

6. 多施設からの標本

多施設で調査や実験を行い、不用意に全てのデータを合併して統計解析すると結論を誤る危険性がある。多施設間での調査者の技量や施設で扱う患者背景の差が混合されて、目的の治療効果や実態が解析できない場合や、時には逆の結論が導かれる可能性がある。次の分割表を考える。

表 4. 施設 1 のデータ

属性 1	属性 2		計
	あり (1)	なし(0)	
あり(1)	80	20	100
なし(0)	40	10	50

表 5. 施設 2 のデータ

属性 1	属性 2		計
	あり (1)	なし(0)	
あり(1)	10	20	30
なし(0)	40	80	120

表 6. 合併データ

属性 1	属性 2		計
	あり (1)	なし(0)	
あり(1)	90	40	130
なし(0)	80	90	170

施設 1, 2, および合併データに関して、属性 1 を与えたときの、属性 2 (あり) の相対度数をそれぞれ、 $F_1(1|i), F_2(1|i), F_T(1|i)$ ($i=0,1$) とすると

$$F_1(1|1) = 80/100 = 4/5, \quad F_1(1|0) = 4/5 \quad (1)$$

$$F_2(1|1) = 1/3, \quad F_2(1|0) = 1/3, \quad (2)$$

$$F_T(1|1) = 9/13, \quad F_T(1|0) = 8/17 \quad (3)$$

を得る。(1)と(2)から施設 1 と 2 では二つの属性に関連性が認められないが、このデータを合併すると、属性 1 が 2 に影響を与えているような結論を導いてしまう危険性がある。このように多施設や多母集団からの標本の合併は注意を要する。この例では属性 2 に対する応答には施設が関連していることになる。

治験中核病院事業

臨床研究推進公開セミナー

今年度より、本院では「総合臨床研究センター」を設立し、治験を含む臨床研究をこれまでより一層推進することとなりました。平成20年7月には新しい「臨床研究に関する倫理指針」が告示され、平成21年4月より施行となります。以前にもまして、倫理的・科学的な臨床研究の実施が求められています。治験を含む臨床研究に携わる方々に理解を深めていただき、医療の質の向上につながるより良い医薬品開発への貢献を目指します。

今年度はセミナーを5回行います。奮ってご参加ください。

第2回セミナー

時間：2008年10月21日 18:00-19:20

場所：大分大学医学部卒後臨床研修センター1階 セミナー室

18:00-18:20 「新“臨床研究に関する倫理指針”について」

臨床薬理学・総合臨床研究センター 臨床試験支援部門長 小手川勤

18:20-19:20 「臨床試験における重篤症例の対応について」

副病院長・総合臨床研究センター長 野口隆之

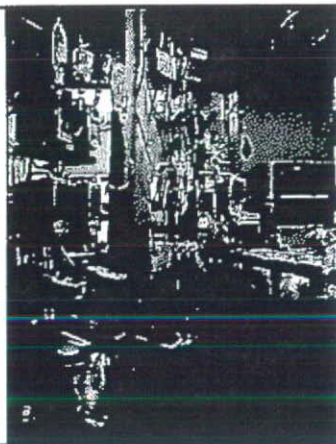
ご質問等ございましたら、お気軽にお問い合わせください。

お問い合わせ先：大分大学医学部附属病院
総合臨床研究センター（臨床薬理学）
097-586-5952（須崎・松本）



重症病態と薬剤治療

大分大学医学部 麻酔科学
野口隆之



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Mgh-an-R. Peey, M.R.C.P., Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortos, F.R.C.A., Michael D. Reardon, F.R.C.A., and Nick Papanikolaou, M.D., Ph.D.

N. Engl. J. Med. 355:10 www.nejm.org SEPTEMBER 2, 2006

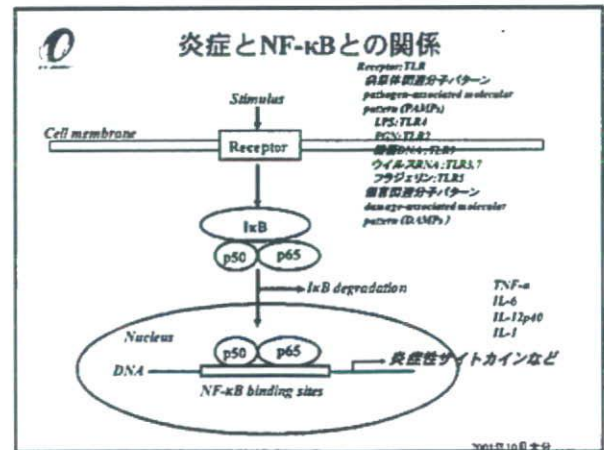
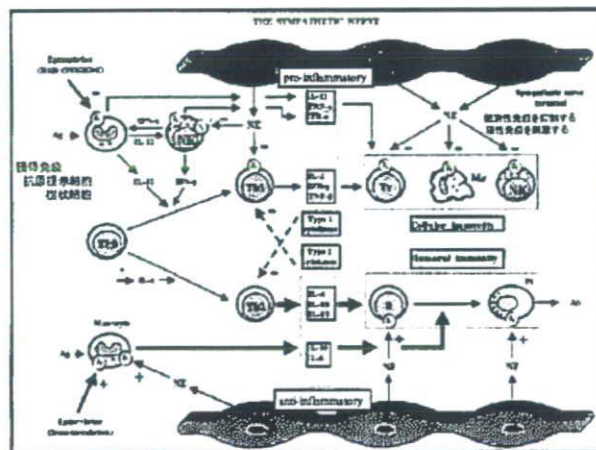
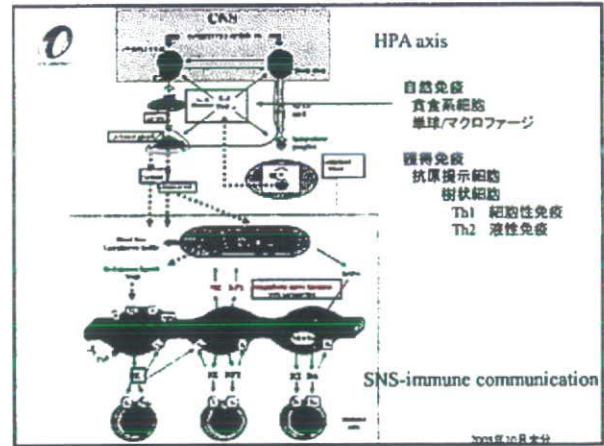
→ 大分大学で治療可能?

