

The Informed Prescriber



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Feb. 2008 Vol.23 No.2

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelpflichtbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin (印) / Pharma-Kritik (瑞) / La Revue Prescrire (仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

臨床試験は常に患者に利益をもたらすか?

Clinical trials are always for the benefit of patients?

シルヴィオ・ガラティエーニ*

本稿は、昨年第13回日本薬剤疫学会学術総会で行われたマリオ・ネグリ薬理学研究所所長シルヴィオ・ガラティエーニ教授の特別講演である。臨床試験の中には、読者を誤解させるようなさまざまなバイアスが含まれており、その問題点を具体的事例をあげながら解き明かし、新薬承認の基礎となる臨床試験が本当に患者の利益になっているか?という厳しい疑問を投げかけている論説である。昨年のTIP誌12月号に紹介した「インデペンデントな医療品研究の推進」は、この講演後の質疑応答で明らかにされたイタリアでの新たな試みだが、この講演録を読むとなぜそのような試みが必要となったかがよく分かる。長い講演だったので、2~3月号の2回に分けて掲載する。

H.B.

おはようございます。日本薬剤疫学会にお招き頂きましたことは、私にとって大変光栄であり、この会議に出席できますことを大変嬉しく存じております。まず最初のスライドで、つい最近新装なったマリオ・ネグリ薬理学研究所の建物をご紹介致します。今日、私は臨床試験に関してお話ししたいと思います。ご承知のとおり、臨床試験は、新薬の効能と危険性を確かめるために非常に重要なプロセスです。臨床試験がなければ、薬効に関するエビデンスは存在せず、単なる効き目の印象でしかありません。したがって、私たちは臨床試験に頼らざるを得ません。

大きな商業利益がからみ、しかも、その80%以上が製薬会社自身によって実施されたり、その財源で賄われるため、試験は商業的な利益によって操作され、バイアスを生じ、試験結果にも影響を及ぼすかもしれません。したがって、薬の重要な側面と弱い側面をきちんと見分けるためには、臨床試験の批判的分析を行うことが非常に重要であり、そうすることによってはじめて薬の作用をよりよく評価することが出来るのです。ここでは、私たちが考慮に入れなければならないこれらの重要な問題について論じてみようと思います。

ご承知のとおり、通常、臨床実験には3つの相があります。第1相試験では忍容性が検討され、ヒトにとって適切な用量を決定します。そして、第2相試験では、その薬に何らかの効果があるかどうかを確認しようと試みます。すべてがうまく行くと、次はランダム化比較試験と呼ばれる第3相試験に進みます。そこでは、その薬の利益と危険性が研究され、既存薬との関係でこれにどのような位置付けを与えるべきかが検討されます。

残念ながら、これらの臨床試験には大

プラセボの使いすぎ

まず第一の問題はプラセボの使いすぎという点です。ご承知のとおり、臨床実験の倫理的側面を規定したヘルシンキ宣言では、プラセボの使用は他に使える薬が全くない場合に限って許されると述べています。他に利用可能な薬があれば、プラセボを使用すべきではありません。しかしながら、臨床試験では非常に頻繁にプラセボが用いられており、他に利用可能な薬があるときですら使用されています。これはもちろん、その薬の効果に関してより楽観的な見通しを得るためです。何故なら、既存薬(同効薬)より勝ることを証明するよりは、プラセボよりも勝ることを示すほうが容易だからです。

プラセボ使用の問題点を示すために、ある研究をご紹介します(図1、表1)。詳細に立ち入る必要はありませんが、研究は次のようにデザインされました。対象は糖尿病患者であり、患者は2群に割り付けられました。いずれの群も、従来の糖尿病薬であるメトホルミンに加えて、ロジグリタゾンかビオグリタゾンのいずれかが投与されました。次に、片方の群にはエキセナチドが、他の群にはプラセボが投与され、その効果が比較されたのです。ご覧のように、エキセナチドを投与された群ではプラセボ群

イソトレチノイン	23	シクロスポリン	15	フルオキシセチン	16
エキセナチド	13	ジクロフェナク	15	フルダラビン	22,23
エトボシド	24	シクロホスファミド	24	プロピルチオウラシル	24
エポエチン α	22	スルフォニル尿素	16	ペニシラミン	23
オセルタミビル	21	セボフルラン	24	ミトキサントロン	23
オランザピン	15	タクロリムス	15,22	メトホルミン	13
クエチアピン	15	デキサメタゾン	19	メルファラン	22
クラリスロマイシン	24	トリメトプリム	23	リスベリドン	15
克蘭ベリー・ジュース	22	ナプロキセン	15	リツキシマブ	23
ゲフィチニブ	17	ハロペリドール	15	ロジグリタゾン	13
コルヒチン	24	ビオグリタゾン	13,23		
サラゾスルファピリジン	23	プスルファン	22		
シクロオキシゲナーゼ2	15	プラセボ	13		

目次

臨床試験は常に患者に利益をもたらすか?	13
未熟児への初期ステロイド剤治療: 神経系の後遺症	19
2008年1月号「オセルタミビル(タミフル)と異常行動」正誤表	21
CAPSULE	22

*マリオ・ネグリ薬理学研究所(伊)

図1

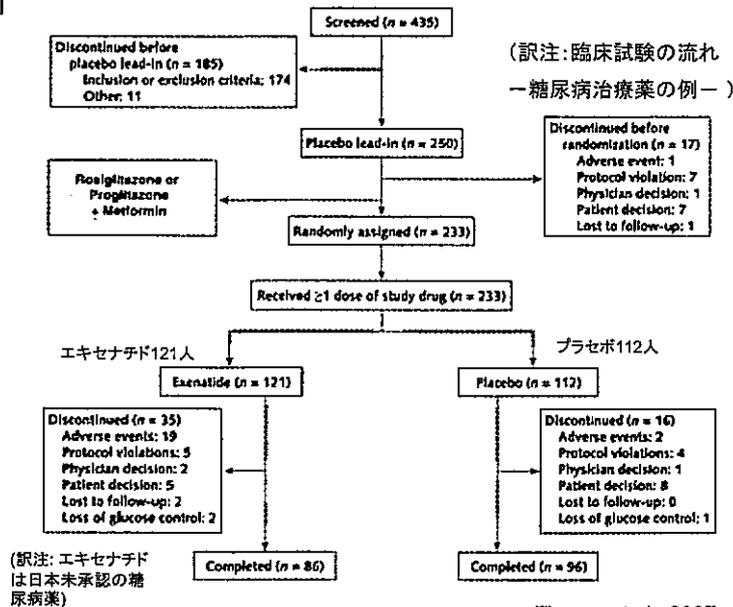


表1：効果の推定：ベースラインから16週目までの平均変化量
(糖尿病薬の治験から)

評価項目	エキセナチド (n=121)	プラセボ (n=112)	差 (95%CI)
HbA1c 値			
ベースラインレベル, %	7.89	7.91	
ベースラインからの変化 (16W)	-0.89	0.09	-0.98 (-1.21 ~ -0.74)
空腹時血糖			
ベースラインレベル, mmol/L	9.13	8.84	
ベースラインからの変化 (16W)	-1.59	0.10	-1.69 (-2.22 ~ -1.17)
自己測定血糖 (1日平均), mmol/L			
ベースラインレベル, mmol/L	9.46	9.18	
ベースラインからの変化 (16W)	-1.85	-0.14	-1.71 (-2.09 ~ -1.33)
食後血糖 (自己測定, 平均)			
ベースラインレベル, mmol/L	1.74	1.99	
ベースラインからの変化 (16W)	-1.58	-0.31	-1.27 (-1.64 ~ -0.91)
体重			
ベースライン, kg	97.53	96.75	
ベースラインからの変化 (16W)	-1.75	-0.24	-1.51 (-2.15 ~ -0.88)

に比べて、グリコシル化ヘモグロビンや空腹時血糖値などの値が良いことが分かります。プラセボ群よりもよい成績です。でもこれは良い効果を示すための作為的なやり方です。実験で求められていることは、プラセボより勝ることではなく、既存の他の糖尿病薬よりもすぐれていることを示すことなのです。このように、たとえばスルフォニル尿素剤とエキセナチドを比べた上で、エキセナチドが勝っていたというのであれば、それは有用な薬だということができるでしょうし、よりバランスのとれた研究だと言えるでしょう。しかし、他に有効な薬があるときに、プラセボとの比較を行うというのはフェアでないし、その薬を実力以上に良くみせかけるためということになります。

臨床試験のデザイン

重要なことは、臨床試験のデザインです。薬の研究を行うにあたって、私たちがとりうる方法としては、3種類の主要なデザインがあります。すなわち、ある薬が他の薬よりも優っていることを証明するための優越性試験、同等であることを示す同等性試験、および、劣っていないことを示す非劣性試験です。優越性の証明は、私たちが真に求めているものであり、きわめて明確ですが、同等性や非劣性は定性的な概念であり、定量的でないため、非常にあいまいな用語です。したがって、私たちは何をもって同等であるというのかを明確にする必要があります。同等であるということを確立するためには、ここに示すようにデルタ値で示す2つの線を引く必要があり、何をもって等しいと見なすがこれで示されるこ

とになるのです(図2)。これら二つの線の間隔が幅広くとられれば(Δ値を大きくとれば)、すべてが同等であるということになりますが、非常に狭くとりますと(訳注: Δ値を0に収めさせると)、優越性試験になります。したがって、同等性が示されたといっても、その効果は対照薬のそれに近いのかもしれないし、また大きく異なることもありうるわけで、Δ線をどのようにとるかで、異なる結果が得られることとなります。事実、表2でもお分かりのように、最後のコラムをみるとΔ値が16%で同等という試験もあれば、Δ値が63%で同等という試験もあります。ですから、ある試験においてΔ値63%で2つの薬が同等であるという結果であったとしても、それは同等性を求めているのではなく、差が見いだせなかったということなのです。これらの同等性試験の多くは、実のところ、対照薬と大きな差がないことを示すためにデザインされたものであり、科学的な理由よりはむしろ商業的な目的で行われたものなのです。

このようなことは、抗がん剤の分野を含めて、多くの分野で起こっています。表3に示したのは、欧州で承認された18種、21適応の抗がん剤です。うち12の適応に関しては、第2相試験だけで承認されています。この場合、第3相試験が行われていないのですから、その薬が有効かどうかは不確かです。他の9つの適応については第3相試験が行われていますが、優越性試験のデザインで行われているのは、その中の3適応だけでした。これは、21の適応のうち、既存治療法と比べて新薬がいかなる位置づけにあるかを明確に分かるように示したものは3つしかなかったということです。

約400件の臨床試験を分析してみたところ、その64%は既存薬との違いが50%未満であれば同等であると見なしており、84%は既存薬との違いが25%未満なら同等とみなすという約束で同等性を証明していました²⁾。このことは、同等性があると信じる理由はどこにもないということを示しています。なぜなら、先ほども私が述べたように、これらの8線はいかようにでも広くとることができるので何でも同等と見なせるからです。

ところで、これらのタイプの研究には倫理的問題があります。何の利益も期待できない研究に患者を従事させることになるからです。したがって、私の意見では、これらの同等性試験や非劣性試験

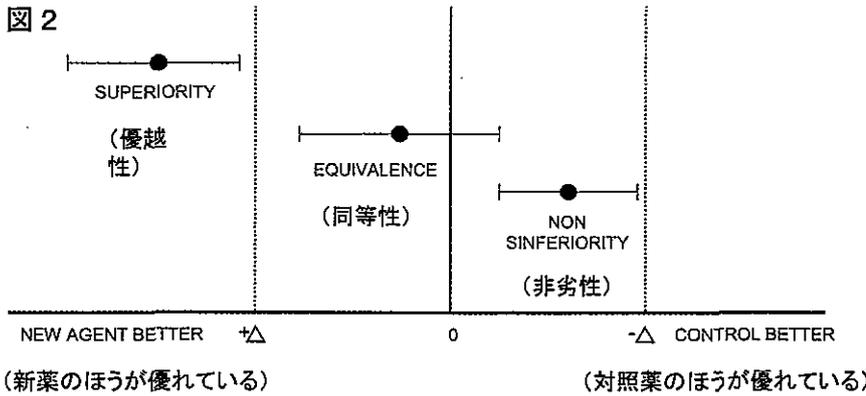


表2: SSRI、三環系抗うつ剤、プラセボの比較
同等性を示す試験で、最大限許容できる効果の差Δはどのように設定されたか

臨床試験	比較した薬/プラセボ	対象患者数	Δ
Feighner et al., 1989a	Fluvoxamine, Imipramine, PLO	86	40%
Feighner et al., 1989b	Fluoxetine, Imipramine, PLO	178	30%
March et al., 1990	Fluvoxamine, imipramine, PLO	54	63%
Dunbar et al., 1991	Paroxetine, imipramine, PLO	717	16%
Shrivastave et al., 1992	Paroxetine, imipramine, PLO	120	39%
Doogan & Langdon, 1994	Sertraline, dothiepine, PLO	308	23%

PLO = プラセボ

は禁止すべきです。これらの研究は患者の利益ではなく、商業上の利益のためだけに行われるのですから、実施すべきではないのです。

組込条件と除外条件

また、対象患者の組込基準、除外基準をみることも重要です。多くの場合、臨床試験の対象患者の選択は、当該薬が市場に出て最終的に投与されるような患者とは異なっています。妊娠可能年齢の女性や、小児、老年者はもちろん試験対象から外されますが、市場にできればこのような患者も投与対象となります。ここに約1万人を対象に行われた変形性関節症や関節リウマチの薬がありますが、その試験患者のうち65才以上は僅か200人、2.1%にすぎず、75~84才が14人、85才以上の患者は1人もいませんでした³⁾。関節炎は一般に年齢をとってからかかる病気ですから、これらの人々がこの薬を飲む可能性は大いにありうることです。つまり、この薬を飲むであろう患者が、その評価を行う試験対象として含まれていないのです。

同じ傾向は小児の患者についても見られます。小児に使用される薬の50%は本当の比較対照試験で検討されたことの

ないものです。もちろん、投与量は体重に基づいて決められますが、子供が小さな成人でないことは常に銘記すべきことです。子供は成長しつつある生き物ですから、成人と比べて異なる問題を抱えているのです。

不適切な対照

先に、私たちはプラセボが多用されていることを問題としましたが、対照薬を用いる場合、どんなタイプの薬を比較の対照とするかは、新薬の効果を確認する上でとても重要です。例えば、この研究では(図3)、臓器移植後の拒絶反応の治療に利用される2つの薬剤間で、さまざまな比較が行われました。これら薬剤の間には、多くの比較があるのがわかります。この図をみると、タクロリムスのほうがシクロスポリンよりも拒絶反応が少なく、ずっと良いようにみえます。しかし、私たちはシクロスポリンの作用は300~400ngの血中濃度で使用したときに有効であることを知っていますが、非常に注意深くみると、この研究では、シクロスポリンのレベルは300ng/ml未満であり、至適用量よりも少ない量が使われているのです。したがって、タクロリムスのほうがシクロスポリンより効果的

表3

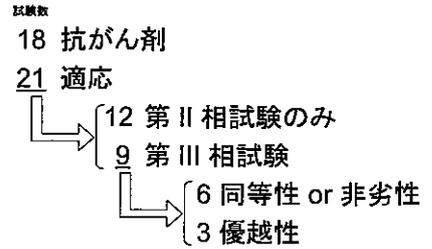
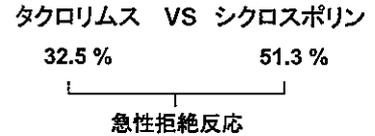


図3



急性拒絶反応の発生は、トラフレベル(最低血中濃度)が330-430 ng/mlに維持されたときに最低になる。

MARGREITER et al., 2002 TRIALでは、シクロスポリンのトラフレベルは<300 ng/ml

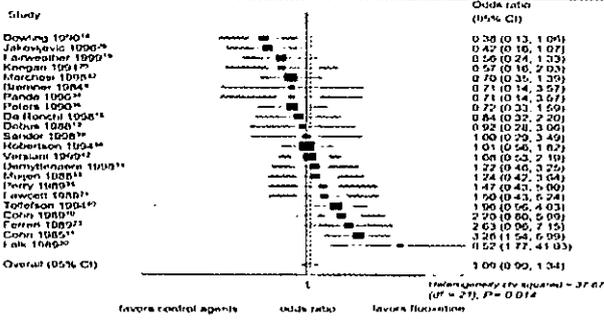
にみえたのは当然です。シクロスポリンが最大の効果を発揮するには、用量が少なすぎたのですから。

同じことは他の臨床試験でも起こっています。例えば、オランザピン、リスペリドン、クエチアピンなどの新しい抗精神病薬に関心もたれてきましたが、それは錐体外路系の副作用が少ないためです。しかしながら、その違いはしばしば比べた対照薬が非常に大用量である場合に確認されたものなのです。対照薬であるハロペリドールが12mgよりも多い用量で用いられれば、第2世代の抗精神病薬が優るのですが、12mg前後の用量のハロペリドールと比べると、その差は見られなくなります⁴⁾。事実、精神病に対する通常の治療法では、ハロペリドールの投与量は常に約12mgです。もちろん、より高用量を投与すれば、被検薬のほうが優ることになるでしょうが、これはいわば作為的に作り出された違いなのです。

同様に、これはいわゆる第2世代のシクロオキシゲナーゼ2, COXIBsやFecoxib等の非ステロイド抗炎症剤についても言えることです。これらの薬は胃腸への毒性が少ないので、従来の抗炎症剤よりも良いと考えられていますが、心毒性が強いのです。しかし、その心毒性の検出は、比較を行う対照薬に何をを選ぶかで異なるのです。もしジクロフェナクを対照に選べば、差はないように見えます⁵⁾。しかし、ナプロキセンなど別の非ステロイド抗炎症剤を使用すれば、第2世代のシクロオキシゲナーゼのほうが従来の抗炎症剤よりはるかに心臓毒性が強

