

連 載

出生時体質と生活環境（3） 薬害、スモン病（SMON）を例として

青木 國雄

一薬が原因の病であれば、体質はあまり問題ではないように思われますが。

A： 常識的にはその通りです。ただ、薬の代謝は個人差が大きいので、過剰に投与しても副作用がでない人があり、少なくとも出る人があります。体質関連の特性として、例えば、性格、生活行動を見ると、「軽い症状でも薬を飲みたい」、「服用する量を多めにする」、「必要以上に長く服用続けたい」という傾向があります。一方処方する医師の薬剤の選び方、処方内容、投与期間などに特徴があり、これらの組み合わせだけでも多様で、結果としての効果や副作用の現われ方が異なることが推測できます。その上、副作用の気づき方にも個人差があり、主治医の関心度にも相違があります。

一薬自体だけではなく、体質と関連する社会医学的要因がありますね。スモン病を選ばれたのは、どんな理由がありますか。

A： 私はスモン研究について、厚生省が学際的研究班を組織した1969年秋、要請されて参加しましたが、中心的役割をしたわけではなく、この問題を取り上げるのは資格不足かもしれません。しかし原因不明のまま多くの犠牲者を出し続けたのは、病因研究を巡る当時の日本の医療や研究体制に問題があり、原因の発見が遅れ、犠牲者の多発がつづいたこと、病因研究成果を英文で発表する重要さに気づかず、国際的な対策が遅れたこと、利害を伴う医療産業のエゴの大きさを見過ごしていたなどの問題があったのです。また、30年以上たって、このおそるべき薬剤が認知症に有効という報告が出て、再び市場に出る可能性が報告されています。それに、2006年、米国のハーバード大学の大学院生が *The Lost Lesson of SMON* という論文を発表し、日本のスモン研究協議会の研究成果は役にもたない教訓しか残してない。その薬剤（キノホルム）はそんな有害な薬ではなく、スモン多発は日本の特殊な問題(公害、栄養障害など)と関連する疑いが極めて濃いと、すでに解決したことを改めて取り上げたのでした。さらに彼は認知症の治療にも大きな期待を述べています。彼は昨年来日して2,3の主要なスモン研究者と面談したので、その誤りに気づいたと思います。説得

に当たった厚生省特定疾患スモン調査研究班の重松逸造元班長(放射線影響研究所名誉理事長)から、彼に筆者にも会うようにと伝言したとの連絡があり、その論文コピーを送ってこられた。結局彼は来名せず帰国したが、この論文を読んで、かつての悪夢が戻ったようでした。どういう意図が隠されているか、大きな不安がよぎりました。ハワイでの国際シンポジウムを思い出したからです。重松名誉理事長は本年2月物故され、当時活躍された研究指導者は激減しており、また、日本の医師はほとんどがスモンに関心が薄い現状を考えたからです。

—そんな背景があったのですか。よくきく薬は多少の副反応はあっても患者は欲しがりますし、大勢使うと副作用が現れ、それも個人差が大きいのですね。

A：薬害はまれに起こるので、発見されにくいこと、原因発見は難しいので不明のまま犠牲者は放置され易いのです。体質と関連が深いので、最近では遺伝子研究を取り入れています。すべてができるわけではなく、おびたしい新薬の導入は、忘れた頃マスコミに惨状が掲載されます。スモンに関しては、事件発生以来、10万件をこす多量の邦文論文が出ており、わかりやすい総説も多いので、ここで繰り返す必要がないかもしれません。しかしキノホルムの復活や、誤解に基づく論文が出ており、実際に研究に関係したものが、公式論文に書かれてないエピソードも含め、くりかえし記述する必要があると考えました。現在なお数千人の患者が苦難の道を歩みつづけており、その支援を半世紀に亘り続けた畏友、故安藤一也君(名大神経内科、元国病中部病院長)の心情を考えると、このまま風化させてはいけないと思ったのです。

—それでは、まずスモン病とはどういう病気か手短かに説明してください。

A：スモンと言う病名は Subacute Myelo-Optico-Neuropathy (亜急性背髄・視神経・末梢神経傷害) の略で、頭文字をとってSMON、スモンと命名されました。この名称は1964年に患者の主要な臨床症状と病理解剖所見を検討された豊倉康夫(東大)、椿忠雄(新潟大)らの提唱によるものです。剖検所見では、背髄、視神経、末梢神経の変性、萎縮が主要病変で、pathy という炎症ではないという語尾がついています。当時この命名に対し、臨床面から批判が多かったのです。それは、腹部症状が先行し、ついで脊髄・神経症状があらわれ、視神経も冒され、感染症に似た発生状況であり、病態も多彩であったからです。臨床医ははじめ「腹部症状を伴う脳脊髄炎」と呼んでいました。患者数が増え、疾病経過を総括すると、主な苦痛は脳・脊髄・神経症が中心であり、結局妥当な命名となりました。視覚障害は20%前後の合併でしたが生活への影響が大き

く、病理所見もあり、診断名に入りました。腹部症状は先行しない例も多く、付記されるにとどまりました。なお、後でこの命名は外国でかなり批判されました。患者を十分観察すれば、その誤解はなかったかと思います。

筆者が研究会議に出席した1969年秋には、感染説の強い時代でした。スモンの症候は、腹痛、下痢などで始まり、ついで特有の神経症状が出る。神経症状は両側の下肢の知覚障害で下肢末端に強く、特異的な異常感覚(締め付ける、ものがついている感じ、じんじんするなど)があり、深部知覚障害も併発するものが多い。感覚異常は実に特異的な不快症状で、日夜患者を悩ませ、運動障害、下肢の筋力低下が続発し、日常生活は非常に支障する。上肢にも障害がでる場合があり、治療法はなく、重症化する例も少なくない。発熱はなく、血液像、髄液など検査所見は殆ど正常で、病態を特定することは難しく、臨床症候が診断の決め手である、と要約されていました。治療法がないのが大きな問題でした。症候は多様であったので、1950年代、臨床医はいろいろな診断名を付けましたが、症例が増加し、剖検所見も加わって1960年代に独立疾患となりました。患者の発生は1955年頃から目立ち始め、全国的に確認され、年々患者は増加、地域別には極めて不均等な発生で、地域集積も伝播様式も伝染病とは異なっており、短期間に新発生がなくなる地区もあった。特定の病棟に患者が集積する病院もあったが、隣接する病院では患者はゼロであった。どの地域、施設でも夏季に好発するが、その他の季節でも発生がないわけではなく、衛生生活環境とは関連せず、小児にはまれで、中年の女性に多く、家族内患者発生も注目されたが、遺伝的な関連はなかった。少数であるが剖検所見から、中毒、ビタミン不足、代謝異常などがつよく疑われたが、関連は特定できず原因は推定できなかった。研究者の多くは細菌・ウイルスなど感染を強く疑い、筆者が研究協力依頼を受けた時、感染説、遺伝説などがあり、自殺者もでていたので、患者の直接調査は控えてほしいといわれ驚いたことを思い出します。

—自殺者が出たことは症状がかなり負担であったのですね。遺伝説もこたえたのですね。

A： 神経症状が特異的で、日夜苦しんでいました。拷問のような苦しみがつづき、素人でも新しい大変な病気と思いました。多面的な研究が展開されましたが、原因の手がかりもないので、手を拱いているばかりかと思う状態でした。神経障害だけならば、もっと早く原因が究明されていたかもしれません。腹部症状が邪魔をしたようです。わが国は中毒関連の研究はすすんでいたのに、重金属、産業汚染物質、ビタミン不足などとの関連は適切に調べられ、関連は

なかったのです。病理診断との不一致がまた病因追及を妨げました。それでもかくウイルス感染を解決しようと多くの研究が進められていました。

—全国的に患者が発生したといわれましたが、実際はどのようなようでしたか。

A： 人口の多い関東や中部、近畿地方で患者が報告されていましたが、1957年に山形、翌年は釧路、大牟田、津などに患者が多数報告されてきました。2年後に米沢、ついで徳島、戸田・蕨、室蘭、呉、岡谷などに多数発生したことがわかり、全国的な発生が明らかで問題になりました。多くの地域で、集中発生という用語がつかわれましたが、伝染病とは違い、散発的な発生があり、有病者が増加し、集計すると多発となり、集中発生と発表したようです。このあたりをもっと論議すべきでした。

—多発とか、集中発生といってもいろいろな型があります。適切な用語も必要でしたね。

A： 伝染病とはかなり異なる患者集積が特徴でした。患者の総数の調査はしてなく、1966年の前川班の班員からの集計では、835例で、あまり多くはありません。その後各地で、50～100前後の集計報告があり、名古屋では500例を越しました。患者が急増した1967～8年には厚生省が行政調査をしており、4355例（確実例2726、疑い1629例）が報告されております。全国的な患者調査は学際的なスモン調査研究協議会が発足した1969年末です。1970年にもキノホルム服用を調査しており、その2年間の調査を集計検討すると、9242例がスモン患者及び疑いと推計されました。これはかなりの数です。

—短期間に患者数が増加したのですか。1969年の有病者数は相当に多かったのですね。新しい疾患として論議され始めたのは何時ごろですか。

A： 有病者も多かったのですが、1967年以降毎年かなり発生も増加したようです。治癒も死亡も多くないので患者は増えます。この病は腹部症状からはじまり、脳神経症状に移行するといわれていましたが、腹部症状のない患者もあり、腹部症状と神経症状が同時に起こるものもあり、病態は多彩で、初期には、非特異性脳脊髄炎、腹部症状を伴う脳脊髄炎、多発性脊髄炎、多発性硬化症など多くの診断名がありました。神経病専門家が参加するようになり、発病状況、症候がまとめられ、1963年に和歌山大学の楠井賢造教授が近畿精神神経学会で発表、議論がおこなわれ、翌1964年に第61回内科学会(会頭前川孫二郎教授)のシンポジウム「非特異的脳脊髄炎症」(楠井教授司会)で再討論され、剖検例

の病理学知見も加えられ、種々論議の末、これは独立疾患と認定され、スモンと命名されたのです。これが機になって少ない予算ながら厚生省の研究班(前川孫二郎班長・京大)が結成され、集中的に検討されるようになったので1964年が研究開始といってもよいのです。病因に就いては、すでに1963年、新宮正久は福岡のスモン患者からエコー21ウイルスを分離しておりました。この研究班で追試、激しく論議されましたが、病因としては確認されず、マイコプラズマなど別の感染因子も原因ではないと判断されておりました。

—何時ごろからとくに世間の関心を集めましたか。

A： 1964年前川研究班長が823例の症例を検討され、スモンの病態を総括されると共に、研究班での成果をベースに、これは大人のポリオ(感染症)らしいと発言されたのです。これが医師にも一般人にもかなりの影響がありました。その年の7月、埼玉の戸田・蕨地区で患者が45例発生し、専門医の診断でスモンと診断されました。その地区は東京オリンピックのボート会場近くであったので外国選手への感染が問題となり、マスコミが原因不明の戸田の奇病と報道したので、より注目されるようになったのです。スモン患者の自殺の報道もよく取り上げられるようになりました。

前川研究班では、原因としてウイルスのほか、可能性のある重金属、公害要因、ビタミン欠乏、代謝障害などが研究されましたが関連は乏しいので、病因研究は感染症が中心になったようでした。同じ年の10月、患者の多い岡山県での第27回日本公衆衛生学会で「ウイルスをめぐる疫学の諸問題」シンポジウムでスモンが取り上げられ、ここでも感染症の疑いが強かったのです。一方、病理学的研究は逐次追加、蓄積され、末梢神経、背髄の後索、側索、球後視神経を含む領域が侵される非炎症性、偽系統変性という所見が確認され、炎症所見はないという同じ結果でした。1965年ごろまでの成果は、高崎浩(三重大学)が「腹部症状を伴う脳脊髄炎症」という著書で総括展望されていますが、炎症を重視し、「炎」という感染をしめす用語が使われ、感染症と考える臨床医が多かったといえます。

1967年には岡山県で患者が多発し、翌年にも岡山の他地域で患者が続発、厚生省は予算の少ない研究組織では、この難病は解決できないとして、大型の研究班を計画しました。

—学際的な研究班は何をねらったのですか。

A： 大型研究班の班長を委嘱された甲野礼作国立予防衛生研究所部長は、感

染説の解決を期待されたのですが、彼はウイルス研究者であり、それまでの研究からウイルスの関連は少ない。しかし患者は重篤である。これ以上患者の発生は緊急に予防せねばならない、そのためには感染症以外の原因の追究が必要であり、感染症研究だけでなく広い研究を展開するために学際的な研究班を要請したようです。しかし、甲野班長はウイルス研究成果から感染症以外の原因ではないかと考え、感染症以外の病因は学際的な組織で追求するのが妥当と考え、厚生省に要求したのです。これは先見だったと思います。かなりの予算が必要でしたが、幸い日本は高度経済成長の時代に入り、科学研究費補助の予算が急増し始めた時代で、厚生省も踏み切ることができたと思います。厚生省でも前例がなく、かなりの決断だったと思います。実際に学際的な研究班を組織してみると予算が不足しておることがわかり、さらに追加されたのです。経済成長がなければ、こうした研究はできなかつたわけです。

