

「エビデンス」と「物語」の出会い
——医療福祉の新しい潮流と発展——
NBMとEBMの歴史をたどる
—臨床医の体験から

国際医療福祉大学大学院公開講座
ディペックス・ジャパン 健康と病いの語り

別府 宏圀

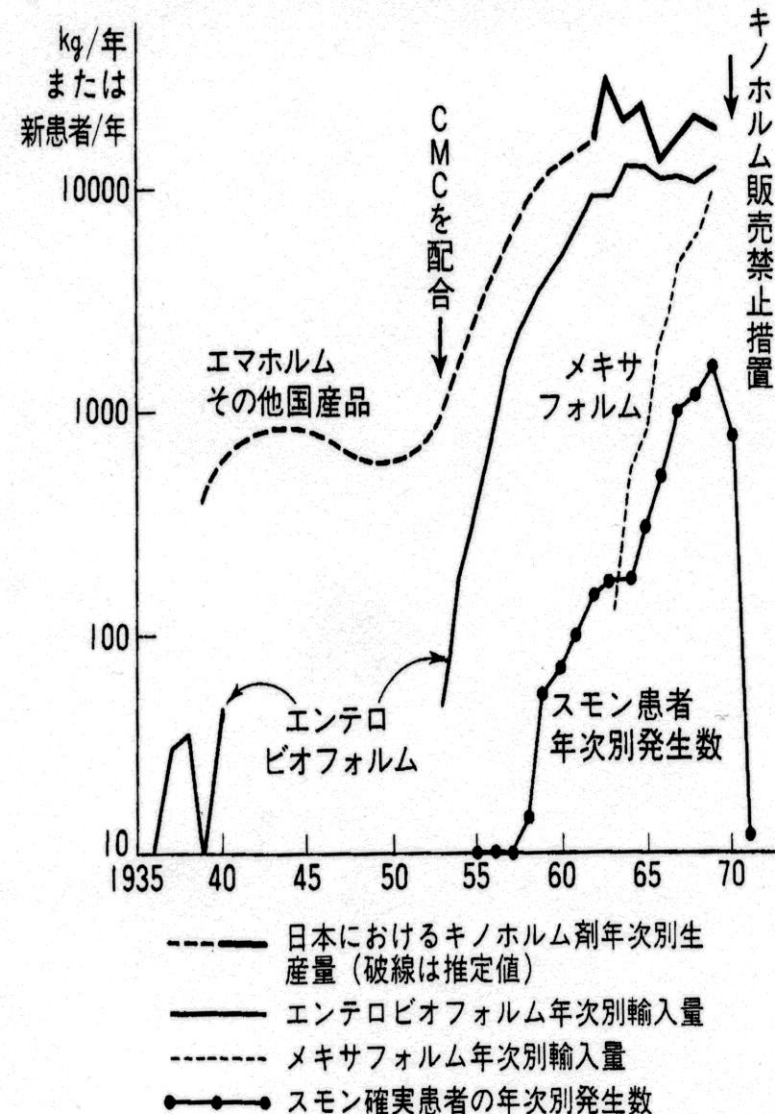
2011-5-12

スモン(SMON)

1955年(昭和30年)頃から、日本各地に下痢などの腹部症状に続き、下肢のしびれ・運動麻痺、視力障害などの症状を呈する奇病が多発。その原因が止痢剤・整腸剤として使用されていたキノホルムによる薬害と分かるまでに10年以上を要した。

スモン年次別発生数と キノホルム製剤の生産・輸入量

- キノホルム製剤は、はじめ皮膚外用消毒剤として使われていたが、アメーバ赤痢に効くことから、抗アメーバ剤として使用するようになる
- さらには細菌性下痢や一般的止痢剤、整腸剤としても使われ、次第に適応範囲と用量が拡大して行った。
- 戦時下には、安価な消化器薬として軍で使用
- 戦後は、抗生剤に代わる安全な止痢として(腸管から吸収されないから、安全という説明)使用量が増大
- 薬の生産量／患者発生数の増加



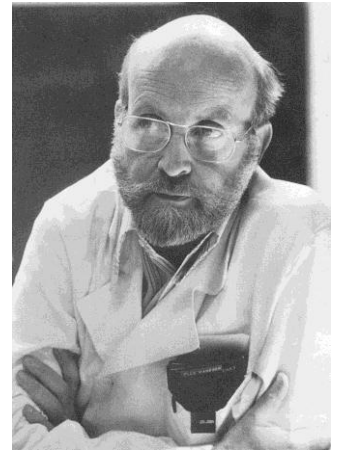
SMONという病名の由来

- 発症が亜急性 (Subacute) であり, 病変の部位が脊髄 (Myelo), 視神経 (Optico), 末梢神経 (Neuropathy) であることから, これらの単語の頭文字をとってSMONと名付けられた.

時代背景

- まだ薬の安全性/有効性を検証するシステムが整備されていなかった.
- 戦後の混乱を引きずったまま, 医薬品の承認・審査・監視体制など保健医療行政の仕組みも, 十分整っていなかった.
- 抗生剤の乱用の問題点が注目され始めた頃
- 医学教育, 卒後教育のシステムも整っておらず, 医師・患者関係はもっぱら‘お任せ’型
- 経済成長期にあり, 宣伝・販売促進活動が盛ん
- 企業の社会的責任についても, 認識が浅かった.