図4：フルオキセチンの効果に関するランダム化試験の結果 (フルオキセチンが試験薬の場合)

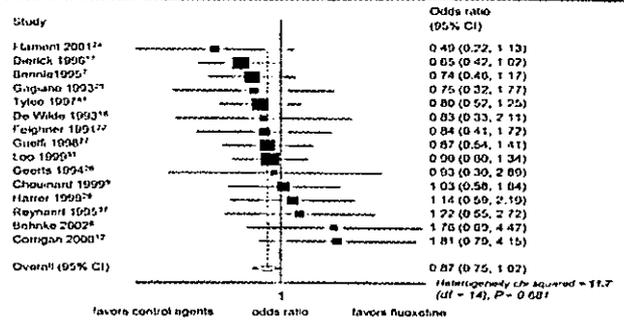
(訳注：複数の試験結果をまとめるとフルオキセチンの方が優れているという結果)



Barbui et al., 2004

図5：フルオキセチンの効果に関するランダム化試験の結果 (フルオキセチンが比較対照薬になった場合)

(訳注：複数の試験結果をまとめると試験薬のほうが優れているという結果)



Barbui et al., 2004

表4：27の適応症のもととなった、主な臨床試験での主要評価項目

	No.	%
全生存期間	2	7
無増悪期間/無病生存期間	11	41
反応率	13	48
その他 ^a	1	4

無増悪期間: TTP; 無病生存期間: PFS

^a 臨床試験としてのデータなく、非臨床研究、臨床研究の論文レビューに基づく承認

APOLONE et al., 2005

いこととなります。しかし、プラセボを使って比べてみると、心毒性がはるかに高いことがわかります。ですから、ことは何を対照とするかによって決まるのです。原則は最良の既存薬を対照薬とすべきだということであり、比較が公平に行われるように、それを至適用量と至適な治療計画で用いることなのです。このように、同じ薬であっても異なる作用があるようにみえるのは面白いことです。例えばフルオキセチンを例にとると、これはこの薬が発見された1990年頃のデータで、まだ治験段階のもので、当時のご覧のように対照薬よりもはるかに良い成績です⁶⁾(図4, 5)。しかし、このフルオキセチン自体が他の新薬の対照として使われるようになると、その効果はずっと低くなります。ですから、薬の効果は使用される場面によって変化するのは、つまり、試験薬(新薬)の段階では有効だが、対照薬として使われるようになると、効果は少なくなるのです。対照薬として使われるときには、試験薬として使われるときよりも少ない用量で用いられるからです。

サロゲート・エンドポイント

もう一つの考慮すべき重要な点は、臨

床試験で何を測定しようとしているかということであり、サロゲート(代理)エンドポイントとハード・エンドポイントを区別しなければなりません。代理エンドポイントは、通常生化学的パラメーターやハード・エンドポイントの成績を予測させるパラメーターが用いられます。しかし、患者にとって本当に重要なのはハード・エンドポイントであり、典型的にはQOLや罹患、死亡に関連するパラメーターです。私たちに関心があるのは、当該薬が与えられた生化学的パラメーターを変えるかどうかではないのですから、すべての臨床試験の最終目標はハード・エンドポイントであるべきです。私たちに興味があるのは、薬がQOLや死亡を変えるかどうかなのです。代理エンドポイントが常にハードエンドポイントを代表しているわけではありません。例えば、エンカイニドやフレカイニドなどの抗不整脈薬について言えば、これらの薬は不整脈を減らしますが、死亡のリスクを増大させます。HDL-コレステロールは心血管イベントの良い代理パラメーターであると考えられており、エストロゲンはHDL-コレステロールを増加させますが、エストロゲンを投与しても心血管イベントにはいかなる影響もみ

表5：1995年から2004年に欧州医薬品庁が審査した抗がん剤の評価：承認根拠となった48試験のまとめ

Clinical trial design (48 trials)	Type of end point (primary) (48 trials)	Difference in survival, when available (13 trials)
RCT 25	Survival 4	Range 0-3.7 months
SAT 19	Resp. rate 30	Mean 1.5 (months)
NC-RCT 4	TTP/PFS 14	Median 1.2 (months)

ランダム化試験=RCT; 単群試験=SAT; 非比較ランダム化試験=NC-RCT

無増悪期間: TTP; 無病生存期間: PFS

APOLONE et al., 2005

られません。トルセトラピブはHDL-コレステロールを増やす作用がある新薬ですが、実際は、死亡を増加させます。

したがって、私たちが薬の効果を見定めるためには、代理エンドポイントを重視すべきではないのです。例えば、糖尿病では、スルフォニル尿素を飲めばグリコシル化ヘモグロビンの減少、つまり糖尿病代理エンドポイントを減少させますが、心筋梗塞を増やします。新薬の1つ、ロジグリタゾンもグリコシル化ヘモグロビンを減らしますが、実際は心不全を増加させます。ですから、患者にとって重要なパラメーターを評価する必要があります。

抗がん剤についてもこれは真実です。これは、また、多数の抗がん剤について27の適応を検討した私たちの研究ですが⁷⁾、これらのうち全生存をエンドポイントとして評価が行われたのは僅か2例、7%にすぎなかったのです(表4)。抗がん剤にとって、生存を延長させることは重要なことですが、それが評価尺度となることは滅多にないのです。通常は、反応率や無増悪期間などの代理パラメーターに焦点が向けられ、抗がん剤の効果判定するのに最も重要な点は考慮されないことが多いのです。そしてま

図6

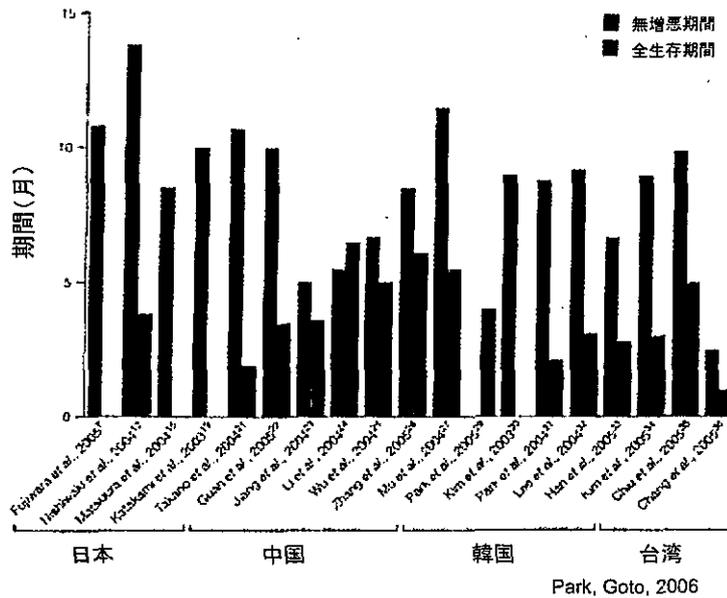


表6: SWOG 0023

二次化学療法+放射線治療に反応性があつたか、癌の進行がなかつた非小細胞肺癌患者でのゲフィチニブの効果。27カ月, 対象患者数=243人

	全生存期間(月)
プラセボ	35
ゲフィチニブ	23

ASCO, 2007

表7

INTACT-1 試験

手術不能 III-VI期の非小細胞肺癌で化学療法歴なしの欧州人患者1093人

プラセボ	* 10.9 mo	● 6.0 mo	▲ 44.8 %
ゲフィチニブ 250 mg	9.9 mo	5.8 mo	50.3 %
ゲフィチニブ 500 mg	9.9 mo	5.5 mo	49.7 %

シスプラチン+ゲムシタピン療法にそれぞれを追加した場合の

- * 生存期間中央値
- 無増悪期間中央値
- ▲ 反応率

Giaccone et al., 2004

表8

INTACT-2 試験

手術不能 III-VI期の非小細胞肺癌で化学療法歴なしの米国人患者1037人

プラセボ	* 9.9 mo	● 5.0 mo	▲ 28.7
ゲフィチニブ 250 mg	9.8 mo	5.3 mo	30.4
ゲフィチニブ 500 mg	9.7 mo	4.6 mo	30.0

カルボプラチン+パクリタキセル療法にそれぞれを追加した場合の

- * 生存期間中央値
- 無増悪期間中央値
- ▲ 反応率

Giaccone et al., 2004

た、たとえハード・エンドポイントをパラメーターとして用いたとしても、現実の差がどの程度のものであるかと確認することは重要です。なぜなら、抗がん剤の試験で、生存期間を測定してみると、その効果は期間を0~3.7カ月延長するだけの、比較的わずかな効果に過ぎないからです。これは私たちが抗がん剤に期待しているものとは明らかに異なります(表5)。同様のデータは抗がん剤として用いられる他の化学物質に関してもみられます。これは非小細胞肺癌の治療薬として用いられるイレッサ(一般名:ゲフィチニブ)の作用について収集したデータです⁸⁾(図6)。ご覧のように、予備データによれば、この薬が全生存に関して有効なようにみえます。しかし、2種の化学療法と放射線治療の後のケースにイレッサを投与するというランダム化比較試験を行ってみると、有意の効果はみられません。実際は、生存期間(月)でみると、プラセボを投与された患者よ

りも劣るというネガティブな成績⁹⁾でした(表6)。

また、これは他のデータによっても確認されております。例えば、これは腫瘍が大きすぎて手術の対象とはならない約1000人の患者を対象に、化学療法とゲフィチニブの併用療法を行った欧州での臨床試験です。ご覧のように、用量によって示してありますが、生存期間の中央値で測定すると、プラセボと比べても効果がないことがわかります¹⁰⁾(表7)。米国で、同様な条件の患者約1000人を対象に行われたINTACT-2試験でも、生存期間の中央値でみると、プラセボ群との間に差がありません¹¹⁾(表8)。これは、ゲフィチニブが無効であることを示す一連のデータです(表9)。しかしながら、この薬剤には、間質性肺炎という非常に重大な毒性があり、これはかなり問題です。効果がないだけでなく、毒性があるというわけですから¹²⁾(表10)。これは先ほど示した欧州での研究(表4)

とは異なり、米国の食品医薬品局が行った新薬評価の研究です¹³⁾。これは、医薬品承認に際して行われた評価を13年間にわたって調べた研究ですが、ご覧のように承認に用いられる評価尺度としては反応率が最も多く用いられていることが分かります(表11)。このように、腫瘍の反応率、すなわち腫瘍サイズの縮小という観点だけで有効とされた薬を私たちは用いているわけですが、この腫瘍サイズの縮小が生存に影響するというデータは全くないのです。他にも多くの同様な例をみることができます。これは別の研究ですが、ここでも抗がん剤に関する評価の68%は生存やQOLではなく、腫瘍の反応率で評価されています。定量的な表現が異なっているのです。

したがって、私たちは、医薬品の評価に代理エンドポイントを使用すべきではなく、患者にとって重要なパラメーターを用いて研究すべきだと思います。そして、さらに重要なことは、既にハード・

表9

試験名	対象患者数	ゲフィチニブ 生存期間中央値(月)	プラセボ
INTACT-1	1093	10.9	9.9
INTACT-2	1037	9.9	9.8
TALENT	1172	10.1	9.8
TRIBUTE	1059	10.6	10.8
ISEL	1692	5.1	5.6
IDEAL-1	200	7.9	-
IDEAL-2	200	5.9	-

表10

ゲフィチニブ	
使用患者数	間質性肺疾患
76 (TAIWAN)	4
65 (KOREA)	2
37 (JAPAN)	4
112 (JAPAN)	6
330 (JAPAN)	15
3354 (JAPAN)	19
185000 (WORLD)	1480

Modified from Park and Goto, 2006 2175

表11：抗悪性腫瘍薬の通常承認におけるエンドポイントのまとめ
1990.01.1 ~ 2002.11.1

Total	57
Survival	18
RR	26
RR alone	10
RR + decreased tumor-specific symptoms	9
RR + TTP	7
Decreased tumor-specific symptoms	4
DFS	2
TTP	1
Recurrence of malignant pleural effusion	2
Occurrence of breast cancer	2
Decreased impairment of creatinine clearance	1
Decreased xerostomia	1

Abbreviations: RR, response rate; TTP, time to progression; DFS, disease-free survival.

表12：主要複合エンドポイントを構成する死亡・心筋虚血再発・冠動脈閉塞の個々のエンドポイントがどれだけ全体結果に影響しているか

	Clopidogrel (n=1752)	Placebo (n=1739)	p
死亡	45 (2.6%)	38 (2.2%)	0.49
心筋虚血再発	44 (2.5%)	63 (3.8%)	0.08
冠動脈閉塞	192 (11.7%)	301 (18.4%)	<0.001
主要複合エンドポイント	262 (15.0%)	377 (21.7%)	<0.001

*TIMI grade 0 or 1 on angiography.

Lapostolle et al., 2007 2183

エンドポイントで承認された既存薬があるにも拘わらず、しばしば代理エンドポイントを用いた評価で新薬が承認されていることです。これは非倫理的なことだと私たちは思います。

複合エンドポイントの利用

私たちが非常に注意しなければならないもう一つのポイントは、複合エンドポイントが使われている時です。ご存じのように、多くの場合、ただ一つのエンド

ポイントで評価する場合には事象の発現も比較的少ないものです。そのため、比較する2群間に差を見いだすためには、多数の対象患者を必要とすることになります。しかしながら、最近では、事象の発現がもっと多くなるように、いくつかのハード・エンドポイントをまとめた複合エンドポイントを使用する傾向がでてきました。そうすれば、対象患者数がなくても利用できるからです。しかし、複合エンドポイントの使用には問題もあ

ります。

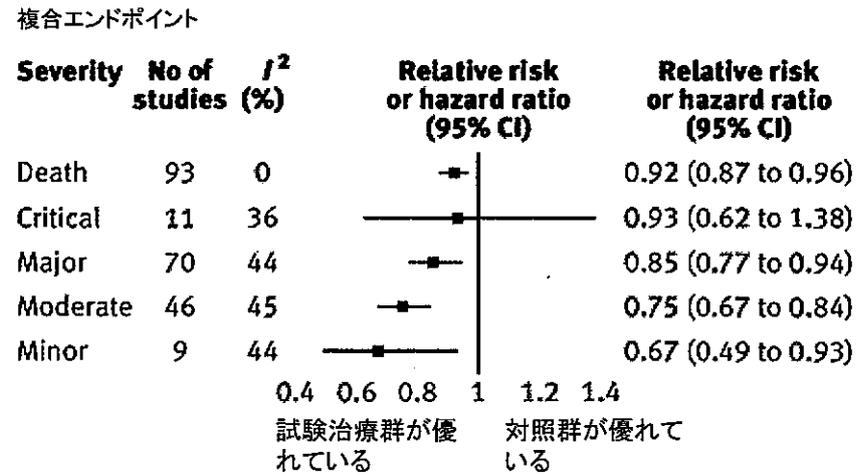
私たちが複合エンドポイントについて語るとき、実際に行われることは、たとえば心血管疾患、心血管薬、心血管死、心筋梗塞、血行再建術、入院など、全ての事象をまとめて数え、事象の発現を比較するわけです。疾患、心臓脈管薬、心臓血管死亡率、心筋梗塞、脈管再生、入院、およびすべてが合計されます、そして、比較はこのように実行されます。例えば、表12でいえば¹⁰⁾、最下段にある複合エンドポイントを見るとクロピドグレルとプラセボ間に有意差がみられます。この例では、クロピドグレル群のほうがプラセボ群に比べて有意にエンドポイントの減少があるので、有効だということになるわけです。しかし、死亡に関しては差がなく、虚血発作の再発も関係ありません。しかし、冠動脈閉塞に関しては有意差があり、関係がみられます。これらはいずれも重要なパラメーターですが、個々のパラメーターをみると、重要なパラメーターが重要性の少ないパラメーターによって影響される例があることが分かります。

これは多くの研究でいえることです。図7はその1例です¹⁰⁾。多くの臨床試験で複合エンドポイントが用いられているのが分かります。図に示すように、介入の効果は患者にとって非常に重要なエンドポイントよりもむしろあまり重要でないエンドポイントのほうに顕著にみられます。したがって、複合エンドポイントを用いた論文を読む場合は、複合エンドポイントを構成する個々のエンドポイントの重要度がどれくらいかを自分に問いかけてみる必要があります。結果の意味を判断するのは、そうした問いかけがあってはじめてできることだからです。(以下、次月号に続く)

文 献

- 1) Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S et al. : The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Apr 3;146(7):477-85.
- 2) Moher D, Dulberg CS, Wells GA: Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA.* 1994; 272(2):122-4.
- 3) Rochon PA, Fortin PR, Dear KB et al.: Reporting of age data in clinical trials of arthritis. Deficiencies and solutions. *Arch Intern Med.* 1993; 153(2):243-8.
- 4) Geddes J, Freemantle N, Harrison P et al. : Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321 (7273):1371-6.
- 5) Psaty BM, Weiss NS: NSAID trials and the choice of comparators--questions of public health importance. *N Engl J Med.* 2007; 356(4):328-30.
- 6) Barbui C, Cipriani A, Brambilla P et al. : "Wish bias" in antidepressant drug trials? *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Apr;24(2):126-30.
- 7) Apolone G, Joppi R, Bertele V et al. : Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br.J. Cancer* 2005; 93(5):504-9.
- 8) Park K, Goto K: A review of the benefit-risk profile of gefitinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(3):561-73.
- 9) Kelly K, Gasper LE, Chansky K et al. : Low incidence of pneumonitis on SWOG0023 : A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005 (abstract#7058)
- 10) Giaccone G, et al. : Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004; 22(5):777-84.
- 11) Giaccone G et al.: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004; 22(5):785-94.
- 12) Park K, Goto K: A review of the benefit-risk profile of gefitinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(3):561-73.
- 13) Johnson JR, Williams G, Pazdur R. : End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 1;21(7):1404-11
- 14) Lapostolle F, Cateineau J, Lapandry C et al. : Endpoints in studies on myocardial infarction. *Lancet* 2007 ; 369(9571) : 1430.
- 15) Ferreira-Gonzalez I, Permyer-Miranda G, Busse JW et al.: Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(7):651-7.

