguchi T, for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation：a multicenter, prospective, randomized trial. Stroke 2000；31：817-821.

17）Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 2001；40：1183-1188.

18）山口武典. 心房細動患者の脳卒中予防に期待される画期的新薬：キシメラガトラン. 循環器科 2003； 53：525-529.

19）EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. N Engl J Med 1985；313：1191-1200.

20） NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. N Engl J Med 1991；325：445-453.

21）ECST Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial：Interim results for symptomatic patients with severe（70-99%）or with mild（0-29%）carotid stenosis. Lancet 1991；337：1235-1243.

22） Hobson RW for CREST. Carotid revascularization endarterectomy versus stent trial：Background, design, and current status. Seminars in Vascular Surgery 2000；13：139-143.

「第27回IMIC公開セミナー」の会場風景
（2003.10.2.大阪・千里ライフサイエンスセンターにて開催）

フランスにおける診療ガイドラインの動向

池田　俊也

1．ANDEMによる診療ガイドラインの作成

フランスでは，1990年に全国医療評価開発機構（Association Nationa1e pour le Deve1oppement de 1' Eva1uation Medica1e, ANDEM）が厚生省により創設された．ANDEMの中心的な使命は，医療政策研究を進展させ，医療機関ならびに医療提供者に実践的な指針（ガイダンス）を提供することにより，医療技術評価の開発に寄与することにあった．

ANDEMにおける医療技術評価研究は，全国被雇用者疾病保険金庫（Caisse Nationale d' Assurance Maladie des Travailleurs Salaries, CNAMTS）等から資金を得て，眼科におけるエクシマレーザー近視矯正手術の評価などが実施されていたが，1994年より，診療ガイドラインの開発が活発化した．その契機は，強制的診療基準（Références Médica1es Opposab1es, RMO）の導入が決定されたことにある．

1993年の疾病保険金庫と医師の労働組合との協議において，医療費削減のための最上の方法は質に基づくアプローチであるとの考えにより，診療の質の向上を行うことが合意された[1]．その具体的な方法として，統一規格の電子カルテの開発や，診断名および診療内容のコード化とともに，強制的診療基準（RMO）の導入が決定された．RMOの対象として，1994年に27，1995年に23のトピックが選択され（**表1**），ANDEMがこれらのトピックに関する診療ガイドラインの作成を行うこととなった[2]．

ANDEMは，まず，関係学会に対し郵送調査を行い，これらのトピックについて実施された研究ならびに作業委員会と評価委員会の参加候補者を把握した．1995年には167の学会に打診が行われ，61の学会から平均5つのトピックについて関心が表明された[3]．

引き続いて，文献検索が行われた．英語・仏語の文献はMEDLINEおよびEMBASEで，さらに仏語文献はPASCALが使用され，キーワードは，c1inica1 practice guide1ines, consensus conferences, meta-ana1ysis, 1iterature review, decision ana1ysisが用いられた．このほか，総説文献からの孫引きや専門家による文献の追加も行われた．50トピックに対して，6,831文献が収集されたが，このうち最終的に診療ガイドラインで引用されたのは1,862件に留まった．

各テーマに対して，10～15名（平均13.4名）からなる作業委員会が組織された．各委員には，半日の会議に対して，旅費と15名分の診察料に相当する謝金が支給された．委員会では，当該テーマにおける専門家も非専門家も，また開業医も病院勤務医も，同等の発言権が与えられた．たとえば「普通型腰痛」については，リウマチ医4名，整形外科医3名，放射線科医3名，神経内科医1名，一般医2名，ならびにANDEMより1名の計14名で構成された[4]．

各委員会は各々3回開催された．2回の会合では，収集された文献における科学的根拠の程度について検討が行われた．科学的根拠が存在しない場面

Shunya Ikeda
慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室　専任講師

では，幅広い専門的合意が存在するか検討され，ガイドラインの素案が作成された．素案は，20～40名の評価委員（平均32.8名）に送付され，妥当性，読みやすさ，根拠の程度，適用可能性に関して，チェックリストを基に評価が行われた．本評価に基づき，ガイドライン素案が修正された．

1994年6月から11月の間に27トピックのガイドラインが作成され，9,000部が配布された．このうち11のガイドラインは医学誌にも掲載された．1995年4月から11月には23トピックのガイドラインが作成され，うち21のガイドラインは医学誌のsupp1ementとして発行され，50,000名の医師に届けられたが，2つのガイドラインは未出版となった．その理由として帝王切開術に関しては，文献の根拠に基づくレビューではなく専門家意見を反映したものとなったためであり，手根管症候群の手術に関しては，利害の対立により作業委員会と評価委員会が満足に機能しなかったためである．診療ガイドライン作成・印刷・配布に要した費用は，1トピックあたり70,000米ドル程度と報告されている[5]．

2．強制的診療基準（RMO）導入の影響

1994年には，「非ステロイド性抗炎症薬の処方」，「抗生物質の処方」等の14トピックについてRMOが導入されたが，これらはANDEMの診療ガイドラインとは無関係に，疾病金庫と医師の労働組合により作成されたものであった．続いて，1995年には26トピック，1996年には14トピックのRMOが導入されたが，これらの1995年以降に導入されたものについては，ANDEMの診療ガイドラインがその根拠となっている．1トピックにつき数項目の禁止事項が定められているが，RMOの147禁止事項のうち，90事項（61%）がANDEMで出版された診療ガイドラインに準拠したものであった．各々の禁止事項について，罰金額が医療指数と財務指数，ならびに違反回数を基に個別に定められており，その額は1,562フランから11,250フランである．回数的に

表1　ANDEMによる診療ガイドライン作成のトピックス[13]

【1994年（27件）】	【1995年（23件）】
胆嚢摘出術	脳循環不全の症候における血管拡張剤，抗虚血剤，血管保護剤
子宮摘出術	静脈強化剤
股関節全置換術	抗うつ薬
膝の検査と手術	血中脂質降下剤
腰－座骨神経痛	手術時の予防的抗生物質投与
前立腺限局癌の治療	目常診療における尿路感染症
前立腺腺腫の治療	下肢の慢性静脈不全
動脈内膜摘除術	夫婦の不妊
大動脈冠動脈バイパス術	目常診察における血液検査
目のインプラント	喘息
眼科におけるレーザーの適用	心不全における侵襲的技法
鼓膜チューブ留置術，難聴の手術	虫垂炎
歯－上顎異形成	手根管症候群の手術＊
子宮頚癌検診のための頚管塗抹標本の実施	帝王切開術＊
妊産婦のhCG検査	ウィルス性肝炎の血清学的診断
脳波検査	慢性呼吸不全患者の長期酸素療法
筋電図検査	一般の腰痛のマッサージ運動療法
呼吸機能検査	高齢患者の自立の保存におけるマッサージ運動療法
小児の冒食道逆流の診断と追跡における検査の適応	大腿－膝蓋症候群と半月板切除の追跡におけるマッサージ運動療法
70歳以上の高齢者における多剤処方	妊産婦の医学的検査
催眠剤・抗不安薬の処方	非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）
精神病患者の追跡	上部・下部消化器内視鏡検査
精神安定剤の処方	抗潰瘍薬
下肢の閉塞性動脈疾患の治療における血管作動剤の処方	
にきび	
皮膚癌	
病理解剖学の免疫組織化学	

＊未出版

最も厳しいものは，非ステロイド性抗炎症薬の処方に関するもので，2ヶ月中に3回の違反で罰金の対象となる．一方，最も緩いものは13回の違反のもので，血液検査，正常妊娠における3回以上の超音波検査，無症状の場合の複数回の甲状腺検査，中等度高血圧患者の複数回の心電図検査，等であった[6]．

RMOの項目は，たびたび修正や削除が行われてきている．例えば，当初は罰金の対象であった「日常診療における子宮頚部塗沫検査」の項目は，「症状がなく，婦人科疾患の既往がなく，危険因子がなく，診察上異常がなく，塗沫検査の結果が正常である女性では，塗沫検査は3年に1回以上行わない」とされていたが，医師の選択の自由や瀕回検査の必要性などにつき，大手新聞Figaro紙上等で論争になり，結果として1998年はじめに罰金の対象から除かれることとなった[7]．1998年11月版のRMOでは，58トピック，242の禁止事項が存在していた．例として，合併症のない軽度本態性高血圧症の成人（妊婦以外）の管理に関するRMOを**表2**に示した．

審査は，初級疾病金庫（Caisse Primaire de l'Assurance Maladie, CPAM）の3,000名の審査医師が担当していた．RMOを遵守しなかった医師は，自らの診療行為が適切であったことを説明しなければならない．RMO導入時は，2年間で13,000名の医師（全体の約10%）が審査対象となったが，このうち1,278名が医師による監査をうけ，186名は訴訟手続きが行われ，75名が罰金を科せられた[8]．

RMOが必ずしも現場の医師に十分受け入れられているわけではないことは，容易に想像がつくだろう．医師団体による62,000人以上の医師に対する調査では，38%の医師がRMOの罰金制度について憤慨していた[3]．また，医師におけるRMOの遵守率や認知度は必ずしも高くないとの報告もある．Durieuxら[9]は一般医に対しアンケート調査を行い，8つの診療行為の中から4つのRMOトピックを選択する質問，ならびに16の文章の中から8つのRMO禁止事項を選択する質問を行った．321名の回答者のうち80%は時々RMOを読んでいると回答したが，全てに正解した者はいなかった．トピックについての正答率は55.8%，RMO禁止事項については50.5%であった．当てずっぽうで回答した場合の期待正答率が50%であることから，RMOは医師に十分浸透していないものと結論付けている．実際，1992年から1995年の4年間に，2,300名の医師を対象に処方内容を調査したところ，遵守率が最高であったのは抗生物質ならびに非ステロイド性抗炎症薬（40－45%）であり，一方，降圧剤，ステロイド，糖尿病薬については最低の遵守率（5－15%）であった[10]．

RMOを用いた審査における主たる限界は，情報の電子化が進展していない点にあった．上記調査においても，手作業によりRMO遵守に関するチェックが行われたため，1名の医師の2ヶ月間の処方のチェックに，300～350時間を要したという[10]．したがって，すべての処方・検査内容の審査を行うことは実質上不可能であった．

医療費抑制効果も疑問視されている．薬剤処方に関する18のRMOの効果を調べたところ，その効果は有意であり，しかも一過性ではなく持続的であった．しかし，薬剤費の節減効果は微々たるものであったと報告されている[11]．

現在では，RMOは実質的には機能していないと言われている．

表2　合併症のない軽度本態性高血圧の成人（妊婦以外）の管理に関するRMO

○二次性高血圧を示す臨床的・生物学的徴候がなく，合併症のない成人の軽度高血圧症（収縮期血圧が140－180㎜Hg拡張期血圧が90－105㎜Hg）を扱う場合，放射線・超音波，内分泌，アイソトープ検査により初回の病因検索を行うのは適切でない．
○2ヵ月間以上の間隔で少なくとも3回の診察により，合併症のない軽度高血圧症が存続していることを確認しない限り，降圧剤による治療を開始するのは適切でない．
○合併症のない軽度高血圧症患者に，利尿剤との組み合わせや，初期治療として国立医薬品局が認めている他の設定された組み合わせを除き，2種類以上の降圧剤を用いて治療を始めるのは適切でない．
○合併症のない軽度高血圧症患者に，高血圧の管理が満足な状態である際に，年1回以上の心電図検査を繰り返すのは適切でない．ただし新規の症状がある場合を除く．
○高血圧の管理が満足な状態であり，明らかな左心室肥大や関違する心異常が無い場合に，心エコーを行うのは適切でない．