—大型班には経済成長という背景があったのですね。さて、1969年当時のスモンの研究はどんなところまでわかっていましたか。

A： 筆者が前述したのが概要ですが、詳しくは、1969年12月発行の「最新医学」という臨床医学雑誌、SMON特集にまとめてあります。簡略に紹介しますと、巻頭に神経内科医の祖父江逸郎（名大）らが、前述したようなスモンの臨床特性、病理所見、疫学知見、病因を総合的に展望、臨床病像を詳細に記述しています。この中で祖父江は、甲野班長が協議会研究会で言及した、「院内感染、家族内多発がある、潜伏期は最短1ヶ月、症状は主に下半身の変性病変、炎症反応は最少、通常の方法では向神経性ウイルスは検出できない、成人に多く、女性に多い、5～10月に多発という季節性、結核、腎炎など慢性疾患を持つ人に多い」というスモンの特徴を記し、これらの知見を一元的に説明できるものが病因であると班長が述べたのは卓見であるとしています。次に甲野は、感染説をめぐる研究を総括し、感染説について、エコー21ウイルスをくりかえし慎重に追試したが、否定的な結果であった。他のウイルスや微生物も確定できなかった。残るスローウイルスは多くの点で類似性は少ないので、感染の根拠は乏しい。病理所見を考え、栄養障害、中毒、アレルギーなど非感染要因をさらに研究して欲しいといっている。新宮正久は患者から分離したエコーウイルス21型の病因研究を総括、病因の疑いを論議しているが、特に赤痢感染との関連を注目していた。藤原哲司は京都で発生した患者114名の疫学、臨床、病理学的研究から、他の神経疾患と鑑別を論議し、基本的には欠乏性の変性疾患を疑っているが、一元的に説明するのは難しい段階と述べている。島田宜浩

は岡山で多発したスモン184例の症例を分析し、感染症の可能性が高いことを臨床疫学的見地から論じた。花籠良一は宮城県で診療した124例の患者の臨床疫学的研究から病因に就いては外因と個体要因の両者にあるのではないかと述べている。安藤一也らは名古屋中心の694例の患者の臨床像を分析し、腹部症状と神経症状との関連は一様ではないこと、また多様な神経症状の分析と総括を行い、スモンは独立疾患と考えているが、腹部症状と神経症状との関連はまだ解明できない部分があるとしている。杉浦清治は北海道でのSMONの眼科所見を総括、患者の14から40%に視神経障害が合併するが、全身症状悪化に続発すること、類似疾患との鑑別を論じている。松山春雄らは6例のスモン剖検例病理に就いて、病理学的には変性・萎縮が主体であるとして、類似他疾患との異同に就いて論じている。白木博次らは、7例の剖検自験例から、例数が少ないので制約はあり、感染症との関連に就いては述べないが、得られた知見から、欠乏症、代謝異常を基盤において研究する重要性を述べている。その他治療、リハビリテーションに就いても論説が掲載あります。当時のスモンの臨床像、発生状況、疫学特性、病理学的知見が総括されていますが、病因としては、感染症は考えにくいはまだ否定できず、病理所見を踏まえて中毒や代謝異常などをどのように研究するか、困惑の時期だったわけです。

一病像はかなりわかったのですが、病因は見当がつかなかったのですね。

A： ウイルス研究者は勢い込んでいました。岡山では疫学者も参加し臨床疫学的研究を始め、患者発生の季節性、地域伝播状況、家族内発生、患者の年齢の若年化(浸淫度前進現象)、飲料水との関連、潜伏期の推定などから感染の可能性をさらに強調していました。一方、秋田県の児玉の調査では、農薬との関連が研究され有機水銀、有機塩素、有機硫黄、DDT、タリウムなどとは関連はなく、尿中の重金属、臓器内のPCB、PCT、DDTの測定結果も陰性の結果でした。ビタミン不足との関連も否定され、抗生物質、化学療法薬などの関連も認められなかったのです。やはりウイルスではないかというわけです。

一大型の研究班はどんな構成でしたか。

A： 臨床班、疫学班、病理班 病原班の4部会構成で、後に保険社会部会が出来ました。早速活動を開始したのは疫学班で全国患者調査を始めたのです。全国的に患者の頻度、分布の検討、病態や治療状況などから、全日本のスモンの病像を把握するが第一としたのです。4部会構成の1つとして疫学が加わったのは規模の大きい研究班では初めてと思います。疫学は急性伝染病以外には

余役に立たないというのが当時の日本の臨床医や研究者の常識であり、統計ならば我々もできるので疫学者の介入は不要という考えでした。厚生省では疫学の重要性を知っており、ここでは疫学調査が不可欠で、まず詳細な頻度、分布とその法則性を知らねばと、問答無用で調査を要請したのです。問題の大きさ、緊急性を把握し、対策の方向を考えようとしたのです。臨床医には驚きだったと思います。難問にぶつかり、研究者よりも厚生省が大局的に考えていたのです。ただ疫学者は多くなく、行政の助けを借りて全国調査が行われたのです。多数といっても稀な疾患であり、地域ごとの研究では患者数も多くなく、効率が悪かったのも理由の一つでした。後に厚生省特定疾患プロジェクトが発足しますが、これも患者数が少ない疾患であり、疫学が全国の患者調査を調査し、その後の研究方向が大きく変わりました。発生要因調査にもかなりの役割を演ずることになります。疫学に研究費が付いたことは、疫学者の増加につながり、やがて日本疫学会が発足し、国際的活動も盛んになりました。スモン、難病研究がその基礎になったのです。

—全国的な患者の実態調査は計画、実施方法、人材、それに時間がかかりますね。組織と予算があつてできたのですね。

A： その通りです。しかし事態は緊急であり、きめ細かい完璧を期した調査企画の時間がありません。とにかく患者の概数の把握が急がれたのです。疫学班といってもスタッフは限られ、スモンを研究したものはないという状態でした。それで、全国的な医師の面接による調査法は不可能で、医療施設へのアンケート調査により患者数を把握しようとしたのです。全国の医師の協力をうるため、スモン病の特性、重要性を、国、都道府県、医師会を通してPR活動をし、病の概要、診断のガイドラインをつけ、厚生省、地方行政組織の支援を受け、12月末に1次調査で患者受診の有無だけという簡単な連絡、そして受診患者ありの施設には詳しい2次調査記入をお願いしました。緊急性を訴え、地域のスモン研究班員の協力や医師会の支持を取り付け実施したのです。詳細は報告書に詳しいので略しますが、全国津津浦浦の医師の善意にささえられ、非常に多くの患者報告が集まり、不適切な症例をのぞき、統計学的な推計により有病者数や地域分布がわかりました。推定有病者は約9200例でした。これから、患者の性年齢別分布、地理分布、都市田舎別分布、病態、治療状況、予後などの概要が明らかになり、研究の的がわかりました。1970年には継続調査と新患者発生率、及びキノホルム服用調査も行なわれ、次第にスモンの全容に迫ることになりました。

—スモンの臨床疫学的実態が明らかになった調査でしたね。原因追及はいかがでしたか。

A：研究協議会の全体の研究は懸命におこなわれましたが、原因追求では、数ヶ月間はあまり進展はありませんでした。しかし思いがけなく早く転機が訪れました。昭和40年3月の研究会で、スモン患者を診療していた東大の神経内科医が、多くの患者の舌に緑色苔や緑便があることを発見したのですが、緑色物質は分離できず、その後、都内病院で尿中にも緑物質と結晶ができることがわかり、その物質は東大薬学の田村善蔵の手で分析され、キノホルムとわかりました。キノホルムは古くから下痢や胃腸障害に使われており、この研究班員でもキノホルムは腹部症状の治療薬や予防薬として使われていました。それで検出した田村らはがっかりされたようです。しかし、緑舌や緑尿はキノホルムが吸収され、代謝されたことを示し、体内に吸収されない薬ではないことが証明され、緑は鉄とキレートしていたことがわかりました。吸収されれば毒性が出てもおかしくはないのです。警視庁の科学警察研究所で新しく入った放射化分析をすると、ヨードが異常に多いことがわかり、改めてキノホルムにヨードも含むキノホルムがあり、さらに多種類のキノホルム含有薬が流通していたこともわかりました。東大の井形昭弘研究員はキノホルムを原因と疑い、動物実験で下肢麻痺を証明、これが原因と早速主任教授に報告しましたが、主任教授は問題が大きいのでもう少し証拠を集めてからと発表を留保しました。田村は半信半疑ながら中毒の可能性を検討し始めました。一方、厚生省は早速独自の調査網でキノホルムの副作用情報を集めると、外国で多くの神経毒性の症例報告があったので、早速研究協議会幹事会にはかった。製薬会社からもそうした症例報告の回答があり、外国にもあったという情報は隠されていたのである。外国の報告では、キノホルムの神経障害を観察、原因調査や対策を製薬会社に要請したが、よい回答はなかったが、副作用続発を恐れ、政府が法的な処置、薬剤管理を厳しくし、米国ではすぐに劇薬に指定、市販を制限していたという。外国文献では1930年代に副作用の症例報告があったが、わが国では副作用は注目されていなかった。

キノホルムによる神経障害症の情報は研究協議会の幹事会でも意外の感で受け止められ、多くの委員はこれが原因とするにはまだ証拠が不十分と考えていた。たかが整腸薬であり、長年の歴史があり、スモンの治療薬としても利用されていたからである。幹事委員の一人、新潟大学の椿忠雄は、過去の水俣病の研究経験から毒物の副作用の恐ろしさを痛感しており、この報告を聞き、キノ

ホルム関与の可能性を強く疑って、すぐに新潟県の7病院のスモン患者、171例についてキノホルムを含む臨床疫学調査を実施した。その結果は以下のようである。

「発病時患者の97%がキノホルムを服用、神経症状発現と服用時期とは密接な関係があり、一日服用量が多いと短時日で発症する、服用量と重症度に相関関係がある、病院のキノホルム使用量と患者発生数とは関連がある、患者の多発した病棟でのみキノホルムが長期投与されていた。」

この結果を見て椿は、「キノホルムはスモンの大きな原因である」として1970年8月に厚生省に報告した。前記の井形も、腹部手術後にスモンを発症した患者には全例キノホルムが使われていたと報告していた。キノホルム説が出たのである。椿はまだ十分な証拠ではないが、この悲惨な患者をなくしたい一心で繰り返し強調し、この情報は7月末には口コミで研究班員に伝わり、研究員の大部分はキノホルムに就いての研究を急いだので、9月の研究会議には多くの発表が出来上がっていた。またこの情報は8月にマスコミにもれ、日本全国に大きな衝撃をあたえた。大型の研究班が組織されて1年未満であった。研究は急転回したのです。

一疑わしい原因はすぐ反応できる研究組織だったのですね。それで短期間に病因究明が進展するのですね。

A：そうです。8月末までに、キノホルム原因説を裏づける疫学、臨床、動物実験の成績が集積しました。厚生省は病の特性から緊急を要すると判断し、9月7日に薬事審議会を開催、議論はあったが、これ以上の患者発生を防ぐには仮説段階であるが、最も疑わしいキノホルムの販売停止という結論になり、翌日から実施された。

この異例の決定には、研究総括班長甲野の決断もあったことが20年後にわかった。彼はウイルス学者であり、それまでの数多くの研究からウイルス原因説は証拠が少なすぎる、別の原因があるに違いないと予測していた。そこえキノホルムがあらわれ、検討の結果、原因の可能性はかなり高いと推定、原因と断定するには科学的証拠はまだ十分ではないが、研究の目的は患者発生の予防である。学者としての自分の見識を問われるかもしれないが、責任者としてキノホルムを停止して結果を待つのが最善と決断されたと、部下の石井慶蔵に洩らされたという。学者としての地位をかけての決断で、これを審議会が受け入れたのであった。

販売停止の内容は、キノホルム、エマホルム、その他これらの成分を含む薬

剤をすべてが販売停止である。一般住民を含むすべての者はこれらの成分を含む薬剤の使用を警告し、腸性末端皮膚炎などの患者にこの薬品を使用する場合、その方式を地方行政に通知する、新しくこれら薬品の製造や輸入を当分の間禁止する、という厳しいものであった。この指示は行政機関の指導があり、すぐさま徹底的に実施され、驚くほど短期間にすべての医療施設から撤去された。法律上は製造禁止や販売禁止はできない段階であるので、可能なすべての処置をとったという。敗戦後初めての処置であった。

結果として患者は消滅したのである。この時の処置は、科学的検証不十分で不適切との批判が出されたが、患者を考えれば正しい選択であり、決断であった。もっとも班長以下幹部研究者は結果が出るまでは大変な苦しみであったに違いない。

翌週から患者発生が急激に減少し、1970年5～7月は月間患者発生189名前後だったのが、9月には37、10月16、11月4となり、1971年、患者発生数は年間23、1972年は0となった。10月以降の発生は、患者が手持ちの薬剤を服用、発生や届出が遅れ、また再発などのためと推定されている。

—あまりにも平凡な薬だったので、原因として考えなかったといのですね。これで原因がわかり、諸事が解決するわけですね。

A： 意外な結果で、わが子を捉らえた感と洩らす医師もあった。この販売中止決定に対し、対照がない人体実験であり、証拠はまだ不十分と説く人があり、感染説を唱えていた研究者はまだ感染が主原因と叫びつづけました。一方、欧州の製薬会社関係者はこの考えに強く反対し、感染説や他の原因を支持し続けた。それで研究協議会では気をぬかず、検証をさらに強固にすべく、キノホルムによる疾病成立の機序、過程を研究領域で精力的に解明し始めました。焦点がきまれば、その後の研究のスピードは速くなります。患者の服薬状況、服薬と初期症状発現、腹部症状と神経症状発症との関連、神経症状の多様性の解明、重症度、臨床経過の相違などが、キノホルム服用状況と密接して関連していることがまとめられ、他の要因は殆ど無関係とわかりました。多様な症候もキノホルム服用状態で説明が出来、より説得力のある病型にまとめられた。もっとも診断基準は以前と大きな違いはなかった。薬剤による臨床症候は多様なスペクトラムを示すものも多く、スモンも例外でなかった。動物実験では、キノホルム投与方法が研究され、スモンと同様な病変が複数の動物で再現され、さらに病理学的にもより説得力のある知見がまとめられた。キノホルム自身の特性、吸収・代謝、毒物としての作用機序も多面的に解明されてきた。疫学では、スモ