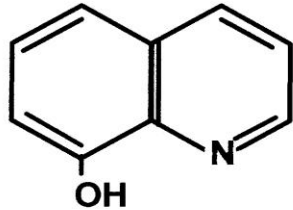
オツレ・ハンソン(スウェーデン)



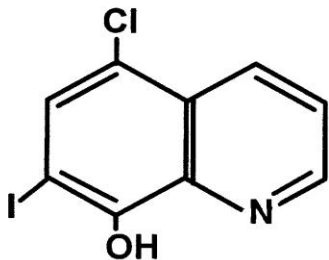
- 日本では、キノホルムがスモンの原因であることに気付くのに、十年以上の歳月を要し、1万人以上の被害者を出したが、スウェーデンの医師は、たった1人の患者をみただけで、キノホルムの毒性に気付いた。
- ・その違いは、何によるものだろうか？

キノホルムとその類縁化合物(クロロキン)

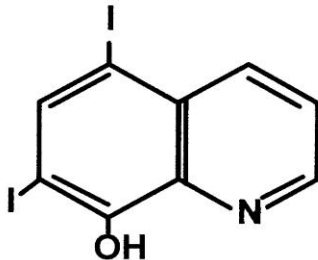
8 Hydroxy- quinoline



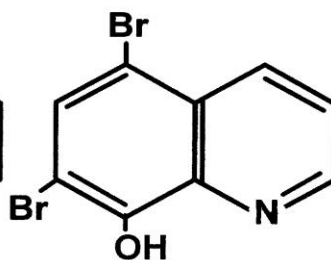
Quinoforme



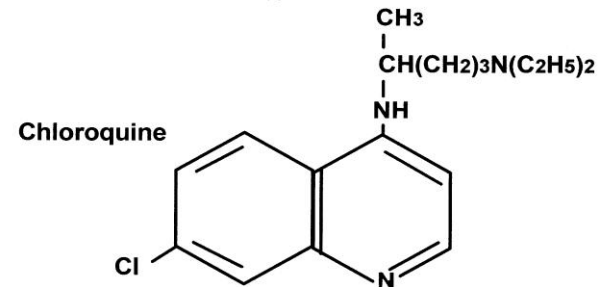
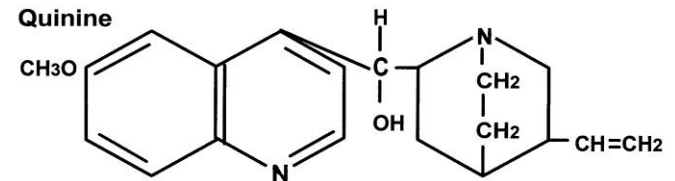
Diodoquin



Broxyqunoline



抗マラリア薬クロロキン:長期投与によって副作用を生じ、視野のごく中心部しか見えないクロロキン網膜症が発生する



薬害スモン訴訟

- 1971年の東京地裁をはじめ全国33地裁で、原告数7500人をこえる集団訴訟が始まった。
- 国と製薬会社の責任を問う裁判は、解決迄に十年以上を要したが、原告（患者）は勝訴を得た。
- 薬事二法（「医薬品副作用被害救済基金法」、「薬事法の一部を改正する法律」）が成立した。
- しかし、これらの法律には問題も多く、その後も「薬害エイズ」、「薬害ヤコブ」、「薬害ソリブジン」、「薬害肝炎」、「薬害イレッサ」など、さまざまな形でくりかえされる被害が、問題解決の難しさを示している。

- 励めども癒えざる麻痺と思う夜半
檻褻のごとき心に眠る
- 樹液の香、若葉の匂ひ君は詠む
盲ひ臥す歌季節に聴く
- 四肢を延べ冬至のゆずの香に和む
父母ありし日のいよいよ遠く

武田に11日間座り込みをしたとき。暑いときでね、裏口に自動販売機があった。缶が出てくるときの、ガッタン、ゴロゴロという独特の響き、あれで座り込みを思い出します。一階ロビーを占拠したけど電気を止められてしまっって。

閉ざされし 鉄扉打ち叩き 打ち叩き

被害者我ら 底なき怒り

私は、あの運動、やっぱり 無駄だったとは思わない。

立野淳子さん：被害者の人たちの話に必ずといってよいほど登場する人物——“あんなにものの見えた人はいなかった”

「被害者即弁護士であること。弁護士なんかいなくてもやる。ギリギリ、真剣勝負。患者自身が法ののりこえ、裁判をのりこえる」

「裁判のあとに加害者による被害者切り捨てのまクロみがあることは火をみるより明らかである。先手を打って患者認定制度への対策を考えるべき」



大正2年生まれ。婦人雑誌記者として活躍。結婚後、大阪市大経済研究所図書館司書。昭和37年発病。スモン第二原告団の中心的役割をはたした。

古賀照男さん：大正15年、東京生まれ。小学校1年のときに大やけどを負い、長い間欠席、そのまま学校へ行かなくなった。40才をすぎて立ち食いソバ屋で働き、うまく行きそうだった。そんなときに、キノホルムを投与されスモンになった。他の患者が和解に応じたあとも、控訴を続け、一人闘い抜いた。●