3．ANAESによる診療ガイドライン作成と普及活動

ANDEMは1997年より全国保健認定評価公社（Agence Nationa1e d' Accreditation et d' Evaluation en Sante, ANAES）と改称し，病院機能評価も手がけることとなった．

診療ガイドラインの作成手順は，ANDEMにおける方法と大きく代わりはないようである．診療ガイドラインにおける「レコメンデーション（recommandation）」では，エビデンスレベルをグレードA・B・C（表3）で示している．

診療ガイドラインの普及活動としては，ホームページ（http://www.anaes.fr）にてガイドラインの公開を行うとともに，診療ガイドラインを掲載した冊子を医療従事者に配布している．

写真1は，「20～80歳の本態性高血圧患者の診断と治療に関するガイドライン（1997）」を掲載した

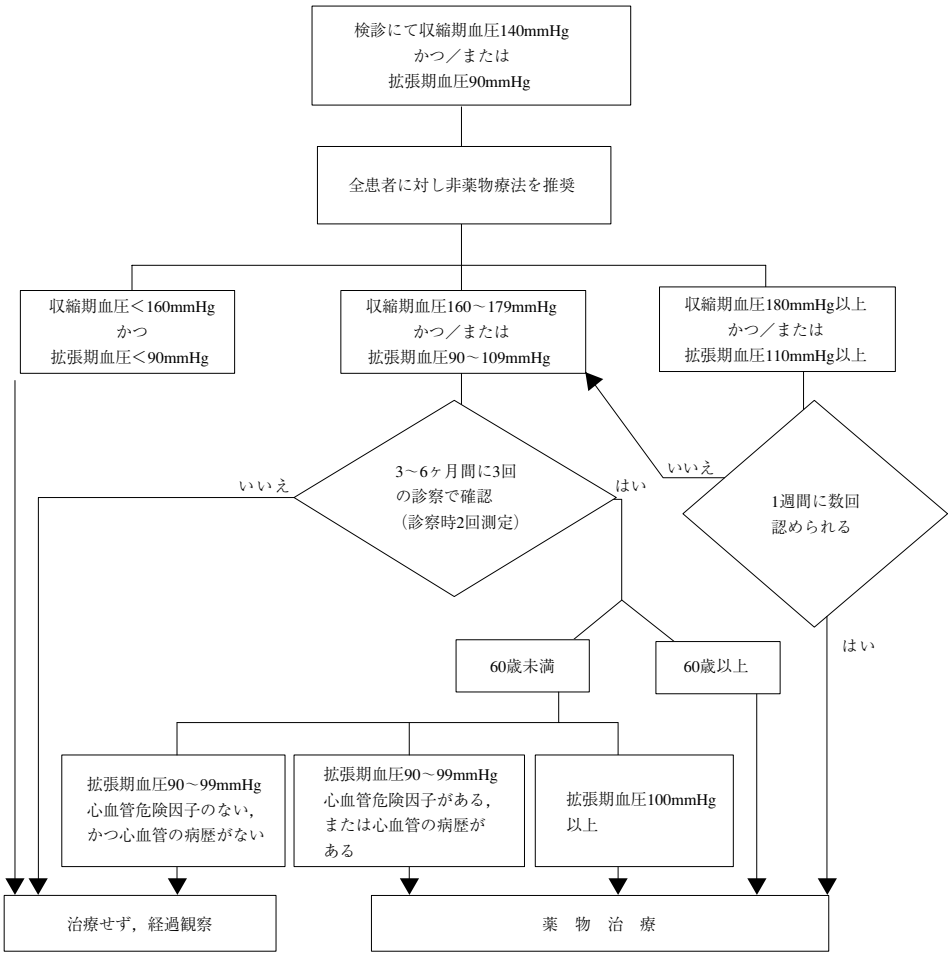

図1　20～80歳の本態性高血圧患者の診断と治療に関するガイドライン（1997）における「降圧剤による治療法を決定するためのフローチャート」

表3　ANAESの診療ガイドラインにおける「レコメンデーション」のエビデンスレベル

グレードA：確固とした高い根拠のレベルに基づいた研究により作成された学術的根拠を基にしている．例えば，多数例を対象としバイアスのかかっていない無作為化比較試験や，無作為化対照試験のメタ分析，良く設計された試験に基づく判断分析．
グレードB：中間的な根拠の研究に基いて提示される仮説を基にしている．例えば，少数例対象の無作為化比較試験や，よく設計された無作為化研究や，コホート分析．
グレードC：証拠がより少ない，例えば，ケースコントロール研究や症例シリーズ研究に基づいている．
提案されたレコメンデーションにグレードの記載のない場合は，専門家の合意に基づくものである．

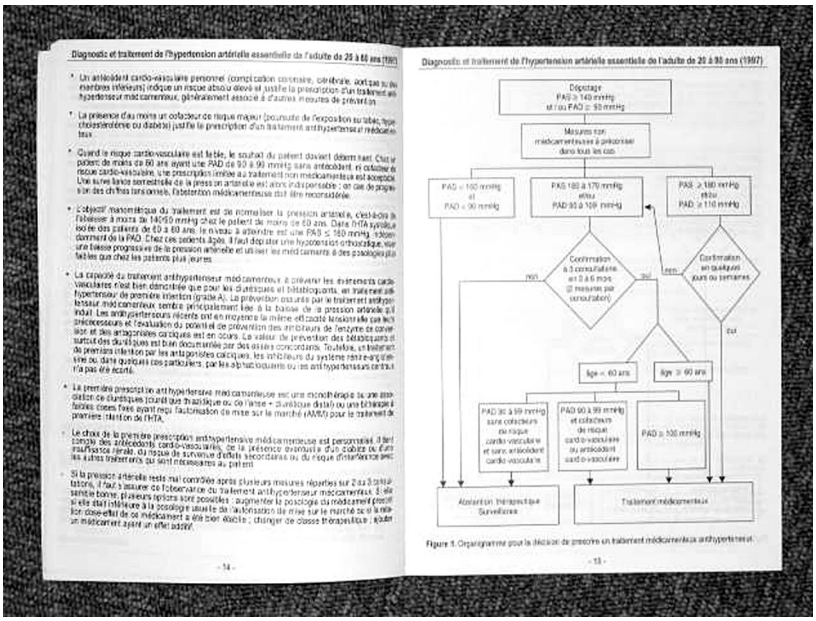

写真1　ANAESによる診療ガイドライン要約冊子

小冊子である．本ガイドラインは，一部にフローチャートを用いるなどして，理解しやすく作成されている（図1）．しかしながら，高血圧診療に関する実態調査の結果では，診療ガイドラインへの遵守状況は必ずしも良好ではないと報告されている[12]．

特定の医療技術を対象とした医療技術評価，ならびに診療ガイドラインは，それぞれ四半期ごとに6～7件程度が作成されているが，その普及を促し医師の遵守率を高めることは，今後の課題と言える．

4．おわりに

今秋，2004年度医療予算の骨子が発表され，その中で，適正医療 （Accords Bon Usage des Soins, AcBUS）が推奨されている．マテイ保健相は，「AcBUSを全開業医に遵守して頂くことによって，診療行為が減らせるはず．2004年度の開業医予算は，800ミリオン・ユーロの削減が可能となるであろうと見ている.」とコメントしている．AcBUSは診療ガイドラインと同様のものと考えられるが，ANAESや学会が作成した診療ガイドラインとの関連は不明である．いずれにせよ，他の先進諸国と同様，フランスにおいても，診療ガイドラインを通じた医療の標準化が国家的な政策目標となっている．

参考文献

1）Convention Nationale Destinée à Organiser les Rapports Entre les Médecins Libéraux et les Caisses d' Assurance Maladie. Annexe de l' arrêté du 25 novembre 1993 portant approbation de la convention nationale des médecins. Journal Officiel de la République Francaise 1993 novembre 6；16297-16311.

2）Maisonneuve H, Cordier H, Durocher A, Matillon Y. The French clinical guidelines and medical reference programme：development of 48 guidelines for private practice over a period of 18 months. J Eval Clin Pract 1997；3：3-13.

3）Fourquet F, Maisonneuve H, Steudler F, Durocher A, Matillon Y. Le rôle des sociétés savantes dans le développement de l’Evaluation Médicale. Snslydr d' un échange épistolaire avec d' ANDEM. Cahiers de Sociologie et de Démographie Médicale 1997；37：53-75.

4）Schott AM, Nizard R, Mainsonneuve H, Revel M. Methods used to develop clinical guidelines in France. The example of common lumbosciatic syndrome. Rev Rhum Engl Ed 1996；63：830-836.

5）Grol R, Eccles M, Maisonneuve H, Woolf S. Developing clinical practice guidelines. The European Experience. Dis Manage Health Outcomes 1998；4：255-266.

6）Durand-Zaleski I, Colin C, Blum-Boisgard C. An attempt to save money by using mandatory practice guidelines in France. BMJ 1997；315：943-946.

7）Mossé P. La rationalisation des pratiques médicales, entre efficacité et effectivité. Sciences Socia1es et Santé 1998；16：35-60.

8）Lalardrie S. Rôle des caisses, d' assurance maladie dans l' élaboration et l' application des références médicales opposables. Arch Ped 1996；3(suppl.)：261-262.

9）Durieux P, Gaillac B, Giraudeau B, Doumenc M, Ravaud P. Despite financial penalties, French physicians' knowledge of regulatory practice guidelines is poor. Arch Fam Med 2000；9：414-418.

10）Le Fur P, Sermet C. Les références médicales opposables, impact sur la prescription pharmaceutique. Paris：Centre d' Étude et de Documentation en Économie de la Santé(No. lll6)；1996.

11）La Pape A, Sermet C. Les références médicales opposables sur le médicament：bilan de trois années d' application. Paris：Centre d' Étude et de Documentation en Économie de la Santé(No. 1237)；1998.

12）Fender P, Guilhot J, Tilly B, Salanave B, Allemand H. Le traitement de l' HTA sévère：coût de la prescription et conformité aux recommandations de l' ANAES. Thérapie 2001；56：111-118.

13）松田晋哉. フランスにおけるDRGの現状について. 病院管理 1998；35：25-37.