図7：エンドポイントを患者にとっての重要度別にみた場合の介入効果の大きさのばらつき



Ferreira-González et al., 2007 2187

未熟児への初期のステロイド剤治療：神経系の後遺症

Early treatment of premature infants with steroids: neurological sequelae
Prescrire International (2007): 16(89): 108-109

ステロイドを呼吸窮迫症候群の未熟児に使用する方法は日本でも行われている。しかし、極めて質のよいランダム化比較試験の結果、その長期予後が悪いという明瞭な結果が得られた。短期使用でも同様の傾向が認められていることから、短期でも長期でもいずれも、ステロイドは使用すべきでない。

また、この結果は合計146人のランダム化比較試験で有意の差が得られたほど明瞭である。小児に対するステロイド全般の治療目的での使用も極力控えるべきことを示唆している重要な結果であると思われる (HR)。

まとめ

- 過去30年以上にわたり、呼吸器障害を有する未熟児には、出生直後からある程度の期間、ルーチンにステロイド剤が使用されてきた。
- 短期間で発症する害作用が多く報告されており、未熟児が3歳になるまでを調べた調査では、神経系の後遺症の問題が指摘されている。
- 出生直後から4週間にわたる全身ステロイド剤治療のプラセボ対照ランダム化試験に参加した小児146人が8歳まで追跡された。

- デキサメタゾン群の平均身長はプラセボ群よりも低く(女児121.3cm対124.7cm:p=0.01, 男児122.8cm対126.4cm:p=0.03), 平均頭囲も小さかった(49.8cm対50.6cm:p=0.04)。
- 運動や認知能に関する種々のテストのスコア、学校の試験の結果は、デキサメタゾン群の小児のほうが低かった。
- デキサメタゾン群に障害がより多く見られた(28/72人対16/74人, P<0.05)。
- これらのデータは、未熟児が出生後初

期から長期(4週間)にわたり全身ステロイド剤治療を受けることが、神経系に害作用を引き起こすことを裏付けている。呼吸器障害を有する未熟児に対するこのようなステロイド剤の使用法は中止すべきである。

ステロイド剤はいまだに、未熟児の出生直前と直後の両方に広く使われている。危険-益比のバランスが徐々に明らかになってきており、使用される状況(出生前か後か)によって異なることも分かってきている。

妊娠34週目以前の場合、分娩前の数日間、母親へのステロイド剤を使用することが乳児の罹病や死亡を減らし、害作用は許容範囲内であることが分かっている¹⁾。

過去30年以上もの間、重症呼吸器疾患(呼吸窮迫症候群)のある未熟児にステロイド剤を処方することは、標準的な治療とされてきた²⁻⁴⁾。出生後4日間のステロイド使用を調べたデータは、適切な方法で行なわれた試験が20件あり、約3000人の未熟児が対象となっていた²⁾。

これら試験のメタ分析の結果では、ステロイドは気管支-肺の形成異常を減じ、抜管を早めるという短期的な利益があると結論された²⁾。

しかし、この治療法は、これらの試験で短期間の害作用が確認されており、危険-益比のバランスでは、危険(害)のほうが大きいことがわかった。そして、このたび、長期間の追跡調査でも、神経系の発達に害を与えることが示されたのである。

短期間で多くの害作用

短期間の臨床試験を分析すると、ステロイド治療を受けた未熟児はプラセボ群に比べて、高血圧や糖代謝障害だけでなく重篤な胃腸障害(胃腸からの大出血、腸壁の穿孔)を起こしやすいことが示されている。成長の遅れ(身長および頭囲)や、肥大型心筋症も報告されている²⁵⁻²⁷⁾。

ランダム化比較試験(少人数の乳児が対象であることが多い)では、幼児を1歳から4歳まで追跡したところ、神経系の異常が起こる可能性が示されている^{2,8-12)}。そして、長期追跡した新たなデータで、この危険性が確認されたのである(a,b)。

プラセボ対照ランダム化比較試験の参加者を8年間追跡

1992年から1995年の間に、アジアの6病院でランダム化比較試験が行なわれた¹³⁾。この二重遮蔽試験では、出生時体重が500gから1999g(平均約1400g)の未熟児262人を当初の対象とした。新生児は全員、出生後6時間以内に人工呼吸器を装着された児である^{13,14)}。そして12時間以内にプラセボまたはデキサメタゾン0.25mg/kgを1日2回(静注)が開始され、これが当初7日間続けられた。その後、漸減され、合計28日間使用された。

死亡率(当初の試験期間)は両群とも同程度であり(33%対30%)^(訳註1)、両群で159人が学童期まで生存しただけであった(c)¹⁴⁾。

生存した幼児の92%にあたる146人(デキサメタゾン群72人、プラセボ群74人)が平均8歳まで追跡された¹³⁾。評価項目は、理学療法士による機能的な検査、「特別に訓練を受けた」教師による学校の成績の評価、神経小児科医による神経系の検査、そして母親へのインタビューである(d)。評価の担当者は、デキサメタゾン群あるいはプラセボ群のどちら

かに割り付けられた児であるかは知らされていない。

成長遅滞

デキサメタゾン群の小児の平均身長は有意に低かった:男子は122.8cm対126.4cm($p=0.03$),女子は121.3cm対124.7cm($P=0.01$)。平均頭囲も有意に小さかった(49.8cm対50.6cm; $P<0.05$)。

運動能力の検査で「劣る」との結果

デキサメタゾン群の小児は運動能力が劣っていた。デキサメタゾン群ではプラセボ群の2倍の小児が、年齢の5パーセント以下以下のスコアであった。(デキサメタゾン群40%,プラセボ群20%)($P=0.01$)¹³⁾。協調運動能も劣り、視覚や手と目の協調運動能も劣っていた。

視力と聴覚の障害は両群で差がなかった(訳註2)。

認知能力で低いスコア

知能指数(IQ)は、総合解析(78.2点対84.4点, $p=0.008$)でも、言語能や非言語能で分けたサブ解析でも、デキサメタゾン群のほうがプラセボ群よりも低かった¹³⁾。素早さや集中力、系統立てて考える能力の点数(同じスケールで試験された)もデキサメタゾン群で低かった。

特別なニーズのための学校に通っていた子は両群で同人数いた。デキサメタゾン群の小児は、計算や音声の書き写し、文法の点数が低かった。しかし、話し言葉の理解、聴覚的理解、読解、語義の区別、単語の分析、適応力の点数には差がなかった(訳註2)。

全体的に障害が大きい

このランダム化比較試験の筆者らは、脳性麻痺、認知能力が年齢の5パーセント以下、補聴器が必要そして/または視力が20/60以下であることを障害と定義した¹³⁾。これら一つ以上の障害を持っていた子は、デキサメタゾン群28人(39%)で、プラセボ群16人(22%)よりも多かった($P<0.05$)(e)。

脳性麻痺の小児はデキサメタゾン群のほうが多かった(17/72対9/74)が、統計学的に有意の差ではなかった($p=0.07$)¹³⁾。

未熟児の出生後初期から長期にわたる全身ステロイド剤治療は中止すべき

未熟児の治療に関するランダム化比較試験で、これほど長期の追跡を行なった

例はまれである。これらの結果は重要であり、レベルの高いエビデンスを提供している。これらは、出生後初期から長期(4週間)にわたる未熟児への全身ステロイド剤治療は、神経系に障害を起こす危険があることを裏付けている。このようなステロイド剤処方法は、もはや行なわれるべきではない(訳註3)。

a- 新生児期の後期(出生後2週間以降)に、デキサメタゾン全身療法のプロセボ対照ランダム化比較試験に1週間参加した小児を13~17歳まで追跡したデータもある。このうちの多くが追跡不能であった(ランダム割付された287人中142人だけが追跡された)。また、プラセボ群の小児の39%にもステロイド剤が使用されたため、結果の信頼性はその分低い^{15,16)}。

b- ガイドラインでは使用しないよう推奨しているにもかかわらず、2000年代になっても、ステロイド剤はいまだ頻繁に使用されている^{15,20)}。

c- これらの小児が2歳になるまでの追跡では、デキサメタゾン群で神経発達の異常が多く、成長がより遅いことが示されたが、有意の差はなかった²¹⁾。

d- 両親の社会経済的状況は両群で類似しており、母親の学歴や新生児予防接種の頻度なども同様であった¹³⁾。

e- プラセボ群の小児のうち7人(デキサメタゾン群は6人)が(試験期間終了後に)、呼吸器に問題が生じたため、3日から5日間ステロイド剤が少量処方された。しかし、彼らは分析に含められた。彼らが除外されたとしても、障害はデキサメタゾン群のほうが多いままである。この試験で分析された他の母集団特性値は、詳細不明¹³⁾。

訳註1: 当初の試験期間までの死亡は33%対30%、学童期までの死亡例は53人(40%)対50人(38%)であった。有意の差はないとはいえ、むしろデキサメタゾン群の方が死亡者が多い傾向があり、菌血症や臨床的敗血症はデキサメタゾン群が有意に多かった。その上長期予後も悪かったので、良いことは何もなかったということである。

訳註2: 神経機能10指標中7指標で有意にデキサメタゾン群が劣り、そのうち

5指標でp<0.01(うち3指標でp<0.001)であった。また、認知能力25項目中9指標で有意にデキサメタゾン群が劣り、うち7指標でp<0.01(うち2指標でp=0.001)であった。

訳註3:出生後96時間(4日)未満の使用でも1~4歳までの追跡でよい結果は得られず、神経機能の悪化傾向があるので、長期の確実な悪影響の結果と合わせて考えれば、短期、長期とも予後への悪影響があるといえる。生後7~14日にステロイドを使用した際の長期予後は全く調査されていない。したがって、生後すぐの短期使用、生後すぐから4週間という長期使用、生後7~14日の使用についても、未熟児に対する呼吸障害防止のためのステロイドは使用すべきでない(禁止すべきである)。

文 献

1)Prescrire Redaction "Menace de prematurite: une cure de corticoide" Rev Prescrire 2002; 22 (227): 297-298.
 2)Halliday HL et al. "Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants" (Cochrane Review). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2003, Issue 1: 56 pages.
 3)Halliday HL et al. "Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants" (Cochrane

Review). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2003, Issue 1: 36 pages.
 4)Halliday HL et al. "Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants" (Cochrane Review). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2003, Issue 1: 29 pages.
 5)Stark AR et al. "Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants" N Engl J Med 2001; 344 (2): 95-101.
 6)Gordon PV "Postnatal dexamethasone for lung disease of prematurity" N Engl J Med 2004; 350 (26): 2715-2718.
 7)Zecca E et al. "Cardiac adverse effects of early dexamethasone treatment in preterm infants: a randomized clinical trial" J Clin Pharmacol 2001; 41: 1075-1081.
 8)Vermont Oxford Network Steroid Study Group "Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease" Pediatrics 2001; 108 (3): 741-748.
 9)Barrington KJ "The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs" BMC Pediatr 2001; 1: 1. Website http://www.biomedcentral.com: 9pages.
 10)O'shea TM et al. "Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: Outcome of study participants at 1-year adjusted age" Pediatrics 1999; 104 (1): 15-21.
 11)Shinwell ES et al. "Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy" Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 83: F177-F181.
 12)Romagnoli C et al. "Controlled trial of early dexamethasone treatment for the prevention of chronic lung disease in

preterm infants: a 3-year follow-up" Pediatrics 2002; 109 (6): e85. Website http://www.pediatrics.org: 5pages.
 13)Yeh TF et al. "Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity" N Engl J Med 2004; 350: 1304-1313.
 14)Yeh TF et al. "Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial" Pediatrics 1997; 100: e3.
 15)Jones RA et al. "Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: II. Respiratory status, growth and blood pressure" Pediatrics 2005; 116 (2): 379-384.
 16)Jones RA et al. "Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: I. Neurologic, psychological and educational outcomes" Pediatrics 2005; 116 (2): 370-378.
 17)Truffert P et al. "Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey" Acta Paediatr 2003; 92 (8): 948-951.
 18)Jobe AH "Postnatal corticosteroids for preterm infants: do what we say, not what we do" N Engl J Med 2004; 350 (13): 1349-1351.
 19)Halliday HL "Guidelines on neonatal steroids" Prenat Neonatal Med 2001; 6 (6): 371-373.
 20)Committee on fetus and newborn "Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants" Pediatrics 2002; 109: 330-338.
 21)Yeh TF et al. "Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study" Pediatrics 1998; 101: e7.

2008年1月号「オセルタミビル(タミフル)と異常行動」正誤表

「オセルタミビル(タミフル)と異常行動」の記事に多くの誤りがありました。深くお詫び申し上げます。以下のように訂正致します(著者)。

1. p3表2

誤

表2: 廣田班で得られたデータの構造

タミフル処方 の有無	異常行動あり		異常行動なし		合計 人数
	区分	人数	区分	人数	
処方あり	(a) タミフル服用後に異常行動	700	(f) 服用記入有	5953	7109
	(b) タミフル服用前に異常行動	285			
	(c) 服用記入有, 異常行動時間不明	171			
	(d) 服用無記入, 異常行動時間記入	32			
	(e) 服用無記入, 異常行動時間不明	8			
処方なし	(h) 異常行動時間記入	227	(j) いずれもなし	1931	2192
	(i) 異常行動時間記入なし	34			

正

表2: 廣田班で得られたデータの構造

タミフル処方 の有無	異常行動あり		異常行動なし		合計 人数
	区分	人数	区分	人数	
処方あり	(a) タミフル服用後に異常行動	700	(f) 服用記入有	5953	7109
	(b) タミフル服用前に異常行動	285			
	(c) 服用記入有, 異常行動時間不明	171			
	(d) 服用無記入, 異常行動時間記入	32			
	(e) 服用無記入, 異常行動時間不明	8			
処方なし	(h) 異常行動時間記入	227	(j) いずれもなし	1931	2192
	(i) 異常行動時間記入なし	34			

正誤の解説: □太枠部分が要訂正部分である。処方なし群中、異常行動なし、すなわち、(j) いずれもなしの1931人は、異常行動ありでは(h+i):227人+34人)に対応する。したがって、間の罫線は不要である。

2. p 3 表 3-1, 表 3-3 関連

	誤	正
p3 右列上から9行目	x1 や x2 で表したように	x で表したように
p3 表 3-1 最右列 3行目	B1=f-x1	B1=f
p3 表 3-1 最右列 3行目	C1=h+i-x2	C1=h+i-x
p3 表 3-1 最右列 3行目	D1=j-x3	D1=j
p3 表 3-3 表中	A2+B2	A3+B3
p3 表 3-3 欄外	D2, C2, A2, A2	D3, C3, A3, A3



ブスルファン (マブリン) /フルダラビン (フルダラ) /メルファラン (アルケラン) /タクロリムス (プログラフ) による致死的肺出血

難治性の多発性骨髄腫を有し、メルファランを含む色々な化学療法のコースを受けたことがある60才男性が、臍帯血移植を受けた。移植前のレジメンはフルダラビン30mg/kg 6日間とブスルファン4mg/kg 2日間と、G-VHD 予防のため、IV タクロリムス0.03mg/kgの投与も受けていた。8日目に高熱を来し、皮疹と体重増加が見られた。9日目に、進行する呼吸困難と大量の喀血があり、循環血流量減少性ショックに陥って、急速に状態が悪化した。血小板数2.1万/mm³で、血小板輸血を行ったが、翌10日目に呼吸不全で死亡した。死後の剖検で、肺はびまん性に肺胞出血を示し、肺うっ血を伴った。

Azuma T et al. *Transplantation* 84:667, 2007

クランベリー・ジュース/ワルファリン併用時に見られた INR の上昇

78才男性が、心房細動に対して6年前からワルファリン45mg/weekの内科治療を受けていた。INRはそれまで正常治療域を維持していたが、定期検査でINR 6.45と、高値を示した。併用薬は、亜硝酸剤、ジゴキシンなどであった。患者の申告で、前の週に約半ガロンのクランベリー・ジュースを飲んでたことが判った。ワルファリンを2日間休薬し、クランベリー・ジュースを飲まないよう指導した。INRが下がった後、ワルファリンを低用量から再開し、ワルファリンを40mg/weekに増量、INRは治療域に戻った。

Paeng CH et al *Clin-Therapeutics* 29: 1730, 2007

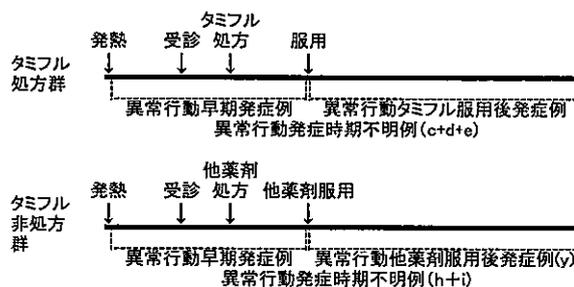
エポエチン-α (エスポー) による赤芽球癆

肝臓移植を受けている56才男性が、C型肝炎に対してペグインターフェロンαとリバビリンによる治療を開始した。貧血が出現して、SCエポエチン-α 40,000U/.週による治療を開始した。約2ヵ月経ってHbが7.9g/dlに低下し、ペグインターフェロンおよびリバビリンを中止したが、貧血は続き、Hb 4.5g/dlにまで下がった。網状赤血球は0.7%であった。Hbを7.7g/dlに維