ンの疫学特性、発生や有病者の推移、患者の病態の分布、キノホルム服用状況の分布、用量と反応関係、時間性、特異性、首尾一貫性が確かめられ、症例対照研究、歴史的コホート調査でさらに確認された。背景疾患との関連、病院内多発、家族内発生の機序、それに患者の背景疾患、性格、薬剤服薬傾向も納得できる結果が得られた。どの地域が多発現象も医療機関集積が中心であり、医師の処方内容、処方件数、また薬剤師の薬剤のセールス強化、薬剤処方医師やセールス薬剤師の他地域への赴任などの所要因が患者発生率を左右していた。つまり投薬という人為的な行為と密接に関連して、ほとんどすべてが一元的に説明することができたのです。

一見事でしたね。これまで何故見逃されてきたのか不思議なくらいですね。

A： 振り返ってみると、発見のチャンスは何度かあったようです。楠井賢造は1963年、内科雑誌に発表された潰瘍性大腸炎患者9例についての報告書の中に、患者に使われた治療薬がすべて記載され、その中でスモンになった患者だけがキノホルムを使ったと記載しているのです。1966年には、全国の国立病院でスモン共同研究班が提案され、「亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班」が発足、すぐに44病院から166例が報告され、内128例がスモン確実例でした。越島新三郎班長は自分の病院で「エンテロビオホルムを使うと、どうもスモンが出てくるようだ」という1外科医の発言があったので、エンテロビオホルムを調べるようにと要請された。しかし3年間の調査報告書には「患者に使われた薬剤は、消化剤、止痢剤、抗生物質など種々であるが、特にエンテロビオホルム、メサフィリン、エマホルム、クロロマイセチン、アイロゾンなどが散見される。しかしエンテロビオホルムとの関連は認められない」とある。エマホルムもキノホルム製剤であるのに別の薬品を思い込んで別集計したのである。商品名としては当時メキサホルム（キノホルム製剤）もあり、これらを一括して解析すべきであった。薬剤師は研究には加わっていなかった。新しい薬が氾濫し始めた時代であった。愛知県では1病院でスモンが多発し、主治医はキノホルムが疑わしいと考え、処方をやめた。その後新患者は出なくなったという情報が神経内科医に伝えられたが、聞き流された。その前、1965年、瀬戸内海の見島で赤痢の集団発生があり、26名の患者のうち5名がスモンを発症した。止痢薬はクロマイとエンテロビオホルムであったが、全員使用しているので原因の判断ができなかった。赤痢の後で多発性神経炎が出るという外国の報告に目をくらまされたという。キノホルム発見当時の1970年6月、岐阜県で415名のサルモネラ食中毒が起こり、多数のスモン患者が発生した。患者にはキノ

ホルム 1日 1~2.5g、2~14日投与されていたという。これも研究者はキノホルムは治療薬ときかされていた。腸管に強い炎症があれば、短期間にスモンが発症することが後に確認された。岡山では1968~69年に患者が多発したが、前述したように、スモン予防というのでキノホルムが予防的に投薬され患者が増加し、深刻な問題になり、厚生省の学際的研究班組織につながったのは皮肉であった。敗戦後は薬害に就いての医学教育はまれで、薬剤も乏しかったので関心は少なかったのも基礎にあるようである。患者は消化器内科で発生し、原因探求は神経内科医が主に当たった。両者に密接な論議が少なかったことの基礎にはある。敗戦後の専門医制度の欠点が出たわけである。つまりこの事件は日本の医学・医療制度とも深く関連していたのです。

—うまく行かないときは、ことごとく裏目に出る例ですね。これで問題は解決に向ったのですね。

A： 日本ではこれで解決と思ったのですが、外国では日本の結論を殆どみとめなかったのです。日本だけが患者多発国であり、薬剤起因という研究の証拠は不十分である。別の原因があり、別の要因が関与しているというのです。外国にはまれであったので。

—日本側は英文の論文は少なかったのですね。

A： そうです。その後は増加しましたが、実験や代謝の研究は英文が多いのですが、臨床・疫学は少なく、しかも外国人を説得するような、丁寧な総説とか解説は極めて少なかったのです。余裕もなく、そうした外国向けのPR機関もなかったのです。一方、製薬会社は不利な情報は隠し、副反応の報告は最小にとどめ、副反応に対しては冷淡な回答、対応をしていたようです。

一方、日本では薬害として製薬会社、薬剤を許可した日本政府を相手に訴訟が起きており、製薬会社は被告として証言をせねばならず、有利な情報ばかり集め、広報活動を強化していました。裁判が長い期間かかり、患者の保障対策が遅れました。

—日本の研究者も一部では反対があったのですね。

A： ウイルス説に固執する研究者が反対を続けました。また製薬会社は日本での多発は水俣病や各種の公害病、それに栄養障害などの原因が背景にあるのではないかと、また欧州での動物実験ではスモンは再現されないと主張し反論しつづけました。

1972年7月には、ジュネーブでチューリッヒ大学主催の公開国際シンポジウムが開かれ、日本からは甲野、豊倉、立石潤（岡山大）、田村が参加し、これまで病因研究の成果、臨床病理学並びにキノホルムの毒性、特に薬理学的学的知見を述べました。製薬会社ではキノホルムに感受性の低いビーグル犬を用いて実験し、脊髄病変がおこらないと発表しました。日本側は、立石が雑種犬を用い、キノホルムによりスモンと同様の下肢麻痺、変性を示す成果を示し、実験結果の相違は薬の投与方式にあると指摘した。犬を死亡させないよう薬量を漸増する方法を説明し、日本に帰ってビーグル犬でも実験に成功しました。製薬会社でもビーグル犬でスモン様病変が再現できたのですが、キノホルム・スモン説には別の要因関与と反対を続けました。それに、薬剤感受性に動物差が大きい特性を利用して、日本のスモン多発は日本人特有の要因関与と関連があるとの主張を繰り返し、印象づけました。

この時期、WHOではこの事件を注目し、世界中にキノホルムの副作用を警告しており、日本側にはもっと英文の報告書を刊行する必要があるとアドバイスしたので、英文としての研究総括報告書が1975年12月刊行されました。

—遅れたわけですね。国際的な情報伝達まで配慮する余裕はなかったのですね。

A：ともかく国内で研究を急ぎ合意を得ようとしていました。なお、基礎医学研究は別として、1960年代から1979年初めの時期は、日本では臨床研究が英文で出版されるのは少なかったのです。1975年の英文特集は、患者の臨床的特性、診断基準とか、症状、徴候、経過、またキノホルムの服用と病態の関連、キノホルムの代謝、毒性、臓器組織の病理学的変化、それに人種差、体質差などの研究についてまとめてあります。しかしそれまでの主要研究すべてが掲載されたわけではありません。論争はとくにスモンの診断基準とキノホルム服用状況にあり、前者はとくに理解しにくい面がありました。1975年国立公衆衛生院発行の英文雑誌、スモン特集がどれくらい読まれたのでしょうか。

—裁判はどのように進展しましたか。

A：患者は社会生活が難しいので、生活保障が必要であり、各地域で訴訟が始まっていました。この賠償訴訟は因果関係の立証が焦点になっており、製薬会社は薬剤とは無関係とか、日本特有の要因による患者多発とか、ウイルスによるなどと主張し、論議はかみ合いませんでした。患者側は外国の研究者を招聘し、外国でもキノホルムによる患者がいること、人体毒性があり、稀ではないこと、製薬会社は毒性を隠しているなどの証言を得て、法廷も日本だけの現象

ではないことを知りました。スモン研究班の業績は患者側の大きな支えで有利に展開しました。製薬会社関係者は、動物実験では不利になってきたので、疫学研究面での欠陥を突こうと意図したらしく、1976年1月にハワイで疫学を中心とするスモンの国際シンポジウムを開催しました。中立的なカナダのMcMaster大学が主催、座長には同大学の臨床疫学者I. Gent教授が選ばれ、ハワイのホノルル大学の東西センターが会場になりました。主題は「報告された薬剤誘導疾病—スモンとその他の例に就いての疫学論争」でした。欧米などの演者や出席者の大部分は製薬会社が招待したようですが、実態はよく知りません。

日本側はスモン研究協議会班長微生物者、甲野礼作、班員石井慶三、臨床研究部会長 祖父江逸郎、疫学研究部会長 重松逸造、疫学班員 山本俊一、青木國雄、柳川洋 大谷元彦、中江公裕が出席、欧米側は、スモンに疑惑を持つ研究者のほか、薬害専門の研究者が、カナダ、英、米、独、豪州、インドネシアのほかWHOからも出席しました。会議では第1部は専門家から薬剤監視システム、第2部は過去に起こった薬剤の副反応に就いての事例報告と因果関係の考察、第3部は日本のスモン、第4部は日本以外のスモン、最後は政策と意思決定というプログラムでした。

ハワイ・スモンの疫学シンポジウム報告

第一部の薬剤モニターでは、冒頭に英国の薬害の権威、Inman, W.H.W.はキノホルムが古くから旅行者の下痢止めとして世界中で使われていることは知っていたが、薬害に就いては寡聞であった。スモンの研究報告を読み、スモンは環境要因や遺伝要因が基礎にあるように思われ、発病には服用量が問題だと考えた。私はこの病をしらないが、薬剤副作用の発見や対策に就いて意見を求められ、いろいろ考え、このシンポジウムの招待を受諾した。私は経口避妊薬など別の薬剤の研究には詳しいので、それをとおして意見を寄せたい。

薬剤副作用が判明するには、組織的なデータ収集を通して検討する方法と、小さい集団(主に病院)できめ細かなモニターを続けて原因を究明する道がある。それには薬剤投与全集団と副作用発現者すべてについての情報が必要である。患者だけのデータではダメである。すでにボストンでは強力なモニターシステムが出来上がっている。私は11年間、英国で医療安全委員会の薬剤副作用のモニターをしているが、それは医師の処方した薬剤に就いての限られた情報であり、報告も完全とはいえない。それでもいくつかの意義のある結果が出ている。例えば抗アドレナリン薬、ラクトールでは1か月から数年の服用で、皮

膚の乾癬、涙腺分泌減少、失明、中耳炎、聾、硬化性腹膜炎（腸閉塞）などという多彩な副反応が観察された。10万人の患者が治療されていたので、副作用は次々に報告されたが、最初の数例の報告で、これは重要問題と判断、安全委員会はすべての医師に警報を出した。結果として、200例の眼症状、30例の聾、40例の腹膜炎の報告ですみ、副反応もより軽い症状で食い止めることができた。この薬剤の副反応は動物実験や少数の人体での治験研究では発見できず、市販後のモニターでもわからなかった。治療数が大規模になってはじめて明らかになった。初期の段階で、医師は副作用をどうとらえ、またその報告をするのか、発表をどうするか、などの推測もできた。スモンもそうしたことを検討する必要があるのではないか。もちろん別の理由もありできなかったのであろうが。私共のモニターシステムは年間約4000件の報告があり、コンピューター処理で、24薬剤に就いて8症状、徴候をチェックしている。問題により特殊なプログラムも用意している。薬剤は種類が多いので、疑わしいものを選択、調査している。例えば3環系抗うつ薬はいくつも種類があるが共通して皮膚発疹、肝障害、中枢神経系傷害がおこる。市販4薬剤で症状の発現が異なる。市販名で異なる薬をみおとせば、発見が遅れることがある。抗炎症薬でも同様の多彩な症状に惑わされやすい。1966年に経口避妊薬による多様な副反応が報告された。これはエストロゲン製剤の種類(量の違い)で副作用の頻度がかなり異なっていた。「コンタクトレンズを利用しにくい、眼結膜の変化、まぶしさ、後腹膜硬化、精神症状など」など訴える症状は多かった。多種類の報告から真の原因を見落としてはならない。こうした症状は薬剤を使わない人々にも発生するので問題は簡単ではない。したがって疫学調査が必要となる。副作用があるとわかれば追跡調査が不可欠である。しかしそれは容易ではない。予算やスタッフが必要で、十分な時間も必要である。実施に当たっても多くの問題がある。製薬会社の協力も必要であるが、政府やWHOなど大きな組織の介入も必要である。

副作用は報告されにくい、大きな病院では10から20%に副作用を訴える患者があり、推測すれば英国では年間、退院患者の3万人、入院患者の10万人に、報告が必要な副作用があると推定される。外来ではもっと多とっているが、我々が把握している副作用患者は年間約4000例にすぎない。報告されない重症な例もいくつかある。しかしこの不完全なシステムはまだ改善できていない。未報告の原因は 1. 自己満足で、これは薬剤使用の促進運動のためや、市販の薬剤は安全が保障されているとの考え、 2. 訴訟への恐れ、政府の医療費調査 3. 害になったかもしれない処方をした罪悪感 4. 自分で副作用のデータを集め発表したいという野心、 5. 報告を要請されていることを知らない

6. 医師としてなさねばならない義務に無関心 などがあげられる。製薬会社は新薬の宣伝時にモニター結果を公開すると言いながらしないこともある。製薬会社の医療スタッフも販売部に遠慮する傾向がある。その対策には政府の販売許可を厳重にすると同時に、処方医師に患者の氏名、住所、薬剤、試用期間をカードに明記させ、薬剤モニター事務局に送らせ、3月毎に実施する。1年後くらいに1万か10万人を追跡し、副作用がなければ、新しい患者の報告は不要である。これは法的に可能かどうかわからないが、製薬と医師はそうした仕組みを考えねばならない。どんな薬も副作用がないとはいえない。薬剤開発には巨額の費用が必要であるので、副作用調査に多少の費用を使うことが要請される。