医薬品情報
—SELIMICから—

30. 検証：治療技術革新の現状と将来（改正薬事法時代）
—医薬品の副作用回避と新医療技術の関係（統合医療とは？）—

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

人生は，「PPK（ピンピンコロリ）」で終わりたい！薬の副作用で苦しむのは避けたい！病気には，有史（ギリシャ・イオニア時代）以来，薬物治療が中心だった．改正薬事法（薬と医療機器の定義拡大）時代では，副作用回避はもちろん，「細胞・組織の障害除去と再生技術」が医薬品を補助する傾向が現れた．

1．幸い，国際医学情報センター（IMIC）は，「国内医薬品副作用文献集（SELIMIC）」を毎月（年12回）発行して，副作用回避情報を国内外の会員へ配送している．内容は，医薬品の副作用の報告（雑誌と学会等抄録集）から毎月約1,800件を，薬品の一般名，文献名と所在（巻数，頁），著者，副作用などを手作業で「カード化」している．医薬品は，①医療用医薬品，②漢方薬，③その他（薬の副作用），④一般薬（OTC），⑤総説・解説（副作用の），⑥相互作用一覧（副作用）,に分類し提供している点は，ベッドサイドの「医療担当者からの生の副作用報告集」としてユニークな情報誌である．

筆者も，この年間約2万件以上の国内文献から，副作用の回避法などの対策・立案への検索や原文献の入手に重宝している．副作用は，通常「有害作用」として忌避されている現状だが，観点を変え「第一相終了医薬品」の「有益作用」として活用すると，「薬効拡大」や「新領域の薬」に転用し，製品化した企業も増加している．

2．他方，診断や治療法で，98%以上の患者が診断薬や治療薬の恩恵を受けているが，近年「PET」や「重粒子照射」など物理的手段の進歩への期待が「がん患者」から出ている．また，改正薬事法で「細胞を使う治療」の細胞・再生医療は，文部科学省が提唱する「研究用幹細胞バンク」などで，「医師主導型の新医療技術開発」への期待が高まってきた．

3．これら副作用薬の回避と物理的及び細胞（遺伝子）治療との関係をどの様に理解するか？

これらの問題について技術報道を交え，発症から①健康状態，②機能的疾患（発症・未発病），③器質的疾患（組織損傷で発病し，臓器レベル損傷で重篤化）の3段階に大別して，以下の様に考察してみた．（**表—1**参照）

I．機能的疾患（発症・未発病）のうちに，投薬などで発病（器質的疾患）への進展を防ぐ考え方

1．例えば1999年日本糖尿病学会は，糖尿病の判定基準（血糖）値を，上限140mg／dlから126mg／dlに変え，米国の判定値に合わせた．その為，日本の糖尿病の患者数は（変更前患者数212万人から）急増した．同様に，高血圧の拡張期血圧値や高脂血症の関連検査値も，診断基準値を下げると，突然に患者数が増加し医療費も急上昇する現象が現れる．

患者増加への対応策は，患者の検査値がまだ低値時に「生活習慣」を改善させ，次の「合併症」の発生頻度を下げる事である．この食習慣や運動習慣の強化などで，健康保持し「発病も抑制」さ

せ得る．これを，厚生労働省は「一次予防」と名付けた．厚生研究班も「健康度評価システム」班が脳疾患の進展要因を分析し，糖尿病，コレステロール値、血圧、煙草の4項目で「健康度」と寿命を定量的（EBM）に検討している．次に，小さな組織障害から臓器障害への進展（重篤化）を防ぐ対応策は「早期発見早期治療」だが，これを「二次予防」と名付けた．

2．これらを「病理組織像」の観点で見る．例えば，糖尿病の場合，血糖が高くても初期には組織障害は顕著には見られない．しかし，ヘモクロビンの糖化（HbA1c）で，組織への酸素と糖の供給能力が減少すると，組織の酸素と栄養不足等が生じ，組織障害（ネクローシス）への発生条件が整う．高血圧も高脂血症でも長期に継続すると，生理的条件下でも血管や他の組織に病変が出現する．

「機能性疾患」（発症・未発病）から「器質性疾患」（組織・臓器障害）へと進展すると，画像診断で損傷部位を特定出来る．しかし，時期を失すると損傷拡大で致命的になって，現時点の医療技術では組織（臓器）修復不可能となる．これを「早期発見、早期治療」で死亡から回避したい．

一方，筆者が関与する「治験審査・評価」の際にも，治験薬での2種類の副作用データー，即ち，薬の合併症と薬による検査値への影響を予測する必要がある．今までは，「合併症」を重要な副作用とし有効性との「長所・短所比較」が中心になっていた．「検査値異常」は二次的に論議される傾向にあった．今後は，治験段階、「機能障害の目」を摘み取りたい．

3．今まで「既存の薬」が検査値を変動させるデーターは，添付文書に記載が少ない為か，一覧表などに纏まってなかった．このシリーズの29報目[1]で，医薬品投与による検体検査値（主に生化学検査）への影響（値の上下変動）を既存書物から一覧表にし，さらに医薬品による生理機能変化を「逆引き検査値異常表」として作ってみた．

例えば，アルコールの影響は，LDL-コレステロール値を上昇させ，高脂血症傾向が引き起こされる．抗生物質や中枢神経系薬でもビタミン類の低下が著名であった．高脂血症薬も，フィブラート系でCK（クレアチンキナーゼ）上昇など合併症（副作用）との関係を示唆していた．

即ち，組織損傷の前兆として機能性変化に注目し，薬の連用は機能的疾患（発症・未発病）ととらえた．長期投与で組織損傷（発病），そして臓器疾患（病気の重篤化）へと重篤化して薬の合併症が成立する，と考察した．これを，**表—1**にその概念を整理した．

4．しかし，一般に副作用（合併症）は，個々人の遺伝的背景や環境因子などに左右されるので，**副作用の予知に「DNAチップ」試験**，そして**治療には「RNA干渉」**など，個人の遺伝情報の充実で，後述の「最新の医療技術の適用」が（新聞報道でも）期待されている．

特に，機能的障害から**組織そして臓器障害**に進展した段階でも，以下で述べる様に，「**細胞・再生医療**」が広く普及する状況にある．もしも，保険収載されると，廉価に器質疾患（例えば，血管性痴呆やアルツハイマーの病巣除去後に細胞補充）も治癒可能になるとの期待がかかっている．

5．以上の様に，多種多様な医療技術を統合して「**統合医療**」とし，「健康で長寿」の時代を期待したい．統合する医療には，上述の医療技術以外にも、機能的疾患に有効とされる**針灸**や中国の経験的医療と見なされる薬物治療「**漢方薬**」もある．「統合」には東西文明に育まれた「西洋医」と「東洋医」の融合の意味もある．次に，現状の薬物治療の問題点と将来の展望を，最近の新聞報道を交えて実証的に述べてみた．

II.「機能的疾患」から「器質的疾患」への進展を防いでいる実態

1.「循環器疾患」を，機能障害段階で抑制する現状の治療傾向

(1) 日本の疾病構造（死亡数と受療率の比較）

死亡原因を**表—2**に示した[2]．1960年の「脳血管疾患死亡数」は21.2%で，がん（悪性新生物）の13.3%や心疾患をはるかに上回っていた．30年後（1990年）には，心疾患が一時的にトップとなったが，5年後にはがんがトップとなり，以降，がんは不動の1位を維持している．

しかし，外来受療率（**表—3**）は[3]，「消化器疾患

医薬品情報
—SELIMICから—

（歯科を含む）」が多い．入院も1位は「精神・行動障害」である．しかし，外来も入院も2位が「循環器障害」で，がんは入院では3位だが外来では「整形外科領域（骨・骨格・結合織）障害」の次で4位である．

（2）医薬品の供給傾向（機能疾患は薬物治療で）

医薬品の生産金額から疾病傾向を調べてみた．**表－4**に医薬品の大分類[4]を，**表－5**に医薬品の中分類[5]を示して比較した．2001年の生産金額のトップは，大分類では「循環器薬」，中分類では「血圧降下薬」が各々19.7%と5.5%を示した．そして，2000年から2001年のわずか1年でも両分類で共に，各々10.8%と16.5%の高い増加率を示している．即ち，その治療的意味は，上述の「外来患者」への投与薬として「機能的疾患」を防ぐ手段になっている．

6.5兆円の医薬産業に於いて，降圧薬や高脂血症薬（機能的疾患薬）を含む大分類で「循環器薬生産量」が約20%を占めていて，心臓や脳の器質（組織）障害への進展を抑制している．実際，近年さらに中分類での急激な増加率（16.5%と18.5%）には注目したい．その他の薬では，衰退傾向だった抗生物質（9.8%）やアレルギー薬（37.2%）の急激な増加率にも注目したい．

2．医薬品や血液製剤（初期の副作用の「機能障害」から「臓器障害（死亡）」へ）（表－6）

（1）「安全なはず」の一般用薬？（副作用報告が為されていなかった？）

本年6月と9月，厚生労働省は，一般薬の副作用報告をまとめた（**表－6－1，5**）．

山之内の「ガスター（ファモチジン）」などに死亡例2件と大正製薬の発毛剤「リアップ（ミノキシジル）」などに10人の死亡例を公表した（**表－6**）．副作用報告が提出されていない等「薬事法違反」の疑いを新聞が報道した．「誰が一般薬の副作用を収集し，報告するか，誰も知らなかった」と，当事者は話している．一般市民は，副作用の収集が無かった事に驚いた．

（2）医療用医薬品の副作用

アストラゼネカの肺がん治療薬「イレッサ（ゲフィチニブ）mw446.9」，インフルエンザワクチン，味の素ファルマの腸管洗浄剤「ニフレックス」，糖尿病薬「ベイスン（ボクリボース），日赤の「血小板製剤」などで，各々副作用による死亡者の報告が新聞で報道された（**表－6－2～4，6～7**）．

（3）副作用回避の方法（表－7）

①医薬品名は，「商品名」と「一般名」の2つの名称がある．「併売」や「特許切れ」で，1つの一般名に2～30程の商品名が付いて市販される．病院や市中薬局では，処方箋の薬品名は伝統的に「商品名」なので，これが「医薬品の取り違い事故」の原因になっている（**表－7－1,3**）．

②「副作用防止の策」として，医師の処方箋の「標準化」，「似た名前の検索システム」作成や「データーベース化」作業，医師の処方への「疑義照会」（医師と薬剤師とが対等か？）そして個々の患者の違いを考慮した（テーラーメイド）医療などが新聞に掲載されている（**表－6－2,5,6,10,11**）．

③薬局と一部薬店（一般販売業）に，薬剤師の配置義務を厚生労働省は再確認した．これに対して，大型店舗の廉売で急成長のドンキホーテは，テレビ電話での薬剤師対応で対抗したが，8月末「薬事法違反の疑い」の指摘を受け,店舗販売を中止した（**表－7－4,7**）．

④朝日新聞の社説（9月23日）は，ドラッグストアの「薬剤師不在」が20%の現状を，昨年の「やせる中国茶」死亡事件を引用して「副作用を充分に知らずに薬を飲む事の危険性を知った」，としている．さらに薬剤師が「もっと身近で頼りにされる存在」になる事を提案している（**表－7－9**）．

⑤金沢大学の高橋助教授は，「抗がん剤は，患者に合った量を－」を提案している．また，元製薬企業人は，副作用情報と患者体験を照合して「患者の体験を活かす道を－」と提案した（**表－7－8**）．

III．医薬品や医療器具などの医療事故報告と訴訟や賠償（医療事故と薬の副作用）（表－8）

1．日米の医療事故で医薬品と医療器具の事故頻度はほぼ同じ

このシリーズの28報では，「日米の医療事故比較」をまとめた[6]．

その際，①医薬品重篤事故（アクシデント）の頻度は，日米共に約20%で，医療用具事故も約13%

であった．②特に，小児の医療事故は，医薬品や医療器具共に致死（死亡又は用廃）率は，80%以上と高率である．最近でも経済的な皺寄せなどが原因で，是正が不十分である．例えば，東大病院で9月に輸液中の空気混入で患者が意識不明になった．

2．厚生労働省など行政機関が報告の徹底と警察への届け出も公表（表ー8ー1,3,4,6,）

厚生労働省は，近年，国立病院・国立療養所，民間を含む全病院，大学病院と国立病院・診療所の順に，医療事故の開示や医療事故の報告義務化を徹底し始めた．警察庁は，昨年全国の警察署が報告を受けた医療事故・事件は183件と発表して，その詳細を公表した．