- 製薬メーカーはスモン訴訟に敗訴した後も、発展途上国でキノホルムを売り続けた。
- ハンソン医師は、日本での裁判後、正しい医薬品情報の啓発活動と反薬害運動を10年間続けた。
- 1984年、体調不良に気づく。悪性リンパ腫は全身に転移し、1年後に他界。

1986年、ハンソンの遺志をついで、日本最初の 独立医薬品情報誌が誕生した

提携誌
Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (西独) / Arznei-Mittelbrief (西独) / Arzneiverordnung
Prescriber (英) / Drug Bulletin (印) / Drug & Therapeutics Bulletin (英) / Pharma-Kritik (獨) / Drug Bulletins Review
編集顧問
海老原昭夫
佐久間 昭
砂原茂一

ビタミンK製剤・可溶化剤HCO-60と
アナフィラキシー型ショック

このアナフィラキシー

昭和61年7月4日第三種郵便物認可 正しい治療と薬の情報 1月号

THE INFORMED PRESCRIBER
Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

正しい治療と薬の情報

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (西独) / Arznei-Mittelbrief
Prescriber (英) / Drug Bulletin (印) / Drug & Therapeutics Bulletin (英) / Pharma-Kritik

編集顧問

海老原昭夫

佐久間 昭

医薬品に含まれる添加剤
——医薬品の効能、安全性、品質——

⊕ 医薬品の中には添加剤 (additive)、賦形剤 (excipient)、
非活性成分 (inactive ingredient)、補助成分 (Hilfsstoffe) 等
様々な呼び名で呼ばれている物質がある。

事情

• H
• Qu
• Der

医

まると理解

編集顧問
海老原昭夫
医薬品添加剤と
その副作用 (II)
⊕ 1月号では Arzneimittelbrief の記事を紹介し
ける添加剤の意味、表示の必要性について述
剤によって起こった副作用

昭和61年7月4日第三種郵便物認可 正しい治療と薬の情報 6月号 1987(昭和62)年

THE INFORMED PRESCRIBER
Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

正しい治療と薬の情報

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (西独) / Arznei-Mittelbrief
Prescriber (英) / Drug Bulletin (印) / Drug & Therapeutics Bulletin (英) / Pharma-Kritik