—内容がある講演でしたね。日本にはない薬剤副作用発見の基本的なシステムと実例、心構えを話しましたね。中立的でしたが、日本のシステムの批判もありますね。

A: 次は米国ボストンで積極的な病院薬剤モニターシステムを構築し、実践活躍している H.Jick が「Boston Collaborative Drug Surveillance Programme」を紹介した。すでに10年の歴史があり、1976年1月には28,500例の記録を登録し、分析活動が始まっていた。現在は35,000の入院患者記録、12,000の手術患者の記録がベースという。これらのデータは経時的に新しい記録が補充され、急性毒性の検討や特殊な例での分析研究があり、原則的には疫学的に解析が行われている。薬剤服用と傷害の発生までの時間、その関連、2.薬剤の副反応の実際の記録を収集、3.因果関係の薬剤学的検討をおこなう。データは統計学的に検討され、関連の強さ、臨床医学的意義、現在の科学的な知識に基づく信頼性の検討などが吟味されている。薬剤との交絡要因として、性・年齢、体重、血清アルブミン、腎機能、診断、喫煙のほか遺伝要因などが検討され、その他関連要因に就いて分析される。長期効果も検討されている。ただいろいろな問題があり、この方式に批判的な勢力もある。しかしこの方式は不可欠の方法であり、また治療方針決定にも極めて有用な資料を提供する。

D. J. Finney(エディンバラ大学) はモニターシステムの統計学的検討について述べた。モニターからえられるデータ処理は容易なことではない。それから客観的結果をうるには緻密に計画された統計学的分析による。モニターデータは 報告者の特性、医師群(医療機関)、副作用を訴える患者群、薬剤(複数)の特性、薬剤と副作用の種類 この4つの組み合わせの分析である。これらの資料の利点と弱点を明らかにせねばならない。科学的に、客観的な分析を心がけ

ねばならない。統計学をフルに活用せねばならない。因果関係に就いては 単独だけではなく複数の薬剤に就いても検討する。医師は副作用の把握力を高めねばならない。副作用の質と量は計測が必要である。統計学者には当然責任と義務があり、偏った処理をしてはならない。現在は国際的モニターが必要であり、これにはWHOの役割も重要であることを強調した。基礎的なことをのべたが、実施するには大きな予算と人材が必要であると述べた。

—さすが世界トップの米国ですね。ボストンだけではなく、他にもあるのでしょうか。

A：充実した斬新な内容で、わが国では遅れている領域で、耳の痛い話でした。こうしたシステムは増加しており、帰国後わが国の体制の改善に役立ったと思います。

さて、第2部は薬害の症例報告である。

始に米国FDAの疫学統計部門の副部長 Ruskin A.は、1975年、米国のFDA（食料薬剤管理局）主催のワークショップの討議をベースに薬剤問題を述べた。米国では、まず強力なサーベイランスシステムを構築するとともに、自発的な副作用を報告することを奨励し、疫学的な長期追跡調査を励行させた。行政面では恒常的な衛生統計の整備、情報伝播システムを改善、迅速に広く薬学情報の伝達を進めた。特に副反応の情報伝播に力を入れた。最初に報告された副反応報告の取り扱いが重要である。

薬剤の副作用については 1.くりかえし薬剤の毒性、効力に情報をしらせる、2. 薬剤を中止したときの反応の情報 3. 副作用の時間的關係を明記する。例えばアナフィラキシー、遅延型反応など、4.遺传的、免疫学的、代謝的などの反応機序、5.他の生物学的データとの関連性、特異性などである。

モニターシステムは各地でおこなわれており、いろいろな型がる。薬剤側には、動物実験のほか、多病院協力対照臨床実験を実施させ、これらのデータのリンケージをしている。ただ、モニターシステムは開発途上であり、その改善と多要因を考慮しつつ解析することが勧められるとのべた。

最後に インドネシアの I.Darmansjah が開発途上国における薬剤副作用モニターに就いての問題点を述べた。（筆者：スモン患者の発生があり、やっと味がいたと思った。）

—多くの人材と時間が必要ですね。日本の薬剤モニターシステムはあったのですか。

A：厚生省でやっていましたが、人も予算も少なく、欧州のようなダイナミックな組織ではなかったのです。厚生省の重点対策事項ではなかったのです。政策を支える医学会、医師会も意識は遅れていたと思います。そこを主催者はねらったかもしれません。

第2部は他の薬剤の副作用の報告と因果関係の検証報告である。

まず J. I. Mann(Oxford 大学)は薬の副作用は普通まれにしか起こらないので、気づかれないことが多い。経口避妊薬は歓迎を持って迎えられた薬剤であり、最初15年間は問題が少なく世界中に広がった。非常に多くの女性が利用したので、初期の段階で、血栓・栓塞症の発生が問題になり、死亡例も出るようになり、広く警告が発せられた。そのほか胆道疾患、悪性高血圧、肝腫瘍、乳がんとの関連が相次いで報告され、単一薬剤でも多くの臓器の障害が起こることを示した。最も多い血栓・栓塞症のうち、肺血栓死亡は既往症のない婦人でも、対照の8.8倍という高いリスクであり、心筋梗塞も有意に高かった。服薬中に予期せぬ妊娠があった場合も高い死亡率がみられた。ただ、他の避妊法でも同じようなリスクが出ている。避妊は自然に対抗する処置なので副反応も大きいのです。異常の発生は経口避妊薬の成分、薬用量と関連があり、用量が多いことと相関、エストロジェンの成分で変わります。年齢も無関係ではない。背景疾患、つまり高脂血症、糖尿病、高血圧がある人はリスクが高く、喫煙者も副作用は高率であった。したがって、この薬剤による真のリスクを検討するのは単純にはゆかない。リスク要因の数が増えれば副反応は増大する。しかし経口避妊薬服用は全体の死亡率を減少させる効果はあり、とくに若い年代での死亡リスクは自動車事故などの死亡率より低くなるが、高齢婦人では倍くらい高くなる。年齢の効果などについては、ルチンの疫学調査では十分に因果関係を究明することは難しい。つまり医師に勧告するほどの十分なデータはなかなか用意できないことを知って欲しい。ただ $30\mu\text{g}$ という低量のものでは心筋梗塞死亡率を低下させているようである。

筆者(青木)は日本の再生不良性貧血とクロラムフェニコールと再生不良性貧血の関連の疫学研究を発表した。これはすでに本誌前号に掲載したので省略するが、薬剤が原因とは証明できなかった。その後、量と反応の関係をみたがなかった。動物実験では再現できなかった。実際臨床での観察では、クロラムフェニコールは感染症が繰り返され、難治になると使用されるので、発病直前の薬剤となる。担当医師は因果関係を十分吟味せず、直前使用で関連ありと判断したようである。時代をさかのぼると、クロラムフェニコールのなかった時代は別の薬剤が原因として挙げられており、多種類の薬剤が関連すると記録され

ていた。こうしたことも考慮して因果関係を論ずるべきであると紹介した。

Inman W.H.W.(ロンドン・医療安全委員会)は1960年代に喘息患者の死亡が急増したのは新しく開発された高圧の簡易な吸入器による気管支拡張薬による。一方その後、このエロゾール個人治療の減少と死亡率の減少とは関連がなく、別の要因が介在していたことがわかった。死亡者の剖検所見では、粘液が気管支を閉塞していたおり、肺は過膨張となり、右心肥大が著しく、これが死因につながったと思われた。つまり薬剤による中毒死ではないと判断された。この事件は1965年に8人の死亡報告がきっかけで検討が始まり、1967年になり死亡は急増したが、まもなく減少に入った。過剰死亡は主に使用頻度の高い10～14歳であった。調査結果は2種類の気管支拡張薬があり、1種のみ関連が強く、不適切な吸入の仕方、添加された促進薬の副作用、過剰な使用量と関連していた。ステロイド使用者では少なく、その後の死亡率の低下は、薬剤使用頻度というよりも、感受性の高い患者が死亡で減少したのが原因と思われた。また医師の安全性の意識が変化して減少した。患者側ではやはり体質、遺伝要因との関連が示されたが、心理的要因とも関連があった。同時期、米国では同様の背景にもかかわらず、死亡者が少なかったが、それは薬用量が少なかったためと推定された。治療効率のよい薬剤でも使用法が不適切であれば悲劇が起こることを示した例である。医師のアドバイスも問題である。市販された薬剤のモニターが非常に重要であると述べた。

Labarthe, D.R. (メーヨクリニック、統計疫学部、米)は、レセルピン(降圧薬)と乳がんの関連に就いて述べた。このクリニックでは病院に統計疫学部門があり、85,000例の医療情報がリンケージされ、症例対照対研究やコホート調査を実施している。レセルピンと乳がん調査は1974年来実施され、面接して得られた信頼できるデータについて患者430症例と対照475例での比較検討がある。いくつかの種類薬剤があるので *Rauwolfia derivatives* とその他に区分し、また他の降圧薬群とも比較した。結果は乳がんについては関連を認めなかった。前向きのコホート調査も試みた。高血圧患者の90%がレセルピン服用者であるので、地域住民を対象に調査し、服用者での乳がんリスクを算出したが、有意差はなかった。こうした研究方法の問題点の論議が重要である。対照患者がどんな薬剤をどれくらい服用したかに就いての精度が重要である。レセルピン製剤は19種類以上あり、限定する必要がある、私共は14種類のみとした。服用期間は発症前6月以上、臨床診断の均質性も検討された。乳がんでは転移なども考慮する必要があり、対照として一般住民と比較することや、薬剤曝露の測定法や発生した患者の特性のバイアスも検討された。長期間蓄えられたデータ、

発症前の諸要因を吟味し、バイアスを最小にした。観察(曝露状態)、定義、対照の選択、データの確認が疫学の3大要素である。分析面では分類、相関分析、解釈では生物学的な面からの説明、評価をし、因果の究明、決定そして対策の実施の段階となる。結果としてレセルピンと乳がんの関連は認められなかった。これに就いての方法論的な問題点を紹介した。

—いずれも疑わしい薬剤は原因ではなく、別の要因が関与したことを強調し、スモンもこのようなことはないかと言っているようですね。

A : Pittman F.E. ら(米国、南カルフォルニアなど4病院)は lincomycin/clindamycin という抗生物質の副作用としての腸炎の研究を述べた。この薬は下痢止めとして有効なものであるが、副作用として出血性腸炎と偽膜性腸炎が報告されている。これらの42症例に就いて、S状結腸鏡と病理組織的検査による病態の調査の研究をのべた。調査した34例にはびまん性の腸炎が、また7例は偽膜性、1例は両者が混在していた。偽膜の有無に関わらず、びまん性炎症があり、偽膜は薬物傷害の初期にあった。結論として下痢は抗生物質の副反応であり、かなりひどいものであった。

最後に Sackett D.L. (マックマスター大学、カナダ) は薬剤の副反応の検証には 無作為割付臨床研究が必要である。また副反応の実在の検討には前向きのコホート調査などが必要である。そのためには 代表的な患者の選定、診断基準 予後による分類が必要であり、患者群はランダム化がなされる、治療状況は詳細に調査、コンタミネーションは最小化する、追跡率は最大にする、結果は科学的に分析、論議される。関連性は 強さ、一貫性、時間性、服用量と反応、疫学所見との一致性、生物学的説得性、単一原因単一結果による説明、類似の証拠などを総合して判定される。因果関係は単なる算術的な問題や、戦略、戦術によるものではない。ここでのべた基礎的な診断法を将来利用されることを望むと結論した。

—こうした原則論は日本ではされていたのですか。

A : 当然知っており、基本的にはそれに準じて研究を展開していました。しかし、実際に研究を始めると、人間集団では制限が多くあり、ある程度の誤差を考慮して結果を判断しています。しかし論文に一つ一つバイアスとその影響を論ずることは特別の場合以外していません。研究内容をよく読んでいただければ、無思慮に研究しているわけではないことはわかると思います。また疫学は大局的な結果が出ますので、注意すれば大きなバイアスは避けうると思いま

す。

発表後にそれぞれかなり厳しい討論があったが省略する。全般を通して薬害の検証は容易ではなく、基本的なサーベイランスシステムが必要である。そして薬剤の特性、薬用量、使用法、さらに市販薬剤の追跡・監視が必要である。副反応の実態、診断基準、経過・予後を観察するが、薬剤と副反応の因果の検討は容易ではなく、またその解釈は難しいことを示した。日本にないサーベイランスシステムの重要性を強調したようである。

—日本側の出席者はこうしたプログラムは事前に知っていたのですか。

A：幹事は聞かされていたかもしれませんが、大部分の出席者は知らなかったのです。スモン流行時の日本の体制を思い出し、かなり引け目を感じました。それでも私共の研究は科学的になされており、十分理解してもらえると少し甘い観測をしていました。

さて、第3部でようやくスモンの問題に入った。

スモンに就いては日本側の委員がこれまでの研究成果を総括し、欧州側の委員が日本以外のSMONについて知見を述べ討論した。

始に、甲野礼作は日本のスモン病流行の歴史的展望を述べ、種々の研究の後、キノホルムが病因として注目した。キノホルムは臨床・疫学、病理学的知見と密接な関連があり、さらに動物実験でもキノホルムでスモンと同様の病変を再現させた。体内代謝に就いても研究が進んでおり、これまでのスモンにかんする殆どすべての事象が説明できるので、原因として取り上げた。そして1950年代から増加し始めたスモンが全国的な発生となり、1964年の日本内科学会のシンポジウムでその特異的病態と、剖検所見から、原因不明の独立疾患と認定された。感染説があったが十分な証拠はなく、1969年から学際的研究からキノホルムが原因として浮かび上がった。それまで疑っていた各種ウイルスに就いては慎重な追試の上否定され、病理所見から各種中毒、代謝異常、ビタミン不足、栄養障害は十分検討されたが関連は認めなかった。キノホルム発見は、スモン患者の緑舌、緑便、緑尿からの研究で検出され、薬学的な分析でキノホルムは体内に吸収、代謝され、鉄とキレートして排泄されることがわかり、薬学的研究で毒性が明らかになり、動物実験でも神経病変の変性、萎縮が再現できた。外国でもこの薬剤による神経障害がいろいろ報告されたことを知り、臨床疫学調査で密接な関連が明らかになった。数年前から一部の医療施設でキノホルム処方中断すると患者発生はなくなっていたが、1970年9月、全国的なキノホ