3. p 4 図 3 は未完成の図でした。全体を変更します。

誤

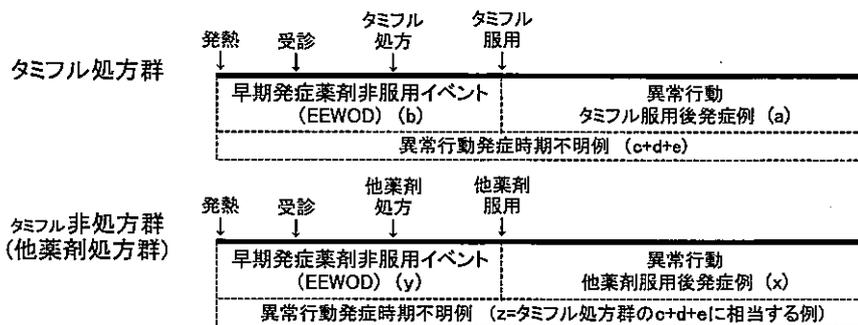
図 3 : 全経過における異常行動の有無の記入欄 (患者家族用)



異常行動早期発症例は、タミフル処方群にも非処方群にもいるはずだが、タミフル非処方群の異常行動発症例は、時期の区別がされていないため、タミフル処方群 (b) のように除くことができない。

正

図 3 : タミフル処方群・非処方群に同様に発症する早期発症薬剤非服用イベント (EEWOD)



早期発症薬剤非服用イベント (b, y) は、タミフル処方群 (b) にも非処方群 (y) にもいるはずだが、非処方群のイベント (y) は、タミフル以外の薬剤服用時間との前後関係による区分がされていないため、処方群 (b) のように除くことができない。非処方群の異常行動については $x + y + z = h + i$ という以外、その発生時期は全く不明である ($x =$ 処方群 (a) に相当する非処方群の数, $z =$ タミフル処方群の $c + d + e$ に相当する非処方群の数)。EEWOD: Early Event without Drug. 医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 作成。

4. その他

	誤	正
p5 左列 上から15行目	タミフル非服用例	タミフル非処方群
p6 表 7-2 欄外4行目	非タミフル非処方群	タミフル非処方群
p6 中列 上から4行目	非タミフル非処方群	タミフル非処方群

クラリスロマイシン (クラリシッドなど) による中毒性表皮壊死

2才の女児が、感冒に対してクラリスロマイシン懸濁液 125mg (5ml) 1日2回の内服を開始した。48時間後に、全身に紅斑性斑状丘疹状皮疹が出現、体温38℃、心拍数160拍/分、血圧127/57mmHgで小児科に入院、クラリスロマイシンを中止した。フロキサシリン、セフトキシム、アシクロビルの投与を受けた。引き続き、36時間の間、状態は悪化した。水痘状病変が軀幹に出現し、全身の体表の80%まで広がり、重篤な粘膜のビランが陰部および口腔内に見られ、Stevens-Johnson症候群を疑い、病院へ移された。軀幹の表皮の剥離と広範囲の水疱を認め、中毒性表皮壊死に合致した。Hb 10.3g/dl, WBC 3,300/mm³, CRP 7.3mg/dl, Alb 2.4g/dlであった。水痘状の病変は、さらに広がり、体表の50%の剥離を来した。アシクロビルとセフトキシムを中止したが、発熱は持続し、咳嗽が出現、ピペラシリン/タゾバクタムとゲンタマイシンを開始、保存的治療により、18日かかって皮膚病変は徐々に改善して退院した。退院して4週間後、皮膚は正常で、後遺症を認めなかった。

Clayton TH et al. Clin. & Experimental Dermatol. 32:755,2007

コルヒチンによる横紋筋融解症

虚血性心臓病、慢性心房細動、甲状腺機能低下症、軽度の腎不全を有する79才男性が、痛風関節炎の増悪に対して、コルヒチン1.5mg/dayの内服を開始した。1週間後、全身の筋肉痛、倦怠感および両下肢の筋力低下を訴えて来院した。上下肢の近位筋の圧痛を認め、クレアチニン2.56mg/dl, CPK 1,100で、尿中にミオグロビンを認めた。入院して、横紋筋融解症が疑われた。コルヒチンを中止し、利尿を促すために輸液とフロセミド投与を行って、徐々に症状は消失し、腎機能も改善、CPKも下がった。10日後には、腎機能はベースラインに戻り、自力での移動が可能となって退院した。Altman A et al. Clin.Rheumatol. 26:2197,2007

シクロホスファミド (エンドキサン) による肺細蛋白症

関節リウマチを有する58才女性が、咳嗽と進行する呼吸困難で来院、間質性肺傷害を疑い、シクロホスファミドとプレドニゾンによる治療を開始した。3ヵ月の治療の後、呼吸困難は増強し、胸部CT上、びまん性に敷石状のスリガラス様陰影が認められて、感染の徴候はなかった。シクロホスファミドを中止し、1ヵ月後の胸部CTで、著明な改善を認めた。開胸生検で、肺胞内と細胞内に、PAS染色陽性のコレステロール裂片を有する物質を認め、肺胞蛋白症に

合致し、散在性に肺線維化も見られた。Rathi NK et al. Chest 132 (Suppl.):722,2007

エトポシド (ベプシド) による白血球破壊性血管炎

61才男性が、咳嗽、呼吸困難、倦怠感を訴えて来院、Stage IVの肺癌の診断で、制癌剤と放射線治療を受けたが、著明な効果を示さず、エトポシド50mg/m²内服による単独療法を受けた。治療を開始して10日目に、斑状丘疹状の皮疹が上下肢に出現した。生検で、白血球破壊性血管炎と診断された。エトポシド以外に明らかな原因が思い当たらず、エトポシドを中止したところ、しばらくして血管炎は軽減した。

Turken O et al. J.Europ.Acad.Dermatol. & Venereol. 21:1297,2007

プロピルチオウラシル (チウラジール) による血管炎と肺出血

45才女性。以前に甲状腺機能亢進症に対して約3年間、プロピルチオウラシルによる治療を受けた後、肺胞出血が起こり、免疫抑制剤でコントロールしたことがあった。その後、甲状腺機能が正常となり、プロピルチオウラシルを中止していたが、10年経って今回、呼吸困難で入院した。患者は、3年前にプロピルチオウラシル200mg/dayを再開し、3ヵ月前から300mg/dayに増量していた。チアノーゼを呈し、眼球突出、口腔内潰瘍、頻脈(124拍/分)、頻呼吸(36回/分)を認め、下肺に捻髪音を聴取した。Hb 5.9g/dlで、顕微鏡的血尿、クレアチニンクリアランスの軽度低下を認めた。ANCAが1,280倍陽性であった。胸部X-pと胸部CTで、両側中〜下肺野に肺胞および間質の浸潤影を認めた。腎生検では、IgMの沈着(2+)、IgGの沈着(+)を認め、メサングウム糸球体腎炎を示唆し、薬剤起因性の血管炎と診断された。プロピルチオウラシルを中止し、メチルプレドニゾンによる治療を開始した。状態は徐々に改善し、4ヵ月以内に完全に回復した。その後、甲状腺摘出術を行い、レボサイロキシンの投与を開始した。

Melenkovic BA et al. Chest 132(Suppl.):686,2007

セボフルラン (セボフレソ) による致死の劇症肝不全

慢性腎不全を有する69才男性が、外科手術の際、気管挿管時にチオペンタールNaとスクサメトニウムの投与を受け、引き続きセボフルランによる麻酔を行って、平均動脈血圧をベースラインの80〜100%に維持した。手術の20時間後に、黄疸が出現し、AST 2,196, ALT 641に上昇した。その後、急速に肝機能は悪化して重篤な凝固障害、腎臓・呼吸・循環不全を来して昏睡

状態に陥った。頭部CTでは、高度のびまん性浮腫が確認された。2日後、AST 6,169, ALT 1,690に上昇、LDHは6,397に達し、最初のセボフルラン曝露の8日後に死亡した。死後の剖検で、肝臓は広範囲の壊死を認め、死因は劇症肝不全による循環不全と確定された。

Turillazzi E et al. Toxicol. Pathology 35:780,2007

TIP データベース「クスリのガイド」パスワード

最終有効年月日 201012 oEZ

The Informed Prescriber (邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

- 編集長 別府宏国(新横浜ソーククリニック)
副編集長 浜 六郎(医薬ビジランス研究所)
編集委員 相沢 力(神奈川県中央病院内科)
榎本 武(東京都・えのもと小児科)
川合 仁(京都・川合診療所)
谷岡 賢一(京都・日本パフレスト病院小児科)
福島 雅典(京都・京大探検医療センター)
松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿科)
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

- 編集協力者・アドバイザー
青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明
阿部 和史 雨森 良彦 石井 明
泉 早苗 上野 文昭 松岡晃一郎
大島 明 大津 史子 大西 昇一
岡本 祐三 金森 憲明 川嶋 誠一
木村 健 久保田英幹 倉田 義之
栗田 敏子 小塚 雄民 酒井 天栄
坂上 章子 阪田久美子 清水 純孝
清水 裕幸 庄司 紘史 瀬川 昌也
関 頭 高木 徹 高木 宏子
高須 俊明 田口 博園 丁 元鎮
塚本 泰 堂川 嘉久 豊島協一郎
西端 義広 西村 嘉郎 等 泰三
福井 直仁 福本真理子 藤野 泰彦
藤村 正哲 細田 真司 増田寛次郎
松田 圭子 水野 正浩 溝口とく子
宮城征四郎 村野 三郎 矢尾板英夫
山本 敬 横山 正夫 他9名

編集・発行 医薬品・治療研究会
代表 別府宏国

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4
AMビル5階

担当 宮下郁子、田口里恵
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円
(送料込) 製薬企業 12,000円
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 とみん銀行西園分寺支店
(普)No. 0014863
郵便振替 00140-8-74435
※名義は問わず、
医薬品・治療研究会代表別府宏国
〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17
コモド上汐ビル902
医薬品・治療研究会大阪事務局
担当 坂口啓子・中村朱里
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2008年2月28日発行 第23巻2号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することを断じます。

The Informed Prescriber

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Mar. 2008 Vol.23 No.3

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin(印) / Pharma-Kritik(瑞) / La Revue Prescrire(仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

臨床試験は常に患者に利益をもたらすか?(続き) Clinical trials are always for the benefit of patients?

シルヴィオ・ガラティエーニ*

特定の副作用に焦点

時折、特定の副作用に焦点が向けられることがあります。言い換えれば、多くの臨床試験で、私たちに与えられる情報は、あるきまった副作用に関するものだけです。再び、第二世代抗精神病薬を例にとってお話しします。第二世代では錐体外路系の副作用が少ないことは先にも触れましたが、そのことのみが強調され、宣伝でもこの点だけが取り上げられました。しかし宣伝では、これらの第二世代抗精神病薬が体重を増加させ、糖尿病になりやすくするという点については言及されませんでした。

そこで、新世代の抗精神病薬オランザピンとペルフェナジン(旧型薬)とを比較したこの研究をみてみると、オランザピンのほうが神経系副作用は少ないことが分かります。しかしオランザピン投与群では、血糖値レベルは上昇し、グリコヘモグロビンやコレステロール値、トリグリセリド値などが増加しています¹⁰⁾(表13)。宣伝では、強調点はすべて神経系副作用に向けられていますが、オランザピン全体のストーリーをみると、神経系に関しては有利だが、循環器系では不利なことが分かります。体重が増大し、心循環器疾患や糖尿病のリスクが高まるからです。

米合衆国の全統合失調症患者をこの新世代薬で治療したとすると、どんなことになるかという予測が次のように計算できます；体重増加によって、米国では2万4000人の過剰死が発生し、耐糖能異常患者が9万2000人増加し、高血圧は12万人増加することになります¹¹⁾。

私たちは新規の抗炎症剤ロフェコキシ

ブについて言及しましたが、この薬はナプロキセンに比べて、消化管系の毒性が少ないのですが¹⁰⁾(図8)、代わりに先程述べたような心毒性が強いことが強調されていません¹⁰⁾(図9)。したがって、消化管系に関してだけならば、ロフェコキシブが良いということになりますが、もし消化器系副作用が少ないという特性が心毒性の強さで相殺されてしまえば、この薬に対するコンセプトは違ったものになることでしょう。事実、すでに皆様ご存じのとおり、この薬は対照薬よりも心毒性が大であるということが2001年には明らかになり、市場から撤去されたのです。しかし、私たちが心毒性の可能性を知ったのは1999年のことです。実際

に製品が市場から回収されたのは2004年ですから、必要な処置がとられるのに5年もかかったこととなります。この間200万人がこの薬による治療を受け、米国での販売は25億ユーロにも達したのです。ですから、商業上の利益が人々の健康にどれだけの影響をおよぼすかがお分かりになったと思います。

出版バイアス

一般に、薬の効果を判断する場合、私たちは発表された臨床試験論文を参考にします。しかしながら、すべての臨床試験が公表されるわけではありません。臨床試験の発表に際してはある種の選択が行われます。1例をお示ししましょう。メラングーらは、セロトニンに対して作用する抗うつ剤に関して、スウェーデンで行われた臨床試験について調査した結果、42の研究があることが分かりまし

表 13：新・旧抗精神病薬の比較 (治療による副作用発現, 検査値変化量)

検査指標	オランザピン	ペルフェナジン
神経系副作用発症者比率	14%	17%
体重増加者の比率*	30%	12%
血糖変化量 (mg/dl)	15.0 ± 2.8	5.2 ± 2.0
HbA1c 変化量 (%)	0.41 ± 0.09	0.10 ± 0.06
コレステロール変化量 (mg/dl)	9.7 ± 2.1	0.5 ± 2.3
トリグリセリド変化量 (mg/dl)	42.9 ± 8.4	8.3 ± 11.5

*ベースラインからの体重増加が7%を超えた者を体重増加者とした

イソプロテレノール	33	セロトニン	25	フロセミド	36
エトボシド	35	ダブソン	36	ベクロメタゾン	30
オランザピン	25	ツロプテロール	32	β2作動剤	29
オルシプレナリン	33	テオフィリン	31	ペルフェナジン	25
ガランタミン	27	テリスロマイシン	35	ホリコナゾール	34
クレンブテロール	33	テルブタリン	32	ホルモテロール	33
クロモグリク酸	30	ドセタキセル	34	マブテロール	32
サルブタモール	30	ドネベジル	27	メサラジン	35
サルメテロール	32	トラネキサム酸	36	リシノプリル	36
シプロフロキサシン	35	バルプロ酸	35	リネゾリド	36
ステロイド	29	フェントイン	34	リファンピシン	35
セフトアジジム	34	フェノテロール	33	レボフロキサシン	35
セボフルラン	34	プラバスタチン	35	ロフェコキシブ	25

目次

臨床試験は常に患者に利益をもたらすか? (続)	25
喘息の長期的治療：重症度に応じてステロイド剤治療を調節する	29
CAPSULE	34

*マリオ・ネグリ薬理学研究所 (伊)

図8：全ランダム化試験中における，上腹部症状主要エンドポイントの累積発生数

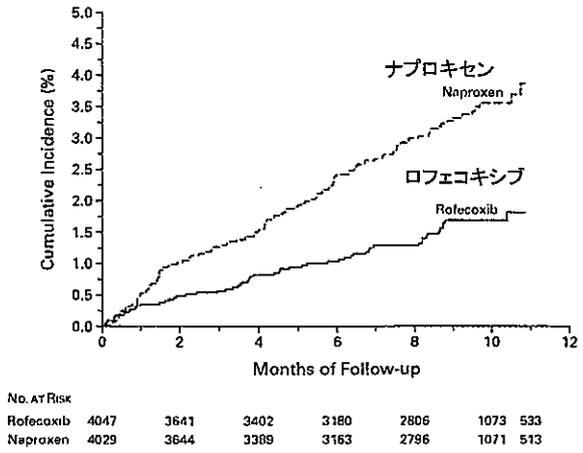
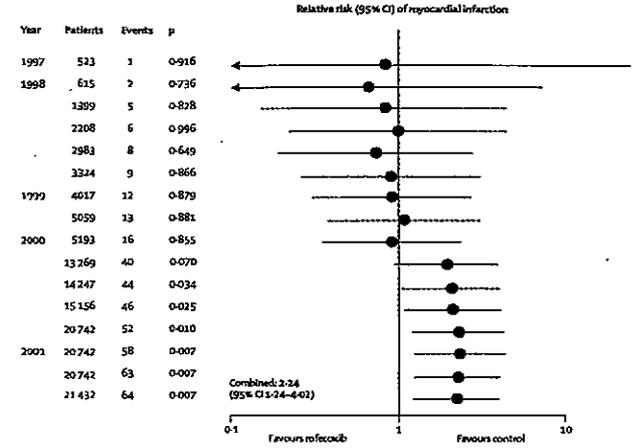


