

Table 1 Naranjo らのもの⁵⁾を改変したアルゴリズム (評価票)

有害事象を評価するために以下の質問に答え、適切な点数をつけてください。

No	質問項目	はい	いいえ	不詳
1	生じた有害事象に関して、既に決定的な報告がありますか？	+1	0	0
2	疑わしい健康食品を摂取した後に、有害事象が現れましたか？	+2	-1	0
3	当該健康食品を中止した際、有害事象は改善されましたか？	+1	0	0
4	再摂取した際、有害事象はまた現れましたか？	+2	-1	0
5	その有害事象を引き起こすかもしれない他の要因（その健康食品以外の）はありますか？	-1	+2	0
6	プラセボが与えられたとき、その有害事象は起こりましたか？	-1	+1	0
7	血中（或いは他の体液）の濃度が毒性域に入っていましたか？	+1	0	0
8	その有害事象は摂取量を増量したとき程度は重くなり、減量したとき軽くなりましたか？	+1	0	0
9	以前に、同じか或いは類似の健康食品または医薬品で同様の有害事象が現れましたか？	+1	0	0
10	その有害事象は客観的証拠によって確かめられましたか？	+1	0	0

＜合計点による評価判定スコア＞	
9～	Highly Probable (非常に確からしい)
5～8	Probable (確からしい)
1～4	Possible (可能性がある)
0	Doubtful (ほぼ関連なし)

精神状態の変化が2件、その他（昏睡、不整脈、浮腫等）が7件であった。

Naranjo ら改変アルゴリズムでの評価における Total score による評価者間信頼性係数は 0.65 [95%信頼区間 (0.48, 0.79)] であった。評価者間における観測一致率は 76% であり、多評価者間 κ 係数は 0.27、一次・二次重み付き κ 係数はそれぞれ、0.30、0.36 であった。

Jones 改変アルゴリズムによる評価では、情報不足のため評価不能な症例報告が 5 文献認められた。その 5 文献を除いた 24 文献での評価者間における観測一致率は 58% であり、多評価者間 κ 係数は 0.26、一次・二次重み付き κ 係数はそれぞれ、0.35、0.49 であった。

一方、評価者から医師を除いた薬剤師 3 名のデータを解析した結果では、Naranjo ら改変アルゴリズムでの評価者間信頼性係数は 0.60 [95%信頼区間 (0.40, 0.77)] であり、多評価者間 κ 係数は 0.12、一次・二次重み付き κ 係数は共に 0.19 であった。また Jones 改変アルゴリズムでの多評価者間 κ 係数は 0.25、一次・二次重み付き κ 係数は共に 0.35 であった。

考 察

医薬品の有害事象における因果関係の評価判定で比

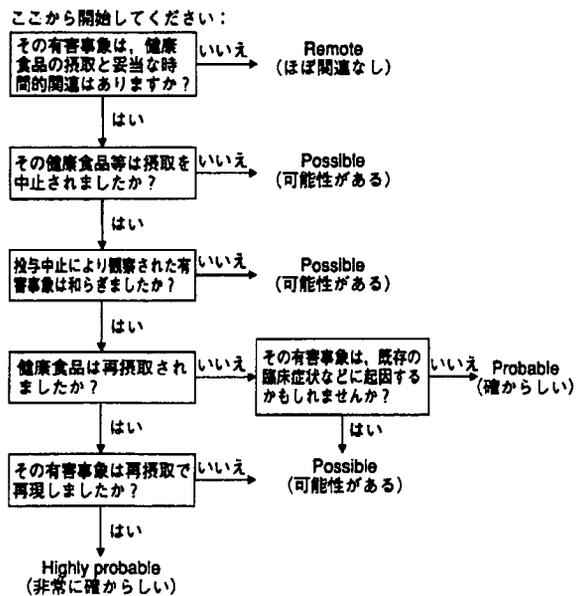


Fig. Jones の報告を改変したアルゴリズム⁶⁾

較的汎用されているアルゴリズムには、Naranjo らの調査票⁵⁾、Jones の樹枝状アルゴリズム⁶⁾、Kramer らの調査票⁷⁾等がある。この中で Kramer らのアルゴリズムは、設問項目が 57 項目と多く、精度は高いが煩雑