3．医療事故訴訟や医療事故調査会と医療被害者への賠償金額（表ー8ー2,5,7）

最高裁は，昨年の医療訴訟件数が896件と発表した．また．医療鑑定対象の75%が，病院側の医療過誤と，医療事故調査会が発表した．そして，昭和大学の院内感染事故では，1億6千万の賠償を東京地裁が命令した．また，厚生労働省は，診療報酬の減額する「指針案」で医療事故防止の方針を発表した．

VI．薬物治療の将来と新医療技術の将来

1．「改正薬事法」に生物医薬品が収載された[7]

(1) 改正薬事法の骨子

平成14年7月25日，「薬事法及び採血及び供血斡旋業取締法の一部を改正する法律」が衆議院を通過し，7月31日付で交布された．その骨子は，①「医療機器の安全対策」の抜本的見直し，②「市販後安全対策」の充実と「承認・許可制度」の見直し，③「バイオ・ゲノム時代」に対応した安全確保対策の充実，の3点である．

即ち，今回の改正法は「薬事法」と「血液関連法」の融合を想定して，3ケ年計画で「技術的・社会的」変化に対応する体制を整えるものである．

(2)「バイオ・ゲノム時代」の安全対策

ヒトや動物の細胞・組織に由来する原材料から得られる「生物由来医薬品・医療用具」は，その高い「有効性に期待」する他，今後の科学技術によって「新製品が期待」される．しかし，ヒトや動物由来の汚染や感染リスクが副作用や合併症を引き起こす危険性がある．

(3) 生物由来薬品と特定生物由来薬品の定義と医療機関の臨床治験（医師主導型）

①生物由来薬品とは，遺伝子組み替え製剤，自己由来製品，ワクチンなど衛生上「特に」注意を要するもの．

②特定生物由来薬品とは，ヒト血液製剤，ヒト細胞・組織，動物「生」細胞・組織薬品と医療用具など，市販後調査の制度上「危害又は拡大を防止」の措置を要するもの．（「医薬品の分類」表ー13参照）

③今回の治験制度の改正に，「医療機関が行う医師主導型治験」が追加されたので，上記の臨床研究を医師が主体性を持った「バイオ・ゲノムの臨床応用」が可能になった．

④「細胞・組織医薬品」を用いる「再生医療」の法的基礎が整った．

骨髄移植と臍帯血移植は，既に保険医療に採用され，25～53万円で算定されている[8]．

尚，自家移植は，同種移植より低価格が設定されている事に注目して欲しい．（表ー12，社会保険医療点数を参照[9]）

2．再生医療の現状（表ー9，13）

(1) ES細胞の作成に成功

京大では病院の受精卵を再生医学研究所へ提供（3月）し，ES細胞が作成された（5月）．10月から無償配布する予定（表ー9ー1,4）

(2) 体性幹細胞からの組織・臓器作成（表ー9ー2）

「体性幹細胞」を用いて組織や臓器に成長させて，医療を実施している大学の診療科が，16大学，19部門であることが厚生労働省の専門委員会のアンケートで判明した．

治療内容は，火傷，皮膚の潰瘍治療，皮膚移植，骨髄から骨作成と移植，骨髄細胞で心臓や血管を再生そして今後は神経や肝臓の再生を目指している．

中医協は，6月，詰まった血管を再生する新医療を「高度先進医療」制度の適用対象とした．自費では百数十万円が，保険適用で30～50万円程度に

医薬品情報
—SELIMICから—

なるが，現在は3大学が認可された．

(3) 歯科治療に再生医療（表—9—7,8）

自由診療が一部許可されている「歯科領域」に歯根膜や歯胚の応用が実用化されつつある．

(4) 心臓血管の再生医療（表—9—10,11）

大阪大学と東海大学などで，心筋梗塞患者や血管の源になる細胞を移植して修復する試みが行われている．

(5) 米医師会がクローン胚作成を容認（表—9—9）

医療研究目的ならクローン胚の作成を容認する方針を，全米医師会が明示した．しかし，大統領や下院は，全面禁止を主張している．

(6) ゼラチンから軟骨を作成（表—9—3）

北大では，ゼラチンからヒトの軟骨や腱を作り「人工関節」など応用可能技術を開発．

3. 臓器移植の問題点（表—10）

(1) 臓器提供者の障害・死亡が多発

京大での生体肝移植の提供者（母親）が，移植の影響で死亡した．生体肝移植は，現在まで2,000例が行われたが，提供者の死亡は初めてであった．また，骨髄提供者が，血液に脂肪が混入して重態になった．（表—10—1,3）

(2) 臓器提供者がいない

日本小児学会は，15歳未満の脳死臓器移植を「治療法に容認」した．しかし，従来から小児の臓器提供者は日本では期待できない．大人の臓器移植でも，ここ8ケ月は脳死移植がなかったが，9月になって船橋市での脳死で臓器提供者が得られた．（表—10—2,4,5）

4. その他の新医療方法と歴史的位置付け（表—11）

(1) バイオ・ゲノム時代に新しく出た「RNA干渉」（表—11—A）

2年前にドイツのマックス・プランク研究所トウシェル博士が線虫で発見した「RNA干渉」がヒトでも蛋白合成阻害が可能となり，応用が一気に広がった．日本でも東京医科歯科大学やジェノファンクション社が始めた．アルツハイマー病やエイズ治療への応用が期待される．

(2) PETセンターが検診施設に開設（表—11—C）

2002年4月，がんなどの診断にPETが保険診療で可能となったが，1セット3億円もする画像診断機械なので手が出ない病院が多い．自費診療が原則の検診センターが「人間ドック」用に設置する動きが北海道，東京そして横浜で見えた．がんが発見されても「完治出来る治療法」が無いと，患者の不安は募るばかりとなる．

(3)「重粒子線」治療装置を文部科学省が小型化に乗り出した（表—11—B）

「重粒子線・がん治療装置」は画期的医療機器と注目を受けているが，従来型は320億円する．しかし，FAB-MASと同じ原理の為か，文部科学省は「100億円の小型装置」を2年以内に作る計画を発表した．これで，PETで「がん」と診断された患者へ，治療の目途が付いただろうか？

(4) 最近，慶應義塾大学の川村講師[13]が，難しい「肺がん」に凍結療法を導入して，「患者に苦痛が無い」そして「治療後2日の退院」を実現した．即ち，2.4mmの金属中にアルゴン端子（プローブ）を挿入し，患部をCTモニター上で見ながら凍結ガス（−124℃）とヘリウムガス（融解）を3個導通，この間20分で終了する．実施患者は39人で，今のところ重大な副作用は無い，とのことである．（表—11—D）．

(5) 治療法の規制制度の歴史（表—14）

①神聖ローマ皇帝フリードリッヒII世は，西欧の医療制度の原型（医薬分業）を1240年にシチリア島で制定した．手本は，確かにギリシャ・イオニア時代にあったが，処方箋という契約書を監督する「監督官」を置き，「監督不充分の役人は死刑にする」との責任を持たせた事は，画期的な制度であった．医師と薬剤師が結託して毒殺する事が出来なくなった[10]．漢方医が診断と与薬を行う東洋では，毒殺が多かった．

②副作用研究は，ペニシリンショックやストマイ難聴で始まった．また．催奇形テストは，サリドマイド障害児の出現で始まった．

③バイオ薬品は，今迄インスリン（mw6×10^3），サイトカイン（mw10^4），抗体医薬品（mw1.5×10^5）など，分子量（mw）は合成品の約300倍と増えた．しかし，有機化学的には分子量は均一で，単一の分子種である．

④臓器移植と細胞・再生医療に用いる細胞・組

織は，「特定生物由来薬品」と称されるが，いままでの医薬品とは異なり，細胞自身なので「単一分子種」では無い．さらに，副作用も「細菌やウイルス」の感染が中心で，取扱いが全く異なることに注目したい．

おわりに

以上，医薬品の副作用回避と新医療技術（報道）との関係を，新聞や治療法の歴史に沿ってまとめた．

（1）「改正薬事法」は，バイオ・ゲノム時代の医療技術や「生物由来医薬品」を取り込んで，副作用の質的変化に伴う感染回避策も内容を含み，幅を広げた．特に「細胞医薬品」は，従来の「化学的純度」にかかった医薬品の定義を逸脱した．

例えば，従来骨髄照射後の白血病患者に骨髄移植して「造血幹細胞」を生着させてきた．この骨髄液を処理無しで移植する従来の「骨髄細胞治療」から，骨髄液の間葉系幹細胞を採取後，体外増殖（ex vivo）して細胞補充による治療の「組織・臓器再生」へと進展してきた[11]．

（2）がんの診断・治療でPET診断と重粒子線治療や凍結融解壊死療法の組み合わせ，がんの「早期発見，早期治療」の「二次予防」が本当に可能になるか？見通しは，ここ5年が正念場であろう．

（3）紙面の都合で触れなかったが，漢方治療の治癒機構の解明は，受容体（薬力学）や吸収・排泄（薬物動態）の機序などが急展開している．従来の西洋医学は，感染症の予防（衛生学）で社会医学として貢献した．一方，健康の保持（保健）の実践は，中国4千年の経験則の鍼灸と漢方が，日本でも民間で育ち、武見医師会長時代に保険診療に加えて復活した．

これらを統合する日本の医療は，「統合医療」を形成し「不老長寿」（健康で働ける老年期）に発展可能であろう．何故なら，漢方は，「上薬治未病」や「健康生到老」を齎す，と言う．

（4）今後は，改正薬事法の後に，医療法改正，医師法改正そして薬剤師法改正で医療技術の課題を克服する事になる．採算が合わない医療機関の経営改善を新医療技術で補って，新制度・システムの創意・工夫で人類の生命を救って欲しい．

（5）少々脱線するが，疾病以外の最大の「不慮の死傷」は，戦乱で徴兵の兵士や一般市民の大量の「死傷者」であろう．現代は，救急医療なども担う医療担当者が，集団殺害を看過してよいだろうか？実際，昔に十字軍（1～4回）は，3大宗教の血みどろの「殺戮と収奪」を経験した．しかし，13世紀（1228年），無血と和解の「ヤッファ協定」を結び，イェルサレムのキリスト教とイスラーム教は，15年以上（1244年迄）も共存・共栄した[12]．この「無血解決」は，第5回十字軍のリーダーであるフリードリッヒII世が行った．彼はこの①「2大宗教の和解」以外に，②ナポリ大学創立（1224年）、③毒殺の無い「医療制度（医薬分業）」（1240年シチリアのサレルモで発布の大憲章）を実施した．

この「フリードリッヒII世の志」を再び実現して欲しい．殺戮と略奪の無い社会は，「戦争と疾病の苦悩」から人類を救ってくれると信じたい．

以上

文献

1）柴田徹一. 薬品投与による臨床検査値変動の症例－薬の副作用としての検査値の変動は，直接作用と，生体経由の関節反応がある－. 医学情報誌「あいみっく」 2003；24（3）：34-45.
2）（財）厚生統計協会（編）. 国民衛生の動向－2003年版. 東京：（財）厚生統計協会； 2003. p.47.
3）（財）厚生統計協会（編）. 国民衛生の動向－2003年版. 東京：（財）厚生統計協会； 2003. p.75.
4）じほう（編）. 薬事ハンドブック－2003年版. 東京：（株）じほう；2003. p.193.
5）じほう（編）. 薬事ハンドブック－2003年版. 東京：（株）じほう；2003. p.194.
6）柴田徹一. 医療事故のEBM；日米の薬と医療用具の事故発生率は，統計上差が無い－米国は，薬の合併症を病棟Pharm. D. で減らし，日本は，バーコードなどITで防ぐ－. 医学情報誌「あいみっく」 2003；24（2）：18-31.
7）薬事研究会（編）. 2002年改正　薬事法・血液法の概要. 東京：（株）じほう；2002. p.2-117.
8）社会保険研究所（編）. 社会保険「医科点数表の解釈」平成14年4月版. 東京：社会保険研究所；2002. p.291-292.
9）社会保険研究所（編）；社会保険「医科点数表の解釈」平成14年4月版. 東京：社会保険研究所； 2002. p.513-514.
10）柴田徹一（著）, 南原俊夫（総監修）. 医療・薬学概論. 東京：（株）ミクス； 1997. p.117-120.
11a）柴田徹一. 再生医療の臨床試験：ヒト組織再建から再生へ－自家骨髄間葉系幹細胞で組織再生－. ヒューマンサイエンス 2002； 13（3）：22-26.