ホルム販売・使用中止で患者は急激減少、10月には殆どなくなった。甲野はコッホの3条件をベースに因果関係を述べ、スモン患者はほとんどすべてキノホルムを服用しており、発症率、症候、予後には服用量、期間、総量などと密接に関係する。未服用者には発症はまれである。体内で吸収され、代謝され毒性をしめす機序が解明され、動物実験でも犬、猫、ウサギなどにスモン同様の所見を再現できた。キノホルム使用中止で数年にわたる患者発生が全国一斉に発生がなくなった。患者のキノホルム服用率が問題であるが、疫学調査の限界であろう。代謝過程も、人体内の肝、腎、視神経、末梢神経に検出され、薬剤中止後1ヶ月の人体で、血清や組織にキノホルムが残留する。キノホルムは腸管をへて、肝・腎で最高濃度となり、抱合されて胆汁、便や尿に排泄される。腸管で再吸収され、神経系へ入ることも明らかになっている。人体解剖例ではキノホルム服用量と病理学的変化が密接に関連することも証明された。

歴史的にみると、この薬剤は早く輸入され、アメーバ赤痢などに使われたが、1939年頃から日本で製造された、軍隊用に利用され、市販は少なかった。それでもスモン様の患者の報告が最近発見された。敗戦後、1946年から1950年までは月間30-50Kgが利用されたが、表面活性薬は添加されていない薬剤であった。1953年エンテロビオフォルムは38.3Kg輸入され、1957年には1、558.9Kgに増加、それと並行するようにスモンが増加、学会で論議されるようになった。日本国内での生産も増加し、1962年には利用量は15000Kgとなった。1960年代スモン患者は約2000例となったが、この時キノホルム製剤（エマホルム、エンテロビオフォルム、メキサホルムなど）の消費は年間30,000Kgであり、患者は急増した。1970年9月キノホルム販売停止、服用禁止以降は患者は激減消失、1971以降はスモン新発生は観察されていない。なお、1970年9月、対照を置いてキノホルムの副反応を比較、観察するということは人道的にできなかった。

日本だけに患者が多発した理由に就いて、日本人は消化器疾患の多い国民であり、薬好きである。特に1961年国民皆保険になり、安価に医療が受けられるようになり、その後10年間に、薬剤消費は26.8%から40.1%と急増(英国はこの間10%)した。キノホルムは1969年から70年の1年間、400万人が整腸薬、下痢予防薬として服薬していた。その70%が粉末のキノホルムで利用され、95%が錠剤服用という欧州とは異なっていた。日本ではエンテロビオホルムは老人でも子どもでも長期服用が許されており、広く用いられ、費用は安かった。医師は薬剤費用を保険機関から後払いで受け取るので、長期に処方できた。ある地域で979gのキノホルムを処方され、664日で失明した患者が8名いたことを

報告せねばならない。医師はキノホルムが吸収されない普通薬であるとの製薬会社の報告をながく信じ、薬害を疑わず、政府機関も警戒をしなかった。こうした特殊な状況があった。また1970年9月の販売停止、使用禁止で患者へのキノホルム処方消失したのも保険制度を考えると驚くことではなかったと述べた。隙のない発言であった。

ついで祖父江逸郎はスモンの臨床像に就いて、患者が全国的に散発しており、新しい疾患であるので、多彩で複雑な臨床症候を示すこの疾患を独立した疾患と認めるには時間がかかったが、患者が増加し、多くの臨床医が検討し始めた1964年に独立疾患として承認された。検査所見は異常が少なく、症候に基づく診断基準は地域で多少異なっていたが、極めて特異的であり、主要項目には大きな差はなかった。明確に分類しがたい症例もあったが、脊髄・神経症候は極めて特異的で、スモンの診断は難しくなかった。キノホルム原因説が出て、キノホルムの服用量や期間を勘案して再検討するとより明確に分類できた。1101例の自験例を再分析し、腹部症状、神経症状の発現状態などから、患者を3群に分類した。腹部症状と神経症状発現の関連から、A群は普通の急性または亜急性腹部症状がある患者にキノホルムが投与され、ついで神経症状が発現する型。B群ははじめ腹部症状がなく、キノホルム服用中、神経症状発現直前に前駆症状的に腹部症状を示す型。C群は神経症状に続いて慢性の腹部症状を示す型である。A群での腹部症状は、急性胃腸炎、過敏結腸、慢性腸炎、胃炎、胃潰瘍などによるものである。キノホルム服用から前駆的腹部症状発現まではA群では、急性型は平均服用量28g、平均期間15日、慢性型はそれぞれ38g、23日、前駆的腹部症状から神経症状発現B群はそれぞれ20g、11日と、26g、14日で、服用量はB群が少ない。最初の腹部症状と前駆的腹部症状とは全く異なる性質で、後者がスモン特有の腹痛などの症状である。なお、サルモネラ菌食中毒後、キノホルムを投与するとスモンの発症率も高く、神経症状発症までの期間も短い。また薬剤服用期間で症状発現は異なってくる。神経症状も急性(60%)と慢性(40%)がある。下肢の知覚異常(65.6%)、しびれ(25.1%)、低率ながら筋力低下、痛み、冷感があり、手の知覚異常、視覚異常も出るものがある。予後は1年半から10年の観察で、治癒6.1%、改善54.0%、不変26.4%、悪化7.6%、死亡5.9%であり、再発は18.7%にあった。キノホルム服用状況と密接な関連があり、服薬を考慮すれば理解しやすい。病状は背景疾患、偶発事件、その他で薬剤服用量が異なり、したがって多様な症候と経過となるようである。

鑑別診断は、慎重に実施しており、エタンブトール、INH服用の神経症状、糖尿病、頸部脊椎症、ギラン・バレー症候群などを鑑別した。患者集団で症候

を統計学的に解析すると極めてクリアーに鑑別できた。成人結腸症、ナイジェリア失調性神経症、多発性硬化症、その他多発性神経症（化学物質、薬剤などの原因する）とスモンとはいくつかの点できわめて異なる症状を示し鑑別は難しくない。

スモンはキノホルム服用状況で多様な症候を呈するが、症候は極めて特異的であり、長く観察すればスモン特有の症候に落ち着く。現行の診断基準で区別でき、また鑑別診断もむずかしくはないとのべた。なお、多数の医師の診断では誤診が大きいのではないかとの疑義に就いては、協議会に登録された患者症例を再検討し、施設による診断差はなく、確実例、疑い例に就いて検討したが、殆どスモンと診断できた。これはきわめて特異的な病像を示すからである。（どの地域でも専門医の診断は容易にえられているので、誤診も少なく、鑑別診断も可能であったと思われる。）

Pallis C.(ロンドン王立医学大学院 付属病院)からは以下のような極めて批判的な発言があった。

私は専門家ではないが、日本からの文献を見る限り、スモンの臨床診断が曖昧な基準であることに驚き、不信な点をたずねたく出席した。それは1.スモンにたいする検査室の検査データがない。医師はどうしてスモンと診断したのか。2.診断基準は時間と共に変わっている。腹部症状は今でも主要症状か。3.スモンの神経症状と徴候は複雑である。訓練された神経内科医でも末梢神経症、患者の上肢の運動神経の弱化的診断や、背髄起因の知覚サインの鑑別診断は困難ではないか。4.背髄視神経神経症の鑑別診断の全領域についての無視とも思える現況がある、したがってスモンが薬剤起因とみなす前に診断をただし、他の原因の可能性を考慮し、除外せねばならないのではないか。

1971年のスモン研究協議会の報告の中で7856例が1999施設から報告されたとある。どういう施設があり、神経学専門医がどれくらいいたのか、専門医がいなければ正確な診断は出来ない。別の報告では37.6%が疑わしい例とある。こうした非均質性は極めて問題で、スモンの論議以前のものである。診断が報告者で定義が異なり、時期で異なる。腹部症状が前駆的といえない例も多く、ガイドラインの主要症状はこれでよいのか、前駆症状と神経症状との関連も不明確であり、症状と徴候からの診断経路も一定してない。症状の名称もことなる。ガイドラインも改定せねばならぬという研究者も日本にいる。SMONの病名のうち、S+M+O+Nは多くなく、またMだけ、Nだけでもスモンであり、この両者の例数は少ない。これで均質な診断は可能か。次に鑑別診断はしてあるのか、こうした症例の神経症状の多様性の解釈は極めて難しい。鑑別診

断のうちビタミンB12欠乏や結腸疾患は極めて類似しているが、この鑑別はどうなっているか。肺がんの神経症、多発性硬化症とはどう異なるのか。スモンという診断の前に 血清ビタミンB12の測定値、肥満、キシローシス、葉酸吸収、回腸生検、患者の栄養状態、ビタミンB群の欠乏症状の記載、血液、髄液の検査、胸部X線写真をチェックされたい。また、それぞれに症状に対して、TOCP、ヘキサシ、二硫化炭素、砒素、鉛、水銀、タリウム中毒のチェック、クロラムフェニコール、エタンブトールなどの抗生物質の影響などの分析が必要である。最後に、誤診が多いのではないか、また キノホルムの副作用として、末梢神経傷害だけ、視覚障害だけ、背髄傷害だけの患者はいるのか、詳しく調べて仮説を設定してはいかが。

甲野に対する質問として、キノホルムは何と結合するのか、動物実験の結果は確かか、種差はあるか、人と動物では代謝は異なる、欧州の実験はキノホルムの毒性を証明してないなどの反論がある。と厳しく批判した。

討論： これに対して、多くの質問に就いてはすでに甲野と祖父江の報告の中で回答しているので、重要な問題だけ重複があったが返答された。患者の診断では、血清、体液などの検査は殆ど変化はなく、早期診断にもかなり時間が経過しても利用できない。体内にキノホルムが吸収され、残留したとしても当時は測定法がなかった。後に動物実験で、吸収されたキノホルムは肝腎を経て再吸収され、神経系にも入る事が検証された。診断基準は患者が増加し、多くの臨床医が診療し論議し、かなりの期間をかけてまとめられ、1964年には独立疾患として認められたので、以降は比較的均質な診断が行われている。スモンは極めて特異的な臨床症候を示すので、診断には施設差、医師差はきわめて少ない。鑑別診断は非常に努力しており、専門医の力をかり、慎重に実施していた。原因に就いては、各種の抗生物質、化学療法薬、重金属中毒、農薬中毒、ビタミン不足、その他、いろいろ調査したが関連はなかった。既往症はキノホルム服薬のきっかけとなるが、薬剤を除けば発症とは関連は乏しい。(関連がない要因は文献には載せてない。) 全国調査時、ガイドラインを決めたが、経験の多い臨床医の意見を採用し、コメントを加えた。基本的な部分は変わりはない。さらに調査表にはスモン確実と疑いにわけて記載させ、集計時に診断の正しさを再検討した。結果はすでにのべた通りで、誤診は非常に少なかった。患者の症候はあまりかわらないので、かなり時間を経過しても正しい診断ができる。どの地域でも難しくはなかった。症状と徴候の区別はないと言われるが、日本は古くからドイツ方式であり、症候として両者を含め記載している。なお、診断

は個々の医師が独自に診断して報告した例よりも、複数の医師が相談して診断したものが多く、ことなどを回答した。

一事前に英文で発表された文献がごく一部だったのですね。

A： 英文の発表は少なかったと思います。原因不明の疾患には、症状、診断も一定しない時期があります。症例が増えると共通の知見が予約され、病像が出来上がるのです。病因に対するアプローチは予算が少ないことが基礎にあり、理論的なことは出来なかったのです。また、憶測であるが、発言者は製薬会社のほうから限られた、偏った情報を提供されていたかもしれないのです。あまりにもひどい発言があるので。

次は重松逸造がこれまでの疫学研究の総括をした。彼は研究協議会の疫学部門のチーフであり、1969年いらい疫学研究の指導者である。彼は協議会研究班やその後のスモン研究班の班長として実施した全国調査やいくつかの疫学調査精製を総括したが、とくに患者の頻度分布に就いて説明、全国の有病数が推定、ついで発生率、ならびにスモンの疫学像を纏め上げた。詳細は別の演者が後で報告した。1969年の調査では診断基準に就いては3人の医師による3基準を併記したが、主要な点は同じであり、後に報告例を検討し、確認したが、患者は均質であり、異なる疾病は混入していなかった。確実例と疑い例の相違の小さかった。つまり疫学的に一括して分析が可能な状態であった。診断精度も専門医いる施設と一般医からの報告で差はなく、極めて特異的な疾患であったことをくりかえし述べた。新発生は1966以前1859例、1967は1452例、1968は1770例、1969は2340例であったが、1970年は9月以降に激減、1276例となり、1971は36例、1972年は3例、1973年は1例、1974は0で、使用禁止の効果の大きかったことを述べた。これに就いては柳川が詳細にのべる。

キノホルム服用状況は、85%の患者は神経症状発症前6月以内にキノホルムを服用し、15%は未服用であったが、使用、未使用例の患者群には、病態その他特性に差はなかった。個々の疫学調査でキノホルムの服用量と病態との密接な関連を認めており、他の演者が発表する。予後調査でもキノホルム服用量と密接な関連が見られた。疫学的にキノホルムとスモンとの因果関係を、時間性、関連の一貫性、関連に強さ、関連の特異性、関連の整合性の5原則にそって検討し、キノホルムはスモンと因果的な関連があると判断した。

1973年には新患の発生はなく、研究班はキノホルムの原因のさらなる追求と、生残した有病者の追跡、ケアーに重点が置くように再編成された。1972年末は8500例の患者が治療中で、治癒は少なく、服用総量の多い女性は男に比べ予後