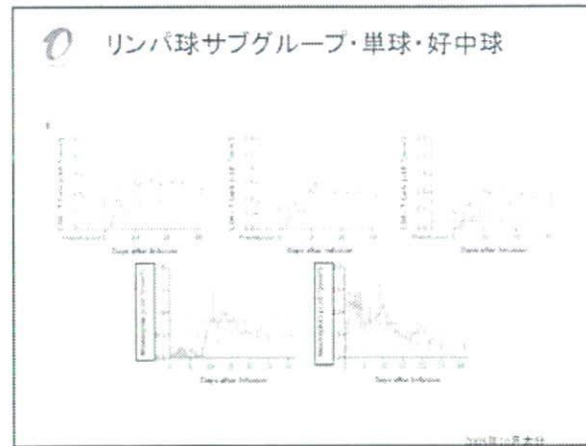
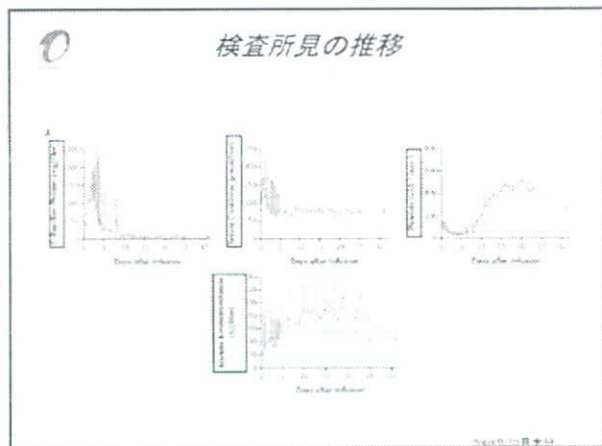
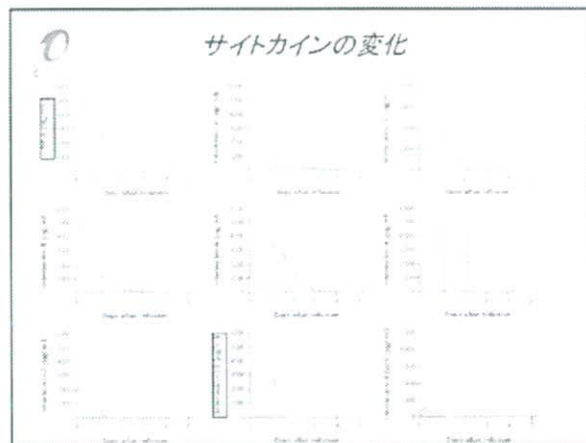
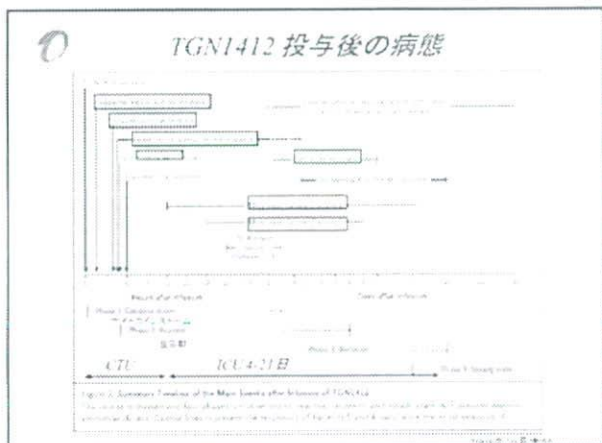
2006.10.10日本分

MODS発症のメカニズム

- *Leukocytes, cell signaling mechanisms, and alterations in capillary perfusion*
サイトカイン、好中球を始めとした過剰な急性相反応
- *Mitochondrial dysfunction and cytopathic hypoxia*

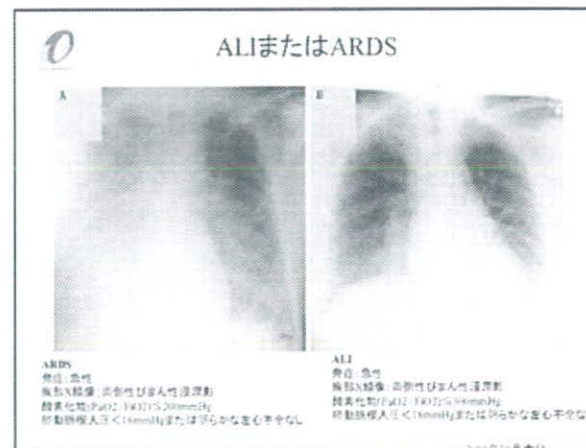
2006.10.10日本分

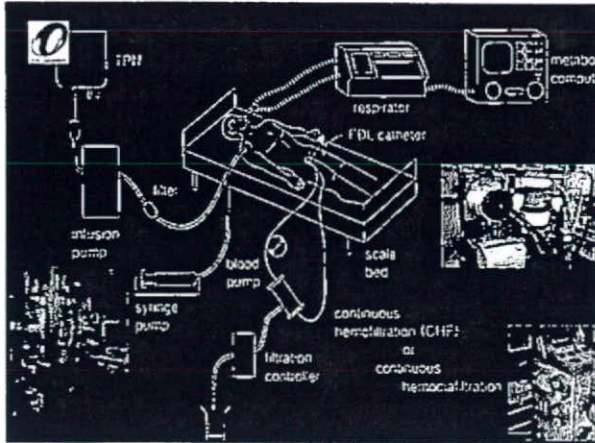




0 Table 1. Data for All the Affected Patients as Transfer to the Primary Care Unit (PCU)*

Characteristic	1	2	3	4	5	6
Age (yr)	24	34	32	35	26	26
Weight (kg)	63.5	65.1	62.8	72.2	63.1	62.4
TGN1412 dose (mg)	6.0	6.0	6.2	7.0	6.8	6.2
Capacity of initial unit (hr after onset)	11.5	24.0	24.0	25.0	22.5	22.0
ICU stay (days)	8	18	11	15	17	18
Number of admissions to other hospitals (days)	0	0	0	0	0	0
Transfusions of packed red blood cells (units)	230/0	14/0	101/0	95/0	81/0	82/0
Transfusions of platelets (units)	2/1	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
Transfusions of cryoprecipitate (units)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
SO ₂ (%)	99.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Peak SO ₂ (mean range)	100	100	100	100	100	100
Lactate (mean range)	1.2	4.1	1.7	3.0	1.0	4.2
Prothrombin time (sec)	12	12	12	12	12	12
Platelet count (10 ⁴ /μL)	150	150	150	150	150	150
Leucocytes	8	8	8	8	8	8
Chills (yes/no)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Diarrhea (yes/no)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Respiratory distress	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Other symptoms	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Outcome (days)	2/0	2/0	2/0	2/0	2/0	2/0
Pharmacologic therapy	Hydrocortisone and Heparin	Hydrocortisone and Heparin	Hydrocortisone and Heparin	Hydrocortisone and Heparin	Hydrocortisone and Heparin	Hydrocortisone and Heparin