図9：ロフェコキシブ群と対照群を比較したランダム化試験の累積メタアナリシス



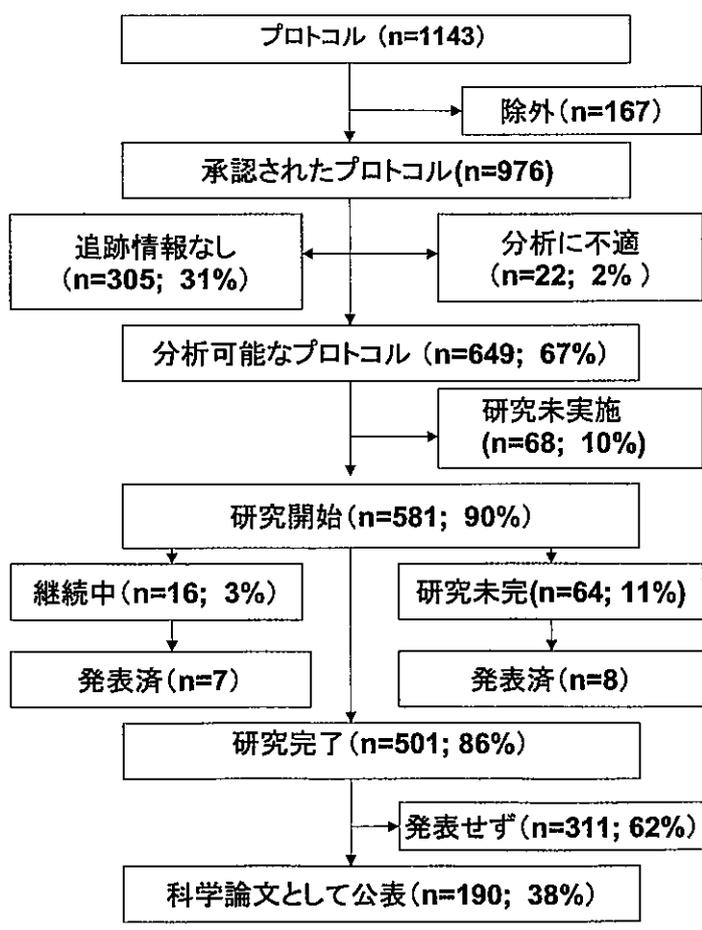
た²⁰⁾。これらの研究のうち、21件で被検薬のほうがプラセボよりも優れた結果を示し、うち19件が原著論文として発表されました。しかし、被検薬がプラセボより勝るといふ結果の出なかった他の21件の研究では、原著論文として公表されたのは6件だけでした。したがって、論文を読む側は薬の効果に関して、誤った認識を得ることになります。実際の効果は優劣50%ずつで相半ばするにもか

かわらず、私たちが目にするのは、肯定的な結果を示す論文の方が、否定的論文よりもずっと多くなるのです。ですから、私たちは十分に注意する必要があります。実施された臨床試験の全てを考慮するのでもなければ、それは Evidence-Based Medicine ではなく、Evidence-B(i)ased Medicine になってしまうからです。この分析図(図10)は、1100件の試験中、発表されたのは結局190件に過

ぎませんでした²¹⁾。したがって私たちは、実施された臨床試験のうち実際に発表されるのはほんの一部に過ぎないことを心にとどめておくべきです。このように一部のデータだけが選択して発表されることは薬剤疫学で重大な意味を持っています。何故なら、一般にメタアナリシスは公表された試験だけを対象に行われるからです。未公表の試験データを手出し、その詳細を見いだすことは究めて困難なことです。このSternらの分析ではまた、ポジティブな結果が得られた試験は、ネガティブな結果に終わった試験よりも3倍報告され易いことが示されています²²⁾。

また、試験の論文発表に選択が加わるだけでなく、発表された試験の中身が、適正に報告されないという問題があります。最近行われたこのChanらの分析では、122編の公表論文には3000以上のアウトカムがあった、つまり3000以上のパラメータが評価を受けたということです²³⁾。この分析で分かったことは、効果に関するパラメータのうち50%が、有害作用に関するパラメータのうち65%は記載されていないか、不完全な報告しかなされていないということでした。したがって、研究プロトコルにあることと、発表論文に表記されていることとの間には解離があるのです。

図10：生物医学研究のプロトコル作成から論文発表迄



利害の衝突

最後にまた私たちが考えなければならぬのは、臨床試験におけるバイアスが利害の衝突によって決定づけられるということです。ここに示すBMJの記事は、臨床試験論文の著者に金銭的利益がある場合のほうが、ない場合に比べてポジティブな結果を得る可能性が高いと結論づ

表 14: 製薬会社による支援の有無は試験結果にどのように影響するか

試験結果	スポンサー	
	製薬会社	その他
	件数 (%)	件数 (%)
被検薬が優れている	39 (98)	89 (79)
対照薬が優れている	1 (2)	23 (21)

表 15: 臨床試験のスポンサーによる試験結果の違い

比較試験の内容とスポンサー		試験結果		
		被検薬が勝る	どちらでもない	対照薬が勝る
SSRI vs 三環系抗うつ剤				
	製薬会社	13	4	0
	その他	1	2	3
新抗うつ剤 vs 旧抗うつ剤				
	製薬会社	25	7	1
	その他	1	2	4

けています²⁴⁾。これはまた別の研究ですが、製薬会社の支援を受けた研究では被検薬に有利な結果を得た論文が98%であるのに対して、非営利民間組織が支援する研究では78%であったことが示されています²⁵⁾(表14)。これはまた、抗うつ剤の研究に関する調査ですが、研究スポンサーが製薬企業である場合に比べて、非製薬企業がスポンサーとなって行われた研究では被検薬に対して不利な結果が多いことが分かります²⁶⁾(表15)。これはアルツハイマー病に用いられる薬の事例ですが、ご承知のとおり、これらはコリンエステラーゼ阻害剤です。この研究では、アルツハイマー病の治療には、ドネペジルよりもガラントミンのほうがよいということになっています²⁷⁾(図11)。しかし、他の研究では正反対

に、ドネペジルのほうがガラントミンよりも良いという結果でした²⁸⁾(図12)二つの研究で、全く逆の結果が得られたのはどうしてでしょうか?理由は実に簡単にみえます。なぜなら、ガラントミンのほうがドネペジルよりも優れていると証している研究はガラントミンを製造している会社が支援した研究であり、ドネペジルのほうがガラントミンよりも優れていると証している研究はドネペジルを製造している会社が支援した研究だからです。AD2000と呼ばれるインデペンデントな研究が、多数の患者を対象に実施され、ランセット誌に発表されましたが、この研究では、これらの薬とプラセボの間に違いは認められませんでした²⁹⁾(図13)。したがって、薬の実際の効果を評価するにはこのようなインデペンデント

な研究が大事なのです。これまで、臨床試験をみる場合に私たちが遭遇する多くの問題を皆様へ提示してきました。しかしながら、これらの問題のいくつかは法制度によるものです。ご承知のとおり、規制当局にとって法律は非常に重要です。そして、欧州(EU)の法制度が患者に不利にできていることは確かです。ここに、その理由をお示ししましょう。

欧州(EU)の薬務規制機関はEMAと呼ばれ、その本部はロンドンに置かれています。EMAが新薬を承認すると、それらの薬は欧州共同体に所属する27カ国の厳密なルールに則って市場に出されます。従ってこのEMAという機関は医薬品の市販を決定する上で重要な責任をもっています。ところが、欧州(EU)ではEMAは産業省の管轄下にあり、保健省の管轄下にはないのです。これは変則的なことです。というのも、欧州各国では医薬品局はすべて保健省の管轄下にあるからです。しかし、欧州(EU)ではこの重要な機関が産業省の下に置かれているのです。これでは、欧州(EU)のレベルでは、医薬品が保健・医療の手段としてではなく、一般の商品と見なされているということになります。産業が法律の基盤を設定することになれば、法制度はどうしても産業寄りに偏ったものになることでしょう。

秘密主義

欧州では、医薬品の判定はその品質・効力・安全性に基づいて行わなければならないとされており、そのこと自体は正しいことです。しかし、法律的には比較が求められているわけではありません。したがって、新薬の承認はまるで治療法が何もないかのような真空状態で行われ

図 11: アルツハイマー病に対するガラントミンとドネペジルの比較

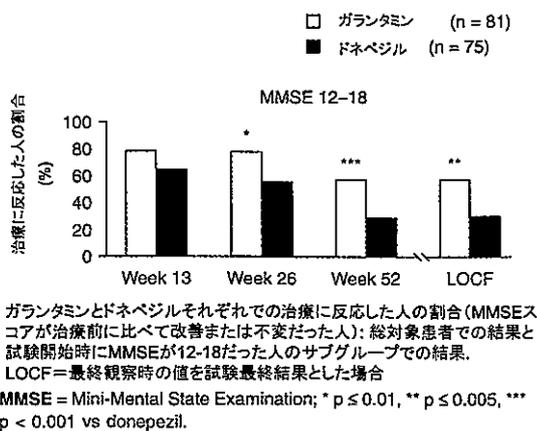


図 12: アルツハイマー病に対するドネペジルとガラントミンの比較 (医師の感じる満足度/使い易さを指標として)

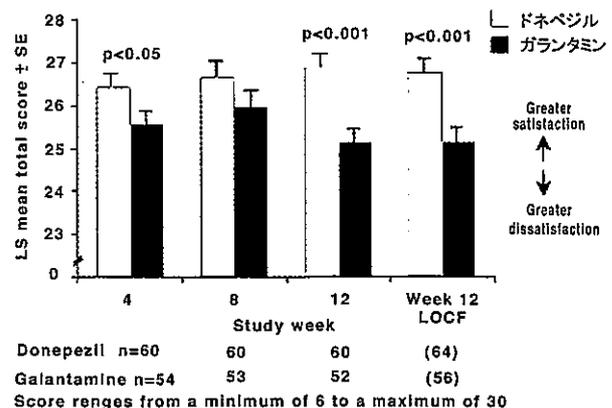
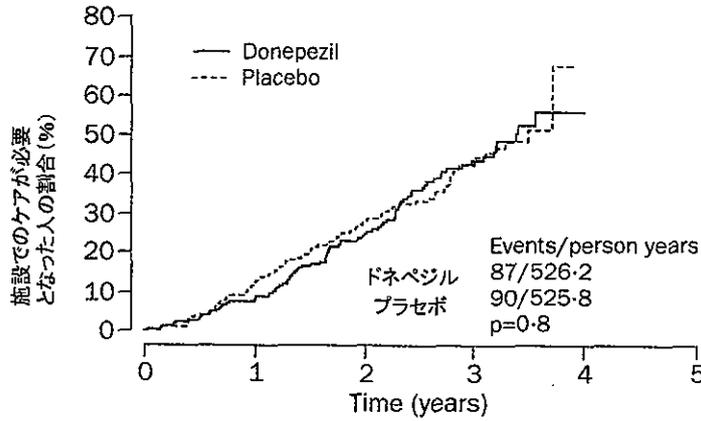


図13: アルツハイマー病に対するドネペジルの効果 (製薬会社の支援を受けずに行われたインデペンデントな研究の成績)



Number at risk						
ドネペジル	282	212	134	57	1	
プラセボ	283	209	135	60	0	

施設でのケアが必要となった人

ているのです。既存薬との比較が行われていれば、もっと状況は良くなるはずなのですが、それが行われていないのです。その上秘密主義があるため、薬の承認や回収が行われても、その理由が報告されないのです。したがって医薬品が大多数によって承認されたとしても、反対した少数者が誰だったのか、私たちに分かりません。それは、機密事項であり、報告されないようになっています。さらにまた、医薬品の市場回収が指示されたり、承認にあたって付帯条件が付されても、説明は何もないのです。ご存じのように、医薬品は付帯条件付きで承認されることがよくあります。メーカーはその付帯条件に応じて関係書類を作成するために、一定の追加研究を行わなければなりません。しかし、その付帯条件が何であるかは分からないのです。このような付帯条件を付されても、必ずしも実行されないのは、私たちがよく知っています。事実、このFDA調査では、メーカーに課された2700件の市販後指示のうち、実際に行われたのは34%にすぎませんでした。つまり、付帯条件は実際には完全に履行されていないのです。

EUの法律で私たちが比較を求めているということ、その新薬に付加価値があるかどうかを確認するのが非常に難しいということを意味しています。当該新薬の付加価値が分からないのは、その薬が治療活動の文脈のどこに位置づけられるかを確かめるのに必要な比較がきちんと行えないからなのです。臨床試験にこのような重大なバイアスが加わる結果、新薬の利益対危険比は過大評価され

てしまう傾向があります。その結果、真の利益や真の危険性がどれくらいであるかを、私たちは明確につかむことができないのです。

結論

結論として、私は、将来の医薬品承認審査手順に関して——とりわけ、欧州の状況を考えた場合に、重要と思われることを何点か示したいと思います(表16)。

第1の問題は、全ての新薬に関して、その薬の付加価値が何であるかを明示する必要性を私たちは導入すべきだと思います。新薬の評価にあたっては、その薬が従来薬に比してどんな付加価値を持っているかを基準にして判断すべきです。それらの新薬は、効力の点で勝っているか、毒性が少ないか、あるいは何らかの利点があることを示さなければなりません。

そして、その利点は明示されるべきです。そして、これもまた重要な点ですが、すべての新薬は少なくとも2件以上の第Ⅲ相試験が存在する場合に承認されるべきです。ご存じのように、新薬の承認に際して第Ⅲ相試験が必ずしも存在し

ない場合があるからです。少なくとも2件以上の第Ⅲ相ランダム化比較試験が存在することが必要です。また、これらのうち1件は、インデペンデントな研究機関で行われることも重要です。今日、新薬の評価に必要な書類は全て製薬会社の手で用意されていますが、メーカーの関心事は自社の薬が良いものだということを示す点にあるからです。同時にまた、私たちは、評定の結果が真実であり、それが患者の利益に叶ったものであるということを保証するため、何らかのインデペンデントな評価を必要とします。

また、私たちは医薬品の承認に用いられる薬理学的・臨床的データの秘密性を撤廃すべきです。これらのデータは新薬承認の基礎となるものであり、一般市民がそれらをインデペンデントに評価できるように、全ての人々、全ての科学研究機関が利用可能とすべきです。

私たちはまた、インデペンデントな臨床試験を支援する基金を必要としています。製薬産業の関心が向けられていない分野で、もっとも臨床試験を行う必要があるからです。製薬産業は2剤間の比較や異なる治療戦略間の比較を行うことに興味を示しません。稀少疾患の治療薬の研究には商業的利益がないことから、彼らには興味がなく、したがってオーファン・ドラッグは重要であるにもかかわらず、不足しています。彼らは、患者にとって重要なその他の問題についても研究しようとする関心をもっていません。だからこそ、インデペンデントな研究基金が必要なのです。イタリアでは、製薬産業の宣伝・販売活動に対して一種の税金(5%課税)を課する法律が制定されました。これは公共の基金となり、臨床試験の支援に使用されます。この基金を使って、通常私たちは、年間約50件の研究プロジェクトの実施を承認しています。私たちはこのようにして医薬品の本来の効果を知ること貢献できるのです。

最後に、多くの医薬品、とりわけ抗がん剤に関して、私たちは「リスク共有」

結論

- ・臨床試験を行う必要性と新薬が持つ付加価値を明らかにする。
- ・すべての新薬承認には、少なくとも2つの第Ⅲ相試験が必要。
- ・第Ⅲ相試験の1つは、(開発企業とは)独立した組織が実施することが求められる。
- ・医薬品承認のために利用される薬理学的および臨床データの秘匿を廃止する。
- ・インデペンデントな臨床試験を支援する基金の設立が求められる。
- ・非常に高価な薬の保険償還は、個々の患者に対する効果のみに基づいて行われるべきである。

という概念を導入すべきだと思います。これは、医薬品の効果のごく少数の患者にしか及ばないときに、ごく少数者への利益があるからといって、これを全ての患者に適用するのは妥当でないということです。現在、欧州では、抗がん剤治療が患者に利益をもたらした場合のみ治療費の償還を行い、そうでない場合は償還しないという例（‘リスク共有’という概念で知られている）が、少なくとも2例あります。

これらの問題に関する今日の講演で、医薬品の真の効果を確立するためには、さまざまな分野で改善が求められていることを皆様にお分かり頂ければと願っております。患者に投与した薬が利益をもたらす、リスクを軽減することを確証する必要がありますからです。日・米・欧の社会が同じように、その方向へむけて動いてゆくことを願っております。

ご静聴ありがとうございました。

文 献

16) Lieberman JA, Scott Stroup T, McEvoy

JP et al. : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12):1209-23

17) Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP et al. Estimating the consequences of antipsychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res.* 2001; 101(3):277-88.

18) Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8

19) Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364(9450):2021-9.

20) Melander H, Ahlquist-Rastad J, Meijer G et al. Evidence b(i)ased medicine — selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326(7400):1171-3.

21) Decullier E, Lheritier V, Chapuis F: Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 331(7507):19.

22) Stern JM, Simes RJ : Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; 315(7109):640-5.

23) Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT et al. : Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized

trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291(20):2457-65

24) Kjaergard LL, AlsNielsen B: Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325(7358):249.

25) Cho MK, Bero LA : The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996; 124(5):485-9

26) Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML et al. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry* 2003; 183:498-506

27) Wilcock G, Howe I, Coles H et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20(10):777-89

28) Jones RW, Soininen H, Hager K et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(1):58-67.

29) Courtney C, Farrell D, Gray R et al. : Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000). *Lancet* 2004; 363(9427):2105-15.