が悪かった、などを述べた。

ついで、山本俊一(東大)はスモンの病因、キノホルムに関する疫学的証拠と題し、これまでの研究成果を総括した。スモンの頻度分布に就いては、日本全国の患者調査からスモンは推定10万対約6前後で西日本に多かった。全国20地区で10万対400という高い有病率が報告されたが、特に地域に特有の環境要因はみつからなかった。クラスター地区でも高い発生中心は時間と共に移動しており、同じ地域で特定病院集積とか、同一病棟集積性が続いていたが、隣接する病院や、病棟では患者なしであった。季節変動は夏に多いが、冬にも発生する。患者発生は特に1962年以降急増し、1967年に1000例を越し、1969年に2340とピークとなった。1970年は8月までは同じ発生状況であったが、9月8日にキノホルム使用禁止処置がはじまると、36例というレベルに激減、さらに減少し、翌年1月はほとんど0になった。なお、古い文献を調査すると、1938年にキノホルム治療患者でスモン類似症状を発現した患者の記録が発見された。なお、家族内発生は高率な岡山地域で3~8%あった。この家族患者は共に同一病院で治療を受けており、感染の可能性は考えられなかった。1972年の全国調査1888例での家族発生は3.6%であった。致命率は1972年調査で5~8%、平均8%であった。性比は1対1.7~3で女性に多い。患者発生は体重あたりの服用量に関係するので、これも重要な要因であり、感受性とも関係するかもしれない。子どもは全体の0.1から0.4%で少なく、服用期間が短い傾向がある。患者の体格はやせ型、神経質が多い。また体重も対照より軽かった。既往歴、現症歴は結核、胃腸炎、開腹手術患者、ロイマ、アレルギー、腎炎、皮膚発疹、疲労状態に多い傾向があったが、背景疾患のない患者も多い。胃腸障害に関連してキノホルムの処方を受けていた。職業は事務、管理的、及び医療職に多い傾向があったが有意差はない。農夫と手工業職人に少ない。産業中毒とは関係がない。食事、タバコ、飲酒などとは関係なく、農薬の使用とも関連してない。その他自然環境要因と関係はない。ある地域では田舎で汚染された井水の使用害疑われたが、全国的には衛生環境の良好な都市に高率であった。

キノホルム服用とスモン発症との関係は、いくつかの地域、集団で疫学調査がおこなわれた。中でも手術後のスモン患者の調査は、全例キノホルムを投与された患者で、未服用者に発病はなかった。医療施設入院患者では患者全例がキノホルム服用、外来患者ではキノホルム服用者の3.2%がスモン、未服用者群では0.1%であった。キノホルム服用量と患者発生は見事な相関を示し、一日2.7gでは1g以下に比べ5倍の発生率、総服用量100g以上は10g以下に比べ10倍のリスクがあった。総量10gを越すと患者が発生しはじめ、15gを越すと

急増する。キノホルム服用者で症状がない患者は97%あった。量と反応の関係はシグモイドカーブであり、キノホルム感受性は年齢と共に高くなり、10歳で低く21歳から高くなるが、加齢と共に横ばいになる。症例対照研究は対照の選択が難しいが、多くの調査では量と反応の関連が明らかであった。キノホルム服用率を信頼できる18施設の患者で調査、神経症状発症前キノホルム服用率は82%であった。

他の薬剤として、抗結核薬、鎮痛、抗生薬、鉄剤が検討されたが無関係であった。

地域に於けるスモン発生率は、その地域の製薬会社のセールス方針が強化されると患者は増加し、緩めると減少していた。セールスマンの交代でも変わった。国産の乳化キノホルムの製造減少は医療機関での処方量の減少と関連し、発生率が低下していた。後ろ向きの調査であるが、病院でキノホルムの過剰投与と共に患者が増加していたと発表した。

Meade TW (英、Northwick Park Hospital,)は「スモンの病因の疫学的検討」と題し、強烈な批判をした。彼はスモン病因論を論ずる前に、多くの証拠をそろえて因果を論ずべきなのに、多くが省略されているのは全くおかしい。日本の文献を読んだが、1.日本以外の国でのスモン発生はきわめて低い、2.症状が出る前にキノホルムを服用した証拠が少ない、3.薬剤服用とスモン発症の時間的關係には説得力がない 4. あきらかな量と反応の関係はない、それで両者の間に因果関係があるとは思えない。5. また臨床診断が多様で、信頼できないのではない、ときり捨てるような発言からはじまった。

スモン患者は日本で1万人いるのに、外国では極めて稀である。生活環境に問題があるのか、人種的、遺伝的に問題があるか、どちらかである。外国と日本の販売量の差は少ない。キノホルム服用歴のないスモン患者が日本の文献で4%から15%もあり、25%という報告もある。これはどうしたことが。腹部症状、神経症状と服薬の関連は曖昧なものがある。手術とくに開腹術患者にスモンが多く、背景疾患、既往歴が大きなバイアスではないか。日本でのキノホルム投与量は他国より多いにはなぜなのか。

具体的な例を挙げると、大村一郎(呉病院)の報告での対照の取り方は適切か。因果関係の時間性を見ると、1955年から増加、1969年までは増加傾向にあるが、1970年薬剤禁止前に、すでに低下が始まっている。これもおかしい。キノホルム服用なしの患者はどうなったのか。量と反応の関係もこれまでの研究では不十分である。キノホルムありで発病しなかったものの特性は何か。外国では一人当たりキノホルム剤販売量は1969年でスイスが最大、欧州が多く、

日本、ブラジル、スペインは少ない。量と反応はおかしい。日本でもこの関連なしとの報告もある。したがって現在は因果を論ずる時期ではない。

将来の研究としてアドバイスすると、検証を十分にすること、スモンになる人はまれではないか。キノホルムは消化器傷害の患者に初期に投与されただけという説明がある。私は関連があっても量と反応の関係はないと思う。日本では過去に公害による中毒様患者が多発しており、その関連の研究、栄養など生活環境要因との関連の研究、とくに職業性有害物質の曝露歴との関係、また動物実験患者データの再分析が必要である。これらのデータは他の専門家によって吟味、評価されるのがよい、と述べた。

—これも日本の文献をよく読まれた発言とは考えられませんね。

A： 反対のために反対の発言と受け取りました。このシンポジウムでの日本側の発表はほとんど利用していません。理解できないという態度です。レフェリーではありませんね。始から研究内容はおかしい、問答無用の発言でした。こうした事があるとは、考えてもいませんでした。

柳川洋(自治医大)は、ミードの発言の一部に返答の意味もあり、「キノホルム販売停止前の日本のスモン患者の減少に就いての考察」と題して、以下のように述べた。彼は重松門下で1969年以来全国的な調査研究に携わっていた。

患者の頻度は、1969年の全国患者調査に問題があり、第一回の調査時は診断のガイドラインは細かい点で臨床医の間で意見の一致を見ず、3人の専門医による基準が併記された。もっともこの3つの基準は大きな差はなく、1970年調査時のスモン研究協議会で採択されたガイドラインと基本的には変わりはない。患者は多様な症状を示しながら特有な神経障害に陥る。その病態は他の神経疾患と基本的に異なり、容易に独立疾患として認められる。調査データを再吟味してスモンの最終診断をしたが、患者の認定はどの基準をとっても換わりはなかった。それほど特異的な疾患であった。調査は1969年末に実施、第2回は1970年6月に1から6月までの診療患者を調査した。2つの調査で10,086例が登録され、重複例と一部記載不十分例を除くと9249例となった。記載された症候を検討し、確実例と疑い例に分けが、前述のように、この2群は臨床病態で大きな差はなく、全例スモン患者として検討した。患者の発生時期は1967—1970年6月までである。発生動向は毎年夏(7～(月))に同じようなピークがあったが、1969年だけが1.5倍高いピークとなった。1970年のピークは1967～68年と同じで、キノホルム販売中止の9月以降激減した。地域別に見ると全国均等ではなく、いくつかの地域で患者の報告はなかった。田舎よりも大都市に

高かったが、患者発生の動向とピークは類似しており、1970年7月が低いわけではなかった。患者の初診年月を検討すると高率だった1969年夏は重複例が多く、これを補正すると前年と差がない。愛知県では同一専門医が診断しており、3年間の季節変動に差がなかった。つまり、キノホルム販売停止前に患者が急激に減少した事実はないわけである。同時に月別キノホルム販売量とスモン発生率の関連を見ると、1967から70年7月の間は、極めて密接な関連を示した。

なお、中毒説を考慮し、各種農薬、消毒薬などの生産高の年次推移を観察したが、スモン発生状況と全く相関はなく、地域的分布も異なっていた。患者に就いての調査でも相関は認めなかった。職業性有害物質曝露、産業汚染との関連も認められなかったと発言した。

中江公裕（東大、獨協大）は、埼玉県戸田、蕨地区のスモン多発状況を疫学的に解析したが、感染症とは異なる特性を示し、医療機関集積はあるが、生活要因とは関連なく、後に、キノホルム処方、服用とのみ密接な関連を認めた。さらに、岡山県井原市で多発したスモン患者を分析し、キノホルム使用量と患者発生がきわめて密接な相関を示した。これは1117例という多数の患者に就いて、キノホルム処方総量と発症率との関連を分析したが、見事な量と反応の関係を示し、それはシグモイド型であった。患者の重症度と薬剤総服用量とは有意な関係をしめしたと述べた。

これらの発言は、Meadeの疑問2～5に答えるかなり有力な疫学的反証であった。データなしに病因論を主張しているわけでないことを示した。

青木國雄、大谷元彦（藤田保衛大）は名古屋市(人口200万人)で199年末までに同一神経内医によりスモンと診断された366例の患者の時空間的分布を統計学的に解析した。診断基準は均質と考えられ、パリス、ミードのいう不均質な、信頼できない診断資料ではない。当時は原因不明であり、感染との関連を吟味する意味で、発生した患者の発生年月と地図上の住居間距離を測定し、任意の2人の患者発生の時間間隔(1ヶ月単位)と住居間隔(100m単位)について、すべての組み合わせをつくり、その分布を算出し、クラスターを検討した。もし患者がランダムに発生したとすると、ペアーの距離間別分布は円滑な2次曲線分布となる。この分析では、患者住居間100m、1～2月の間隔でペアー頻度が有意な高いピークを示し、400から500m間隔でも高いピークがあった。つまり、患者発生に時、空間クラスターがあることを示唆した。これらのペアーのうち500m以内、3月以内にクラスターを示すペアーを選び直線をつなぎ、地図上に描くと、5例から15例が1群となり、500mから1kmのクラスターでもいくつかの症例が直線につながり、全体で8つのクラスターを地図上で確認

できた。一部のクラスター群について、患者の交際状況、買い物状況、交通機関利用状況を調べたが相互に関係はなかった。つまり接触感染をしめす根拠はなかった。キノホルム原因説が出て、許可を得て1病院で患者とキノホルム処方状況を調査すると、クラスターの患者は大部分同じ医療機関の患者でキノホルムを処方されていたことがわかった。なお、この医療機関から住居までの距離が長い患者はクラスターに入らないが病院集積に関与していた。家族発生もクラスターに入るものもあったが、ペア一間の発症時期が大きく異なる例が多かった。背景疾患とか、治療法、職業などは、病因とはまったく関係がなかった。他の1病院でも同様、小さいながらクラスターとして把握できた。つまり大都市でランダムに発生したように見えた患者分布も医療機関でのキノホルム処方で説明できた。つぎに、行政機関により、名古屋や愛知県地域のスモン患者の社会医学的特性が調査された資料を分析すると、生活環境衛生学的な要因とは関連に乏しく、むしろ良い生活条件に高く、背景疾患は皮膚アレルギー、胃腸障害が多く、疲れやすい傾向があった。職業は、事務、管理的職業、医療従事者、教師に高く、農林漁業は低かった。1970年8月まで変わりなく発生患者があったが、なお10月以降は200万の人口で1例も発生がない。

さらに、疫学調査が可能になった名古屋市1病院で、1969年1年間の総外来患者4318名の診療内容を分析でき、年余にわたり追跡すると、キノホルム服用者は全体で約12%あった。性差なく、キノホルム処方ありは532例で、1年間のスモン発症は17例、2.2%(女5.6%、男1.1%)、未処方者は3786例で4例、0.48%、男0.05%、女0.2%であった。処方量と発症の関連は密接であり、多量なほど、重症であり、また発症までの期間は短かった。処方例で発病しないものが98%あった。未処方者で発病した女子3例はキノホルムの調査ができず、男1例は医師で、キノホルム服用の記憶はないと主治医にいつている。市販されているキノホルム製剤は180種類に上るとされており、それを確認することは難しかった。消化器障害、やせ型、神経質という特性が伺われた。

この地方の別の病院でも手術後に51例の患者が発生したが、患者間では、発症までの服用量が多いほど短く、見事な量と反応の関係があった。服用量と発症に性差はなかった。しかしキノホルム服用、未発病例の分析はできなかった。なお、同一神経内科医により診断されたこの地域でのスモン患者285例では、問診調査であるが、キノホルム服用は92.6%、服用なしは7.4%であった。同地域5病院91例のスモン患者では、平均服用量は4病院で21から26g、1病院で50gであった。腹部症状発現までの期間は1.8/g/日以下では2日から315日、平均総服用量は22から45gであり、2.7g/日では例数は9例のみであるが

2～16日と短期間であった。これもキノホルム服用、未発症例の調査はできなかった。

同一病院でのスモン家族患者に就いての患者対照研究では、男女とも無力性体質、薬剤を服用頻度が高い、家庭を持つものが多いという結果であった。大谷と青木はこれらのスモン患者の発生要因に就いて多変量解析を実施、非常にリスクの高いキノホルム服用を除くと、発症時の背景疾患では、胃腸障害、循環器疾患、神経系疾患、結核、肝疾患、呼吸器疾患が低いながらも有意にリスクが高かった。これは慢性に背景疾患があると、主治医にキノホルムを処方される機会が多かったことを示唆している。キノホルム服用とスモン症候状との関連も多変量解析、臨床知見を裏づける結果を得た。