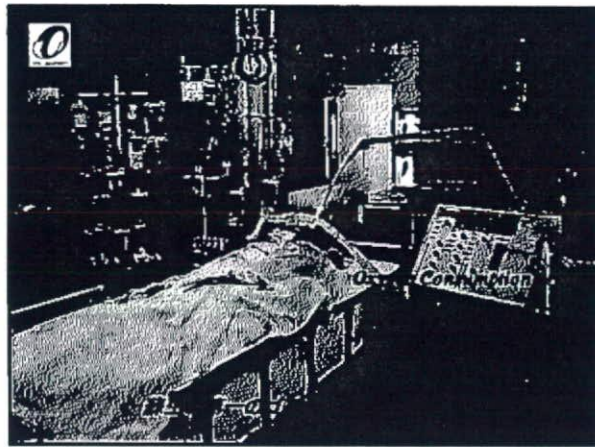




MODSの治療

- 侵襲対策**
 感染源ドレナージ、抗菌薬
 壊死組織の除去、疼痛・不穏対策
- 炎症の制御**
 エンドトキシン対策
 吸着ファイバー
 抗エンドトキシン TLR4
 抗炎症薬
 ステロイド、APC、抗菌薬
 Mediator対策
 10FIVIF (高容量血液濾過)
 吸着
- Vital Organ Support**
 組織酸素代謝改善
 不全臓器補助
 呼吸管理: 酸素療法、人工呼吸
 循環管理: 強心・血管拡張
 血液浄化療法
 栄養管理
 DIC対策

2017年10月16日



Oxygen delivery

DO_2 : Oxygen Delivery 減
 VO_2 : Oxygen Consumption 増(自発呼吸仕事量)

$$DO_2 = CI \times CaO_2 \times 10 \text{ (ml/min/m}^2\text{)} \text{ 減}$$

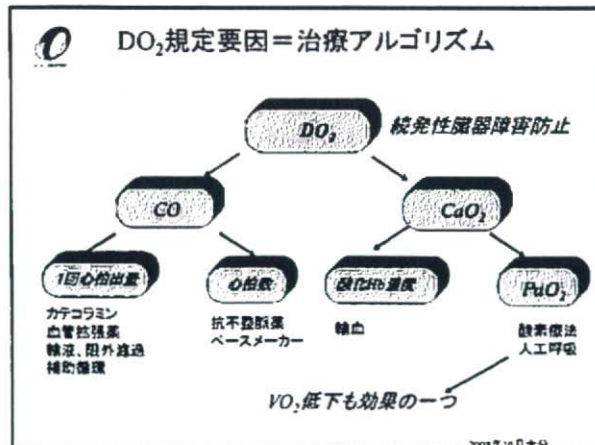
$$= CI \times (Hb \times 1.39 \times SaO_2/100 + 0.0031 PaO_2)$$

$$VO_2 = CI \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10 \text{ (ml/min/m}^2\text{)} \text{ 増}$$

$$OER = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2 = VO_2 / DO_2 \text{ 増}$$

CaO_2 : 動脈血酸素含量、 CvO_2 : 混合静脈血酸素含量、 CI : 心拍出量、
 SaO_2 : 動脈血酸素飽和度、 PaO_2 : 動脈血酸素分圧、 Hb : ヘモグロビン量g/dl

2017年10月16日



循環不全管理 initial resuscitation

敗血症性ショックでは初期6時間に蘇生を行い、低遊離を是正目標

- CVP 8-12 mmHg
- 平均血圧 > 65mmHg
- 尿量 > 0.5ml/kg/hr
- CV or SvO₂ > 70%

CVPが目標に到達

- ① 輸血 Ht > 30%
- ② ドパミンを開始

低血圧第一選択: ノルエピネフリン、ドパミン
 ドパミン低容量の重症sepsisで腎臓保護作用(-)
 昇圧剤を使用する場合、動脈圧カテーテル
 バンプレッションはノルエピネフリンやドパミンに代替可能な根拠(-)

2017年10月16日

薬物治療:カテコラミンの選択

前負荷・後負荷の適正化

薬物治療
強心薬、血管拡張薬、抗不整脈

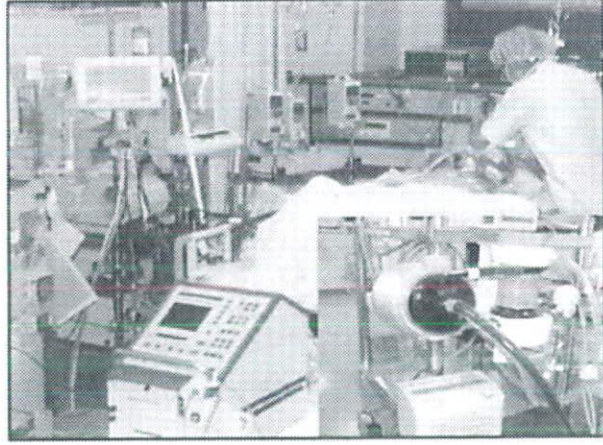
ペースメーカー

機械的循環補助
(心原性ショック)

圧力補助
大動脈内バルーンポンプ
流量補助

急性循環不全循環管理

機械的循環補助
圧力補助
大動脈内バルーンポンプ
流量補助
通心ポンプ



呼吸不全管理

6,000例以上の人工呼吸症例
ECMO、DLVなど特殊呼吸管理

- 急性呼吸不全の管理
- 手術後患者呼吸管理

ALI/ARDS

急性期～亜急性期・発症～数日後の浸出期から浮腫性病変

強いコンソリデーション
Baby lung

ICU入室Day1
初期ARDS

ALI/ARDSの基礎疾患・原因の分類

直接的に肺に作用	間接的に肺に作用
1. 頻度の高い原因 肺炎、誤嚥 12.7% 8.5%	1. 頻度の高い原因 敗血症、重症外傷 25.4% 2.1%
2. 頻度の少ない原因 肺挫傷 2.8% 脂肪塞栓 溶血 刺激性ガス吸入	2. 頻度の少ない原因 体外循環 4.8% 麻薬過剰投与 急性腎炎 3.8% 大量輸血 11.3% CPR後 4.8%