喘息の長期的治療

重症度に応じてステロイド剤治療を調節する

Long-term asthma therapy; Adapt steroid therapy to severity
Prescribe International 16(No91):208-211, 2007

まとめ

- 喘息は様々な因子の影響を受け、その自然経過は時間と共に変化する。臨床的に喘息は、一過性の軽い呼吸困難症状から、重症発作が頻発して身動きできないほどになるまで、様々な症状を示す。
- 本稿では、喘息の長期治療における原則を述べる（プレスクリル誌フランス語版では喘息治療のレビューの第1部として個々の薬剤評価を行ったが、本稿は、その結果を考慮した治療原則のレビューである）。
- 最近の臨床ガイドライン4編は、長時間作用型β作動剤（訳註a）で起こりうる重篤な害作用に関する最新データを考慮していない。少なくともそのうち2編のガイドラインは、製薬企業から資金的な援助を受けていた。
- 間欠性の喘息であれば継続的な治療は必要ない、というのが一般的見解である。このような患者の治療には、短時間作用型のβ₂作動剤（訳註b）を発作時のみ単独で使用する。
- 持続性喘息に対する長期的治療の基本は、ステロイド吸入剤であり、それを重症度に応じて用量調節する。しかし、ス

- テロイド吸入剤はその害作用を考慮すれば、必要最小限の用量を見出し、発作コントロール後は段階的に用量を減らしていく（訳註c）。
 - 重症発作の持続例や、高用量のステロイド吸入剤で改善しない場合、益と害のバランスを考えて最良の治療は、ステロイド内服剤である。
 - 長時間作用型β作動剤は、夜間の呼吸困難のコントロールが吸入ステロイド剤で不十分なときに限って使用すべきである（訳註a,b,d）。
 - 喘息治療の標準薬剤は、胎児毒性は認められていない。一方で、コントロールがうまくできていない喘息は、妊婦と胎児の両者に重篤な合併症をもたらす危険性がある。
- はじめに
- 喘息とは、様々な刺激に気管支が過剰反応することで起きる慢性呼吸障害であり、広汎性の気管支収縮を引き起こす¹⁾。無症状が続く時期と症状の悪化する時期とがある。典型的な喘息発作は、数分から数時間続き、その後は原則として元の状態に回復する。しかし、発作と発作の

間にも、ある程度の持続的な気管支の閉塞状態を起こしている患者もいる。

喘息の発症には、以下のような多くの因子が影響している。遺伝的性質、外的誘因（ほこり、ダニ、動物の毛、花粉、たばこの煙、大気汚染など）、職業上の曝露物質、過労などである²⁾。また、喘息症状の強さは心理的要因にも影響される³⁾。

喘息症状は、患者それぞれに個人差があり、同じ患者でも時間とともに変動する。そのため臨床でみられる状態は、一過性の軽い呼吸困難症状から、重症発作が頻発して身動きできないほどになるまで様々な症状を示す。

本稿では、個々の薬剤評価を考慮しつつ、喘息の長期治療における原則を述べる。プレスクリル誌では、1993年に喘息治療の原則を発表したが、その後の文献検索を実施し、プレスクリル独自の手法に基づき、前回のレビューを更新した。

本項では、アレルゲン（など原因物質）の特定や減感作療法、患者教育など非薬物療法については触れない。

改善、悪化を繰り返す

喘息は、たとえ無治療であっても、必ずしも徐々に悪化していくわけではない。寛解や悪化の頻度、あるいはそれらの持続期間は、主に外的誘因への暴露に

よって変動する。たとえば、花粉症の喘息患者は年に数か月は喘息が重症化するが、それ以外の月は軽い症状か無症状ですむ。

また、成人期に喘息と診断された患者の約20%が自然に寛解する。約40%の患者は年齢とともに発作が軽くなり回数も減る¹⁾。

喘息は必ずしも一生治らない病気ではないが、多くの喘息患者は、程度の差はあっても喘息という病気をもった状態で長年暮らすことになる。したがって、主観的・客観的な喘息症状の重症度によって治療方法は異なってくる。

段階的治療

2000年以降、二つの公的な団体が診療ガイドラインを発行した。一つは、米国国立衛生研究所(NIH)が、Agency for Health Research and Quality(AHRQ)によるシステムティックレビューに基づいて更新した2002年ガイドライン³⁴⁾(最新版は2007年7月¹⁴⁾)。もう一つは、英国Thoracic SocietyとScottish Intercollegiate Guidelines Networkの共同による、2005年のガイドライン更新³⁾である。他に、少なくとも部分的に製薬企業から資金提供を受けた専門家グループにより作成された2編のガイドラインがある。国際対策委員会Global Initiative for Asthma(GINA)が2005年に更新したガイドライン³⁾と、2004年に更新されたカナダのガイドライン⁶⁾である。

フランスの医薬品規制局(Afssaps)とFrench National health accreditation and assessment agency(Anaes)が共同で2004年に発表した推奨ガイドラインは、これら4編のガイドラインの比較分析に基づいている⁷⁾。

これらのガイドラインは、長時間作用型 β_2 作動剤(訳註a,d)の最新データと重篤な害作用の可能性を考慮に入れている⁸⁾。

すべてのガイドラインは、喘息の重症度に応じた治療を提案している。

間欠的な喘息：継続的な治療は不要

一般に間欠的な喘息とは、呼吸困難の発作が1週間に2エピソード以下であり、夜間の発作が1か月に2エピソード以下、そして各エピソードが数日で消失すること、と定義されている³⁵⁾。しかし、間欠的な喘息の定義に用いられている「頻度」の境目は、確定的なものではなく、単に喘息の重症度の順を表している

に過ぎない⁵⁾。また、重症度分類の基準に用いられている「換気能」の境目についても同様に確定的なものではない。

間欠性喘息の場合、ピークフロー値(PEFR)または1秒率(FEV₁₀)が少なくとも予測値の80%あり、その変動幅は20%以下であることが基準となる。

間欠性喘息は持続的な治療の対象とはならない³⁵⁾。

発作軽減のための治療は、主にサルブタモールのような短時間作用型の β_2 作動剤吸入剤(訳註b)を適当な間隔を開けて2-4回噴射する。最初の1時間で最大3回まで繰り返すことができる⁹⁾(訳註e)。

英国のガイドラインによると、1日に10から12噴射使用、あるいは1か月に短時間作用型 β_2 作動剤のMDI(定量噴射式インヘラー)を2缶以上使用しているような場合は、喘息がうまくコントロールされていないとみなされ、持続療法が必要とされている⁹⁾。

短時間作用型 β_2 作動剤が週3回以上必要になれば直ちに、長期間の治療を始めるように勧めているガイドラインが多い(訳註f)。

持続性喘息：必要最小量の吸入ステロイド剤による治療

喘息コントロールの質を判断するには、症状や換気能の種々の指標(訳註g)、QOL(生の質)、悪化のパターン、薬剤療法、患者の満足度などいくつかの指標が用いられる³⁾。

持続性喘息は以下のように定義される：呼吸困難が起きる頻度が1週間に2エピソード超、日常生活が妨げられる、夜間の呼吸困難(そのため覚醒)の頻度が、1か月に2エピソード超、呼吸機能が間欠性喘息発作時の結果より悪い、というような場合である³⁵⁾。

一般に、持続性喘息は、継続治療を必要とする。喘息を、軽度、中等度、重症に分け(英国のガイドラインではこの上に最重症がある)、その重症度に応じた治療法を選ぶ。

どのような継続治療が選択されていたとしても、呼吸症状が悪化すれば、短期作用型 β_2 作動剤を直ちに用いる。

診療ガイドラインでは、患者が喘息治療に積極的に参加する必要性を強調している。患者が自分自身で治療を調整できるように、治療の手引きを持っておくようにすべきである。

治療を変更すればいつも、益と害につ

いて4-6週間後に評価する。

治療開始から3-6か月後に喘息がコントロールされていれば、必要最小量を知るために、使用薬剤を段階的に減らすよう、診療ガイドラインでは勧めている(25%-50%ずつ減量)³⁵⁾。

このような減量方法に関する比較研究はほとんどないが、過剰な継続治療で害が生じるといえる問題は確かなことであるので、有効必要用量を見つける試みは適切である。

持続的な喘息にはステロイド吸入が必要

喘息における継続療法の第1選択薬剤はステロイド吸入である(訳註h)。

吸入ステロイド剤の効力は成分が異なってもほぼ同等であり、換気能の指標(訳註g)を改善し、 β_2 作動剤の必要回数を減らす(フランス語版プレスクリル誌より)。ステロイド吸入剤の中ではベクロメタゾン製剤が標準品であり、フルチカゾンは、ベクロメタゾンに比較して害作用が大きい¹⁰⁾(訳註i)。

喘息の重症度に応じて、ステロイド剤の用量を調節する。最初は通常、ベクロメタゾン400 μ g/日で十分である⁹⁾(訳註j)。1日に2回使用するほうが1回より効果が高いが、1日2回を超えても追加的な効果はないようである³⁾。

クロモグリク酸吸入は、ステロイド吸入の代わりに軽度の持続的な喘息に使用することができ、ステロイド吸入剤による害作用を避けるのに役立つ¹⁰⁾(訳註h)。

低用量吸入ステロイド剤でコントロール不良なら原因調査を

低用量吸入ステロイド剤でコントロール不良な場合には、吸入の回数が少ないか、規則的に吸入をしているか、だけでなく、吸入の手技が適切かどうか、また、喘息発作を誘発するような誘因に曝露されていないかどうか、について、患者とよく話をする必要がある。

もし、問題が、吸入を適切に実施して、本当に効果がないということである場合には、診療ガイドラインでは、 β_2 作動剤の定期的吸入を追加するか、必要なら混合療法(ステロイドと β 作動剤(訳註a)が混合されたもの：日本での商品名は「アドエア」)への切り替えを推奨している。英国のガイドラインでは、長時間作用型 β 作動剤を短期間テスト的に用い、もし改善しないようなら中止するようとしている。

吸入ステロイド剤の用量を増加することは、咽喉痛やカンジダ症、嗄声、全身性で長期にわたる害反応、たとえば、白内障、眼圧上昇、開放隅角緑内障、副腎皮質ホルモン過剰症などを起こしうる¹⁰⁾。

英国診療ガイドラインでは、吸入ステロイド剤の用量ベクロメタゾンとして1000 μg/日以上になると、害反応発生の危険性が高まるとしている⁹⁾(訳註j)。

長時間作用型のβ₂作動剤は(訳註a)、致命的な喘息発作の危険を高める：ただし、吸入ステロイド剤を併用すると、その危険度は低減するようではあるが、臨床試験の段階でのこの併用療法の有効性はほとんどなかった¹⁰⁾。

β₂作動剤を規則的に使用する方法は、これを必要時に使用する方法以上の効果はなかった¹⁰⁾。

他の薬剤を追加する方法は、吸入ステロイドの用量がベクロメタゾン換算で1000 μg/日以下に留まる限り(訳註j)、吸入ステロイド剤の増量以上の効果はない。

吸入ステロイド剤の用量調節

したがって、(これまでの治療でコントロールが不良になった場合には)、必要に応じて短時間作用型のβ₂作動剤を用いながら、吸入ステロイド剤の用量を増量するのが、最良の方法といえる。

診療ガイドラインでは、長時間作用型

のβ作動剤(訳註a)の併用療法を推奨する際に、単に努力性肺活量(または一秒率、あるいはピークフロー値)を指標とした結果のみを根拠としている。しかしながら、それらのガイドラインでは、最近の長時間作用型β作動剤(訳註a)による危険性に関するエビデンスが考慮されていない^{2,3,5-7)}。

純粹の夜間発症型喘息が吸入ステロイド剤でコントロールできない場合には、長時間作用型β作動剤(訳註a)は症状を改善しうる。したがって、寝る前に使用するのはいかにもかもしれない⁹⁾(訳註b,d)。もしくは、古くからある薬剤としては徐放性のテオフィリン剤を夕方に服用しておくことも、その代替療法になり

喘息の長期治療法：プレスクリル誌からの助言

喘息患者の長期治療は、以下の指標を用いて重症度を判断して選択する。重症度は、呼吸困難の症状の頻度、夜間に呼吸困難の症状(のための覚醒)があるかどうか、短時間作用型β₂作動剤の使用(一回量と頻度)、ピークフロー値(PEFR)によって判断する。

●悪化：喘息発作がどの程度であっても、呼吸困難の症状のある場合は必要に応じて、短時間作用型β₂作動剤(例：サルブタモール：訳註b)を用いる。用量は、適当な間隔を開けて2-4回噴射する。最初の1時間で最大3回まで繰り返すことができる⁹⁾(訳註e)。また、短時間作用型β₂作動剤は、発作を引き起こす要因(スポーツやアレルゲンなど)への暴露があらかじめ分かっている場合には、予防的に使用してもよい。

●軽症間欠性の喘息：軽症間欠性の喘息は一般に、一過性の呼吸困難の症状が週に2エピソードまで、あるいは夜間の症状が1か月に2エピソードまで、あるいは短時間作用型β₂作動剤の使用が週2回以下の場合、と定義されている。PEFRは通常、予測値の80%超である。継続治療は不要である。

●軽症持続性喘息：軽症持続性の喘息は一般に、呼吸困難が週に2エピソード超で(1日1エピソード未満)、夜間の症状が(1か月に2エピソード超で)1週1エピソード以下、PEFRは通常予測値の80%超と定義されている(米国ガイドラインの定義)。低用量の吸入ステロイド剤は発作の回数を抑える。通常、ベクロメタゾン200 μg-500 μg/日を2回に分けて使用すれば十分である(訳註j)。

クロモグリク酸で十分効果のある例があり、この方が吸入ステロイド剤よりも害が少ない。

●中等症持続性喘息：中等症の持続性喘息は、通常、呼吸困難が1日に1エピソードを超える、または、夜間の呼吸困難による覚醒が週に1エピソードを超える場合をいう(米国ガイドラインの定義)。PEFRは通常、理論的な値の60%から80%である。

発作の回数を減らすためには、中用量の吸入ステロイド剤がしばしば必要になる(1日にベクロメタゾン500-800 μg/日、2分割：訳註j)。これが不十分であれば、吸入用

量を増やす前に吸入ステロイド剤を規則正しく用いているか、吸入の仕方の問題はないか、誘因への暴露の状況について患者に尋ね、検討する必要がある。

ステロイド吸入剤で夜間の喘息が改善しない場合、就寝前に吸入の長時間作用型β作動剤(訳註a,b,d)、またはテオフィリン徐放剤を使用する(テオフィリンは、150mgから開始し、害作用をみながら徐々に約500mgまで増量)(訳註k,l)。テオフィリンが他剤と多くの相互作用を持つことを念頭に置いておく。

●重症持続性喘息：重症の持続性喘息は、一般に、身体活動が妨げられるほどに症状が持続し、呼吸困難が夜間および日中に頻繁に起こる場合をいう。PEFRは通常、予測値の60%以下である。

高用量の吸入ステロイド剤がしばしば必要となる(ベクロメタゾンとして1000 μg-2000 μg/日、2分割：訳註j)。数日間または長期間のステロイド内服剤(効果と重症度に応じてプレドニゾン7.5mg-60mg/日)は、他の喘息治療薬剤を追加するよりも益と害のバランスにおいて優れている。

ステロイド吸入で夜間の喘息が改善しない場合、中等症の持続性喘息と同様に、就寝前に長時間作用型β作動剤(訳註a,d,e)またはテオフィリン徐放剤(訳註k,l)が必要になるかもしれない。

●他の薬剤：治療の効果が十分にみられない場合(夜間の喘息以外)、気管支拡張剤やロイコトリエン受容体拮抗剤を追加しても長期的な効果はほとんどない。

長時間作用型β作動剤(訳註a,d,e)は、致命的な喘息発作のリスクを高める。テオフィリンは治療用量の幅が狭く、多くの薬剤と相互作用がある。吸入か内服かに関わらず、ステロイド剤治療の厳密な管理に専念すべきである。

●段階的な減量：患者には、ステロイド吸入剤および内服剤には用量依存性の害作用があり、必要最小量を見つける必要があることを知っておいてもらう。

一般的に、喘息が3-6か月間コントロールされていれば、段階的に必要最小量まで用量を減らしてみることができよう。そうすれば継続的な治療を中止することができるようになるかもしれない。

うる⁹⁾。しかしながら、テオフィリンは他の薬剤との相互作用が多い。徐放性テオフィリン剤は通常、1日150mgから500mgを用い、その後、効果と害反応(主に嘔気や頭痛(訳註k)、嘔吐、不眠など)を指標に増量できる¹⁰⁾(訳註l)。

高用量の吸入ステロイド剤が無効なら：経口剤に切り替える

吸入ステロイド剤の効果がない場合には、米国でも英国でも、ガイドラインでは、2000 μ g/日(訳註j)までベクロメタゾンを増量するように推奨し、それに長時間作用型 β 作動剤の併用、あるいはその代替品として、ロイコトリエン受容体拮抗剤やテオフィリン製剤、経口の長時間作用型 β 作動剤の上乗せをも推奨している。

しかしながら、低用量の吸入ステロイド剤が無効な重症喘息患者に対するこれらの上乗せ効果に関する臨床試験では、有効との明瞭な証拠は何ら得られていない。すなわち、悪化の危険を抑制する効果、あるいは短時間作用型 β_2 作動剤や吸入ステロイド剤の使用量を減らす効果はないのである。

したがって、非常に高用量群の吸入ステロイド剤(に加えて、必要時に短時間作用型の β_2 作動剤を吸入する方法)で喘息発作のコントロールができなくなった場合に、有効な唯一の方法は、経口ステロイド剤である。診療ガイドラインでは、この方法は、上記のような喘息用薬剤をいろいろ使用した後で用いるべき最後の手段としている。

しかしながら、こうした治療方法に関して有効との証拠はなく、このやり方をすれば、おそらく、問題の患者にとっては時間の無駄となり、症状の改善が遅れることにつながる。

喘息治療のための経口ステロイド剤としてはプレドニンがしばしば用いられる：米国のガイドラインでは1日40～60mg(分1～分2)を3～10日間使用、あるいは、長期には7.5～60mgの範囲で、喘息コントロールに有効最小量を用いる、とされている⁹⁾。隔日投与が害反応を減少するとの証拠はないとされている⁹⁾。