医薬品情報
—SELIMICから—

b）柴田徹一. 21世紀の展望②：再生医療の最先端－幹細胞移植の実際と薬事法改姓の先にある医療－. MRTimes 2002； 1（6）： 16-19.

c）清水慶彦, 浅野茂隆, 吉良貞信(編). 特集：再生医療の現状と将来展望. 日本医師会雑誌 2003； 129（3）： 286-373.

12a）自由国民社. 世界の戦争・革命・反乱. 東京：(株)自由国民社； 1998. p.95-96.

b） 芝修身, 芝紘子(訳). イスラーム治下のヨーロッパー衝突と共存の歴史－. 東京：(株)藤原書店；1997.

13）川村雅文, 泉陽太郎, 小林紘一. 肺癌の凍結融解壊死療法. 医学のあゆみ 2003；206（3）：229-230.

表－1　疾病予防と疾病段階

Ⅰ．生活状態	A 健康	B 機能疾患(発症･未発病)	C 組織障害（発病）	D（多）臓器障害（重症）
1．健康と疾病の段階	健康状態	未病状態	軽症の疾病	重症の疾病
2．外見では	健康状態	外見健康	軽い病気	重い病気
3．障害の段階（病理所見）	障害なし	機能的障害	局部組織障害	臓器障害
Ⅱ．診断				
4．検体検査所見（生化学的検査）	－	＋	＋＋	＋＋＋
5．生体検査・病理所見	－	－	＋	＋＋
6．画像診断(MRI, PET)	－	－	＋	＋＋
Ⅲ．治療				
7．外来か入院か	－	外来	有床診療所 慢性病棟	急性期病棟 高度先進病院
8．食事や運動	有効	極めて有効	病態によって対応	他の基礎体力補充法
9．生活習慣改善法（酒, 煙草, 睡眠など）	3食，快眠（飲酒抑制，禁煙）	生体機能改善法（食事，運動両療法）	①薬物療法 ②内視鏡手術	①手術療法，②薬物療法 ③放射線，④強力免疫療法 ⑤臓器移植⑥細胞・再生療法
10．厚労省の疾病予防	－	一時予防＊	二次予防＊	－
11．疾病例	－	①糖尿病，②高血圧 ③高脂血症，④軽症肝炎	①肝炎，②軽症腎炎 ③間質性肺炎	①悪性腫瘍，②肝硬変

＊（財）厚生統計協会編．国民衛生の動向．厚生の指標（臨時増刊） 2003；50（9）：87.

表－2　日本人の死亡原因　　文献2）より

年度	死亡総数（10万人当，死亡率）	悪性新生物（10万人当，死亡率）	心疾患（10万人当，死亡率）	脳血管疾患（10万人当，死亡率）
1．1960（昭和35）年	70万6599人（1087.6人：100%）	9万3773人（100.4人：13.3%）	6万8400人（734人：9.7%）	15万0109人（160人：21.2%）
2．1990（平成 2）年	82万0305人（668.4人：100%）	21万7413人（177.2人；26.5%）	16万5478人（134.8人：20.2%）	12万1944人（99.4人：14.9%）
3．1995（平成 7）年	92万2139人（741.9人：100%）	26万3022人（211.6人；28.5%）	13万9206人（112.0人：15.1%）	13万2529人（127.9人：15.9%）
4．2000（平成12）年	96万1653人（765.6人：100%）	29万5484人（235.2人：30.7%）	14万6741人（116.8人：15.3%）	13万2529人（105.5人：13.8%）
5．2001（平成13）年	97万0331人（770.7人：100%）	30万0658人（238.8人：31.0%）	14万8292人（117.8人：15.3%）	13万1856人（104.7人：13.6%）

医薬品情報
—SELIMICから—

表—3　日本人の受療率（10万人当りの受療率：1999（平成11）年10月）　文献3）より

	外来			入院		
	総数	男	女	総数	男	女
総数	5,396人	4,740人	6,026人	1,170人	1,121人	1,217人
1．精神・行動障害	123人	108人	137人	263人	279人	248人
2．循環器障害	798人	681人	909人	250人	209人	290人
（内訳）高血圧	514人	398人	625人	17人	9人	25人
心疾患	130人	125人	135人	50人	43人	57人
脳血管	116人	115人	118人	172人	142人	199人
3．悪性新生物疾患	144人	133人	154人	134人	148人	120人
4．消化器疾患	1,019人	955人	642人	56人	76人	57人
（内訳）歯科関係	727人	661人	787人	1人	1人	1人
食道・胃・十二指腸	163人	160人	165人	14人	15人	12人
肝臓関係	55人	68人	43人	15人	20人	12人
5．筋・骨格と結合組織	699人	513人	878人	60人	42人	78人

表—4　医薬品（大分類別）生産金額　文献4）より

大分類名	年度	生産金額	（構成割合）	対前年比
薬品分類＼総額	2001年度	6兆5043億1800万円	（100%）	5.2%△
	2000年度	6兆1826億3100万円	（100%）	
1．循環器薬	2001年度	1兆2437億6300万円	（19.7%）	10.8%△
	2000年度	1兆1262億6130万円	（18.2%）	
2．消化器薬	2001年度	5607億9600万円	（8.6%）	5.7%△
	2000年度	5303億8500万円	（8.6%）	
3．その他代謝性医薬品	2001年度	5576億4400万円	（8.6%）	8.5%△
	2000年度	5137億8500万円	（8.3%）	
4．中枢神経系薬	2001年度	5513億9400万円	（8.5%）	4.5%△
	2000年度	5275億7500万円	（8.5%）	
5．抗生物質	2001年度	4104億1300万円	（6.3%）	9.8%△
	2000年度	3739億4900万円	（6.0%）	

表—5　医薬品（中分類別）生産金額　文献5）より

中分類名	年度	生産金額	（構成割合）	対前年比
薬品分類＼総額	2001年度	6兆5043億1800万円	（100%）	5.2%△
	2002年度	6兆1826億3100万円	（100%）	
1．血圧降下薬	2001年度	3592億0200万円	（5.5%）	16.5%△
	2002年度	3084億5700万円	（5.0%）	
2．消化性潰瘍薬	2001年度	3395億4600万円	（5.2%）	7.9%△
	2002年度	3145億5700万円	（5.1%）	
3．抗生物質	2001年度	3300億3300万円	（5.1%）	8.0%△
	2002年度	3055億3400万円	（4.9%）	
4．血管拡張薬	2001年度	3175億9400万円	（4.9%）	10.9%△
	2002年度	2863億3800万円	（4.6%）	
5．その他の代謝性	2001年度	3169億9200万円	（4.9%）	10.6%△
医薬品	2002年度	2865億8600万円	（4.6%）	
6．高脂血症薬用薬	2001年度	2878億6100万円	（4.4%）	18.5%△
（抗ヒや刺激薬以外）	2002年度	2428億6500万円	（3.9%）	
7．その他のアレルギー用薬	2001年度	2291億1300万円	（3.5%）	37.2%△
（抗ヒや刺激薬以外）	2002年度	1669億5900万円	（2.7%）	

医薬品情報
—SELIMICから—

表—6　医薬品副作用の新聞報道

1. 山之内製薬／副作用15例　報告せず／ガスター 10など死亡例も2例　〔日経朝刊　2003／6／25〕

一般薬のファモチジン〔商品名ガスター〕で起きたと見られる**15人分の重要な副作用**を，薬事法の期限内に厚生労働省に報告していなかった．同省では，山之内が販売当初から今年1月まで顧客窓口に寄せられた**3003件を「副作用」**と捕らえていなかった．15例は，嘔吐，吐血，白血球減少など重い副作用で，中程度でも未知の症状であった．**死亡例も2例**含むなど薬事法上での緊急安全報告の対象であった．

2. イレッサ副作用死246人／厚生労働省発表／対策後は大幅減少　〔日経朝刊　2003／5／3〕

肺がん新薬ゲフィチニブ（商品名イレッサ）の副作用死に対し，厚生労働省は5月2日に「ゲフィチニブ安全性問題検討会」を開き4月22日現在での**死亡患者246人**を公表した．検討会の判断を受け「服用の際は，患者を原則4週間の入院」との指導をした後は，死亡数は14人にとどまった．対策開始前は，服用患者20,900人中死亡者**200人で1%の死亡率**で，対策後は**7,400人中14人の死亡で0.2%の死亡率**と低下した．

3. インフルエンザワクチン副作用か／肝機能障害で2人死亡　〔日経朝刊　2003／8／29〕

1998年から今年4月までにインフルエンザワクチン接種者の内，**9人が副作用**とみられる肝機能障害を発症し，**2人が死亡**していた．厚生労働省は，28日に医薬品・医療用具等安全性情報で医療機関に注意を呼びかけた．死亡者は，B型肝炎の70代，他80代の男性．その他，喘息発作の副作用も11例報告があり，これら2種類の副作用を添付文書の重大な副作用項目に記載することを同省から製造4社に指示した．

4. 腸管洗浄剤／副作用6人死亡／厚労省が注意喚起指示　〔日経朝刊　2003／9／11〕

1992年から約10年間に，腸管洗浄剤「ニフレック」を飲んだ患者で，腸に穴が開くなどの副作用例の内，**6人の死亡例**を公表した．同剤は，内視鏡検査などの前に飲んで腸管を洗浄し，味の素ファルマなど4社で販売している．厚生労働省は，これら4社に緊急安全性情報を出し注意の呼びかけを指示した．1992年以降**1772万人が使用**しており，2000年3月に6人の腸に穴が開く副作用が出て，使用上の注意を改定．その後も，1人死亡や5例の内4人の死亡が発生した．腸閉塞の症例では7例中1人の死亡が発生して，**合計6人の死亡例**となった．