討論に入り、重松は、キノホルム原因説が提示されたときは、すべての疫学者は Meade と同じ意見であった。しかしその後の調査でキノホルムと確信せざるを得なくなった。患者にキノホルム非服用例が多いことから、ミードは、両者の関連はないとのことであるが、その後得られた多くの研究データは両者の密接な関連を示しており、それらを再検討して考慮されたい。

甲野は前述のキノホルム販売量はすべてに種類のキノホルムを含んでいる。1969年の36トンという量は世界で一番高いと思うと追加した。Oakley は日本の一日3gの長期投与は他国に比べ非常に高いと思うとのべ処方あり方を問題にし、Mann と Labarthe は1970年の発生動向はもっと詳細に分析報告すべきであると発言した。柳川は疫学調査には限界があり、できるところは実施した。振り返り調査であり、これは最善に近いと述べた。

「椿は1病院や手術例では全員キノホルムを服用したとあるが、こうした調査ももっと精細に知りたい」との発言もあった。祖父江は臨床診断に就いて、いろいろな疑問がよせられたが、1964年には神経内科医が納得の行く客観的な診断基準はできていた。原因不明で症候が複雑であり、多項目のガイドラインが示された。キノホルム原因説が出てから、前述したように臨床病態を再分析し、説得できる分類ができるようになった。腹部症状が臨床像を複雑にした。普通に腹部症状ありとなしで、症状が異なり、神経症状発現直前に前駆的腹部症状があるものがあり、神経症状と腹部症状が同時にあるものもある。これがうまく区分できたわけである。ただ薬剤に対する個体の反応に差があり、これを考慮して総合的に病態を把握することになる旨の解答をした。

こうした発言を聞き、Meade は一部発言を訂正したが、キノホルム販売停止の患者発生に就いては依然として疑義があるとのべた。Larbarthe は湯原の

患者の服用量は非常に高いがこの信頼度はとの質問に、中江は、この地域は人口 5000 の狭い地域で、殆どの住民は 1 病院を受診している。記録が残っており、数字は間違いない。確かにこの病院では処方量はおおかった（主治医はキノホルムをスモンノ治療薬と考えていた。）と答えた。

重松はまとめて、日本側の発表を、非常に関心を持ってお聞きくださったことを感謝する。私共は、この病について比較的長く、種々検討した後で、キノホルムという要因にぶつかったわけである。調査をすすめると、他のすべての関連よりはるかに強い関連があり、集中的に検討が始まった。こういう大きな要因もそれまでは全く気づかなかったわけである。これは私共の失敗ともいえるが、普通の臨床疫学調査ではスモンの原因は見つかりがたい特性を持っていたともいえる。米国映画の探偵コロンボでも、事件をめぐる犯意に不意に気づくことがある、これと同じではないか。Meade、Pallis、その他の厳しい批判的な発言があったが、そのうち、15%という未服用例患者の意味に就いては重要であるが、疫学ではこれは容認しうる誤差の範囲として検討している。ご承知のように疫学はエラーがないわけではないが、集団を解析するという特技がある。また、私共はキノホルムとスモンの因果を追跡したが、スモン患者中心にキノホルムとの因果関連もさらに追及する必要がある。なお、臨床診断と病理診断の不一致率は 20%あったが、これは他の疾患でも同じレベルで観察されている。さらなる検討は必要である。診断基準に就いてはいろいろ意見もあったが、長年の研究で、スモンは非常に特有の独立疾患であり、調査に採用した診断基準で疫学研究には支障なかったと思っている。動物実験でも日本では検証にたえうる研究が出きたと信じているが、外国では不十分とのことであり、これは専門家間で論議することになると答えた。

第 6 部は日本以外のスモンである。

Rose FC(St.Thomas 病 ロンドン神経内科)は日本以外のスモンの診断に就いてと題し、以下のように述べた。

臨床診断というのは原因を考えて診断してはならない。多くの症候があればそれをもとに客観的に判断することになる。スモンはキノホルムを考えて診断してはならないのは原則である。例を挙げると、腹部症状は神経症状などと無関係に客観的に把握する。感覚障害、感覚不全の発現状況、末梢神経傷害、知覚と運動異常、反射に変化、錐体路障害、視覚障害などは正確に記録、評価し、スコアーなどにより評価、類似疾患との鑑別に用いるのがよい。結果は、非スモン、スモンのように分類する。そして糖尿病、アルコール中毒、インフルエンザ後の神経疾患、癌、アミロイドシシス、家族性疾患、ビタミン不足、多発

性血管症、硬皮症などと鑑別する。その上でキノホルム関連の報告を検討し、類似性を調べると基本的な考えを述べた。ついで各国のスモン様疾病の報告を展望し、これまでの123例のスモン報告を分析、23例がそれらしい症例で欧州が17、オーストラリアが5、アメリカ1であった。したがって日本でスモンというからには確信できる証拠で示して欲しいとの発言があった。

Robertson, T.I.(オーストラリア 薬剤評価委員会)は1965年以来キノホルムの副反応に注目しており、かなりの数の障害を持つ患者をかかえている。スモンに就いてはすでに17例の女性患者と3名の男患者が該当と診断され、年齢は40歳以降に多かった。経過も日本に似ている。1970年以来23例のスモン症候群が発生し、特に50歳以上の女性に多く、キノホルムと密接に関連していた。それで製薬会社にも、医師にも警告を発してしていると発言した。

WHOのVelimirovic, Bは、WHO西太平洋地域の疫学の責任者であり、伝染病の専門家でもあるので、スモンには関心を持った。スモンはオーストラリアだけでなくシンガポールでも出ており、国際的に対応せねばならない。この問題は1971年マニラで最初のWHOセミナーを開催した。薬剤の副反応は製薬会社での各種動物実験と人体実験で検査することになっているが、それ以外の科学的な方法でも発見できないことがある。それで市場に出る前にサーベイランスをし、また市場に出た後も査察を続けるわけである。その薬剤の効果は他の薬剤とも比較され、その結果、販売に制限が加えられることもある。各国内で法的処置や、薬剤監視システムが必要であり、またWHOは国際的な組織で監視し、助言を送っている。

スモンを機にさらに薬剤の副反応の対策を練らねばならない。WHOはデータバンクを作り、こうした問題の助成に努力すると発言した。この後また討論があった。

—日本以外の国、オーストラリアやインドネシアでスモンがあるということが確認されたわけですね。外国でも頻度は処方量とは関連していたことが公式の場で明らかになったことは成功でしたね。

A： 出席者に多くの正確な情報を伝えることができ反応が感ぜられたことです。ここで柳川は国際統計から日本がかけ離れた量のキノホルムを消費していたことを数字で説明した。ただ、Sackettは病の診断には基本的な手続きにより決定すべきことを再度強調したが、Inmanはキノホルム原因説を論議はしないが、この薬と腹部症状や神経障害の関連はありうると発言した。他の病でも同じようなプロセスあったという。

重松はバイアスに就いては Sackett のいうように、大変関心がある。しかし疫学はバイアスをできるだけ調整するが、いくら調整しても完全にはできないし、一方バイアスがあるからこそ疫学研究が必要ともいえる。さて、バイアスなど理論的な論議はあるが、ここで示された日本側のキノホルムとスモンには、「因果関係は全くない」というような結論にはしないように、していただきたい。現在、皆さんが大要を理解されながらも、疑問に思っておられる事項に就いては、すべて説得できる回答ができると思うし、また努力したいと述べた。

この発言に就いて Sackett はすぐに賛成し、原則論ですべてを否定してはいけない。しかし問題点はさらに解明して欲しいとのべた。Hammond K.R.(コロラド大、行動医学)はバイアスの影響を聞くと、素人は疫学を信じなくなる可能性もあることを警告した。山本は例として、かつて *Vibrio parahemolyticus* による食中毒が流行したが、日本以外は病原性を認めらなかった。後に諸外国で流行し、国際的に病原菌と認知され、当時問題になった人種や感受性とは関係がないことが証明された。同様にスモンも国際的に認知されると思うと発言した。

Oakley G.(米、CDC)はこのシンポジウムでキノホルムがスモンと関連することを知った。古い薬で安心していましたが、服用量、継続期間で発症することが理解できた。子どもでの経験であるが、この薬の毒性に就いては、早くから私も、多くの国でも、疑問を持ったが、製薬会社からは回答はなかった。米国では小児にスモン用の症候が多発したが、キノホルム服用量を減少させると症状は軽快、増量すると悪化した、と経験を述べた。

Pallis は、ここでの報告は文献とはかなり異なるものであった。疑問はウイルス説やビタミン不足はどのように否定したかと質問した。これに対し甲野は詳しく日本での研究成果を説明し、ウイルス説を否定するにいたった研究経過を述べ、説得力があった。Lasagna は薬学の立場から、キノホルムが原因としても体質差がうかがわれる。これはINHでもそうだった。キノホルムの代謝、臓器組織との結合、酵素などの関連がさらに知りたい。年齢、性差、背景疾患の影響、食生活、ウイルス感染の影響などである。キノホルムは生体の抵抗力を減少させるのではないかと発言した。

Jick はこのシンポジウムで今までの考えを変えた。Meade の5つの反論はすべて意味がなく、認めない。疫学研究の質には問題があると思うが、キノホルム販売中止で患者がなくなったことは最も大きな証拠と思う。日本で極端に多い患者も薬用量で説明できると発言、キノホルム説を支持した。

Barron C. N.(米、メリーランド) は欧州での動物実験ではスモンは再現でき

なかった。もっともいろいろな神経障害は観察された。日本の患者の剖検所見と動物のそれとは異なるなどと反論したが、甲野は日本でのさまざまな動物実験研究を紹介し、実験の条件次第で、多くの動物にスモン病変を再現させることができる。外国でも同様の報告が出ていると答えた。重松は、ここは疫学中心の論議の場であり、動物実験は別の機会での論議が適切と思うとのべ討議を打ち切りにした。Meadeは私の意見は変わらないが、キノホルム説はまだ証明されていないと思う。また患者の分布が日本、インドネシア、オーストラリアなどに実在するとすれば、同じ地球の経度にある地域であり、その環境要因を調べるべきだと発言した。これには失笑がもれた。Pallisは最後に、私はキノホルム説を信じないが、あるとすればつぎの仮説を立てる。1. キノホルム少量摂取、神経学者少数の地域はスモンが少ない。2. 神経学者が適当数あってもスモンは少数。3. またキノホルム大量摂取で、神経学者が少ない地域はスモンは少ない、4. 神経学者が増えればスモンが多くなる、との仮説を提示した。それに対し重松は1、2には疫学調査はない、3は疫学調査が少ない、4は疫学調査が多い、と付け加えねばならないと反論した。これで彼の仮説の意義はなくなった。

最後に重松(座長)は大変有意義なシンポジウムであった。特に疫学者だけでなく、統計学者、臨床医、薬学者、その他専門家の集会であり、多原因的なアプローチができたと思う。診断に就いて多くに疑義をもたれたが、例えばインフルエンザでも数例の時期には診断は難しいが、流行期に入れば殆どすべての医師が容易に診断できる。同様な現象がスモンにあったともいえる。本当に容易に診断できる特異的な病像を示した。さて、今後はお互いに情報の交換を密にして相互理解を深めたい。私共は言葉の障壁があるが、全力を尽くして、今日出された皆様のすべての要求にお答えしたい、またできると確信している、と結んだ。

最後の部会は政策と意思決定に就いて論じた。

Finney D. I.(英、エジンバラ大)が薬剤の副反応と患者と題し、この問題は医学、医師ばかりでなく一般住民にも大問題である。英国では医療の安全委員会があり、専門家以外多くの有識者が参加している。ここでは薬の効果と副反応について、製造から検定、市販後の状況まで監視し、指導している。医師にも責任があり、ひろく勧告や警告をし、製薬会社には当然責任を求めている。一般大衆も教育すると共に、薬剤の副反応防止に努めている。薬剤情報の伝達とともに、ありうる副反応をしらせ、最近では薬剤の有益性と不利益、副反応の発見と届出を強化している。中央に情報局がありデータを蓄積し、対応している。

しかし完全ではなく、この機会を利用し、組織の充実を図りたいとのべた。

Sackett は、「薬の撤去、薬への非難、薬剤訴訟：科学的証拠の認容」と題し、薬の市場からの撤去は臨床的意思決定による、副反応の有無は因果的意思決定による、製薬会社が有罪か否かは法的意思決定による、の3項目に就いての原則を論じた。

市場からの撤去は 有害性が疑われたら調査、撤去の決定は患者の意見が大きい。医療経済は考えない。この有害性の決定は多くの証拠から決定される。モニターシステムがあればさらに早くできる。仮説を設定して証明することである。決定は 1.時期を限った中止処置であり、疑いが晴れたら早くその情報を公布し、使用を再開できるようにする。3.有害とわかったら製薬関係者は被害者に補償をする。有害の検証は、臨床知見だけでなく、その診断の検証が必要である。

人体実験では、関連の強さ、首尾一貫性、時間性、グラジエント（傾向）、疫学的特性、特異性、類似性などから意思決定をする。こうした調査にはいろいろなバイアスがあるので、比較する対照との差をできるだけ少なくする。各種のバイアスがある。Berkson バイアス(比較群で入院歴のある比率の差)、Neyman バイアス(薬剤曝露歴の相違)、Volunteer バイアス(非ボランティアとの差)、Popularity バイアス(病気の情報量の差)、情報bias、診断バイアス、曝露バイアス、回想バイアス、家族情報バイアス、などがある。これらは対象選択時と情報収集時で異なる。バイアスは患者対照研究とコホート研究で異なる。因果関係の決定はコホート研究による検証によるほうがよい。