英国のガイドラインでは、経口ステロイド剤と非常に高用量の吸入ステロイド剤(場合によってはベクロメタゾンで2000 μ g/日：訳註j)が、経口ステロイド剤の離脱のためにと、推奨されている⁹⁾。

どのガイドラインでも、免疫抑制剤(omalizumabも含めて)の追加は推奨していない。免疫抑制剤は、害反応を上回る臨床的有益性が証明されていないからである。

妊娠時は：

厳密な喘息コントロールを

妊娠時には、喘息の重症度が改善したり悪化したりする。このため、治療も、こうした症状の変化に合わせた調整が必要である²⁵⁾。妊娠の24週から36週にかけては悪化することが多く、特に重症喘息の例でその傾向が強い⁹⁾。

妊娠中に喘息のコントロールが悪いと、母体の危険(嘔吐、高血圧、子癇前症、子癇、性器出血、その他合併症、分娩誘発の必要状態など)とともに、胎児に対する危険(周産期死亡、子宮内発達遅延、早産、出産時低体重、新生児低酸素血症＝新生児仮死)が高まる¹²⁾。

吸入ステロイド剤や、短時間作用型 β_2 作動剤、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウムが胎児に害を与えるとの証拠はほとんどない^{35,12)}。妊娠中におけるステロイド剤の長期使用に関しては、功罪あい半ばである(低体重、口蓋裂)。しかしながら、もしその危険があったとしても、喘息が重篤となり経口ステロイド剤を使用した場合の危険に比較すれば、はるかにその重篤度は低い^{5,12)}。

妊娠時にモンテルカストを使用した場合の安全性に関する証拠は限られている。動物実験で危険性は指摘されていないが(reassuring)、英国のガイドラインでは、追加情報が得られるまでの間は、ロイコトリエン受容体拮抗剤を妊娠中に開始するべきではない、としている⁹⁾。

結論：吸入ステロイド剤使用に習熟すべき

喘息の長期治療方法に関しては、1990年代から目立った進歩は何もない。喘息治療の原則は1993年のもの(前頁の囲み記事参照)とほぼ同じである¹³⁾。吸入ステロイド剤を重症度に応じて増量して喘息発作をコントロール方法が、喘息の長期療法を要する場合に、最良の方法である。

長時間作用型 β 作動剤を喘息患者に用いた場合に死亡増加の危険性を示す証拠があるため、また、この種の β 作動剤の長期の有効性に関する証拠は限られているので、この療法は、特別な場合以外は使用すべきではない。

喘息用の新薬(ロイコトリエン受容体拮抗剤、IgE拮抗剤)に関しては、今のところ通常の喘息治療に占める位置はない。

訳註a：キシナホ酸サルメテロール(商品名セレベント、以下、サルメテロールと略)のことを指している。サルメテロールは、動物実験結果から、その心毒性は、最強心毒性の β 作動剤(イソプロテレンール、フェノテロール)よりは弱い、中等度心毒性 β 作動剤であるプロカテロールよりは心毒性が強く、強心毒性の β 作動剤に分類される^{15,16)}(表)。またランダム化比較試験でサルブタモールと比較して死亡率が高い傾向が認められた¹⁷⁾。したがって、 β_2 作動剤と呼べるものではないので、サルメテロールを意味している場合の β_2 作動剤は、「 β 作動剤」と訳した。

訳註b：日本で発売されている β 作動剤中、心毒性が弱ランク(すなわち β_2 選択性が最大ランク)の β_2 作動剤は、マブテロール、テルブタリン、サルブタモール、ツロブテロールがある(選択性の大きい順：表)^{15,16)}。このなかで、MDI(定量噴霧式吸入器)のタイプは、サルブタモールのみである(サルブタモールはMDIの他に、吸入液と錠剤、ドライシロップの剤型もある)。マブテロールは錠剤のみ、テルブタリンは内服剤(錠剤、細粒、シロップ)と注射剤、ツロブテロールはテープ剤と内服(錠剤、ドライシロップ)がある(表)。

訳註c：この点は極めて重要である。最も心毒性の少ない吸入 β_2 作動剤を必要に応じて間欠的に用いる場合、どれくらいの頻度であれば、吸入ステロイド剤の長期使用による依存状態の形成より危険であるかについて検討した比較研究は皆無であり、不明である。日本のガイドラインの月1回以上はもちろん、米国や英国のガイドラインの週2回超も、英国ガイドライン⁹⁾で認めているように根拠はない。むしろ長期吸入ステロイド剤の方が危険である可能性すらある(文献16及び本誌次号参照)。

訳註d：サルメテロールの心毒性はサルブタモール、テルブタリン、マブテロールと比較して極めて強い(強心毒性にランクされる)。夜間の発作防止が必要なら、低心毒性ランクの β_2 作動剤中でも心毒性が最も弱く、かつ半減期が長いマブテロール(消失半減期10～18時間)の内服剤、もしくはツロブテロール貼付

訳註表：β作動剤の心毒性強度とβ₂選択性の分類
(2008年3月現在承認薬剤)

心毒性	β ₂ 選択性	薬剤名		剤型	心毒性強度:サルブタモールに対する比
		一般名	主な商品名		
弱	高	マブテロール	ブロンコリン	錠	0.1
		テルブタリン	ブリカニール	注, 錠, 細, S	0.5
		サルブタモール	サルタノール, ベネトリン	MDI, 液, 錠, DS, S	1
		ソプロテロール	ホクナリン	帖, 錠, DS	3.3
中程度	中程度	プロカテテル	メプチンなど	MDI, 錠, DS, S, 顆	83
強	低	クレンプテロール	スピロベント	錠, 顆	500
		サルメテロール	セレベント, アドエア	MDI	300 ~ 600
*	*	オルシブレナリン	アロテック	液, 錠, 注	?
最強	最低	ホルモテロール	アトックなど	錠, DS	400 ~ 13000
		フェノテロール	ペロテック, ウガコールなど	MDI, 錠, DS, S	2000
		インプロテレンール	アスプール	液, 注	9400 ~ 37500

*:オルシブレナリンに関しては毒性試験データが得られないが、錠剤および注射剤には「心臓の刺激伝導障害(心ブロック), アダムス・ストークス症候」が適応として認められており、心刺激作用は強く、強~最強心毒性にランクすべきと考えられる。
MDI: 定量噴霧式吸入器(エロゾル式以外の方式も含む), 液:吸入液, 注:注射剤, 錠:錠剤, DS:ドライシロップ, S:シロップ, 顆:顆粒, 細:細粒, 帖:帖付剤(テープ)
文献15)を基本にサルメテロールのデータと剤型を追加

剤を医薬ビジランスセンター(薬のチェック)では推奨する¹⁶⁾。

訳註e:サルブタモールの日本の添付文書では、「成人1回2吸入, 小児1回1吸入の用法・用量を守り, 1日4回(原則として成人8吸入, 小児4吸入)まで, とすること」とされている。その理由として、「本剤は, 通常3時間以上効果が持続するので, その間は次の吸入を行わないこと」とされている。一方, ペロテックエロゾルや, メプチンエアなどでも, 全く同じ用量制限がなされているが, これらと比較すると, サルブタモールの方がはるかに安全である。ただし, 低酸素血症のもとでβ作動剤を過剰使用すれば心停止の危険が特に高まる。したがって, この用量を超える頻度になるなら, 受診のうえ, 十分な酸素吸入をしながら, サルブタモールを吸入し, 経口ステロイド剤を用いる必要がある。

訳註f:ここでいう「長期間の治療」は吸入ステロイド剤を用いた長期治療を意味している。しかし, 英国のガイドライン⁹⁾でも認めているように, 週2回超の間欠的サルブタモール吸入の長期使用より, 吸入ステロイド剤の長期使用が安全であるとの根拠は全くない。まして, 現在(2005年版)の日本の喘息治療ガイドライン¹⁰⁾が推奨している「1か月1回以上軽症発作があれば吸入ステロイド剤」

には全く科学的根拠がない¹⁶⁾。

訳註g:換気機能検査としての努力性肺活量(FVC), 一秒率(FEV₁₀)など, 個人で測定できるものとしてはピークフロー(PEFR)がある。喘息コントロールの指標としてSpO₂も簡便であり, 最近ではパルスオキシメーターが数万円で市販されており, 家庭や学校でも購入して常備しておくことも可能である。

訳註h:吸入ステロイド剤を開始する前に, 状況によってはクロモグリク酸吸入を試みるべきである。クロモグリク酸が有効と考えられる状況とは, 本文にも書かれている軽度の持続性喘息のほか, 動物アレルギーや花粉アレルギー, 化学物質や大気汚染, 遠出のドライブ, 運動誘発喘息などで, 間欠的な発作が起こりうる場合も考えられる¹⁶⁾。

訳註i:フルチカゾンの害反応に関しては, TIP誌で詳述した^{19,20)}。

訳註j:現在日本で承認されているベクロメタゾン製剤400μg/日は, 従来の製剤の800μg/日に相当するので, ここで, 1000μg/日としている用量は, 現在日本で承認されている製剤500μg/日に相当する。ここでの2000μg/日は, キュバルなどの1000μg/日に相当する。日本で現在承認されているベクロメタゾン製剤の上限800μg/日は, 従来製剤の2000μg/日に近い用量であり, 危

険である。

訳註k:「頭痛」は, 原文には挙げられていないが, 重要な初期副作用症状であるので追加した。

訳註l:テオフィリンを通常の喘息発作の治療および予防にルーチンに使用することは, 原則禁忌とすべきである。添付文書上も2歳以下は原則禁忌となっている。テオフィリンは2歳以下(特に1歳未満)の代謝能の個人差が極めて大きいこと, また, 血中濃度を適切にコントロールできていても, インフルエンザなど高サイトカイン血症となった際にクリアランスが低下して血中濃度が高まり, 痙攣あるいは心停止をきたし, 死亡あるいは重篤な後遺症を残すことがあるからである。

参考文献

- 1) Macfadden ER "Asthma". In: Kasper DL et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 16th ed., McGraw-Hill, New York 2005: 1508-1516.
- 2) Global Initiative for Asthma "Global strategy for asthma management and prevention" 2005: 186 pages.
- 3) National Institutes of Health- National Heart, Lung and Blood Institute "Guidelines for the diagnosis and management of asthma." July 1997: 146 pages.
- 4) National Institutes of Health- National Heart, Lung and Blood Institute- National Asthma Education and Prevention Program "Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Update on selected topics 2002" June 2003: 125 pages.
- 5) British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network "British guidelines on the management of asthma" November 2005: 94 pages.
- 6) Becker A et al. "Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus Guidelines, 2003 and Canadian pediatric asthma consensus guideline, 2003 (updated to December 2004)" CMAJ 2005; 173 (6 suppl.): 1-56.
- 7) Agence francaise de securite sanitaire des produits de sante et Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en sante "Recommandations pour le suivi medical des patients asthmatiques adultes et adolescents" September 2004: 169 pages.
- 8) Prescrire Redaction "Asthme: aggravations mortelles sous beta-2 stimulant d'action prolongee non associe a un corticoide" Rev Prescrire 2007; 27 (279): 23-24.
- 9) Prescrire Editorial Staff "How to treat asthma attacks" Prescrire Int 1996; 5 (25): 154-158.
- 10) Prescrire Redaction "Traitement de l'asthme au long cours. Premiere partie. Un corticoide inhale principal medicament de l'asthme chronique" Rev Prescrire 2007; 27 (284): 436-441.
- 11) "Theophylline". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. Website

www.medicinescomplete.com accessed 12 April 2007: 39 pages.

- 12) Prescrire Redaction "Traitement de l'asthme pendant la grossesse" Rev Prescrire 1995; 15 (156): 780.
13) Prescrire Editorial Staff "Long-term management of asthma" Prescrire Int 1994; 3 (9): 26-28.

日本語訳(註)への追加文献

- 14) Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
15) 浜六郎, 別府宏嗣, β 作動剤の心毒性の文献的比較検討—臭化水素酸フェノテロール, サルブタモールとの比較を中心として, 臨床薬理, 29(1,2), 283-284, 1998
16) NPO法人医薬ビジランスセンター編集部, 喘息薬の評価, 『薬のチェックは命のチェック』 8 (No30): 40-59, 2008
17) 浜六郎, サルメテロール(セレベント)で喘息死が4倍, TIP 「正しい治療と薬の情報」 20(10): 121-122, 2005
18) 森川昭廣, 西間三馨監修, 日本小児アレルギー学会作成, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005, 昭和企画, 2005
19) 浜六郎, 喘息吸入剤フルチカゾン(フルタイド)による急性副腎不全, TIP 「正しい治療と薬の情報」 19(3): 25-29, 2004
20) 浜六郎, フルチカゾンは常用量でも副腎不全を起こしうる, TIP 「正しい治療と薬の情報」 19(5): 48-51, 2004



ポリコナゾール(ブイフェンド)による偽性ポルフィリン症

50才女性が両肺移植を受け, 免疫抑制剤に加えて, アスベルギルス症予防のためポリコナゾールの内服を開始した。移植の約5ヵ月後, サンドルを履いて毎日10分間歩くようになった。移植治療以来, 日光に曝されるのはこれが初めてであった。右手背部に水痘が出現し, 陽に当たると同様の水痘が両足背部・両手背部に出現し, 皮膚が脆くなって, 水痘は大きくなって破れ続け, 透明な排出液を認めた。皮膚科を受診し, 生検でポリコナゾールによる偽性ポルフィリン症と診断されたが, 内服を継続した。紫外線保護サンスクリーン使用により, 皮膚の状態は改善した。その後, サンスクリーンを使用して毎日歩行を続け, 時々水痘が出現する。

Kwong WT et al. *J. Drugs in Dermatol.* 6:1042, 2007

セフタジジム(モダシン)による血小板減少

54才男性が難治性の肺炎で入院し, 14日間のコースでIVセフタジジム2gを8時間毎の治療を開始した。治療の間に, 血小板

増多(75.5万/mm³)を来し, 14日目に胸部X-p上, 肺炎は改善したが, 血小板数は94.2万/mm³であった。セフタジジム治療を14日目に終了したが, 17日目, 血小板数は依然として71.5万/mm³であった。病状は安定しており, 18日目に退院した。25日目, 血小板数は55.5万/mm³に減少し, 39日目には正常化(40.2万/mm³)した。

Chen H-C et al. *Pharmacy World & Science* 30:70, 2007

ドセタキセル(タキソテール)による心膜液貯留

症例1: 非小細胞性肺癌に対して, 以前にドセタキセル33mg/m²週1回の単独療法を5回受けたことのある55才女性が, 病状の進行のため, ドセタキセルによる治療を再び始めた。3コース行った後, 進行する呼吸困難, 無力症および頻脈が出現した。

体温39℃で, 頸部および顔面に浮腫を認めた。左肺の呼吸音が減弱し, 下肺の動きが低下し, 心エコーおよびCTで, 高度の心膜液貯留を認め, 心タンポナーデの始まりを示した。この時までのドセタキセル投与量は552mgであった。心膜穿刺を施行し, CTで心膜液の除去を確認した後, 状態が安定し, ドセタキセル治療を継続した。ドセタキセル総量が608mgになった後, 再び心膜液貯留を来し, 心膜穿刺を行った。その後も胸水を認め, ドセタキセルをピノレルピンに変更したところ, 4コースが終わった時点で, 胸水および心膜液の貯留の再発はなかった。症例2: 59才男性が, 非小細胞性肺癌に対して, 2週間のスケジュールでドセタキセル85mg/m²とゲムシタピンによる治療を開始した。5コース目の終了時に治療を中断し, 3ヵ月後に再開した。3ヵ月経って, 心膜液貯留と心タンポナーデで入院した。この時までのドセタキセルの総投与量は1,036mgであった。来院時, 頻脈を呈し, 脈は不整で, 労作時の呼吸困難を認めた。心膜穿刺を施行, 化学療法を他のレジメンに変更した。6コース終了後, 心膜液貯留のエピソードを認めない。

Vincenzi B et al. *J. Experimental & Clin. Cancer Research* 26:417, 2007

ドセタキセル(タキソテール)によるStevens-Johnson症候群と肝性脳症

前立腺癌を有し, AST・ALTの軽度上昇を示す67才男性が治験に組み入れられて, ドセタキセルによる治療を開始した。治療開始時, 肝臓に1個の転移が認められた。2回目のドセタキセル投与の後, 発熱・好中球減少・顔面紅斑および著明な口内炎を来し, 入院治療により症状は改善した。化学療法を2週間中断した後, ドセタキセルの用量を30mg/m²に減らして再開した。

5回目のドセタキセル投与の後, 全身状

態が悪化し, 減食および両手の著明な紅斑で来院した。WBC 720/mm³, 血小板数9.8万/mm³であった。プレドニゾロン60mg/dayの内服を開始したが, 症状は進行して, Stevens-Johnson症候群の徴候が明らかになった。手背部・前腕の水痘およびピラン形成, 口角炎, 結膜炎, 激しい痛みを伴う口腔・鼻・陰部などの粘膜病変を認めた。高用量の副腎皮質ホルモンの全身投与とシプロフロキサシン投与を開始し, 症状は徐々に改善したが, 同時に, AST, ALT, ALP, γ GTP, T.BILが上昇し, 肝性脳症を示した。2週間後に急に症状の悪化を認め, 入院6週目に死亡した。

Ohlmann C-H et al. *Urologe A* 46:1425, 2007

フェニトイン(アレビアチン)と血小板減少による致死性頭蓋内出血

66才女性が, 脳腫瘍の手術のため入院し, フェニトイン300mg/dayとデキサメタゾンを開始して, 5日後に脳腫瘍の摘出手術を受けた。術前, 血小板数は18.6万/mm³であった。術後4時間経って, GCSスコアが6になり, 緊急頭部CTで頭蓋内出血を認め, 浮腫と1cm以上のミッドラインのシフトを伴った。Bone flapを除去し, ICUに移送したが, この時の血小板数が0.2万/mm³で, Hbが8.9g/dlであった。血小板減少は, フェニトインによるものと考え, フェニトインを中止し, 血小板輸血を行ったが, 術後5日目に脳幹部の圧迫のため死亡した。