5. 市販薬副作用？／10人死亡／過去3年／発毛剤・風邪薬など　〔日経朝刊　2003／9／26〕

薬局などで市販する「一般医薬品」で，医療機関が「副作用」と認めた**死亡事例が**，今年6月までの3年間で**10例**報告されていた．衆議院の質問趣意書に対する26日の政府答弁書で厚生労働省が発表した．その内，発毛剤によるとされる死亡例が3例含まれていたが，同省では必ずしも因果関係は明確でない，としている．医薬品名は，「ミノキシジル」を成分とする発毛剤，風邪薬3例，鼻炎薬2例，解熱鎮痛薬が1例，漢方薬（小柴胡湯）1例であった．発毛剤の死亡原因は，急性心不全や心筋梗塞症の症状で，風邪薬は中毒性皮膚壊死症（TEN）で死亡している．1999年に厚生省は，発毛剤では動悸など胸痛の経験患者に，循環器系の既往症の確認をしてから販売するよう指導した．風邪薬や鼻炎薬にも，脳出血や間質性肺炎の報告があって，今年，添付文書の改定と成分の変更を製薬会社に指示している．

6. 糖尿病薬服用患者／劇症肝炎で4人死亡　〔朝日朝刊　2003／9／26〕

糖尿病薬「ボグリボース」（商品名ベイスン）を使用した患者に1997年以降7人の劇症肝炎が発生し，**4人が死亡**していた事が，25日の厚生労働省の纏めで判明した．この薬は，糖尿病患者が食後に急激な「過血糖」を回避する作用で使用がある．**死亡例は**，30～70代の糖尿病**患者4人**で，黄疸や食欲減退などの症状の後，劇症肝炎に移行した．中に1年以上服用後に副作用を起こした例もあったので「肝機能検査の経過観察」などを要する，としている．

7. 血液製剤に菌，患者死亡／日赤「因果関係不明」／慈恵医大柏病院　〔朝日朝刊　2003／9／3〕

慈恵医大柏病院で2000年3月，**60代の男性**に輸血した「日本赤十字の血小板製剤」に**肺炎球菌が混入**していた．患者は輸血後間もなく死亡．同病院は，血小板製剤に混入した同菌が引き起こした**ショック死**とみている．日赤は，菌の混入は認めているが，死亡との因果関係は不明としている．同患者は，骨髄の病気で1999年から血小板製剤の輸血を外来で受けていた．2000年5月の輸血直後から吐き気や胸痛を訴え，ショック状態になり，**約9時間後に死亡**した．輸血に使用した製剤と日赤の保存している献血者の血液を調査した結果，「大量の肺炎球菌が検出され，遺伝子的にも同一の菌株」と判明した．また，患者の肝臓の組織片からこの菌株の遺伝子が検出され，菌の感染が原因とみられる病変もあった．この症例は，「肺炎球菌に汚染された．血小板製剤が原因のショック死」として今年の6月「臨床血液学会誌」に病院から発表した．

医薬品情報
—SELIMICから—

表—7　副作用回避の新聞報道

1. 似た名前の薬　チェックに効く／ミス防止へ検索システム　〔朝日夕刊　2002／11／20〕
厚生労働省・医療安全対策検討会議（20日午後）で「医薬品の名称や外形を検索できるシステム」を発表した．国内の**医薬品約7,000種類**の名称と**約300種類の注射薬**の外形の写真がこのシステムに入力されている．薬品名を入力して数文字が同じの薬品名が検索できる．2001年10月～2002年8月までに厚労省に176医療施設への**薬剤取り違え事例は，527件**あって，「後発品」で目立つと言う．厚労省は，当面このシステムを製薬会社に利用してもらい，新製品の名前や外形で類似品を避けたい，としている．

2. テーラーメイド医療（きょうのことば）　〔日経朝刊　2003／5／4〕
テーラーメイド医療とは，体内で働く遺伝子や，遺伝子が作る酵素やホルモンなど「多様な蛋白」の個人差を調べ，病気の予備能や治療に生かす方法．例えば，特定の遺伝子が活発に機能する患者では，副作用が起き易い傾向の医薬品投与では，**予め「患者の遺伝子」を（DNAチップなどで）調べて，副作用の危険性を判断し，治療法を決める．**

3. 薬の処方，どう書く？／医師によってバラバラ／厚労省研究班，7病院調査／医療事故の恐れ「標準化を」
〔朝日朝刊　2003／6／1〕
処方箋の書き方が，同じ病院や同じ診療科でも，**医師によって**記入する用量／単位／成分量などの**記載方法の違う**事がを厚労省研究班の調査で分かった．看護婦や処方箋を受ける薬剤師に負担をかけ，誤投与や誤調剤を誘う恐れを指摘し，「標準化が重要な課題」としている．

4. 薬局と一部薬店に／薬剤師の配置義務　〔日経朝刊　2003／7／7〕
薬の販売は，「薬局」と「薬店」に2分される．医師の「処方箋」は，「薬局」だけが受けられて，薬剤師が調剤する．一方，「薬店」は，更に2分され，「一般販売業」と「薬種商販売業」となり，**薬剤師の配置が義務つけられているのは「一般販売業」だけである．**「薬種商販売業」は，都道府県知事が認めた「薬種商」資格者だけが開設できる．処方箋なしで購入出来る「大衆薬」や「一般用医薬品」などは，薬局も薬店でも販売できる．しかし，医療用医薬品と同一成分を市販用に転用した**「指定医薬品」は，薬剤師が「説明」したうえでなければ販売できない．**他に，薬局や薬店が無い地域に許可される「特例販売業」は，小売店や駅の売店で，「自治体が認めた薬」に限って販売できる．

5. 副作用情報／患者の体験生かす道を（私の視点・鈴木伸二：元チバガイギー室長）　〔朝日朝刊　2003／8／2〕
6月末の**一般薬（市販胃腸薬）の副作用報告303件が，副作用として行政への報告がなかった．**その理由は，薬事法の規定では医師，薬剤師だけが副作用報告義務があるが，患者から企業や行政当局への伝達経路は無かった為である．患者からの副作用報告は，医学的正確さに欠けることが多い．また，報告数が激増すると行政能力を超える為である．米国は以前医師の再確認を求めたが，現在は企業経由でFDAに提出している．

6. よく似た薬名　誤投与防げ／製薬業界　データーベース実用化へ／米はバーコードを活用（医療）　〔日経朝刊　2003／8／4〕
医療事故で最も多い「医薬品事故」では，類似の名称で作用が全く異なる「医薬品取り違え事故」で患者死亡事故が起きる．米国では，バーコードで，処方箋と患者情報との照合システムが，誤投与薬の防止に威力を発揮している．**人為ミスを情報技術（IT）で防ぐ**取り組みが始まった．

7. テレビ電話での薬剤師対応中止／ドンキ・ホーテ　〔日経朝刊　2003／8／20〕
ドンキ・ホーテは，**薬剤師がテレビ電話を通じて一般用医薬品（大衆薬）を販売するサービス**を，今月で中止する．厚生労働省から医薬品販売店に薬剤師の常駐を義務付ける「薬事法違反」の恐れがある，との指摘を受けたため．

8. 抗がん剤は，患者にあった量を（科学欄；直言：：金沢大学高橋　豊助教授「腫瘍外科」）　〔朝日朝刊　2003／8／20〕
現時点の抗がん剤投与は，身長と体重によって決められ，個人差は考慮されない．抗がん剤は，代謝酵素で分解されるが，酵素の個人差が5～50倍もの差がある．抗がん剤による**副作用（骨髄抑制，下痢，吐き気など）の少ない量の継続を適量として調節して投与**する方法を考案した．

9. 薬の売り方／薬剤師を生かすには（社説）　〔朝日朝刊　2003／8／23〕
厚生労働省の立ち入り検査（2001年報告）では，薬局で2%程度，**ドラッグストアの薬販売店では約20%で「薬剤師不在」**であった．昨年，中国製の「やせる薬」で死亡者が相次いだ．この薬は，国内では未承認で，医薬品販売の規制の枠外の出来事であった．しかし，副作用を充分に理解せずに薬を飲むことの危険性を思い知らされた．目指すべきは，薬剤師がもっと「身近で頼りにされる存在」になる事だろう．

10. 医師と薬剤師（くらし欄：言いたい：「投書」愛知県，無職，男性）　〔朝日朝刊　2003／9／25〕
皮膚科と泌尿器科に受診中，皮膚科の医師から「皮膚科の薬が，泌尿器科の薬を抑制する副作用がある」と教えられた．皮膚科で薬を変更してもらった，後日，同じ病院の薬剤師に「薬の専門家だから，薬剤師から医師に助言して欲しい」と頼んだ．薬剤師は，「とんでもない，**医師の処方薬にとやかくは絶対言えません**」と驚いた様子で拒否された．同じ病院で，**医師と薬剤師は「対等」ではないのだろうか？**お互い，患者の為，専門家の立場で「話し合い」をして欲しい．

11. テーラーメイド医療／製薬**10**社が研究組織，神戸に拠点，データー収集　〔日経朝刊　2003／9／25〕
武田や藤沢など**製薬企業10社**が各社1,500万円（2年間）の会費を出し，個人の遺伝特性に合わせた治療（**テーラーメイド医療**）の**研究組織**（JPGコンソーシアム）を結成し，神戸で研究を始める（大塚，三和化学，塩野義，住友，千寿，大日本，タカラバイオ，武田，田辺，藤沢）．研究手法や個人情報管理の基準など，テーラーメイド医療研究の枠組み作りを目指す．

医薬品情報
—SELIMICから—

表—8　医療事故の新聞報道

1. 国立病院／医療事故2年147件／昨年末まで厚労省開示／目立つ手術用具忘れ　〔朝日夕刊　2002／3／5〕

全国の国立病院と療養所が約2年間（2000／4月～2002／12月）に厚労省に報告した**医療事故件数は，147件**と，同省から朝日新聞記者に開示があった．同記者が，昨年春「**事故報告書」の開示を求め**,「情報公開審査会」に異議申し立てた後，同審議会が開示を答申して，**今回の開示**となった．事故内容が一括して開示されたが，内容は，ガーゼや手術用具の残遺ミス，薬剤投与ミス，手術部位取り間違え等で，患者の生死は公開されていない．朝日新聞の資料分析では，**少なくとも14人が死亡**としている．今回の147件の内訳は，国立病院85件，療養所58件そして高度専門医療センター4件であった．

2. 院内事故／全病院に指針義務付け／厚労省方針／怠れば診療報酬減　〔朝日朝刊　2002／3／19〕

厚労省は8日，民間病院を含め「**全国の全ての病院」に，ミス防止の「安全対策指針」や「院内事故を把握する制度創設」などを義務ずける方針**を決めた．これら「防止用策定状況を定期的に報告させ，守らない場合は，医療保険からの「医療費支払い」を一部削減する「罰則」制度も導入する．手本となる「指針案」などを作成し，10月にも実施する．

3. 医療事故報告を義務化／厚労省部会最終報告書／国立病院など対象／重大事故に限定　〔日経朝刊　2003／4／16〕

医療事故の義務化の検討部会（厚労省）は15日，**大学病院と国立病院･療養所に「重大事例報告」を義務化**する報告書をまとめた．都道府県に設置する「医療相談窓口」と連携し，再発防止に向け，幅広く情報を集める．報告先の第三者機関を設置して来年度（平成16年度）からスタートする．また報告義務の病院は，国立がんセンターなどの「国立高度医療センター（5施設），国立病院（58施設），国立療養所（108施設），大学病院（本院のみ，80施設），**合計251施設**（4月1日現在）．