日本呼吸療法学会急性呼吸不全症候群診断基準委員会報告書 日本呼吸療法学会人工呼吸機 22(1991)
日本呼吸機学会 1997年 第一回ARDSの診断調査 調査対象 17人(16人2人確定、人工呼吸機使用率29%・29%・100%
ICU入院率 48.6%、ICU死亡率 21.2%、ICU退院率 27.5%、ICU退院後死亡率 19.4%、ICU退院後生存率 79.4%

人工呼吸管理の目的

- ・ 自発呼吸仕事の代行
- ・ 気道内圧上昇
- ・ 高濃度酸素投与

定義

“機械による自発呼吸仕事の代行、
気道内圧・酸素分圧上昇による酸素化改善”

人工呼吸管理で呼吸仕事代行

- ・ 硬い肺：
肺水腫、ALI/ARDS
- ・ 閉じやすい気道：
COPD、Auto-PEEP

安静自発呼吸仕事量0.5J/L or 5J/min程度
ex. 気道内圧25cmH₂O
分時換気量12L/min
WOB: 30J/min
呼吸筋疲労
人工呼吸器dependency
遷延 → 合併症

換気量 ↑
人工換気時のWOB
増加分
正常肺 硬い肺 ALI/ARDS
換気
気道内圧 →

人工呼吸管理-VILI-

Ventilator-Induced or -associated lung injury

- 従来ALI/ARDSは胸部レントゲンで間質の均質な変化？
呼吸管理は1995年以前は血液ガス正常化に主眼

Baby Lung

- CTでは不均一な変化で3つの部分
 - ・換気に関与しない
 - ・過膨張
 - ・正常換気血流比

Baby Lung: 過大換気
Shear stress: 肺筋の虚脱と再開通
人工呼吸による炎症反応

→ VILI
→ Lung protective strategy
Pressure targeted ventilation + Open lung approach

急性腎不全の管理

- ・ ICU入室患者中、急性腎不全ARFは7-24%
- ・ ARFは敗血症患者で19-23%、敗血症性ショックで51%
- ・ ICU患者の急性尿細管壊死ATNの35-50%は敗血症が原因
- ・ ARFの死亡率50-60%
- ・ ARF単独死亡率は低下、ARFを伴うMOFで死亡率増加
- ・ ARDSにARFを合併すると死亡率70-80%

腎機能と急性尿細管壊死ATN

■体液恒常性の維持
■内分泌器官
レニン、エリスロポエチン産生、カルシウム代謝

■腎臓員
低酸素分圧
遠位尿細管細胞S1
ヘンレループ上行部

■急性尿細管壊死ATN

急性腎不全の管理

- ・ 水分、電解質、酸塩基平衡の是正
- ・ 有害物質、原因物質の除去
- ・ 有用物質の補給、栄養管理

腎不全患者の管理で原因物質の除去以外は血液浄化で行えるが、特に強い侵襲の加わった時期の栄養管理は患者の病態を考えて行う。

血液浄化の適応

1. 急性腎不全、肝不全 → 栄養代謝管理
2. 電解質異常、酸塩基平衡異常
4. 溢水、潴血性心不全
5. 敗血症、ARDS? → サイトカイン除去?
6. 薬物中毒
7. 代謝異常(高アンモニア血症、Lactic acidosis)
8. その他

2008.10.16.16

血液浄化法の特徴

血液浄化法の種類

- 血液透析 (HD)
- 腹膜透析 (PD)
- 持続的血液濾過 (CRF)
- 持続的血液濾過透析 (CHDF)
- 血液灌流 (HA)
- 血液交換 (PE)

2008.10.16.16

敗血症・ショック・MODSに対する血液浄化療法

- IRRT 間欠的腎補助療法
- CRRT 持続的腎補助療法
 - renal indication
 - non-renal indication
 - high-volume isovolemic hemofiltration
 - Ronco C. 20ml/kg/hr<35ml/kg/hr
 - 平瀬ら. PMMA-CHDF
 - Piccinni P. 20ml/kg/hr<45ml/kg/hr 6時間追加
 - PF比改善、循環動態改善、人工呼吸器離脱率、28日死亡率改善

2008.10.16.16

Nitrogen Death

敗血症、AMI、外傷の高度侵襲下では糖代謝異常
高血糖・蛋白崩壊
→ 内臓蛋白崩壊
→ 臓器機能低下(sub clinical MOF)
→ 免疫反応低下
→ 感染
→ MOF
→ 死亡

2008.10.16.16

敗血症性ショック・MODSの治療

- 侵襲対策
 - 感染源ドレナージ、抗菌薬
 - 壊死組織の除去、疼痛・不穏対策
- Vital Organ Support
 - 組織酸素代謝改善
 - 不全臓器補助
 - 呼吸管理 酸素療法、人工呼吸器管理 強心・血管拡張
 - 血液浄化療法
 - 栄養管理
 - DIC対策
- 炎症の制御
 - エンドキシン対策
 - 吸着ファイバー PAM3
 - 抗エンドキシン TLR4
 - 抗炎症薬
 - ステロイド、APC・NM等抗凝固薬
 - Mediator対策
 - ID1VIF(高容量血液濾過)
 - 抗体?
 - 吸着?
 - シグナル伝達制御?