Table 2 Naranjo らおよび Jones のものを改変したアルゴリズムによる評価点またはスコアの評価者間比較

文献 番号	有害事象名	合計点 (Naranjo 改変評価票)				判定スコア (Naranjo 改変評価票)				判定スコア (Jones 改変アルゴリズム)			
		医師	薬剤師 1	薬剤師 2	薬剤師 3	医師	薬剤師 1	薬剤師 2	薬剤師 3	医師	薬剤師 1	薬剤師 2	薬剤師 3
11)	肝毒性	-1	2	2	-1	1	2	2	1	1	2	2	2
12)	急性全身性発疹性膿疱症	3	5	4	3	2	3	2	2	3	3	3	3
13)	全身浮腫	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	NA	2
14)	出血傾向	7	6	7	4	3	3	3	2	2	3	3	2
15)	出血傾向	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	3	2
16)	てんかん発作の誘発	1	1	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2
17)	硝子体出血	3	4	2	3	2	2	2	2	2	3	2	2
18)	出血傾向	7	7	9	6	3	3	4	3	4	4	4	4
19-a)	出血傾向	3	3	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2
19-b)	出血傾向	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	NA	2
20)	出血傾向	3	4	2	3	2	2	2	2	2	3	2	2
21)	大脳出血	1	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
22)	球後出血	3	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
23)	精神状態の変化	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	NA	2
24)	躁状態	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2
25)	心室性不整脈	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
26)	麻疹様発疹	5	4	3	2	3	2	2	2	3	2	3	2
27)	前房出血	6	4	6	4	3	2	3	2	3	2	3	2
28)	出血傾向	3	4	3	4	2	2	2	2	2	2	2	2
29-a)	てんかん発作の誘発	5	3	6	3	3	2	3	2	3	2	2	2
29-b)	てんかん発作の誘発	5	2	2	0	3	2	2	1	3	2	2	2
30)	出血傾向	4	4	6	3	2	2	3	2	3	2	3	2
31)	出血傾向	3	4	5	3	2	2	3	2	2	2	NA	2
32)	昏睡	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	3	NA
33)	ミオグロビン尿症	1	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
34)	くも膜下出血	7	6	4	5	3	3	2	3	3	3	2	2
35)	大脳出血	3	2	3	4	2	2	2	2	2	2	2	2
36)	前房出血	3	3	3	5	2	2	2	3	2	3	2	2
37)	硬膜下出血	5	3	7	4	3	2	3	2	2	2	3	2

であることから実用性に難がある。Naranjo らの調査票と Jones の樹枝状アルゴリズムは、それぞれの評価法が調査票、樹枝状形式と異なるものの、その簡便さから使用されることが多く、また有害事象の因果関係判定で求められる判断要素をほぼ網羅しており、日常臨床での汎用性は高い。実際、両者を適用し医薬品の有害事象の因果関係評価を行い、評価法の信頼性や妥当性を検討した報告は多く存在する^{5,6,9)}。そのため今回我々も、Naranjo らの調査票および Jones の樹枝状アルゴリズムを健康食品の有害事象の評価用に改変し、評価者間信頼性を評価した。

その結果 Naranjo ら改変アルゴリズムでは、評価者間信頼性係数および各評価者における評価結果における観測一致率は比較的高い値を示したものの、多評価者間 κ 係数はあまり高くはならなかった。この乖離を示した理由の1つとしては、多評価者間 κ 係数が偶