編集顧問

海老原昭夫

佐久間 昭

医薬品添加剤の全面公開に向けて
添付文書記載の実態調査から

ビタミンK注射剤等に含まれる可溶化剤・HCO-60に
型ショックの問題を、本誌1986年2月号
「医薬品添加剤の全面公開に向けて」

悪化

やや悪化

不変

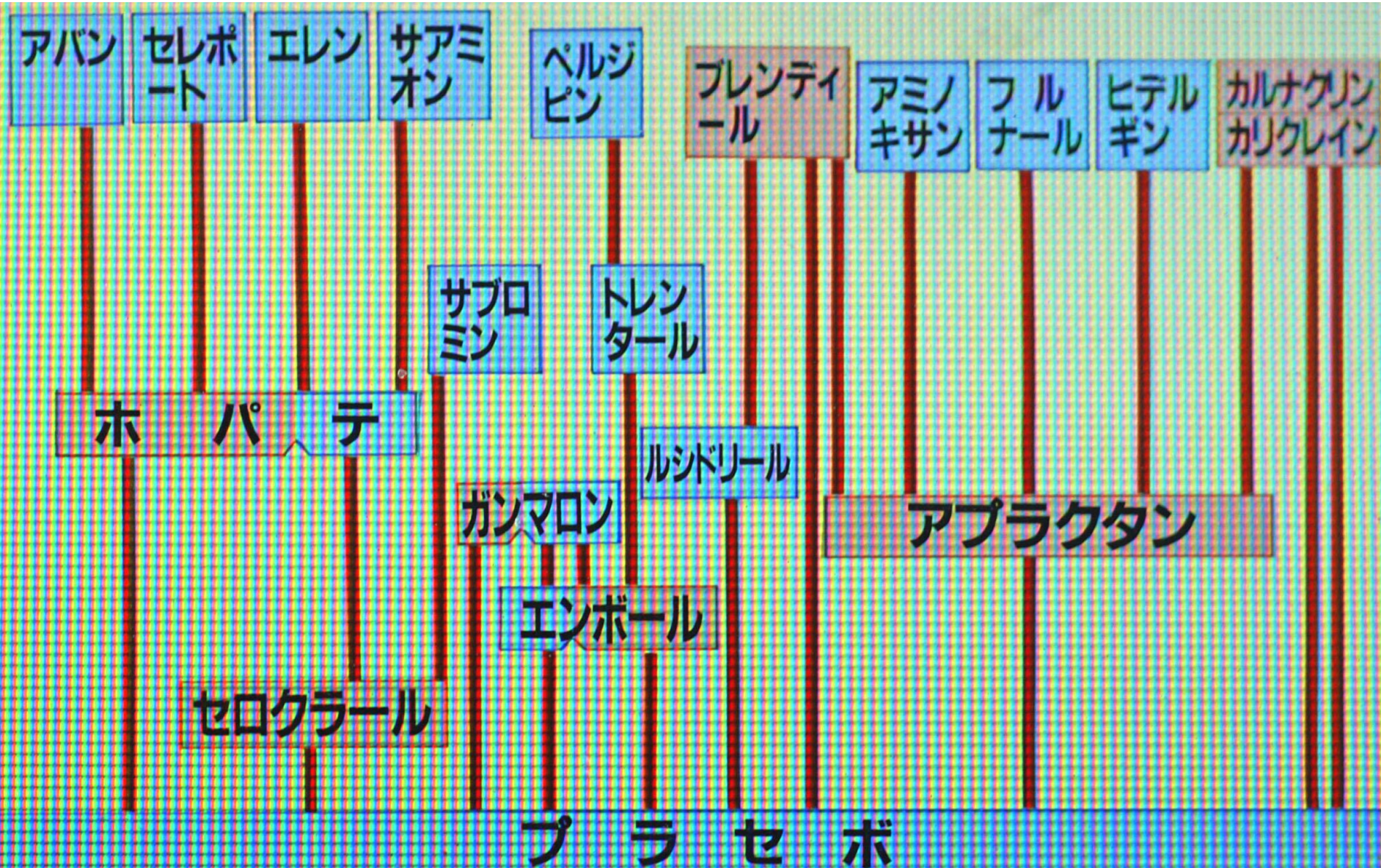
やや改善

改善

著明改善

見当識障害	ホパテ				
	標準薬 プラセボ				
記銘力低下	ホパテ				
	標準薬 プラセボ				
最近の記憶の低下	ホパテ				
	標準薬 プラセボ				
古い記憶の低下	ホパテ				
	標準薬 プラセボ				
作話	ホパテ				
	標準薬 プラセボ				
計算力低下	ホパテ				
	標準薬 プラセボ				

抗痴呆薬（脳循環・代謝改善剤）の系譜



脳代謝改善剤：無効の証明迄に9年

8000億円の医療費が無駄に使われた

痴ほう症にも使用 売上総額 8000億円

厚生省「承認取り消しも

脳代謝改善剤4種「効果なし」

厚生省は、脳代謝改善剤4種の承認を取り消す。これら4種は、痴ほう症、老人性痴呆症、脳血管性痴呆症、脳外傷性痴呆症などに使用されている。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。

厚生省は、脳代謝改善剤4種の承認を取り消す。これら4種は、痴ほう症、老人性痴呆症、脳血管性痴呆症、脳外傷性痴呆症などに使用されている。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。

厚生省は、脳代謝改善剤4種の承認を取り消す。これら4種は、痴ほう症、老人性痴呆症、脳血管性痴呆症、脳外傷性痴呆症などに使用されている。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。



脳代謝改善剤

4種の承認取り消し必要

薬事審調査会が結論

脳代謝改善剤の承認取り消し。厚生省は、脳代謝改善剤4種の承認を取り消す。これら4種は、痴ほう症、老人性痴呆症、脳血管性痴呆症、脳外傷性痴呆症などに使用されている。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。

脳代謝改善剤の承認取り消し。厚生省は、脳代謝改善剤4種の承認を取り消す。これら4種は、痴ほう症、老人性痴呆症、脳血管性痴呆症、脳外傷性痴呆症などに使用されている。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。

脳代謝改善剤の承認取り消し。厚生省は、脳代謝改善剤4種の承認を取り消す。これら4種は、痴ほう症、老人性痴呆症、脳血管性痴呆症、脳外傷性痴呆症などに使用されている。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。厚生省は、これらの薬剤が、脳代謝を改善する効果がないと判断した。これら4種の薬剤は、それぞれ、1991年、1992年、1993年、1994年に承認された。

有効性・安全性の検討

EBM(科学的根拠に基づいた医療)

1. 症例報告(1例報告/多数例の報告)
2. 比較試験(プラセボと比較・標準薬と比較)
3. ランダム化比較試験(くじびき法)
4. 目隠しランダム化比較試験(一重/二重)
5. 総説(レビュー)
6. システマティック・レビュー