2008.10.16.16

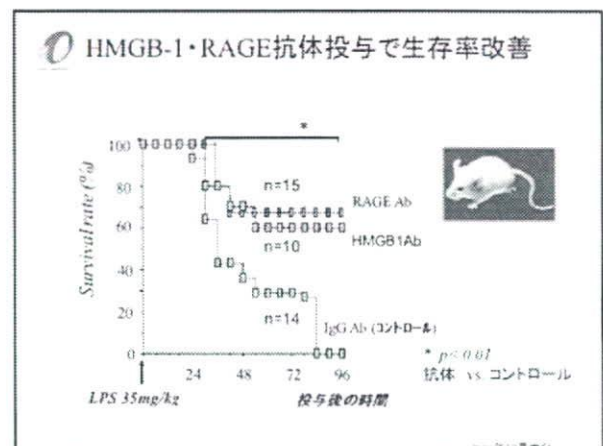
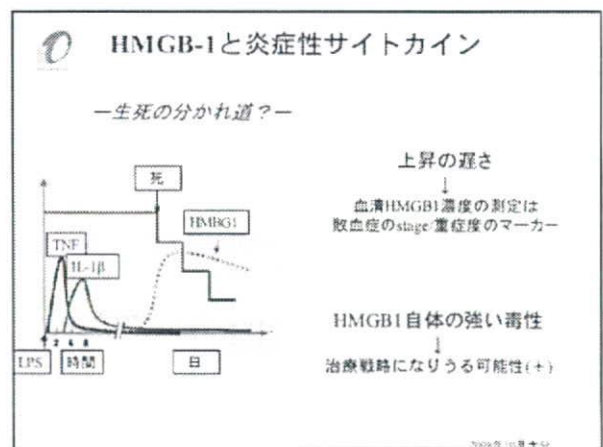
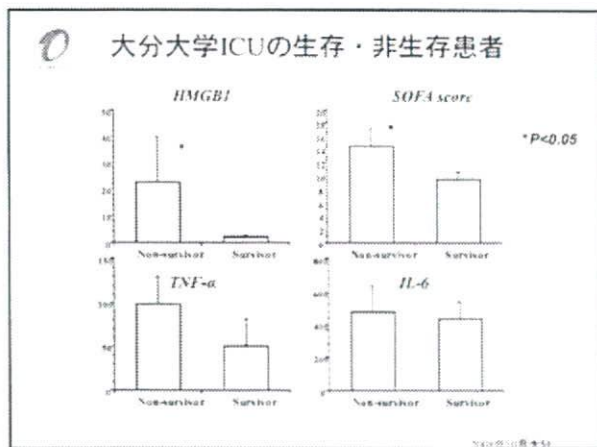
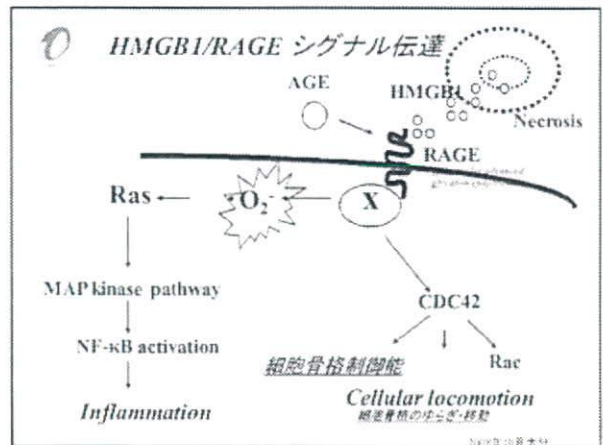
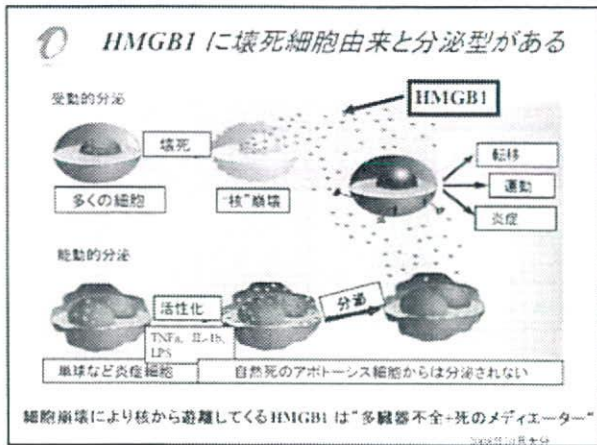
HMGB1は本来、核内に存在する

HMGB1はDNA結合ドメインとなる

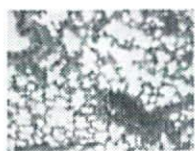
Box A: 1-9, 79-95
Box B: 163-186, 215

酸性C末端ドメイン

2008.10.16.16



○ 抗体投与は急性肺障害を軽減する

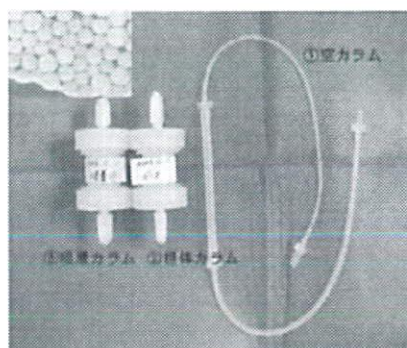


コントロール
非特異的
IgG 抗体

RAGE 抗体 HMGB1 抗体

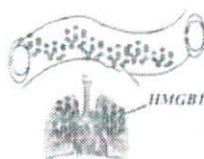


○ HMGB1吸着カラムでの除去



○ 吸着カラムによる血中・肺HMGB1除去

ウイスター系雄性ラット LPS10mg/kg h モデル
HMGB1吸着カラム (体外循環=1ml/min, 30分間)

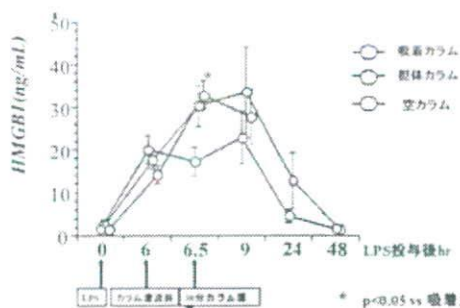


80%減

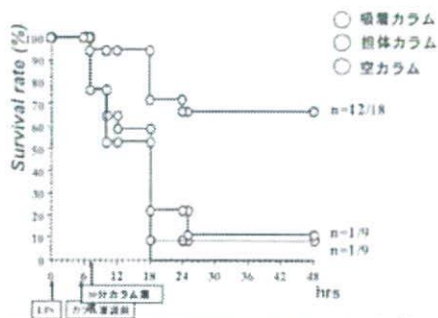
7%減

* TNF α , IL-6などは吸着しない

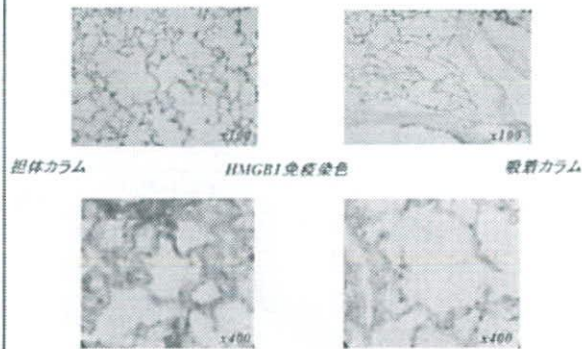
○ 吸着カラムはHMGB1を除去



○ 吸着カラムは生存率を改善



○ 吸着カラムは肺HMGB1発現を減弱



Journal of Anesthesia

Nafamostat mesilate inhibits the expression of HMGB1 in lipopolysaccharide-induced acute lung injury

Shinya Furukawa, Takao Kuroki and Etsuro Nishimura

Department of Anesthesiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

NM, nafamostat mesilate

Fig. 1. Effect of nafamostat mesilate (NM) on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI). Sham group (sham) and LPS group (LPS) were used as controls. LPS (10 mg/kg) was administered intraperitoneally to the sham group (sham+NM) and LPS group (LPS+NM). NM (10 mg/kg) was administered intraperitoneally to the sham+NM group (sham+NM+NM) and LPS+NM group (LPS+NM+NM). The expression of HMGB1 was detected by immunohistochemistry. The results are shown as mean ± SD. *P < 0.05 vs. LPS group. #P < 0.05 vs. sham+NM group. &P < 0.05 vs. LPS+NM group.