最後に法的な決定があるが、これは科学的な研究の結果を踏まえてなされる。証拠不十分、隠し、虚構により無視されることもあり、製薬会社が保障できるかどうかにも問題がある。薬の撤去に適用されるのがこの場合は良いと思う。

Lasagna L. (米、ロチェスター大)は薬の副反応の量的評価、現状と将来と題し、過去にいろいろの薬害があり、それぞれに特有の理由があった。新しい、よい薬は人々が望んでおり、完全な副反応の除去はできないので、可能な限りの努力が必要である。それには、報告された文献を適切に選択、分析する。また何時までさかのぼればよいかを判断し、患者は何種類の薬剤をのんでいたかとか、薬害の証拠は何か、観察者で結果が異なるとか、薬害情報の信頼性、比較対照をどう選ぶか、副作用は予防可能かを慎重に論議する。

問題の薬剤は使用目的に限定し、適切な報告書を限定して検討する。研究は対照の選定、査定方法の選択、現状に沿った薬害実験 長期 経過後の副反応、処方の内容のチェック、利害の研究などをおこなうと、原則論をのべた。

Hammond K.R.は「薬剤の開発と規制に関する事実と真価の調整」と題し、私は医師でも薬剤師でも統計学者でもない。薬剤販売の市場政策の専門家である。政策決定に就いて話す。特に科学性と政策の関連である。薬剤問題は善悪の闘争の中に発展した。それで科学的な情報を薬剤の開発と規制の政策形成に効果的な方法はないかと考えたが、なかった。

解決は弁護士とジャーナリストが握っているようで、力で決まる。それで科学者は、その技術を社会的な問題解決に向けて用い、より合理的な政策決定に持ち込む努力が必要である。薬害の問題はよいテーマではないのは、人を傷つける面があるからである。

妥当な解決を見た1例を示めよう。1975年米国のある町であまり愉快でない問題の解決を頼まれた。それは警官が持つピストルの弾先の角度の決定である。弾先が鋭ければ犯人を傷害して逮捕率が上がる。鈍ければ逮捕率が低下するが、犯人の傷害は軽い。どうすればよいかとのことで、委員会では決定できなかった事項である。薬剤の副反応も同じである。どこで決定するか。我々は安全性で効率が高いのも目標とし、科学的な検証を試みた。実際に弾先の角度を変えて人の傷害の程度を推定し、また逮捕率の推定曲線を描かせた。両曲線が交わった点が最善とし、弾先の角度を決めた。つまり最小の傷害で最大の逮捕率をあげる角度である。このように科学的調査と政策決定を結びつけ薬害問題を解決する方法もあると述べ、拍手を浴びた。この後、薬害の検証と販売停止などの処置に就いての原則、調査方法、決定の方法に就いて論議された。座長のLasagnaは政策決定には多くの情報を集めて総合的になされねばならず、人体実験はなされてはいけなく、また販売中止を決めても早期の調査で解除することも必要である。そう考えれば日本のキノホルムの社会からの除去は実験的に意義があると思われると結んだ。

—このシンポジウムのかなりの部分が、原則論であり、教育的であり、格調が高かったと思います。しかし日本のスモン研究の欠点を強調したいような面があります。製薬会社がスポンサーであれば仕方ありません。しかし、日本の研究レベルが低いという思い込みもあるようでした。疫学を選んだのも日本の疫学研究の遅れを指摘しようとする内容も多かったようにも感じます。

A： 欧米人は理論というか、総論を重視します。検証は演繹的か、帰納的に進めるよう習慣付けられています。日本では原理はわかっているならば省略し、肝心な部分だけ発表するという傾向があります。事実と因果関係の発表が優先し、基礎的方法など周知の理論は省いたことも、原因だったかもしれません。しか

し説得する証拠が多過ぎるので、結果だけが前に出たのです。証拠が少なければ理論も必要だったと思います。お聞きのように、反対を考えていた出席者も、最後はの日本側の検証を認める発言に変わりました。ある外国の出席者は後で、「このシンポジウムは法廷論争のようでした。それでも日本はうまくしのぎましたね」と勝利を祝うかのように洩らされました。利害が絡み合う論争であり、真剣勝負のような雰囲気があったのです。私共は、スモン病因説は間違っていない、正当な方法で検証したと思っているので、原則論で疑われるのは心外でした。それよりも具体的な方法論を論議してほしかったのです。重松座長はその点について、非常に巧妙に論議を取り仕切ってくださいだったのでその手腕に感心しました。日本人には少ないタレントです。あまりにも常識はずれの反論には困りました。裁判を控えて、何とか有利に乗り切りたい製薬会社の思いがかかっているのでしょう。ただ、科学的論争の場であり、非常識な発言は学者の立場に影響するので、発言する側も苦しかったと思います。西欧社会というか国際論争のやり方は厳しいと思いました。最後は出席者の大部分が、キノホルム原因説を理解され、製薬会社側もこれまでとあきらめたと聞いております。緊張で息苦しい会議でした。

なお、このシンポジウムには重松座長の配慮で、ベテランの3人の同時通訳者が参加しており、日本側は日本語で十分論争できたのです。同時通訳のありがたさを深く感じました。最後に、研究は完全性が必要とか、裁判の進行には妥協もありうるなどを示唆する発言があったことも記憶しておく必要があります。

—薬物は世界的に利用されるので、今後も国際的な論争は避けられませんね。利害をめぐっての科学論争は、これまでの討論とは質が違い、いろいろ考えさせられます。

A： この会議がすんで、キノホルム学説が日本で公式に承認され、患者訴訟が進展して、患者の保障が決まるのです。スモン研究班は1980年代から病因研究から医療システム、治療、病態病理、情報に関する研究班となり、リハビリテーションが主体になります。

—スモン裁判は順調にいったのですか。

A： そうは行きませんでした。製薬会社側はウイルス病因説をくりかえし強調し、薬剤副作用を認めませんでした。日本では殆どの研究者はキノホルム説を認めましたが、一部はウイルス説を捧持して反対しました。製薬側ではハワ

イ・シンポジウムの結果を無視して、スモン多発は大部分日本特有の要因と主張、ウイルス説もとりあげ、キノホルム冤罪説を主張しました。これに対し、患者側の証人として出廷したスーデンのオッレ・ハンセン医師はキノホルムの副作用を自験例でしめし、しかも製薬会社の対応の不誠実さを証言されました。欧州でも多く被害者があるのに、会社側は繰り返し無視した。小児の治療後に特有の神経障害、視神経障害については製薬会社にくりかえし警告、説明と対策を求めたのに誠実な返答はなく、欧州の一部の国々で製薬会社の製品ボイコット運動が始まった。製薬会社側は種々の手段で対抗したが、営業成績は年々低下し、1976年、ついに製薬会社は日本の裁判所に和解を要請した。しかし全面的な謝罪ではなく自己弁護に満ちた提案であった。患者側は問題ありとして回答を保留した。1977年、東京裁判所は、キノホルムの薬害と日本政府の責任を認め、サリドマイドの悲劇に似た事件として断じ、その上で和解案を提示した。それには「残された患者の苦悩は到底放置できない。スモンの原因はキノホルムであり、社会的に作られた病である。解決は製薬会社にあるが、国にも責任があり、共同して患者救済の責めに任ずるというものである。国の製造許可責任は製薬企業の行為の免罪符にはなりえない。企業に責任の認識がなければ今後の薬害防止もまたありえない。」と付言されている。そして和解案は十分なものではないが、これにより発展的な話し合いを期待するとあった。裁判は勝利か、敗北かで終わるが、医学的証拠は100%の勝利をうる程完全な解答を見つけるにはおびただしい時間を要する。このままでは裁判は長引き、患者はさらに苦痛を耐えねばならないので、和解が現実的と判断されたのであろう。疫学的証拠は蓋然性を論ずるので、決定論中心の裁判では重視されないことも付け加えたい。論議の末だったと思うが、患者側も和解を受け入れ、製薬会社も同意して、同年10月第一次和解案が成立し、1978年3月、最初の判決が金澤地方裁判所であった。製造元のチバガイギー社からは謝罪文が届いただけであった。そのほかいくつかの地域でのスモン訴訟は順次和解で決着した。

なお、この訴訟終了後もキノホルムは開発地上国に販売し続けられたのであった。スエーデンでは1977年、チバガイギー製薬製品のボイコット運動がつづき、その効果もあり、売り上げは低下し、WHOでもこの薬剤の有害性から撤去に就いての要請が論議された。内容を知って常識を逸すると判断されたようである。やがてキノホルムの販売を停止する。こうした実情はハンソン著の「チバガイギーの内幕、薬害の構造」に詳しいので省略する。

—世界に冠たるスイスの製薬会社で起こったとは考えられないことですね。さ

て、最初に紹介されたハーバード大学の論文は日本のスモン研究は意味のない教訓だったというのですが、何を非難しているのですか。

A: ハワイの前述のシンポジウムで pallis や Meade の主張を基礎にしたもので、スモンの診断基準はおかしい、キノホルムの毒性研究も不十分、量と反応の関係は認められない、日本人だけが多発し、他国ではまれであり、これは日本に多い環境汚染、職業性有毒物質曝露、ビタミンなど栄養障害に起因する。定義が不明な病の病因を論議するのもおかしい。日本の検証はおかしい。薬は安全性、効果で承認され、適切な使用が進められている。またこの薬は認知症に有効で再び世に出ようとしている。日本の経験から学ぶものは何もないという結語である。すべてすでに答えが出ている内容である。今さらの感があるが、はじめて読めば信用するかも知れません。第三者から依頼された感がしないこともありません。

—理解に苦しむ学位論文ですね。

A: 重松も発言しているように、研究の始め、1967～69年には殆どの研究者が pallis や Meade と同様の考えを持っていた。研究が進むにつれて、事実が明らかになって、考えが変わってきたのです。それを読み落としては研究を展望、総括したことになりません。結核症でもはじめは非常に多くの症候群に分かれており、別々の原因と考えられていたのです。有名なウイルヒョウでもわからず、コッホの結核菌に基づいた考察で一気に解決しました。黴毒も生涯の経過がわかって一元的に理解できました。症候だけでは原因が分からない歴史がありました。

—独立疾患かどうかというのは多くの証拠と洞察が必要ですね。さて認知症の問題はどうなったのですか。

A: 認知症の研究者はその報告を知っていましたが、日本ではスモンを知っているだけ警戒的のようです。現在どうなっているかはっきり知りませんが。関連して、個人的な経験からの推測ですが、胃腸症状を持つものがキノホルムをのむと直後になにか安らぎに似た安堵感があります。私も服用してそう感じました。何か効くという感じでした。それはキノホルムが胃の筋肉を弛緩させるからと伺いました。筋の弛緩は強い反応で、局所と共に中枢にも関係します。継続すると神経系が傷害されるわけです。認知症患者に長期投与すれば、必ずひどい服反応が発生する恐れがあります。患者がそうした服反応を早期に訴えることができるでしょうか。悲劇がまた再現されると思います。

—この事件を機に、薬害の予防に政策、制度はいろいろ変わったのですね。

A： 基本的に変まりました。薬害に対するモニター制度も近代化し、薬害も早期に把握できるようになりました。薬剤の使用許可が厳重になり、市販後のサーベイランスも義務付けられました。それに患者救済制度が充実しました。スモンについては経済的な生活保障とともに、生涯にわたる治療、介護、健康管理体制が法的制度の基に作られました。日本のスモン対策事業は初めての政策でありながら、世界の範となるものです。そのスモンの研究と治療看護に尽くした神経内科医の安藤一也君がつい先年急逝いたしました。30余年にわたり尽力しましたが、基本的に軽快しない患者の対策に悩んでおりました。「一人も患者をださなかったが、病因は発見できず、せめて治療法を開発できれば」といっておりました。

引用文献

Gent,M, Shigematu,I eds: Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses

— S.M.O.N. and Other Examples McMaster University Library Press, Hamilton,

Ontario, Canada 1978

Doshi, P.N.:The Lost Lessons of SMON The Committee on Regional Studies – Esat Asia in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Arts in the subject of Regional Studies –East Asia, Harvard University, Cambridge, Mass, April 27, 2006

Special Issues of the Japanese J of Medical Science & Biology 1975 vol.28, supplement : Reviews on SMON 1~293, NIH Japan Tokyo Sobue I, Tamura Z with Ando,K.eds: History and Review of SMON Research Study Project of the SMON Research Committee supported by a Japanese Ministry of Health and Welfare Research Grant, 1962-84

高崎 浩：腹部症状を伴う脳脊髄炎症 医学書院 1967

最新医学特集： SMON（腹部症状を伴う脳脊髄炎）： 最新医学 24：(12) 2390~2523 昭和44年12月 別冊、最新医学社 1969

祖父江逸郎・安藤一也編：スモン研究の経緯とその解析 厚生省特定疾患スモン調査研究班 昭和59年度研究業績別冊 1985 医歯薬出版

安藤一也編： スモン研究の回顧—1992年8月座談会の記録—(平成4年度研究報告者補遺)厚生省特定疾患スモン研究班 平成5年

オッレ・ハンセン著、斉藤正美訳 チバガイギーの内幕 薬害の構造 青木書店 東京1989, (Olle Hansson : Inside Chiba-Geigy Universitetsforlaget Oslo 1988)

厚生省スモン調査研究協議会研究報告者 昭和40～42年

厚生省特定疾患疫学調査協議会、全国疫学調査報告書 一次調査分 2次調査分

厚生省特定疾患スモン研究調査研究班研究報告 昭和48年～平成4年度研究報告 1973～1992、

名古屋市衛生局： 名古屋市における SMON 調査結果 第2報 昭和45年3月

小長谷正明：スモン—薬害の原点 医療63：227～234 国立医療学会 2009

スモン連絡協議会・スモン全国会議：薬害スモンと人権、平成8年1月

(名古屋大学名誉教授、愛知県がんセンター名誉総長)