システマティックレビューとは、あるテーマに関して一定の基準を満たした質の高い臨床研究を集め、そのデータを統合して総合評価の結果をまとめた研究のこと

オッズ比の計算

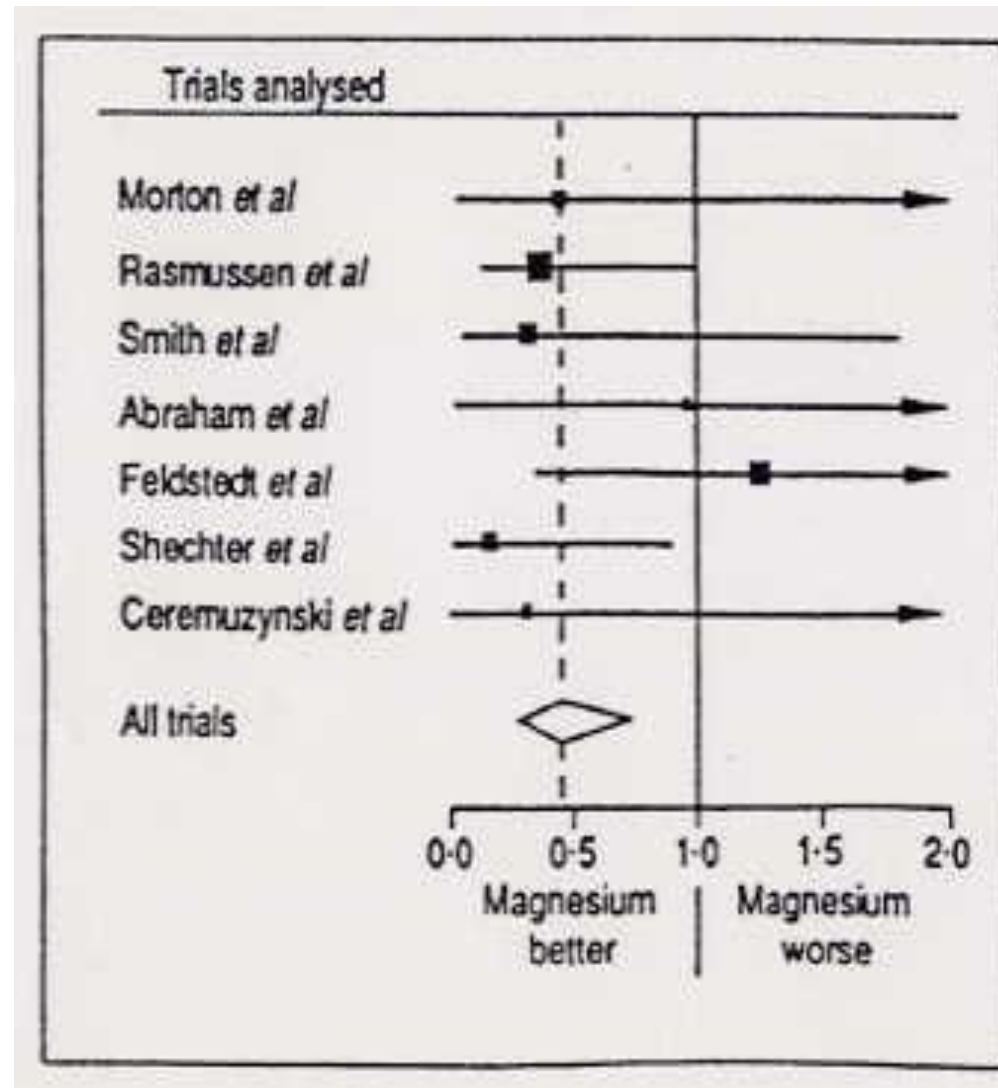
(てんかん薬の薬効比較を例に)

	発作なし	発作あり	計
A薬	9	1	10
B薬	6	4	10

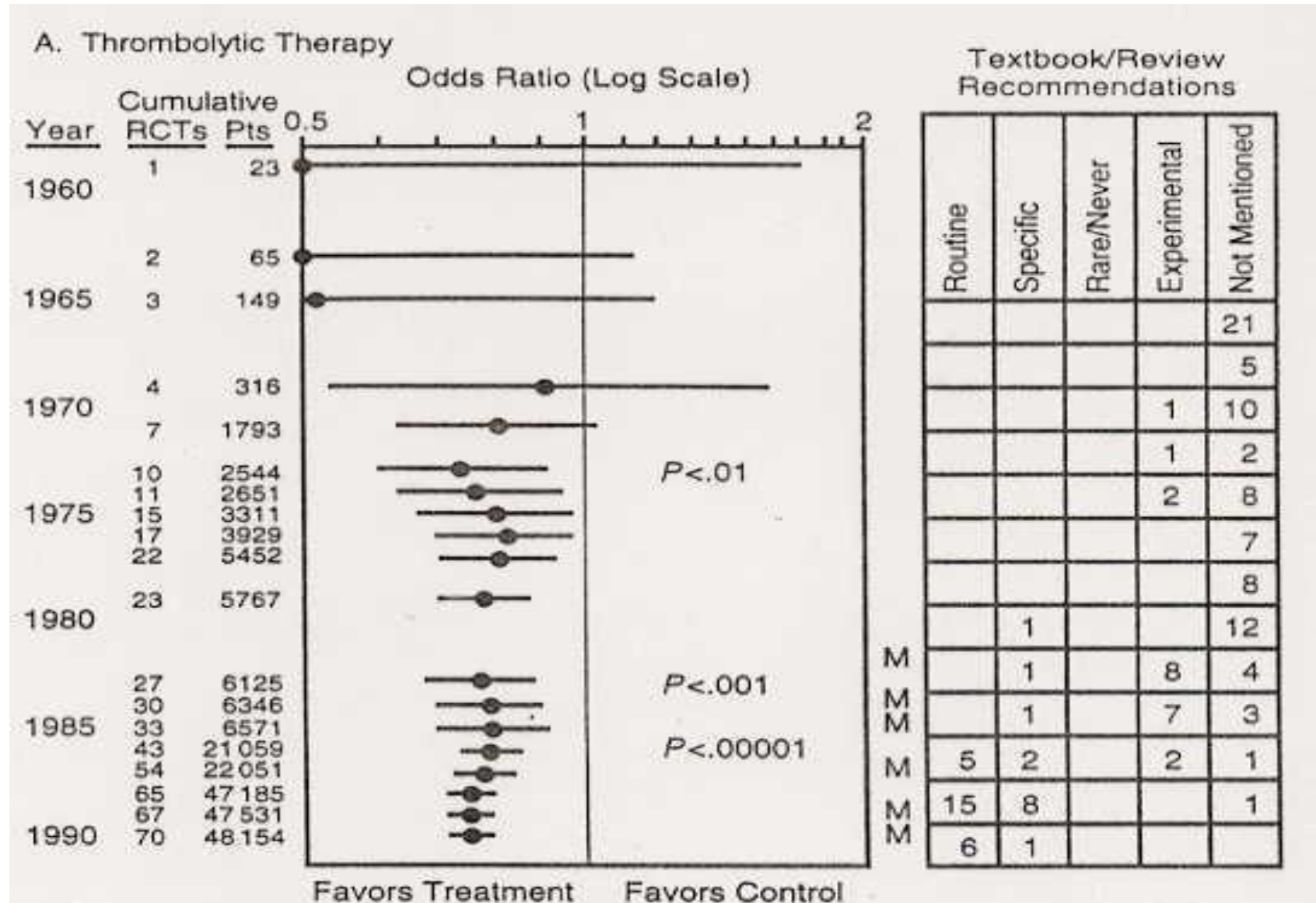
$$\text{オッズ比} = \frac{1/9}{4/6} = \frac{1}{6} = 0.167$$