Fig. 2. Temporal changes of tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in acute lung injury (ALI) after LPS administration. The results are shown as mean \pm SD. *P < 0.05 vs. LPS group. #P < 0.05 vs. LPS+NM group. &P < 0.05 vs. LPS+NM+NM group.

Fig. 3. Changes in HMGB1 protein expression in lung tissue after LPS administration. The results are shown as mean \pm SD. *P < 0.05 vs. LPS group. #P < 0.05 vs. LPS+NM group. &P < 0.05 vs. LPS+NM+NM group.

肺組織でのHMGB1

Fig. 4. Effect of nafamostat mesilate (NM) on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI). Sham group (sham) and LPS group (LPS) were used as controls. LPS (10 mg/kg) was administered intraperitoneally to the sham group (sham+NM) and LPS group (LPS+NM). NM (10 mg/kg) was administered intraperitoneally to the sham+NM group (sham+NM+NM) and LPS+NM group (LPS+NM+NM). The expression of HMGB1 was detected by immunohistochemistry. The results are shown as mean \pm SD. *P < 0.05 vs. LPS group. #P < 0.05 vs. sham+NM group. &P < 0.05 vs. LPS+NM group.

多臓器障害

- 敗血症や他の重症患者の最も一般的な死因は多臓器にまたがる障害で、肺、腎、肝にまたがるMODS
- 臨床的に低血圧、低酸素血症、肺コンプライアンスの低下、胆汁貯留性黄疸、乏尿、アゾチミア、意識レベル低下、消化管出血、出血傾向
- 敗血症時の臓器障害の成因は分子生物学の発展により解明された点も多いが、まだなぞの部分がある？

心、肺、脳、肝、腎臓など重要臓器機能不全の
予防、治療、病態解明
集中治療医学の主題である



治験中核病院事業

臨床研究推進公開セミナー

今年度より、本院では「総合臨床研究センター」を設立し、治験を含む臨床研究をこれまでより一層推進することとなりました。平成21年4月には新しい「臨床研究に関する倫理指針」が施行となります。以前にもまして、倫理的・科学的な臨床研究の実施が求められています。治験を含む臨床研究に携わる方々に理解を深めていただき、医療の質の向上につながるより良い医薬品開発への貢献を目指します。今年度はセミナーを5回行います。奮ってご参加ください。

第3回セミナー

時 間：2008年11月28日（金）18:00-19:20

場 所：大分大学医学部 卒後臨床研修センター1階 セミナー室

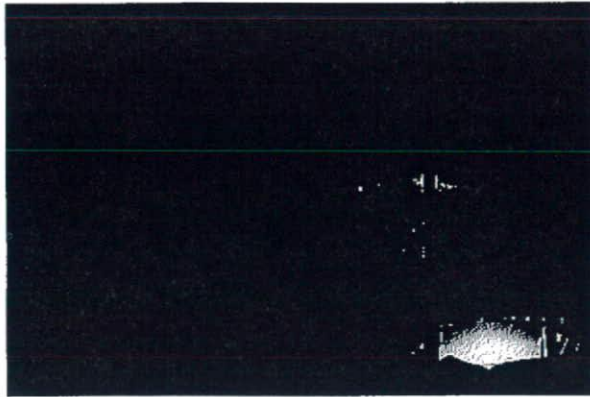
18:00-18:20 「CTU（クリニカルトライアルユニット）を
活用した治験について」
総合臨床研究センター クリニカルトライアル部門長
森本 卓哉

18:20-19:20 「難病と臨床試験」
第三内科 教授 熊本 俊秀

ご質問等ございましたら、お気軽にお問い合わせください。

お問い合わせ先：大分大学医学部附属病院
総合臨床研究センター（臨床薬理学）
097-586-5952（須崎・松本）





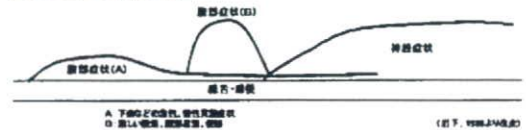
- ・ スモンと薬害
- ・ 難病とは
- ・ 難病の臨床試験における特質
- ・ 今後の臨床試験のあり方

■スモン SMON

Subacute-Myelo-Optico-Neuropathy (亜急性・脊髄症・視神経・ニューロパチー)

- ・ 腹部症状を伴う原因不明の脊髄症
- ・ 胃腸薬キノフォーム (Chiba) による薬害
- ・ 神経中毒性疾患
- ・ 薬害・難病医療の原点

■スモンの症状



- 腹部症状
激しい腹痛、腹部膨満感、便秘
- 神経症状
・ 急性～亜急性に発症
・ 脊髄と末梢神経障害
・ 足先から上行する異常感覚
・ 感覚障害: 両側性、腰部以下、とくに下肢末端に強い
比率的増悪期間
とくに、深部感覚障害 (Romberg陽性、不安定歩行)
- ・ 下肢脱力
・ 膝屈反射亢進、アキレス腱反射低下・消失
・ 視神経障害

■スモン患者の発生

- ・ 昭和30 (1955) 年頃から日本各地で注目
- ・ 最初の報告 昭和33年6月
「遺毒性大腸炎に合併した多発神経炎」第63回近畿精神神経学会
和歌山県立大学 楠井賢道教授 3例
- ・ 集団発生
昭和 36(1961)年 鋼路市「鋼路病」
37(1962)年 岡山、富田、山形、鋼路、京都
38(1963)年 山形米沢地方 19例
長野県岡谷市 結核療養所入院患者・医師発症
徳島
39(1964)年 北海道空知、札幌、小樽
埼玉県戸田地区「戸田野病」46例
福岡県浮羽町
40(1965)年 広島県呉市67例
42(1967)年 岡山県井原市、芳井町、蓮原町
・ スモン患者の自伝 岡山、京都、大阪、長野、宮城、茨城