然による一致を差し引いた一致率として示される統計量であることに依存すると考えられる。今回の臨床文献の因果関係の判定においては既出文献という性格上、評価結果が全体として1つの評価に集中し、多くの事象が possible (可能性がある) の範疇に分類され偏った結果となったことが結果に影響した可能性がある。また評価者間信頼性係数と κ 係数に乖離がみられた理由としては、各質問内容の合計点が4段階のカテゴリーに縮約される制約が影響した可能性が考えられる。

Jones のアルゴリズムは、樹枝状の質問形式により、順序だてて因果関係を判断する思考過程が明解で理解しやすい利点を持つが、各質問項目の答えを肯定か否定 (「はい」か「いいえ」) の2者択一で選ばなければならない。そのため情報が不確かな場合、一方を選択することが出来ない事態が生じうる。実際、今回の結

果でも5文献はこの理由で評価の対象から除外された。このような情報不足は臨床現場ではしばしば遭遇する可能性があり、その場合は有害事象の発生源に立ち戻っての正確な情報収集が求められると考える。

評価者の属性による評価傾向に関しては、医師を含めた場合と除いた場合とで明らかな相違を見い出せなかった。しかし今回の評価者数は4名と少なく、職種による評価のばらつきを検討できるまでには至っていない。今後は職種や経験年数の異なる多くの評価者により、評価に相違が生じるか否かを検討していく必要がある。また今回の検討では、アルゴリズムの質問項目の内容や重み付けを変えずに使用したことから、項目自体の妥当性について検討の余地を残したことも今後の課題といえる。

現在、健康食品の一般への普及に伴い、その摂取に伴う有害事象に対する因果関係の正確な吟味は必要性を増している。本研究はアルゴリズムを用いて健康食品の有害事象の因果関係を評価分類した初めての試みである。今後、臨床現場で正しくかつ効率的に使用でき汎用性の高いツールとして活用するためには、アルゴリズムの項目内容や重み付けに対し検討を加え、多くの評価者を対象に、臨床現場で遭遇するさまざまな健康食品の摂取に伴う有害事象に適用することにより信頼性と妥当性の検討を加える必要があると考える。

以上、医薬品の有害事象の因果関係判定で使用される代表的なアルゴリズムであるNaranjoらおよびJonesアルゴリズムを健康食品用に改変し、臨床文献に適用することにより信頼性評価を行った。その結果、現時点ではNaranjoら改変アルゴリズム(調査票)のほうが、健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係判定には相応しいと考えられた。

本研究の要旨は、第28回日本臨床薬理学会年会(2007年11月28日~11月30日、宇都宮)で発表した。なお本研究は、厚生労働科学研究費(H18-食品・一般-005)の助成を受けて行った。