心筋梗塞に対するMgの効果(メタアナリシス)

	死亡者数	
	Mg	対照
Morton	1/40	2/36
Rasmussen	9/135	23/135
Smith	2/200	7/200
Abraham	1/48	1/46
Feldstedt	10/150	8/148
Shechter	1/59	9/56
Ceremuzynski	1/25	3/23
総計	25/657	53/644



血栓溶解療法のエビデンス



証拠の種類と強さ

I a RCTのメタアナリシス

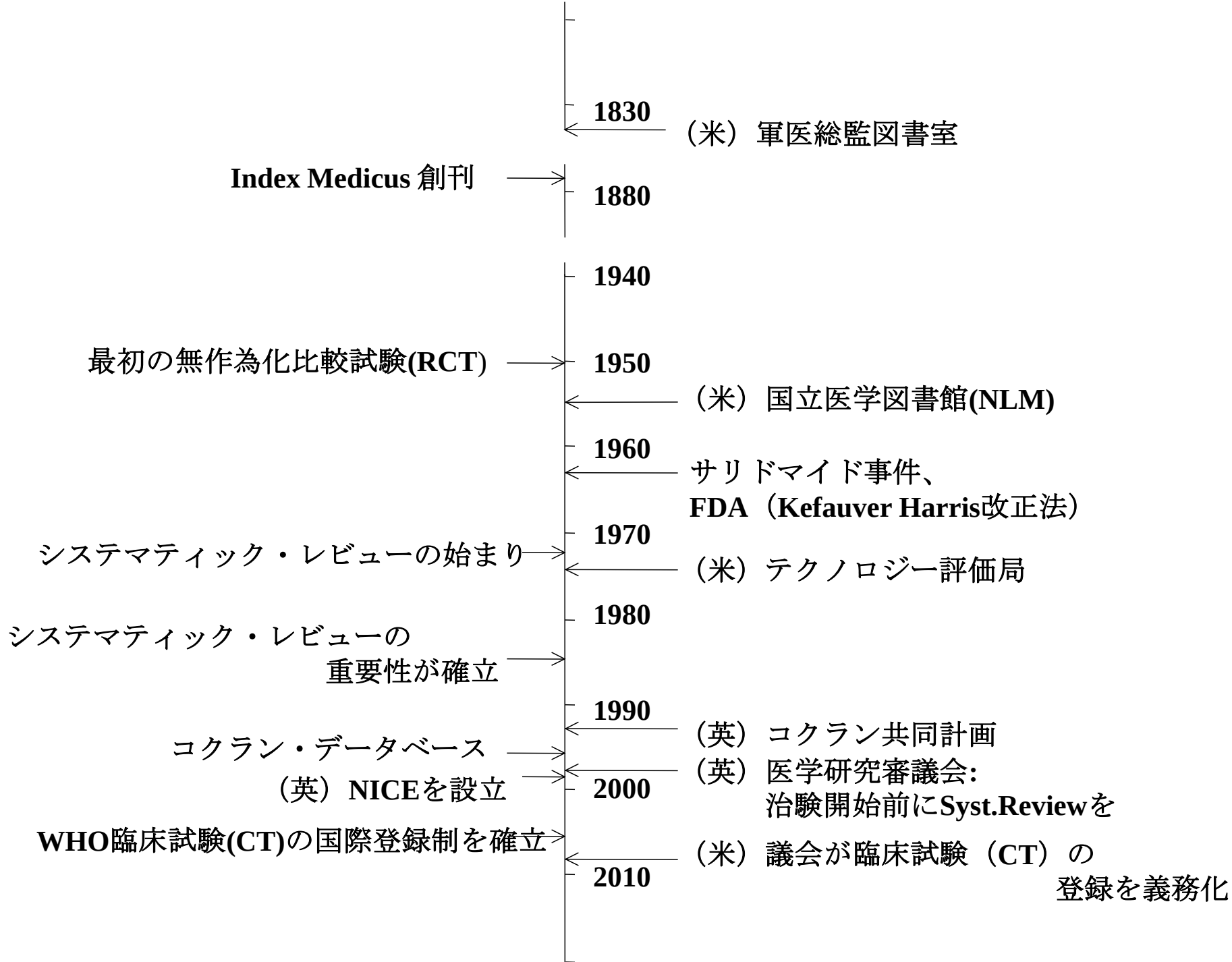
I b 少なくとも1件のRCT

II a 少なくとも1件のNon-RCT

II b 少なくとも1件の偽実験的研究

III 少なくとも1件の非実験的研究

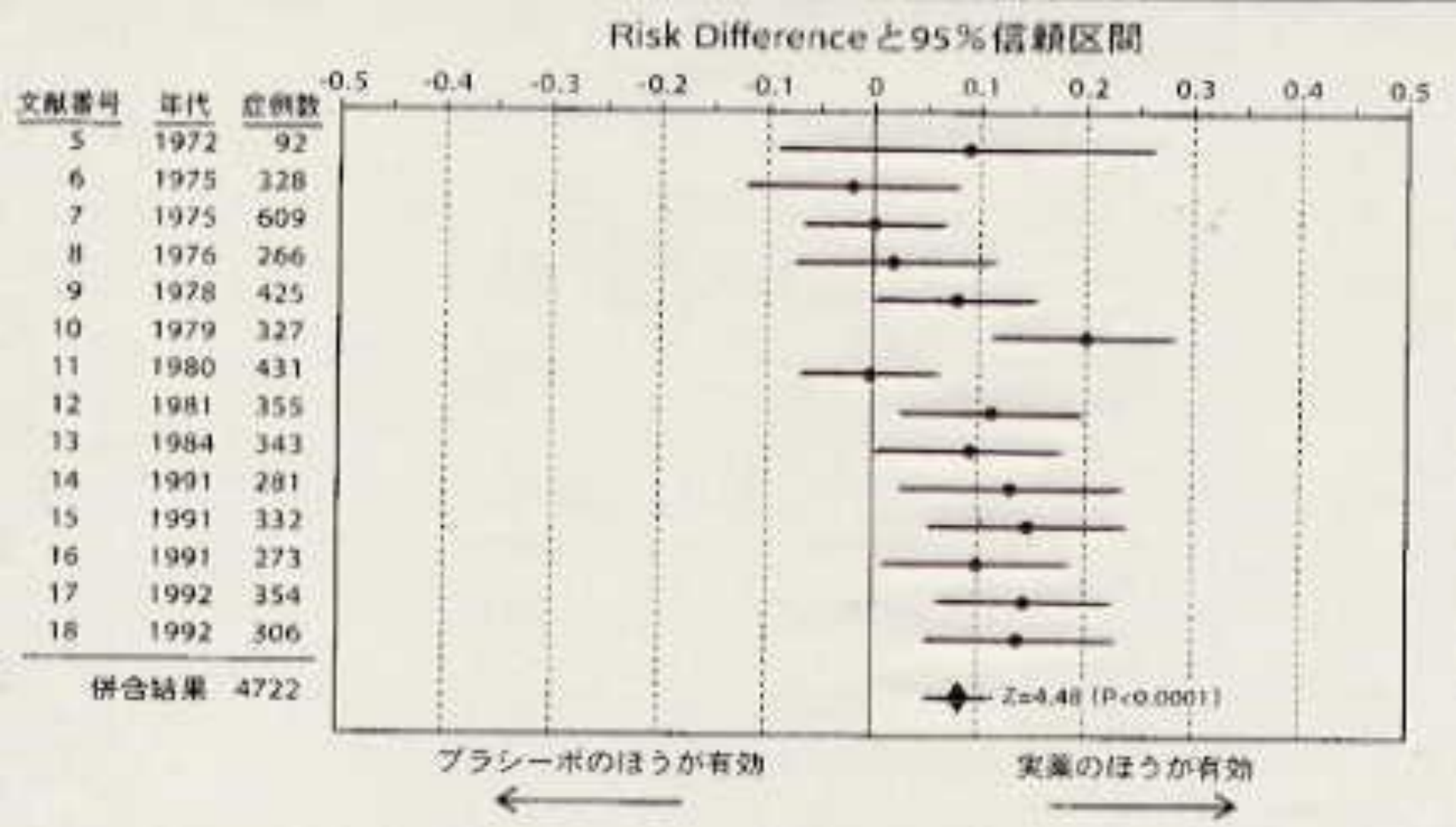
IV 専門委員会の意見／権威者の経験



EBMブーム