■第61回日本内科学会、1964年(S39)5月

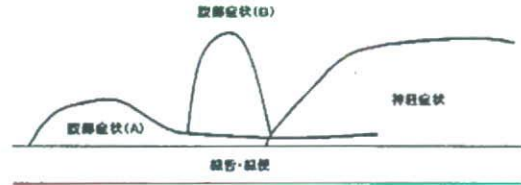
「非特異性脊髄炎」のシンポジウム
博 志雄: Subacute-Myelo-Optico-Neuropathy (SMON) と命名
(理由)

- A. 疫学的
① 日本固有の病気で、1950年代末に突然発生し出した
② 多発地で、伝染の原因となるようなものは見つからない
③ 小児には少なく、中年以降、とくに女性に多い
- B. 病理学的
① 末梢神経(視神経を含む)の脱髄と変性
② 後根神経節の神経細胞の変性
③ 脊髄の髄索と後索に特異的にみられる脱髄と変性
④ 後根神経節の神経細胞の変性
- C. 臨床的
① 発熱がみられない
② 血液、髄液にとくに異常はみられない

■スモンの原因説明

1. 感染説
 - 1) 細菌
 - 2) ウイルス: エコー21型(新宮)、井上ウイルス(井上)、スモンウイルス(東)
 - 3) 遅発性ウイルス
 - 4) マイコプラズマ
2. 中毒説
3. 栄養障害説 ビタミン欠乏
4. その他
 - 1) 腸内細菌毒素
 - 2) アレルギー
 - 3) 脊髄血管障害
 - 4) 潰瘍性大腸炎との共通抗原

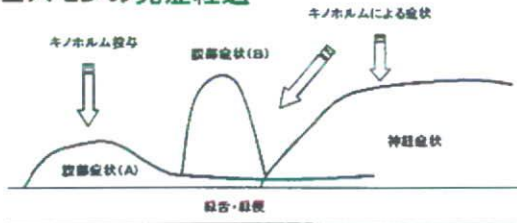
■スモンの発症経過



A: 下痢などの急性、慢性胃腸症状
B: 激しい腰痛、腰部痛、便秘

(岩下, 1988より改変)

■スモンの発症経過



A: 下痢などの急性、慢性胃腸症状
B: 激しい腰痛、腰部痛、便秘 (SMON症状)

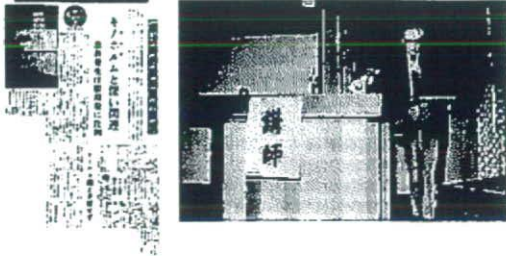
(岩下, 1988より改変)

榑 忠雄ら(1970年8月6日)
スモン患者171名の集団調査 7病院(新潟6、長野1)

1. 97%の患者(161人)神経症状発現時、キノフォルム服用
2. 神経初発発症時期とキノフォルム服用時期 密接な関係
3. 服用多い例 → 短期間の服用で発症
4. 服用量と重症度 相関関係
5. 病院のキノフォルム使用量の推移と患者発生の頻度 関連
6. 患者多発病院のみキノフォルム長期投与された

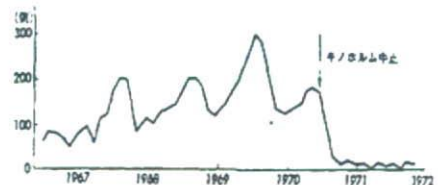
「スモンの原因は、キノフォルムである」

スモン原因に手がかかり



1970年(昭45)9月7日 厚生省、中央薬事審議会に訪問
9月8日 キノフォルムのわが国における製造販売を禁止
以後、患者発生激減

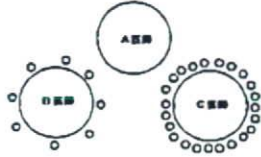
患者総数 11,720人



SMON患者発生総数(厚生省スモン調査研究協議会)

■疑問点

1) 地域集積性



2) 日本固有の病気

・キノフォルム Chiba社(スイス)、全世界で販売

・外国での発症

1964年(昭39)～1989年(昭44)Chiba社内報「ハイドロオキシキノリン療法中の視神経障害について」19例の報告

1935年(昭10)～1977年(昭52) 220例

ヨーロッパ、オーストリア、中米、北米、東南アジア

1) キノフォルムの使用法(デービー博士ら、JAMA 1945、10月20日号)

- ①投薬期間: 10日、ないし、14日
- ②休薬期間: 2～3週間、後に「アメル」毒性を確認のうえ、再投薬
- ③肝障害および薬物過敏性のある者には投薬してはならない
- ④「アメル」性下痢以外の表症には投薬しない

2) メキシコにおける下痢

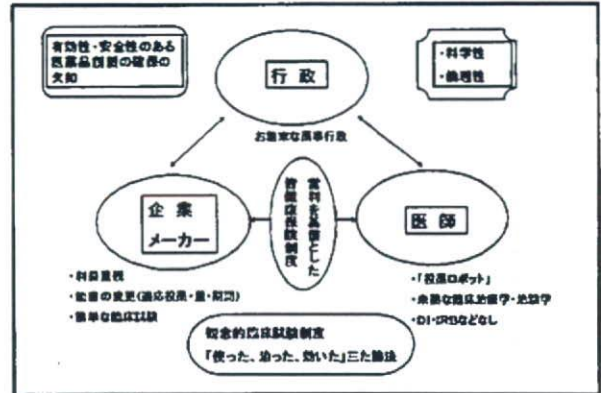
メキシコにおける下痢や嘔吐の成績(キーン、1952)

下痢の率 (%)	例数 (人)	正常の率	軽症	中等症	重症	計
キノフォルム群	210	81.4	22.4	10.8	8.7	33.9
ネオマイシン群	193	79.9	12.8	8.0	1.8	26.1
対照群(2年歳)	707	88.4	22.8	8.9	1.9	33.8

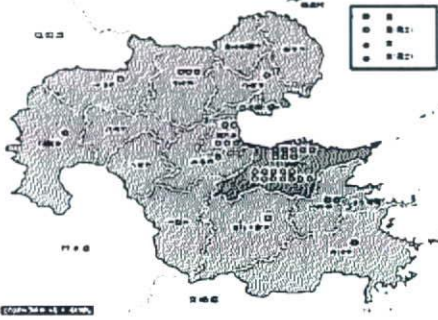
(注)中等症、重症の下痢の比率はむしろキノフォルム群に多い。

3) FDA キノフォルム「アメル(赤痢)」に規定、「単独性下痢」への使用を否定

日本では、過剰、長期、そして適応拡大投与



■大分県におけるスモン患者発生状況



■スモン発生の反省

- ・ 難病医療
- ・ 医薬行政 薬事対策

■スモン発生の反省

- ・ 難病医療
- ・ 医薬行政 薬事対策

難病とは

- (1)原因不明、治療法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病
- (2)経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家庭の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病