文 献

- 1) 梅垣敬三. 健康食品の有害事象の事例と解説 ①「有害事例の特徴」. *Functional Food* 2007; 1(1): 90-5.
- 2) 山田浩. 健康食品の有害事象の事例と解説 ③「ダイエット関連事例」. *Functional Food* 2008; 2(1): 96-9.
- 3) 山田浩. 日常診療からみた食の安全性. *ILSI* 2005; 81: 18-22.
- 4) 清水雅之, 進士三明, 松本圭司, 吉川俊博, 朴美貞, 大門貴志ほか. 健康食品と医薬品の併用における有害事象の因果関係判定のための評価分類基準の検討. *臨床薬理* 2008; 39(5): 169-72.
- 5) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-45.
- 6) Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counselling and reporting. *Fam Community Health* 1982; 5(2): 58-67.
- 7) Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979; 242(7): 623-32.
- 8) Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21(3): 247-54.
- 9) Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008; 31(1): 21-37.
- 10) SKETCH 研究会統計分科会. 信頼性研究. 楠正(監). 臨床データの信頼性と妥当性. サイエンティスト社, 2005: 1-102.
- 11) Hsiao SH, Liao LH, Cheng PN, Wu TJ. Hepatotoxicity associated with acarbose therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40(1): 151-4.
- 12) Pennisi RS. Acute generalised exanthematous pustulosis induced by the herbal remedy Ginkgo biloba. *Med J Aust* 2006; 184(11): 583-4.
- 13) 井上利彦, 山名由花, 山村篤司郎, 細見直樹, 和田佳宏, 小路哲生ほか. サプリメント(イチョウ葉エキス, ヒアルロン酸コラーゲン)によると考えられる全身浮腫の1例. *香川県医師会誌* 2006; 59(特別): 58.
- 14) Yagmur E, Piatkowski A, Gröger A, Pallua N, Gressner AM, Kiefer P. Bleeding complication under Ginkgo biloba medication. *Am J Hematol* 2005; 79(4): 343-4.
- 15) Jayasekera N, Moghal A, Kashif F, Karalliedde L. Herbal medicines and postoperative haemorrhage. *Anaesthesia* 2005; 60(7): 725-6.
- 16) Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol* 2005; 29(7): 755-8.
- 17) MacVie OP, Harney BA. Vitreous haemorrhage associated with Ginkgo biloba use in a patient with age related macular disease. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(10): 1378-9.
- 18) Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL. Spontaneous bleeding associated with ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature: a case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2005; 20(7): 657-61.
- 19) Destro MW, Speranzini MB, Cavalheiro Filho C, Destro T, Destro C. Bilateral haematoma after rhytidoplasty and blepharoplasty following chronic use of Ginkgo biloba. *Br J Plast Surg* 2005; 58(1): 100-1.
- 20) Bebbington A, Kulkarni R, Roberts P. Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J Arthroplasty* 2005; 20(1): 125-6.
- 21) Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167(2): 367.
- 22) Fong KC, Kinnear PE. Retrobulbar haemorrhage associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Postgrad Med J* 2003; 79(935): 531-2.
- 23) Chen D, Klesmer J, Giovanniello A, Katz J. Mental status changes in an alcohol abuser taking valerian and ginkgo biloba. *Am J Addict* 2002; 11(1): 75-7.
- 24) Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 2002; 16(4): 359-67.

- 25) Cianfrocca C, Pelliccia F, Auriti A, Santini M. Ginkgo biloba-induced frequent ventricular arrhythmia. *Ital Heart J* 2002 ; 3 (11) : 689-91.
- 26) Chiu AE, Lane AT, Kimball AB. Diffuse morbilliform eruption after consumption of ginkgo biloba supplement. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46(1) : 145-6.
- 27) Schneider C, Bord C, Misse P, Arnaud B, Schmitt-Bernard CF. Spontaneous hyphema caused by Ginkgo biloba extract. *J Fr Ophthalmol* 2002 ; 25(7) : 731-2.
- 28) Hauser D, Gayowski T, Singh N. Bleeding complications precipitated by unrecognized Ginkgo biloba use after liver transplantation. *Transpl Int* 2002 ; 15(7) : 377-9.
- 29) Granger AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age Ageing* 2001 ; 30(6) : 523-5.
- 30) Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L. Ginkgo biloba : a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2001 ; 67(1) : 33-5.
- 31) Benjamin J, Muir T, Briggs K, Pentland B. A case of cerebral haemorrhage-can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad Med J* 2001 ; 77(904) : 112-3.
- 32) Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, Trabucchi M, Frisoni GB. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68(5) : 679-80.
- 33) Donadio V, Bonsi P, Zele I, Monari L, Liguori R, Vetrugno R, et al. Myoglobinuria after ingestion of extracts of guarana, Ginkgo biloba and kava. *Neurol Sci* 2000 ; 21(2) : 124.
- 34) Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998 ; 352(9121) : 36.
- 35) Matthews MK Jr. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998 ; 50(6) : 1933-4.
- 36) Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997 ; 336(15) : 1108.
- 37) Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996 ; 46(6) : 1775-6.