はたして、科学的根拠に基づく医学 (Evidence-Based Medicine) は、医療の質を改善したか？

メタアナリシスは万能か？



脳血管障害後遺症に対する各種脳循環・代謝改善剤の効果

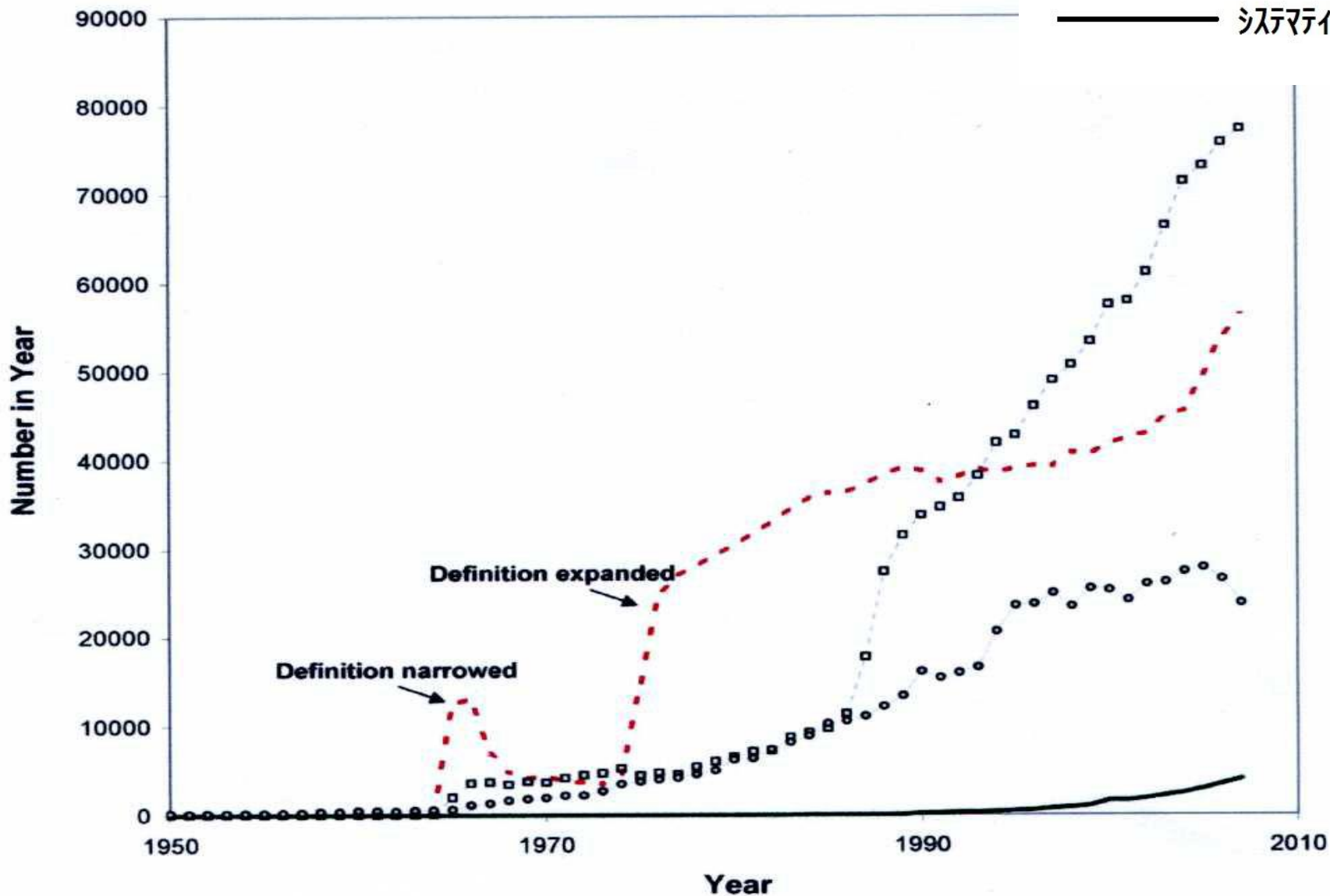
システマティック・レビューを行う前に

ランダム化比較試験(RCT)の批判的吟味が必要

- ランダム割り付けはきちんと行われているか
- 解析時にもランダム化は守られているか
 - Intention to treat 分析が行われているか
 - 追跡率は十分か
- 遮蔽はきちんと行われているか
- 背景因子はそろえてあるか
- 無理な解釈が行われていないか
- 評価対象以外の介入に差が出ていないか

症例報告、臨床試験、レビュー 論文発表の年次別推移

- レビュー
- - - 症例報告
- 臨床試験
- システマティック・レビュー



なぜ不必要な研究が行われるのか？

- 製薬企業：利益中心主義
- 研究者：業績中心主義
- 利益相反問題
- 臨床的な必要性／患者の必要性は後回し



臨床試験



新薬開発



適応拡大



医学的必要性
よりも
市場戦略が優先



- 臨床試験への患者参画
- 被験者としての参加と参画は異なる
- なぜ、患者参画が必要か
- “素人”がはたす役割の重要性
- 臨床試験に患者の視点を反映させるには、さまざまな方法がある
- 複眼的、重層的な分析が必要
- 当事者が語る“言葉”の力

臨床試験への患者参画が必要な理由

- 治療や検査などのさまざまな医療的介入の選択に関して、優劣決めがたい場面
 - 参画することで納得と理解
- 科学/医学は人類共有の財産
 - 透明性と公平さ
 - 研究開発者/研究者の利益相反
 - 権利と責任:現時点における最良の医療を受ける権利
- 研究の質的向上／質の担保
 - 透明性は研究の質を高める
- 患者のエンパワメント
 - 参加し、主体的に関わることで希望や力を得る