(厚生省「難病対策要綱」昭和47年10月)

難病対策事業の歴史

昭和30～43年 スモン(キノフォルムに薬害)が全国的に大流行
 昭和47年7月 「特定疾患対策室」厚生省公衆衛生対策室に設置
 同 10月 「難病対策要綱」制定
 昭和48年8月 「難病対策課」に変更
 昭和63年7月 「疾病対策課」に変更

難病対策の概要

- 1)調査研究の推進(厚生労働科学研究費等)
- 2)医療施設の整備(国立病院、療養所における基幹施設の整備)
- 3)医療費自己負担の解消(特定疾患治療研究等、45疾患)
- 4)地域における保健医療福祉の充実・連携(難病特別対策推進事業等)
- 5)QOLの向上を目指した福祉施策の推進(難病患者等居宅生活支援事業)

大分県の難病事業

- A. 保健医療施策
- 特定疾患治療研究事業 (医療費の一部公費負担)
 - 重症難病患者医療ネットワーク事業
 - 難病患者地域支援ネットワーク事業
 - ・在宅療養支援計画策定・評価事業
 - ・医療相談事業 (専門医による医療相談)
 - ・訪問看護事業 (専門医による診療、療養指導)
 - ・訪問・電話相談事業
 - 在宅難病患者人工呼吸器整備事業 (人工呼吸器の貸与)
 - 難病専門研修事業 (医師、医療従事者、保健師に対する研修)
- B. 福祉施策
- ホームヘルプサービス事業 (ホームヘルパー派遣)
 - 日常用具給付事業 (入浴補助具や特殊寝台等の給付)
 - 短期入所事業
 - ホームヘルパー養成事業

■特定疾患認定患者数の動向

疾患区分	1913	1916	1918	1919	1917	1919	1919
ペーシヤ病	153	147	136	133	123	111	101
多発性骨髄質	83	85	84	86	107	113	117
重症筋無力症	127	117	119	124	142	130	133
スモン	34	21	22	21	20	13	17
腸管運動障害性疾患	111	102	88	103	118	129	131
傷寒症・傷寒類似症及び 多発性腸炎	307	273	270	278	291	310	343
骨髄小体変性症	226	247	137	169	190	212	213
パーキンソン病関連疾患(進行性) 1) 振盪性、2) 固縮性、3) 多発性疾患 (パーキンソン病)	758	753	790	811	679	829	857
アミロイドーシス	14	11	10	12	13	10	12
ハンチントン病	6	7	6	7	8	10	11
多発性骨髄質(固縮性・変異性疾患、 オリゴ・クローン性多発性骨髄質及びシャイド レーガー病)	13	10	110	124	119	113	119
プリオン病	2	1	1	2	4	1	2
多発性骨髄質変異体	1	1	1	1	1	1	1
副腎白質ジストロフィー	2	4	4	2	2	2	4
スモン後遺症の診断	7	7	7	6	6	7	7

■スモン発生の反省

- ・ 難病医療
- ・ 医薬行政 薬事対策

■薬事対策

- 医薬品等の有効性・安全性の確保
- ・許認可制度の厳正かつ効率的な運用
 - ・監視指導の強化
 - ・医薬品副作用情報収集体制の整備
 - ・再審査・再評価

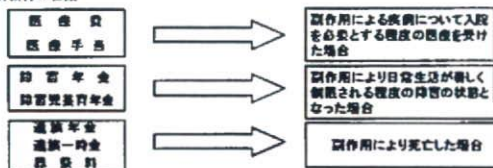
薬務局 → 医薬安全局
 医薬品医療器械審査センター
 (独)医薬品医療器械総合機構(平16年4月)

■医薬品の臨床試験

- ・治療行為ではない
 - ・有効性の評価 薬効
 - ・安全性の評価 薬害の排除
 - ・薬事法
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準」Good Clinical Practice
 日米EU医薬品規制調和国際会議
 Institutional Review Board(IRB) 治験審査委員会

■医薬品副作用被害救済制度

- ・(独)医薬品医療器械総合機構
- ・救済給付の種類



- ・医薬品と健康被害との因果関係の専門的判定事項については、情報の申し出により、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて行う
- ・医薬品の製造販売業者は、情報の給付などに資する経費に充てるため、拠出金を納付する。
- ・救済給付は、昭和55年5月以降に使用された医薬品に発生した副作用被害に対して行われる(一部の医薬品は救済対象から除外)

■副作用による疾病の名称(症状)別内訳

器官別大分類	平成14～16年度計	器官別大分類	平成14～16年度計
総数	4332	代謝および栄養障害	24
血液およびリンパ系障害	297	筋骨格系および結核合併症	175
心臓障害	76	良性、悪性および詳細不明の新生物(癌および4群)ープを含む)	1
先天性、産後および遺伝性障害	4	神経系障害	871
耳および聴覚障害	13	結核、皮膚および皮膚病の疾患	-
内分泌障害	11	精神障害	20
眼障害	108	腎および泌尿器障害	118
皮膚障害	123	生殖系および乳癌障害	6
全身障害および器々器障害	138	生殖系および泌尿器障害	195
肝胆系障害	814	皮膚および皮下組織障害	859
免疫系障害	653	社会環境	-
感染症および寄生虫	184	外科および内科疾患	-
傷害、中毒および処置合併症	33	血管障害	50
臨床検査	19		

■臨床研究

1. 患者指向型研究 (Patient-oriented research)
 - 1) ヒトの病気のメカニズム (mechanisms of human disease)
 - 2) 治療介入 (therapeutic interventions)
 - 3) 臨床試験 (clinical trial)
 - 4) 新技術開発 (development of new technologies)
2. 疫学研究と行動科学研究 (Epidemiologic and behavioral studies)
3. アウトカム研究と健康サービス研究 (Outcomes research and health services research)

(NIH, 1997)

■神経難病における臨床試験の問題点

- ・治験薬が少ない
 - 原因、病態が不明
 - 遺伝性疾患が多い(ヒトゲノム研究)
- ・効いても効果が少ない、治り難い
 - 細胞分裂修了細胞、機能障害が前提
- ・患者が少ない
 - 臨床試験が進まない(オーファンドラッグ orphan drug)
 - 商品化しても採算がとれない
- ・予算が極めて少ない