4.「医療過誤」届け出急増／警察庁まとめ／昨年7割増の183件／内部告発増加映す／立件例は減少傾向　〔日経朝刊　2003／5／21〕

昨年1年間に全国の警察が受けた**医療事故・事件は，前年より7割以上増加し，合計183件**になったことが警察庁のまとめで分かった．医療ミスに対する社会的批判が強くなり，患者の権利意識も高まり，内部告発の増加などが背景にある．1997年の21件から5年で9倍に急増した．即ち，1997～1999年までの届け出数は，各々21件，31件，41件だったが，2000年に124件に急増し，2001～2002年は，105件～183件へと高頻度が続いた．昨年の183件の届け出人は，**医療機関側117件で1997年から9.8倍と増加し，患者側41件（5.9倍）**．内部告発や**投書・報道25件（12.5倍）**であった．

5. 医療訴訟，昨年1割増　〔日経朝刊　2003／5／30〕

全国の地裁や簡裁で昨年1年間に起きた**医療機関の訴訟は，前年比10％増の896件**と最高裁がまとめた．1993年は，442件でここ10年で2倍以上に増加した．平均審議期間は，1993年で42.6ケ月から，昨年は30.4ケ月と1年以上短縮され，最短は，一昨年の32.8ケ月より2ケ月上短縮した．

6. 医療鑑定対象の75％が，医療事故／過去8年，調査会が公表　〔日経朝刊　2003／6／9〕

全国の医療過誤訴訟の鑑定をする「医療事故調査会（大阪府・八尾市）」が，8日大阪でシンポジウムを開催．過去8年間に実施した**「医学的鑑定」618件の内，74％は病院側の医療過誤**であった．インフォームドコンセント（IC）の不備などが原因のケースが急増していた．事例報告で，手術の危険性より受けないことによる被害を，医師が強調し，患者を誘導する事例の問題点を指摘した．調査会の代表者・森功院長（八尾総合病院）は,「ICを変えるための法制化を急ぐべきだ」と強調．医療被害者救済の豊田尚美副代表は,「結果が悪いときには，病院は説明しない．事故後の説明責任こそ重要」と訴えた．

7. 東大病院／輸血ミス，意識不明　〔朝日朝刊　2003／9／3〕

東京大学病院は2日に，**20歳代の女性**患者が，肝臓手術を受けて輸血中，誤って血管に空気を注入する医療ミスをし，**心停止状態**になった，と発表した．女性は，自発呼吸は戻ったが，**意識は無く**，集中治療室で治療中．病院は，家族に謝罪し，警視庁本富士署に届けた．

8. 院内感染で重度障害／昭和大に賠償命令／東京地裁1億円　〔日経・朝日朝刊　2003／10／8〕

MRSAに院内感染し，重い障害になったと，患者（32歳女性）と家族が，昭和大に損害賠償請求の訴訟した件で，東京地裁は病院の過失を認め，**慰謝料など1億6千万円（1日1万5千円で一生涯の介護費用を含む）**の支払いを命じた．女性患者は，1996年同病院で帝王切開を受けた後，MRSA感染による敗血症を起こした．手術後6日目に心停止状態になり，蘇生したが脳損傷で重度の障害が残った．

医薬品情報
—SELIMICから—

表—9　再生医療の新聞報道

1. ES細胞材料に／受精卵を提供へ／国産化へ京大病院　〔日経朝刊　2002／3／6〕

京大医学部の倫理委員会は，5日，胚性幹細胞（ES細胞）の材料として，京大病院から京大再生医学研究所に人間の受精卵を提供する事を承認した．ES細胞は，様々な人体組織を作り出すことが出来る．受精卵の提供を表明した医療機関は初めて．同研究所は，ES細胞を来年初めにも作る計画で，再生医療の切り札とされる**ES細胞の国産化に向けた研究体制**が整う．付属病院は，不妊治療などの目的で得た受精卵のうち，治療に使用しなかったものを，患者の同意を得た上で，再生医療研究所に提供する．

2. 幹細胞使い潰瘍など治療／16大学病院で実施／厚生省調べ　〔日経朝刊　2002／3／19〕

人間の体内から取れ，様々な臓器や組織に成長する「体細胞性幹細胞」を使った**治療を実施している診療科などが，全国16大学の19部門**であることが，厚生労働省の専門委員会（中畑委員長）の調査で18日わかった．**計画中のところも94部門**あり，幹細胞による治療が，予想以上に進んでいる実態が明らかになった．調査は，2月下旬に大学病院の1,112部門に実施し，284の回答を得た．体細胞は，骨髄など患者の体内から採取できる幹細胞で，この臨床応用が進んでいる．治療内容は，火傷や潰瘍患者への皮膚移植．骨髄細胞から皮膚を培養しての移植．骨髄から骨を作って移植，骨髄細胞を心臓などに埋め込んで血管の再生を狙った治療などである．今後は，神経や肝臓の再生を目指している．治療のルールを早く作る必要がある．

3. ゼラチンから軟骨／北大，人口間節に応用へ（科学欄）　〔日経朝刊　2003／5／26〕

北大の長田義仁教授とグン・チェンピン助教授らは，ゼラチンから人体の軟骨や腱などの材料を作る技術を開発した．柔軟性と衝撃吸収能を持つ「**人口関節**」などができる．網目構造を人工的に作り強度を増した．今後，動物での安全性試験後に2～3年で実用化を目指す．

4. ES細胞国内初作成／再生医療に光明／京大研　〔朝日朝刊トップ　2003／5／28〕

10月から無償配布するヒトの胚性幹細胞（ES細胞）は，パーキンソン病などの神経難病など病気の治療につながると，期待されている．この**ES細胞作りに日本で初めて成功**したと，京大再生医科学研究所の中辻憲夫所長が27日発表した．ES細胞から神経や皮膚などあらゆる組織の細胞に育つ能力を秘め，「再生医療の切り札」とされる．**10月から研究者に無償で配布**され，研究が広がりそうである．

5. 医療特許，拡大の動き／再生医療研究が突破口／細胞培養，事業に追い風／医療行為に影響懸念　〔朝日朝刊　2003／5／28〕

「医薬品」や「医療機器」などに限定していた**医療分野の特許**に，新しい動きが起きている．経済産業省の「産業構造審議会」で，皮膚や角膜を再生するに必要な，**再生医療の基礎技術を「特許の対象」**とする事がうちだされた．特許庁も，この技術を「特許」として認める方針だ．政府の「知的財産戦略本部」も条件付で「再生医療を含めた全ての医療行為」に特許を認める方針だ．これが「生命科学（バイオテクノロジー）産業の起爆剤に」との期待も生まれている．

6. 骨髄の幹細胞使う新療法／再生医療，保険適用へ／中医協協審議　〔朝日　2003／6／4〕

骨髄中の幹細胞で，詰まった**血管を再生する新しい治療法が「高度先進医療」制度の適用対象**になり，**医療保険から医療費の一部が給付**される．4日の「中央社会保険医療協議会」（中医協）の審議を経て厚生労働省が承認する見透しだ．幹細胞を使った「再生医療」への保険適用は，初めてで「一般的医療」に一歩近づいた事になる．この治療法は，**百数十万円の治療費が掛かるが，保険適用では，30～50万円程度**になる．関西医大，久留米大，自治医大の3付属病院は，昨年7月に適用を申請していた．

7.「歯の再生」研究，4大学参加／日立メディコ　〔日経朝刊　2003／6／5〕

「幹細胞」の中から，「**歯胚**」**になる細胞**を突き止め，この細胞を培養して「**歯科医」に供給**すると，乳歯，永久歯に次ぐ「第3の歯」を生やすのが目的．日立メディコは，4日，名古屋大，新潟大，大阪大，徳島大，神奈川歯科大などと，この共同研究を始めると発表した．

8. 歯周病で傷めた「歯根膜」を再生／女子医大，医科歯科大／ラット使い成功（科学欄）　〔日経朝刊　2003／6／16〕

東京女子医大と東京医科歯科大の共同研究で，**歯周病で破壊された膜組織を再生**する事に，ラットの動物実験で成功した．歯根膜は，歯根膜組織を，培養皿に表面20ナノメートルの薄膜に乗せ培養し，温度を下げるとシート状に剥がせる事で，傷めることが無い．ラット歯周病の周囲にこのシートを移植して，**4週間で歯根膜が再生**した．

9. ヒトのクローン胚作り／全米医師会が容認／医療研究目的　〔日経朝刊　2003／6／18〕

全米医師会は，17日，「**医療研究の為のクローン胚作り」を容認**する方針を初めて明確に示した．ブッシュ大統領は，ヒト細胞のクローン技術禁止を主張していたが，日欧は容認の方向であった．米国下院は，今年2月「全面禁止の法案」を可決した．

10.「心臓再生医療」倫理委員会に申請／阪大チーム　〔日経朝刊　2003／9／3〕

大阪大学付属病院の松田教授らのチームは，**心筋梗塞で傷んだ心臓を修復する再生医療**の「臨床試験計画」を同大学内の「医学倫理委員会」に刺製した．患者から取り出す筋肉と骨髄の細胞を患部に移植して筋肉の機能回復を目指す．臨床試験は，人工心臓が必要な「重症な心筋梗塞患者」が対象．患者の太ももの筋肉を数グラム取り出して培養した細胞と骨髄細胞を同時に患部に移植する．筋肉細胞から筋肉，骨髄から血管が夫々作られ，心筋梗塞で傷んだ部分を修復する．

11. 心臓の血管を再生／心筋梗塞治療心手法／東海大など／年内メド臨床試験　〔日経朝刊　2003／9／9〕

東海大学と先端医療進行財団・先端医療センター（神戸市）などのグループは，**血管の源になる細胞を心臓に移植して血流を改善し，心筋梗塞などを治療**する新手法を開発した．ブタで実験に成功．年内をメドに患者を対象とした臨床試験を始める．東海大学の浅原孝之教授らが開発，都内で開催中の日本心臓病学会で9日発表する．先ず，患者に特殊な蛋白質を注射，血液中で血管のもとになる「血管内皮前駆細胞」を増やして取り出す．これをカテーテルで心臓の患部に移植する．これまで，**約30匹のブタ**で実験．血流が滞る範囲を大幅に減らせる．

医薬品情報
—SELIMICから—

表—10　臓器移植の問題点

1. 生体肝提供の母親死亡／京大病院2,000例で初／術後，機能回復せず　〔朝日朝刊トップ　2003／5／5〕

京大病院で生体肝移植の提供者となった後，肝機能が悪化していた40代の女性が，4日午後4時50分，**多臓器不全で死亡**した．1989年以来，**日本で2000例以上の生体肝移植**で，移植の影響による提供者の死亡は初めて．原因は，元々肝臓病だった提供者から肝臓を多めに切り取った為と見られ，提供できる肝臓の量の指針など，安全策の確立が迫られる．

2. 子供からの脳死移植容認／小児科学会／調査機関設置，条件に　〔日経朝刊　2003／6／24〕

日本小児科学会は，23日，**15歳未満の子供からの脳死臓器移植を「治療法**の1つとして容認する」との提言を発表した．親以外で「本人の意思決定」で出来る体制作りと，虐待死させた親の承認によって臓器提供されないように「調査機関」の設置などを条件とした．これで，法改正議論に影響が出るであろう．