Thorning G et al. *Europ. J. Anaesthesiol.* 24:897, 2007

セボフルラン(セボフレノ)による致死性肝不全

大動脈弁狭窄および閉鎖不全を合併する76才男性が, 弁置換術のため入院した。ミダゾラムとsufentanilによる導入を行い, 麻酔はsufentanilの持続点滴で維持し, バイパス術の前後にセボフルランを使用した。バイパス術の間は, プロポフォールの注入を行い, セボフルランの投与は行わなかった。バイパス術は68分かかった。術後, 抜管し, 1日目は特に異常を認めなかったが, 2日目に, アシドーシス(pH 7.16, base excess 18mmol/L)を認め, AST 588, ALT 425, γ GTP 73, クレアチニン2.0mg/dl, INR 1.43, LDH 812に上昇した。状態はさらに悪化し, 血圧低下, 乏尿を認めてICUに移送, 体温38.8℃に達した。3日目, AST 15516, ALT 10,504, LDH 12,944, INR 5.30で, 凝固障害, 錯乱, 低酸素血症を来し, 再度気管挿管を行った。肝臓移植は親族が拒否し, バイパス術の65時間後に死亡した。臨床的にセボフルランによる肝不全を呈し, 剖検で, 急性肝萎縮, 多臓器不全, 虚血性肝

障害を示し、全身の臓器の低灌流の徴候が見られた。

Lehmann A et al. *Canad.J.Anesthesia* 54:917, 2007

メサラジン (ペンタサ) による急性尿細管障害

15才女児が潰瘍性大腸炎と診断され、メサラジン500mg 1日3回内服とプレドニゾロン内服による治療を開始し、プレドニゾロンは、症状改善の後、漸減した。治療を開始して4ヵ月後、口渴・多尿・悪心・嘔吐・倦怠感および食思不振で来院、脱水と電解質の不均衡に対して、電解質輸液を行った。尿比重1.005、pH7、尿蛋白(+)、血清K・Naの低値とBUN・クレアチニン・血糖値の上昇を認めた。血液ガス分析で、pH 7.3、HCO3 レベル12.9mEq/Lであった。入院して2日間は多尿が続いた。腎生検は拒否されたが、間質性腎炎によると考えられる急性尿細管障害と診断し、メサラジンを中止した。アザチオプリンとプレドニゾロンを処方して退院し、2ヵ月後、アシドーシス(pH 7.22、HCO₃ 12mEq/Lと尿酸値を除き、検査成績は正常化した。

Uslu N et al. *Digestive Diseases & Sciences* 52:2926,2007

リファンピシンによる肝炎と膵炎

26才女性が、頸部リンパ節腫大とツベルクリン陽性で来院し、リファンピシン600mg/day、イソニアジド・ピラジナマイド・エタンブトールおよびビタミンB6の内服を開始した。7日目に腹痛と嘔吐があり、T.Bil 3.6mg/dl、D.Bil 1.9mg/dl、Alb 3.9g/dl、ALP 745U/L、AST 133、ALT 152で、肝炎ウイルスは陰性であった。肝機能は10日後、改善し、抗結核剤以外の内服を再開したところ、4日経って、再び腹痛と嘔吐を来した。検査で、T.Bil 0.6mg/dl、ALP 715、AST 157、ALT 83で、CA19-9が13,255 U/mlであった。すべての薬剤を中止したが、腹痛の改善は見られなかった。1ヵ月後に、持続する掻痒感・衰弱・上腹部痛・悪心・嘔吐・黄疸および体重減少で入院した。血清リパーゼは923 IU/Lであった。腹部CT上、膵頭部は浮腫状に腫大し、肝内胆管の拡張と膵鉤部に低吸収領域を認めた。肝生検では、高度の胆汁うっ滞性肝炎と肝外胆管閉塞の徴候を示した。総胆管末端の狭細化を認め、MRCTで肝内および肝外胆管の拡張を認め、ERCPでも、その所見が確認された。乳頭部切開とステント留置を行って退院、退院して4週間後に、T.Bilは正常化し、更に2週間経って、AST・ALTや胆管の所見は正常に戻った。ストマイとピラジナマイドの内服による治療を開始し、6ヵ月後には、肝機能は正常で症状もなく、頸部リンパ節腫大も消失した。

Markov M et al. *Digestive Diseases & Sciences* 52:3275,2007

バルプロ酸 (デパケン) による肝障害・膵炎・脳症および血液学的異常

生後14ヵ月以来、痙攣に対してバルプロ酸を服用していて、20ヵ月目からバルプロ酸900mg/dayと、トピラム酸、ラモトリジン服用している女児が、生後2才半の時に、全身倦怠感と痙攣の頻発・発熱・嘔吐で入院した。ぼんやりして集中力がなかった。バルプロ酸濃度87mg/ml、血中アンモニア47 μmol/L、ALT 2510 U/L、AST 6950、リパーゼ725、血小板数4.1万/mm³、WBC 3500/mm³、Hb 9.5g/dl、RBC 210万/mm³、Alb 2.2g/dlで、脳波では側頭葉に徐波を認めた。直ちにバルプロ酸を中止し、カルニチンのIV投与を行った。胸部Xpで、右肺に明らかな肺炎を認めたため、IVセフトキシム投与を行った。10日余りで、臨床状態と検査所見は改善、脳波の側頭葉の徐波は消失し、意識が回復して、注意力も正常となった。

Gerstner T et al. *Europ.J. Epilepsy* 16: 554, 2007

シプロフロキサシン(シプロキサシ)/レボフロキサシン(クラビット)による腱障害

5人の患者が、シプロフロキサシンまたはレボフロキサシンによる治療の途中で、腱傷害を来した。第1例:COPDの既往を有する70才男性が、肺炎の診断でレボフロキサシン500mg/dayと副腎皮質ホルモン、気管支拡張薬の内服を開始した。3日目に、両側アキレス腱の痛みを訴えて来院、レボフロキサシンに起因する両側アキレス腱炎と診断し、レボフロキサシンを中止して安静を指示した。18日、症状は消失した。第2例:高血圧・多発性のう胞腎および腎不全を有し、以前にレボフロキサシンを服用して、何ら副作用を認めなかった67才女性が、尿路感染症に対してシプロフロキサシン500mg 1日2回の内服を開始した。48時間後に、両肩の痛みと、可動性の減少を来して来院、両側棘上靭帯領域に圧痛を認めた。シプロフロキサシンを中止して、10日後には症状が消失した。第3例:気管支喘息の既往のある73才男性が、上気道感染症に対してレボフロキサシン500mg/dayの内服を開始し、48時間後、両側アキレス腱領域に痛みを来した。超音波検査で、両側アキレス腱の肥厚が見られた。レボフロキサシンを中止して、NSAIDsと安静により、20日後には症状が消失した。第4例:てんかん・リウマチ性多発筋痛症の既往のある68才女性が、尿路感染症に対してレボフロキサシン500mg/dayの内服を開始した。7日経って、右アキレス腱の痛みで来院、超音波検査でアキレス腱の部分断裂を認めた。レボ

フロキサシンを中止し、安静および器具の使用により2ヵ月後には症状は消失した。第5例:高血圧症と糖尿病の既往のある62才男性が、肛門周囲膿瘍に対してシプロフロキサシン500mg 1日2回の内服を開始した。10日後に、左アキレス腱の痛みが出現した。MRIで、左アキレス腱が紡錘状に腫大し、軽微の断裂が認められた。シプロフロキサシンを中止して、安静とリハビリテーションおよびNSAIDsにより2ヵ月後には症状が消失した。

Medrano San Ildefonso M et al. *Annales de Medecine Interne* 24:227,2007

エトポシド (エトポシド) による二次性急性骨髄性白血病

生後2ヵ月目に、網膜芽腫と診断され、3週間毎に、エトポシド・ビンクリスチンおよびカルボプラチンによる治療コースを6コース受け、エトポシドの総量は1800mg/m²で、完全寛解に入っていた女児が、生後24ヵ月目(最後のエトポシド投与の18ヵ月後)に、二次性急性骨髄性白血病と診断された。化学療法を行い、血液学的に寛解に入り、更に2コースの強化療法の後、骨髄移植を受けた。移植の6ヵ月後、寛解は維持され、眼の検査でも活動性の病変はなかった。

Weintraub M et al, *J.Pediat. Hematology/Oncology* 29:646,2007

プラバスタチン (メバロチン) による胸水貯留

約1年前からプラバスタチン40mg/dayによる治療を受けている60才男性が、持続する胸痛と軽い呼吸困難で来院した。胸部X-pで、左側の胸水貯留が認められ、CTで胸水が確認され、両側胸膜の肥厚を認めた。CRPは13.6mg/Lであった。胸水穿刺で、血性の液体を認め、PH 7.38、LDH 263 IU/L、蛋白量4.2g/dl、グルコース98mg/dlで、胸水のADAは25 U/Lであった。胸膜肥厚部の針生検では、線維化と非特異的な炎症性変化を認めた。来院して約1ヵ月後にプラバスタチンを中止したところ、症状は消失し、CRPレベルも正常化した。3ヵ月後のCTでは、胸膜の肥厚が残っていたが、胸水は見られなかった。約8ヵ月後のfollow-upで、無症状のままである。胸水貯留の原因は明らかではないが、プラバスタチンを中止した後、急速に改善していることから、プラバスタチンと胸水貯留の間に関連があることが示唆された。

Kalomenidis I et al. *Europ. Respiratory J.* 30:1022,2007

テリスロマイシン (ケテック) による急性肝炎

25才男性が、上気道感染症に対してテリ

スロマイシン400mg/dayの内服治療を開始し、2日後から、悪心・嘔吐・倦怠感および黄疸が出現し、7日目に来院した。約1年前にも、原因不明の急性肝炎のエピソードがあった。今回入院時は、AST 98 U/L, ALT 67, ALP 513で、T.Bil 20.1mg/dl, D.Bil 14.8mg/dlであった。入院後、テリスロマイシンを中止、肝生検で、肝細胞壊死と、肝細胞と細胆管に胆汁うっ滞が認められ、薬剤起因性の中毒性肝炎を示唆した。テリスロマイシンを中止して30日後、T.Bil 12.8mg/dl, D.Bil 5.4mg/dlに下がり、退院2ヵ月後には正常化した。患者の申告で、11ヵ月前の同様の症状の発現時も、上気道感染症でテリスロマイシンを3日間服用し、悪心・嘔吐で受診していた。その時、AST 149, ALT 248, ALP 416で、T.Bil 4.6mg/dl, D.Bil 2.8mg/dlであったが、抗菌剤を変更して、3週間後に、AST・ALT・ALPは正常化した。Onur O et al. *Clin. Therapeutics* 29: 1725, 2007

トラネキサム酸(トランサミン)による肝静脈閉塞症

症例1. 急性リンパ芽球性白血病を有する59才女性が、幹細胞移植を受けた後、血腫を来し、IVトラネキサム酸1000mg投与を、3日間続けて受けた。最後のトラネキサム酸投与の2日後に、血清ビリルビンが上昇(最高57.1mg/dl)し始め、浮腫と痛みを伴う肝腫大を来し、血小板減少を認めた。肝静脈閉塞症と診断して、アルテプラーゼ・血漿交換・血液透析による治療を行い、腎機能と肝機能は正常化した。症例2. 急性前骨髄性白血病を有する12才男児が、幹細胞移植を受けた後、肉眼的血尿を来し、2日間で、IVトラネキサム酸500mgの投与を3回受けた。翌日、血清ビリルビンが上昇(最高1.2mg/dl)し始め、浮腫と有痛性の肝腫大を来した。進行性の血小板減少も認め、肝静脈閉塞症と診断して、アルテプラーゼと輸液による治療を行って完治した。症例3. 骨髄線維症を有する53才女性が、幹細胞移植を受けた後、進行性の貧血を伴う出血性膀胱炎を来し、3日間で、トラネキサム酸250mgのIV投与を6回受けた。2日目より、血清ビリルビンの上昇(最高2.3mg/dl)が始まり、浮腫と有痛性の肝腫大を来し、血小板が進行性に減少した。肝静脈閉塞症と診断し、輸液による治療を行い、肝機能は徐々に改善した。Mori T et al. *Amer. J.Hematol.* 82:838, 2007

ダブソン(レクチゾール)による血球貪食症候群

40才男性が、Sezary症候群に対してダブソン50mg/dayとプレドニゾンによる治療を開始した。1週間経って、全身倦

怠感と頸部リンパ節腫大が出現した。翌日には、これらの症状が増強し、40°Cの発熱を認めた。血小板数6.0万/mm³, Hb 6.5g/dl, WBC 300/mm³など汎血球減少を呈した。LDHの上昇(496 IU/L), CRPレベルの上昇(14.1mg/dl)を認め、骨髓穿刺の標本で、細胞数の減少と多数の血球貪食細胞を認め、血球貪食症候群と診断した。ダブソンを中止し、3日間のメチルプレドニゾン投与とG-CSF投与を行って、1ヵ月後には軽快した。Hiura Y et al. *Dermatology* 34: 730, 2007

フロセミド(ラシックス)/リシノプリル(ロンクス)による急性腎障害

微小変換型腎障害を有する52才男性が、下肢の浮腫が増強して来院した。血清クレアチニンレベル1.4mg/dlで、尿沈渣に顆粒円柱と腎尿細管上皮細胞が認められた。尿蛋白排泄量は3g/24hrであった。フロセミド20mg/dayとリシノプリル10mg/day内服を開始、2日後に、フロセミドを60mg/dayに増量したところ、4日経って、血清クレアチニンレベルが2.5mg/dlに上昇し、乏尿が出現した。急速に、腎不全が進行し、肉眼的血尿を認めため、腎生検を行い、リシノプリルとフロセミドを中止した。腎生検では、微小変換を伴う急性腎障害を認めた。プレドニゾンの投与を受けたが、乏尿が持続し、呼吸困難を来した。クレアチニンが7.3mg/dl, 血清Kが5.9mEq/Lに上昇し、間欠的な透析を開始、腎機能が改善して、2週間後には透析を中止した。プレドニゾン治療を開始して、2週間以内に、蛋白排泄量が300mg/24hrに減少した。Yalavarthy R et al. *Nephrology* 12:529, 2007

リネゾリド(ザイボックス)による間質性腎炎と急性腎不全

腎臓移植を受け、免疫抑制にミコフェノレートモフェチル、プレドニゾンおよびシクロスポリン投与を受けている60才男性が、肝膿瘍に対するピペラシリン・タゾバクタムの治療から、リネゾリド600mg 1日2回の治療に切り換えた。ほかに、バンコマイシンとアマカシンの投与を受けていた。リネゾリドを開始して8日後に、血清クレアチニンがベースラインの1.54mg/dlから2.5にまで上昇した。血小板数8.6万/μL, Hb 9g/dl, 好酸球201/μLであった。リネゾリドを開始する前、血小板減少や貧血はなかった。腎生検で、軽度の間質の炎症が認められ、免疫染色で、B細胞・T細胞のリンパ球浸潤と好酸球浸潤を認め、急性腎不全はリネゾリドによるものと考えられた。リネゾリドを中止し、プレドニゾンを10日間投与し、数日以内に血清クレアチニンは下がった。リネゾリドを中

止して2週間後および4週間後の血清クレアチニンレベルは、それぞれ1.9mg/dlおよび1.8で、18ヵ月後、クレアチニンは安定している。

Esposito L et al. *Clin.Nephrology* 68:327, 2007

TIPデータベース「クスリのガイド」パスワード

最終有効年月日 201012 oEZ

The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏国(新横浜ソーククリニック)
副編集長 浜 六郎(医薬ビジュアル研究所)
編集委員

相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)
榎本 武(東京・えのもと小児科)
川合 仁(京都・川合診療所)
谷岡 賢一(京都・日本パフレスト病院小児科)
福島 雅典(京都・京大探索医療センター)
松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院内科)
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

編集協力者・アドバイザー

青木 敏之	青木 芳郎	跡部 正明
阿部 和史	雨森 良彦	石井 明
泉 早苗	上野 文昭	松岡晃一郎
大島 明	大津 史子	大西 昇
岡本 祐三	金森 憲明	川幡 誠一
木村 健	久保田英幹	倉田 義之
栗田 敏子	小塚 雄民	酒井 天栄
坂上 章子	阪田久美子	清水 純孝
清水 裕幸	庄司 紘史	瀬川 昌也
関 顕	高木 徹	高木 宏子
高須 俊明	田口 博國	丁 元鎮
塚本 泰	堂川 嘉久	豊島協一郎
西端 義広	西村 嘉郎	等 泰三
福井 直仁	福本真理子	藤野 武彦
藤村 正哲	細田 真司	増田寛次郎
松田 圭子	水野 正浩	溝口とく子
宮城征四郎	村田 三郎	矢尾板英夫
山本 敬	横山 正夫	他9名

編集・発行 医薬品・治療研究会
代表 別府宏国

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4
AMビル5階

担当 宮下郁子, 田口里恵
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円
(送料込) 製薬企業 12,000円
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 とみん銀行西国分寺支店
(普)No. 0014863
郵便振替 00140-8-74435
※名義は問わず、
医薬品・治療研究会代表別府宏国

〒543-0002 大阪市天王寺区上沙3-2-17
コモド上沙ビル902
医薬品・治療研究会大阪事務局
担当 坂口啓子・中村朱里
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2008年3月28日発行 第23巻3号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。