3. 骨髄提供者が呼吸困難に／財団発表／脂肪が血液に流入？　〔日経朝刊　2003／8／20〕

財団法人「骨髄移植推進財団」は，19日，骨髄を採取（930ml）した後，提供者（30代の男性，非血縁者）**の呼吸機能が一時低下**した，と発表した．原因は，採取用の針を提供者に刺した際，骨髄などに含まれる脂肪が血液中に流入した疑いがある，という．酸素吸入などの治療で提供者は翌日に症状は改善したが，**現在も入院**して経過を観察している．

4. 滞る脳死移植／「待てない」減らぬ海外組／今年ゼロ，法改正議論は空転　〔日経朝刊　2003／9／7〕

脳死臓器移植が滞っている．昨年後半は，移植が相次いだが，今年は，**8ケ月以上過ぎてもゼロ**．法施行から間もなく6年になるが，3年をメドに着手するはずだった法改正論議も空転している．意思表示カードの記載不備で提供者の善意が無駄になるケースも多い．「とても待ちきれない」と海外に救いを求める患者が後を絶たない．海外で行う場合は，渡航費用，移植手術費用，滞在中の治療費などで1億円以上が必要である．

5. 膵臓細胞，脳死移植へ／国内発／凍結保存，糖尿病向け／8ケ月ぶり脳死移植・船橋　〔日経朝刊　2003／9／12〕

船橋市立医療センターに入院していた60才代の男性が，法的脳死と判断され，12日に臓器移植法に**基づく脳死移植が，約8ケ月ぶりに実施**された．膵臓から血糖値を下げるインスリンを分泌する「膵島細胞」を取り出し冷凍保存する．重傷の糖尿病患者に対して効果のある膵島細胞移植が国内で初めて実施される見通しとなった．

医薬品情報
—SELIMICから—

表—11　その他，新医療法の問題点

A.「RNA干渉」治療法

1.「RNA干渉」先駆者と研究／バイオベンチャー企業「ジェノファンクション」　〔日経朝刊　2003／5／30〕

ジェノファンクション社（茨城県つくば市）は,「RNA（リボ核酸）干渉」の先駆者**トーマス·トウシェル**準教授（ロックフェラー大学）らと共同研究を始める．同社は，NIHとも共同研究を進めている．RNA干渉は，狙った「遺伝子」の働きを強力に抑制する技術である．未知の遺伝子の機能解析から，がんやウイルス（エイズやウイルス性肝炎など）の関連遺伝子の働きを抑制する治療薬としても期待されている．同社は，久光製薬の遺伝子研究部門が，**2年前**に分離・発足した．

2. 遺伝子抑制で難病の治療薬／「RNA干渉」応用／アルツハイマー（東京医・歯大）／エイズ薬開発着手

〔日経朝刊　2003／8／4〕

アルツハイマー病やエイズ，がんなどの難病を治療する新薬の開発に「RNA（リボ核酸）干渉」という新しい遺伝子技術を応用する動きが広まった．特定の遺伝子を狙い撃ちして病気の原因となる蛋白質が出来るのを妨げる技術で,従来の新薬開発手法より遥かに効率が良い．実用化に向けて，国内外の研究機関や企業が激しい戦陣争いを繰り広げている．原理は，2本鎖の人工RNAを細胞にいれると，同じ遺伝子配列のRNA（蛋白質を作る金型）を分解する現象を応用している．**2001年ドイツのマックス・プランク研究所**の**トーマス・トウシェル**博士（現，ロックフェラー大学準教授）が報告し，線虫などに限って使用されていた．

B.「重粒子線」治療法

1. 胚・前立腺がん　切らずに治療／装置普及へ小型化／文科省　〔日経朝刊　2003／9／6〕

手術しないで治療する「画期的医療機器」として注目を集めている「重粒子線·がん治療装置」を普及させようと，**文部科学省は**6日までに，同装置の小型化に乗り出すことを決めた．装置が巨大で，建設費が嵩み現在国内では，放射線医学総合研究所（千葉市）と兵庫県立粒子線治療センター（兵庫県新宮町）の2台だけ．炭素イオンを高速で照射し，がん組織に集中させる．正常組織を傷つけることは無い．1日1回1～2分照射で早期の肺がんや肝臓がんを1～2回，前立腺がんは，20回ほど照射する．通院で治療可能なので日常生活に支障は無い．建設費は，従来型では**320億円と縦60メートル，横120メートルの建物**が必要だが，2年間でこれを建設費**100億円**で規模を1／3にする．また，照射の自動化や制度の向上など「高性能化」を図る．

C. PET（陽電子放射断層撮影装置）中心の「がん検診センター」が全国に開設の動き

1. 低価格がん検診ツアー／三菱商事子会社／来月から帯広の病院と　〔日経朝刊　2003／9／28〕

三菱商事の子会社「ライフパートナーズ」は，**帯広**の北斗病院などと共同で，低価格の検診ツアーを10月から始める．PET検診で企業や健康保険組合などに提案する．JALトラベルと企画して，ホテルに宿泊し，北斗病院の**PETやMRI，血液検査**を組み合わせた総合サービス．料金は，**1泊2日で12万円～15万円まで**の割安．

2. 最新機器でがん検診／国立がんセンター　受診公募／年間5千人，まず2千人　〔朝日朝刊　2003／10／1〕

国立がんセンター（東京中央区）は,「がん予防・検診研究センター」を1日に開設し，来年2月からがん検診の受診者を公募する．検診後，5年間の追跡調査データーで効果的な検診方法の確立や生活習慣との関係究明を行う．費用は，自己負担で，男性9万5千円，女性13万円で，**PET検診は8万5千円で追加**できる．

3. 国内最大がん検診センター／医療・企業が共同設立／来夏横浜に／年7万人受診可能　〔日経朝刊トップ　2003／10／8〕

島津など**19社と横浜市大病院など4医療機関が共同**で高度検診センターを横浜に開設する．**PET12台**など国内最大の規模．

D. 組織の凍結融解療法　〔医学のあゆみ　2003／7〕

1. 肺がんの「凍結融解壊死療法」[13]

肺がんと腎がんの治療に用いている「凍結融解壊死療法（凍結治療）」は，肺がんでは呼吸臓器の特殊性のため，非開胸下では国内外共に適用例が無かった．川村らは，Joule-Thompson効果で，圧縮アルゴンの体積膨張での低温（－140度）を肺がん組織の凍結に，続いて圧縮ヘリウムガスの温度上昇で融解に，各々用いたcryocare systemを用いた．16症例の肺がん患者での治療結果は，2例の肺水腫様のCT陰影出現以外は重篤な合併症の発生は無かった．本術式は，局所麻酔下で行い，凍結治療に伴う疼痛の訴えは無い．なお，肺組織の壊死の吸収は，3～6ヶ月で徐々に進み，腫瘍局所での再増殖は今のところ無い．

医薬品情報
—SELIMICから—

表—12　社会保険医療点数

(1) 画像診断

ポジトロン断層撮影（PET）（E101-2）　＊（p.291-292）

1. ^{15}O（酸素15）標識ガスを用いた場合，一連の検査.（7.5万円／検査）
2. ^{18}FDG（フッ素18化グルコーズ）を用いた場合，一連の検査.（7万円／検査）

注　①PET施設基準適合施設で，地方社会保険事務所に医療機関の届け出で全額.
②それ以外の保険医療機関では，8割.
③PETは，撮影部位，枚数，疾患に関係なく（7万円または，7.5万円）.
④PETは，限られた条件のもとに，次の3疾患に適応する.
即ち，てんかん，虚血性心疾患，悪性腫瘍（脳，頭頸部，乳，膵，転移性肝，大腸，悪性リンパ，悪性黒色腫，原発不明瞭など）

(2) 手術

A. 骨髄移植（K922）　＊（p.513-514）

1. 同種移植　（36.6万円）
2. 自家末梢血幹細胞移植　（30.0万円）
3. 同種末梢血幹細胞移植　（53.0万円
4. 自家造血細胞移植　（25.0万円）

注　①同種移植で提供者の骨髄採取費用は，加算される.
②骨髄移植への薬剤の併用は，加算できる.

B. 臍帯血移植（K922-2）

移植費用（26.9万円）

注　①移植に用いた薬剤は，所定点数で加算する.
②6歳未満の乳幼児の場合は，26点を加算する.

＊文献8），9）より

表—13　現状の治療法の分類

1. 医薬品･医療用具	①医薬品は，内科治療をはじめ臨床各診療科で用いる. ②医療用具は，メスからPETまでの診断と治療の器具と装置.	規制：薬事法と新GCP 審査：中央医薬品・食品 審議会
2. 臓器移植	①心臓停止後に移植　（腎，角膜，膵　その他.） ②脳死判定後移植　（心，肺，肝，腎，小腸，その他）	規制：臓器移植法 審査：国と病院の倫理委員会
3. 細胞移植	A：造血幹細胞移植　①自家骨髄移植（auto-BMT）， ②同種骨髄移植（allo-BMT）， ④同種末梢血幹細胞移植（allo-PBSCT） ⑤臍帯血幹細胞移植（CBSCT） B：樹状細胞注入　①事故樹状細胞注入（auto-dendritic cells） ②同種樹状細胞注入（allo-dendritic cells） C：ヒト肝細胞移入　①MHC一致ドナー ES細胞株 ②相同遺伝子置換ES細胞株 ③MHC遺伝子導入ES細胞株 ④除核受精卵への患者体細胞移植ES細胞移植 ⑤胎児組織細胞由来MHC型一致細胞株	規制：血液法 審査：病院の倫理委員会

表－14　治療手段の許認可条件の変遷

	A 安定性	B 有効性		C 安全性（動物）		D 安全性（ヒト）		
時代区分	安定供給，品質保証 （担当者）	前臨床試験 （in vitro）　（in vivo）	臨床試験 （医師裁量権／GCP）	毒性 （急性）（慢性）	催奇形成	検査値異常／臓器障害／感染		
1．ギリシャ・イオニア時代 （BC800－BC450年）	民間，　民間 （不安定）（ギルド）	－　－	－	－	－	－		
2．フリードリッヒII世 （AC 1240年）	国王，　国王 （安定）（監督官）	－　－	－	－	－	－		
3．国民国家	各国政府，「薬局方」 （品質保証／安定供給）	－　－	－	－	－	－		
4．化学療法（1891～） （サルバルサン・サルファ剤）	有機合成	微生物試験　－ （阻止円）	医師の裁量権	－	－	－		
5．抗生物質 （ペニシリン・ストレプトマイシン） （1940～1944）	発酵生産	微生物試験　－ （阻止円）	医師の裁量権	ペニシリンショック ストマイ難聴	－	－		
6．有機化合物 （分子量500以下） （1990年日本旧GCP）	有機合成・ 抽出単離	細胞試験　ネズミ／犬	旧・新GCP準拠	○	○	（サリドマイドイ奇形児）○	○	○	－
7．血液製剤	血液成分・ 分離・加工	－　－	－　－	○	○	○	○	○	－
8．バイオ薬品 （インスリン・成長ホルモン）	遺伝子組み替え （発酵法）	細胞試験　ネズミ／犬	旧・新GCP準拠	○	○	○	○	○	－
9．臓器移植	ドナー （脳死・心臓死）	－　ネズミ／犬	臓器移植法準拠	HLA適合	－	○	○	○
10．細胞移植・ 再生医療	細胞増殖 （細胞増幅）	－　ネズミ／犬	血液法 （＋ES移植法）	HLA適合	－	○	○	○

○：承認申請に必要な試験．
－：承認申請に必ずしも必要な試験では無い．